

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 (Unicancer), 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 : 4

Cancer colorectal métastatique

Date de cette version :

22 juin 2016

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.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 colorectal métastatique

Responsable du chapitre : Jean Marc Phelip, service d'HGE et Oncologie Digestive, CHU Hôpital Nord 42055 St Etienne.

Groupe de travail : O Bouché, Reims CHU Robert Debré ; T Conroy, Vandoeuvre les Nancy, Institut de Cancérologie de Lorraine ; P Michel, Rouen CHU Charles Nicolle ; C Penna, Le Kremlin Bicêtre Hôpital Bicêtre ; C Tournigand, Paris Hôpital Henri Mondor.

Comment citer ce chapitre du TNCD ?

Phelip JM, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, Chibaudel B, Bedenne L. «Cancer colorectal métastatique». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, mai 2016, [<http://www.tncd.org>]

Méthodologie de la recherche bibliographique :

Définition du sujet et des mots clés :

Cancer, Tumor, adenocarcinoma, Colorectal, Colon, Rectal, Metastatic, Diagnostic, Palliative, Treatment, Chemotherapy, Surgery, Liver, Hepatectomy, stent, strategy, clinical trial, Follow-up

Langue :

Anglais et français

Site de recherche :

PubMed

Les grades des recommandations suivent les critères de la HAS pour les niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature (source : *www.has-sante.fr* – avril 2013) :

A Preuve scientifique établie

Niveau 1

- essais comparatifs randomisés de forte puissance ;
- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ;
- analyse de décision fondée sur des études bien menées.

B Présomption scientifique

Niveau 2

- essais comparatifs randomisés de faible puissance ;
- études comparatives non randomisées bien menées ;
- études de cohortes.

Niveau 3

- études cas-témoins.

C Faible niveau de preuve scientifique

Niveau 4

- études comparatives comportant des biais importants ;
- études rétrospectives ;
- séries de cas ;
- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Accord d'experts

Approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail.

Les recommandations non gradées sont implicitement des accords d'experts ou des accords professionnels.

Introduction

La présence de métastases fait classer les patients en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l'UICC. 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). Malgré le progrès des chimiothérapies et les thérapies ciblées, seule la résection ou la destruction des lésions peut parfois guérir. Les principaux schémas des chimiothérapies et 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 tableau du choix de la chimiothérapie de deuxième ligne en fonction de la première ligne est proposé en annexe 4.

Plusieurs recommandations de cette quatrième version du Thésaurus National de Cancérologie Digestive sont issues 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].

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

4.2.1. Références

- Examen clinique comportant un toucher rectal, la palpation des aires ganglionnaires, la prise de la tension artérielle, l'examen des pouls périphériques et l'évaluation de l'état général (*accord d'experts*)
- Bilan biologique : NFS plaquettes, TP, TCK, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines (*accord d'experts*) ; ACE en particulier si maladie non mesurable (*recommandation : grade C*), LDH totales (*accord d'experts*)
- ECG, voire consultation de cardiologie si ECG anormal ou facteurs de risque (tabagisme, HTA, hérédité, dyslipidémie, diabète, antécédents d'artérite, de sténose carotidienne, etc.). Un avis cardiologique est conseillé si chirurgie ou utilisation de fluoropyrimidines. L'échocardiographie évalue la fonction ventriculaire gauche et la cinétique segmentaire, dont les anomalies peuvent orienter vers une ischémie myocardique. Le cardiologue pourra demander un test d'effort, une tomoscintigraphie myocardique d'effort, un coro-scanner voire une coronarographie.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection, (*recommandation : grade B*)

- Détermination du statut du gène RAS tumoral (tumeur primitive ou métastases) (*accord d'experts*). Détermination du statut du gène BRAF tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (*accord d'experts*)

Si une exérèse de métastase est envisagée :

- Si métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables : IRM hépatique avec injection de gadolinium (*recommandation : grade C*) +/- séquence diffusion (*accord d'experts*)
- TEP scanner pour éliminer d'autres métastases à distance [124] (*recommandation : grade B*)
- Coloscopie si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète (*accord d'experts*)

4.2.2. Options

- Bilan biologique : CA 19-9 si ACE normal et maladie non mesurable (*accord d'experts*)
- Détermination du phénotype MSI dans le cadre de l'émergence de l'immunothérapie (anti-PD1 et anti-PDL1). Essais spécifiques pour les tumeurs MSI métastatiques
- Ponction biopsie hépatique percutanée en cas d'abstention chirurgicale et si doute diagnostique ou si besoin de matériel tumoral pour la détermination du statut RAS en l'absence de biopsie de la tumeur primitive disponible (*recommandation : grade C*).

Si une exérèse de métastase est envisagée :

- 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 (*recommandation : grade C*)
- Échographie 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

La résection chirurgicale doit toujours être discutée et éventuellement 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. Pour les métastases hépatiques ou pulmonaires, les critères sont [1, 2, 6, 10] :

- le terrain : compatible avec anesthésie et résection de métastases
- carcinologiques : résection R0 possible de toutes les métastases
- anatomiques : en cas d'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), résection 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, selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente
- chimiosensibilité : absence de progression sous chimiothérapie [152].

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

4.4. Traitement

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

4.4.1.1. Références

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] (*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 préopératoire, 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'1 cm et d'au moins 5 mm (*recommandation : grade C*). Une marge de moins d'1 cm ou possiblement R1 n'est pas une contre-indication à la résection (*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 : faisabilité de résections hépatiques sans clampage vasculaire et sans majoration des pertes sanguines démontrée. Le clampage, parfois nécessaire permet de réduire le risque hémorragique. La technique doit être adaptée à la localisation des lésions et au type de résection envisagée (*accord d'experts*) [155, 156, 157, 158].

a- En cas de résécabilité de classe I :

FOLFOX 4 simplifié : 6 cures préopératoires et 6 cures postopératoires [86, 202] (*recommandation : grade C*).

Chirurgie hépatique première : à envisager si nécessité diagnostique ou en cas de lésions de petite taille faisant craindre une disparition sous chimiothérapie (*recommandation : grade C*). Pour ces petites lésions il est possible de mettre en place par voie radiologique un coil avant chimiothérapie qui permettra de repérer le site métastatique à réséquer en cas de réponse majeure ou complète (*accord d'experts*).

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

- La résection hépatique doit intéresser le site initial de la lésion disparue car une réponse complète histologique est obtenue dans moins de 20 % des cas [8] (*recommandation : grade C*).
- Si le site de la lésion disparue ne peut être réséqué, une CT intra artérielle hépatique sera discutée car elle réduit le risque de récurrence dans les séries rétrospectives [200] (*accord d'experts*).

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. Dans ce cas, possibilité d'une résection en un temps avec anastomose digestive avant l'hépectomie [14, 159]. Discuter CT préopératoire par FOLFOX 4 simplifié (*accord d'experts*). La destruction de la métastase par radiofréquence avant la CT ou la mise en place d'un coil hépatique peuvent être discutés pour en assurer un repérage facile lors de la résection secondaire en cas de disparition sous chimiothérapie (*accord d'experts*).
- En cas de métastases synchrones, la stratégie inversée (chirurgie hépatique première éventuellement précédée de chimio, et colectomie secondaire) [193] peut être envisagée notamment lorsque la tumeur primitive n'est pas symptomatique (*accord d'experts*).

d- En cas de métastases pulmonaires résécables associées :

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

e- En cas de métastases progressant sous chimiothérapie :

- La progression sous CT est un critère de pronostic défavorable qui limite l'indication de résection. La résection pourra cependant être discutée notamment en cas de métastase unique progressive après 2 lignes de chimiothérapie car elle semble améliorer le pronostic (*accord d'experts*) [183]

f- En cas de résécabilité de classe II :

- Prise en charge dans un centre médico chirurgical spécialisé dans la chirurgie hépatique (*accord d'experts*)

g- En cas d'adénopathie pédiculaire ou coeliaque :

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

4.4.1.2. Options

- Laparoscopie avec écho-laparoscopie si forte suspicion de non résécabilité ou de carcinose
(*recommandation : grade C*)
- Embolisation portale droite préopératoire (+/- ligature de la branche portale droite) [13, 15, 161]
 - si hépatectomie droite avec volume du foie gauche restant < 25 % (si entre 25 % et 40 %, à discuter au cas par cas)
 - 30 à 45 jours avant 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] (*recommandation : grade C*)
 - bevacizumab : la littérature est discordante et il n'y a pas de preuve pour recommander l'arrêt du bevacizumab avant embolisation portale pré-opératoire [12, 108, 191] (*recommandation : grade C*).
- Hépatectomie en 2 temps [16, 162, 163]

