

Version imprimable du Thésaurus National de Cancérologie Digestive

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : Cancer du côlon métastatique

Date de cette version :

20/07/2010

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tnkd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau



4. Cancer du côlon métastatique

Responsable du chapitre : Pr Olivier BOUCHE

Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, CHU REIMS Robert Debré, Avenue Général Koenig - 51092 Reims Cedex.

Groupe de travail (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre cancer du côlon métastatique dans [la liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive](#).

4.1. Introduction

Modifié le : 01/12/2009

La présence de métastases fait classer les patients en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l'UICC/AJCC. L'atteinte des ganglions iliaques externes ou communs est considérée comme M1.

Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas (synchrones dans 25% des cas). Sur 100 patients atteints de cancers coliques, 15 à 20 ont des métastases hépatiques synchrones et 20 auront des métastases hépatiques métachrones dans les 5 ans.

Le progrès des chimiothérapies et l'arrivée de biothérapies ciblées ne doit pas faire oublier que seule la résection chirurgicale offre une possibilité de guérison. Les principaux schémas de chimiothérapie, des conseils de prise en charge des effets indésirables des biothérapies (inhibiteurs de l'EGFr et de l'angiogenèse) sont présentés respectivement en annexe 1, 2 et 3. Un algorithme du choix de la chimiothérapie de première ligne est proposé en annexe 4.

Beaucoup des recommandations de cette quatrième version du Thésaurus National de Cancérologie Digestive sont issues initialement de la mise à jour de recommandations pour la pratique clinique de sociétés savantes (FFCD [1], SOR de la FNCLCC [2,3,7], et GERCOR [4]), ainsi que des textes de la réunion de consensus sur le cancer du côlon de 1998 [5] ou de recommandations pour la pratique clinique (RPC) sur les métastases hépatiques de janvier 2003 [6].

4.2. Explorations préthérapeutiques [1,2,5,6,9]

Modifié le : 20/11/2009

4.2.1. Recommandations

- **Examen clinique** complet comportant un toucher rectal, la palpation des aires ganglionnaires et l'évaluation de l'état général (*accord d'experts*)
- **Bilan biologique** : NFS Plaquettes, TP, TCK, créatininémie, protidémie, bilirubinémie, phosphatases alcalines (*accord d'experts*)
- **ECG, voire consultation de cardiologie si nécessaire**
- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection, si possible multi-barrettes** (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **Détermination du statut du gène KRAS tumoral** (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (*accord d'experts*)

Si une exérèse de métastase est envisagée :

- **Consultation d'anesthésie**
- **Coloscopie** si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète, notamment si préparation insuffisante (*accord d'experts*)

4.2.2. Options

- **Bilan biologique** : ACE en particulier si maladie non mesurable (*niveau de la recommandation : grade C*), LDH totales (*accord d'experts*) ; CA 19-9 si ACE normal et maladie non mesurable (*accord d'experts*)
- **IRM hépatique avec injection de gadolinium** si le scanner avec injection est contre-indiqué (allergie à l'iode, insuffisance rénale) ou insuffisant pour caractériser les lésions (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **Détermination du statut du gène *BRAF* tumoral** (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (*accord d'experts*)
- **Ponction biopsie hépatique percutanée** en cas d'abstention chirurgicale et si doute diagnostique ou si besoin de matériel tumoral pour la détermination du statut *KRAS* en l'absence de biopsie de la tumeur primitive disponible (*niveau de la recommandation : grade C*)

Si une exérèse de métastase est envisagée :

- **MorphoTEP** [124] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **Clairance du vert d'indocyanine** si hépatopathie sous jacente (*option : accord d'experts*)
- **Volumétrie hépatique et tumorale par scanner** si doute sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Echographie doppler avec injection de produit de contraste** si doute au TDM ou à l'IRM (*accord d'experts*)
- **Ponction biopsie en foie non tumoral** si doute sur hépatopathie associée (*accord d'experts*)

4.3. Critères de résécabilité et d'opérabilité

Modifié le : 12/12/2009

La résection chirurgicale, qui reste le seul traitement permettant des guérisons, doit toujours être discutée et rediscutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) comprenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimenté en pathologie hépatique. La discussion repose sur le rapport risque/bénéfice de la chirurgie. En ce qui concerne les métastases hépatiques ou pulmonaires, les critères sont [1,2,6,10] :

- **le terrain** : compatible avec anesthésie et résection de métastases
- **carcinologiques** : pas de localisation tumorale extra hépatique ou pulmonaire non résécable en totalité
- **anatomiques** : envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), localisation permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- **techniques** : possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie sain.
- **chimiosensibilité** : absence de progression sous chimiothérapie [152]

Au terme du bilan, on peut définir 2 niveaux de difficultés et des critères carcinologiques pronostiques péjoratifs ([tableau I](#)) [10].

4.4. Traitement

Modifié le : 14/12/2009

4.4.1. Métastases hépatiques résécables (classe I ou II) [1,2,10-13]

4.4.1.1. Recommandations

En cas de résécabilité de classe I :

Chimiothérapie péri-opératoire à discuter par 5FU, acide folinique associé à oxaliplatine (FOLFOX4 simplifié : 6 cures pré-opératoires et 6 cures post-opératoires) [86] (*niveau de la recommandation : grade B*). Cependant, une chirurgie hépatique première sans chimiothérapie pré-opératoire est à discuter quand les

métastases sont infra-centimétriques et localisées dans un segment difficile à repérer et à réséquer. (*accord d'experts*).

L'intervention débute par l'exploration complète de la cavité abdominale puis l'exploration visuelle et manuelle du foie complétée par une échographie per-opératoire [125] (*niveau de la recommandation : grade C*). Tout ganglion suspect doit être prélevé. La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toutes les métastases individualisées sur le bilan morphologique pré-opératoire, complété par l'échographie per-opératoire.

La résection est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) ou R1 "de nécessité" est possible (en 1 ou 2 temps).

Le nombre des métastases n'est pas en soi un facteur limitant.

Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases.

Une résection atypique (wedge résection) offre les mêmes chances de guérison qu'une hépatectomie réglée [153]. L'exérèse doit se faire si possible :

- avec une marge de sécurité de foie sain au mieux d'un cm et d'au moins 5 mm (*niveau de la recommandation : grade C*). Une marge de moins d'1 cm ou possiblement R1 n'est pas une contre-indication à la résection (*niveau de la recommandation : grade C*). En effet, plusieurs études ont montré l'absence de différence des taux de rechute entre les patients ayant eu une résection R1 ou R0 [154].
- en limitant les pertes sanguines : de nombreuses études ont démontré la faisabilité de résections hépatiques sans clampage vasculaire et sans majoration des pertes sanguines. Si le recours au clampage est nécessaire, il faut privilégier le clampage intermittent portal qui est moins risqué que l'exclusion vasculaire hépatique [155, 156, 157, 158]
- en conservant le maximum de tissu sain.

En cas de disparition en imagerie d'une métastase hépatique après chimiothérapie :

Il est recommandé que la résection hépatique intéresse, lorsque cela est possible, le site initial de la lésion disparue ; en effet, en cas de réponse complète radiologique il n'y a une réponse complète histologique que dans moins de 20 % des cas [8]. (*niveau de la recommandation : grade C*)

En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive :

- résection hépatique 2 à 3 mois après l'exérèse colique **sauf si** métastase connue en pré-opératoire d'accès facile avec exérèse mineure (classe I) et tumeur primitive non compliquée
- Résection en un temps avec l'anastomose digestive avant l'hépatectomie [14, 159]. Dans cette situation, l'alternative d'une chimiothérapie pré-opératoire par FOLFOX doit être discutée (*accord d'experts*). L'alternative de détruire la métastase par radiofréquence avant de faire la chimiothérapie, pour en assurer un repérage facile lors de la résection secondaire, peut être discutée (*avis d'experts*)

En cas de métastases pulmonaires résécables associées :

Débuter par l'exérèse hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard. (*niveau de la recommandation : grade C*)

En cas de résécabilité de classe II :

Pprise en charge dans un centre expérimenté (*accord d'experts*)

En cas d'adénopathie pédiculaire ou coeliaque :

- Si résécabilité de classe I chirurgie avec curage [160] ;
- Si résécabilité de classe II, la chirurgie n'est pas recommandée (*niveau de la recommandation : grade C*).

4.4.1.2. Options

- **Laparoscopie avec écho-laparoscopie** si forte suspicion de non résécabilité ou de carcinose (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Embolisation portale droite préopératoire** [13,15,161]
 - si hépatectomie droite avec volume du foie gauche restant < 25 % (si entre 25 % à 40 %, à discuter au cas par cas)
 - délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et l'hépatectomie
 - en cas de métastases dans le foie G et compte tenu du risque de croissance tumorale dans le foie non embolisé, une exérèse chirurgicale (chirurgie en 2 temps) [16] ou un traitement par radiofréquence des lésions du futur foie restant est conseillé avant l'embolisation portale [17] (*niveau de la recommandation : grade C*)
 - Il est recommandé un intervalle libre d'au moins 4 semaines entre la dernière administration de bevacizumab et l'embolisation portale (*niveau de la recommandation : grade C*). Cette recommandation est basée sur une étude rétrospective montrant une réduction de l'hypertrophie du foie non embolisé par le bevacizumab [126]. Une autre étude ne confirmait pas cet effet sur la régénération hépatique [108]
- **Hépatectomie en 2 temps** [16, 162, 163]
- **Chimiothérapie préopératoire** à discuter si **résécabilité de classe II** et/ou critères carcinologiques péjoratifs et/ou métastases synchrones par 5FU, acide folinique associé à irinotécan ou oxaliplatine plus ou moins bevacizumab ou cetuximab (seulement si *KRAS* non muté) pendant 2 à 3 mois puis réévaluation en réunion de concertation pluridisciplinaire [6,18] (*accord d'experts*). Le **bevacizumab** et le **cetuximab** n'ont été évalués avant métastasectomie que dans des études non randomisées [81,82,130,173,144] (*niveau de la recommandation : grade C*) ; un intervalle libre d'au moins 5 à 6 semaines (2 demi-vies) (*accord d'expert*) est nécessaire entre la dernière administration de bevacizumab et la chirurgie (en pratique pas de bevacizumab associée à dernière cure de chimiothérapie).
- **Destruction par radio-fréquence** [19,20,164] per-opératoire ou per-cutanée complémentaire de la chirurgie pour des lésions < 3 cm et à plus de 1cm des voies biliaires (*niveau de la recommandation : grade C*)
Un antécédent de dérivation bilio-digestive n'est pas une contre indication absolue, mais le risque d'abcès est important (40 à 50 %) [42]
- **Chimiothérapie postopératoire** (*niveau de la recommandation : grade B*) à discuter par LV5FU2 [43,44] ou FOLFOX4 simplifié pendant 6 mois si pas de chimiothérapie préopératoire ou par la CT d'induction ayant permis la résécabilité en fonction de l'intensité de la réponse, de la toxicité cumulative et des suites post-opératoires pendant une durée conduisant à un total de 6 mois péri-opératoire [18] (*accord d'experts*)
- **Chimiothérapie intra-artérielle hépatique** post-opératoire plus CT systémique dans les centres expérimentés [18] (*niveau de la recommandation : grade C*).

4.4.1.3. Protocoles d'essais cliniques

- **GERCOR C01-2 MIROX** : FOLFOX4 pré et post-op vs FOLFOX7 x 6 et FOLFIRI x 6 pré et post-op (également si métas pulmonaires) (M Hebbar)
- **PRODIGE 14-ACCORD 21 METHEP II** : Thérapie ciblée (bevacizumab si *KRAS* muté, cetuximab si *KRAS* non

muté) plus bi- ou tri-chimiothérapie (FOLFOX4s vs FOLFIRI vs FOLFIRINOX) (métas hépatiques initialement non résécables en 1 temps) (M Ychou).

