

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

Chapitre 4

Cancer colorectal métastatique

Date de cette version :

05/03/2020

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org ou www.snfge.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.



RESPONSABLE DU CHAPITRE :

TNCD - Chapitre 4 : Cancer colorectal métastatique - 05/03/2020

Jean-Marc PHELIP, service d'HGE et Oncologie Digestive, CHU Hôpital Nord 42055 Saint-Etienne.

GROUPE DE TRAVAIL :

Léonor BENHAIM (Villejuif), Olivier BOUCHE (Reims), Niki CHRISTOU (Limoges), Grégoire DESOLNEUX (Bordeaux), Aurélien DUPRE (Lyon), David LEONARD (Saumur), Pierre MICHEL (Rouen), Christophe PENNA (Paris), Jean-Marc PHELIP (Saint-Etienne), Benoit ROUSEAUX (Créteil), David TOUGERON (Poitiers), Christophe TOURNIGAND (Paris).

RELECTURE :

Antoine ADENIS (Montpellier), Koceila AMROUN (Reims), Marion CHAUVENET (Lyon), Christelle de LA FOUCHARDIERE (Lyon), Michel DUCREUX (Villejuif), Mathieu LAPEYRE (Toulouse), Thierry LECOMTE (Tours), Philippe MAINGON (Paris), Pascale MARIANI (Paris), William MINA (Troyes), Laurent MOSSER (Rodez), Guillaume PASSOT (Lyon), Enam SOBKENG GOUFAK (Château-Thierry), Ariane RAYNAUD CRAYSSAC (Biarritz), Julien VOLET (Reims)

Comment citer ce chapitre :

Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR).

Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C, Christou N, Chevallier P, Dohan A, Rousseaux B, Bouché O. Dig Liver Dis. 2019 Oct;51(10):1357-1363. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.035.

METHODOLOGIE 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.

Avis d'experts

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

4.1. INTRODUCTION

La présence de métastases viscérales 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 de cancer colorectal (synchrones dans 25 % des cas). Malgré le progrès des chimiothérapies et des thérapies ciblées, seule la résection ou la destruction des lésions par un traitement local peut permettre la rémission complète et parfois la guérison. Les principaux schémas des chimiothérapies et des conseils de prise en charge des effets indésirables des thérapies ciblées (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 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].

4.2. EXPLORATIONS PRETHERAPEUTIQUES [1, 2, 5, 6, 9]

4.2.1. Références

- **Examen clinique** comportant un toucher rectal, la palpation des aires ganglionnaires, la prise de la pression artérielle, le poids et l'évaluation de l'état général (*accord d'experts*)
- **Bilan biologique :**
 - NFS plaquettes, TP, TCA, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines (*accord d'experts*) ;
 - ACE en particulier si maladie non mesurable (*recommandation : grade C*),
 - CRP et LDH totales (*accord d'experts*)
- **Recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet (*accord d'experts*)
- **ECG, voire consultation de cardiologie si ECG anormal ou facteurs de risque cardiovasculaires.** 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 de produit de contraste (*recommandation : grade B*), ou **IRM abdominale et pelvienne plus TDM thoracique** non injecté si TDM injecté contre-indiqué
- **Détermination du statut du gène RAS tumoral (KRAS et NRAS)** sur tissu de tumeur primitive ou métastases (*Recommandation : grade A*).
- **Détermination du statut du gène BRAF tumoral** (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (*Recommandation : grade C*)
- **Détermination du phénotype MSI** afin de pouvoir proposer un essai d'immunothérapie (anti-PD1et anti-PDL1) pour les cancers colorectaux métastatiques (*accord d'experts*) et

dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch.

- **Réalisation d'un questionnaire de dépistage G8** pour déterminer la nécessité du recours au gériatre (patients de plus de 70 ans) (*accord d'expert*)

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*)
- **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*)
- **Génotypage du gène DPYD** si phénotype DPD (uracilémie) anormal (*avis d'experts*)
- **Génotypage de l'UGT1A1** (*avis d'experts*)
- **Ponction biopsie hépatique percutanée** en cas d'abstention chirurgicale et si doute diagnostique ou si besoin de matériel tumoral pour la détermination du statut RAS et BRAF en l'absence de biopsie de la tumeur primitive disponible (recommandation : grade C).

Si une exérèse de métastases hépatiques est envisagée :

- **TEP scanner** pour éliminer d'autres métastases à distance [124] (*recommandation : grade B*)
- **Clairance du vert d'indocyanine** si hépatopathie sous-jacente ou chimiothérapie(s) préalable(s) prolongée(s) notamment à base d'irinotecan (*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 diagnostique au TDM ou à l'IRM (*accord d'experts*)
- **Ponction biopsie en foie non tumoral** si doute diagnostique sur hépatopathie associée (*accord d'experts*).

4.3. CRITERES DE RESECABILITE ET D'OPERABILITE DES METASTASES (HEPATIQUES PRINCIPALEMENT)

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 (PS < 2, pas de comorbidité sévère)
- **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 « non tumoral », selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente
- **chimio-sensibilité** : absence de progression sous chimiothérapie [152].

Au terme du bilan, on peut définir 2 niveaux de difficultés (métastases hépatiques d'emblée résécables et métastases hépatiques potentiellement résécables) et des critères carcinologiques pronostiques péjoratifs [10] (Annexe 6).

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. Les zones intéressant des lésions qui auraient disparues sous chimiothérapie doivent aussi être réséquées (*accord d'experts*).
- 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 si une chimiothérapie adjuvante est réalisée [154].
 - **en limitant les pertes sanguines** : Dans la majorité des cas la résection hépatique sans clampage vasculaire est faisable même si le clampage vasculaire est parfois nécessaire pour 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 (lésions moins

de 2 cm) (*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*). Une autre option peut être la destruction par radiofréquence des petites métastases avant la chimiothérapie néoadjuvante (*accord d'expert*).

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*).

c- En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive :

- La résection hépatique sera en général programmée 2 à 3 mois après l'exérèse colique (niveau de recommandation : grade C). Si les métastases sont connues en pré-opératoire et d'accès facile avec une exérèse mineure (classe I), et si la tumeur primitive est non compliquée et l'état général du patient conservé, la possibilité d'une résection en un temps avec anastomose digestive avant l'hépectomie pourra être envisagé [14, 159] (*accord d'experts*). Discuter une CT péri-opératoire par FOLFOX 4 simplifié (*accord d'experts*). Une résection en un temps n'est pas recommandée en cas de tumeur rectale basse (*accord d'experts*).
- En cas de métastases synchrones, la stratégie inversée (chirurgie hépatique première éventuellement précédée de CT, et colectomie secondaire) [193] peut être envisagée notamment lorsque la tumeur primitive n'est pas symptomatique (*accord d'experts*). Une CT péri-opératoire avant la chirurgie hépatique et après la chirurgie colique est recommandée. La réalisation d'une CT entre le temps hépatique et le temps colique est à discuter au cas par cas (*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].
- Une CT intra-artérielle est à discuter en cas de progression sous CT systémique (essai SULTAN, coordonnateur : V Boige Villejuif).

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 cœliaque :

- **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*).
- **L'exérèse par voie cœlioscopie** est faisable pour les lésions facilement accessibles (métastases des segments antérieurs ou du lobe gauche, superficielles, taille inférieure à 35mm) dans des centres experts en chirurgie hépatique et coelioscopique avec une diminution de la morbidité et de la durée de séjour et avec un pronostic oncologique similaire à la laparotomie (accord d'experts) [257-258]. Une échographie peropératoire doit être systématiquement réalisée.
- **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*)
 - bévacizumab : la littérature est discordante et il n'y a pas de preuve pour recommander l'arrêt du bévacizumab 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 préopératoire) (*accord d'experts*).
- **Destruction par radio-fréquence ou radiothérapie stéréotaxique** [19, 20, 164] : cf. chapitre 4.4.4.5.2 et chapitre 4.4.4.5.3
- **Chimiothérapie post-opératoire** (*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 4 à 6 semaines suivant l'intervention (*accord d'experts*). Il n'y a aucun intérêt démontré à réutiliser une biothérapie même quand le traitement préopératoire s'est montré très efficace (*accord d'experts*).
- **En cas de disparition de la métastase sous CT** et si le site de la lésion disparue ne peut être réséqué, une CT intra artérielle hépatique adjuvante sera discutée en option car elle pourrait réduire le risque de récurrence dans les séries rétrospectives [200] (*accord d'experts*).
- **CT intra-artérielle hépatique post-opératoire** associée à une CT systémique dans les centres experts [18] (*recommandation : grade C*) : cf. chapitre infra 4.4.4.5.1

4.4.1.3. Essai clinique :

- **PACHA 01** : chimiothérapie intra-artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque

élevé de récurrence hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale (coordonnateur Dr D GOERE Villejuif)

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 thoracoscopie ou sternotomie) (*recommandation : grade B*). Une CT péri-opératoire est à discuter comme pour les métastases hépatiques (*accord d'experts*)
- **Pour les carcinomes péritonéaux** : une résection complète des lésions suivie de CT intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) [21, 23, 87] doit être discutée dans un centre expert (RCP référente RENAPE) 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 cœlioscopie 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. La cytoréduction sans chimiothérapie intra péritonéale est une option à discuter en centre expert (*accord d'experts*).