- Un intervalle libre d'au moins 5 à 6 semaines (2 demi-vies) est nécessaire entre la dernière administration de bévacizumab et la chirurgie (en pratique pas de bévacizumab associé à la dernière cure de chimiothérapie) (*accord d'experts*).
- Destruction par radio-fréquence [19, 20, 164] per-opératoire ou per-cutanée complémentaire pour des lésions < 3 cm et à plus de 1 cm des voies biliaires et non sous-capsulaires (*recommandation : grade C*). Un antécédent de dérivation bilio-digestive est une contre-indication relative (risque d'abcès de 40 à 50 %) et nécessite une antibioprophylaxie [42].
- La radiothérapie stéréotaxique peut être discutée dans des centres experts lorsque les métastases sont peu nombreuses et non résécables. Les patients éligibles pour la radiothérapie stéréotaxique sont des patients ayant une maladie contrôlée, avec 1 à 3 métastases hépatiques de taille ≤ 6 cm présentant une contre-indication chirurgicale, un stade OMS ≤ 2 , un volume de foie sain ≥ 700 cm³ et une fonction hépatique correcte (*avis d'expert*)
- Chimiothérapie postopératoire (*recommandation : grade B*) à discuter par LV5FU2 [43, 44] ou FOLFOX 4 simplifié pendant 6 mois si pas de CT 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-opératoires [18] (*accord d'experts*). Cette CT postopératoire doit débuter au maximum dans les 3 mois suivant l'intervention (*accord d'experts*).
Il n'y a pas de données dans la littérature qui permette de recommander la poursuite d'une biothérapie efficace en pré-opératoire associée à une chimiothérapie.
- CT intra-artérielle hépatique post-opératoire associée à une CT systémique dans les centres experts [18] (*recommandation : grade C*).

4.4.1.3. Essai clinique :

PACHA : chimiothérapie intra-artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque élevé de récurrence hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale (coordonnateur Diane GOERE ; IGR).

4.4.2. Métastases extra-hépatiques résécables

4.4.2.1. Références

- 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) (*recommandation : grade B*). Une CT périopératoire est à discuter comme pour les métastases hépatiques (*accord d'experts*)
- Pour les carcinoses péritonéales, une résection complète des lésions suivie de CT 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 (*recommandation : grade B*). Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées. Toute carcinose péritonéale de découverte fortuite au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie en dehors d'un centre expert préparé pour la CHIP doit être décrite précisément dans le but de statuer sur la possibilité d'exérèse, mais aucun geste de résection ne doit être réalisé.
- Pour les carcinoses péritonéales, une CT périopératoire est à discuter comme pour les métastases hépatiques (*accord d'experts*).
En cas de carcinose synchrone à une lésion primitive non menaçante, l'exérèse de la tumeur primitive doit se faire après chimiothérapie et en tout cas dans le même temps que l'exérèse des lésions péritonéales juste avant la CHIP (*accord d'experts*).

4.4.2.2. Options

- Pour les métastases pulmonaires : destruction par radiofréquence percutanée ou radiothérapie stéréotaxique.
- La résection complète est exceptionnellement possible au niveau des ganglions, du cerveau et des surrénales.
- Une radiothérapie postopératoire doit être discutée après résection de métastase cérébrale (*recommandation : grade B*).
- 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'expert*).

4.4.3. Métastases à la limite de la résécabilité

Ce cas de figure ne concerne en général que les métastases exclusivement hépatiques (associé dans de rares cas à des métastases pulmonaires peu nombreuses).

4.4.3.1. Recommandations

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 (réponses objectives RECIST1.1) dans l'optique d'une résécabilité secondaire [3, 18] : tri-CT ou bi-CT plus biothérapie. Deux essais de phase III ayant inclus des patients non sélectionnés sur la résécabilité secondaire ont objectivé des taux de réponse objective RECIST plus élevés avec une bi-CT associée au cétuximab qu'avec une bi-CT associée au bévacizumab, en l'absence de mutation RAS [196, 205].

Deux essais de phase II randomisés ont objectivé des taux de réponses proches de 80 % et des taux de résection secondaire de 25 % avec une bi-CT associée au cétuximab [181] et de 50 % avec une tri-CT associée au bévacizumab [206].

Le traitement doit être discuté en fonction des contre-indications (nombre, taille, contact vasculaire...) et du profil du patient (co-morbidités, foie pathologique, notamment stéatosique...). La détermination du statut RAS (KRAS et NRAS exons 2, 3 et 4) tumoral (primitif ou métastases) est recommandée.

La recherche d'une mutation BRAF est recommandée. Elle n'est pas prédictive de « non efficacité » des anti-EGFRs mais confère un mauvais pronostic.

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

- d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois de CT (réponse maximum obtenue entre 2 et 4 mois) [169]
- de respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la CT avant d'opérer [166-8].

Pour les patients métastatiques opérés :

- une durée de 6 mois de CT au total pré- et post-opératoire est recommandée (*accord d'experts*)
- chez les patients devenus résécables après plus de 6 mois de traitement : CT post-opératoire de 2 à 6 mois selon la toxicité cumulative et les suites postopératoires (*avis d'expert*).

Options pour la chimiothérapie

- FOLFIRI (ou FOLFOX) – cétuximab (Erbix®) chez les patients RAS non mutés [129, 131, 144, 174, 175, 181] (*recommandation : grade B*) avec nouvelle discussion de la résectabilité en RCP après 4 à 6 cures
- FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (5FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) [71,72, 80, 88] +/- bévacizumab (*recommandation : grade B*) chez des patients sans comorbidité importante avec nouvelle discussion de la résectabilité en RCP après 4 à 6 cures.
- FOLFOX 4 simplifié + panitumumab (Vectibix®) [170] si RAS non muté (*recommandation : grade B*)
- FOLFIRI ou FOLFOX (XELOX) + bévacizumab (Avastin®) [33, 85, 97, 106, 107, 145] (*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 (*recommandation : grade C*)
- FOLFOX 4 simplifié 6 cures [34,133] (*recommandation : grade C*)
- CT intra-artérielle hépatique par oxaliplatine associée à LV5FU2 par voie IV [90] (*recommandation : grade C*) si métastases uniquement hépatiques et dans les centres expérimentés.

4.4.4. Métastases « jamais résécables »

La caractérisation des métastases qui ne seront jamais résécables est parfois difficile. La non résectabilité doit toujours être définie après discussion en RCP avec présence d'au moins un chirurgien hépatique et d'un radiologue interventionnel expérimenté. Il est raisonnable de considérer comme non résécables :

- Les métastases chez des patients incapables, du fait de comorbidités, de supporter l'acte chirurgical (ou les actes successifs) nécessaire(s) à l'éradication de tous les sites métastatiques
- Les métastases
 - dans des sites non résécables (os, cerveau, ...). Une métastase cérébrale isolée non résécable doit être traitée par irradiation stéréotaxique. Celle-ci peut être indiquée jusqu'à 3 lésions. Elle évite les troubles cognitifs liés au traitement encéphalique

complet.

- ou trop nombreuses pour la résection ou le traitement local de tous les sites (par exemple, dans tous les segments du foie ou miliaire pulmonaire)
- en cas d'envahissement ganglionnaire massif (adénopathies mésentériques ou médiastinales) ou de lymphangite carcinomateuse pulmonaire.

4.4.4.1. Indications et choix de la CT de première ligne [1,3,18]

Objectif de la CT palliative : maintenir la qualité de vie et allonger la durée de survie (*recommandation : grade B*). Les conditions suivantes sont recommandées :

- sans attendre qu'apparaissent des symptômes
- à des doses adaptées à la tolérance
- preuve anatomopathologique formelle 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.

La classification pronostique de Köhne (tableau III) [24] peut être utilisée pour la stratification dans les essais cliniques (*avis d'expert*) ; son utilité dans les 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, 189] ; chez les patients sans comorbidité et en état général OMS 0 ou 1, les indications sont les mêmes que pour les patients plus jeunes. En revanche, une CT n'est envisageable qu'après évaluation gériatrique approfondie (EGA) en cas de fragilité. L'indication d'une EGA sera guidée par la mesure du score G8 (si < 15) [184] (*accord d'experts*).

Sous bévacizumab, les thromboses artérielles sont plus fréquentes chez les patients de plus de 65 ans ou hypertendus [146].

Choix de la chimiothérapie :

La question principale est celle de l'utilisation d'emblée d'une polychimiothérapie (bithérapie +/-

biothérapie) ou d'une monothérapie (LV5FU2 ou capecitabine +/- biothérapie) avec intensification en cas de progression.

Quatre essais de phase III, dont l'essai FFCD 2000-05, ont comparé ces stratégies (sans biothérapie) et ont montré chez ces patients jamais résécables des résultats superposables avec des médianes de survie dans les 2 groupes de l'ordre de 16 mois, liées à l'inclusion de patients souvent âgés, polymétastatiques et à l'état général altéré [100, 101, 102, 192]. En outre, l'essai FFCD 2001-02 chez les patients de plus de 75 ans ne montre pas d'avantage à prescrire une bithérapie (Folfiri) en première ligne par rapport à une monothérapie (LV5FU2) [207].

