



CANCER DU COLON METASTATIQUE

Référentiel Nord Pas de Calais

CANCER DU COLON METASTATIQUE

REFERENTIEL NORD PAS DE CALAIS

Le référentiel adopté par le groupe de travail de cancérologie digestive est le thésaurus « Cancer du colon métastatique » de la Société Nationale Française de Gastroentérologie mis à jour le **28 décembre 2007**.

Les adaptations, compléments et actualisation sont notifiés par **surlignement** et renvoi aux propositions régionales Nord Pas de Calais du présent document.

(Note réseau : dans la formulation électronique, le fait de pointer sur « PROPOSITION REGIONALE N°X », renvoi directement au document page **27**)

- ✓ **Date du référentiel adopté** : 28 décembre 2007
- ✓ **Date de validation** : mars 2008
- ✓ **Date d'actualisation** :

AVERTISSEMENT

Ce référentiel constitue des propositions thérapeutiques qui servent de fondements aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il doit être apprécié sous la responsabilité de médecins dans le respect des principes déontologiques d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine conformément à l'article 64 du code de déontologie médicale, et en fonction de l'état pathologique du patient.

Ce référentiel a été élaboré par des professionnels de santé sur base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur élaboration. Ainsi, il ne peut être exclu qu'au moment de leur consultation pour la pratique médicale quotidienne, les données mises à disposition soient incomplètes, inexactes ou obsolètes. Il revient aux professionnels de santé de déterminer et de décider, sous leur responsabilité, de faire ou non application des référentiels.

Conformément à la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, « lorsque le praticien propose au patient de ne pas appliquer l'avis de la RCP mais de recourir à un autre traitement, il doit pouvoir le justifier et il est nécessaire de le mentionner dans le dossier ».

* * * * *

Article 64 (article r.4127-64 du code de la santé publique)

« Lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un malade, ils doivent se tenir mutuellement informés ; chacun des praticiens assume ses responsabilités personnelles et veille à l'information du malade.

Chacun des médecins peut librement refuser de prêter son concours, ou le retirer, à condition de ne pas nuire au malade et d'en avertir ses confrères. »

REMERCIEMENTS

Nous remercions chaleureusement les professionnels de santé d'avoir contribué au travail de ce référentiel régional et la Société Nationale Française de Gastroentérologie pour sa mise à disposition des recommandations nationales comme base de travail.

SOMMAIRE

1. GROUPE DE TRAVAIL	5
2. SYNTHESE	6 - 7
3. CANCER DU COLON METASTATIQUE	8 - 26
➤ 3.1. Introduction	8
➤ 3.2. Explorations pré-thérapeutiques	8-9
➤ 3.3. Critères de résecabilité et d'opérabilité	9
➤ 3.4. Traitement	9-18
➤ 3.5. Surveillance post-thérapeutique	18-19
➤ 3.6. Traitement des récurrences	19
➤ 3.7. Annexe 1 : Principaux schémas de chimiothérapie	19-21
➤ 3.8. Annexe 2 : Conseils de prise en charge des effets indésirables des inhibiteurs De l'EGFr (cetuximab, panitumumab)	22-23
➤ 3.9. Annexe 3 : Conseils de prise en charge des indésirables des angiogénèses (bevacizumab)	23-26
4. PROPOSITIONS REGIONALES NORD PAS DE CALAIS	27 - 28
5. REFERENCES SCIENTIFIQUES	29 - 37
6. ANNEXES	38 - 49
Annexe A : Collège Digestif	38-41
Annexe B : Collège Anapath	42-43
Annexe C : Collège Imagerie	44-46
Annexe D : Collège Oncologie	47-48
Annexe E : Collège Pharmacie (Groupe de relecture)	49

1. GROUPE DE TRAVAIL

Coordinateur : J-P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille

A. ADENIS, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille

C. ASSILA, Chirurgie Générale, C.H, Seclin

E. BELGUEDJ, Radio-diagnostic, Clinique Radiologique du Pont St Vaast, Lille

P-Y. BUGNON, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont

F. CACCIAPALLE, Chirurgie Viscérale, CH.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer

P. CATALA, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Germont Et Gauthier, Beuvry

S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille

J-Y. CHARBONNIER, Chirurgie Générale, C.H, Fourmies

J. CHARNEAU, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer

J-F. CRINQUETTE, Gastro-Entérologie, Lille

A. DABROWSKI, Chirurgie Viscérale, C.H, Seclin

T. DAVION, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens

A. DELZENNE, Chirurgie Générale, Clinique Médico-chirurgicale, Bruay-La-Buissière

B. DESROUSSEAUX, Chirurgie Générale, G.H.I.C.L, Lomme

G. DESSEAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hôpital Provo, Roubaix

S. DHARANCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille

S. DOMINGUEZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.O.L, Lille

T. DUGUE, Chirurgie Générale, C.H Saint Philibert, Lille

G. GOEGEBEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin

R. HAMMI, Gastro-Entérologie, C.H, Cambrai

M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille

G. HECQUET-POUDONSON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Chirurgicale Saint Roch, Roncq

E. JANICKI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Arras

O. KLEIN, Gastro-Entérologie, Valenciennes

H. LEROI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Maubeuge

E. LORIDAN, Chirurgie Générale, Saint Étienne au Mont

P. MARTIN, Oncologie Radiothérapie, Lille

P. MATHURIN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille

Z. MERAD-BOUDIA, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne Sur Mer

X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille

C. PLANE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Germont Et Gauthier, Beuvry

F-R. PRUVOT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille

E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix

H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras

D. ROUMILHAC, Chirurgie Viscérale, Hôpital Provo, Roubaix

J-E. TECHER, Chirurgie Viscérale, C.H, Calais

P. TIRY, Chirurgie Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer

S. TRUANT, Chirurgie Générale, C.H.R.U, Lille

E. VAILLANT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille

P. VERMEULEN, Oncologie Hématologie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge

D. WOELFFLE, Chirurgie Générale, Clinique Tessier, Valenciennes

A. ZAHREDINE, Chirurgie Générale, C.H, Boulogne-Sur-Mer

2. SYNTHÈSE

EXPLORATION PRE THERAPEUTIQUE

- **Références** :

En dehors de l'examen clinique, du bilan biologique et préopératoire, **scanner thoraco abdomino pelvien avec injection** (multi-barette)

- **Alternatives** :

ACE en particulier si la maladie est non mesurable, LDH total (accord experts).

IRM hépatique avec injection de Gadolinium si le scanner avec injection est contre indiqué ou insuffisant pour caractériser les lésions

PONCTION BIOPSIES HEPATIQUE PERCUTANEE en cas d'abstention chirurgicale et en cas de doute diagnostique

SI UNE EXERESE DE METASTASE est envisagée :

TEP en fonction de sa disponibilité,

Clearance de vert d'INDOCYANINE si hépatopathies sous jacentes (accord experts)

Volumétrie hépatique et tumorale par scanner si doute sur le pourcentage entre foie sain restant après hépatectomie,

Ponction et biopsie en foie non tumoral si doute sur hépatopathie associée

TRAITEMENT : METASTASES HEPATIQUES RESECABLES

- **Références** :

La résection est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) est possible (en 1 ou 2 temps), le nombre de métastases n'est pas en soit un facteur limitant. L'exérèse doit se faire avec une marge de sécurité de foie sain au mieux d'un centimètre et d'au moins de 5 millimètres, en limitant les pertes sanguines et par utilisation des clampages vasculaires, en conservant le maximum de tissu sain.

En cas de disparition en imagerie d'une métastase hépatique après chimioradiothérapie, il est recommandé que la résection hépatique intéresse le site initial de la lésion disparue.

EN CAS DE METASTASE SYNCHRONE A LA TUMEUR PRIMITIVE :

Résection hépatique, 2 à 3 mois après l'exérèse colique sauf si métastases connues en préopératoire, d'accès facile avec exérèse mineure (hépatectomie de classe I) et tumeur primitive non compliquée : dans ce cas, résection en un temps avec anastomose digestive avant l'hépatectomie.

- **Alternatives** :

- Laparoscopie avec écho laparoscopie si forte suspicion de non résecabilité ou de carcinose
- Embolisation portale droite préopératoire si hépatectomie avec un volume de foie gauche restant inférieur à 25%
- Hépatectomie en deux temps
- Chimiothérapie préopératoire à discuter en cas de résecabilité de classe II et/ou critères carcinologiques péjoratifs et/ou métastases synchrones : chimiothérapie pendant 2 à 3 mois puis réévaluation

- Destruction par radiofréquence : peropératoire ou percutanée complémentaire de la chirurgie pour des lésions inférieures à 3 centimètres et à plus de 1 centimètre des voies biliaires.
- Chimiothérapie postopératoire à discuter
- Chimiothérapie intra-artérielle hépatique postopératoire + chimiothérapie systémique dans les centres expérimentés.

METASTASES NON RESECABLES

Quelle chimiothérapie ? :

Sept schémas sont à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications et des caractéristiques de la maladie.

TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE COLIQUE EN CAS DE METASTASES SYNCHRONES NON RESECABLES

- **Références** :

Si la tumeur primitive est symptomatique : discuter chirurgie ou prothèse endoscopique

Si la tumeur primitive est asymptomatique : discuter au cas par cas chirurgie première ou chimiothérapie pendant deux mois puis réévaluation

QUEL TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE RECTALE EN CAS DE METASTASES SYNCHRONES NON RESECABLES

Pour ces traitements de pronostic défavorable, le traitement aura pour but de maintenir la qualité de vie des patients, évitant si possible à la fois l'évolutivité pelvienne douloureuse, et une chirurgie mutilante de type amputation abdomino périnéale.