La CHIP si elle est décidée hors essai thérapeutique doit avoir une morbidité attendue faible et utiliser la mitomycine (arrêt du protocole oxaliplatine) (*accord d'experts*)

Une CT péri-opératoire intraveineuse est à discuter comme pour les métastases hépatiques pour un total n'excédant pas 6 mois (*accord d'experts*)

- **En cas de carcinome 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 ou micro-ondes.
- La résection complète est exceptionnellement possible au niveau **des ganglions, du cerveau et des surrénales**.
- Une radiothérapie postopératoire en condition stéréotaxique du lit opératoire est recommandée après résection de métastase cérébrale (*recommandation : grade B*). L'irradiation de l'encéphale en totalité après résection n'est pas indiquée.
- **Pour les métastases ovariennes** : une ovariectomie pour métastases peut être proposée même en cas de métastases extra-ovariennes non résécables compte tenu de la chimiorésistance de cette localisation [127] (*accord d'expert*). En cas de résection à visée curative, une CHIP est à discuter compte du risque de microlésions péritonéales en fonction de l'extension de la maladie aux autres organes.

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 ou péritonéales peu nombreuses et potentiellement résécables).

4.4.3.1. Références

- 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 de CT donnant un taux de réponse élevé (réponses objectives selon 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].
- Des essais de phase II randomisés ont objectivé, chez des patients sélectionnés potentiellement résécables de métastases limitées au foie, des taux de réponses proches de 80% et des taux de résection secondaire de 25 % avec une bi-CT associée au cétuximab, jusqu'à 60% avec une tri-CT associée au cétuximab ou au panitumumab (RAS non mutés) [18, 263, 264] et 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. Dans cette situation, une intensification des traitements doit être préférée (tri-CT + thérapie ciblée en favorisant le bévacizumab en 1^{ère} intention).
- 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]. Les bilans d'évaluation sont à faire toutes les 8 semaines et les dossiers doivent être rediscutés systématiquement avec ces bilans morphologiques en RCP.
 - de respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la CT avant d'opérer [166-8].
- **La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)** a montré dans des essais de phase II des taux de réponses élevés (5FUdr ou oxaliplatine associé à une chimiothérapie IV (LV5FU2 +/- biothérapie) et peut constituer une alternative à la chimiothérapie IV (*recommandations* : grade C). Elle doit être réservée à des centres expérimentés maîtrisant cette technique (cf. chapitre infra 4.4.4.5.1).
- **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 (*accord d'expert*).
 - Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour recommander la poursuite en postopératoire d'un biomédicament associé en préopératoire à la chimiothérapie qui a permis la résection (*accord d'experts*)

Options pour la chimiothérapie

- **FOLFIRI (ou FOLFOX) – cétuximab (Erbix®) ou panitumumab (Vectibix®)** chez les patients avec une tumeur RAS non mutés [129, 131, 144, 170, 174, 175, 181] (*recommandation : grade B*) avec nouvelle discussion de la résecabilité en RCP après 4 à 6 cures.
- **FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (5FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) [71,72, 80, 88] +/- bévacicumab (Avastin®)** (*recommandation : grade B*) chez des patients sans comorbidité importante avec nouvelle discussion de la résecabilité en RCP après 4 à 6 cures. Ce schéma est à privilégier pour les tumeurs *BRAF* mutées
- **FOLFIRI ou FOLFOX (XELOX) + bévacicumab** [33, 85, 97, 106, 107, 145] (*recommandation : grade C*)
- **FOLFOXIRI (ou FOLFIRINOX) – cétuximab ou panitumumab** chez les patients avec une tumeur RAS non mutés (*recommandation : grade C*) [263, 264] avec nouvelle discussion de la résecabilité en RCP après 4 à 6 cures
- **FOLFOX 4 simplifié ou FOLFIRI 6 cures** [26, 34,133] (*recommandation : grade C*)
- **CT intra-artérielle hépatique** par oxaliplatine associée à LV5FU2 par voie IV +/- thérapie ciblée [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 résecabilité doit toujours être définie après discussion en RCP avec présence d'au moins un chirurgien hépatique et d'un radiologue interventionnel expérimenté, spécialisé dans l'imagerie hépatique. 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
 - o 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 à 5 lésions. Elle évite les troubles cognitifs liés au traitement encéphalique complet.
 - o 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)
 - o 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 (voire OMS 2 si cela est lié à la maladie), les indications sont proches de celles des patients plus jeunes. En revanche en cas de fragilité, une CT n'est envisageable qu'après évaluation gériatrique approfondie (EGA) par un médecin onco-gériatre. 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]. Des données récentes issues de l'essai AIO, concluent dans ce sens en particulier pour les patients RAS WT ou le 5FU monothérapie associé au bévacizumab apparaissait plus efficace dans le sous-groupe des patients RAS/BRAF WT [Modest DP, et al. ESMO 2017 (abs. 486)].

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 dû à l'agressivité de la tumeur (orientant vers une bi ou une tri-thérapie) 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 reprendre la CT d'induction. 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 d'un biomédicament :**

- **Impact de la latéralité** : Plusieurs études ont montré que la latéralité du cancer était un facteur pronostic indépendant du statut mutationnel dans le cancer du côlon métastatique, avec un pronostic péjoratif pour les cancers du côlon droit [260, 261]. Les données actuelles concernant l'influence de la localisation tumorale (côlon droit/gauche) dans le choix thérapeutique suggèrent un effet prédictif d'efficacité des anti-EGFR en termes de réponse, SG et de SSP pour les cancers du côlon gauche (2/3 des CCR) et à l'inverse un effet prédictif d'efficacité du bévacizumab pour les cancers du côlon droit (1/3 des CCR) [255, 256, 259]. Le degré de preuve apparaît cependant actuellement trop faible (études poolées de sous-groupes non pré-spécifiées, peu pertinentes) pour que le sous-groupe se positionne sur des recommandations d'utilisation d'un anti-EGFR ou d'un anti-VEGF (*accord d'experts*). Il est nécessaire d'attendre des données biologiques complémentaires et « faisables en routine ». La latéralité de la tumeur primitive ne pourra donc pas être le critère principal du choix de la thérapie ciblée en 1^{ère} ligne du CCRM (*avis d'experts*).
- **L'administration d'une double dose de cétuximab** (500 mg/m²) toutes les deux semaines est recommandée car la pharmacocinétique est identique à l'administration de 250 mg / m² hebdomadaire et cela rend le schéma d'administration avec la CT (LV5FU2, FOLFOX ou FOLFIRI plus simple [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*).

4.4.4.1.1. 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 patient 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 :

Références :

- **Stratégie d'escalade thérapeutique** débutant par une monochimiothérapie (5FU/capecitabine) +/- bévacizumab. 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*).
- **Polychimiothérapie +/- biothérapie d'emblée** pour faciliter une pause thérapeutique (*recommandation grade A*) ou un allègement sous forme de monochimiothérapie 5FU/capecitabine (*recommandation grade B*) ou d'une association 5FU (ou capecitabine) + bévacizumab (*recommandation : grade B*) (stratégie Optimox 1 ou CAIRO 3) [203, 204]. Le bévacizumab en monothérapie en entretien n'est pas efficace [265].

Options :

- **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 :

- réponse partielle ou complète, LDH et phosphatases alcalines normales, état général OMS 0-1, taux de plaquettes initial non augmenté, un ou deux organes paucimétastatiques, normalisation ou forte baisse de l'ACE à 3 mois du début de la CT [84,134] (*recommandation : grade C*).
- **Si patients avec phénotype MSI** : Un traitement par antiPD-1 ou antiPDL-1 doit être envisagé au mieux dans un essai thérapeutique en attendant l'AMM de l'immunothérapie dans cette situation (*accord d'expert*).
- **Si patients avec mutation BRAF** : intensification de la chimiothérapie avec si possible une tri-chimiothérapie +/- thérapie ciblée en favorisant en 1^{ère} intention le bévacizumab (*accord d'experts*) [208, 263]
- **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 ou d'une tumeur BRAF mutée** : On privilégiera une association de bi- ou tri-chimiothérapie +/- biothérapie capable de donner des taux de réponses élevés, adaptée à l'état général du patient (*accord d'experts*).
- **En cas de choix du schéma FOLFOXIRI +/- bévacizumab, l'absence de bolus de 5FU ne doit pas faire supprimer le bolus d'acide folinique**. En effet, la biomodulation du 5FU par l'acide folinique n'est pas le reflet uniquement de la ½ vie plasmatique courte de l'acide folinique (qui ne couvrirait alors que le début de la perfusion), mais aussi par son activité intra-tumorale. Le bolus d'acide folinique garde donc son intérêt même sans bolus. Le niveau de preuve est faible (*accord d'expert*) (215).

4.4.4.1.2. Choix de la chimiothérapie chez les patients « jamais résécables » :

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 et/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 mais pronostique. Des données exploratoires sur de petits effectifs suggèrent un bénéfice en termes de survie globale avec une tri-CT + bévacizumab ou une tri-CT + antiEGFR (cétuximab ou panitumumab) (174, 208).

La recherche d'une instabilité microsatellitaire (MSI) est utile pour proposer un essai d'immunothérapie.

Si un biomédicament 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]. Néanmoins, compte tenu de quelques séries rétrospectives et chez les patients avec une contre-indication au bévacizumab, une monoCT plus anti-EGFR est à discuter (*accord d'experts*)

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

Options (protocoles les plus utilisés en France et leur grade de recommandation cf. annexe 2)

- **Bi-CT +/- cétuximab ou panitumumab (RAS WT)** (*recommandation : grade B*).

