

Chirurgie des métastases hépatiques

A. Schnider, U. Metzger

Introduction

La chirurgie des métastases hépatiques a une place bien établie, surtout dans le traitement des métastases du carcinome colorectal, raison pour laquelle ce sujet est discuté en détail.

Les métastases hépatiques du carcinome colorectal surviennent dans 20–30% des cas. En Suisse, nous comptons 4000 nouveaux cas de maladie par an, ce qui fait qu'il faut s'attendre à avoir 800–1200 nouveaux patients porteurs de métastases hépatiques d'un carcinome colorectal. En fonction du système de drainage veineux porte, la métastatisation hémotogène se fait d'abord dans le foie, sauf pour le carcinome rectal bas situé, qui envoie ses métastases aussi dans le poumon. Dans le carcinome colorectal à un stade avancé, la moitié des patients a une métastase hépatique isolée.

Pour les patients ayant des métastases hépatiques, la chirurgie est actuellement la seule possibilité de guérison. La survie moyenne avec métastases hépatiques sans traitement est de 12–18 mois, et elle peut être prolongée de 6–12 mois environ par la chimiothérapie systémique. Seule la chirurgie permet d'obtenir une survie à 5 ans de 20–40% (tableaux 2 et 3).

Grâce aux progrès de la médecine intensive et des techniques chirurgicales, la morbidité a pu être abaissée en dessous de 25% et la létalité en dessous de 5%. Mais il est indispensable de bien poser l'indication à la résection, et de ne pas hospitaliser inutilement les patients pour leur voler ce qu'il leur reste à vivre, quantitativement et qualitativement.

Staging

Si des métastases hépatiques sont apparues, il s'agit d'exclure une récurrence locorégionale par colonoscopie et TC abdominale. La radiographie thoracique s'est avérée suffisante pour la recherche des métastases pulmonaires, ce qu'ont démontré plusieurs études [11, 14]. Mais pour les importantes résections hépatiques, nous demandons quand même une TC thoracique, du fait qu'une résection de métastases pulmonaires n'est pas une contre-indication à une résection hépatique, dans le même temps opératoire ou ultérieurement [15, 16]. Une TC du crâne et une scintigraphie osseuse ne doivent être demandées que si la clinique l'impose. En plus du diagnostic de la tumeur primitive,

l'endosonographie rectale fait preuve de son intérêt dans le diagnostic des récurrences après résection transanale et anastomoses profondes. La laparoscopie, avec ultrasons laparoscopiques, ne sert pas qu'à la détection d'autres métastases hépatiques, mais elle améliore encore le traitement chirurgical en fonction des structures anatomiques dans 10–30% des cas [17]. Dans son étude prospective, Rahusen [18] a montré que sur la base du résultat de la laparoscopie chez 47 patients, il avait été impossible de procéder à une résection des métastases hépatiques chez 18 patients (38%). Le PET-scan en est encore au stade d'évaluation, et prendra bientôt sa place dans la cascade du staging, et probablement aussi dans la recherche des métastases à distance [19].

Systèmes de scoring et indication à la résection

Quels sont les patients qui profitent de la chirurgie hépatique? Plusieurs facteurs de risque ont été analysés dans plusieurs études [1, 3, 8, 20–25]: le nombre des métastases, leur diamètre, leur localisation, le stade de la tumeur primitive, l'intervalle de sécurité après résection, l'importance de la résection, le délai avant l'apparition des métastases, le sexe, l'âge, les transfusions sanguines et le CEA. Leur importance clinique est très variable. Seul un CEA normal après un CEA augmenté en préopératoire semble toujours avoir une importance statistique et clinique comme facteur d'évolution et de pronostic [22, 26]. L'indication, ou la contre-indication à la résection, ne doit jamais être posée sur la base d'un seul facteur pronostique.

Le groupe de Nordlinger, avec les données (n = 1568) de l'Association Française de Chirurgie (AFC), a élaboré un système de scoring utilisable pour les récurrences et la survie de patients ayant des métastases hépatiques d'un carcinome colorectal [27] (figure 1).