1. TUMEURS SYMPTOMATIQUES :

- **Références** :

Soit radiothérapie ou coagulation (laser ou plasma Argon), prothèse endoscopique si le pôle inférieur est à plus de 6 centimètres de la marge anale, ou colostomie puis radiothérapie +/- chimiothérapie.

Soit exérèse suivie de chimiothérapie

- **Alternatives** :

Radiothérapie préopératoire courte (25 grays en 5 fractions) puis chirurgie après Chimiothérapie d'induction puis radio chimiothérapie

2. TUMEURS NON SYMPTOMATIQUES :

Discuter en RCP d'une radio chimiothérapie ou d'une chimiothérapie seule et réévaluation à 2 mois.

3. METASTASES HEPATIQUES SYMPTOMATIQUES :

À discuter en RCP si l'état général le permet d'une chimiothérapie première

Proposition régionale 8

3. CANCER DU COLON METASTATIQUE

3.1. Introduction

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

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

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

La plupart des recommandations de cette deuxième 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].

3.2. Explorations Pré-Thérapeutiques [1, 2, 5, 6, 9]

3.2.1 - Références

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

Si une exérèse de métastase est envisagée :

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

3.2.2 - Alternatives

- **bilan biologique** : ACE en particulier si maladie non mesurable (*niveau de la recommandation : grade C*), LDH totales (*accord d'experts*)
- **IRM hépatique avec injection de gadolinium** si le scanner avec injection est contre-indiqué (allergie à l'iode, insuffisance rénale) ou insuffisant pour caractériser les lésions (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **Ponction biopsie hépatique percutanée** en cas d'abstention chirurgicale et si doute diagnostique (*niveau de la recommandation : grade C*)

Si une exérèse de métastase est envisagée :

- **MorphoTEP** lorsque cet examen est disponible (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **Clairance du vert d'indocyanine** si hépatopathie sous jacente (*accord d'experts*)

- **Volumétrie hépatique et tumorale par scanner** si doute sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Ponction biopsie en foie non tumoral** si doute sur hépatopathie associée (*accord d'experts*)

3.3. Critères de résecabilité et d'opérabilité

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

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

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

3.4. Traitement

3.4.1 - Métastases hépatiques résecables (classe I ou II) [1, 2, 10-13]

3.4.1.1. 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. Tout ganglion suspect doit être prélevé. La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toutes les métastases individualisées sur le bilan morphologique pré-opératoire, complété par l'échographie per-opératoire.

La résection est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) 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.

L'exérèse doit se faire si possible :

- avec une marge de sécurité de foie sain au mieux d'un cm et d'au moins 5 mm (*niveau de la recommandation : grade C*)
- en limitant les pertes sanguines par l'utilisation des clampages vasculaires
- en conservant le maximum de tissu sain.

En cas de résecabilité de classe I

Chimiothérapie péri-opératoire à discuter par 5FU, acide folinique associé à oxaliplatine (FOLFOX4 : 6 cures pré-opératoires et 6 cures post-opératoires) [86] (*niveau de la recommandation : grade B*)

PROPOSITION REGIONALE 1

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

Il est recommandé que la résection hépatique intéresse le site initial de la lésion disparue. Cette recommandation est basée sur le fait que la réponse complète radiologique n'est qu'exceptionnellement synonyme de réponse complète histologique [8]. (niveau de la recommandation : grade C)

En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive :

Résection hépatique 2 à 3 mois après l'exérèse colique

sauf si métastase connue en pré-opératoire d'accès facile avec exérèse mineure (classe I) et tumeur primitive non compliquée

=> Résection en un temps avec l'anastomose digestive avant l'hépatectomie [14].

En cas de métastases pulmonaires résécables associées :

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

En cas de résécabilité de classe II :

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

En cas d'adénopathie pédiculaire ou coeliaque :

si résécabilité de classe I chirurgie avec curage ;

si résécabilité de classe II, la chirurgie n'est pas recommandée (niveau de la recommandation : grade C).

3.4.1.2. Alternatives

- **Laparoscopie avec écho-laparoscopie si forte suspicion de non résécabilité ou de carcinose** (niveau de la recommandation : grade C)
- **Embolisation portale droite pré-opératoire** [13, 15]
- si hépatectomie droite avec volume du foie gauche restant < 25% (si entre 25% à 40%, à discuter au cas par cas)
- délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et l'hépatectomie
- en cas de métastases dans le foie G et compte tenu du risque de croissance tumorale dans le foie non embolisé, une exérèse chirurgicale (chirurgie en 2 temps) [16] ou un traitement par radiofréquence des lésions du futur foie restant est conseillé avant l'embolisation portale [17] (niveau de la recommandation : grade C)
- **Hépatectomie en 2 temps** [16]
- **Chimiothérapie pré-opératoire** à discuter si résécabilité de classe II et/ou critères carcinologiques péjoratifs et/ou métastases synchrones par 5FU, acide folinique associé à irinotécan et/ou oxaliplatine plus ou moins bevacizumab pendant 2 à 3 mois puis réévaluation en réunion de concertation pluridisciplinaire [6, 18] (*accord d'experts*)) Le **bevacizumab** a été évalué avant métastasectomie dans deux séries [81, 82] (niveau de la recommandation : grade C) ; un intervalle libre d'au moins 6 semaines (2 demi-vies) est nécessaire entre la dernière administration de bevacizumab et la chirurgie (en pratique pas de bevacizumab associée à dernière cure de chimiothérapie).

PROPOSITION REGIONALE 2

- **Destruction par radio-fréquence** [19, 20] per-opératoire ou per-cutanée complémentaire de la chirurgie pour des lésions < 3 cm et à plus de 1cm des voies biliaires (*niveau de la recommandation : grade C*)
Un antécédent de dérivation bilio-digestive n'est pas une contre indication absolue, mais le risque d'abcès est important (40 à 50%) [42]
- **Chimiothérapie post-opératoire** (niveau de la recommandation : grade B) à discuter par LV5FU2 ou FOLFOX4 pendant 6 mois si pas de chimiothérapie préopératoire ou par la CT d'induction ayant permis la résecabilité en fonction de l'intensité de la réponse, de la toxicité cumulative et des suites post-opératoires [18] (*accord d'experts*)
- **Chimiothérapie intra-artérielle hépatique** post-opératoire plus CT systémique dans les centres expérimentés [18] (*niveau de la recommandation : grade C*)

PROPOSITION REGIONALE 3

3.4.1.3. Essais Cliniques

- GERCOR C01-2 MIROX : FOLFOX4 pré et post-op vs FOLFOX7 x 6 et FOLFIRI x 6 pré et post-op (également si métas pulmonaires) (M Hebbar)
- EORTC BOS phase II : FOLFOX4-cetuximab vs FOLFOX4-cetuximab-bevacizumab (B Nordlinger)

3.4.2 - Métastases extra-hépatiques résécables

3.4.2.1. Références

Pour les métastases pulmonaires, les indications sont les mêmes que pour les métastases hépatiques : chirurgie seulement si exérèse complète possible (métastasectomie de type *wedge* ou lobectomie après thoracotomie ou sternotomie) (*niveau de la recommandation : grade B*).

3.4.2.2. Alternatives

- La résection complète est exceptionnellement possible au niveau des ganglions, du péritoine, du cerveau, des surrénales et des ovaires.
- Une chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) [21-23, 87] est indiquée en cas de carcinose péritonéale isolée ou de métastases ovariennes chez un malade en bon état général, de moins de 70 ans, sans insuffisance viscérale, et dans les centres expérimentés après exérèse chirurgicale (nécessité de retirer toutes les lésions et de ne pas laisser de résidus > 2 mm de diamètre si possible) (*niveau de la recommandation : grade B*). Des critères permettant de discuter l'indication d'une CHIP pour carcinose péritonéale sont en cours d'évaluation (voir figure II)
- Une ovariectomie pour métastases peut être proposée même en cas de métastases extra-ovariennes non résécables compte tenu de la chimio-résistance de cette localisation (*avis d'experts*)
- Une radiothérapie post-opératoire est recommandée après résection de métastase cérébrale (*niveau de la recommandation : grade B*).

3.4.2.3. Essai

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

3.4.3 - Métastases à la limite de la résecabilité

Chez les patients avec des métastases pouvant devenir résecables en cas de réponse majeure, il est recommandé de privilégier, après discussion en RCP, un protocole donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résecabilité secondaire [3, 18].

3.4.3.1. Référence

- **FOLFOXIRI** (5FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) [71, 72, 80, 88] avec rediscussion de la résecabilité en RCP après 4 à 6 cures (*niveau de la recommandation : grade B*). **PROPOSITION REGIONALE 4**

3.4.4 - Métastases non résecables

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

3.4.4.1.1. Références

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

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

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

Pour les patients âgés de plus de 75 ans, la mise en œuvre d'une chimiothérapie est recommandée après évaluation gériatrique. L'indication dépendra du niveau de dépendance et des comorbidités [3]. (*accord d'experts*)

3.4.4.1.1.1. L'efficacité doit être évaluée après 2 à 3 mois de traitement :

- en cas de réponse, la chirurgie doit être rediscutée
- en cas de réponse ou de stabilité, si les métastases restent non résecables : poursuite de la chimiothérapie ou discussion avec le patient d'une pause thérapeutique jusqu'à progression avec réévaluation tous les 2 mois
- en cas de progression : arrêt ou changement de protocole de chimiothérapie (cf infra).