- **Tri-CT par FOLFOXIRI (ou FOLFIRINOX) +/- bévacicumab** (*recommandation : grade B*)
- **Si patients avec mutation BRAF : intensification de la chimiothérapie avec tri-chimiothérapie +/- bévacicumab ou tri-CT +/- anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) (accord d'experts) [208, 263]**
- **Bi-CT +/- bévacicumab** (*recommandation grade C*).
- **Tri-CT + cétuximab ou panitumumab (RAS WT)** (*accord d'experts*)
- **En cas de métastases non résécables non menaçantes et d'un état général altéré (OMS 2) du fait l'âge et/ou de comorbidités importantes** : On privilégiera une monochimiothérapie (5FU/capecitabine) +/- bévacicumab compatible avec l'état général du patient (*recommandation grade A*) ou +/- anti-EGFR (si RAS WT) (*accord d'experts*) [262]. Une bi-CT +/- anti-EGFRs (si RAS WT) ou bévacicumab avec des doses ajustées de CT cytotoxique (ou suppression du bolus de 5FU à J1) pourra être discutée (*recommandation grade B*).

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 stéréotaxique 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 30 (CLIMAT)** : phase III évaluant l'intérêt de la résection de la tumeur primitive en cas de métastases hépatiques synchrones non résécables associées ou non à des métastases pulmonaires sans carcinose péritonéale. Étude en soins courants avec chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur. Coordonnateur : M Karoui (Paris)
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colorectal/345-prodige-30-climat>
- **PRODIGE 25** : phase IIR. LV5FU2 +/- aflibercept chez des patients de plus de 65 ans. Coordonnateur : JL Legoux (Orléans)
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colorectal/27-prodige-25>
- **PRODIGE 71 (BEVAMAIN)** : Essai de phase III comparant le traitement d'entretien par fluoropyrimidine + bévacicumab versus fluoropyrimidine après chimiothérapie d'induction pour un cancer colorectal métastatique. Coordonnateur : T Aparicio (Paris).
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colorectal/421-prodige-71-bevamaint>
- **UCGI 28 (PANIRINOX)** : phase II FOLFIRINOX + panitumumab versus mFOLFOX6 + panitumumab chez des patients dont statut BRAF et RAS sauvage déterminé à partir de l'analyse de l'ADN tumoral. Coordonnateur : T Mazard (Montpellier)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02980510>
- **FFCD 1605 (OPTIPRIME)** : phase II FOLFOX + PANITUMUMAB selon stratégie de « stop-and-go » avec boucle de ré-introduction après progression sous FLUOROPYRIMIDINE en traitement d'entretien, en 1ère ligne. Coordonnateur : JB Bachet (Paris)
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colorectal/428-ffcd-1605-optiprime>

- **PRODIGE 49 (OSCAR)** : Hepatic Intra-arterial chemotherapy with oxaliplatin (HIAC-ox) plus intravenous Fluorouracil, leucovorin (iv LV5FU2) and Panitumumab (RAS WT) or bévacicumab (RAS M) versus intravenous oxaliplatin, fluorouracil, leucovorin (FOLFOX) and Panitumumab (RAS WT) or bévacicumab (RAS M) in patients with liver limited metastatic colorectal cancer. Coordonnateur : J Taïeb (Paris)

<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colorectal/398-prodige-49-oscar>

4.4.4.2 Que faire en cas de progression sous CT ? (annexe 10)

- 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.
- **Les anti-EGFRs (cétuximab et panitumumab)** ont été validés en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne en monothérapie ou associés à l'irinotecan.
- Des données plus récentes suggèrent que **la séquence thérapeutique L1-L2 pourrait avoir un impact sur l'efficacité** de ces traitements. Il ressort de 2 essais de phase II randomisés, ayant comparé une bi-CT beva vs bi-CT anti-EGFRs (après une bi-CT + beva de L1), que numériquement, la SG et la SSP apparaissent meilleures dans le bras bévacicumab lorsque le bévacicumab a été utilisé en L1. Les différences ne sont cependant pas significatives (212, 213). Compte tenu de la validité de la stratégie de blocage continu de l'angiogénèse à travers 3 essais de phase III [180, 182, 211], du rationnel biologique (214) et des résultats de ces essais de phases II, le groupe de travail recommande :
 - la poursuite du blocage de l'angiogénèse en L2 lorsque le bévacicumab a été utilisé en L1 y compris chez les patients RAS WT (*accord d'expert*).
 - A l'inverse lorsqu'un antiEGFR a été utilisé en première ligne le choix de la biothérapie s'orientera vers un anti-angiogénique en deuxième ligne.
- **En cas de progression sous chimiothérapie cytotoxique (5FU et irinotecan et oxaliplatine) et sous Ac antiEGFR si RASWT et Ac antiVEGF**, deux options sont actuellement disponibles si le patient conserve un bon état général (PS : 0 ou 1) : le **regorafenib et le trifluridine tipiracil** (*recommandation : grade A*). Le groupe de travail considère qu'il n'y a actuellement aucun argument scientifique solide pour privilégier l'une ou l'autre de ces molécules en premier. Le choix pourra être conditionné par le profil de toxicité différent de ces 2 traitements et l'état général du patient.
- Larotrectinib (per os à 200 mg/j) (non remboursé) si fusion du gène NTRK sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante (sélection par test immunohistochimique confirmé par séquençage (NGS ARN) ou séquençage (NGS ARN) d'emblée) (niveau de recommandation grade B).

Protocoles de 2^{ème} ligne en fonction des choix de première ligne (grades de recommandation)

Progression sous une 1 ^{ère} ligne à base de : →	LV5FU2 ou xeloda (grade A) ou raltitrexed (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) Et RAS WT	Folfirinox +/- beva (grade B) Et RAS M	Folfirinox +/- antiEGFR (grade C)
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			AE
Folfiri + Beva	AE	AE		AE	Grade B		AE				AE
Folfox + Cetux*	AE		AE	Non optimal (AE)		Non optimal (AE)					
Folfiri + Cetux*	AE	Grade B		Non optimal (AE)	Non optimal (AE)						
Irinotecan + Cetux*				Non optimal (AE)	Non optimal (AE)						
Folfiri + Pani*	AE	Grade B		Non optimal (AE)	Non optimal (AE)						
Folfiri + Afibercept	AE	Grade B		AE	Grade B		AE				AE
Pani ou Cetux*				Non optimal (AE)	Non optimal (AE)				Grade B		
Regorafenib									AE	Grade A	AE
Trifluridine/Tipiracil									AE	Grade A	AE

4.4.4.2.1. 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 :**
 - FOLFIRI [27,59] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacicumab en l'absence de contre-indication (*accord d'experts*)
 - +/- cétuximab ou panitumumab si RAS WT (*accord d'experts*)
 - FOLFOX 4 ou 6 [27,60-62] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacicumab (*accord d'experts*)
 - +/- cétuximab ou panitumumab si RAS WT (*accord d'experts*)
- **si progression sous LV5FU2-bévacicumab ou capecitabine-bévacicumab :**
 - FOLFIRI ou FOLFOX 4 ou 6 (*recommandation grade B*) +/- bévacicumab (*accord d'experts*)
 - FOLFIRI +/- aflibercept (*accord d'experts*)
- **si progression sous FOLFIRI :**

- FOLFOX 4 ou 6 [27,60-62] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacizumab [64,93] (*recommandation : grade B*)
 - +/- cétuximab ou panitumumab si RAS WT (*accord d'experts*)
- XELOX [117] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacizumab (*recommandation : grade B*)
- **si progression sous FOLFIRI-bévacizumab :**
 - FOLFOX 4 ou 6 ou XELOX (*recommandation : grade A*)
 - +/- bévacizumab [180] (*recommandation : grade A*)
- **si progression sous FOLFIRI-cétuximab ou panitumumab :**
 - FOLFOX 4 ou 6 +/- bévacizumab [64,93] (*recommandation : grade B*)
- **si progression sous FOLFOX :**
 - FOLFIRI [27,59] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacizumab [180] ou aflibercept [182] (*recommandation : grade B*)
 - +/- cétuximab ou panitumumab (si RAS WT) [171, 176] (*recommandation : grade B*)
- **si progression sous FOLFOX-bévacizumab :**
 - FOLFIRI [27,59] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacizumab [180] ou aflibercept [182] (*recommandation : grade A*)
- **si progression sous FOLFOX-cétuximab ou panitumumab :**
 - FOLFIRI [27,59] (*recommandation : grade B*)
 - +/- bévacizumab [180] ou aflibercept [182] (*recommandation : grade A*)
- **si progression sous 5FU, irinotecan, oxaliplatine +/- bévacizumab (FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI) et RAS muté :**
 - **r gorafenib** en monothérapie (per os à 160 mg/j 3 semaines / 4) si état général OMS 0 ou 1 (*recommandation : grade A*) [190 + 212]
 - **Trifluridine/Tipiracil** (per os 70 mg/m²/j J1-J5, J8-J12 (J1=J28)) (*recommandation : grade A*) [210-213]
- **si progression sous 5FU, irinotecan, oxaliplatine +/- bévacizumab (FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI) et RAS non muté :**
 - cétuximab 400 mg/m² 2 puis 250 mg/m² hebdomadaire +/- irinotécan tous les 14 j (si RAS non muté) [63, 136] (*recommandation : grade B*)
 - panitumumab 6 mg/kg tous les 14 j +/- irinotécan (si RAS non muté) [118-9] (*recommandation : grade B*).
 - Soins palliatifs (ECOG PS > 2) ou essai thérapeutiques (*accord d'expert*)
- **si progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine, bévacizumab et cétuximab ou panitumumab :**
 - **r gorafenib** en monothérapie (per os à 160 mg/j 3 semaines / 4) si état général OMS 0 ou 1 (*recommandation grade A*) [190 + 212]
 - **Trifluridine/Tipiracil** (per os 70 mg/m²/j J1-J5, J8-J12 (J1=J28)) (*recommandation grade A*) [210-213]

- **SIR-Spheres®** (Microspheres de résine marquées à l'Y-90) plus mFOLFOX6 (+/- bévacizumab) si métastases hépatiques exclusives ou prédominantes et fonction hépatiques conservées (*recommandation grade B*) [232]
- soins palliatifs (ECOG PS > 2) ou essai thérapeutique (*accord d'experts*).
- **si progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine, bévacizumab, cétuximab ou panitumumab, regorafenib et trifluridine/tipiracil :**
 - **Larotrectinib** (per os à 200 mg/j) si fusion du gène *NTRK* sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante (sélection par test immunohistochimique confirmé par séquençage (NGS ARN) ou séquençage (NGS ARN) d'emblée) (*niveau de recommandation grade B*) [266, 267].