Une méta-analyse de Sargent et al montre que les patients OMS 2 tirent un bénéfice des traitements du même ordre que les patients en bon état général (HR survie globale 0,79 p=0,04 et HR réponse 2,85 p=0,003). Ils ne doivent donc pas recevoir systématiquement un traitement allégé et chaque cas doit être discuté en RCP, pour définir si le mauvais état général est du à l'agressivité de la tumeur (orientant vers une bithérapie) ou à une fragilité ou des comorbidités (orientant vers une monothérapie première) [185].

- L'évaluation de la réponse 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 majeure, la chirurgie doit être rediscutée
 - en cas de réponse ou de stabilité : 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-CT initiale. En cas de réponse majeure, la pause thérapeutique peut se justifier (*recommandation grade C*) [203, 204]. Le 5FU/capecitabine constitue le traitement d'entretien à privilégier (*recommandation grade B*) +/- associé au bévacizumab (*recommandation grade B*). En cas de stabilité, il n'y a pas lieu de changer de protocole. En cas de progression, reprise de la chimiothérapie +/- biothérapie ayant amené au contrôle initial de la maladie.
 - en cas de progression : arrêt ou changement de protocole de CT (cf 4.4.4.2).
- En cas d'utilisation de biothérapies :
 - possibilité d'administrer une double dose de cétuximab (500 mg/m²) toutes les deux semaines car la pharmacocinétique est identique à l'administration de 250 mg / m² hebdomadaire [94,120,177,178] (*recommandation : grade C*)
 - possibilité de faire les perfusions de bévacizumab en 10 minutes que la dose soit

de 5 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines [186, 187, 188] (*accord d'experts*).

Choix de la stratégie chez les patients « jamais résécables » :

- **En cas de volume tumoral modéré, de métastases non ou peu symptomatiques, non menaçantes à court terme, et dont l'état général n'est pas altéré (OMS 0 ou 1) ou si l'état général est altéré du fait de l'âge ou d'une comorbidité :**

Référence :

- Stratégie d'escalade thérapeutique débutant par une monochimiothérapie Dans ce cas la réponse sera évaluée tous les 2 mois En cas de progression, une ou plusieurs lignes supplémentaires de traitement seront proposées (*recommandation : grade A*).

Options :

- Polychimiothérapie +/- biothérapie d'emblée pour faciliter une pause thérapeutique ou un allègement sous forme de monochimiothérapie 5FU/ capecitabine (*recommandation grade B*) ou d'une association 5FU (ou capecitabine) + bevacizumab (*recommandation : grade B*) (stratégie Optimox 1 ou CAIRO 3) [203, 204].
 - En cas de contrôle de la maladie ou de réponse objective après 4 à 6 mois sous CT : la pause thérapeutique doit être discutée avec le patient avec réévaluation tous les 2 mois jusqu'à progression selon les critères RECIST (par rapport à la meilleure réponse) [35, 83, 84, 179]. Les facteurs prédictifs de faible évolutivité sous pause thérapeutique ou traitement d'entretien sont : LDH et phosphatases alcalines normales, état général OMS 0-1, un ou deux organes paucimétastatiques, normalisation ou forte baisse de l'ACE à 3 mois [84,134] (*recommandation : grade C*).
-
- **En cas de métastases menaçantes, de progression tumorale rapide, d'un syndrome tumoral et/ou d'un état général altéré (OMS 2) du fait de l'importance de la maladie métastatique :**
- On privilégiera une association de chimiothérapie +/- biothérapie capable de donner des taux de réponses élevés, adaptée à l'état général du patient (*accord d'experts*).

Référence : Pas de référence car pas d'essai spécifique réalisé dans ce sous groupe de patients

Options :

- Bi-CT +/- cétuximab (RAS WT) (*recommandation : grade C*).
- Tri-CT par folfoxiri +/- bévacizumab (*recommandation : grade C*)
- Bi-CT +/- panitumumab (RAS WT) (*recommandation : grade C*).
- Bi-CT +/- bévacizumab (*recommandation grade C*).

4.4.4.1.2. Choix du protocole de chimiothérapie de 1ère ligne :

Le groupe de travail considère qu'il n'y a pas assez de données dans la littérature pour recommander un traitement plutôt qu'un autre. Le choix entre les différents schémas de CT par fluoropyrimidines seules, ou associées à l'irinotécan ou oxaliplatine plus ou moins bévacizumab, cétuximab (RAS WT) ou panitumumab (RAS WT), est à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications, des caractéristiques de la maladie et de la stratégie retenue. La détermination du statut du gène RAS tumoral est nécessaire dans le choix des traitements. La recherche d'une mutation BRAF est recommandée. Elle n'est pas prédictive de « non efficacité » des anti-EGFRs et confère uniquement un mauvais pronostic. Des données exploratoires sur de petits effectifs suggèrent un bénéfice en termes de survie globale avec une bi-CT + cétuximab ou une tri-CT + bévacizumab (174, 208).

La recherche d'une instabilité microsatellitaire (MSI) est utile dans l'optique de l'immunothérapie pour les cancers métastatiques de statut MSI.

Si une biothérapie est utilisée avec une monothérapie, il s'agira de préférence du bévacizumab, qui est la seule thérapie ciblée évaluée en association au LV5FU2 ou à la capécitabine [31, 32, 147].

- **Protocoles les plus utilisés en France et leur grade de recommandation : cf annexe 2**

- Le tableau ci-dessous préfigure les schémas de chimiothérapie de première ligne associés aux possibilités de deuxième ligne.

Progression sous une 1 ^{ère} ligne à base de : →	LV5FU2 ou xeloda (grade A) ou ralitrexed (grade C)	Folfox (grade A) ou xelox (grade A)	Folfiri (grade A)	LV5FU2 ou Xeloda + beva (grade B)	Folfox ou xelox + beva (grade B)	Folfiri + beva (grade B)	Folfox + cetux (grade B) ou pani (grade B)	Folfiri + cetux (grade B) ou pani (grade B)	Folfirinox +/- beva (grade B)
CT de 2 ^{ème} ligne :									
Folfiri	Grade B	Grade B		AE	AE		AE		
Folfox	Grade B		Grade B	AE		AE		AE	
Xelox			Grade B	AE		AE		AE	
Folfox + Beva	AE		Grade B	AE		Grade B		Grade B	
Folfiri + Beva	AE	AE		AE	Grade B		AE		
Folfox + Cetux	AE		AE	AE		AE			
Folfiri + Cetux	AE	Grade B		AE	AE				
Irinotecan + Cetux					Grade B				
Folfiri + Pani	AE	Grade B		AE	AE				
Folfiri + Aflibercept		Grade B			Grade B		AE		
Folfiri + Ramucirumab		AE			Grade B				
Pani ou Cetux					Grade B				Grade B
Regorafenib									Grade A
TAS-102									Grade B (ATU)

Situations particulières :

- Métastases hépatiques exclusives : CT intra-artérielle hépatique par 5FU [45-47] (*recommandation : grade B*) ou oxaliplatine [90] (*recommandation : grade C*), dans un centre expert
- Radiothérapie si métastases cérébrales et à discuter si métastases incomplètement réséquées et reliquat tumoral minime, ou si récurrence locale non résécable ou à titre symptomatique (*accord d'experts*).

Essais cliniques en première ligne

- **PRODIGE 28 (TIME)** : phase IIR RAS non muté. FOLFIRI + cetuximab (8 cures) puis si réponse ou stabilisation : pause thérapeutique ou cetuximab seul en entretien. Reprise du FOLFIRI + cetuximab en cas de progression (V Boige)
- **Essai GERCOR STRATEGIC-1** : phase III (RAS non muté). FOLFIRI-cetuximab suivi de CT à base d'oxaliplatine avec bevacizumab vs OPTIMOX-bevacizumab suivi de CT à base d'irinotecan avec bevacizumab suivi d'un anti EGFR +/- irinotecan (B Chibaudel).
- **PRODIGE 30 (CLIMAT)** : phase III évaluant l'intérêt de la résection de la tumeur primitive en cas de métastases hépatiques synchrones non résécables. Étude en soins courants avec chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (M Karoui)
- **PRODIGE 25** : phase IIR. LV5FU2 +/- aflibercept chez des patients de plus de 65 ans (JL Legoux)
- **PRODIGE 45 (HIGH-LIGHT)** : phase III comparant une stratégie ascendante (5FU-bev puis FOLFIRI-bev puis FOLFOX-bev) vs une stratégie de désescalade (FOLFOXIRI-bev X 4 puis FOLFIRI-bev X 4 puis entretien par 5FU-bev) (JM Phelip).