3.4.4.1.1.2. Quelle chimiothérapie ?

Le choix entre les huit schémas par fluoropyrimidines seules, ou associées à l'irinotécan plus ou moins bevacizumab en l'absence de contre-indication, ou associées à l'oxaliplatine, est à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications et des caractéristiques de la maladie :

En l'absence de contre-indication au bevacizumab : **PROPOSITION REGIONALE 5**

- **bevacizumab 5 mg/kg (Avastin®)-LV5FU2 simplifié** d'après Kabbavar et al [31, 32] avec schéma de 5FU modifié ; contre-indications dont métastases cérébrales non traitées, protéinurie >1g/24h, antécédent thrombo-embolique artériel récent (< 6 mois) et/ou symptomatique, chirurgie < 28 jours, ulcère ou plaie non cicatrisé, aspirine > 325 mg/j, HTA non contrôlée; précautions : si anticoagulants car risque hémorragique (bilan de coagulation à chaque cure), si inflammation intra-abdominale (diverticulite, colite, ulcère,

tumeur primitive en place, carcinose, antécédent de radiothérapie abdomino-pelvienne) car risque de perforation accru (*niveau de la recommandation : grade B*)

- **bevacizumab 5 mg/kg-FOLFIRI** [33, 97] si bon état général (OMS 0 ou 1) ; contre-indications et précautions cf bevacizumab et LV5FU2 (*niveau de la recommandation : grade A*)

En cas de contre-indication au bevacizumab : [**PROPOSITION REGIONALE 5**](#)

- **LV5FU2 simplifié** [100, 101, 25] (*niveau de la recommandation : grade A*)
- capécitabine (Xeloda®) [102, 38, 39] : adapter les doses à la clairance de la créatinine (*niveau de la recommandation : grade A*).
- **FOLFIRI (irinotécan 180 mg/m²-LV5FU2 simplifié)** [27, 28] : contre-indication si hyperbilirubinémie (> 25 micromol/L ou 15 mg/L) (*niveau de la recommandation : grade A*)
- **FOLFOX4 simplifié** (oxaliplatine 85mg/m²-LV5FU2 simplifié) [85, 103] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **XELOX** [103, 104, 105, 42] (*niveau de la recommandation : grade A*)
- **OPTIMOX 1** (FOLFOX7 (oxaliplatine 130mg/m²-LV5FU2 simplifié sans FU bolus) 6 cures puis LV5FU2 simplifié) [34] moins de neurotoxicité (*niveau de la recommandation : grade B*) (*cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail*)

Chez les patients avec métastases multiples non résécables, et notamment si l'état général est bon, une monochimiothérapie par **LV5FU2 ou capécitabine** [103, 104, 105] **plus ou moins bevacizumab** peut être proposée, avec ajout d'irinotécan ou d'oxaliplatine, en cas de progression.

3.4.4.1.2. Alternatives

En l'absence de contre-indication au bévacizumab : [**PROPOSITION REGIONALE 5**](#)

- **bevacizumab 7,5 mg/kg-XELOX** [85, 86, 106] alternative hors AMM dont la faisabilité est démontrée par une étude de phase II et l'efficacité par les résultats d'une étude de phase III (AMM demandée) (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **bevacizumab 5 mg/kg-FOLFOX4 simplifié** [85, 86, 106] alternative hors AMM dont la faisabilité est démontrée par une étude de phase II et l'efficacité par les résultats d'une étude de phase III (*niveau de la recommandation : grade B*) (*cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail*)
- **bevacizumab 7,5 mg/kg-XELIRI** [107] alternative moins contraignante dont la faisabilité est démontrée par une étude de phase II (*niveau de la recommandation : grade C*) (*cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail*)

Si contre-indication au bévacizumab : [**PROPOSITION REGIONALE 5**](#)

- **LVfbolus5FU2** [37] schéma plus court que LV5FU2 (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **Chimiothérapie per os** uracile/tegafur (UFT®)+acide folinique [40, 41] chez les patients refusant l'astreinte des hospitalisations ou des perfusions, sans oublier les toxicités potentielles (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **FOLFOX6** (oxaliplatine 100mg/m²-LV5FU2 simplifié) [27] schéma intensifié mais pas de comparaison disponible avec le FOLFOX4 simplifié (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **cetuximab (Erbix®)** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire **plus FOLFIRI** tous les 14j [108] alternative hors AMM en cas de contre-indication au bevacizumab (AMM demandée) (*niveau de la recommandation : grade C*)

- **XELIRI** [105] alternative moins contraignante que FOLFIRI mais pas de comparaison disponible avec le FOLFIRI (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Chimiothérapie avec adaptation pharmacocinétique du 5FU** [48, 49] (*niveau de la recommandation : grade C*)

Situations particulières : **PROPOSITION REGIONALE 5**

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

3.4.4.1.2.1. Alternatives si contre indication aux fluoropyrimidines (5FU, capécitabine, UFT) :

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

3.4.4.1.3. Essais Cliniques

- FFCD 2001-02 chez les patients >75 ans** : LV5FU2 vs LV5FU2 simplifié +/- irinotécan (E Mitry)
- FFCD 0504** : FOLFIRI fort-bevacizumab si génotype UGT1A1 6/6 et 6/7 (E Mitry)
- FFCD 0604** : FOLFIRI + G-CSF -bevacizumab si génotype UGT1A1 7/7 (T Lecomte)
- GERCOR DREAM** : OPTIMOX3/FOLFOX7 + bevacizumab vs XELOX2 + bevacizumab +/- erlotinib (Tarceva®) pendant les pauses. (C Tournigand)
- GERCOR C04-1** (métastases ganglionnaires non résécables sans métastase viscérale) FOLFOX + Radiothérapie (L Mineur)
- FNCLCC Accord 13 MEXICO** phase II : FOLFIRI-bevacizumab vs XELIRI-bevacizumab (M Ducreux)
- FFCD (pauci-centrique région Nord)** : alternance FOLFIRI fort et destruction par radiofréquence (M Hebbbar)

h) **AERO-BGDO MC04** : CT d'entretien par capécitabine vs surveillance après stabilité ou réponse objective après une chimiothérapie de première ligne (E Fabre-Guillevin)

i) **FFCD-FRENCH 03-06** : (métas synchrones) FOLFIRI +/-bevacizumab vs chirurgie première suivie de FOLFIRI +/-bevacizumab (B Dousset, P Michel)

3.4.4.2. *Que faire en cas de progression sous CT ?*

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

3.4.4.2.1. **Références**

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

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

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

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

- irinotécan 180mg/m²+LV5FU2 simplifié (**FOLFIRI**) [27, 59] (*niveau de la recommandation : grade B*)
- oxaliplatine 85 ou 100 mg/m² + LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié (**FOLFOX4 ou 6**) [27, 60-62] (*niveau de la recommandation : grade B*)

b) si progression sous bevacizumab plus 5FU :

- **FOLFIRI ou FOLFOX4 ou 6** (*accord d'experts*)

c) si progression sous bevacizumab plus FOLFIRI :

- **FOLFOX4 ou 6** (*accord d'experts*)

PROPOSITION REGIONALE 6

d) si progression sous bevacizumab plus FOLFOX :

- **FOLFIRI** (*accord d'experts*)

e) si progression sous oxaliplatine :

- irinotécan 180mg/m²+LV5FU2 simplifié (**FOLFIRI**) [27, 59] (*niveau de la recommandation : grade B*)

f) si progression sous irinotécan :

- **cetuximab (Erbix[®])** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire plus irinotécan tous les 14j [63] (*niveau de la recommandation : grade B*). **Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immunohistochimie**, car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse. [65, 66, 110] (*niveau II du RBU hors GHS : situation temporairement acceptable*). Il n'y a pas de réponse objective chez les patients dont le statut du gène *KRAS* tumoral est muté dans plusieurs séries rétrospectives [111, 112, 113, 114, 115, 116]. Le rôle prédictif du statut du gène *KRAS* tumoral doit cependant être

confirmé par le résultat des études prospectives en cours, compte tenu de la possibilité de stabilisation de la maladie chez les patients KRAS mutés.

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

g) si progression sous irinotécan et oxaliplatine (plus ou moins bevacizumab):

- **cetuximab (Erbix®)** 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire plus irinotécan tous les 14j [63] (niveau de la recommandation : grade B). **Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immunohistochimie**, car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse. [65, 66, 110] (niveau II du RBU hors GHS : situation temporairement acceptable). Il n'y a pas de réponse objective chez les patients dont le statut du gène KRAS tumoral est muté dans plusieurs séries rétrospectives [111, 112, 113, 114, 115, 116]. Le rôle prédictif du statut du gène KRAS tumoral doit cependant être confirmé par le résultat des études prospectives en cours, compte tenu de la possibilité de stabilisation de la maladie chez les patients KRAS mutés.
- **panitumumab (Vectibix®)** 6 mg/kg tous les 14j [118, 119] chez les patients dont le statut du gène KRAS tumoral est non muté (type sauvage) AMM décembre 2007 (niveau de la recommandation : grade B) **PROPOSITION REGIONALE 7**

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

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

3.4.4.2.2. Alternatives

- **cetuximab administré tous les 14j à la dose de 500 mg/m² en 2h puis en 1h avec prémédication par corticoïdes et associé à irinotécan** [94, 120, 121] moins contraignant que le schéma hebdomadaire mais seulement validé par des résultats de pharmacodynamique et pharmacocinétique d'un essai de phase I et d'une série rétrospective (niveau de la recommandation : grade C)
- **panitumumab (Vectibix®)** 6 mg/kg tous les 14j [118, 122] après administration de cetuximab et survenue d'une allergie et/ou d'une intolérance à l'irinotécan (*accord d'experts*)
- **réintroduction de l'oxaliplatine** [67] si régression de la neurotoxicité qui avait justifié l'arrêt de l'oxaliplatine (niveau de la recommandation : grade C)
- **réintroduction du bevacizumab** : en cas d'utilisation en première ligne du bevacizumab, sa poursuite lors d'un changement de ligne de chimiothérapie peut se discuter après information du patient (*avis d'experts; cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail*), mais actuellement nous ne disposons pas d'assez d'éléments dans la littérature pour valider cette stratégie, qui est hors AMM.
- **raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX)** [53, 54] si contre indication au 5FU (niveau de la recommandation : grade C)
- **5FU continu-mitomycine C** [68, 69] (niveau de la recommandation : grade C)
- **LV5FU2-mitomycine C** [70] (niveau de la recommandation : grade C)
- **capécitabine-mitomycine C** [71, 72] (niveau de la recommandation : grade C)