4.4.4.2.2. 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
- **irinotécan 90 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*)

4.4.4.2.3. Essais cliniques après la première ligne

- **PRODIGE 53 (SULTAN) IAH L2** : Phase IIR CIAH (oxaliplatine) + FOLFIRI + Thérapie ciblée vs CT systémique après échec d'une chimiothérapie d'induction (bi- ou tri-chimiothérapie + thérapie ciblée. Coordonnateur : V Boige (Villejuif)
<https://www.os-p.fr/wp-content/uploads/2017/12/14-BOIGE-SULTAN.pdf>
- **NEXT-REGIRI** : phase III évaluant l'association Régorafénib et Irinotecan vs Régorafénib après échec des traitements standards, selon le genotype A/A de la cyclin D1. Coordonnateur : E Samalin (Montpellier)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829462>
- **PRODIGE 54 (SAMCO)** : Phase IIR, tumeurs MSI, Avelumab (antiPDL-1) vs CT standard + biothérapie Coordonnateur : J Taïeb (Paris).
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colorectal/476-prodige-54-samco>

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** (hémorragie, sténose) : discuter chirurgie (résection ou stomie d'amont) ou prothèse endoscopique (si sténose occlusive et soins palliatifs exclusifs envisagés) (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 de l'intérêt ou non de réséquer la tumeur primitive [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 ou chirurgie seule de la tumeur primitive si métastases non résécables
 - progression locale (tumeur symptomatique) : chirurgie de confort (résection ou colostomie) ou prothèse endoscopique et/ou chimiothérapie de 2^{ème} 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 (Coordonnateur : M Karoui, Paris).

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

Cf. chapitre 5 « Cancer du rectum » du TNCD

4.4.4.5. Place des traitements locorégionaux dans le traitement des métastases hépatiques

4.4.4.5.1. Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH) :

Injecter directement un traitement oncologique dans les artères hépatiques permet d'augmenter l'effet local tout en diminuant les effets systémiques. Cela se justifie aussi par le fait que la vascularisation des métastases hépatiques de plus de 5 mm est à 80% artérielle, alors que le foie sain a une vascularisation essentiellement portale. Les traitements intra-artériels peuvent avoir une place dans 3 situations distinctes :

- en situation néo-adjuvante afin d'obtenir un *downstaging* plus important des lésions hépatiques et ainsi faciliter une résection chirurgicale R0
- en situation adjuvante d'une résection hépatique afin de diminuer le taux de récurrence
- en situation palliative permettant de traiter une maladie chimiorésistante afin d'augmenter la survie.

La CIAH est la technique la plus ancienne, et consiste à injecter de la chimiothérapie, le plus souvent de l'oxaliplatine, dans les artères hépatiques. Deux nouveaux types de traitements intra-artériels ont été récemment développés, la chimio-embolisation à l'irinotécan (DEBIRI) et la radio-embolisation hépatique (REL) (ThéraSphère® ou SIR-sphère®). Ces traitements ne sont envisageables qu'en cas de maladie hépatique prédominante (≤ 5 lésions extra-hépatiques n'engageant pas le pronostic vital) et de fonction hépatique conservée (bilirubine $\leq 2N$). Dès lors qu'il y a des métastases hépatiques prédominantes de CCR, non résécables d'emblée, la question d'un traitement intra-artériel doit maintenant se poser systématiquement (environ 15% des patients).

La CIAH a été utilisée initialement en comparaison au 5FU intra-veineux et a démontré une efficacité supérieure au 5FU seul [216]. Il n'y a pas d'essai randomisé publiés comparant la CIAH aux protocoles récents de chimiothérapie. Actuellement elle est préférentiellement utilisée en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement afin de permettre une résection chirurgicale des métastases, notamment chez les patients résistants à une chimiothérapie systémique en raison de taux de réponse élevés ($\approx 90\%$) et de conversion à la chirurgie ($\approx 40\%$) [224, 225, 228, 229, 230]. Elle pourrait également être intéressante en situation adjuvante de résection de métastases hépatiques [226]. Cependant, la CIAH est une technique complexe, réalisée dans peu de centres et non validée dans des essais de phase III. Les essais OSCAR et PACHA testent actuellement l'intérêt de la CIAH dans des essais randomisés respectivement en 1^{ère} ligne et en situation adjuvant après chirurgie de métastases hépatiques.

Le DEBIRI est une chimioembolisation hépatique avec des billes chargées à l'irinotécan en injection intra-artérielle hépatique. L'étude de phase III de Fiorentini *et al.* chez 74 patients en situation de chimiorésistance a mis en évidence une survie globale significativement meilleure avec le DEBIRI que le FOLFIRI systémique (22 mois versus 15 mois, $p=0,031$) [227]. Il n'y a pas de donnée d'étude randomisée en situation néo-adjuvante ou adjuvante de résection de métastases hépatiques mais uniquement des séries de cas [231]. Un essai de phase II monobras a testé la combinaison DEBIRI plus FOLFOX en 1^{ère} ligne de traitement mais les résultats ne sont pas disponibles (essai FFCD 1201).

La Radio-Embolisation (REL) utilise des microsphères d'Yttrium⁹⁰ (rayonnement β avec une demi-vie de 64,2 heures, une pénétration tissulaire de 2,5 mm et une énergie moyenne de 0,937 MeV), injectées dans l'artère hépatique, qui émettent un rayonnement β et permettent de traiter les MHCCR. Elle a une AMM dans le traitement des MHCCR en échappement à la chimiothérapie. La radio-embolisation nécessite une phase préparatoire afin de déterminer les shunts pulmonaire et digestif pour éventuellement les obstruer. L'essai randomisé de phase III d'Hendlish *et al.* en 2010 a évalué la REL chez des patients avec des MHCCR en échappement [217]. Les patients recevaient soit du 5FU intra-veineux seul ($n=23$), soit en association avec la REL ($n=21$). Il existait une différence significative en survie sans progression, 2,1 mois dans le bras 5FU *versus* 5,5 mois dans le bras 5FU plus REL (HR=0,38; 95%IC, 0,2-0,72, $p=0,003$), mais pas de différence significative en survie globale (7,3 mois *versus* 10,0 mois). La tolérance était excellente. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude rétrospective australienne chez 302 patients avec des MHCCR non résécables et résistantes à la chimiothérapie [218]. La médiane de SG après REL chez des patients en échappement est de 8,3 à 36 mois selon les études, avec à 2 ans une survie de 0 à 39% et un taux de réponse compris entre 0 et 73% [219 et 220]. Ainsi, les survies obtenues avec la REL semblent nettement supérieures à la poursuite d'une chimiothérapie systémique de n^{ième} ligne qui permettent des

taux de contrôle de la maladie très faibles et des SG de l'ordre de 4 à 6 mois. L'essai FOXFIRE GLOBAL a évalué l'efficacité et la tolérance de la REL en 1^{ère} ligne chez des patients ayant un CCR avec métastases hépatiques prédominantes non résécables. Cet essai de phase III randomisé comparait le FOLFOX ± bévacicumab au FOLFOX ± bévacicumab plus REL. Il a été mis en évidence un gain en SSP hépatique mais ni en SSP ni en SG [232]. L'étude multicentrique de phase III EPOCH évalue, chez les patients avec MHCCR prédominantes en progression après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie, une 2^{ème} ligne de chimiothérapie seule versus 2^{ème} ligne de chimiothérapie plus REL.

Références

- **REL** : en situation palliative en cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimiothérapie systémique (*recommandation : grade B*)

Options

En cas de maladie à prédominance hépatique non résécable d'emblée.

- **CIAH** :
 - en post-opératoire associée à une CT systémique en cas de probable *missing* métastases ou à haut risque de récurrence (*recommandation : grade C*).
 - en pré-opératoire associée à une CT systémique si la CT systémique seule n'a pas permis un *downstaging* suffisant ou ne permettra pas un *downstaging* suffisant (*recommandation : grade C*).
 - en situation palliative en cas de maladie résistante à la chimiothérapie systémique (*recommandation : grade C*).
- **DEBIRI** : en situation palliative en cas de maladie résistante à la chimiothérapie systémique (*recommandation : grade B*)

Essais cliniques :

- **PACHA 01** : chimiothérapie intra-artérielle hépatique adjuvante chez les patients à risque élevé de récurrence hépatique après résection de métastases hépatiques d'origine colorectale. Coordonnateur : D Goere (Villejuif).
- **OSCAR** : Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-ARTérielle combiné au LV5FU2 et une thérapie ciblée en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie. Etude de phase III randomisée multicentrique. Coordonnateur : J Taïeb (Paris).