Cette association a procédé à une analyse rétrospective multi- et univariante des données de son étude multicentrique pour mettre au point un score applicable en préopératoire. Trois facteurs de risque se sont avérés indépendants à l'analyse multivariante:

- infiltration des séreuses
- envahissement ganglionnaire par la tumeur primitive

Chirurgische Klinik,
Stadtpital Triemli, Zurich

Correspondance:
Dr Annelies Schnider
Département de Chirurgie
Stadtpital Triemli
Birmensdorferstr. 497
CH-8063 Zurich

- distance de sécurité pour la résection de métastases hépatiques <1 cm.

Avec ces paramètres, et 4 autres, ce groupe a développé un système de scoring permettant d'estimer le risque en préopératoire sur la base du diagnostic préopératoire (figure 1). La survie moyenne à 2 ans est de 43% dans le groupe à haut risque, de 60% dans le groupe à risque moyen et de 79% dans le groupe à faible risque. Cette étude a également montré que la présence de métastases dans les deux lobes hépatiques n'est pas un facteur pronostique significatif.

Figure 1.

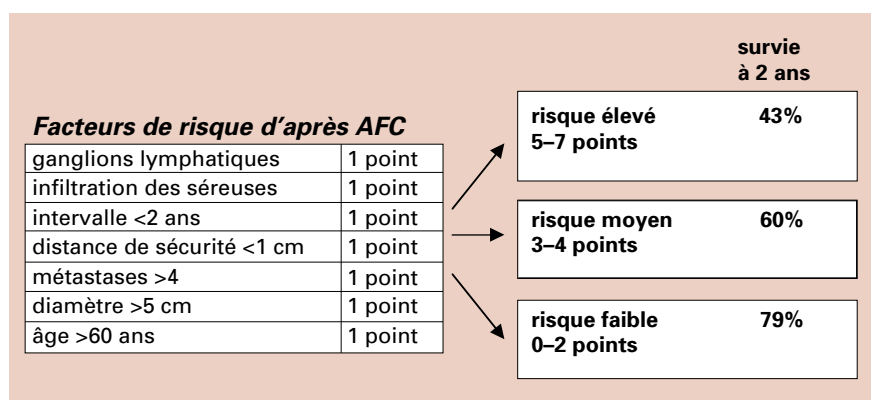


Tableau 1. Facteurs de risque statistiquement significatifs en préopératoire pour la survie à long terme.

* Ganglions lymphatiques positifs	p = 0,02
* Nombre de métastases >1	p = 0,0004
* Intervalle <1 an	p = 0,03
* Diamètre >5 cm	p = 0,01
* CEA >200 ng/ml	p = 0,01
Bord de résection positif	p = 0,004
Manifestations tumorales extrahépatiques	p = 0,003

Fong et al. 1999 [1]

* Evaluable comme score en préopératoire.

Tableau 2. Survie à long terme sur la base des facteurs pronostiques.

Nombre de facteurs positifs	survie à 5 ans
0 facteur	60%
1 facteur	44%
2 facteurs	40%
3 facteurs	20%
4 facteurs	25%
5 facteurs	14%

Fong et al. 1999 [1]

Un autre système de scoring a été élaboré par le groupe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, dirigé par Fong [1].

Avec leur analyse de 1001 patients, ces auteurs ont pu obtenir une signification statistique pour 7 paramètres pronostiques. 5 de ces 7 paramètres (marqués d'une astérisque *) peuvent être évalués en préopératoire (tableau 1). En analysant les courbes de survie avec ces paramètres, les patients ayant plus de 5 paramètres positifs n'ont plus aucune survie à 5 ans. Mais si, par contre, un patient n'a aucun de ces facteurs de risque, sa survie à 5 ans atteint même 60% après résection de ses métastases hépatiques à visée curative (tableau 2).

L'intégration de ces facteurs pronostiques dans un système de scoring permet de faire une évaluation du pronostic et de conseiller les patients. Ces deux scores aident à sélectionner les patients pouvant profiter d'une résection de métastases hépatiques, du point de vue oncologique. Il va de soi qu'il faut tenir compte de leur opérabilité générale en estimant le risque opératoire global.