3.4.4.2.3. Essais Cliniques

- a) **FFCD 03-05 (sujet >75 ans)** : irinotécan vs CAPIRI (T Aparicio)
- b) **AMGEN-GERCOR** (après progression sous oxaliplatine) : panitumumab + FOLFIRI (C Louvet)

3.4.4.3. *Quel traitement de la tumeur primitive colique en cas de métastases synchrones non résecables ?*

3.4.4.3.1. Références

- a) Si la tumeur primitive est symptomatique (anémie, sténose) : discuter **chirurgie ou prothèse endoscopique** (si sténose sans anémie).
- b) Si la tumeur primitive est asymptomatique : compte tenu des données contradictoires de la littérature, la stratégie est à discuter au cas par cas en RCP avec soit **chirurgie première** [73, 74], soit **chimiothérapie** pendant 2 mois, puis discussion en fonction de l'efficacité de la chimiothérapie, de l'état général et du site des métastases [75-78] (*niveau de la recommandation : grade C*)
 - contrôle local + progression métastatique : CT de 2^e ligne ou soins palliatifs
 - contrôle local + régression ou stabilité métastatique : poursuite de la chimiothérapie ou chirurgie si possibilité de résection de l'ensemble de la maladie néoplasique (tumeur primitive + métastases) puis chimiothérapie
 - progression locale (tumeur symptomatique) : chirurgie de confort à la demande (résection ou colostomie) ou prothèse endoscopique et/ou chimiothérapie de 2^e ligne.

3.4.4.3.2. Alternatives

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

3.4.4.3.3. Essais Cliniques

Essai FFCD-FRENCH 03-06 : FOLFIRI +/-bevacizumab vs chirurgie première suivie de FOLFIRI +/-bevacizumab (B Dousset, P Michel)

3.4.4.4. *Quel traitement de la tumeur primitive rectale en cas de métastases synchrones non résecables ?*

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

3.4.4.4.1. Tumeur symptomatique :

3.4.4.4.1.1. Références

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

3.4.4.4.1.2. Alternatives

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

3.4.4.4.2. Tumeur non symptomatique :

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

3.4.4.4.3. Métastases hépatiques symptomatiques :

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

PROPOSITION REGIONALE 8

3.5. Surveillance post-thérapeutique [5, 79]

3.5.1 - Après traitement curatif

3.5.1.1 *Références (niveau de la recommandation : grade C)*

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

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

3.5.1.2 *Alternatives*

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

3.5.2 - Après radiofréquence [19, 20]

3.5.2.1 *Références (niveau de la recommandation : grade C)*

Scanner ou IRM à 2 mois puis tous les 3 mois

Les critères d'efficacité sur un scanner sont :

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

3.5.2.2 *Alternatives (accord d'experts)*

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

3.5.3 - Pendant le traitement palliatif

3.5.3.1 *Références (niveau de la recommandation : grade C)*

Avant chaque cure :

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

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

- **Scanner avec injection** avec mesure des masses.

3.5.3.2 Alternatives (accord d'experts)

- **Echographie** si hors essai thérapeutique et par le même opérateur
- **Radiographie thoracique F+P** si métastases pulmonaires
- **ACE** en particulier si maladie non mesurable
- **CA19-9** si élevé initialement et ACE normal

3.6. Traitement des récidives

- En cas de récurrence de métastases discuter la résectabilité et l'opérabilité (cf chapitre 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] (niveau de la recommandation : grade C) (cf chapitre 4-1 et 4-2).
- **Si non résectables** cf chapitre 4-3.

Remerciements aux relecteurs

Antoine Adenis (Centre Oscar Lambret, Lille), Jacky Charneau (CH, Boulogne sur Mer), Dominique Elias (Institut Gustave Roussy, Villejuif), Mohamed Hebbar (CHU, Lille), Jean Louis Legoux (CH, Orléans), Christophe Louvet (APHP St Antoine, Paris)

3.7. Annexe 1 principaux schémas de chimiothérapie bevacizumab (Avastin®)

Référence

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

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

Alternatives

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

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

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

* bevacizumab 7,5 mg/kg si associé au schéma de chimiothérapie XELIRI toutes les 3 semaines et avec évaluation après 3 à 4 cures (2 à 3 mois) [107]; (*cette option n'a pas été retenue par l'ensemble des membres du groupe de travail*)

cetuximab (Erbix[®])

Référence

*cetuximab 400 mg/m² en 2h IV à cure 1 puis dose d'entretien hebdomadaire 250 mg /m² en 1h IV associé tous les 14 jours après 1 heure de repos à irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5%. Prémédication par **corticoïdes** et anti-H1 et surveillance car risque d'allergie.

Toutes les semaines avec évaluation après 8 à 12 cures ((2 à 3 mois) [63]

Alternative

* cetuximab tous les 14j à la dose de 500 mg/m² (**avec prémédication par corticoïdes**) en 2h IV **puis en 1h à la cure 2** associé après 1 heure de repos à irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min

avec évaluation après 4 à 6 cures (2 à 3 mois) [94, 120, 121]

panitumumab (Vectibix[®]) = panitumumab 6 mg/kg tous les 14 j en perfusion de 1h dans 250 ml de G5%. Sans prémédication avec évaluation après 4 à 6 cures ((2 à 3 mois) [121]

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% rincer puis 5 FU 3200 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5% dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.

toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [71, 72, 80, 88]

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

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

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

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

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

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

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

LVfdebolus5FU2 simplifié =acide folinique 40 mg/m² (ou l-folinique 20 mg/m²) en bolus IV dans 250 ml G 5% rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5% puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5% dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.

tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) (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 (Xéloda®) 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15).
toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures (2 mois) [102]

FOLFIRI = irinotécan (Campto®) + LV5FU2 simplifié = irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5% en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 simplifié
tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) [27, 28, 59]

FOLFOX 4 simplifié = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié = oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'a.folinique au J1 du LV5FU2 simplifié
Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [85, 103]

FOLFOX 6 = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié = oxaliplatine 100 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'a.folinique au J1 du LV5FU2 simplifié
toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [27, 62, 101, 104]

FOLFOX 7 = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié sans 5FU bolus = oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5% rincer puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5% dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.
toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois) [34]

LV5FU2+ mitomycine C = mitomycine C 7mg/m² en 15 minutes à J1 **toutes les 4 semaines** du LV5FU2 simplifié.
tous les 14 jours (**28 j pour mitomycine**) avec évaluation après 4 cures (2 mois) [70]

FU continu + mitomycine C = mitomycine C 8mg/m² en 15 minutes à J1 **toutes les 8 semaines** et 5FU 250 mg/m²/j en IV continu dans infuseur, pompe ou pousse-seringue portable
au long cours 7 semaines sur 8 jusqu'à toxicité ou progression (maxi pour mitomycine C : 50 mg/m²) [68, 69]

Capécitabine (Xéloda*) + mitomycine C = mitomycine C 7mg/m² en 15 minutes à J1 **toutes les 6 semaines** puis capécitabine 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15 puis J23 à J36).
tous les 42 jours avec évaluation après 2 cures (3 mois) [71, 72]

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

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

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

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

3.8.1 - Xérose

- maintien bonne hydratation cutanée (ex : Dexeryl[®] crème 2 applications par jour après toilette)
- antihistaminiques si prurit (ex :Clarityne[®] 1cp par jour le matin)

3.8.2 - Eruption acnéiforme

3.8.2.1. Facteurs aggravants :

- exposition solaire excessive
- radiothérapie concomitante
- hydratation cutanée insuffisante

3.8.2.2. Traitements préventifs :

- émoullients, éviction solaire, écran total, toilette avec pain dermatologique
- pas de contre indication concernant les crèmes teintées couvrantes type Dermablend[®]

3.8.2.3. Traitements curatifs : (exemples d'ordonnances)

3.8.2.3.1. Formes minimales : émoullient + métronidazole local

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

3.8.2.3.2. Formes inflammatoires du tronc : peroxyde de benzoyle local

- Cutacnyl[®] gel 10% 1 application le soir

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

- Dexeryl[®] crème 1 application le soir
- Rosex[®] crème 2 applications le matin et le soir
- Tolexine[®] Gé 100mg 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

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

Arrêt de l'anti-EGFr discuté entre le dermatologue, l'oncologue et le patient.