4.4.4.5.2. Destruction focalisée

- Les techniques de destruction focalisée sont divisées en 2 catégories, basées ou non sur une destruction thermique.
 - Les techniques basées sur la température les plus utilisées sont **la radiofréquence uni ou bi-polaire, les micro-ondes et la cryothérapie**.
 - **L'électroporation irréversible** est la technique de destruction non thermique la plus répandue.
- Toutes les techniques de destruction focalisée peuvent être employées de manière **percutanée ou au cours d'un abord chirurgical** (laparotomie ou laparoscopie).

- Le traitement de référence, à visée curative, des métastases hépatiques (ou pulmonaires) d'origine colorectale reste la chirurgie d'exérèse [233].

4.4.4.5.2.1 Choix de la technique de destruction focalisée

- La réalisation d'une technique plutôt qu'une autre ne peut être recommandée même si la technique la plus utilisée est la radiofréquence en France.
- **La destruction par micro-onde (*micro wave*)** pourrait être associée à un risque de récurrence locale plus faible que la radio-fréquence [234], mais peu de données comparatives et à long terme ont été publiées.
- **L'électroporation irréversible** est en cours d'évaluation et peut-être proposée, lorsqu'elle est disponible, seulement en cas de contre-indication technique des autres techniques de destruction focalisée, notamment contact vasculaire.

4.4.4.5.2.2 Indications thérapeutiques des destructions focalisées

Critères d'efficacité : Les meilleurs résultats carcinologiques sont obtenus lorsque les métastases sont petites (<3cm), en nombre limité (<5), à distance des structures vasculaires et biliaires [235].

- **Métastases hépatiques résécables**

- En cas de contre-indication chirurgicale
- En cas de métastases hépatiques de petite taille et en nombre limité, dont la localisation nécessiterait une résection hépatique étendue, une destruction focalisée peut être discutée.
- En cas de métastase hépatique susceptible de disparaître sous chimiothérapie, une destruction focalisée ou le repérage par un coil hépatique avant le début de la chimiothérapie peuvent être discutés.

- **Métastases hépatiques non résécables**

- Lorsque l'ensemble de la maladie métastatique hépatique ne peut être réséquée à cause d'un futur foie restant insuffisant et/ou exposant à risque élevé d'insuffisance hépatique post-opératoire, la combinaison des techniques de résection et de destruction focalisée peut être proposée si elle permet une chirurgie R0/R1 [236]. (*Recommandation : grade B*)
- Lors d'une chirurgie hépatique en deux temps, une technique de destruction focalisée peut être utilisée lors du premier et/ou du deuxième temps hépatique [237].
- Si les métastases hépatiques sont non résécables mais toutes accessibles à un traitement par destruction focalisée (<10 métastases), l'association chimiothérapie et destruction focalisée permet d'obtenir de meilleures survies, sans progression et globale, qu'une chimiothérapie palliative [238]. (*accord d'experts*)

4.4.4.5.2.3 Surveillance après destruction focalisée

La surveillance après destruction focalisée est identique à celle réalisée après résection. Cependant, l'évaluation de la destruction tumorale per-procédure est difficile, il est donc nécessaire de réaliser une imagerie de contrôle (TDM ou IRM), 1 à 2 mois après le geste de destruction focalisée. L'évolution habituelle de la cicatrice de destruction est la diminution de taille à partir du 3^{ème} mois.

Les signes évocateurs de récurrence locale sont : l'augmentation de taille de la cicatrice et/ou une prise de contraste au sein de la lésion en TDM (particulièrement en périphérie). En cas de doute diagnostique, la réalisation d'une IRM et/ou d'un TEP scanner peut être utile [239].

4.4.4.5.2.4 Contre-indications techniques

Les facteurs de risque de complications sont : ascite, trouble de l'hémostase sévère non corrigé, cirrhose, localisation sous-capsulaire, dilatation des voies biliaires intrahépatiques, métastases au contact d'une structure digestive ou biliaire de premier ordre, destruction multiple (> 3), présence d'une anastomose bilio-digestive, expérience < 50 procédures.

Il s'agit donc, pour la plupart, de contre-indications relatives, dépendantes de l'expertise de l'équipe de radiologie interventionnelle.

4.4.4.5.3 Radiothérapie stéréotaxique

4.4.4.5.3.1 Considérations cliniques et techniques lors du traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal (MHCCR) avec radiothérapie stéréotaxique (SBRT : « stereotactic body radiotherapy »)

- Grâce à l'émergence de logiciels de planification de traitement et de méthodes de guidage d'image, les champs de traitement de radiothérapie permettent d'administrer des doses plus élevées en moins de séances au sein de lésions tumorales hépatiques ciblées tout en minimisant l'irradiation des tissus sains environnants et réduisant le risque de maladie hépatique radio induite.
- En cas de difficulté à visualiser les tumeurs hépatiques, des marqueurs radio opaques (fiducials) peuvent être utilisés pour le suivi du positionnement.
- La contrainte de dose impose le maintien de 700 mL de foie sain recevant moins de 15 Gy en 3-5 fractions. Ainsi en prenant en compte ces contraintes et en sélectionnant les patients sur la fonction hépatique (hépatopathie sous-jacente), il existe moins de 5% de risque de développer un maladie hépatique radio-induite [244, 245].
- La toxicité la plus importante est gastro-intestinale avec un risque de gastrite ou de duodénite réactionnelle. Elle peut constituer un facteur limitant de la technique.

4.4.4.5.3.2 Indications pertinentes

- **Indication curative : Maladie oligométastatique (OMD)**
 - Stratégie thérapeutique R0 avec traitement ablatif local +/- précédée par une chimiothérapie systémique chez des patients non opérables sans possibilité de recours à d'autres traitements ablatifs locaux (radiofréquence ou le micro-onde) (accord d'experts) [246, 247]. Les tumeurs les plus petites ont été associées à un meilleur contrôle local [249, 250]. Un taux de contrôle local supérieur à 90% a été atteint lorsque des doses de 46-52 Gy dans 3 fractions ont été livrées [251].
 - Pour les patients avec OMD plus extensive impliquant plus de sites ou de lésions, par exemple : tumeur primaire, foie, poumon, péritoine, ganglions, os, cerveau, ovaire et plus de 4 organes les interventions ablatives localisées (dont la SBRT) peuvent être discutées combinées à une thérapie systémique [248].
 - Il n'existe que peu d'études comparatives / essais cliniques de phase III entre SBRT et autres techniques ablatives locales en cours : on peut citer :
 - Clinical trial NCT01233544 : comparant Radiofréquence Versus SBRT au sein des métastases hépatiques de CCR
 - Clinical Trial NCT00892424 comparant SBRT et sorafenib dans le traitement de métastases hépatiques non résecables.

- **SBRT versus radiofréquence (RF) ? [252]**

La SBRT est à discuter en cas de patient non opérable et de contre-indications relatives à la RF ou de facteurs prédictifs d'inefficacité : le voisinage de la métastase avec les vaisseaux, un endroit proche de la capsule du foie, un diamètre maximal de la lésion dépassant 30 mm [253].

- **Indication Palliative : radiothérapie hépatique faible dose, « low-dose whole-liver radiotherapy » (WLRT)**

Lorsque les métastases hépatiques sont multiples non résécables et devenues symptomatiques, la WLRT semble correspondre à un traitement potentiel palliatif. En effet, des études prospectives ont montré des effets considérables après WLRT, avec diminution de la douleur dans 55% à 80% des cas [254]. Les taux de toxicité attendus avec ces faibles doses d'irradiation et avec un traitement antiémétique sont très faibles [254].

Référence

- Pas de référence en l'absence d'essai randomisé pertinents

Options

Maladie résiduelle après chimiothérapie ou oligo-métastases lorsque patients non résécables chirurgicalement et/ou non opérables et/ou non accessibles à un traitement per-cutané après discussion en RCP avec avis du chirurgien hépatique – radiologue et radiothérapeute

- Limites de la SBRT : en volume et en taille selon le pourcentage de foie sain
- Indiquée en particulier lorsqu'il existe une contre-indication aux traitements radiologiques :
 - Métastase proche des vaisseaux
 - Métastase proche de la capsule hépatique
 - Diamètre maximal de la lésion dépassant 30 mm
- Possible si repousse après traitement radiologique et vice versa
- Par contre, prendre en compte la proximité des voies biliaires et la muqueuse gastro-duodénale.

4.5. LES PROTHESES 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 cæcum, 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 bilio-pancréatique 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 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 anti-angiogéniques** : compte tenu du risque majoré de perforation colique, il est recommandé de ne pas administrer un traitement anti-angiogénique 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 anti-angiogénique.