4.4.2. Métastases extra-hépatiques résécables

4.4.2.1. Recommandations

- Pour les métastases pulmonaires, les indications sont les mêmes que pour les métastases hépatiques : chirurgie seulement si exérèse complète possible (métastasectomie de type *wedge* ou lobectomie après thoracotomie ou sternotomie) (*niveau de la recommandation : grade B*). L'emploi d'une chimiothérapie périopératoire peut se faire comme pour les métastases hépatiques (*accord d'experts.*)
- Pour les carcinomes péritonéaux, une résection complète des lésions suivie de chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) [21-23,87] est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale (*niveau de la recommandation : grade B*). Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions >2 mm ont été retirées. Toute carcinose péritonéale de rencontre au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie doit être décrite dans le but de conclure si l'exérèse en est possible ou non, et si oui, à quel prix. L'emploi d'une chimiothérapie périopératoire peut se faire comme pour les métastases hépatiques (*accord d'experts*). Des critères permettant de discuter l'indication d'une CHIP pour carcinome péritonéal sont en cours d'évaluation (voir figure II)

4.4.2.2. Options

- La résection complète est exceptionnellement possible au niveau des **ganglions, du cerveau et des surrénales.**
- **Pour les métastases ovariennes** : une ovariectomie pour métastases peut être proposée même en cas de métastases extra-ovariennes non résécables compte tenu de la chimio-résistance de cette localisation [127] (*avis d'experts*)
- Une radiothérapie postopératoire est recommandée après résection de métastase cérébrale (*niveau de la recommandation : grade B*).

4.4.2.3. Protocole d'essais

ACCORD 15/0608-FRENCH-PRODIGE 7 phase III : résection puis chimio IV vs résection + CHIP puis chimio IV (F Quenet)

4.4.3. Métastases à la limite de la résécabilité

Chez les patients avec des métastases pouvant devenir résécables en cas de réponse majeure, il est recommandé de privilégier, après discussion en RCP, un protocole donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire [3,18] : trichimiothérapie ou bi-chimiothérapie plus biothérapie. Le choix du traitement est à discuter en fonction de la contre-indication (nombre, taille, contact vasculaire...) et du patient (comorbidités, foie "pathologique" notamment stéatosique...). La détermination du statut du gène *KRAS* tumoral (et en option du gène *BRAF*) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases).

En cas de métastases non résécables traitées par chimiothérapie avec une excellente réponse permettant d'envisager secondairement une résection, la morbidité de l'hépatectomie est majorée après 6 cycles [165, 166, 167, 168]. Un IMC > à 27 et un diabète augmente le risque de stéato-hépatite. Il est donc recommandé si possible :

1) d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois de chimiothérapie en sachant que le maximum de la réduction tumorale est obtenu entre 2 et 4 mois [169]

2) de respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie avant d'opérer, ce qui diminue le risque de complication [166, 167, 168].

Pour les patients métastatiques opérés :

- une durée de 6 mois de chimiothérapie au total pré- et post-opératoire est recommandée (*accord d'experts*)
- chez les patients qui ne sont devenus résécables qu'après plus de 6 mois de traitement : chimiothérapie en post-opératoire sur une durée de 2 à 6 mois selon la toxicité cumulative et les suites post-opératoires (*avis d'experts*)

L'ajout du cetuximab ou du panitumumab à l'association bevacizumab-oxaliplatine ou bevacizumab-irinotécan est contre-indiquée car plus toxique et n'est pas efficace quel que soit le statut tumoral *KRAS* [128].

Il n'y a pas lieu d'utiliser ni le cetuximab, ni le panitumumab avec ou sans chimiothérapie lorsque *KRAS* est muté (rôle prédictif de la mutation de *BRAF* en cours de validation). Chez ces patients avec un statut tumoral *KRAS* muté, l'association du cetuximab ou du panitumumab à l'oxaliplatine est formellement contre-indiquée car délétère en terme de survie [129,170].

4.4.3.1. Recommandations

Il n'y a pas de traitement standard (pas d'essai de phase III évaluant les métastases à la limite de la résécabilité).

4.4.3.2. Options

En cas d'absence de contre-indication au bevacizumab et/ou si le statut tumoral *KRAS* est non muté :

- **FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX** (5FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) [71,72,80,88] (*niveau de la recommandation : grade B*) chez des patients sans comorbidité importante avec rediscussion de la résécabilité en RCP après 4 à 6 cures.
- **cetuximab (Erbix®) 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire plus FOLFIRI** [131, 144, 174] (*niveau de la recommandation : grade B*) **ou FOLFOX** [129, 144, 175] si le statut tumoral *KRAS* est non muté (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **panitumumab (Vectibix®) 6 mg/kg plus FOLFOX4 simplifié** [170] si le statut tumoral *KRAS* est non muté (*AMM en attente, niveau de la recommandation : grade C*)
- **bevacizumab (Avastin®) 5 mg/kg-FOLFIRI** [33,97,145] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **bevacizumab 7,5 mg/kg-XELIRI** [107,145] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **bevacizumab 7,5 mg/kg-XELOX** [85,106] (*niveau de la recommandation : grade C*) (*cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail du fait de l'absence d'amélioration du taux de réponse objective dans un essai de phase III*)
- **bevacizumab 5 mg/kg-FOLFOX4 simplifié** [85,106] (*niveau de la recommandation : grade C*) (*cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail du fait de l'absence d'amélioration du taux de réponse objective dans un essai de phase III*).

En cas de contre-indication au bevacizumab et si le statut tumoral *KRAS* est muté :

- **FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX** [71,72,80,88] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **FOLFOX4 simplifié** 6 cures puis évaluation [34,133] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **FOLFIRI fort** (irinotécan 240 mg/m²-LV5FU2 simplifié) [132] : en l'absence de statut UGT1A 7/7 ou en l'absence de toxicité > grade 2 à 180 mg/m² (*niveau de la recommandation : grade C*)

- **Chimiothérapie intraartérielle hépatique par oxaliplatine [90]** (*niveau de la recommandation : grade C*) si métastases uniquement hépatiques et dans les centres expérimentés.

4.4.3.3. Protocoles d'essais cliniques

- **PRODIGE 14-ACCORD 21 METHEP II** : Thérapie ciblée (bevacizumab si *KRAS* muté, cetuximab si *KRAS* non muté) plus bi- ou tri-chimiothérapie (FOLFOX4s vs FOLFIRI vs FOLFIRINOX) (métas hépatiques initialement non résécables) (M Ychou)

4.4.4. Métastases "jamais" résécables

Les métastases peuvent être considérées comme jamais résécables compte tenu de la topographie et de l'étendue des lésions, du nombre de lésions et d'organes envahis, et/ou d'une contre-indication en rapport avec le terrain du patient, après discussion en RCP avec présence d'au moins un chirurgien et d'un radiologue expérimentés.

La caractérisation des patients qui ne seront jamais résécables est difficile. Elle va être l'objet d'un travail intergroupe spécifique. En attendant, il semble raisonnable de considérer comme non résécables :

- Les métastases survenant chez des patients ne pouvant pas supporter, du fait de leurs pathologies associées, l'acte chirurgical (ou les actes successifs) nécessaire (s) à l'éradication de tous les sites métastatiques
- Les métastases dans des sites non résécables (osseux, cérébraux par exemple) et/ou une multiplicité de lésions empêchant d'envisager la résection de tous les sites (pulmonaires, hépatiques) où siégeaient initialement des métastases (par exemple dans tous les segments du foie ou miliaire métastatique pulmonaire).

4.4.4.1. Indications et choix de la chimiothérapie [1,3,18]

La mise en œuvre d'une chimiothérapie palliative, qui a pour but de maintenir la qualité de vie et d'allonger la durée de survie (*niveau de la recommandation : grade B*) est recommandée dans les conditions suivantes :

- sans attendre qu'apparaissent des symptômes
- à des doses adaptées à la tolérance
- preuve anatomopathologique formelle de cancer au moins sur la tumeur primitive
- patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2)
- patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels
- métastases non résécables
- pas de défaillance viscérale grave

Les éléments de la classification pronostique de Köhne et al (tableau III) [24] peuvent être utilisés comme facteurs de stratification des essais cliniques (*avis d'experts*) ; leur utilité dans le choix des indications thérapeutiques n'est pas validée.

Pour les patients âgés de plus de 75 ans l'indication dépendra du niveau de dépendance et des comorbidités [3] ; chez les patients sans comorbidité et en état général grade 0 ou 1 les indications sont les mêmes que pour les patients plus jeunes (groupe 1 de Balducci) ; en revanche, la mise en œuvre d'une chimiothérapie n'est envisageable qu'après évaluation gériatrique en présence de comorbidités (groupe 2 de Balducci) et elle est contre-indiquée chez les patients très fragiles (« frail » ou groupe 3 de Balducci) (*accord d'experts*). Sous bevacizumab, les thromboses artérielles sont plus fréquentes chez les patients de plus de 65 ans et/ou hypertendus [146]. Les faibles doses d'aspirine (< 325 mg) ne sont pas contre-indiquées et pourraient même être bénéfiques chez les patients à risque.

L'évaluation doit être faite par la même méthode d'imagerie après 2 à 3 mois de traitement (la méthode de référence est le scanner) cf 4.5.3

- en cas de réponse, la chirurgie doit être rediscutée
- en cas de réponse ou de stabilité, si les métastases restent non résécables : poursuite de la chimiothérapie ou discussion avec le patient d'une pause thérapeutique jusqu'à progression avec réévaluation tous les 2 mois ou d'un traitement d'entretien en cas de bi-chimiothérapie (stratégie OPTIMOX avec réintroduction de l'oxaliplatine en cas de progression)
- en cas de stabilité, il n'y a pas lieu de changer de protocole seulement en cas de progression : arrêt ou changement de protocole de chimiothérapie (cf infra)
- en cas de progression : arrêt ou changement de protocole de chimiothérapie (cf infra).

4.4.4.1.1. Références

Chez les patients avec métastases multiples « jamais » résécables, et notamment si l'état général est bon, une monochimiothérapie par **LV5FU2 ou capécitabine** [100,101,102,147] **plus ou moins bevacizumab** [31,32,147] doit être privilégiée, avec ajout d'irinotécan ou d'oxaliplatine, lors de la progression clinique ou morphologique (*niveau de la recommandation : grade A*).

La stratégie d'escalade thérapeutique est une option scientifiquement valide. Dans 3 essais randomisés, menés avant l'ère du bevacizumab et des anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), il n'y avait pas de bénéfice en terme de survie globale en débutant par une bi-chimiothérapie. Dans les essais de phases III ayant démontré un bénéfice en terme de survie globale avec bevacizumab [33] et cetuximab [131,174], le pourcentage de patients avec cross-over était faible. La stratégie d'escalade est donc également valable avec les biothérapies (bevacizumab ou anti-EGFR) qui peuvent n'être introduites qu'en deuxième ou 3ième ligne (*avis d'experts*). Un essai récent incluant le bevacizumab a confirmé l'intérêt de cette stratégie [147].

Cette stratégie implique une surveillance régulière de l'évolution morphologique et clinique des patients pour faire sans délai l'escalade thérapeutique en cas de non contrôle tumoral par la première ligne.