3.8.3 - Hypertrichose

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

3.8.4 - Périonyxis = « faux panaris »

3.8.4.1. Traitements préventifs :

- soins pédicures avant de débiter le traitement
- ne pas couper les ongles à ras dans les coins
- bonne hygiène, éviter les microtraumatismes

3.8.4.2. Traitements curatifs :

- antiseptiques (ex : Betadine® scrub 4% bain 1 fois par jour)
- 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

3.8.5 - Asthénie et/ou paresthésies

- dosage de la magnésémie et de la calcémie puis supplémentation intra-veineuse si carence

3.8.6 - Fissures cutanées

- crèmes grasses (ex : Bépanthène® ou Avibon®)
- pansement (ex : Coomfeel® mince)

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

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

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

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

3.9.1 - Hypertension Artérielle

- prise de PA après au moins 5 minutes de repos
- si PA Systolique \geq 140mmHg et/ou PA Diastolique \geq 90mmHg reprendre après 5 nouvelles minutes de repos

3.9.1.1. CAT pour la thérapie anti-angiogénèse

- **HTA Grade 1** : asymptomatique, transitoire (< 24h) jusqu'à 150/100 mmHg
=> *pas de traitement et poursuite de l'anti-angiogénique*
- **HTA Grade 2** : récidivante ou persistante (> 24 h) ou symptomatique avec PA diastolique augmentée de 20mmHg ou PAS/PAD > 150/100 mmHg
=> *traitement antihypertenseur monothérapie sans suspension de l'anti-angiogénique*
- **HTA Grade 3** : non contrôlée par monothérapie (ou par une bithérapie pour les patients déjà traités pour HTA avant le traitement anti-angiogénique)
=> *suspendre anti-angiogénique jusqu'à PA équilibrée (PAS/D < 150/100mmHg)*
- **HTA Grade 4** : HTA mettant en jeu le pronostic vital (crise hypertensive par ex.)
=> *arrêt définitif de l'anti-angiogénique*

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

3.9.1.2.1. 1ère intention = monothérapie

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

3.9.1.2.2. 2ème intention = bithérapie par association à dose fixe

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

• IEC + diurétique :	Co-rénitec [®] 1 cpr/j Zestorétic [®] 1 cpr/j
• ou antagoniste angiotensine 2 + diurétique :	Hyzaar [®] puis Fortzaar [®] 1 cpr/j Cotareg [®] 80 puis 160 1 cpr/j

3.9.1.2.3. 3ème intention, si résistance à une bithérapie => avis d'un cardiologue

Anti-hypertenseurs et pathologies associées

Pathologies associées	Classe à privilégier	Classe à éviter ou à utiliser avec prudence
Insuffisance coronaire	β -bloquants, Antagonistes calc.	Vasodilatateurs directs
Insuffisance cardiaque	IEC, Diurétiques	β -bloquants Antagonistes calciques (Vérapamil, Diltiazem)
Troubles conductifs	IEC, Diurétiques	A. calciques (Vérapamil, Diltiazem)? β -bloquants
Cardiopathie obstructive	β-bloquants, Vérapamil, Diltiazem	IEC, β-bloquants, AntiHTAcentraux, Diurétiques
Artériopathie	IEC, Antagonistes calciques	β -bloquants
Insuffisance rénale	IEC faible dose, Diurétiques anse	Thiazidiques, Diurétiques épargneurs de K
Diabète	IEC, Antagonistes calciques	β -bloquants
Asthme BPCO		β -bloquants
Dyslipidémie		β-bloquants, Diurétiques
Dépression		Antihypertenseurs centraux

3.9.2 - CAT si anticoagulants ou/et thrombose

3.9.2.1. si traitement à dose préventive

= association possible à l'Avastin®

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

3.9.2.2. si accident thrombo-embolique artériel

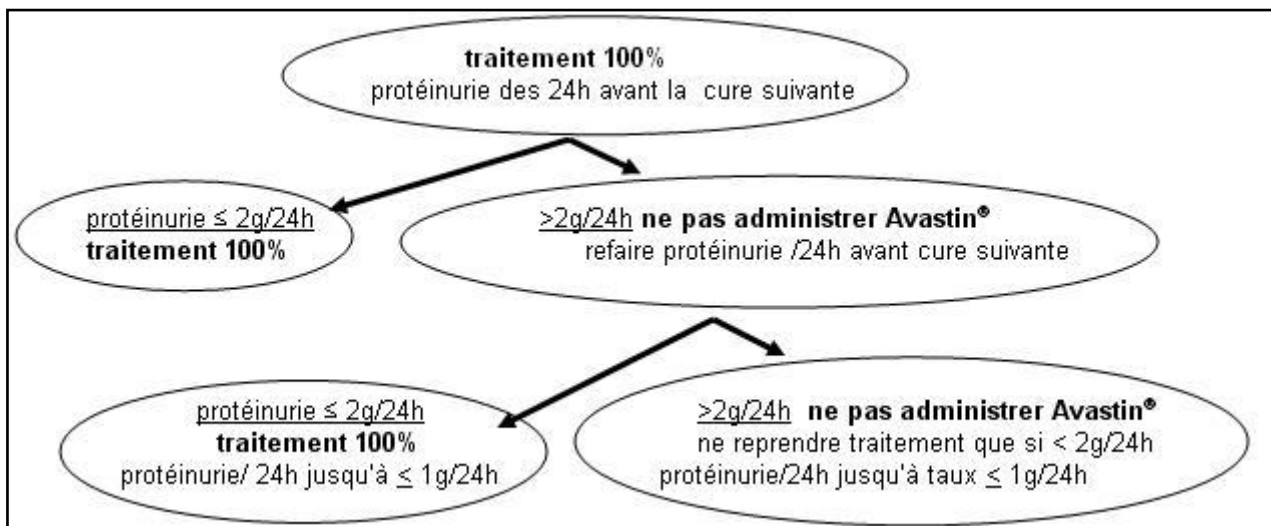
= arrêt définitif de l'Avastin®

3.9.2.3. si accident thrombo-embolique veineux

= suspension 2 semaines puis reprise si coag. stable

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

3.9.3 - CAT en cas de protéinurie bandelette urinaire 2+ ou 3+



- si syndrome néphrotique => arrêt définitif de l'Avastin®

3.9.4 - Contre-indications

- métastases du SNC non traitées
- grossesse
- allergie à la substance active

3.9.5 - Précautions d'emploi

- début de traitement au moins 28 j après chirurgie et après cicatrisation complète de la plaie chirurgicale
- arrêt du traitement au moins 6 semaines avant une intervention chirurgicale 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 âgé de plus de 65 ans et/ou antécédent d'accident thrombo-embolique artériel.

3.9.6 - Tableau I - Niveaux de difficulté de résecabilité et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs [10]

Résecabilité de classe I	évidente 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 \geq 5 cm, nombre $>$ 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

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

Critères majeurs d'exclusion :	1. Age plus de 70 ans, ou OMS 2 ou plus, ou antécédents médicaux graves 2. Métastases extra-abdominales 3. Métastases hépatiques (sauf si $<$ 3, périphériques et aisément résecables) 4. Progression sous chimiothérapie systémique
Critères mineurs d'exclusion :	1. Carcinose étendue au scanner ou cliniquement importante 2. Obésité (BMI $>$ 40) 3. Occlusion 4. Métastase associée intra-abdominale autre que la carcinose
Aucun critère présent :	Indication à une CHIP => Patient à adresser dans un centre de référence. En cas de carcinose synchrone ne pas réaliser la colectomie
Un critère mineur présent :	Indication possible de CHIP => contacter un centre de référence pour un avis dès le diagnostique 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

3.9.8 - 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 $<$ $10 \cdot 10^9/L$, 1 seul site envahi	10,5 mois
Haut	21 %	OMS 0/1, plus d'1 site, et phosphatases alcalines $>$ 300 U/L ou OMS $>$ 1, plus d'1 site envahi ou Globules blancs $>$ $10 \cdot 10^9/L$	6,4 mois

4. PROPOSITIONS REGIONALES NORD PAS DE CALAIS

PROPOSITION REGIONALE 1 : 3.4.1.1. TRAITEMENT - METASTASES HEPATIQUES RESECABLES (CLASSE I ou II) – REFERENCES

Ajouter :

« + MIROX si essai »

PROPOSITION REGIONALE 2 : 3.4.1.2. TRAITEMENT - METASTASES HEPATIQUES RESECABLES – ALTERNATIVES

Ajouter :

« Nb : Essai MIROX possible »

PROPOSITION REGIONALE 3 : 3.4.1.2. TRAITEMENT - METASTASES HEPATIQUES RESECABLES - ALTERNATIVES

Ajouter :

- « Protocole EORTC :
 - Hors essai : 6 FOLFOX 4 – chirurgie - 6 FOLFOX 4
 - Essai : Etude « MIROX »

PROPOSITION REGIONALE 4 : 3.4.3.1. TRAITEMENT - METASTASES A LA LIMITE DE LA RESECABILITE – REFERENCE

Insérer :

- « FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRI cetuximab XELOX. Le bevacizumab n'est pas contre indiqué mais il faut un intervalle ≥ 6 semaines avant la chirurgie »

PROPOSITION REGIONALE 5 : 3.4.4.1. TRAITEMENT - METASTASES NON RESECABLES – INDICATIONS ET CHOIX DE LA CHIMIOTHERAPIE

Ajouter

« L'arbre décisionnel ne doit pas dépendre des capecitabines irinotecan ou bevacizumab ».

PROPOSITION REGIONALE 6 : 3.4.4.2.1. TRAITEMENT - METASTASES NON RESECABLES – QUE FAIRE EN CAS DE PROGRESSION SOUS CT ?

- « FOLFOX4 ou 6 (*accord d'experts*) »

Est ajouté :

- « FOLFOX4 ou 6 (*accord d'experts*) ou irinotécan + cetuximab. »

PROPOSITION REGIONALE 7 : 3.4.4.2.1. TRAITEMENT - METASTASES NON RESECABLES – QUE FAIRE EN CAS DE PROGRESSION SOUS CT ?