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

4.6. STRATEGIES GLOBALES DE TRAITEMENT

- Pour des tumeurs RAS sauvage (WT) (Annexe 8).
- Pour des tumeurs RAS muté (M) (Annexe 9).
- Stratégie de choix des traitements (chimiothérapies et/ou biothérapies) en fonction du choix de première ligne (Annexe 10)

4.7. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE [5,79]

4.7.1. Après traitement curatif

4.7.1.1. Références (*recommandation : grade C*)

Chez les patients capables de supporter une ré-intervention ou une chimiothérapie :

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Scanner abdominal tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans (A défaut : échographie abdominale)
- Scanner thoracique tous les ans pendant 5 ans (scanner thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans si métas pulmonaires réséquées) (A défaut : radiographie pulmonaire)
- Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si normale :
 - sauf si 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm ou contingent villositaire ou en dysplasie de haut grade => à 3 an
 - sauf si syndrome HNPCC => tous les 1 à 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] cf chapitre 4.4.4.5.2.3 Surveillance après destruction focalisée

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. 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 ou oxaliplatine ; plus transaminases si capécitabine ; plus bandelette urinaire si bévacizumab ; plus Mg si anti-EGFR).

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 diamètres des principales métastases mesurables (critères RECIST 1.1) ou IRM abdominale plus TDM tho non injecté si CI à l'injection.

4.7.3.2.1. Options (*accord d'experts*)

- Échographie si scanner / IRM impossible, par le même opérateur (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 RECIDIVES

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

- **Si résectables** 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 résectables** (cf. § 4-3)

REFERENCES 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 oncologie [CD-ROM]*. 2nd ed. Paris: FNCLCC, John Libbey EUROTEXT, 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, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
30. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
31. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht R et al. Addition of bévacizumab 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 bévacizumab 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. Bévacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
34. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400.
35. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour M, Topham C et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *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, Zalcborg JR, Rath U, Oliver I, van Cutsem E, Svensson C et al. Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Tomudex colorectal cancer study group. *Ann Oncol* 1996;7:961-5.
51. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, François E, Gustavsson B, van Hazel G et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex colorectal cancer study group. *J Clin Oncol* 1998;16:2943-52.
52. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour M et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1555-63.
53. Seitz JF, Bennouna J, Paillot B, Gamelin E, Francois E, Conroy T et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed and oxaliplatin in non pre-treated metastatic

- colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:1072-9.
54. Scheithauer W, Kornek GV, Schuell B, Ulrich-Pur H, Penz M, Raderer M et al. Second line treatment with oxaliplatin plus raltitrexed in patients with advanced colorectal cancer failing fluoropyrimidine/leucovorin- based chemotherapy. *Ann Oncol* 2001;12:709-14.
 55. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Gedlicka C et al. Randomized multicenter phase II trial of oxaliplatin plus irinotecan versus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:165-72.
 56. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
 57. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 1998;16:2739-44.
 58. Ducreux M, Ychou M, Seitz J-F, Bonnay M, Bexon A, Armand J-P, et al. Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose leucovorin every two weeks (LV5FU2 regimen): a clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2901-8.
 59. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35;9 :1343-7.
 60. André T, Bensmaine MA, Louvet C, François E, Lucas V, Desseigne F. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 1999;17;11:3560-8.
 61. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (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. Cétuximab monotherapy and cétuximab 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. Bévacicumab 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. Cétuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the Epidermal Growth Factor Receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23;1803-10
 66. Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR

- expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol* 2004;22:4720-6.
67. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, Andre T, Carola E, Mabro M, Artru P et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1210-4.
 68. Ross P, Norman A, Cunningham D, Webb A, Iveson T, Padhani A et al. A prospective randomised trial of protracted venous infusion 5-fluorouracil with or without mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1997;8:995-1001.
 69. Chester JD, Dent JT, Wilson G, Ride E, Seymour MT. Protracted infusional 5-fluorouracil (5FU) with bolus mitomycin C in 5-FU-resistant colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11:235-7.
 70. Seitz JF, Perrier H, Giovannini M, Bernardini D, Capodano G, Girodengo L, Bardou VJ. 5Fluorouracil, high dose folinic acid and mitomycin-C combination chemotherapy in previously treated patients with advanced colorectal carcinomas. *J Chemotherapy* 1998;10:258-65.
 71. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805.
 72. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:58-65.
 73. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, 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. Bévacicumab, 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 bévacizumab 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, Maindrault-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 bévacizumab 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, Hussein F et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4881-7.

91. Feliu J, Castanon C, Salud A, Mel JR, Escudero P, Pelegrin A et al. Phase II randomised trial of raltitrexed- oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93:1230-5.
92. Hoff PM, Wolff RA, Xiong H, Jones D, Lin E, Eng C et al. Phase II trial of combined irinotecan and oxaliplatin given every 3 weeks to patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2006;106:2241-6.
93. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bévacizumab 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 cétuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration? *Oncologist* 2008;13:113-9
95. Chong G, Dickson JL, Cunningham D, Norman AR, Rao S, Hill ME et al. Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. *Br J Cancer*. 2005;93:510-4.
96. Lim do H, Park YS, Park BB, Ji SH, Lee J, Park KW et al. Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:10-4.
97. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.
98. Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J, Badarinath S, Cohn A, Flynn P et al. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bévacizumab 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 bévacizumab 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* 2007;25:4224-30
106. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bévacicumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9
107. Schmiegel WH, Reinacher-Schick A, Freier W, Dietrich G, Arnold D, Kanzler S et al. Comparable safety and response rate with bévacizumab 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 bévacizumab 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, Cattan S, Triboulet JP et al. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cétuximab therapy in patients with colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2006;17:855-7.
111. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF et al. KRAS mutation status is predictive of response to cétuximab 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 cétuximab 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 cétuximab. *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 cétuximab. *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

cétuximab. *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. Cétuximab 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. Bévacicumab 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. Goéré D, Daveau C, Elias D, Boige V, Tomasic G, Bonnet S et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1335-9
128. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bévacizumab, 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 bévacizumab 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. Cétuximab 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, Fountzilias G et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cétuximab 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 cétuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
 137. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol* 2008;15:219-26
 138. Viel E, Demarchi MF, Chaigneau L, Nguyen T, Legat C, Stein U et al. A retrospective study of bifractionated CPT-11 with LF5FU infusion (FOLFIRI-3) in colorectal cancer patients pretreated with oxaliplatin and CPT-11 containing chemotherapies. *Am J Clin Oncol* 2008;31:89-94
 139. Mabro M, Artru P, André T, Flesch M, Maindrault-Goebel F, Landi B et al. A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2006;94:1287-92
 140. Bidard FC, Tournigand C, André T, Mabro M, Figer A, Cervantes A et al. Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-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, Boisdr n-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, Nikcevich 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. Kabbinnar 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, GebSKI 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, FFCO). *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. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-84.
173. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bÉvacizumab 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. CÉtuximab 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 cÉtuximab 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 cÉtuximab 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 cÉtuximab 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. CÉtuximab 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 BÉvacizumab 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. 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. 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, Reguiã 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. Reguiã 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 cétuximab versus FOLFIRI plus bévacicumab 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 cétuximab or bévacicumab 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 cétuximab 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 bévacicumab 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 bévacicumab (BV) or cétuximab (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 bévacicumab with mFOLFOX6 or FOLFIRI 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. Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bévacicumab 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 bévacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508
212. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S et al. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bévacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015 ;14:72-80
213. Hirt S et al. Bévacizumab or cétximab plus chemotherapy after progression with bévacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 – Accord 22). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): abstr 3514
214. Wainberg, Z.A., Drakaki, A. The importance of optimal drug sequencing in metastatic colorectal cancer: biological rationales for the observed survival benefit conferred by first-line treatment with EGFR inhibitors. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1205–1220. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1205–20
215. Ardalan B, Luis R, Jaime M, Franceschi D. Biomodulation of Fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Invest.* 1998;16(4):237-51. Review.
216. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE 2nd, Zhang C, Mayer RJ. 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 Mar 20;24(9):1395-403.
217. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:3687-94.
218. Saxena A, Meteling B, Kapoor J, et al. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:794-802.
219. Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM. Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg.* 2006;76:696–703.
220. Murthy R, Xiong H, Nunez R, et al. Yttrium 90 resin microspheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases after failure of multiple chemotherapy regimens: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:937–45.
221. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for

- unresectable colorectal liver metastases: Radioembolization of CRCLM 801 modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:412–25.
222. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2010;103:324–31.
 223. 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(9863):303-12.
 224. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8:CD007823.
 225. Malka D, Paris E, Caramella C, et al. Hepatic arterial infusion (HAI) of oxaliplatin plus intravenous (iv) fluorouracil (FU), leucovorin (LV), and cetuximab for first-line treatment of unresectable colorectal liver metastases (CRLM) (CHOICE): A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28,abstr 3558.
 226. Goéré D, Benhaim L, Bonnet S, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy. *Ann Surg.* 2013;257:114-20.
 227. 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;32:1387–5.
 228. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*2009;27(21):3465–71.
 229. 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(1):219–26.
 230. Levi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepere C, Focan C, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27(2):267–74.
 231. Jones RP, Malik HZ, Fenwick SW, Terlizzo M, O'Grady E, Stremitzer S et al. PARAGONII-A single arm multicenter phase II study of neoadjuvant therapy using irinotecan bead in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016.
 232. Sharma RA, Wasan HS, Van Hazel GA et al. Overall survival analysis of the FOXFIRE prospective randomized studies of first-line selective internal radiotherapy (SIRT) in patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017.35.15_suppl.3507
 233. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012;6:CD006317. PubMed PMID: 22696357.
 234. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. A

- retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014 Dec;21(13):4278-83. PubMed PMID: 24889486. Pubmed Central PMCID: 4529120.
235. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontieres meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015 Dec;25(12):3438-54. PubMed PMID: 25994193. Pubmed Central PMCID: 4636513.
 236. Evrard S, Rivoire M, Arnaud J, Lermite E, Bellera C, Fonck M, et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. *Br J Surg*. 2012 Apr;99(4):558-65. PubMed PMID: 22396054. Epub 2012/03/08. eng.
 237. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2012 May 30. PubMed PMID: 22648977.
 238. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Sep 01;109(9). PubMed PMID: 28376151.
 239. Stoltz A, Gagniere J, Dupre A, Rivoire M. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *J Visc Surg*. 2014 Apr;151 Suppl 1:S33-44. PubMed PMID: 24582728
 240. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol*. 1995 Mar 30;31(5):1237-48.
 241. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, et al. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys*. 2001 Oct 1;28(10):2139-46.
 242. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, et al. Four-Dimensional Computed Tomography Scan Analysis of Tumor and Organ Motion at Varying Levels of Abdominal Compression During Stereotactic Treatment of Lung and Liver. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Apr 1;70(5):1571-8.
 243. Dawson LA, Eccles C, Bissonnette JP, et al. Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Jul 15;62(4):1247-52.
 244. Depuydt T, Verellen D, Haas O, et al. Geometric accuracy of a novel gimbal based radiation therapy tumor tracking system. *Radiother Oncol*. 2011 Mar 1;98(3):365-72.
 245. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Mar 1;76(3):S94-100.
 246. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer | *Annals of Oncology* | Oxford Academic [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article/27/8/1386/1741549/ESMO-consensus-guidelines>
 247. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for Liver Metastases: A Review of Evidence. *Int J Radiat Oncol*. 2012 Mar 1;82(3):1047-57.
 248. Weiser MR, Jarnagin WR, Saltz LB. Colorectal cancer patients with oligometastatic liver

- disease: what is the optimal approach? *Oncology*. 2013 Nov 1;27(11):1074–1074.
249. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1572–8.
 250. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic Single-Dose Radiation Therapy of Liver Tumors: Results of a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):164–70.
 251. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):4060–9.
 252. Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol*. 2013 Jun 1;52(5):971–7.
 253. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, et al. Radiofrequency Ablation in 447 Complex Unresectable Liver Tumors: Lessons Learned. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jan 1;10(1):52–8.
 254. Bydder S, Spry NA, Christie DR, et al. A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. *Australas Radiol*. 2003 Sep 1;47(3):284–8.
 255. Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3504)
 256. Heinemann V, Dominik Modest DP, Von Weikersthal LF et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3600)
 257. Si-Ming Xie, Jun-Jie Xiong, Xue-Ting Liu et al. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Nature Scientific Reports* 2017. Article number: 1012.
 258. Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2017
 259. Holch, J.W., Ricard, I., Stintzing, S., Modest, D.P., Heinemann, V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87–98.
 260. Fausto Petrelli, MD1; Gianluca Tomasello, MD2; Karen Borgonovo, MD1; et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211-219
 261. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1862-1868
 262. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al ; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1077-85

263. Geissler M, Martens UM, Knorrenschild R et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl_5): v158-v208
264. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non-resectable: a phase II randomized study - Prodige 14 - ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial. *J Clin Oncol.*2016;34:abstr 3512
265. Aparicio T Ghiringhelli F, Boige V et al. Bévacicuzumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol* 2018
266. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. [Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children.](#) *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731-739
267. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M et al. [ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research.](#) Marchiò et al. *Ann Oncol.* 2019 Sep 1;30(9):1417-1427

ANNEXES

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 résecabilité 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 10 : Stratégie de choix des traitements (chimiothérapies et / ou biothérapies) en fonction du choix de première ligne**

Annexe 1

Principaux schémas de chimiothérapie de 1^{ère} ligne

- **Capécitabine (Xéroda ®)** = 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 (Xéroda®) 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 (Xéroda®) 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 > 2g/24h (précaution si \geq 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 (Erbitux ®) / 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]

- o **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]
- o **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]
- o **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]
- o **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]
- o **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*).
- **FOLFOXIRI** (irinotécan 165 mg/m² - oxaliplatine 85 mg/m² – Ac Folinique 200 mg/m² 5FU continu 3200 mg/m²)
 - +/- **bévacizumab** 5 mg/kg [264]
 - +/- **cétuximab** 500 mg/m²) toutes les deux semaines [264]
 - +/- **panitumumab** 6 mg/kg [263]
- **FOLFIRINOX** (irinotécan 180 mg/m² - oxaliplatine 85 mg/m² - LV5FU2 simplifié)
 - +/- **bévacizumab** 5 mg/kg [208]
 - +/- **panitumumab** 6 mg/kg [263]
 - +/- **cétuximab** 400 mg/m² cure 1 puis 250 mg /m²
- **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 bévacizumab

- 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 émoullissants ; 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] :

- émoullissants le matin, toilette avec pain dermatologique,
- crème solaire protectrice, éviction solaire
- tétracycline de type doxycycline (par exemple Toloxine® 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 : émoullient

- 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 : émoullient, 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
- anti-biothérapie 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
 - Dermoval® crème une couche épaisse puis pansement occlusif

- Compresses 10 x 10, 1 boîte de 100
- Omnifix 1 boîte.
- si surinfection : avis dermatologique
- si aspect végétant douloureux (granulome pyogénique) : application quotidienne de nitrate d'argent (crayon).

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 (bévacicumab)

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, FFCD), 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].

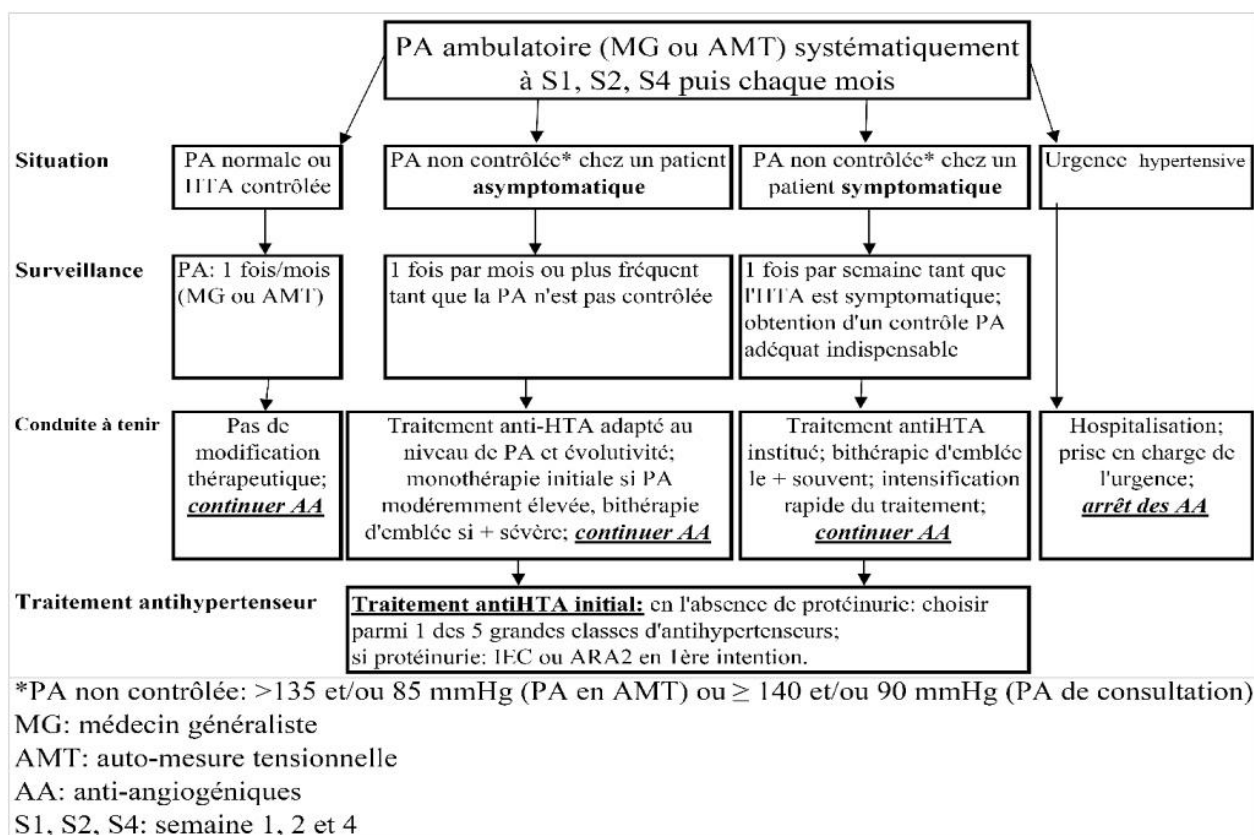
Hypertension Artérielle

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 l'HTA (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