Le choix entre les mono et les bi-chimiothérapies (douze schémas par fluoropyrimidines seules, ou associées à l'irinotécan plus ou moins bevacizumab ou cetuximab, ou associées à l'oxaliplatine), est à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications et des caractéristiques de la maladie. La détermination du statut du gène *KRAS* tumoral (et en option du gène *BRAF*) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases).

- **LV5FU2 simplifié** [100,101,25] (*niveau de la recommandation : grade A*) plus ou moins **bevacizumab 5 mg/kg (Avastin®)** d'après Kabbinar et al [31,32] avec schéma de 5FU modifié (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **capécitabine (Xeloda®)** [102,38,39,147] (*niveau de la recommandation : grade A*). plus ou moins **bevacizumab 7,5 mg/kg** [147] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **FOLFIRI** (irinotécan 180 mg/m²-LV5FU2 simplifié) [27,28] (*niveau de la recommandation : grade A*) plus ou moins **bevacizumab 5 mg/kg-FOLFIRI** [33,97,145] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **cetuximab** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire **plus FOLFIRI** tous les 14j [131,174] si statut tumoral *KRAS* non muté (*niveau de la recommandation : grade B*). Possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m²) toutes les deux semaines sur le plan pharmacocinétique [94,120] (*accord d'experts*) (*mais cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail du fait de l'absence d'essai comparatif par rapport à la dose hebdomadaire*)
- **FOLFOX 4 simplifié = 6 modifié** (oxaliplatine 85mg/m²-LV5FU2 simplifié) [85,103] (*niveau de la recommandation : grade A*) **plus ou moins bevacizumab 5 mg/kg** [85,106] (*niveau de la recommandation : grade B - cette association n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail du fait de*

l'absence d'amélioration de la survie sans progression dans l'analyse de sous-groupe d'un essai de phase III)

- **XELOX** [103,104,105,42] (*niveau de la recommandation : grade A*) **plus ou moins bevacizumab 7,5 mg/kg** [85,106] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **OPTIMOX 1** (FOLFOX7 (oxaliplatine 130mg/m²-LV5FU2 simplifié sans FU bolus) 6 cures puis LV5FU2 simplifié puis réintroduction de l'oxaliplatine à la progression) [34,133] moins de neurotoxicité notamment si perfusion de calcium et de magnésium avant et après l'oxaliplatine [142] (*niveau de la recommandation : grade B*)

L'ajout du cetuximab ou du panitumumab à l'association bevacizumab-oxaliplatine ou bevacizumab-irinotécan est **contre-indiquée car plus toxique et non efficace** quel que soit le statut tumoral *KRAS* [128].

Il n'y a pas lieu d'utiliser ni le cetuximab, ni le le panitumumab avec ou sans chimiothérapie lorsque *KRAS* est muté (rôle prédictif de la mutation de *BRAF* en cours de validation). Chez ces patients avec un statut tumoral *KRAS* muté, l'association du cetuximab ou du panitumumab à l'oxaliplatine est formellement contre-indiquée car délétère en terme de survie [129,170].

4.4.4.1.1. Options si contre indication aux fluoropyrimidines (5FU, capécitabine, UFT) :

- **raltitrexed (Tomudex®)** [37, 50-52, 55] adaptation des doses à la clairance de la créatinine; antidote = acide folinique. (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX)** [53, 54] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **raltitrexed-irinotécan (TOMIRI)** [91] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **irinotécan-oxaliplatine (IRINOX)** [30, 55] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **irinotécan** [56] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **oxaliplatine** 130mg/m² tous les 21 jours [58] (*niveau de la recommandation : grade C*)

4.4.4.1.2. Options

En l'absence de contre-indication au bévacizumab :

- **bevacizumab 5 mg/kg LVfbolus5FU2** [37] d'après Kabbinar et al [31,32] avec schéma de 5FU modifié (*accord d'experts*)
- **bevacizumab 7,5 mg/kg-XELIRI** [107, 145] (*niveau de la recommandation : grade C*)

Si contre-indication au bévacizumab :

- **LVfbolus5FU2** [37] schéma plus court que LV5FU2 (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **Chimiothérapie per os** uracile/tegafur (UFT®)+acide folinique [40,41] chez les patients refusant l'astreinte des hospitalisations ou des perfusions, sans oublier les toxicités potentielles (*niveau de la recommandation : grade B*)

- **FOLFOX6** (oxaliplatine 100mg/m²-LV5FU2 simplifié) [27] schéma intensifié mais pas de comparaison disponible avec le FOLFOX4 simplifié (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **cetuximab** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire **plus FOLFOX** tous les 14j [129] si statut tumoral *KRAS* non muté (*niveau de la recommandation : grade C*). (Cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail du fait de l'absence d'amélioration de la survie sans progression dans un essai de phase III) [175]
- **panitumumab** 6 mg/kg **plus FOLFOX4 simplifié** [170] si le statut tumoral *KRAS* est non muté (en attente d'AMM ; *niveau de la recommandation : grade C*)
- **XELIRI** [105] alternative moins contraignante que FOLFIRI mais pas de comparaison disponible avec le FOLFIRI (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Chimiothérapie avec adaptation pharmacocinétique du 5FU** [48,49] (*niveau de la recommandation : grade C*)

Situations particulières :

- Si contrôle de la maladie après chimio : **Pause thérapeutique** à discuter avec le patient en cas de stabilité ou de réponse à la chimiothérapie, avec réévaluation tous les 2 mois et jusqu'à nouvelle progression selon les critères RECIST, que ce soit avec l'association LV5FU2 [35], FOLFIRI [83] ou FOLFOX [84,109] notamment en présence de facteurs prédictifs de faible évolutivité (LDH et phosphatases alcalines normales, bon état général (OMS 0-1), un seul site métastatique, normalisation de l'ACE) [84,134] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- Si métastases hépatiques exclusives : **Chimiothérapie intra-artérielle hépatique par 5FU** [45-47] (*niveau de la recommandation : grade B*) **ou par oxaliplatine** [90] (*niveau de la recommandation : grade C*) si métastases uniquement hépatiques et dans les centres expérimentés
- Si métastases cérébrales et à discuter si métastases incomplètement réséquées et reliquat tumoral minime, ou si récurrence locale non résécable ou à titre symptomatique : **Radiothérapie** (*accord d'experts*).

4.4.4.1.3. Protocoles d'essais cliniques

- **FFCD 2001-02 chez les patients >75 ans** : LV5FU2 vs LV5FU2 simplifié +/- irinotécan (E Mitry)
- **FFCD 0604** : FOLFIRI + G-CSF -bevacizumab si génotype UGT1A1 7/7 (T Lecomte)
- **GERCOR DREAM** : bevacizumab vs bevacizumab + erlotinib en traitement de maintenance après 6 mois de chimiothérapie (au choix des centres soit par FOLFIRI-bevacizumab 6 mois, soit par XELOX2-bevacizumab, ou FOLFOX7 modifié-bevacizumab puis fluoropyrimidine-bevacizumab 3 mois) (C Tournigand)
- **PRODIGE 9 SUMAV** phase II : FOLFIRI + bevacizumab plus ou moins bevacizumab ou bevacizumab pendant les pauses. (T Aparicio)

4.4.4.2. Que faire en cas de progression sous CT ?

La progression est définie comme l'augmentation > 25 % d'une des lésions ou de la somme des produits des diamètres des cibles mesurables (critères OMS) ou comme l'augmentation >20% de la somme des plus grands diamètres (critères RECIST) par rapport à la somme la moins importante, ou comme l'apparition d'une nouvelle

lésion quelle que soit la réponse sur les autres cibles.

4.4.4.2.1. Recommandations

Il n'y a pas lieu de changer une chimiothérapie palliative chez un patient asymptomatique lorsqu'il est répondeur ou stable.

L'arrêt de la chimiothérapie ou la mise en place d'un nouveau protocole de chimiothérapie est à discuter en fonction de l'état général et du souhait du patient. Un traitement symptomatique sans chimiothérapie s'impose chez un patient en état général dégradé, ictérique ou en occlusion. L'occlusion et l'ictère ne sont pas des contre-indications définitives si ils peuvent être traités par dérivation chirurgicale ou prothèse endoscopique.

Les différentes options sont à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités et des contre-indications :

a) si progression sous LV5FU2, capécitabine, UFT ou raltitrexed :

- **irinotécan** 180mg/m²+LV5FU2 simplifié (**FOLFIRI**) [27,59] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **oxaliplatine** 85 ou 100 mg/m² + LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié (**FOLFOX4 ou 6**) [27,60-62] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- + **bevacizumab** en l'absence de contre-indication ou + cetuximab si *KRAS* tumoral non muté (*accord d'experts*).

b) si progression sous bevacizumab plus LV5FU2 :

- **FOLFIRI ou FOLFOX4 ou 6** (*accord d'experts*)
- + **cetuximab** si *KRAS* tumoral non muté (*accord d'experts*).

c) si progression sous bevacizumab plus FOLFIRI :

- **FOLFOX4 ou 6** (*accord d'experts*)
- **cetuximab** si *KRAS* tumoral non muté (*accord d'experts*).

d) si progression sous bevacizumab plus FOLFOX :

- **FOLFIRI** (*accord d'experts*) • + **cetuximab** ou **panitumumab** [171] si *KRAS* tumoral non muté (*accord d'experts*).

e) si progression sous oxaliplatine :

- **irinotécan** 180mg/m²+LV5FU2 simplifié (**FOLFIRI**) [27,59] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- + **bevacizumab** en l'absence de contre-indication
- + **cetuximab** [176] (*niveau de la recommandation : grade B*) ou + **panitumumab** 6 mg/kg tous les 14j [171] (*AMM en attente ; niveau de la recommandation : grade B*) si *KRAS* tumoral non muté

f) si progression sous irinotécan :

- **cetuximab** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire plus irinotécan tous les 14j [63] (*niveau de la recommandation : grade B*). **Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immunohistochimie**, car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse. [65,66,110] (*niveau II du RBU hors GHS : situation temporairement acceptable*). **Il est à présent indispensable de tester le statut mutationnel tumoral *KRAS*** et en option le statut tumoral *BRAF*. Il n'y a pas de réponse objective chez les patients dont le statut du gène *KRAS* [111-116] ou *BRAF* [176] tumoral est muté dans plusieurs séries rétrospectives et une analyse poolée [135]. Ces résultats ainsi que ceux constatés en première ligne ont impliqué une restriction d'AMM au statut *KRAS* non muté par l'EMA. Le rôle prédictif de résistance de la mutation *BRAF* est en cours de validation.