Résécabilité / morbidité et mortalité opératoires

Actuellement, la mortalité opératoire de la chirurgie des métastases hépatiques doit être garantie inférieure à 5% et la morbidité inférieure à 25% (tableau 3) [2-6, 8-10, 22, 28, 29]. Les complications spécifiques de la chirurgie hépatique, dont fuite biliaire (3%), insuffisance hépatocellulaire (1-5%), hémorragie (1-2%), abcès périhépatiques, séromes (5-10%) et complications chirurgicales générales telles qu'abcès de plaies (1-3%), précisent le tableau, en plus des complications internistes générales. S'il reste 25% de parenchyme hépatique sain, cela permet une fonction hépatique postopératoire suffisante [30]. La condition est une bonne fonction hépatique, une coagulation stable, car après résection majeure, il faut s'attendre à une chute des facteurs de coagulation (dépendants de la vitamine K) et à une ascension du fibrinogène (et de ses produits de dégradation). Et les paramètres hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine) aident à déterminer s'il existe une autre pathologie hépatique. Les tests de la fonction hépatique (indocyanine-green [ICG], C14-aminopyrine) peuvent théoriquement aider à se déterminer sur la fonction hépatique, mais ils n'ont que peu d'importance clinique chez un non-cirrhotique pour prédire une insuffisance organique postopératoire. Dans le doute par contre, il faut effectuer une biopsie du foie sain restant pour pouvoir évaluer le risque postopératoire, car une chimiothérapie par exemple peut provoquer des altérations anatomo-pathologiques hépatiques (stéatose, fibrose ou lésions microvasculaires) [32].

L'amélioration des techniques de résection chirurgicales, et surtout la dissection avec hémostase soigneuse, comme la dissection sous pression d'eau, le beamer à l'argon, la coagulation aux infrarouges ou la dissection aux ultrasons, a considérablement contribué à diminuer la mortalité au cours de ces 10 dernières années, tout en améliorant les possibilités de médecine intensive et d'anesthésiologie. Le volume de la résection dépend dans une très large mesure du volume, du nombre et de la localisation des métastases, de même que du parenchyme résiduel [30].

Pronostic

Si l'indication est bien posée, les survies à 5 et 10 ans devraient atteindre 30–40% et 20–30% resp. avec une morbidité et une mortalité opératoires minimales (tableau 3). La marge de sécurité des métastases à réséquer doit être >1 cm [31]. Une résection anatomique, ou le volume à réséquer (hépatectomie, résection segmentaire ou wedge-resection) n'ont aucune influence sur la survie à long terme, pour autant que l'exérèse ait été radicale, macro- et microscopiquement. Une résection R1 ou R2 (tableau 4) n'améliore pas l'évolution à long terme pour le

patient [9]. Le staging préopératoire et l'évaluation du risque doivent être effectués très scrupuleusement pour ne pas surcharger inutilement le patient. Mais seule la chirurgie est parvenue à guérir quelques patients à ce stade, et passe pour le standard du traitement des métastases hépatiques du carcinome colorectal.

Rerésections

La tumeur continue sa progression après résection de ses métastases hépatiques chez 60% des patients. Les récives uniques se voient chez un tiers d'entre eux, dont 75% dans les deux ans suivant la primorésection [32–34]. Si ces métastases solitaires sont elles aussi résecables, et s'il n'y a pas de progression extra-hépatique synchronisée de la tumeur primitive, il faut envisager une nouvelle résection, pratiquement toujours réalisable, et même parfois encore judicieuse à l'heure actuelle. Bismuth et al. [33], représentants d'un centre hyperspécialisé, ont même pu obtenir une survie à 5 ans de 16–32% [32, 35, 36]. La morbidité et la mortalité n'ont pas été différentes de celles de la primorésection [37]. Dans cette étude, la survie 5 ans après la seconde résection des 64 patients a été de 41%, avec une mortalité de 0% et une morbidité de 20%, ce qui permet de dire assurément que l'indication a été très strictement posée. Quelques patients ont subi plusieurs rerésections, dont certains avec de bons résultats. En présence de manifestations extra-hépatiques ou systémiques de sa tumeur primitive, le patient a besoin d'une thérapie systémique et n'est plus candidat à une résection hépatique.

