

QUAND DOIT-ON RÉSÉQUER LES MÉTASTASES HÉPATIQUES D'UN CANCER COLORECTAL ?

C. HONORÉ (1), O. DETRY (1), A. DEROOVER (1), P. PIRONT (2), M. POLUS (2), P. HONORÉ (1), M. MEURISSE (1)

RÉSUMÉ : Le cancer colorectal représente en Belgique environ 6.000 nouveaux cas par an. 50 % de ces patients développeront des métastases hépatiques. La résection reste la seule chance de survie à long terme et doit être considérée comme le but à atteindre dès le début de la prise en charge. Elle est le fruit d'une concertation multidisciplinaire et d'une approche globale de la maladie. Elle est rarement réalisable d'emblée, mais il existe de nombreuses techniques permettant d'y arriver *in fine*. Aujourd'hui, les critères de résecabilité sont exclusivement d'ordre technique et la présence de facteurs de mauvais pronostic ainsi que de métastases extra-hépatiques ne doit pas contre-indiquer une résection. Cette résecabilité doit être estimée par un chirurgien compétent en chirurgie hépatobiliaire et doit être proposée à tous les patients, quel que soit leur âge, si leur index de performance est satisfaisant.

MOTS-CLÉS : *Revue - Métastase - Cancer colorectal - Hépatectomie*

INTRODUCTION

Le cancer colorectal représente en Belgique environ 6.000 nouveaux cas par an. Il s'agit du cancer digestif le plus fréquent des deux sexes confondus. Il arrive en troisième position chez l'homme après le cancer du poumon et de la prostate et en deuxième position chez la femme après le cancer du sein. Son pronostic dépend de l'envahissement, mais la survie globale à 5 ans, tous stades confondus, est comprise entre 40 et 50 %. Des métastases hépatiques seront découvertes chez 50% des patients (25% synchrones et 25% métachrones dans les 5 ans) et leur traitement nécessite une approche singulière.

POURQUOI FAUT-IL RÉSÉQUER LES MÉTASTASES D'UN CANCER COLORECTAL ?

Il existe une grande hétérogénéité au sein des patients souffrant d'un cancer colorectal métastatique. Il faut donc distinguer plusieurs catégories de maladie métastatique hépatique dont le traitement et le pronostic sont très différents.

Tout d'abord, les patients jugés résecables d'emblée (environ 10% des cas) chez qui une résection complète permet une survie globale à 5 ans comprise entre 40 et 48 %. Ce bénéfice de

WHEN SHOULD WE RESECT COLORECTAL LIVER METASTASES ?

SUMMARY : 6000 new cases of colorectal cancer are diagnosed each year in Belgium. 50% of these patients shall develop liver metastasis. Resection remains the only chance of long term survival and must be considered as an endpoint from the beginning of the treatment. It is the result of a multidisciplinary discussion and a global approach of the disease. It is rarely directly feasible, but there are many techniques which may make it achievable in the end. Today, resection criteria are exclusively technical and neither bad prognosis factors, nor the presence of extra-hepatic metastases should exclude liver resection. This resecability must be assessed by a confirmed hepatobiliary surgeon and must be proposed to all patients whatever their age as long as their global status is good.

KEYWORDS : *Review - Metastasis - Colorectal cancer - Hepatectomy*

survie se retrouve également à très long terme avec une survie globale à 10 ans de 25% (1).

Ensuite, viennent les patients jugés irrésécables, qui représentent environ 90% des patients métastatiques. Quand ils sont traités par chimiothérapie seule, malgré une efficacité croissante des régimes de chimiothérapie en termes de réponse et de survie médiane, leur pronostic à long terme est très sombre avec une survie globale ne dépassant pas 3% à 5 ans (2).

Au sein de cette catégorie de patients irrésécables, il existe un sous-groupe de patients (environ 30%) qui peuvent être rendus résecables par un traitement approprié et qui, lorsqu'ils sont complètement réséqués, bénéficient d'une survie globale de 35% à 5 ans (3).

Ces chiffres démontrent irréfutablement que seule la résection chirurgicale (d'emblée ou après traitement néo-adjuvant) offre une possibilité de guérison et que tout doit donc être mis en œuvre pour en faire bénéficier le patient.