Pour le point g) ajouter à la suite :

« Rappel référence AMM : Il faut que les patients aient reçu au préalable une fluoropyrimidine, l'irinotécan et l'oxaliplatine. »

PROPOSITION REGIONALE 8 : 3.4.4.3. TRAITEMENT - METASTASES HEPATIQUES SYMPTOMATIQUES

Ajouter :

« Discuter la radiothérapie à visée antalgique »

5. REFERENCES SCIENTIFIQUES

1.	FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 1ère partie. Gastroenterol Clin Biol 2002;26:1140-64. [on line]. 2005.
2.	Adenis A, Conroy T, Lasser P, Merrouche Y, Monges G, Rivoire M, et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon. In: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ed. Recommandations pour la pratique clinique en cancérologie [CD-ROM]. 2nd ed. Paris: FNCLCC, John Libbey 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.	Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG et ai. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-46.
13.	Rivoire M. Peut-on rendre résécables des métastases hépatiques initialement non résécables ? Gastroenterol Clin Biol 2003;27(suppl2):B88-B104.
14.	Elias D, Detroz B, Lasser P, Plaub B, Jerbi G. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe ? Am J Surg 1995;169:254-60.
15.	Elias D, Ouellet JF, de Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases : long term results and impact on survival. Surgery 2002;131:294-9.
16.	Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a

	planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg 2000;232:777-85.
17.	Elias D, Santoro R, Ouellet JF, Osmak L, de Baere T, Roche A. Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. Hepatogastroenterology 2004;51:1788-91.
18.	Guimbaud R. Quelle est la place de la chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante et palliative dans la prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale ? Gastroenterol Clin Biol. 2003;27(suppl2):B63-79.
19.	Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. Semin Oncol 2002;29:168-82.
20.	De Baere T. Modalités et faisabilité des traitements par destruction locale des métastases hépatiques. Gastroenterol Clin Biol 2003;27(suppl2):B80-B87.
21.	Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. J Clin Oncol 2004;22:3284-92.
22.	Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Br J Surg 2004;91:747-54.
23.	Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3737-43.
24.	Köhne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. Ann Oncol 2002 ;20 :308-17.
25.	de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:808-15.
26.	Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. Lancet 2000 ; 355 : 1041-7.
27.	Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22:229-37.
28.	Mitry E, Tournigand C, André T, Douillard JY, Louvet C, Cunningham D, et al. Comparison of the tolerance and efficacy of LV5FU2-CPT11 and FOLFIRI regimens in front-line treatment of advanced colorectal cancer – A pooled analysis of 254 patients included in 2 randomised trials (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:3576a.
29.	de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47.
30.	Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:23-30.
31.	Kabbinnavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht R, et al. Addition of

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

	meta-analysis of two randomized trials (abstract). J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18S):3524a.
45.	Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:252-8.
46.	Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma : long-term results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1992;10:1112-8.
47.	Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases : a multicentre randomised trial. Lancet 2003 ; 361 : 368-73.
48.	Gamelin E, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, Maillart PJ, Goudier MJ, Burtin PC, et al. Relationship between 5-fluorouracil (5FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5FU. Cancer 1996;77:441-51.
49.	Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Rebimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin : results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. J Clin Oncol 1998;16:1470-8.
50.	Cunningham D, 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, Fiebigger W, Gedlicka C, et al. Randomized multicenter phase II trial of oxaliplatin plus irinotecan versus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2002;20:165-72.
56.	Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343:905-14.
57.	Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. J Clin Oncol 1998;16:2739-44.
58.	Ducreux M, Ychou M, Seitz J-F, Bonnay M, Bexon A, Armand J-P, et al. Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose

	leucovorin every two weeks (LV5FU2 regimen) : a clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 1999;17:2901-8.
59.	André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35;9 :1343-7.
60.	André T, Bensmaine MA, Louvet C, François E, Lucas V, Desseigne F. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. J Clin Oncol 1999;17;11:3560-8.
61.	Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. Eur J Cancer 1999;35:1338-42.
62.	Maindrault-Goebel F, De Gramont A, Gilles V, Lotz JP, Tournigand C, Mabro M et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour-5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2000;11;11:1477-83.
63.	Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.
64.	Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-44
65.	Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the Epidermal Growth Factor Receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005;23:1803-10
66.	Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. J Clin Oncol 2004;22:4720-6.
67.	Maindrault-Goebel F, Tournigand C, Andre T, Carola E, Mabro M, Artru P, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004;15:1210-4.
68.	Ross P, Norman A, Cunningham D, Webb A, Iveson T, Padhani A, et al. A prospective randomised trial of protracted venous infusion 5-fluorouracil with or without mitomycin C in advanced colorectal cancer. Ann Oncol 1997;8:995-1001.
69.	Chester JD, Dent JT, Wilson G, Ride E, Seymour MT. Protracted infusional 5-fluorouracil (5FU) with bolus mitomycin C in 5-FU-resistant colorectal cancer. Ann Oncol 2000;11:235-7.
70.	Seitz JF, Perrier H, Giovannini M, Bernardini D, Capodano G, Girodengo L, Bardou VJ. 5Fluorouracil, high dose folinic acid and mitomycin-C combination chemotherapy in previously treated patients with advanced colorectal carcinomas. J Chemotherapy 1998;10:258-65.
71.	Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology

	Research Group (HORG). Br J Cancer 2006;94:798-805.
72.	Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2006;13:58-65.
73.	Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, Baumel H et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. Fondation Francaise de Cancerologie Digestive. Br J Surg 1995;82:1397-400.
74.	Louafi S, Allonier C, Bouché O, Raoul JL, Mousseau M, Deguiral P, et al. Cancer colorectal métastasé : faut-il retirer le primitif ? (abstract). Gastroenterol Clin Biol 2005;29:A6.
75.	Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. Ann Surg Oncol 1999;6:651-7.
76.	Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, Hill ME, Tait D, Oates J, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. Gut 2003;52:568-73.
77.	Pautrat K, Benoist S, Mitry E, Penna C, Rougier P, Nordlinger B. Faut il réséquer la tumeur primitive en cas de cancer colorectal avec métastases hépatiques (MH) synchrones non résécables ? Etude cas-témoins chez 59 malades. Ann Chir 2003;128:657.
78.	Michel P, Roque I, Di Fiore F, Langlois S, Scotte M, Teniere P, et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases : should the primary tumor be resected ? Gastroenterol Clin Biol 2004;28:434-7.
79.	Conroy T, Adenis A. Standards, options et recommandations pour la surveillance après traitement d'un cancer du côlon. Bull Cancer 1998;85:1529
80.	Falcone A, Masi G, Brunetti I, Benedetti G, Bertetto O, Picone V, et al. The triplet combination of irinotecan, oxaliplatin and 5FU/LV (FOLFOXIRI) vs the doublet of irinotecan and 5FU/LV (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (G.O.N.O.) (abstract). J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18S):3513a.
81.	Gruenberger T, Gruenberger B, Scheithauer W. Neoadjuvant therapy with bevacizumab. J Clin Oncol 2006;24:2592-3 ;
82.	Michael M, Vancutsem E, Kretzschmar A, Berry S, Rivera F, Dibartolomeo M, et al. Feasibility of metastasectomy in patients treated with bevacizumab in first-line mCRC - Preliminary results from the First Beat-study (abstract). J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18S):3523a.
83.	Labianca R, Floriani I, Cortesi E, Isa L, Zaniboni A, Marangolo M, et al. Alternating versus continuous "FOLFIRI" in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized "GISCAD" trial (abstract). J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18S):3505a.
84.	Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study (abstract). J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18S):3504a.
85.	Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BH. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study (abstract). J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18S):3510a.
86.	Nordlinger B, Sorbye H, Collette L, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, et al. Final

	results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):LBA5
87.	Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goéré D, Rouquié D, Ciuchendea R, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Long term results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin following complete cytoreductive surgery. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 1200-4
88.	Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Sep 28
89.	Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). J Clin Oncol 2006;24:1395-403.
90.	Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Husseini F, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol 2005;23:4881-7.
91.	Feliu J, Castanon C, Salud A, Mel JR, Escudero P, Pelegrin A, et al. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2005;93:1230-5.
92.	Hoff PM, Wolff RA, Xiong H, Jones D, Lin E, Eng C, et al. Phase II trial of combined irinotecan and oxaliplatin given every 3 weeks to patients with metastatic colorectal cancer. Cancer 2006;106:2241-6.
93.	Giantonio BJ, Catalano PJ, O'Dwyer PJ, Meropol NJ, Benson AB. Impact of bevacizumab dose reduction on clinical outcomes for patients treated on the Eastern Cooperative Oncology Group's Study E3200 (abstract). J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18S):3538a.
94.	Taberero J, Cervantes A, Martinelli E, Vega-Villegas E, Rojo F, Pérez-Fidalgo A, et al. Optimal dose of cetuximab (C) given every 2 weeks (q2w): A phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of weekly (q1w) and q2w schedules in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstract). J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18S):3085a.
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, Steis R, Dong W, Sarkar S, Grothey A. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. J Clin Oncol 2006;24(Suppl 18S):3535a.
99.	Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sendler A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three

	cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1295-8.
100.	Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:143-52
101.	Bouché O, Castaing M, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Bedenne L, et al. Randomized strategical trial of chemotherapy in metastatic colorectal cancer (FFCD 2000-05): Preliminary results. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4069a.
102.	Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet 2007;370:135-42.
103.	Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. XELOX compared to FOLFOX4: Survival and response results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4030a
104.	Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5- FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC). J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4029a.
105.	Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. J Clin Oncol 2007;25:4224-30
106.	Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4028a.
107.	Schmiegel WH, Reinacher-Schick A, Freier W, Dietrich G, Arnold D, Kanzler S, et al. Comparable safety and response rate with bevacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC): A randomized phase II study of the AIO GI tumor study group. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4034a
108.	Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4000a.
109.	Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre A, Bennamoun M, et al. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4013a.
110.	Hebbar M, Wacrenier A, Desauw C, Romano O, Cattan S, Triboulet JP, et al. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. Anticancer Drugs 2006;17:855-7.
111.	Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res 2006;66:3992-5.
112.	Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by

	Cetuximab plus chemotherapy. Br J Cancer 2007;96:1166-9.
113.	Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. J Clin Oncol 2007;25:3230-7
114.	Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. Cancer Res 2007;67:2643-8.
115.	De Roock W, De Schutter J, De Hertogh G, Janssens M, Biesmans B, Personeni N, et al. KRAS mutations preclude tumor shrinkage of colorectal cancers treated with cetuximab. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4132a.
116.	Lievre A, Bachet JB , Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations is an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2007 (sous presse)
117.	Rothenberg ML, Navarro M, Butts C, Y. Bang Y, Cox JV, Goel R, et al. Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4031a.
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, Freeman D, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, et al. Wild-type KRAS is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Randomized, Controlled Trial.Eur J Cancer 2007; 5(Suppl 8):7LB
120.	Pfeiffer P, Bjerregaard JK, C. Qvortrup C, Jensen BV, Yilmaz M, Nielsen D. Simplification of cetuximab (Cet) administration: double dose every second week as a 60 minute infusion. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4133a.
121.	Siena S, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aranda Aguilar E, et al. Infusion-related reactions (IRR) associated with cetuximab plus irinotecan treatment in patients with irinotecan-resistant metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from the MABEL study. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):4137a
122.	Heun J, Holen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. Clin Colorectal Cancer 2007;6:529-31
123.	Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007;25:2691-5.