4.4.4.2. Que faire en cas de progression sous CT ?

Il n'y a pas lieu de changer une CT palliative chez un patient asymptomatique lorsqu'il est répondeur ou stable (hormis en cas de choix d'un traitement d'entretien « allégé »).

En cas de progression avérée l'arrêt de la CT ou un changement de CT sont à discuter en fonction de l'état général et du souhait du patient. En cas de progression sous tous les traitements disponibles, et si le patient est encore en état général OMS < 2, rechercher une étude de phase précoce auprès du centre régional de référence.

Un traitement symptomatique sans CT s'impose chez un patient à l'état général dégradé, ictérique ou en occlusion.

L'occlusion et l'ictère ne sont pas des contre-indications définitives s'ils peuvent être traités par dérivation chirurgicale, endoscopique ou radiologique.

Se rapporter au tableau précédent pour les deuxième lignes en fonction des traitements de première ligne.

Références

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

- **si progression sous LV5FU2 ou capécitabine :**
 - irinotécan 180 mg/m² + LV5FU2 simplifié (FOLFIRI) [27,59] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacizumab en l'absence de contre-indication (*accord d'experts*)
 - +/- cétuximab ou panitumumab si RAS WT (*accord d'experts*)
 - oxaliplatine 85 ou 100 mg/m² + LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié (FOLFOX 4 ou 6) [27,60-62] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacizumab en l'absence de contre-indication (*accord d'experts*)
 - +/- cétuximab ou panitumumab si RAS WT (*accord d'experts*)
- **si progression sous LV5FU2-bévacizumab :**
 - FOLFIRI ou FOLFOX 4 ou 6 (*accord d'experts*)
 - +/- cétuximab ou panitumumab si RAS WT (*accord d'experts*).
- **si progression sous FOLFIRI plus bévacizumab :**
 - FOLFOX 4 ou 6 ou XELOX (*accord d'experts*)
 - FOLFOX 4 ou 6 +/- bévacizumab [180] (*recommandation : grade B*)
 - FOLFOX 4 ou 6 +/- cétuximab si RAS WT (*accord d'experts*).
- **si progression sous oxaliplatine (+/- biothérapie) :**
 - irinotécan 180mg/m² + LV5FU2 simplifié (FOLFIRI) [27,59] (*recommandation : grade B*)
 - +/- cétuximab ou panitumumab (si pas d'antiEGFR en 1^{ère} ligne et si RAS WT) [171, 176] (*recommandation : grade B*)
 - ou +/- bévacizumab [180] (*recommandation : grade B*)

- ou +/- aflibercept [182] (*recommandation : grade B*)
 - ou +/- ramucirumab [211] (*recommandation grade B*)
- **si progression sous irinotécan :**
 - cétuximab 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire plus irinotécan tous les 14 j [63] (*recommandation : grade B*) si RAS non muté.
 - oxaliplatine 85 ou 100 mg/m² + LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié (FOLFOX 4 ou 6) [27,60-62] (*recommandation : grade B*)
 - XELOX [117] (*recommandation : grade B*)
 - bévacizumab à la dose de 5 mg/kg plus FOLFOX4 d'après Giantonio et al. [64,93] en l'absence de bévacizumab en première ligne et en tenant compte des contre-indications (*recommandation : grade B*)
- **si progression sous irinotécan et cétuximab :**
 - bévacizumab à la dose de 5 mg/kg plus FOLFOX 4 d'après Giantonio et al. [64,93] en l'absence de bévacizumab en première ligne et en tenant compte des contre-indications (*recommandation : grade B*)
- **si progression sous 5FU, irinotécan et oxaliplatine (+/- bévacizumab) et si RAS muté :**
 - régorafenib en monothérapie (per os à 160 mg/j 3 semaines / 4) si état général OMS 0 ou 1 (*recommandation : grade A*) [190]
 - TAS-102 (Lonsurf) (per os 140 mg/m² /j J1-J5, J8-J12 (J1=J28) en ATU gratuite (*recommandation : grade B*) [210]
 - soins palliatifs ou essai thérapeutique (*accord d'experts*).
- **si progression sous 5FU, irinotécan et oxaliplatine (+/- bévacizumab) et si RAS non muté :**
 - cétuximab 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire +/- irinotécan tous les 14 j [63, 136] (*recommandation : grade B*)
 - panitumumab 6 mg/kg tous les 14 j en monothérapie [118-9] (*recommandation : grade B*).
- **si progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine et cétuximab ou panitumumab et/ou bevacizumab :**
 - régorafenib en monothérapie (per os à 160 mg/j 3 semaines / 4) si état général OMS 0 ou 1 (*recommandation grade A*) [190]
 - TAS-102 (Lonsurf) (per os 140 mg/m² /j J1-J5, J8-J12 (J1=J28) en ATU gratuite (*recommandation grade B*) [210]
 - soins palliatifs ou essai thérapeutique (*accord d'experts*).

Options

- cétuximab administré tous les 14 j à la dose de 500 mg/m² en 2h puis en 1h avec prémédication par corticoïdes et anti-H1 et associé à irinotécan [94,120,121,177,178] moins contraignant que le schéma hebdomadaire mais seulement validé par des résultats de pharmacodynamique et pharmacocinétique d'un essai de phase I et de séries rétrospectives (*recommandation : grade C*)
- panitumumab 6 mg/kg tous les 14 j [118,122] après administration de cétuximab et survenue d'une allergie (sous surveillance compte tenu d'exceptionnelles allergies croisées) ou d'une intolérance à l'irinotécan (*accord d'experts*)
- réintroduction de l'oxaliplatine [67] si régression d'une neurotoxicité ayant justifié son arrêt (*recommandation : grade C*)
- chimiothérapie intra-artérielle hépatique par oxaliplatine IA et par LV5FU2 IV [137] (*recommandation : grade C*) dans les centres expérimentés
- DEBIRI (DC Beads chargées à l'irinotecan) : amélioration de la SG en 3^{ème} et 4^{ème} ligne en cas de métastases hépatiques exclusives. Dans les centres expérimentés uniquement [209]
- irinotécan 100 mg/m² à J1 et J3 de LV5FU2 simplifié (FOLFIRI 3) [138-140] après progression sous oxaliplatine (*recommandation : grade C*)
- raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX) [53,54] si contre-indication au 5FU (*recommandation : grade C*)

Essais cliniques après la première ligne

- **PRODIGE 45 (HIGH-LIGHT)** : phase III comparant une stratégie ascendante (5FU-bev puis FOLFIRI-bev puis FOLFOX-bev) vs. une stratégie de désescalade (FOLFOXIRI-bev X 4 puis FOLFIRI-bev X 4 puis entretien par 5FU-bev) (JM Phelip).
- **Essai GERCOR STRATEGIC-1** : phase III (si RAS non muté). FOLFIRI-cétuximab suivi de CT à base d'oxaliplatine avec bévacizumab vs OPTIMOX-bévacizumab suivi de CT à base d'irinotecan avec bévacizumab suivi d'un anti EGFR +/- irinotecan (B Chibaudel).

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

4.4.4.3.1. Références

- si la tumeur primitive est symptomatique (anémie, sténose) : discuter chirurgie ou prothèse endoscopique (si sténose) (cf chapitre 4.4.4.4)
- si elle 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] (*recommandation : grade C*) :
 - contrôle local + progression métastatique : CT de 2e ligne ou soins palliatifs
 - contrôle local + régression ou stabilité métastatique : poursuite de la chimiothérapie ou chirurgie si possibilité de résection de l'ensemble (tumeur primitive + métastases) puis chimiothérapie
- progression locale (tumeur symptomatique) : chirurgie de confort (résection ou colostomie) ou prothèse endoscopique et/ou chimiothérapie de 2e ligne.

4.4.4.3.2. Option

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 (*recommandation : grade C*).

4.4.4.3.3. Essais thérapeutiques

- **PRODIGE 30 (CLIMAT)** : phase III évaluant l'intérêt de la résection de la tumeur primitive en cas de métastases hépatiques synchrones non résécables. Étude en soins courants avec chimiothérapie au choix de l'investigateur (M Karoui).

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

Cf chapitre « cancer du rectum » du TNCD

4.5. Les prothèses coliques ou rectales

Quelle que soit la situation, une discussion médico-chirurgicale doit avoir lieu avant toute décision thérapeutique. La pose d'une prothèse colique n'est pas recommandée en l'absence de signes cliniques et radiologiques d'occlusion, même lorsque la tumeur n'est pas franchissable par un endoscope.

La prothèse colique est contre-indiquée en cas de perforation, de souffrance colique d'amont clinique et/ou radiologique, de cancer du bas ou du moyen rectum, d'occlusion du grêle par incarceration associée.