QUI DOIT ÊTRE RÉSÉQUÉ ?

On a longtemps cru que la résecabilité devait être strictement limitée à une maladie métastatique exclusivement hépatique, avec un nombre limité de nodules.

Aujourd'hui, on doit considérer que dès qu'une hépatectomie est techniquement réalisable en emportant l'ensemble du tissu tumoral, elle doit être réalisée, car on observe un net bénéfice de survie même en cas de maladie très avancée. L'irrésécabilité ne dépend donc plus des caractéristiques tumorales, mais exclusivement de critères techniques : la nécessité d'une résection

(1) Service de Chirurgie Abdominale, Sénologique, Endocrinienne et de Transplantation, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Service de Gastro-Entérologie-Hépatologie, CHU Sart Tilman, Liège.

hépatique de plus de 70 % de foie fonctionnel, une atteinte des 3 veines sus-hépatiques (sans reconstruction vasculaire possible), une insuffisance hépatocellulaire sévère (cirrhose Child B ou C), une altération de l'état général (statut OMS 3 ou 4), ou encore des métastases extra-hépatiques irrésécables (4-5).

EN CAS DE MÉTASTASES EXTRA-HÉPATIQUES ASSOCIÉES

Les plus fréquentes sont les métastases pulmonaires qui, lorsqu'elles sont réséquées, permettent une survie globale à 5 ans comprise entre 20 et 31% (6-7). Certaines équipes utilisent, avec une efficacité équivalente à la chirurgie, la radiofréquence pour traiter les lésions profondes de moins de 3 centimètres afin d'éviter une résection du parenchyme pulmonaire sain adjacent (8). Classiquement, la résection pulmonaire est réalisée 2 à 3 mois après l'exérèse hépatique (Recommandations 2007 de la Fédération Française de Cancérologie Digestive - FFCD).

Les métastases ovariennes isolées d'un cancer colorectal sont une excellente indication d'ovariectomie bilatérale, car le bénéfice de survie est au moins aussi bon que celui d'une résection complète de métastases hépatiques. Cette résection doit également être proposée en cas de métastases extra-ovariennes non résécables compte tenu de la chimiorésistance de cette localisation particulière (9).

Les autres sites métastatiques (cérébrales, surrenaliennes, osseuses) sont moins fréquemment accessibles à une résection, mais à partir du moment où la maladie métastatique est complètement résécable, l'hépatectomie doit être envisagée (10). Une radiothérapie post-opératoire est recommandée après résection de métastase cérébrale.

EN CAS DE CARCINOSE PÉRITONÉALE ASSOCIÉE

Le principe de la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) est de traiter la maladie macroscopique péritonéale par une résection et la maladie microscopique résiduelle par une chimiothérapie locale. Associée à la résection hépatique limitée mais complète, elle permet d'obtenir une survie à 5 ans de 50 %. Ce traitement ne doit pas être proposé si la résection hépatique envisagée dépasse 3 segments, car les résultats à long terme sont grevés d'une mortalité péri-opératoire rédhibitoire (11-12).

EN CAS DE MÉTASTASES GANGLIONNAIRES ASSOCIÉES

Des données récentes rapportent qu'une résection hépatique en cas de métastases gan-

glionnaires permet une survie à 5 ans de 25% s'il s'agit d'adénopathies pédiculaires, de 0% en cas d'adénopathies coeliaques ou lombo-aortiques. De plus, même si la survie à 5 ans n'est pas bonne en cas d'envahissement ganglionnaire au-delà du pédicule hépatique, la médiane de survie est plus importante dans le groupe de patients réséqués que dans le groupe où les adénopathies ont contre-indiqué le geste chirurgical qui était techniquement réalisable (référence en cours de publication).

EN CAS DE PROGRESSION SOUS CHIMIOTHÉRAPIE

Il s'agit d'une situation particulière où quand la chirurgie est réalisée, les résultats sont mauvais (8% de survie à 5 ans) et c'est le seul cas où la chirurgie doit être différée et remplacée par un autre régime de chimiothérapie afin de contrôler la progression tumorale. Une fois la maladie stabilisée, la résection pourra être proposée (13).