- oxaliplatine 85 ou 100 mg/m² + LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié (**FOLFOX 4 ou 6**) [27,60-62] (niveau de la recommandation : grade B)
- **XELOX** [117] (niveau de la recommandation : grade B)
- **bevacizumab** à la dose de 5 mg/kg plus **FOLFOX4** d'après Giantonio et al. [64,93] **en l'absence de bevacizumab en première ligne** et en tenant compte des contre-indications (niveau de la recommandation : grade B)

g) si progression sous irinotécan et cetuximab

- **bevacizumab** à la dose de 5 mg/kg plus **FOLFOX4** d'après Giantonio et al. [64,93] **en l'absence de bevacizumab en première ligne** et en tenant compte des contre-indications (niveau de la recommandation : grade B)

h) si progression sous irinotécan et oxaliplatine (plus ou moins bevacizumab) et si statut du gène *KRAS* tumoral normal (non muté ou de type sauvage) :

- **cetuximab** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire **avec prémédication par corticoïdes** plus irinotécan tous les 14j [63] (niveau de la recommandation : grade B).
- **panitumumab** 6 mg/kg tous les 14j **en monothérapie** [118,119] chez les patients dont le statut du gène *KRAS* tumoral est non muté (type sauvage) (niveau de la recommandation : grade B)
- **cetuximab** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire **en monothérapie** avec prémédication par corticoïdes [136] (nouvelle AMM) (niveau de la recommandation : grade B).

i) si progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine et cetuximab ou panitumumab :

- soins palliatifs ou essai thérapeutique (accord d'experts)

4.4.4.2.2. Options

- **cetuximab administré tous les 14j à la dose de 500 mg/m² en 2h puis en 1h avec prémédication par corticoïdes et associé à irinotécan** [94,120,121] moins contraignant que le schéma hebdomadaire mais seulement validé par des résultats de pharmacodynamique et pharmacocinétique d'un essai de phase I et d'une série rétrospective (niveau de la recommandation : grade C)
- **panitumumab** 6 mg/kg tous les 14j [118,122] après administration de cetuximab et survenue d'une allergie et/ou d'une intolérance à l'irinotécan (accord d'experts)
- **réintroduction de l'oxaliplatine** [67] si régression de la neurotoxicité qui avait justifié l'arrêt de l'oxaliplatine (niveau de la recommandation : grade C)
- **chimiothérapie intra-artérielle hépatique par LV5FU2-oxaliplatine** [137] (niveau de la recommandation : grade

C) dans les centres expérimentés

- **réintroduction du bevacizumab** : en cas d'utilisation en première ligne du bevacizumab, sa poursuite lors d'un changement de ligne de chimiothérapie peut se discuter après information du patient (*avis d'experts; cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail*), mais actuellement nous ne disposons pas d'assez d'éléments dans la littérature (données non randomisées d'un observatoire [148]) pour valider cette stratégie, qui est hors AMM et fait partie du domaine de la recherche clinique (cf essai en cours TML 18147 AIO-GERCOR-PRODIGE)
- **irinotécan** 100 mg/m² à J1 et J3 de LV5FU2 simplifié (**FOLFIRI 3**) [138-140] après progression sous oxaliplatine (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX)** [53,54] si contre indication au 5FU (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **5FU continu-mitomycine C** [68,69] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **LV5FU2-mitomycine C** [70] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **capécitabine-mitomycine C** [71,72] (*niveau de la recommandation : grade C*)

4.4.4.2.3. Protocoles d'essais cliniques

- **TML 18147 ROCHE-AIO-GERCOR-PRODIGE** (après progression sous bevacizumab + FOLFOX ou FOLFIRI) : FOLFOX FOLFOX (ou XELOX) ou FOLFIRI (ou XELIRI) seul vs FOLFOX ou FOLFIRI (ou XELOX ou XELIRI) + bevacizumab (T André, J Bennouna)
- **NEXIRI** phase I-II (progression sous irinotécan et statut *KRAS* muté) : irinotécan + sorafenib (E Samalin)

4.4.4.3. Quel traitement de la tumeur primitive colique en cas de métastases synchrones non résécables ?

4.4.4.3.1. Recommandations

a) Si la tumeur primitive est symptomatique (anémie, sténose) : discuter **chirurgie ou prothèse endoscopique** (si sténose sans anémie).

b) Si la tumeur primitive est asymptomatique : compte tenu des données contradictoires de la littérature, la stratégie est à discuter au cas par cas en RCP avec soit **chirurgie première** [73,74], soit **chimiothérapie** pendant 2 mois, puis discussion en fonction de l'efficacité de la chimiothérapie, de l'état général et du site des métastases [75-78,172] (*niveau de la recommandation : grade C*)

- contrôle local + progression métastatique : CT de 2^e ligne ou soins palliatifs
- contrôle local + régression ou stabilité métastatique : poursuite de la chimiothérapie ou chirurgie si possibilité de résection de l'ensemble de la maladie néoplasique (tumeur primitive + métastases) puis chimiothérapie
- progression locale (tumeur symptomatique) : chirurgie de confort à la demande (résection ou colostomie) ou prothèse endoscopique et/ou chimiothérapie de 2^e ligne.

4.4.4.3.2. Options

Mise en place d'un cathéter pour chimiothérapie intra-artérielle hépatique au décours de la laparotomie pour colectomie si métastases hépatiques isolées, en centre spécialisé (*niveau de la recommandation : grade C*).

4.4.4.4. Quel traitement de la tumeur primitive rectale en cas de métastases synchrones non résécables ?

Pour ces tumeurs de pronostic défavorable, le traitement aura pour but de maintenir la qualité de vie des patients en évitant si possible à la fois une évolutivité pelvienne douloureuse et une chirurgie mutilante type amputation abdomino-pelvienne. (*accord d'experts*)

4.4.4.4.1. Tumeur symptomatique :

4.4.4.4.1.1. Recommandations

- soit radiothérapie ou coagulation (laser ou plasma argon), prothèse endoscopique (si le pôle inférieur est à plus de 6 cm de la marge anale) ou colostomie puis radiothérapie ± chimiothérapie
- soit exérèse suivie de chimiothérapie

4.4.4.4.1.2. Options

- radiothérapie pré-opératoire courte (25 grays en 5 fractions), puis chirurgie une semaine après
- chimiothérapie d'induction puis radio-chimiothérapie

4.4.4.4.2. Tumeur non symptomatique :

Discuter en RCP une radio-chimiothérapie ou une chimiothérapie seule, et évaluation après 2 mois.

4.4.4.4.3. Métastases hépatiques symptomatiques :

Discuter en RCP, si l'état général le permet, une chimiothérapie première (bi-thérapie).

4.4.4.4.4. Protocoles d'essais cliniques

FFCD 0801 SUREME phase II (méta-synchrones non résécables) : FOLFIRI + axitinib (P Rougier) (Projet en attente)

4.5. Surveillance post-thérapeutique [5,79]

Modifié le : 12/12/2009

4.5.1. Après traitement curatif

4.5.1.1. Recommandations (niveau de la recommandation : grade C)

Chez les patients capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie :

- **Examen clinique** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans,
- **Echographie abdominale** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans,
- **Radiographie pulmonaire** tous les ans pendant 5 ans (scanner thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans si métas pulmonaires réséquées);
- **Coloscopie** à 3 ans puis tous les 5 ans si normale
 - sauf si 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm ou contingent villositaire => à 1 an
 - sauf si syndrome HNPCC => tous les 2 ans
 - sauf si exploration colique pré-opératoire incomplète => dans les 3 à 6 mois suivant la colectomie

4.5.1.2. Options

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien** si patient obèse ou “ peu échogène ” ou si plusieurs radiologues sont appelés à effectuer la surveillance
- **ACE** tous les 3 mois s’il était élevé avant le traitement.

4.5.2. Après radiofréquence [19,20]

4.5.2.1. Recommandations (niveau de la recommandation : grade C)

Scanner ou IRM à 2 mois puis tous les 3 mois.

Les critères d'efficacité sur un scanner sont :

- Hypodensité présente sur tous les temps vasculaires
- Taille supérieure à la taille de la lésion traitée
- Absence de prise de contraste
- Pas de nouvelle lésion

4.5.2.2. Options (accord d'experts)

- **Morpho TEP** : si doute au TDM ou à l'IRM mais examen peu disponible.
- **Echographie doppler avec injection de produit de contraste** si doute au TDM ou à l'IRM
- **ACE** tous les 3 mois s’il était élevé avant le traitement

4.5.3. Pendant le traitement palliatif

4.5.3.1. Recommandations (niveau de la recommandation : grade C)

Avant chaque cure :

- **Examen clinique** (poids, état général, tolérance de la chimio avec examen neurologique si oxaliplatine, mesure de la pression artérielle si bevacizumab et examen cutané si cetuximab) (cf annexe 2 et 3 pour cetuximab et bevacizumab)
- **NFS + Plaquettes** (plus **bilirubinémie** si irinotécan; plus **clairance de la créatinine** si raltitrexed ou capécitabine ; plus **transaminases** si raltitrexed ou capécitabine ; plus **bandelette urinaire** si bevacizumab)

Tous les 2 à 3 mois (= 4 à 6 cures si chimiothérapie /14j ou 3 à 4 cures si chimiothérapie /21j) :

- **Scanner avec injection** avec mesure des masses comparative des métastases mesurables (critères RECIST ou OMS).

4.5.3.2. Options (accord d'experts)

- **Echographie** si hors essai thérapeutique et par le même opérateur (mesure comparative)
- **Radiographie thoracique F+P** si métastases pulmonaires (mesure comparative)
- **ACE** en particulier si maladie non mesurable avec dosage à chaque cure pour calcul de la cinétique [143]
- **CA19-9** si élevé initialement et ACE normal

4.6. Traitement des récidives

Modifié le : 20/11/2009

- En cas de récurrence de métastases discuter la résécabilité et l'opérabilité (cf [chapitre 2](#) et [3](#))
- **Si résécables et opérables** : les résections itératives permettent d'obtenir des résultats comparables aux premières résections ; une nouvelle hépatectomie est justifiée sur les mêmes critères que la première résection [10] (niveau de la recommandation : grade C) (cf [chapitre 4-1](#) et [4-2](#))
- **Si non résécables** cf [chapitre 4-3](#).

4.7. Annexe 1 : Principaux schémas de chimiothérapie

Modifié le : 12/12/2009

- bevacizumab (Avastin®)

Recommandation

* bevacizumab 5 mg/kg en 90 min à la cure 1 puis 60 min à la cure 2 puis 30 min aux cures suivantes dans 100 ml de sérum physiologique après chimio au J1 de LV5FU2 plus ou moins irinotécan; contre-indications dont protéinurie > 1g/24h, antécédent thrombo-embolique artériel récent (< 6 mois) et/ou symptomatique, chirurgie < 28 jours, ulcère ou plaie non cicatrisé, aspirine > 325 mg/j, HTA non contrôlée; précautions : si anti-coagulants car risque hémorragique (bilan de coagulation à chaque cure), si inflammation intra-abdominale (diverticulite, colite, ulcère, tumeur primitive en place, radiothérapie abdomino-pelvienne, carcinose) car risque de perforation accru.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 à 6 cures (2 à 3 mois) (d'après [31-33,97,145]).

Options

* bevacizumab 5 mg/kg en 30 minutes dès la cure 1 puis en 10 minutes à la cure 2 si la tolérance est bonne [123])

* bevacizumab 5 mg/kg après chimio au J1 de LV5FU2 plus oxaliplatine toutes les 2 semaines [85, 64,93,106]; *(cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail)*

* bevacizumab 7,5 mg/kg si associé à chimiothérapie capécitabine toutes les 3 semaines et avec évaluation après 3 à 4 cures (2 à 3 mois) [147]

* bevacizumab 7,5 mg/kg si associé au schéma de chimiothérapie XELOX toutes les 3 semaines et avec évaluation après 3 à 4 cures (2 à 3 mois) [85,106]

* bevacizumab 7,5 mg/kg si associé au schéma de chimiothérapie XELIRI toutes les 3 semaines et avec évaluation après 3 à 4 cures (2 à 3 mois) [107, 145].

• cetuximab (Erbix[®])

Recommandation

Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immunohistochimie, car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse. [65,66,110] *(niveau II du RBU hors GHS : situation temporairement acceptable)*. Il est à présent indispensable de tester le statut mutationnel tumoral *KRAS* et en option le statut tumoral *BRAF*. Il n'y a pas de réponse objective chez les patients dont le statut du gène *KRAS* [111-116] ou *BRAF* [176] tumoral est muté dans plusieurs séries rétrospectives et une analyse poolée [135]. Ces résultats ainsi que ceux constatés en première ligne ont impliqué une restriction d'AMM au statut *KRAS* non muté par l'EMA. Le rôle prédictif de résistance de la mutation *BRAF* est en cours de validation.