Tableau 3. Mortalité opératoire et survie à 5 et 10 ans depuis 1990.

Auteur	n = patients	Mortalité (%)	Survie à 5 ans (%)	Survie à 10 ans (%)
Schlag (1990) [2]	122	4	30	
Docì (1991) [3]	100	5	30	
Steele (1991) [4]	150	2,7	–	
van Oijen (1992) [5]	118	7,6	21	
Rosen (1992) [6]	280	4	25	
AFC (1992) [7]	1818	2,4	25	
Gayowski (1994) [8]	204	0	32	
Scheele (1995) [9]	434	4,4	39	
Fong (1997) [1]	456	3	38	
Ohlson (1998) [11]	128	6	25	
Fong (1999) [1]	1001	2,8	37	22
Harmon (1999) [12]	110	4	46	27
Minawaga (2000) [13]	235	–	38	26

Tableau 4. Résection chirurgicale.

R0	Résection chirurgicale macroscopiquement et microscopiquement sans tumeur
R1	Résection chirurgicale macroscopiquement sans tumeur, microscopiquement pas
R2	Résection chirurgicale macroscopiquement pas en tissu sain

Suite du traitement

Aucune étude n'a pu démontrer jusqu'ici si après une résection R0 une chimiothérapie adjuvante est utile. Mais nous savons que les patients ayant subi une résection partielle de leurs métastases hépatiques ont la même survie que ceux qui n'ont pas été opérés. Dans une telle situation, la chimiothérapie palliative peut prolonger la survie de la même manière que pour les patients traités d'emblée par chimiothérapie [7].

Chimiothérapie néoadjuvante

Si les métastases hépatiques d'un carcinome colorectal ne sont pas ou plus résecables, il est possible d'envisager une triple chimiothérapie, dans le but de faire diminuer le volume de la tumeur pour pouvoir éventuellement la réséquer. Sur 330 patients non résecables de prime abord, Bismuth et al. [33] ont pu opérer 53 patients après chimiothérapie «néoadjuvante»,

comportant 5-fluorouracile, oxaliplatine et acide folique. La survie à 5 ans dans ce sous-groupe a été de 40%, soit comparable à celle des patients réséqués d'emblée. Giacchetti [38] a même obtenu un meilleur pourcentage de résecabilité (78%) après chimiothérapie néoadjuvante à base d'oxaliplatine, avec une survie à 5 ans de 58% sur un suivi moyen de 5,5 ans. La durée de la chimiothérapie a été de 5,5 mois en moyenne. Mais il s'agit de données rétrospectives, et la décision d'inopérabilité n'est que peu documentée [38]. Mais aucune étude randomisée ne confirme ces résultats. Comme le montre Lorenz [40] dans son très bon travail de revue, plusieurs études randomisées ne sont pas parvenues à prouver un quelconque bénéfice de la chimiothérapie locorégionale sur la chimiothérapie systémique sur la survie à long terme, ce qui fait que la première citée ne doit être envisagée que dans le cadre de protocoles ou chez des patients sélectionnés (pas de réponse à la chimiothérapie systémique), en fonction surtout du désagrément supplémentaire occasionné par l'implantation chirurgicale d'un cathéter dans l'artère hépatique.

Technique d'ablation

Les dernières techniques telles qu'ablation par radiofréquence, thérapie induite au

laser (LITT) et cryothérapie vont bientôt prendre une place importante [41, 42]. Les premiers résultats préliminaires sont bons, mais nous n'avons encore aucun résultat à long terme. Ces techniques peuvent s'utiliser par voie percutanée assistée par laparoscopie ou à ciel ouvert. Les patients ayant des métastases non résécables ou des contre-indications médicales générales à ce genre d'intervention sont candidats à de telles techniques d'exérèse. Des études randomisées doivent encore prouver si elles sont également indiquées pour des métastases résécables d'emblée. Les premiers résultats à long terme chez des patients ayant un CHC et une cirrhose, qui ne peuvent être opérés pour des raisons hépatologiques et médicales générales, montrent une évolution comparable à celle des patients résécables. 45% des 110 patients n'ont présenté aucune progression de leur tumeur après une durée d'observation médiane de 19 mois [41]. La place de ces méthodes d'exérèse fera certainement l'objet d'autres études randomisées au cours de ces 10 prochaines années, pour établir leur position définitive dans la cascade thérapeutique.