COMMENT RENDRE RÉSECABLES DES MÉTASTASES INITIALEMENT IRRÉSECABLES ?

Les critères d'irrésécabilité ainsi définis, le principe des traitements néo-adjuvants visant à rendre résécable une maladie métastatique est d'agir sur ces différents points pour permettre une exérèse tumorale complète.

CHIMIOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE

Les chimiothérapies systémiques sont de plus en plus efficaces avec un taux de réponse qui atteint 60% pour les régimes les plus intensifs (FOLFOXIRI), ce qui diminue suffisamment le volume tumoral pour permettre une exérèse tumorale dans 36% des cas initialement irrésécables. Elles constituent, en outre, un test thérapeutique permettant d'éviter d'opérer un patient en progression tumorale (14, 15).

CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE HÉPATIQUE

L'administration de chimiothérapie par l'artère hépatique propre au moyen d'un cathéter implanté chirurgicalement ou radiologiquement semble très prometteur dans le but d'obtenir une résécabilité en première ou deuxième ligne (16-18).

CHIMIOTHÉRAPIE CHRONOMODULÉE

Certaines équipes ont démontré un bénéfice lors de l'administration d'une chimiothérapie en fonction du rythme circadien. Cette attitude reste controversée (19, 20).

THÉRAPIES CIBLÉES

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), entraînant une inhibition de la prolifération cellulaire et une stimulation de la mort cellulaire. Il peut être efficacement utilisé en première ligne pour permettre d'obtenir une résecabilité, mais aussi en deuxième ligne, en cas de progression tumorale sous chimiothérapie conventionnelle (21).

Le Bevacizumab est un autre anticorps monoclonal, dirigé contre le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), qui peut être utilisé dans le même but (1).

RADIOFRÉQUENCE

La destruction per-opératoire par radiofréquence des lésions profondes, de moins de 3 cm, situées à plus de 1 cm des voies biliaires et à distance des gros vaisseaux, permet d'élargir les possibilités de résection complète en évitant de réséquer le parenchyme hépatique sain adjacent. (22-24).

EMBOUSATION PORTALE PRÉ-OPÉRATOIRE

Si l'hépatectomie envisagée laisse un volume de foie fonctionnel résiduel estimé par volumétrie scannographique inférieur à 30% (40% en cas de chimiothérapie intensive pré-opératoire), une embolisation portale du foie à réséquer permet une hypertrophie réactionnelle du futur foie restant et empêche ainsi l'insuffisance hépatique post-opératoire, liée à un trop petit foie restant. On patiente 5 à 6 semaines entre l'embolisation et l'hépatectomie, période pendant laquelle la chimiothérapie peut être continuée pour éviter une progression tumorale intercurrente. En cas de métastases dans le futur foie restant, et compte tenu du risque de progression tumorale dans le secteur non embolisé, une exérèse chirurgicale ou un traitement par radiofréquence de ces lésions sont conseillés (25).

CHIRURGIE HÉPATIQUE PREMIÈRE

Certaines équipes argumentent que le pronostic vital de la maladie métastatique colorectale est lié aux métastases hépatiques et que leur progression pendant le traitement de la tumeur primitive empêche toute résection et donc toute guérison. Les résultats initiaux de cette approche semblent encourageants avec un net bénéfice de survie à 5 ans (26).

CHIRURGIE HÉPATIQUE EN 2 TEMPS

Le principe de cette approche est de réaliser 2 hépatectomies successives et de profiter de la régénération naturelle du foie entre les 2 temps pour obtenir une éradication tumorale sans risquer une insuffisance hépatocellulaire post-opératoire. L'objectif du premier temps est de rendre le second curatif, il consiste en un «nettoyage» du lobe hépatique le moins envahi, associé ou non à une embolisation portale du lobe controlatéral. Le deuxième temps consiste en une résection de ce lobe controlatéral 6 semaines plus tard. Une chimiothérapie systémique est d'habitude débutée 3 semaines après le premier temps pour éviter toute progression tumorale entre les 2 temps (27).