4.5.1. Délai de mise en place

la pose d'une prothèse colique dans le cancer colorectal compliqué d'occlusion doit s'envisager dans les 12 à 24 heures suivant l'admission (*avis d'experts*). Ce délai est conditionné par : la présence de signes de souffrance colique (clinique et/ou radiologique), le diamètre du caecum, l'ancienneté et l'intensité des symptômes occlusifs (occlusion franche), et la nécessaire obtention des meilleures conditions d'examen (anesthésiques et techniques).

4.5.2. Technique endoscopique ou radiologique ?

La pose de prothèse colique doit être réalisée par voie endoscopique et sous contrôle radiologique (*accord d'experts*).

Environnement et conditionnement du malade : l'absence d'opérateur entraîné et de structure adaptée est une contre-indication à la mise en place d'une prothèse colique. Il est indispensable d'obtenir les meilleures conditions d'examen. La préparation du malade doit se faire par voie rectale. La réalisation du geste sous anesthésie générale avec intubation et en décubitus dorsal doit être privilégiée (*accord d'experts*).

L'utilisation de polyéthylène glycol (PEG) et d'autres préparations par voie orale est contre indiquée.

Matériel spécifique : l'utilisation d'un insufflateur à CO₂ et d'une pompe de lavage est recommandée (*avis d'experts*).

Technique de pose : la dilatation préalable et le passage de la sténose par l'endoscope de gros calibre sont à proscrire (*accord d'experts*). L'utilisation du matériel de cathétérisme biliopancréatique est préconisée, notamment des fils-guides longs à extrémité hydrophile non traumatique. Les biopsies en nombre suffisant pour un diagnostic anatomopathologique et d'éventuelles analyses de biologie moléculaire (RAS, statut MSI) sont indispensables pour la prise en charge ultérieure. La pose de repères radio-opaques externes est à éviter.

4.5.3. Matériel prothétique

il est recommandé d'utiliser des prothèses métalliques auto-expansibles non couvertes, de taille adaptée à la forme et à la longueur de l'obstacle et au moins 4 cm plus longues que la sténose.

4.5.4. Les situations et localisations particulières :

Il faut éviter la pose de prothèse colique dans le bas rectum (tumeurs situées à moins de 3 à 5 cm de la marge anale) (*recommandation : grade C*).

La prothèse colique en situation curative, préalable à la chirurgie, n'est pas recommandée (tumeur non métastatique ou métastatique résécable, patient opérable) (*recommandation : grade C*). Elle n'est envisageable que si la chirurgie première n'est pas possible.

La prothèse colique en situation palliative : la prothèse colique en situation palliative (métastases non résécables, patient non opérable) est une option (*recommandation : grade C*). Elle réduit le recours à la stomie, la durée d'hospitalisation et la morbidité ; elle permet de commencer plus rapidement une chimiothérapie et pourrait ainsi réduire les coûts. Dans cette situation, la chirurgie est l'autre option, à privilégier chez les patients les plus jeunes ou sans comorbidité importante.

Prothèse colique et antiangiogéniques : compte tenu du risque majoré de perforation colique, il est recommandé de ne pas administrer un traitement antiangiogénique chez des patients porteurs d'une prothèse colique (*accord d'experts*). De même, il est recommandé de ne pas mettre en place une prothèse colique chez un patient traité par un antiangiogénique.

Ces recommandations permettent d'élaborer un arbre décisionnel (*Annexe 7*).

4.6. Stratégies globales de traitement

- **Pour des tumeurs RAS sauvage (WT) (annexe 8)**
- **Pour des tumeurs RAS muté (M) (annexe 9)**

4.7. Surveillance post-thérapeutique [5,79]

4.7.1. Après traitement curatif

4.7.1.1. Références (*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
- Échographie abdominale ou scanner abdominal tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique 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.

4.7.1.2. Options

- ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.

4.7.2. Après radiofréquence [19,20]

4.7.2.1. Références (*recommandation : grade C*)

Scanner ou IRM à 2 mois puis tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans

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

4.7.2.2.1. Options (*accord d'experts*)

- TEP scanner : si doute à la TDM ou IRM
- Échographie Doppler avec contraste si doute à la TDM ou IRM
- ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.

4.7.3. Pendant le traitement palliatif

4.7.3.1. Références (*recommandation : grade C*)

Avant chaque cure :

- Examen clinique (poids, état général, tolérance de la CT avec examen neurologique si oxaliplatine, mesure de la pression artérielle si bévacizumab et examen cutané si cétuximab ou panitumumab) (cf annexes 2 et 3 pour anti-EGFR et bévacizumab)
- NFS + plaquettes (plus bilirubinémie si irinotécan ; plus clairance de la créatinine si capécitabine ; plus transaminases si capécitabine ; plus bandelette urinaire si bévacizumab).

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

- Scanner avec injection avec mesure des masses comparative des métastases mesurables (critères RECIST 1.1).

4.7.3.2.1. Options (*accord d'experts*)

- Échographie si scanner / IRM impossible, 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.

4.8. Traitement des récidives

- En cas de récurrence de métastases discuter la résecabilité et l'opérabilité (cf § 2 et 3)

Si résecables 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] (*recommandation : grade C*) (cf § 4-1 et 4-2).

Si non résecables (cf § 4-3).

4.9. Références bibliographiques

1. FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 1ère partie. Gastroenterol Clin Biol 2005;26:1140-64.
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. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S et al. 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.
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. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677.

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 FOLFOX 6 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, Figier A, Seymour M, Homérin 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.
31. Kabbinavar 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. Kabbinavar 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, Figier 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. *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, Bouché 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 Fédération Francophone de Cancérologie 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, Bouché 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 randomized 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, Fiebiger 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 (FOLFOX 6). *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, Fournatier G, Partensky C, Baumel H et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Francaise de Cancérologie Digestive. Br J Surg* 1995;82:1397-400.

74. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouché O, Louafi S et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomised trial FFCD 96-01. *Eur J Cancer* 2013;49:90-97

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. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005;92:1155-60.

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, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D. Italian Group for the Study of Gastrointestinal Cancer-GISCAD. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011;22:1236-42.

84. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX 2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-33.

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;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, Husseini 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, Wierzbiicki 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, Badarinath S, Cohn A, Flynn P et al. 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. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1032-1044

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.. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2011;128:682-90

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*

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. Schmiegeler 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. Coriat R, Mir O, Chaussade S, Goldwasser F. Safety of 10 min infusion of bévacizumab in combination with 5FU-based chemotherapy in non-selected metastatic colorectal cancer patients. *Dig Liver Dis* 2011;43:248-9.
110. Hebbar M, Wacrenier A, Desauw C, Romano O, Cattani 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. Li vre 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.
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 bévacizumab. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1553-9
127. Go  r   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, K  hne 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. Chibaudel B, Tournigand C, Artru P, André T, Cervantes A, Figer A et al. FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer and high alkaline phosphatase level: an exploratory cohort of the GERCOR OPTIMOX1 study. *Ann Oncol.* 2009;20:1383-6.

135. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-62.

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 LV5FU 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, Maindault-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-FU2) 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. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N047. *J Clin Oncol*. 2011;29:421-7

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. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]

145. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, François E, Chauffert B, Ichante JL et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus FOLFIRI versus bevacizumab plus XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *Eur J Cancer* 2013;49:1236-45

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, Wilson K, Gebiski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA et al. Capecitabine, bevacizumab and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191-8.

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, Brixi-Benmansour H, Lagarde S. Biothérapies ciblées en cancérologie digestive : prise en charge de leurs effets secondaires. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:306-22

150. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Xu F, Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1351-7.

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 JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705.

171. Peters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-13.

172. Poultides 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, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011;22:2042-8

174. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor RAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-9.

175. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-14.
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
177. Bouchahda M, Macarulla T, Liedo G, Lévi F, Elez ME, Paule B et al. Feasibility of cetuximab given with a simplified schedule every 2 weeks in advanced colorectal cancer: a multicenter, retrospective analysis. *Med Oncol* 2010 Nov 5.
178. Ciuleanu T, Nikolic V, Shmueli E, Vrbanc D, Plate S, Z. Krampotic M. Cetuximab weekly (q1w) versus every two weeks (q2w) plus FOLFOX4 as first-line therapy in patients (pts) with KRAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 3580)
179. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011;12:642-53.
180. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E et al. Continuation of Bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37
181. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SD et al. Randomised controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:1931-8.
182. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-506

183. Vigano L, Capussotti L, Barosso E et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2786-96
184. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23:2166-72
185. Sargent D et al. *J Clin Oncol* 2009;27 :1948-55
186. Mir O, Alexandre J, Coriat R et al. Safety of bevacizumab 7.5 mg/m² infusion over 10 minutes in NSCLC patients. *Invest New Drugs* 2012;30 :1756-60
187. Mahfoud T, Tanz R, Mesmoudi M et al. Bevacizumab 5 or 7.5 mg/kg in metastatic colorectal cancer can be infused safely over 10 minutes. *J Gastrointest Cancer* 2012;43 :244-8
188. Reidy DL, Chung KG, Timoney JP et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25 :2691-5
189. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015;26:463-76.
190. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12
191. Millet G, Truant S, Leteurtre E et al. Volumetric analysis of remnant liver regeneration after major hepatectomy in bevacizumab-treated patients: a case-matched study in 82 patients. *Ann Surg* 2012; 256:755-61
192. Cunningham et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer *Ann Oncol* 2009 ;20 :244-5
193. Mentha G, Maino PA, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93:872-8

194. Bachmeyer C, Regui  Z, Peuvrel L, Bachet JB, Bensadoun RJ, Ychou M et al. Cutaneous adverse reactions of EGFR (epidermal growth factor receptor)-inhibitors: therapeutic algorithm of the French PROCUR group. *Bull Cancer*. 2013;100:417-26.
195. Regui  Z, Bachet JB, Bachmeyer C, Peuvrel L, Beylot-Barry M, Bezier M et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer* 2012 ;20:1395-404.
196. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wild type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *Lancet Oncol* 2014; 15:1065-75.
197. Stintzing S, Jung A, Rossius L et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3 : a randomized phase III study of folfiri plus cetuximab or bevacizumab as first line treatment for wild-type KRAS (exon 2) in metastatic colorectal cancer patients. Oral communication in European Cancer Congress 2013; Amsterdam. Abstract LBA17
198. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PI3KA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762.
199. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034.
200. Elias D, Goere D, Boige V, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3188-94.
201. Manfredi S, Sabbagh C, Vanbiervliet G, Lecomte T, Laugier R, Karoui M. Endoscopy and Cancer Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED) and the French Federation of Digestive Oncology (FFCD). Place of colorectal stents in therapeutic management of malignant large bowel obstructions. *Endoscopy* 2014;46:546-52
202. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy

and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208-15.

203. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385:1843-52.

204. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26:477-85

205. Venook AP, Donna Niedzwiecki D, Heinz-Josef Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)

206. Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: resectability and safety in OLIVIA. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3619)

207. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol* 2016;27:121-7

208. Loupakakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-1618

209. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M et al. Intra-arterial infusion of irinotecan loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-95

210. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19

211. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed

during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508

Liste des annexes :

- **Annexe 1 : Principaux schémas de chimiothérapies**
- **Annexe 2 : Principaux protocoles de chimiothérapies utilisés en France :**
- **Annexe 3 : Conseils de prise en charge des effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab, panitumumab)**
- **Annexe 4 : Conseils de prise en charge des effets indésirables des anti-angiogénèse (bévacizumab)**
- **Annexe 5 : G8, outil de dépistage gériatrique en oncologie**
- **Annexe 6 : Tableaux**

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

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

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

- **Annexe 7 : Arbre décisionnel lors d'un cancer colique occlusif**
- **Annexe 8 : Stratégies dans un cancer colorectal métastatique RAS WT**
- **Annexe 9 : Stratégies dans un cancer colorectal métastatique RAS muté**

Annexe 1 : Principaux schémas de chimiothérapie

- **capécitabine (Xéloda®)** = 2500 mg/m² /j (1 250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 2 semaines sur 3 avec évaluation après 3 cures (9 semaines). [38,39,102,147]
- **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 du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h), pompe ou pousse seringue portable.
Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) [36,100,101]
- **LVfd bolus 5FU2 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 du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h), 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 % 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 (USA=FOLFOX 6 modifié)** : oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié = oxaliplatine 85 mg/m en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'a.folinique.
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.

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 % puis rincer puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h), pompe ou pousse seringue portable.

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

- **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.
- **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 % ; 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]

- **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 % puis rincer puis 5 FU 3200 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable.

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

- **FOLFIRINOX** = irinotécan 180 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 % puis rincer puis 5FU bolus 400 mg/m² puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h), 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 LV 5FU2 simplifié tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) [132]
- **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].

- **bévacizumab (Avastin®)**

Référence

- **bévacizumab** 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 physio après chimio au J1 de LV5FU2 plus ou moins irinotécan ; contre-indications : 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, prothèse colique en place ; 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

- **bévacizumab** 5 mg/kg en 30 minutes dès la cure 1 puis en 10 minutes à la cure 2 si la tolérance est bonne [109,123])
- **bévacizumab** 5 mg/kg après chimio au J1 de LV5FU2 plus oxaliplatine toutes les 2 semaines [85, 64,93,106];
- **bévacizumab** 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]
- **bévacizumab** 7,5 mg/kg si associé au schéma de chimiothérapie ELOX toutes les 3 semaines et avec évaluation après 3 à 4 cures (2 à 3 mois) [85,106]
- **bévacizumab** 7,5 mg/kg si associé au schéma de chimiothérapie ELIRIX toutes les 3 semaines et avec évaluation après 3 à 4 cures (2 à 3 mois) [107,145].

- **cétuximab (Erbix®) / panitumumab (Vectibix®)**

Référence

Il est indispensable de tester le statut mutationnel tumoral RAS et en option le statut tumoral BRAF. Il n'y a pas de réponse objective chez les patients dont le gène RAS tumoral est muté dans plusieurs séries rétrospectives et une analyse poolée [111, 116, 135, 196, 197, 198, 199]. Ces résultats ainsi que ceux constatés en première ligne ont impliqué une restriction d'AMM au statut RAS non muté par l'EMA. Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immunohistochimie, car il n'est pas prédictif de réponse [65, 66,110].

- **cétuximab** 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]

- **cétuximab** 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]

- **cétuximab** 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]

- **cétuximab** tous les 14 j à la dose de 500 mg/m² (avec prémédication par corticoïdes et anti-H1) 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) [94,120,121,177,178]
- **panitumumab** (Vectibix®) = 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** = 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** = 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]

Annexe 2 : Principaux protocoles de chimiothérapies de 1^{ère} ligne utilisés en France :

- **LV5FU2 simplifié** [100,101,25] (*recommandation : grade A*)
+/- bévacizumab 5 mg/kg (Avastin®) [31,32] avec schéma de 5FU modifié (*recommandation : grade B*)
- **capecitabine (Xeloda®)** [102,38,39,147] (*recommandation : grade A*).
+/- bévacizumab 7,5 mg/kg [147] (*recommandation : grade B*)
- **FOLFIRI** (irinotécan 180 mg/m² - LV5FU2 simplifié) [27,28] (*recommandation : grade A*)
+/- **bévacizumab** 5 mg/kg - FOLFIRI [33,97,145] (*recommandation : grade B*)
+/- **cétuximab** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire [131,174] si statut tumoral RAS non muté (*recommandation : grade B*). Possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m²) toutes les deux semaines [94,120,177,178] (*recommandation : grade B*).
+/- **panitumumab** 6 mg/kg [170] si le statut tumoral RAS est non muté (*recommandation : grade C*)
- **FOLFOX 4 simplifié (US =6 modifié)** (oxaliplatine 85 mg/m²-LV5FU2 simplifié) [85,103] (*recommandation : grade A*)
+/- **bévacizumab** 5 mg/kg [85,106] (*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)
+/- **panitumumab** 6 mg/kg [170] si le statut tumoral RAS est non muté (*recommandation : grade B*)
+/- **cétuximab** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire [131,174] si statut tumoral RAS non muté. Possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m²) toutes les deux semaines [94,120,177,178] (*recommandation : grade C*).
- **FOLFOX 7** (oxaliplatine 130mg/m² -LV5FU2 simplifié sans 5FU bolus) 6 cures puis LV5FU2 simplifié puis réintroduction de l'oxaliplatine à la progression (stratégie OPTIMOX 1) [34, 84, 133]. (*recommandation : grade B*).

· **XELOX** [103,104,105,42] (*recommandation : grade A*)

+/- **bévacizumab** 7,5 mg/kg [85,106] (*recommandation : grade B*)

L'association du cétuximab ou du panitumumab à l'oxaliplatine est formellement contre-indiquée lorsque RAS est muté car délétère en terme de survie, et inefficace avec l'irinotecan [129,170].

L'association XELOX-cétuximab est déconseillée car toxique et sans bénéfice (retrait d'AMM) [étude COIN 175].