Métastases hépatiques de tumeurs primitives non colorectales

En 1978 encore, Forster était contre la résection des métastases de tumeurs non colorectales, et ceci sans doute en raison de la morbidité et de la mortalité élevées de la chirurgie hépatique. Mais certains patients peuvent en bénéficier, et cette option thérapeutique doit être envisagée. L'exérèse radicale a une influence significative sur la survie des patients, ce que Seifert [43] a bien montré dans ses données rétrospectives. Ce n'est que pour les tumeurs endocrines hormonales actives qu'une réduction de volume des métastases hépatiques peut soulager les problèmes du patient, mais elle n'est que palliative [17]. Les autres métastases hépatiques de tumeurs non colorectales ne doivent être réséquées qu'après exclusion de toute manifestation systémique et récurrence locale, et seulement si une résection R0 est possible, en se basant sur des connaissances oncologiques suffisantes, raisons pour lesquelles elles doivent être discutées par une équipe interdisciplinaire spécialisée dans les tumeurs. Les métastases solitaires du carcinome gastrique sont plutôt rares, et n'entrent donc que très rarement dans l'évaluation chirurgicale, vu surtout l'absence de données sur leur survie à long terme. Dans d'importants collectifs de patients ayant des métastases hépatiques d'origine non colorectale, ce sont les patientes ayant un cancer du sein qui ont le pronostic le meilleur, et

Quintessence

- La chirurgie des métastases hépatiques fait actuellement partie du traitement standard du carcinome colorectal ayant fait des métastases au niveau du foie.
- Les patients avec des métastases hépatiques non traitées n'ont aucune survie à long terme.
- Le scoring permet de sélectionner les patients profitant le plus de la chirurgie des métastases hépatiques.
- La chirurgie des métastases hépatiques a une morbidité <25%, une mortalité <5% et une survie à 5 ans de 30–40%.
- Les résections des récurrences des métastases hépatiques colorectales sont actuellement réalisables et doivent être envisagées chez des patients bien sélectionnés, et donnent parfois des survies à long terme.
- Dans des cas isolés, la chimiothérapie préopératoire permet la résection de métastases hépatiques d'un carcinome colorectal initialement inopérables peuvent être réséquées.
- Pour d'autres tumeurs primitives, l'exérèse des métastases hépatiques ne doit être effectuée que dans des cas particuliers (résection palliative de tumeurs neuro-endocrines actives).
- Les nouvelles techniques d'exérèse semblent avoir leur place dans le traitement palliatif, vu leur faible morbidité, mais n'ont encore donné aucun résultat à long terme.

l'exérèse de leurs métastases hépatiques doit être envisagée comme option thérapeutique dans des situations bien choisies. Les métastases hépatiques des sarcomes doivent être traitées exactement de la même manière que leurs autres métastases, c'est-à-dire exérèse

après traitement systémique. De rares patients ayant des métastases hépatiques solitaires métachrones de tumeurs non colorectales peuvent parfois profiter de la chirurgie des métastases hépatiques, pour autant qu'une résection R0 soit possible.