6. ANNEXES

COLLEGE DIGESTIF

C. **ADAMSKI**, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
A. **ADENIS**, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
F. **ANSARI**, Chirurgie Générale, Clinique De La Vilette, Dunkerque
J. **ANSIAUX**, Chirurgie Générale, C.H. Sambre Avesnois, Maubeuge
A. **AOUAKLI**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.A.M, Rang du Fliers
C. **ASSILA**, Chirurgie Générale, C.H, Seclin
M-C. **BARAZELLI-LEGHIE**, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille
B. **BAZIN**, Gastro-Entérologie, Tourcoing
E. **BELGUEDJ**, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique Du Pont Saint Vaast, Douai
G. **BERETVAS**, Chirurgie Générale, C.H., Armentières
A. **BERNOU**, Radiothérapie, C.H, Boulogne Sur Mer
D. **BERTAUX**, Chirurgie Générale, Clinique De La Victoire, Tourcoing
M. **BERTRAND**, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
D. **BINOT**, Chirurgie Viscérale, Centre MCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
N. **BIRON**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Sambre Avesnois, Maubeuge
J-P. **BIZARD**, Chirurgie Viscérale, Clinique Bon Secours, Arras
P. **BOHON**, Gastro-Entérologie, C.H, Fourmies
D. **BOLLENGIER**, Chirurgie Générale, Clinique Lille Sud, Lesquin
A. **BORUCHOWICZ**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Valenciennes
B. **BOUCHE**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Liévin
A. **BOULINGUEZ**, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
F. **BOUNOUA**, Chirurgie Viscérale, C.H, Armentières
J. **BOUREZ**, Chirurgie Générale, Lille
A. **BRENNER**, Chirurgie Viscérale, Clinique Ambroise Paré, Beuvry
J. **BRIDOUX**, Chirurgie Viscérale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
P-Y. **BUGNON**, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
P. **BUGNON BOULENGER**, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-P. **BUISSART**, Radio-Diagnostic, C.H, Seclin
P. **BULOIS**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
V. **CABARET-JACQUET**, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille
F. **CACCIAPALLE**, Chirurgie Viscérale, C.H.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
V. **CANVA**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
D. **CARLIER**, Oncologie Radiothérapie, Centre Léonard De Vinci, Douai
P. **CATALA**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Germont Et Gauthier, Beuvry
S. **CATTAN**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-Y. **CHARBONNIER**, Chirurgie Générale, C.H, Fourmies
J. **CHARNEAU**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
J. **CHEVERT**, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
S. **CHOQUE**, Pédiatrie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
L. **CHOSSIERE**, Oncologie Radiothérapie, Dunkerque
R. **COLLET**, Gastro-Entérologie, Centre MCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
J. **COLLETAS**, Chirurgie Générale, Clinique Saint Amé, Lambres les Douai
C. **COLLIN**, Chirurgie Générale, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
J-F. **COLOMBEL**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille

N. CORMAN, Chirurgie Viscérale, C.H, Tourcoing
J-F. CRINQUETTE, Gastroentérologie, Lille
A. DABROWSKI, Chirurgie Viscérale et Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
D. DARRAS, Chirurgie Générale, Clinique Des Acacias, Cucq
T. DAVION, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
J. DEBAT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
N. DEGRAVE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Armentières
D. DEGROOTE, Sénologie Chirurgie Digestive, C.H, Boulogne-Sur-Mer
H. DELACROIX, Chirurgie Générale, Clinique Du Croisé Laroche, Marcq-en-Barœul
O. DELEMAZURE, Radio-Diagnostic, Clinique Médico-Chirurgicale, Bruay-La-Buissière
L. DELHOUSTAL, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
N. DELIGNY-BOULANGER, Oncologie Médicale, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
A. DELZENNE, Chirurgie Générale, Clinique Médico-Chirurgicale, Bruay-La-Buissière
F. DENYS, Chirurgie Générale, C.H, Denain
B. DEQUIEDT, Chirurgie Viscérale, Polyclinique De Riaumont, Liévin
G. DEREGNAUCOURT, Maladie De L'appareil, Clinique Anne D'Artois, Béthune
H. DEREUX, Chirurgie Générale, Polyclinique De Riaumont, Liévin
C. DESAUW, Médecine Interne, G.H.I.C.L, Lille
P. DESREUMAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
B. DESROUSSEAUX, Chirurgie générale, G.H.I.C.L, Lomme
G. DESSEAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hôpital Provo, Roubaix
A. DEVIENNE, Maladie De L'appareil, Liévin
E. DEVOUGE, Pédiatrie, C.H, Arras
F. DEVROEDE, Radio-Diagnostic, Wattrelos
V. DEWAILLY, Chirurgie Générale, Clinique Du Parc, Maubeuge
A. DEWAILLY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hénin-Beaumont
S. DHARANCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.O.L, Lille
M. DOUTRIAUX, Chirurgie Générale, C.H, Valenciennes
A. DUFHILO, Chirurgie Générale, Polyclinique de la Thiérache, Wignehies
T. DUGUE, Chirurgie Générale, G.H.I.C.L, Lille
E. DUPIRE, Chirurgie Viscérale, Clinique Saint Amé, Lambres Les Douai
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque
G. DUVAL, Chirurgie Générale, C.H, Armentières
A. EDRISS, Chirurgie Générale, C.H, Arras
F. EL YAFI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
J-P. EVRARD, Gastro-entérologie, Carvin
S. FARESS, Chirurgie Générale, Polyclinique du Ternois, Saint-Pol-Sur-Ternoise
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
B. FILOCHE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, G.H.I.C.L, Lomme
L. FINET, Gastro-Entérologie, Polyclinique, Grande-Synthe
D. FOISSEY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
A. FOURNIER, Chirurgie Viscérale, Clinique Sainte Catherine, Sainte Catherine Les Arras
T. FOURURE, Chirurgie Générale, Polyclinique Riaumont, Liévin
G. FROMONT, Chirurgie Générale, Polyclinique, Bois Bernard
L. GASNAULT, Oncologie Médicale, Centre Joliot-Curie, Saint-Martin-Boulogne
Y. GHEYSSENS, Maladie De L'appareil Digestif, Arras
H. GHISBAIN, Chirurgie Générale, Polyclinique Du Parc, Maubeuge
M. GHRIB, Maladie De L'appareil, C.H, Cambrai
C. GIRAUD-GENOUVILLE, Oncologie Médicale, Centre Léonard De Vinci, Douai
G. GOEGEBEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin

B. GRANDMAISON, Gastro-Entérologie, Calais
A. HACCART, Chirurgie Générale, C.H.A.M, Rang-du-Fliers
R. HAMMI, Gastro-Entérologie, C.H, Cambrai
F. HANSSENS, Chirurgie Viscérale digestive et gynécologie, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
G. HECQUET-POUDONSON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Chirurgicale Saint Roch, Roncq
M. HERJEAN, Chirurgie Digestive, Centre MCO Côte d'Opale, Saint Martin Boulogne
A. HEZAM, Maladie De L'appareil Digestif, C.H, Cambrai
P. HOUCKE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
P. HUILLET, Chirurgie Générale, Polyclinique Du Parc, Saint-Saulve
A. IDRISSE, Chirurgie Viscérale, C.H, Dunkerque
K. IDRISSE KAITOUNI, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
E. JANICKI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Arras
J.F. JEU, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
O. KLEIN, Gastro-Entérologie, Valenciennes
P. KOSYDAR, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
V. KYNDT-POTTIER, Oncologie Médicale, Centre Léonard De Vinci, Douai
J.E. LABERENNE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
G. LAFFINEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Calais
A. LAMBLIN, Chirurgie Générale, Polyclinique Riaumont, Liévin
P. LANNOY, Maladie De L'appareil, Bruay-La-Buissière
F. LASOU, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
J.F. LAURENT, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
F. LEDUC, Anapath, Lille
S. LEMAN, Chirurgie Générale, Polyclinique du Parc, Saint Saulve
N. LERICHE, Oncologie Médicale, C.H, Tourcoing
H. LEROI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Du Parc, Maubeuge
M. LEROY DOUCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
D. LESCUT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-M. LOEZ, Clinique Des 2 caps, Coquelles
P. LOEZ, Chirurgie Générale, Calais
E. LORIDAN, Chirurgie Générale, Saint Étienne au Mont
B. LUGEZ, Chirurgie Viscérale, Clinique Bon Secours, Arras
A. MANADIL, Chirurgie Générale, C.H., Hazebrouck
R. MARTI, Maladie De L'appareil, C.H, Calais
P. MARTIN, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MATHURIN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
C. MAUCOUR, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
V. MAUNOURY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
P. MEIGNE, Chirurgie Médicale, C.H, Douai
Z. MERAD-BOUDIA, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-sur-Mer
O. MERLIER, Chirurgie Viscérale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
N. MERZOUG, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Hirson
J-P. MICHAUX, Chirurgie Générale, Clinique Des Acacias, Cucq
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
L. MOREL, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Bruay-la-Buissière
P. MULLIEZ, Chirurgie Générale, Clinique Chirurgicale D'Hesdin, Marconne
D. NGARDOMTE, Chirurgie Digestive, C.H, Denain
B. NOTTEGHEM, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Roubaix