Options si contre-indication aux fluoropyrimidines (5FU, capécitabine)

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

Options en l'absence de contre-indication au bevacizumab :

- bévacizumab 5 mg/kg - LVfd5FU2 [37] d'après Kabinavar et al [31,32] avec schéma de 5FU modifié (*accord d'experts*)
- bévacizumab 7,5 mg/kg - XELIRI [107, 145] (*recommandation : grade C*)

Options en l'absence de contre-indication aux fluoropyrimidines :

- LVfd5FU2 [37] schéma plus court que LV5FU2 (*recommandation : grade B*)
- FOLFOX 6 (oxaliplatine 100mg/m²-LV5FU2 simplifié) [27] schéma intensifié mais pas de comparaison disponible avec le FOLFOX4 simplifié (*recommandation : grade C*)
- XELIRI [105, 145] alternative moins contraignante que FOLFIRI (*recommandation : grade C*)

Chimiothérapie avec adaptation pharmacocinétique du 5FU [48,49] (*recommandation : grade C*)

Annexe 3 : Conseils pour la prise en charge des effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFr (cétuximab, panitumumab)

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

Remerciements à la relectrice : Géraldine Perceau (Dermatologie, CHU Robert Debré, Reims).

D'après une revue de la littérature avec illustrations photographiques des lésions cutanées [149, 194, 195].

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 ».
- anti-histaminiques si prurit (ex : Clarityne® 1cp par jour le matin).

Éruption acnéiforme

Facteurs aggravants

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

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 le matin, toilette avec pain dermatologique,
- crème solaire protectrice, éviction solaire
- tétracycline de type doxycycline (par exemple Tolexine ® Gé 100 mg 1 cpr ou 2 cpr par jour au milieu des repas)
- crème à l'hydrocortisone à 1 % le soir sur la face, les mains, les pieds, la nuque, le dos et le torse (recommandation non *retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail en préventif*)

- pas de contre-indication à maquillage couvrant par fond de teint (ex : Dermablend®).

Traitements curatifs : (exemples d'ordonnances)

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

Formes minimales : émollient

- Dexeryl® crème 1 à 2 applications par jour après la toilette.

Formes inflammatoires du tronc : peroxyde de benzoyle local

- Cutacnyl® gel 10% 1 application le soir

Formes intermédiaires : émollient, cyclines PO et corticoïde local classe III (activité forte)

- Dexeryl® crème 1 application le soir
- Toloxine ® Gé 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.

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 le staphylocoque doré en fonction du nombre des lésions, type pénicilline résistante aux pénicillinases (oxacilline) ou synergistine (pristinamycine).

Hypertrichose

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

Périonyxis = « faux panaris »

Traitements préventifs

- soins pédicures avant de débiter le traitement

- ne pas couper les ongles à ras dans les coins
- bonne hygiène, éviter les microtraumatismes (chaussures trop serrées, talons trop hauts).

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
 - Dermoal® 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).

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 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

Fissures cutanées

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

Annexe 4 : Conseils de prise en charge des effets indésirables des anti-angiogéniques (bévacizumab)

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 bévacizumab, en particulier en cas d'athérosclérose. Il faut informer les patients des risques du traitement : HTA, hémorragies, perforations digestives ou accidents thromboemboliques artériels (SOR 2006).

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

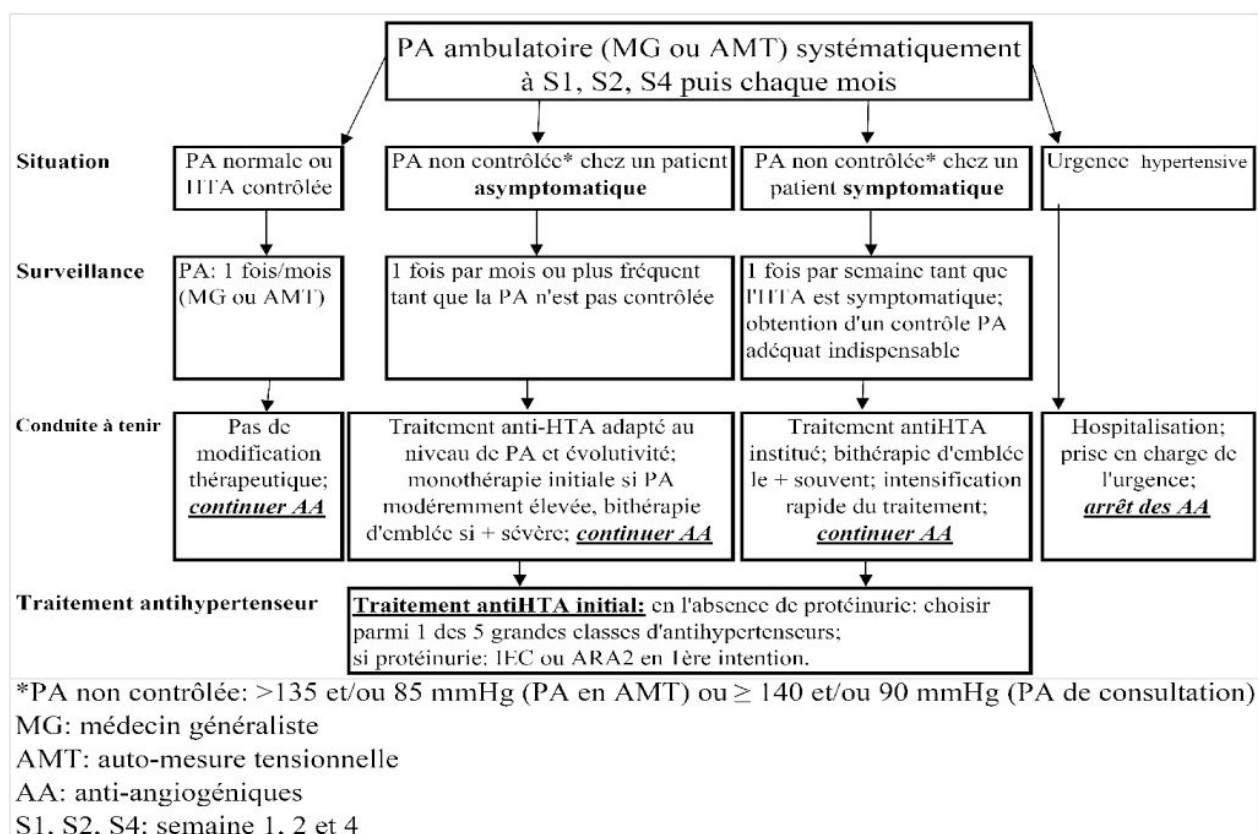
Hypertension Artérielle

Mesure de la PA au mieux en ambulatoire par le médecin traitant et/ou par auto-mesure à domicile par un appareil validé par l'AFSSAPS.

Prise de PA après au moins 5 minutes de repos

- Le « schéma des 3 » édicté 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 > 140mmHg et/ou PA diastolique > 90mmHg reprendre après 5 nouvelles minutes de repos
- La prise en charge se fera au mieux par 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 bévacizumab, 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 leuco-encéphalopathie postérieure) nécessite un arrêt définitif du traitement.

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



Traitement anti-hypertenseur (exemples pour faciliter la prescription)

1ère intention = monothérapie

diurétique	Esidrex® 1 cpr/j Lasilix® retard 60 mg 1 gél/j
ou inhibiteur 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

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 Cotareg® 80 puis 160 1 cpr/j

3ème intention, si résistance à une bithérapie => visa 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	Bêta-bloquants, antagonistes calc.	Vasodilatateurs directs
Insuffisance cardiaque	IEC, diurétiques	Bêta-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