* cetuximab 400 mg/m² en 2h IV à cure 1 puis dose d'entretien hebdomadaire 250 mg /m² en 1h IV associé tous les 14 jours après 1 heure de repos à irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5%. Prémédication par corticoïdes et anti-H1 et surveillance car risque d'allergie. Toutes les semaines avec évaluation après 8 à 12 cures (2 à 3 mois) [63]

* cetuximab 400 mg/m² en 2h IV à cure 1 puis dose d'entretien hebdomadaire 250 mg /m² en 1h IV associé tous les 14 jours après 1 heure de repos à FOLFIRI. Prémédication par corticoïdes et anti-H1 et surveillance car risque d'allergie. Toutes les semaines avec évaluation après 8 à 12 cures (2 à 3 mois) [131,144,174]

* cetuximab 400 mg/m² en 2h IV à cure 1 puis dose d'entretien hebdomadaire 250 mg /m² en 1h IV associé tous les 14 jours après 1 heure de repos à FOLFOX. Prémédication par corticoïdes et anti-H1 et surveillance car risque d'allergie. Toutes les semaines avec évaluation après 8 à 12 cures ((2 à 3 mois) [129,144,175]

Option

* cetuximab tous les 14j à la dose de 500 mg/m² (avec prémédication par corticoïdes) en 2h IV puis en 1h à la cure 2 associé après 1 heure de repos à irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min avec évaluation après 4 à 6 cures (2 à 3 mois) [94,120,121]

panitumumab (Vectibix[®]) = panitumumab 6 mg/kg tous les 14 j en perfusion de 1h dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9% sans prémédication avec évaluation après 4 à 6 cures (2 à 3 mois) [121]

panitumumab = panitumumab 6 mg/kg tous les 14 j en perfusion de 1h dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % sans prémédication associé à FOLFOX4 avec évaluation après 4 à 6 cures (2 à 3 mois) [170]

panitumumab = panitumumab 6 mg/kg tous les 14 j en perfusion de 1h dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % sans prémédication associé à FOLFIRI avec évaluation après 4 à 6 cures (2 à 3 mois)

[171]

FOLFOXIRI = irinotécan 165 mg/m² puis oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 % avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine [133,141,142] puis rincer puis 5 FU 3200 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml/h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [71,72,80]

FOLFIRINOX = irinotécan 150 mg/m² puis oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 % avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine [133,141,142] puis rincer puis 5FU bolus 400 mg/m² puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [88]

FOLFIRI fort = irinotécan (Campto®) 240 mg/m² à J1 de LV5FU2 simplifié tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) [132]

raltitrexed (Tomudex®) = raltitrexed 3 mg/m² en 15 min dans 250 ml de G 5 % (voie périphérique et administration à domicile possible) adaptation des doses à la clairance de la créatinine si > 65 ml/min; antidote = acide folinique.

Toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures [37,50,51,52,55]

capécitabine (Xéloda®) = 2500 mg/m²/j (1250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3
2 semaines sur 3 avec évaluation après 3 cures (9 semaines). [38,39,102,147]

tégafur-uracile (UFT®) = 300 mg/m²/j de tégafer et 672 mg/m²/j d'uracile + 90 mg/j d'acide folinique en 3 prises (toutes les 8 h); 4 semaines sur 5.

4 semaines sur 5 avec évaluation après 2 à 3 cures (2 à 3 mois). [40,41]

LV5FU2 simplifié = acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 % rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 % puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.

Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) [36,100,101]

LVfdbolus5FU2 simplifié = acide folinique 40 mg/m² (ou l-folinique 20 mg/m²) en bolus IV dans 100 ml G 5 % rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 % puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.

Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) (d'après [37])

XELOX = oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine [133,141,142] puis capécitabine (Xéloda®) 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15).

Toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures (2 mois) [42,103,104,105]

XELIRI = irinotécan 240 mg/m² en 90 min dans 250 ml de G 5 % puis capécitabine (Xéloda®) 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15).

Toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures (2 mois) [102]

FOLFIRI = irinotécan (Campto®) + LV5FU2 simplifié = irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 simplifié.

Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) [27,28,59]

FOLFOX 4 simplifié (ou FOLFOX 6 modifié) = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié = oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'a.folinique avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine [133,141,142] au J1 du LV5FU2 simplifié.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [85,103]

FOLFOX 6 = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié = oxaliplatine 100 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'a.folinique avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine [133,141,142] au J1 du LV5FU2 simplifié.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [27,62,101,104]

FOLFOX 7 = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié sans 5FU bolus = oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 % avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine [133,141,142] puis rincer puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [34].

FOLFIRI 3= irinotécan (Campto®) 100 mg/m² à J1 et J3 de LV5FU2 simplifié tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) [138-140].

LV5FU2+ mitomycine C = mitomycine C 7mg/m² en 15 minutes à J1 toutes les 4 semaines du LV5FU2 simplifié.

Tous les 14 jours (28 j pour mitomycine) avec évaluation après 4 cures (2 mois) [70].

FU continu + mitomycine C = mitomycine C 8mg/m² en 15 minutes à J1 toutes les 8 semaines et 5FU 250 mg/m²/j en IV continu dans infuseur, pompe ou pousse-seringue portable.

Au long cours 7 semaines sur 8 jusqu'à toxicité ou progression (maxi pour mitomycine C : 50 mg/m²) [68, 69].

Capécitabine (Xéloda*) + mitomycine C = mitomycine C 7mg/m² en 15 minutes à J1 toutes les 6 semaines puis capécitabine 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15 puis J23 à J36).

Tous les 42 jours avec évaluation après 2 cures (3 mois) [71, 72]

TOMOX=raltitrexed (Tomudex®) +oxaliplatine (Eloxatine®) = raltitrexed 3 mg/m² en 15 min dans 250 ml de G 5 % puis 45 minutes après oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % avec gluconate de

calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine [133,141,142] ; adaptation des doses de raltitrexed à la clairance de la créatinine si > 65 ml/min ; antidote = acide folinique. Toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures [53,54]

4.8. Annexe 2 : Conseils de prise en charge des effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFr (cetuximab, panitumumab)

Modifié le : 12/12/2009

D'après le thésaurus du Réseau Champardennais d'Oncologie Digestive (RESCOD) coordonné par Olivier Bouché (CHU Reims)

Remerciements au relecteur : Géraldine Perceau (Dermatologie, CHU Robert Debré, Reims)

D'après une revue de la littérature avec illustrations photographiques des lésions cutanées [149]

4.8.1. Xérose

- maintien bonne hydratation cutanée par émollients (exemples de produits remboursés : Dexeryl® crème 2 applications par jour après toilette ou préparation magistrale (Cold Cream® du Codex ; Cerat de Galien®) avec la mention « prescription médicale à visée thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible ».)
- antihistaminiques si prurit (ex :Clarityne® 1cp par jour le matin)

4.8.2. Eruption acnéiforme

4.8.2.1. Facteurs aggravants :

- exposition solaire excessive
- radiothérapie concomitante
- hydratation cutanée insuffisante
- gels ou lotions avec excipient alcoolique irritant

4.8.2.2. Traitements préventifs :

Un essai randomisé a montré qu'un traitement préventif systématique diminuait significativement la fréquence et l'intensité de la toxicité cutanée [150] :

- émollients, éviction solaire, écran total, toilette avec pain dermatologique
- tétracycline de type doxycycline (par exemple Tolexine ® Gé 100 mg 1 cpr ou 2 cpr par jour au milieu des repas)
- pas de contre indication à maquillage couvrant par fond de teint (ex : Dermablend®)

4.8.2.3. Traitements curatifs : (exemples d'ordonnances)

Cf la référence [149] pour l'iconographie des formes cliniques

4.8.2.3.1. Formes minimales : émollient + métronidazole local

- Dexeryl® crème 1 à 2 applications par jour après la toilette
- Rozex® crème 2 applications le matin et le soir

4.8.2.3.2. Formes inflammatoires du tronc : peroxyde de benzoyle local

- Cutacnyl® gel 10% 1 application le soir

4.8.2.3.3. Formes intermédiaires : métronidazole local, cyclines per os, + corticoïde local classe III

- Dexeryl® crème 1 application le soir
- Rozex® crème 2 applications le matin et le soir
- Tolexine® Gél 100 mg 1 cpr par jour au milieu des repas pendant 1 mois puis 1 cpr à 50 mg par jour renouvelable sur plusieurs mois.
- Diprosone® crème 1 application le soir

4.8.2.3.4. Formes graves (surinfection) ou atypiques => AVIS DERMATOLOGIQUE .

- arrêt de l'anti-EGFr discuté entre le dermatologue, l'oncologue et le patient.
- écouvillonnage avec mise en culture bactériologique et virale
- antibiothérapie topique (acide fusidique : crème Fucidine®) plus ou moins orale ciblant *Staphylococcus aureus* en fonction du nombre des lésions, type pénicilline résistante aux pénicillinases (oxacilline) ou synergistine (pristinamycine)

4.8.3. Hypertrichose

- couper les cils en cas de gêne oculaire
- épilation si retentissement esthétique et psychologique

4.8.4. Périonyxis = « faux panaris »

4.8.4.1. Traitements préventifs :

- soins pédicures avant de débuter le traitement
- ne pas couper les ongles à ras dans les coins
- bonne hygiène, éviter les microtraumatismes (chaussures trop serrées, talons trop hauts)

4.8.4.2. Traitements curatifs :

- antiseptiques (ex : Betadine® scrub 4 % ou Dakin bain 1 fois par jour ou Bétadine 10 % gel)
- si douloureux : antiseptiques + corticoïde local classe IV (ex. d'ordonnance ci dessous) :
 - Biseptine® spray 1 application par jour puis
 - Dermoval® crème une couche épaisse puis pansement occlusif
 - Compresses 10 x 10 1 boîte de 100 Omnifix 1 boîte

- si surinfection : avis dermatologique
- si aspect végétant douloureux (granulome pyogénique) : application quotidienne de nitrate d'argent (crayon)

4.8.5. Asthénie et/ou paresthésies

- dosage de la magnésémie et de la calcémie avant traitement puis régulièrement (toutes les 2 semaines sous panitumumab) ; supplémentation intra-veineuse si hypomagnésémie < 1,2 mg/dl et/ou symptomatique (sulfate de magnésium)
- supplémentation intra-veineuse si hypomagnésémie < 1,2 mg/dl et/ou symptomatique par sulfate de magnésium :
 - si hypomagnésémie entre 1,2 et 0,9 mg/dL = 4 g IV en 2 heures à chaque cure
 - si hypomagnésémie < 0,9 mg/dL = 8 g IV en 4 heures/j ou tous les 2 jours jusqu'à normalisation

4.8.6. Fissures cutanées

- crèmes grasses (Cold Cream® ou vaseline du Codex) ou pommades cicatrisantes non remboursées (ex : Bépanthène® ou Avibon®)
- pansements hydrocolloïdes (ex : Comfeel® mince)

4.9. Annexe 3 : Conseils de prise en charge des effets indésirables des anti-angiogénèses (bevacizumab)

Modifié le : 12/12/2009

D'après le thésaurus du Réseau Champardennais d'Oncologie Digestive (RESCOD) coordonné par Olivier Bouché (CHU Reims)

Remerciements au relecteur : Jean-Pierre Chabert (Cardiologie, CHU Robert Debré, Reims)

Dans tous les cas, il faut être attentif aux contre-indications et précautions d'emploi du bevacizumab, en particulier en cas d'athérosclérose. Il faut informer les patients des risques potentiels du traitement : HTA, hémorragies, perforations digestives ou accidents thromboemboliques artériels (SOR 2006).