REPLACEMENT DE LA VCI ET DES VSH

Le remplacement de la veine cave et/ou des veines sus-hépatiques, rendu nécessaire par un contact intime ou un envahissement tumoral, est techniquement difficile, nécessite un matériel adapté (exclusion vasculaire totale du foie, refroidissement et circulation extra-corporelle), mais permet une survie globale à 5 ans équivalente à une résection sans remplacement vasculaire (38,3%). Cette chirurgie reste réservée à des centres «expérimentés» (28, 29).

QUAND FAUT-IL RÉSEQUER ?

La durée de la chimiothérapie néo-adjuvante doit être la plus courte possible et la résection doit être envisagée dès qu'elle est techniquement réalisable.

Les risques d'une chimiothérapie prolongée sont au nombre de trois :

- L'apparition d'une progression sous chimiothérapie contre-indiquant la chirurgie et imposant un changement de régime thérapeutique (avec un pourcentage de réponse moindre, ce qui diminue les chances du patient d'être opéré et guéri) (13).

- Le risque de disparition radiologique des métastases hépatiques qui n'est qu'exceptionnellement synonyme de réponse histologique complète et qui rend la résection complète ultérieure incertaine. Il est recommandé dans cette situation que la résection hépatique intéresse le site initial de la lésion disparue au risque de voir apparaître une récurrence dans plus de 85% des cas (30).

- Le risque d'hépatotoxicité (lésions de fibrose, de stéatose, de stéatohépatite, lésions vasculaires, Sinusoidal Occlusive Syndrom) dont la valeur pronostique est encore incertaine,

mais qui semble accentuer la mortalité post-opératoire (31-33).

La plupart des équipes préconisent donc une surveillance scannographique tous les 2 mois afin de ne pas perdre la fenêtre thérapeutique optimale, ce qui implique une étroite collaboration entre oncologues et chirurgiens. Le délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la chirurgie est de 3 semaines en cas de chimiothérapie conventionnelle et de 5 semaines en cas de thérapie ciblée associée.

QUI DOIT LES RÉSÉQUER ?

Il n'existe pas en Belgique de compétence officielle en chirurgie hépatobiliaire et légalement tout chirurgien est autorisé à réaliser une résection hépatique. Afin d'assurer aux patients une haute qualité de soins, la Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD) a défini 2 types de résécabilité en fonction de leur difficulté technique et a recommandé que les résections de type 1 soient effectuées dans n'importe quel centre, mais que les résections de type 2 soient réservées aux centres «expérimentés» (34).

- Résécabilité de type 1 : résection évidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme hépatique fonctionnel résiduel).

- Résécabilité de type 2 : résection possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale, exclusion vasculaire totale, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire, embolisation portale pré-opératoire).

JUSQU'À QUEL ÂGE DOIT-ON PROPOSER UNE CHIRURGIE DE RÉSECTION HÉPATIQUE ?

En 2010, 9% de la population belge aura plus de 75 ans et 2,5% plus de 85 ans.

Le vieillissement de la population exige que nous lui accordions une approche scientifique et que nous passions au-delà des *a priori*. Soumis à la mortalité observée en 2003 en Belgique, les hommes ont une espérance de vie de 75,85 ans; les femmes de 81,69 ans (Source Service Démographie de la DG Statistique du SPF Economie Juillet 2005). Il existe de plus en plus d'études concernant la chirurgie des métastases hépatiques de cancer colorectal réalisée chez le septuagénaire, qui montrent une survie globale statistiquement comparable aux patients de moins de 70 ans (35% *versus* 43%) (la seule différence significative est une morbidité péri-

opératoire accrue liée aux pathologies médicales). L'âge seul n'est donc plus un critère de sélection exclusif et, à l'instar d'une décision de chimiothérapie, la décision chirurgicale chez le patient âgé de plus de 75 ans doit être posée après évaluation gériatrique globale incluant le niveau de dépendance du patient et ses comorbidités associées (35).

CONCLUSIONS

La chirurgie en cas de métastases hépatiques d'un cancer colorectal est le but à atteindre, car elle seule permet d'offrir au patient une survie à long terme, voire une guérison chez certains. Il existe de nombreux moyens permettant à un patient de bénéficier d'une résection initialement irréalisable. Ils doivent être intégrés dans une approche globale de la maladie et être le fruit d'une prise en charge multidisciplinaire avec la résection comme but défini dès le départ.