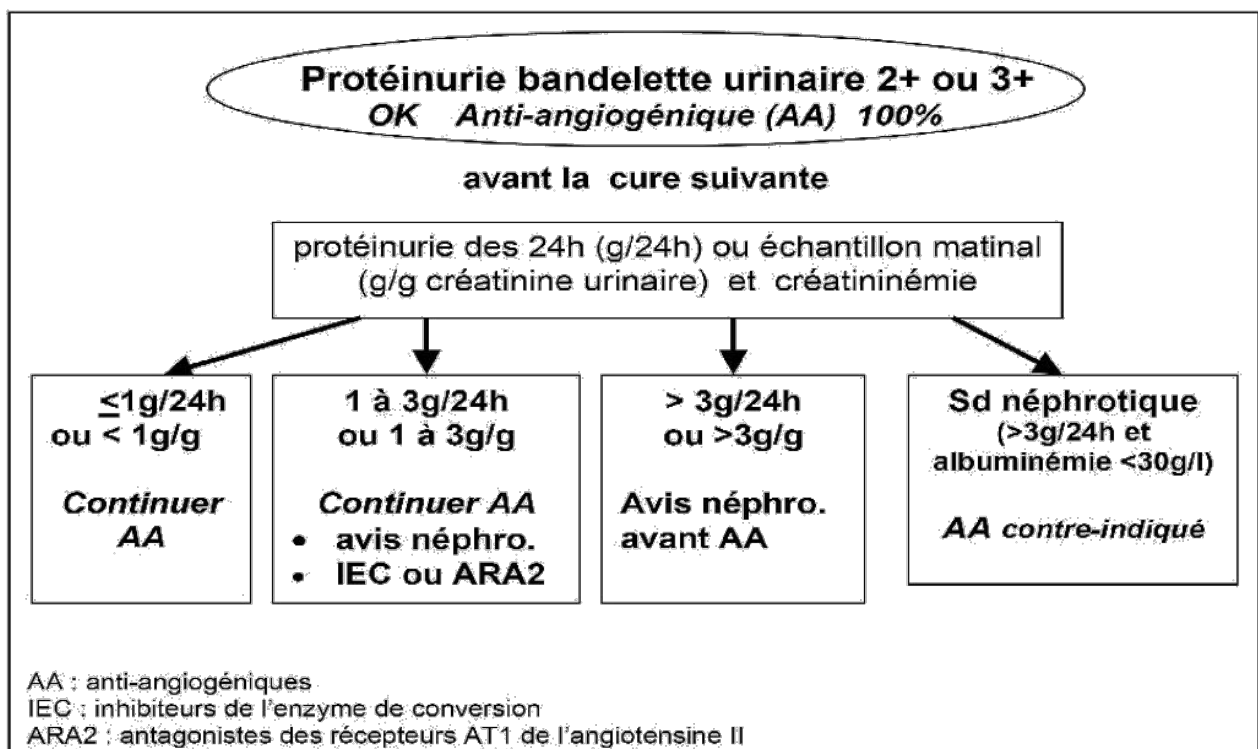
= > arrêt définitif de l'Avastin ®

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 dépistage gériatrique 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 ≤ IMC < 21 2 : 21 ≤ IMC < 23 3 : IMC ≥ 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 des métastases hépatiques et 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 cyto-réduction (+/- CHIP) pour carcinose péritonéale (en cours de validation [10])

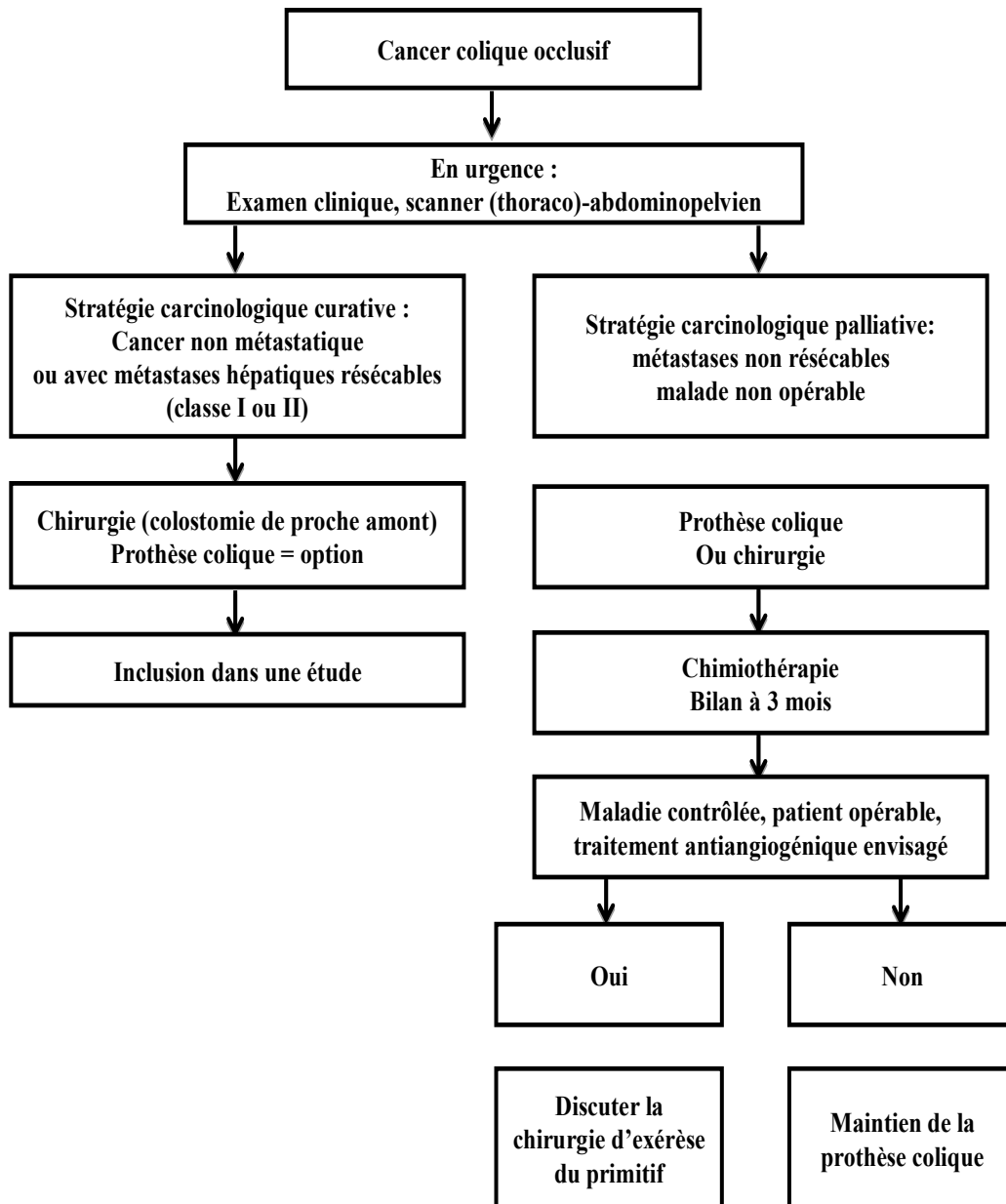
Critères majeurs d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Métastases extra-abdominales 2. Métastases hépatiques (sauf si < 3, périphériques et aisément résécables) 3. Progression sous chimiothérapie systémique
Critères mineurs d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinose étendue au scanner ou cliniquement importante 2. Age > 70 ans 3. Obésité (IMC > 40) 4. Occlusion 5. Métastase associée intra-abdominale autre que la carcinose sauf si peu nombreuses et facilement résécables
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 résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant ou BRAFM	Jamais Résecables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résecables Comorbidité-Agés OMS 2
L1	<p>FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) (1ère intention si BRAFM) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C)</p> <p>Option : - CIAH (Gr C) - Folfoxiri + antiEGFR (Gr C)</p>	<p>FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B)</p> <p>FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B)</p> <p>FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)</p>	<p>5FU +/- beva (Gr A)</p> <p>(Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)</p>	<p>5FU +/- beva (Gr A)</p> <p>FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani ou beva (dose CT adaptée) (Gr B)</p>
L2	<p>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)</p>			
L2	<p>Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) ou cetux ou Pani (Gr B)</p> <p>Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1). La place des antiEGFR dans cette situation n'est pas optimale (Avis d'experts)</p> <p>Si anti-EGFR L1 : Switch CT +/- beva (Gr B) ou afli (Gr B si FOLFOX L1)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <p>Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI - LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX</p> </div>			
L_{≥3}	<p>Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : Cetux ou Pani +/- Irinotecan (Gr B)</p> <p>Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A)</p> <p>Cetux ou Pani +/- Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2) (Gr B) Option : Rechallenge antiEGFRs (Gr C) BSC (si OMS > 2)</p>			

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 résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résecables Comorbidité-Agés OMS 2
<div style="background-color: red; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">L1</div> <p>Folfox Périop (Gr B)</p> <p>Option: - chir d'emblée (Avis Expert)</p>	<p>FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)</p> <p>FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C)</p> <p>Option : - CIAH (Gr C)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>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)</p> </div>	<p>FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B)</p> <p>FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)</p>	<p>5FU +/- beva (Gr A)</p> <p>(Jusqu'à Progression)</p>	<p>5FU +/- beva (Gr A)</p> <p>FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)</p>
<div style="background-color: red; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; float: left; margin-right: 10px;">L2</div> <p>Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) (Gr B)</p> <p>Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1)</p> <p>Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou Trifluridine/Tipiracil (OMS 0-1) (Gr A)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px; float: right;"> <p>Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI - LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX</p> </div>				
<div style="background-color: red; color: white; padding: 2px; font-weight: bold; float: left; margin-right: 10px;">L>3</div> <p style="text-align: center;">Rego si OMS 0-1 (Gr A)</p> <p style="text-align: center;">Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A)</p> <p style="text-align: center;">BSC (si OMS > 2)</p>				

Annexe 10

Stratégie de choix des traitements (chimiothérapies et/ou biothérapies) en fonction du choix de première ligne