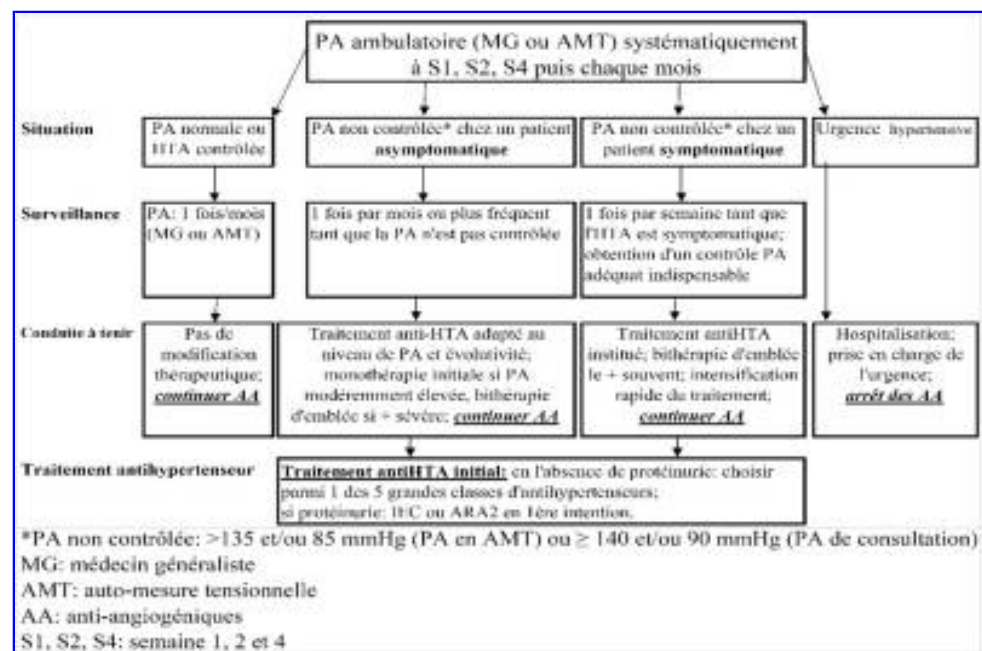
Sous l'égide de plusieurs sociétés savantes françaises (SN, SFHTA, APNET, FFCD), un groupe de travail d'hypertensiologues, de néphrologues, de cardiologues et d'oncologues ont élaboré des Recommandations de Pratiques Cliniques concernant la prise en charge des effets vasculaires et rénaux des anti-angiogéniques [151].

4.9.1. Hypertension Artérielle

- Mesure de la PA au mieux en ambulatoire par le médecin traitant et/ou par auto-mesures à domicile par un appareil validé par l'AFSSAPS
- Prise de PA après au moins 5 minutes de repos

- Le « schéma des 3 » édictée par l'HAS est conseillé : 3 prises de la PA le matin au réveil à 5 minutes d'intervalle, 3 prises de la PA le soir au coucher à cinq minutes d'intervalle, 3 jours de suite
- HTA est définie par PA Systolique > 140mmHg et/ou PA Diastolique > 90mmHg (en ambulatoire PA Systolique > 135mmHg et/ou PA Diastolique > 85mmHg)
- Si PA Systolique \geq 140mmHg et/ou PA Diastolique \geq 90mmHg reprendre après 5 nouvelles minutes de repos
- La prise en charge se fera au mieux dans le cadre d'un travail en réseau comprenant médecin généraliste, oncologue, cardiologue et néphrologue avec carnet de suivi
- Les objectifs seront d'éviter, d'une part, un arrêt inapproprié du bevacizumab, et d'autre part, une complication grave de l'HTA
- Seule une « urgence hypertensive » (encéphalopathie, HTA maligne, HTA avec insuffisance cardiaque, dissection aortique, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, ou leucoencéphalopathie postérieure) nécessite un arrêt définitif du traitement.

4.9.1.1. Prise en charge de la PA (d'après Recommandations de Pratiques Cliniques [151])



4.9.1.2. Traitement anti-hypertenseur (exemples pour faciliter la prescription)

4.9.1.2.1. 1ère intention = monothérapie

■ diurétiques :	Esidrex® 1 cpr/j Lasilix® retard 60 mg 1 gél/j
● ou inhibiteurs enzyme conversion (IEC) :	Zestril® 20 mg 1 cpr/j Triatec® 5 mg 1 cpr/j
(si insuffisance rénale)	Zestril® 5 mg 1 cpr/j Triatec® 1,25 mg 1 cpr/j
● ou antagoniste angiotensine 2 (ARA2)	Cozaar® 50 mg 2 cpr/j
● ou antagoniste calcique	Amlor® 5 mg 1 cpr/j

4.9.1.2.2. 2ème intention = bithérapie par association à dose fixe

Si après 4 semaines de monothérapie PA Systolique > 140 mmHg et PA Diastolique > 90 mmHg

■ IEC + diurétique :	Co-rénitec® 1 cpr/j Zestorétic® 1 cpr/j
● ou antagoniste angiotensine 2 + diurétique :	Hyzaar® puis Fortzaar® 1 cpr/j Cotareq® 80 puis 160 1 cpr/j

4.9.1.2.3. 3ème intention, si résistance à une bithérapie => avis d'un cardiologue

Anti-hypertenseurs et pathologies associées

Pathologies associées	Classe à privilégier	Classe à éviter ou à utiliser avec prudence
Protéinurie	IEC, ARA2	
Insuffisance coronaire	Béta-bloquants, Antagonistes calc.	Vasodilatateurs directs
Insuffisance cardiaque	IEC, Diurétiques	Béta-bloquants Antagonistes calciques (vérapamil, diltiazem)

Troubles conductifs	IEC, Diurétiques	A. calciques (vérapamil, diltiazem), bêta-bloquants
Cardiopathie obstructive	vérapamil, diltiazem	IEC, Bêta-bloquants, Anti-HTA centraux, Diurétiques
Artériopathie	IEC, Antagonistes calciques	Bêta-bloquants
Insuffisance rénale	IEC faible dose, Diurétiques anse	Thiazidiques, Diurétiques épargneurs de K
Diabète	IEC, Antagonistes calciques	Bêta-bloquants
Asthme BPCO		Bêta-bloquants
Dyslipidémie		Bêta-bloquants, Diurétiques
Hypercalcémie		Thiazidiques
Dépression		Antihypertenseurs centraux

4.9.2. CAT si anticoagulants ou/et thrombose

4.9.2.1. Si traitement à dose préventive

= association possible à l'Avastin®

- aspirine < 325mg/j
- si AVK ou HBPM = prudence avec surveillance par bilan de coagulation avant chaque cure

4.9.2.2. Si accident thrombo-embolique artériel

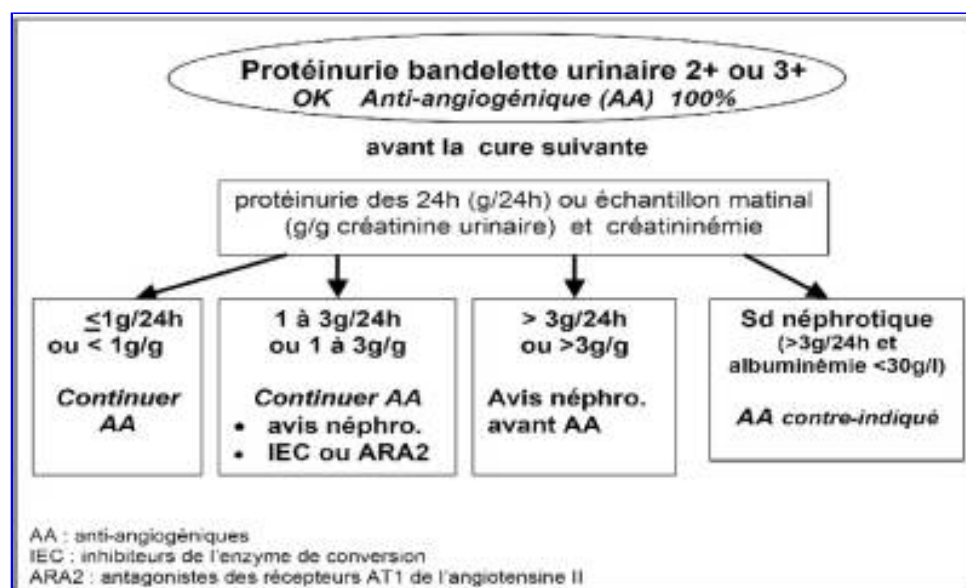
= arrêt définitif de l'Avastin®

4.9.2.3. Si accident thrombo-embolique veineux

= suspension 2 semaines puis reprise si coag. stable

surveillance coag / 2j première semaine, puis 2 fois/ sem, puis si stable au moins avant chaque cure

4.9.3. CAT en cas de protéinurie bandelette urinaire 2+ ou 3+ (d'après Recommandations de Pratiques Cliniques [151]



4.9.4. Contre-indications

- grossesse
- allergie à la substance active

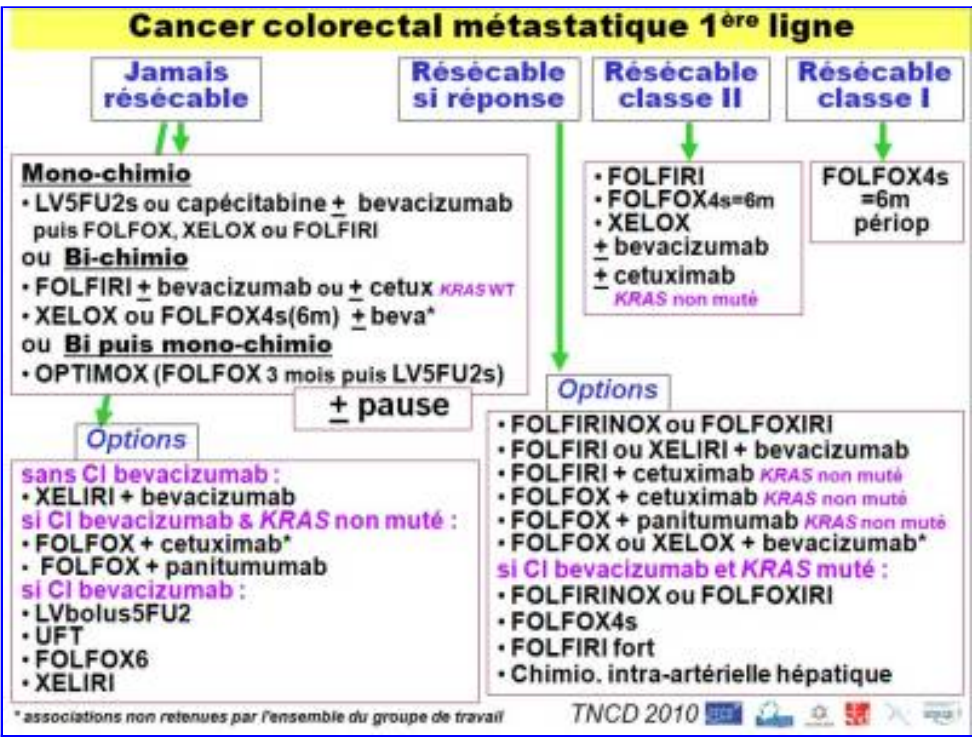
4.9.5. Précautions d'emploi

- début de traitement au moins 28 j après chirurgie et après cicatrisation complète de la plaie chirurgicale
- arrêt du traitement au moins 4 à 5 semaines avant une intervention chirurgicale, une extraction dentaire ou une polypectomie endoscopique planifiée
- risque accru de perforation gastro-intestinale si diverticulite, ulcère gastro-intestinal, tumeur en place, carcinose péritonéale ou antécédent de radiothérapie abdominale ou pelvienne [98]
- risque accru d'ischémie colique si antécédent de radiothérapie abdominale ou pelvienne [99]
- risque accru de d'accident thrombo-embolique artériel si âgé de plus de 65 ans et/ou antécédent d'accident

thrombo-embolique artériel.