Les critères de résécabilité sont exclusivement d'ordre technique et la résection doit être réalisée dès qu'elle est possible. La présence de facteurs de mauvais pronostic ne doit pas contre-indiquer la résection. Cette résécabilité doit être estimée par un chirurgien compétent en chirurgie hépatobiliaire et doit être proposée à tous les patients, quel que soit leur âge, si leur index de performance est satisfaisant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wicherts DA, de Haas RJ, Adam R.— Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent. *Eur J Surg Oncol*, 2007, **33**, S42-51.
2. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al.— Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*, 1999, **10**, 663-669.
3. Adam R, Vibert E, Pitombo M.— Induction chemotherapy and surgery of colorectal liver metastases. *Bull Cancer*, 2006, **93**, 1, S45-49.
4. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J.— Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 8490-8499.
5. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, et al.— Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*, 2006, **13**, 1271-1280. Epub, 2006.
6. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, et al.— Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg*, 2007, **205**, 231-238.
7. Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K.— Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 2004, **91**, 112-120.

8. Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, et al.—Radiofrequency ablation for the treatment of unresectable lung metastases in patients with colorectal cancer : a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, **18**, 393-398.
9. Erroi F, Scarpa M, Angriman I, et al.— Ovarian metastasis from colorectal cancer : prognostic value of radical oophorectomy. *J Surg Oncol*, 2007, **96**, 113-117.
10. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al.— Hepatic and extrahepatic colorectal metastases : when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol*, 2005, **12**, 900-909.
11. Elias D, Pocard M, Goere D.— HIPEC with oxaliplatin in the treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Cancer Treat Res*, 2007, **134**, 303-318.
12. Elias D, Benizri E, Pocard M, et al.— Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2006, **32**, 632-636.
13. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al.— Tumor progression while on chemotherapy : a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*, 2004, **240**, 1052-1061; discussion 1061-1064.
14. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al.— Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1670-1676.
15. Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al.— Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2006, **13**, 58-65.
16. Boige V, Malka D, Elias D, et al.— Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol*, 2008, **15**, 219-226.
17. Elias D, Goere D, Boige V, et al.— Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol*, 2007, **14**, 3188-3194. Epub, 2007.
18. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.— Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 4881-4887. Epub, 2005.
19. Eriguchi M, Levi F, Hisa T, et al.— Chronotherapy for cancer. *Biomed Pharmacother*, 2003, **57**, 92s-95s.
20. Lévi F, Focan C, Karaboué A, et al.— Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, **59**, 1015-1035. Epub, 2007.
21. Adam R, Aloia T, Lévi F, et al.— Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 4593-4602.
22. Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM.— Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol*, 2002, **29**, 168-182.
23. Elias D, Santoro R, Ouellet JF, et al.— Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. *Hepatogastroenterol*, 2004, **51**, 1788-1791.
24. Elias D, Baton O, Sideris L, et al.— Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol*, 2004, **11**, 500-505.
25. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al.— Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 2000, **231**, 480-486.
26. Mentha G, Majno PE, Andres A, et al.— Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*, 2006, **93**, 872-878.
27. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al.— Two-stage Hepatectomy Approach for Initially Unresectable Colorectal Hepatic Metastases. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007, **16**, 525-536.
28. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, et al.— Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg*, 2006, **244**, 80-88. Erratum in : *Ann Surg*, 2007, **245**.
29. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, et al.— In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg*, 2005, **241**, 277-285.
30. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al.— Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3939-3945.
31. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al.— Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 2065-2072.
32. Aloia T, Sebah M, Plasse M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4983-4990.
33. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al.— Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2007, **94**, 274-286. Review. PMID : 17315288 (PubMed - indexed for MEDLINE)
34. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, et al.— Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg*, 2003, **90**, 1131-1136.
35. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, et al.— Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? *Clin Transl Oncol*, 2007, **9**, 392-400.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Honoré, Service de Chirurgie Abdominale, Sénologie, Endocrine et de Transplantation, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.