CAT si anticoagulants ou/et thrombose

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

Si accident thrombo-embolique artériel

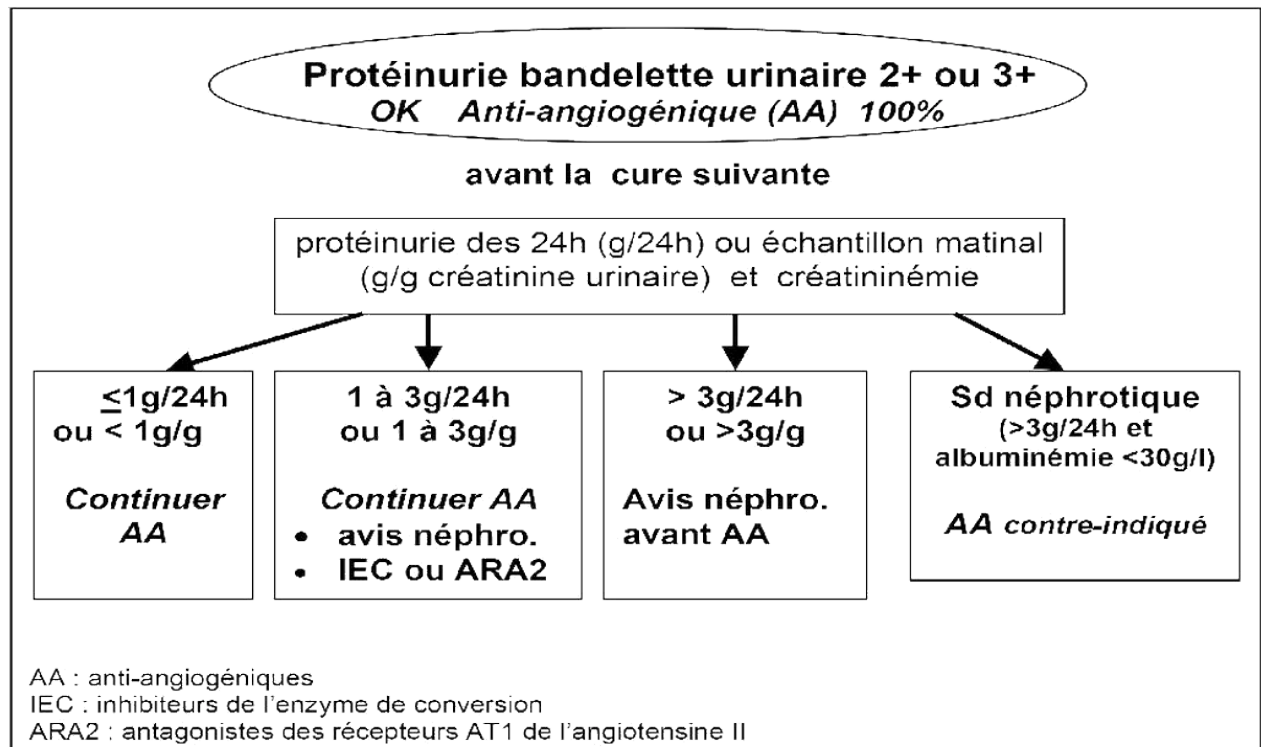
= > arrêt définitif de l'Avastin ®

Si accident thrombo-embolique veineux

=> suspension 2 semaines puis reprise si anti-coagulation stable

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

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



Contre-indications

- grossesse
- allergie à la substance active

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 d'accident thrombo-embolique artériel si âge > 65 ans et/ou antécédent d'accident thrombo-embolique artériel.

Annexe 5 :

OUTIL DE DEPISTAGE GERIATRIQUE EN ONCOLOGIE : G8

Systématique pour les patients âgés de 75 ans et plus

Entre 70 et 75 ans, à discuter en fonction des fragilités et des comorbidités

Items	Réponses possibles (score)
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuro-psychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle (IMC)	0 : $IMC < 19$ 1 : $19 \leq IMC < 21$ 2 : $21 \leq IMC < 23$ 3 : $IMC \geq 23$
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Age (ans)	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80
TOTAL / 17	

Si score ≤ 14 : indication d'évaluation oncogériatrique.

Annexe 6 : Tableaux

Tableau I - Niveaux de difficulté de résecabilité critères carcinologiques pronostiques péjoratifs

Résecabilité de classe I	Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel)
Résecabilité 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)
Résecabilité 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 > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

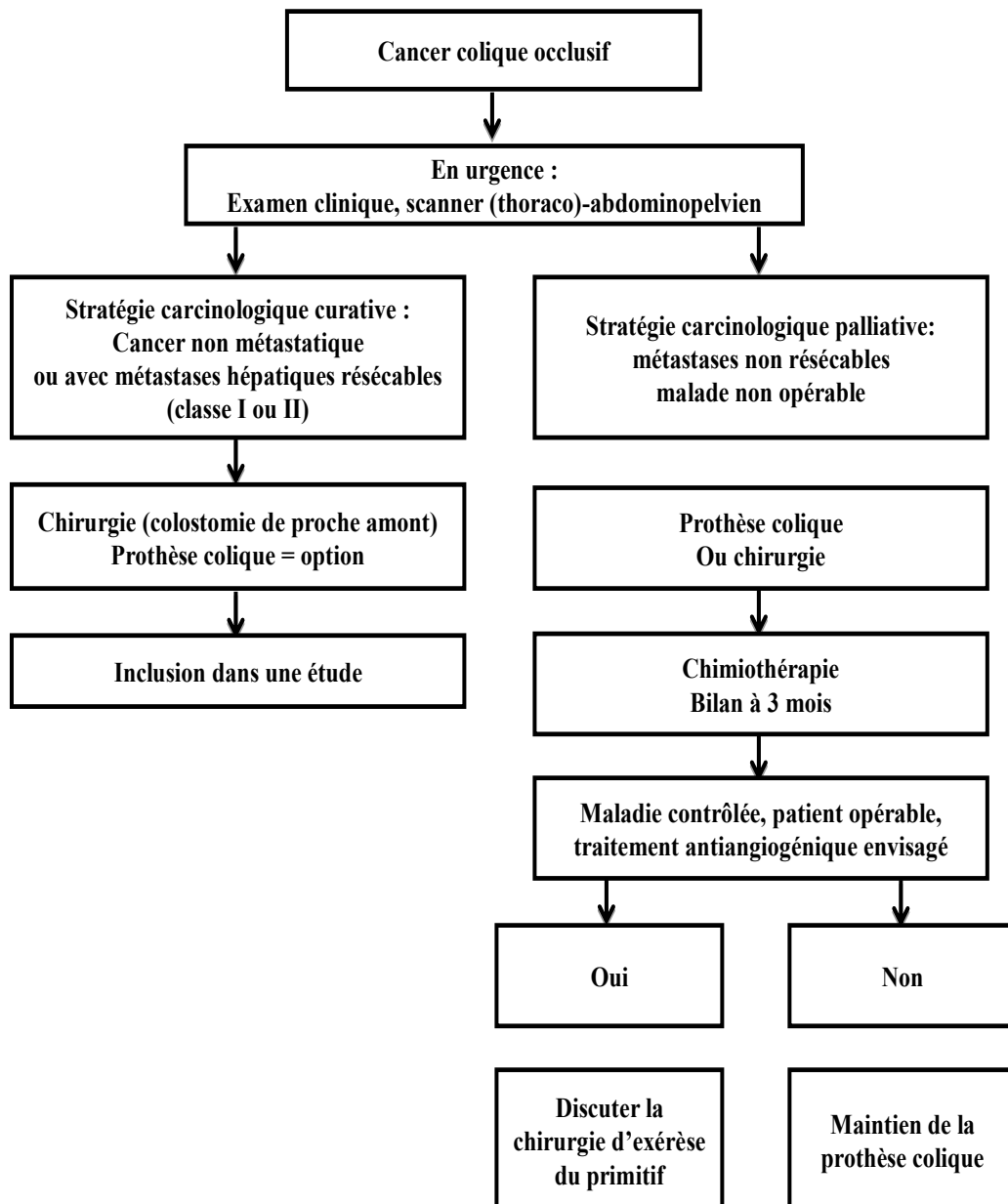
Tableau II - Critères permettant de discuter l'indication d'une CHIP pour carcinose péritonéale (en cours de validation [10])

Critères majeurs d'exclusion	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	1. Carcinose étendue au scanner ou cliniquement importante 2. Obésité (IMC > 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

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 < 10.109/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 >10.109 /L	6,4 mois

Annexe 7 : Arbre décisionnel lors d'un cancer colique occlusif



Annexe 8 : Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS WT

Stratégie CCRM RAS WT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	Folfox / Folfiri +/- cetux ou Pani (Gr B) Folfoxiri +/- beva (Gr B) Folfox / Folfiri +/- beva (Gr C) Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)	Folfox / Folfiri +/- cetux ou Pani (Gr B) Folfox / folfiri +/- beva (Gr B) Folfoxiri +/- Beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	5FU +/- beva (Gr A) Folfox / Folfiri +/- cetux ou Pani ou beva (dose CT adaptée) (Gr B)
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si folfox L1) ou cetux ou Pani (seult av folfiri) (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si folfox L1) ou cetux ou pani (seul av folfiri) (Gr B) Si anti-EGFR L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si folfox L1) (Gr B) Si triCT +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou TAS-102 (Gr B) (ATU en cours) Switch CT : Folfox ↔ Folfiri LV5FU2 ↔ Folfiri ou Folfox			
L>3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) TAS-102 (Gr B) (ATU en cours) Cetux ou Pani +/- Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2) (Gr B) Option : Réintroduction antiEGFRs (Gr C) BSC (si OMS > 2)			

Annexe 9 : Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS M

Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	Folfoxiri +/- beva (Gr B) Folfox / Folfiri +/- beva (Gr C) Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)	Folfox / Folfiri +/- beva (Gr B) Folfoxiri +/- Beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression)	5FU +/- beva (Gr A) Folfox / Folfiri +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si folfox L1) (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si folfox L1) Si triCT +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou TAS-102 (Gr B) (ATU en cours) Switch CT : Folfox ↔ Folfiri LV5FU2 ↔ Folfiri ou Folfox			
L>3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) TAS-102 (Gr B) (ATU en cours) Cetux ou Pani +/- Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2) (Gr B) Option : Réintroduction antiEGFRs (Gr C) BSC (si OMS > 2)			