4.10. Annexe 4 : Algorithme chimiothérapie

Modifié le : 12/12/2009



4.11. Annexe 5 : Tableaux

Modifié le : 20/11/2009

4.11.1. Tableau I - Niveaux de difficulté de résécabilité et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs

[10]

Résécabilité de classe I	Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel)
Résécabilité de classe II	Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire)
Résécabilité impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la

	veine sus-hépatique contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille \geq 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

4.11.2. Tableau II - Critères permettant de discuter l'indication d'une CHIP pour carcinose péritonéale (en cours de validation)

Critères majeurs d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> 1.Age plus de 70 ans, ou OMS 2 ou plus, ou antécédents médicaux graves 2.Métastases extra-abdominales 3.Métastases hépatiques (sauf si < 3, périphériques et aisément résécables) 4.Progression sous chimiothérapie systémique
Critères mineurs d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> 1.Carcinose étendue au scanner ou cliniquement importante 2.Obésité (BMI > 40) 3.Occlusion 4.Métastase associée intra-abdominale autre que la carcinose
Aucun critère présent	Indication à une CHIP => Patient à adresser dans un centre de référence. En cas de carcinose synchrone ne pas réaliser la colectomie
Un critère mineur présent	Indication possible de CHIP => contacter un centre de référence pour un avis dès le diagnostic de carcinose posé
Un critère majeur ou 2 critères mineurs	Indication peu probable de CHIP => refaire un bilan à trois mois, puis contacter un centre si réponse objective à la chimiothérapie ou modification des critères
Plus d'un critère majeur ou de 3 critères mineurs	Pas d'indication de CHIP => traitement par chimiothérapie systémique si possible

4.11.3. Tableau III - Facteurs pronostiques de survie en cas de maladie métastatique traitée par 5FU

[24]

Risque	Fréquence	Définition	Médiane de survie
Faible	44 %	OMS 0-1, 1 site envahi	14,7 mois
Intermédiaire	35 %	OMS 0-1, plus d'1 site et phosphatases alcalines < 300 U/L ou OMS > 1, Globules blancs < $10.10^9/L$, 1 seul site envahi	10,5 mois
Haut	21 %	OMS 0/1, plus d'1 site, et phosphatases alcalines > 300 U/L ou OMS > 1, plus d'1 site envahi ou Globules blancs > $10.10^9 /L$	6,4 mois

4.12. Remerciements aux relecteurs

Modifié le : 18/11/2009

Antoine Adenis (Centre Oscar Lambret, Lille), Nicolas Albin (Clinique Mathilde, Rouen, réseau ONCO-NORMAND), Carol Alliot (CHI Annemasse-Bonneville, réseau ARC ALPIN), Irchid Alnaasan (CHG Chambéry, réseau ARC ALPIN), Christophe Borg (CHU Besançon, réseau ONCOLOR/CAROL/ONCOLIE), Dominique Elias (Institut Gustave Roussy, Villejuif), Jean Luc Faucheron (CHU Grenoble, réseau ARC ALPIN), Bruno Garcia (Clinique Courlancy, Reims, réseau ONCOCHA), Denis Goldfain (Dreux, réseau ONCOCENTRE), Aimery de Gramont (APHP St Antoine, Paris), Mohamed Hebbar (CHU, Lille), Jean Louis Legoux (CHG, Orléans), Stéphanie Lagarde (CHU Reims, réseau ONCOCHA), Christophe Louvet (APHP St Antoine, Paris), Denis Pezet (CHU Clermont Ferrand, réseau ONCAUVERGNE), Jocelyne Provencal (CHG Annecy, réseau ARC ALPIN), Bertrand Roques (CHG Chambéry, réseau ARC ALPIN), Philippe Rougier (APHP Ambroise Paré, Boulogne).

Chapitre : 4

Cancer du côlon métastatique

Référence bibliographique

Thésaurus National de Cancérologie

Version :20/07/2010

1. FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 1ère partie. Gastroenterol Clin Biol 2002;26:1140-64. [on line]. 2005.
2. Adenis A, Conroy T, Lasser P, Merrouche Y, Monges G, Rivoire M, et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon. In: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ed. Recommandations pour la pratique clinique en cancérologie [CD-ROM]. 2nd ed. Paris: FNCLCC, John Libbey EUROTTEXT, 1998. SOR.
3. Conroy T, Gory-Delabaere G, Adenis A, Bosquet L, Bouché O, Louvet C, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Mise à jour 2003 des Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge par chimiothérapie palliative de première ligne des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (mise à jour 2003). Gastroenterol Clin Biol 2004;28:E1-E71.
4. GERCOR. Les Recommandations thérapeutiques (côlon) [on line]. 2005
5. Conférence de Consensus. Conclusions et recommandations du jury. Texte de Consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Gastroenterol Clin Biol 1998;22 : S275-88.
6. Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:B1-B104.
7. Conroy T, Adenis A, Bouche O, Merrouche Y, Mitry E, Gory-Delabaere G. Standards, Options et Recommandations. Bulletin de synthèse de veille 2005 Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge par chimiothérapie palliative de première ligne des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Bull Cancer 2006;93:197-200.
8. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure ? J Clin Oncol 2006;24:3939-45.
9. Gallix B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension préthérapeutique ? Critères de qualité et résultats attendus. Gastroenterol Clin Biol 2003;27(suppl2):B25-B40.
10. Chiche L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée ? Gastroenterol Clin Biol 2003;27 (suppl2):B41-B62
11. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. Cancer 1996;77:1254-62.
12. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-46.
13. Rivoire M. Peut-on rendre résécables des métastases hépatiques initialement non résécables ? Gastroenterol Clin Biol 2003;27(suppl2):B88-B104.
14. Elias D, Detroz B, Lasser P, Plaub B, Jerbi G. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe ? Am J Surg 1995;169:254-60.
15. Elias D, Ouellet JF, de Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases : long term results and impact on survival. Surgery 2002;131:294-9.
16. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg 2000;232:777-85.
17. Elias D, Santoro R, Ouellet JF, Osmak L, de Baere T, Roche A. Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for



- bilateral colorectal metastases. Hepatogastroenterology 2004;51:1788-91.
18. Guimbaud R. Quelle est la place de la chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante et palliative dans la prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale ? Gastroenterol Clin Biol. 2003;27(suppl2):B63-79.
19. Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. Semin Oncol 2002;29:168-82.
20. De Baere T. Modalités et faisabilité des traitements par destruction locale des métastases hépatiques. Gastroenterol Clin Biol 2003;27(suppl2):B80-B87.
21. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. J Clin Oncol 2004;22:3284-92.
22. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Br J Surg 2004;91:747-54.
23. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3737-43.
24. Köhne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. Ann Oncol 2002 ;20 :308-17.
25. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:808-15.
26. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. Lancet 2000 ; 355 : 1041-7.
27. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22:229-37.
28. Mitry E, Tournigand C, André T, Douillard JY, Louvet C, Cunningham D, et al. Comparison of the tolerance and efficacy of LV5FU2-CPT11 and FOLFIRI regimens in front-line treatment of advanced colorectal cancer – A pooled analysis of 254 patients included in 2 randomised trials (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:3576a.
29. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47.
30. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:23-30.

Thésaurus National de Cancérologie

Version :20/07/2010

31. Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht R, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005 ;23 :3697-705.
32. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
33. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ;350:2335-42.
34. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400.
35. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour M, Topham C, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : a multicenter randomised trial. survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361:457-64.
36. Tournigand C, de Gramont A, Louvet C, André T, Carola E, Gilles Amar V, et al. A simplified bimonthly regimen with leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) for metastatic colorectal cancer (MCRC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:274a.
37. Ducreux M, Bouche O, Pignon JP, Mousseau M, Raoul JL, Cassan P et al. Randomised Trial Comparing Three Different Schedules of Infusional 5FU and Raltitrexed Alone as First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. Final Results of the Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD) 9601 Trial. *Oncology* 2006;70:222-30.
38. van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et al. - Oral Capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
39. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
40. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/ tegafur UFT and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605-16.
41. Carmichael J, Popiela T, Radstone S, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil plus leucovorin (LV) versus parenteral 5-fluorouracil (5-FU) plus LV in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3617-27.
42. Elias D, Di Pietroantonio, Gachot B, Menegon P, Hakime A, de Baere T. Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:823-7.
43. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Gillet M, Bosset JF et al. Multicenter randomized trial of adjuvant systemic chemotherapy using 5-Fluorouracil and folinic acid versus observation after resection of liver metastases of colorectal origin. Results of an intergroup phase III study (FFCD-ACHBTH-AURC 9002 trial). *J Clin Oncol* 2006 ;24 :4976-82.
44. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer. A pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26, 4906-4911



45. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:252-8.
46. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma : long-term results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1992;10:1112-8.
47. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases : a multicentre randomised trial. Lancet 2003 ; 361 : 368-73.
48. Gamelin E, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, Maillart PJ, Goudier MJ, Burtin PC, et al. Relationship between 5-fluorouracil (5FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5FU. Cancer 1996;77:441-51.
49. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Rebimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin : results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. J Clin Oncol 1998;16:1470-8.
50. Cunningham D, Zalcberg JR, Rath U, Oliver I, van Cutsem E, Svensson C, et al. Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Tomudex colorectal cancer study group. Ann Oncol 1996;7:961-5.
51. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, François E, Gustavsson B, van Hazel G, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex colorectal cancer study group. J Clin Oncol 1998;16:2943-52.
52. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour M, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2002;359:1555-63.
53. Seitz JF, Bennouna J, Paillot B, Gamelin E, Francois E, Conroy T et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed and oxaliplatin in non pre-treated metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol 2002;13:1072-9.
54. Scheithauer W, Kornek GV, Schuell B, Ulrich-Pur H, Penz M, Raderer M et al. Second line treatment with oxaliplatin plus raltitrexed in patients with advanced colorectal cancer failing fluoropyrimidine/leucovorin-based chemotherapy. Ann Oncol 2001;12:709-14.
55. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Gedlicka C, et al. Randomized multicenter phase II trial of oxaliplatin plus irinotecan versus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2002;20:165-72.
56. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343:905-14.
57. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. J Clin Oncol 1998;16:2739-44.
58. Ducreux M, Ychou M, Seitz J-F, Bonnay M, Bexon A, Armand J-P, et al. Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose leucovorin every two weeks (LV5FU2 regimen) : a clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 1999;17:2901-8.

59. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35;9 :1343-7.
60. André T, Bensmaine MA, Louvet C, François E, Lucas V, Desseigne F. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. J Clin Oncol 1999;17;11:3560-8.
61. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. Eur J Cancer 1999;35:1338-42.
62. Maindrault-Goebel F, De Gramont A, Gilles V, Lotz JP, Tournigand C, Mabro M et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour-5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2000;11;11:1477-83.
63. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.
64. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-44
65. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the Epidermal Growth Factor Receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005;23;1803-10
66. Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. J Clin Oncol 2004;22:4720-6.
67. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, Andre T, Carola E, Mabro M, Artru P, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004;15:1210-4.
68. Ross P, Norman A, Cunningham D, Webb A, Iveson T, Padhani A, et al. A prospective randomised trial of protracted venous infusion 5-fluorouracil with or without mitomycin C in advanced colorectal cancer. Ann Oncol 1997;8:995-1001.
69. Chester JD, Dent JT, Wilson G, Ride E, Seymour MT. Protracted infusional 5-fluorouracil (5FU) with bolus mitomycin C in 5-FU-resistant colorectal cancer. Ann Oncol 2000;11:235-7.
70. Seitz JF, Perrier H, Giovannini M, Bernardini D, Capodano G, Girodengo L, Bardou VJ. 5Fluorouracil, high dose folinic acid and mitomycin-C combination chemotherapy in previously treated patients with advanced colorectal carcinomas. J Chemotherapy 1998;10:258-65.
71. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer 2006;94:798-805.

72. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, 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.
73. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, Baume H et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Francaise de Cancerologie Digestive. Br J Surg* 1995;82:1397-400.
74. Louafi S, Allonier C, Bouché O, Raoul JL, Mousseau M, Deguiral P, et al. Cancer colorectal métastaté : faut-il retirer le primitif ? (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:A6.
75. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6:651-7.
76. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, Hill ME, Tait D, Oates J, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52:568-73.
77. Pautrat K, Benoist S, Mitry E, Penna C, Rougier P, Nordlinger B. Faut il réséquer la tumeur primitive en cas de cancer colorectal avec métastases hépatiques (MH) synchrones non résécables ? Etude cas-témoins chez 59 malades. *Ann Chir* 2003;128:657.
78. Michel P, Roque I, Di Fiore F, Langlois S, Scotte M, Teniere P, et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases : should the primary tumor be resected ? *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:434-7.
79. Conroy T, Adenis A. Standards, options et recommandations pour la surveillance après traitement d'un cancer du côlon. *Bull Cancer* 1998;85:1529
80. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, 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;25:1670-6.
81. Gruenberger B, Tamand D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin As Neoadjuvant Therapy for Patients With Potentially Curable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-5.
82. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5254-60
83. Labianca R, Floriani I, Cortesi E, Isa L, Zaniboni A, Marangolo M, et al. Alternating versus continuous "FOLFIRI" in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized "GISCAD" trial (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24 (Supl 18S):3505a.
84. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. OPTIMO2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24 (Supl 18S):3504a.
85. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-9

86. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16
87. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goéré D, Rouquié D, Ciuchendea R, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Long term results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin following complete cytoreductive surgery. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 1200-4
88. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Sep 28 ; 62:195-201
89. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006;24:1395-403.
90. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Hussein F, et al. 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;23:4881-7.
91. Feliu J, Castanon C, Salud A, Mel JR, Escudero P, Pelegrin A, et al. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93:1230-5.
92. Hoff PM, Wolff RA, Xiong H, Jones D, Lin E, Eng C, et al. Phase II trial of combined irinotecan and oxaliplatin given every 3 weeks to patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2006;106:2241-6.
93. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
94. Tabernero J, Pfeiffer P, Cervantes A. Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration? *Oncologist* 2008;13:113-9
95. Chong G, Dickson JL, Cunningham D, Norman AR, Rao S, Hill ME, et al. Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. *Br J Cancer*. 2005;93:510-4.
96. Lim do H, Park YS, Park BB, Ji SH, Lee J, Park KW, et al. Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:10-4.
97. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study.. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.
98. Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J, Badarinarath S, Cohn A, Flynn P, Steis R, Dong W, Sarkar S, Grothey A. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18S):3535a.
99. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sendler A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1295-8.

100. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-52
101. Bouché O, Castaing M, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Bedenne L, et al. Randomized strategical trial of chemotherapy in metastatic colorectal cancer (FFCD 2000-05): Preliminary results. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl 18S):4069a.
102. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.
103. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12
104. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5- FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):4029a.
105. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4224-30
106. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9
107. Schmiegel WH, Reinacher-Schick A, Freier W, Dietrich G, Arnold D, Kanzler S, et al. Comparable safety and response rate with bevacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC): A randomized phase II study of the AIO GI tumor study group. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):4034a
108. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2765-72
109. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre A, Bennamoun M, et al. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):4013a.
110. Hebbar M, Wacrenier A, Desauw C, Romano O, Cattan S, Triboulet JP, et al. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2006;17:855-7.
111. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.
112. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166-9.

113. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-7
114. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007;67:2643-8.
115. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-15
116. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9
117. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008;19:1720-6
118. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64
119. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34
120. Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J, Qvortrup C, Yilmaz M, Jensen B. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2008;19:1141-5
121. Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EA, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol* 2008;26:5335-43
122. Heun J, Holen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:529-31
123. Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007 ;25:2691-5.
124. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, et al. Improved Selection of Patients for Hepatic Surgery of Colorectal Liver Metastases with 18F-FDG PET: A Randomized Study. *J Nucl Med* 2009 Jun 12. [Epub ahead of print]
125. Wildi SM, Gubler C, Hany T, Petrowsky H, Clavien PA, Jochum W, et al. Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J Clin Ultrasound* 2008;36:20-6
126. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1553-9
127. Goéré D, Daveau C, Elias D, Boige V, Tomasic G, Bonnet S, et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1335-9

128. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.. N Engl J Med 2009;360:563-72
129. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-71
130. Okines A, del Puerto O, Cunningham D, Chau I, Van Cutsem E, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. Br J Cancer 2009;101:1033-8
131. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17
132. Ducreux M, Raoul JL, Marti P, Merrouche Y, Tigaud JM, Rebischung C, et al. High-Dose Irinotecan plus LV5FU2 or Simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for Patients with Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A New Way to Allow Resection of Liver Metastases? Oncology 2008;74:17-24
133. Grothey A, Hart LL, Rowland KM, Ansari RH, Alberts SR, Chowhan NM, et al. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONcePT trial (abstract). J Clin Oncol 2008;26(Suppl15S):4010a
134. Perez-Staub N, Chibaudel B, Figer A, Cervantes A, Lledo G, Larsen AK, et al. Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study (abstract). J Clin Oncol 2008;26(Suppl15S):4037a
135. Di Fiore F, Van Cutsem E, Laurent-Puig P, Siena S, Frattini M, De Roock W et al. Role of KRAS mutation in predicting response, progression-free survival, and overall survival in irinotecan-refractory patients treated with cetuximab plus irinotecan for a metastatic colorectal cancer: Analysis of 281 individual data from published series (abstract). J Clin Oncol 2008;26(Suppl15S):4035a
136. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359:1757-65.
137. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere 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;15:219-26
138. Viel E, Demarchi MF, Chaigneau L, Nguyen T, Legat C, Stein U, et al. A retrospective study of bifractionated CPT-11 with LF5FU infusion (FOLFIRI-3) in colorectal cancer patients pretreated with oxaliplatin and CPT-11 containing chemotherapies. Am J Clin Oncol 2008;31:89-94
139. Mabro M, Artru P, André T, Flesch M, Maindrault-Goebel F, Landi B, et al. A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. Br J Cancer 2006;94:1287-92
140. Bidard FC, Tournigand C, André T, Mabro M, Figer A, Cervantes A, et al. Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. Ann Oncol 2009;20:1042-7
141. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. Clin Cancer Res 2004;10:4055-61

142. Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, et al. Evaluation of the effect of intravenous calcium and magnesium (CaMg) on chronic and acute neurotoxicity associated with oxaliplatin: Results from a placebo-controlled phase III trial (abstract). J Clin Oncol 2009;27(Suppl15S) 4025a.
143. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I, Astruc E, Stetiu M, Duclos A, et al. Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3681-6
144. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Lancet Oncol. 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]
145. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, François E, Boucher E, Chauffert B, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study) (abstract). J Clin Oncol 2009;27(Suppl15S): 4086a
146. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. J Clin Oncol 2009;27:199-205
147. Tebbutt NC, GebSKI V, Wilson K, Cummins M, Chua Y, Robinson B, et al. International randomized phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev), and mitomycin C (MMC) in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the AGITG MAX trial J Clin Oncol 2009;27(Suppl15S):4023a.
148. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). J Clin Oncol 2008;26:5326-34.
149. Bouché O, Scaglia E, Reguiat Z, Singha V, Bixi-Benmansour H, Lagarde S. Biothérapies ciblées en cancérologie digestive : prise en charge de leurs effets secondaires. Gastroenterol Clin Biol 2009;33:306-22
150. Mitchell EP, Lacouture M, Shearer H, Iannotti N, Piperdi B, Pillai M, et al.. Final STEPP results of prophylactic versus reactive skin toxicity (ST) treatment (tx) for panitumumab (pmab)-related ST in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstract). J Clin Oncol 2009;27(Suppl15S):CRA4027
151. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : Recommandations Françaises pour la Pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). Nephrol Ther 2008;4:602-15
152. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004;240:1052-61
153. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg 2006;10:86-94
154. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008;248:626-37
155. Ayav A, Navarra G, Basaglia E, Tierris J, Healey A, Spalding D, et al. Results of major hepatectomy without vascular clamping using radiofrequency-assisted technique compared with total vascular exclusion.

- Hepatogastroenterology 2007;54:806-9.
156. Benoist S, Salabert AS, Penna C, Karoui M, Julié C, Rougier P, et al. Portal triad clamping (TC) or hepatic vascular exclusion (VE) for major liver resection after prolonged neoadjuvant chemotherapy? A case-matched study in 60 patients. Surgery 2006;140:396-403
 157. Rahbari NN, Koch M, Mehrabi A, Weidmann K, Motschall E, Kahlert C,et al. Portal triad clamping versus vascular exclusion for vascular control during hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Surg 2009;13:558-68
 158. Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. Cochrane Database Syst Rev 2009 Jan 21;(1):CD007632
 159. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L,et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol. 2007;14:3481-91
 160. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? J Clin Oncol 2008;26:3672-80
 161. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, Brody LA, Schwartz L, Tuorto S, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2008;24:451-5
 162. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, Donadon M, Mullen JT, Eng C, et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. J Gastrointest Surg. 2007;11:1498-504
 163. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. Ann Surg 2008;248:994-1005
 164. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. Ann Surg Oncol 2003;10:1059-69
 165. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, Nordlinger B. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. Surgery 2009;145:362-71
 166. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B,et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 2006;243:1-7
 167. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. Lancet Oncol 2009;10:278-86
 168. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. Ann Surg 2008;247:118-24
 169. White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y,et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. J Surg Oncol 2008;97:601-4
 170. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, M.E. Barugel ME,et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial (abstract). Eur J Cancer Suppl 2009; 7(3):10LBA

171. Peeters M, Price T, Hotko Y, Cervantes A, Ducreux M, André T, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstract). Eur J Cancer Suppl 2009; 7(3):14LBA
172. [Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. J Clin Oncol 2009;27:3379-84.](#)
173. Wong R, Saffery C, Barbachano Y, Chau I, Valle J, Tamas Hickish T, et al. BOXER: A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection (abstract). Eur J Cancer Suppl 2009; 7(3):6076a
174. Lang I, Köhne CH, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, et al. Cetuximab plus FOLFIRI in 1st-line treatment of metastatic colorectal cancer: Quality of life (QoL) analysis of patients (pts) with KRAS wild-type (wt) tumors in the CRYSTAL trial (abstract). Eur J Cancer Suppl 2009; 7(3):6078a
175. Maughan T, Adams RA, Smith CG, Seymour MT, Wilson R, Meade AM, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN) (abstract). Eur J Cancer Suppl 2009; 7(3):6LBA
176. [Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5705-12](#)