Références

- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-21.
- Schlag PM, Hohenberger P, Herfarth C. Resection for liver metastases in colorectal cancer. Competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:360-5.
- Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991;78:797-801.
- Steele G Jr, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, et al. A prospective evaluation of hepatic resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9:1105-12.
- Van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, Vanderheijde M, et al. Hepatic resection for colorectal metastases in the Netherlands - a multiinstitutional 10-year-study. *Cancer* 1992;70:28-34.
- Rosen CB, Nargorney DM, Taswell HF. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216:492-504.
- Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:1136-42.
- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994;116:703-11.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- Fong Y, Cohen AM, Fortner J, Brennan MF. Liver resection for metastatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.
- Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC, et al. Role of chest computed tomography in patients with negative chest X-rays referred for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Onc* 1998;5: 9-15.
- Harmon KE, Ryan JA, Biehl TR, Lee FT. Benefit and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;177:402-4.
- Minagawa M, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: Long-term results. *Ann Surg* 2000;231:487-99.
- Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, et al. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer. *Cancer* 1999;86:229-35.
- Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kato A, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Am Cancer Society* 1997;23:274-8.
- Lehnert T, Knaeber HP, Duck M, et al. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 1999;86:241-3.
- Que FG, Nogorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995;169:36-43.
- Rahusen FD, Cuesta MA, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Barkhof F, Doeburg T, Meijer S. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999;230:31-7.
- Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GL, Strijk S, Wobbes Th, et al. Value of positron emission tomography with [5,18]-fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:338-95.
- Cohnert TU, Rau RG, Buttler E, Hernandez-Richter T, et al. Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. *World J Surg* 1997;21:396-400.
- Finch MD, Crosbie JL, Currie E, Garden OJ. An eight-year experience of hepatic resection: indications and outcome. *Br J Surg* 1998;85:315-9.
- Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Preoperative and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resections for colorectal metastases - predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 1994;219:135-43.
- Knoefel WT, Brunken C, Neumann E, Grundlach M, Rogiers X, Izbicki JR. Kolorektale Lebermetastasen: Bestimmt die Anzahl der Metastasen, ob eine Resektion sinnvoll ist? *Swiss Surg* 2000;6:6-10.
- Shirabe K, Takenaka K, Fujiwara TG, Shimada M, Yanaga K, Maeda T, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinomas with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997;84:1077-80.
- Vogel SB, Drane WE, Ros PR, Kerns SR, Bland KI. Prediction of surgical resectability in patients with hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 1994;219:508-16.
- Koga H, Moriya Y, Akusa T, Fujita S. The relationship between prognosis and CEA-dt after hepatic resection in patients with colorectal carcinomas. *E J Surg Onc* 1999;25:292-6.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77:1254-62.
- Bakalakovs EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998;22:399-405.
- Tsao JI, Loftus JP, Nagorney DM, Adson MA, Ilstrup DM. Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy: a matched comparative analysis. *Ann Surg* 1994;230:199-205.
- Malafosse R, Penna C, Cunha S, Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Onc* 2001;12: 887-94.
- Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis W Jr, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998;227:566-71.
- Elias D, Lasser PH, Hoang JM, et al. Repeat hepatectomy for cancer. *Br J Surg* 1993;80:1557-62.
- Bismuth H, Adam R, Navarro F, Castaing D, Engerran L, Abascal A. Resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol Clinics of North America* 1996;5:353-64.
- Vennok AP, Warren RS. Therapeutic approaches to metastases confined to the liver. *Current Onc Reports* 2001;3:109-15.
- Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of hepatic metastases. Multicentric retrospective study by French Association of Surgery. Nordlinger B, Jaeck D, eds. In: *Treatment of Hepatic Metastases of Colorectal Cancer*. Paris, Berlin: Springer; 1992. p.129.
- Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:1136-40.
- Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225:51-62.

- 38 Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastasis following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.
- 39 Borner MM. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer – too good to be true? *Ann Onc* 1999;10:623-6.
- 40 Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E, Gog C, Vetter G, Petrowsky H, Müller HH. Relevance of locoregional chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal primaries. *Swiss Surg* 2000;6:11-22.
- 41 Curley SA, Izzo F, Ellis LE, Vauthey JN, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000;232:381-9.
- 42 Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LE, Granchi J, Fiore F, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. *Ann Surg* 1999;230:1-8.
- 43 Seifert JK, Junginger T. Leberresektionen bei Metastasen nicht-kolorektaler Primärtumoren. *Chirurg* 1996; 67:161-7.