C. OUDAR, Chirurgie Digestive, Polyclinique Du Parc, Saint-Saulve
M. OUGHRIS, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
D. PASQUIER, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
A. PATOIR, Chirurgie, Clinique Anne D'Artois, Béthune
T. PAUPART, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
G. PAVY, Chirurgie Générale, Clinique Bon Secours, Arras
C. PLANE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Germont Et Gauthier, Beuvry
G. POYET, Chirurgie Viscérale, Polyclinique, Bois Bernard
F-R. PRUVOT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
G. QUARTIER, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
J.F. QUINTON, Gastro-Entérologie, Marly
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
F. RICHER, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, LILLE
J-D. RODRIGUEZ, Chirurgie Gastro-entérologie, Clinique Anne D'Artois, Béthune
O. ROMANO, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
D. ROUMILHAC, Chirurgie Viscérale, Hôpital Provo, Roubaix
J-M. ROUX, Maladie de l'appareil, Calais
A. SAUDEMONT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
D. SEGUY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
C-E. SKAF, Chirurgie Générale, C.H, Cambrai
M. SMITH, Radio-Diagnostic, G.H.I.C.L, Lomme
N. SZERZYNA, Chirurgie Digestive, Clinique des Hêtres, Le Cateau Cambrésis
P. TACCOEN, Chirurgie Générale, Polyclinique De La Louvière, Lille
J-E. TECHER, Chirurgie Viscérale, C.H, Calais
J-L. THELU, Gastro-Entérologie, Arras
J-J. THUROTTE, Chirurgie Générale, Clinique du Cambrésis, Cambrai
P. TIRY, Chirurgie Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
M. TISON, Chirurgie Générale, Clinique De La Vilette, Dunkerque
H. TOURSEL, Chirurgie Viscérale, Clinique De La Lorraine, Calais
J P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
S. TRUANT, Chirurgie Générale, C.H.R.U, Lille
E. VAILLANT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
C-E. VAN AGT, Chirurgie Générale, C.H, Dunkerque
P. VANDERMOLEN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.A.M, Rang-du-Fliers
L. VANSEYMORTIER, Chirurgie générale, C.O.L, Lille
F. VARLET, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. VERBECQ, Radio-Diagnostic, Lille
P. VERMEULEN, Oncologie Médicale, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille
M. VINCENDET, Gastro-entérologie, CMCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
P. WAGHEMACKER, Maladie De L'appareil, Polyclinique, Grande-Synthe
J-C. WEBER, Maladie De L'appareil, Clinique Chirurgicale D'Hesdin, Marconne
J-L. WILLOCQUET, Maladie De L'appareil Digestif, C.H, Denain
D. WOELFFLE, Chirurgie Générale, Clinique Teissier, Valenciennes
A. ZAHREDINE, Chirurgie Générale, C.H. Boulogne-Sur-Mer
A. ZELLWEGER, Gastro-Entérologie, Seclin

COLLEGE ANATOMOPATHOLOGIE

S. AUBERT, Anapath, C.H.R.U, Lille,
D. AUGUSTO, Anapath, Lille,
C. BARANZELLI-LEGHIE, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille,
M. BETHOUART, Anapath, Lille,
S. BISIAU-LECONTE, Anapath, C.H, Valenciennes,
T. BLEHAUT, Anapath, Douai,
M. BONNIERE, Anapath, Lille,
X. BONNIERE, Anapath, Valenciennes,
B. BOUCHIND'HOMME, Anapath, C.H.R.U, Lille
A. BRUNIAU, Anapath, Lille
M.P. BUISINE, Biologie-Anapath, Lille
D. BUOB, Anapath, C.H.R.U, Lille,
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille,
F. CARPENTIER, Anapath, Hôpital Provo, Roubaix,
M-C. COPIN, Anapath, C.H.R.U, Lille,
P. COPPE, Anapath, Dunkerque,
H. COTTEN, Anapath, Centre de Pathologie Liberté, Lille,
P. COURTIN, Anapath, Cabinet d'anatomie Pathologique, Tourcoing,
C. CREUSY-GUILBERT, Anapath, G.H.I.C.L, Lille,
C. DELATTRE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
C. DELERIVE, Anapath, Lille,
B. DELOBEL, Biologie, G.H.I.C.L, Lille,
J. DELPLACE, Anapath, Centre de Pathologie Liberté, Lille,
B. DEMOL, Anapath, Béthune,
L. DEVISME, Anapath, Lille,
M. DRIDBA, Anapath, Saint-Omer,
F. DUPONT-EVRARD, Anapath, Valenciennes,
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque,
M-O. FARINE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille,
C. FROMENTIN, Anapath, C.H, Lens,
F. GARCIA- PIMENTA, Anapath, Valenciennes,
D. GEORGES, Radio-Diagnostic, Dunkerque,
S. GONZALEZ, Anapath, C.H.R.U, Lille,
B. GOSSELIN, Anapath, C.H.R.U, Lille,
P. GOSSET, Anapath, G.H.I.C.L, Lille,
S. GUERIoT, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont,
P. GUILLOU, Anapath, Dunkerque,
F. LEDUC, Anapath, Lille,
C. LEFEBVRE-LEROY, Anapath, Lille,
X. LEROY, Anapath, C.H.R.U, Lille,
E. LETEURTRE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
K. LLINARES, Anapath, C.H, Valenciennes,
D. LOCQUET, Anapath, Douai,
T. MALARD, Anapath, Valenciennes,
E. MARTIN DE LASSALLE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
C-A. MAURAGE, Anapath, C.H.R.U, Lille,

M-E. MOLL, Anapath, Lille,
P-Y. PAQUET, Anapath, Lille,
S. PAPADOPOULOS, Anapath, G.H.I.C.L, LILLE
M. PARENT, Anapath, Douai,
M-L. PETIT, Anapath, Douai,
S. PETIT, Anapath, C.H, Lens et, C.H.R.U, Lille,
F. PRYFER, C.H.R.U, Lille,
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, Lille,
S. SALINGUE, Anapath, COL, Lille
M-D. TARTAR, Anapath, Douai,
J P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
A. VERBERT-SCHERRER, Anapath, Hôpital Provo, Roubaix,
P. VERHULST-TOULEMONDE, Anapath, C.O.L, Lille,
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille,
A. WACRENIER-VANLEENE, Anapath, C.H.R.U, Lille,

COLLEGE IMAGERIE

C. AIOUAZ, C.H, Armentières
A. AMARA, Radiologie, C.H, Dunkerque
S. AMICO, Radiologie, Médecine Nucléaire, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. ANDRIS, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
D. ARTAUD, Radio-Diagnostic, Beuvry
F. AUQUIER, Radio-Diagnostic, Cambrai
F. BACHELLE, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
A. BAILLIEZ, Médecine Nucléaire, Lille
A. BEAUGUITTE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
E. BELGUEDJ, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
B. BENABDALLAH, Gynécologie, Arras
A. BERTAL, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. BESSON, Electro-Radiologie, Lille
D. BLANC, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière, Lille
F. BONNEL, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
M. BOUKHELIFA, Radio-Diagnostic, Clinique Du Parc, Croix
A. BOULINGUEZ, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentelières, Valenciennes
N. BOUMAAD, Pneumologie, C.H, Armentières
S. BOURY, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
J-P. BUISSART, Radio-Diagnostic, C.H, Seclin
M-J. CABANEL, C.H, Béthune
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie C.O.L, Lille
M. CALZADA-NOCAUDIE, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
P. CARPENTIER, Médecine Nucléaire, C.O.L, Lille
J-M. CATESSON, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai,
A. CATTEAU, Radio-Diagnostic, Saint-Pol-Sur-Mer
L. CEUGNART, Imagerie Médicale, C.O.L, Lille
P. CHASTANET, Radio-Diagnostic, C.H.R.U, Lille
C. CHAVERON, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
P. COCKENPOT, Radio-Diagnostic, Dunkerque
J-M. COLOMBANI, Radio-Diagnostic, Polyclinique, Bois-Bernard
P. CUINGNET, C.H, Valenciennes
J-F. CUSSAC, Radio-Diagnostic, Béthune
J-L. DEHAENE, Radio-Diagnostic, Lille
M. DELABRE, Radio-Diagnostic, Tourcoing
F. DELBOS, Radiologie, Lillers
O. DELEMAZURE, Radio-Diagnostic, Bruay-La-Buissière
M. DELEPLACE, Radiologie, Arras
J-C. DELESALLE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
X. DEQUIEDT, Radio-Diagnostic et imagerie médicale, Cambrai
F. DESCHILDRE, Radio-Diagnostic, Lille
L. DESCHILDRE-MASQUELIER, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
C. DESMETTRE, Radio-Diagnostic, Valenciennes
E. DEVOS, Sailly-la-Boisson
F. DEVROEDE, Radio-Diagnostic, Wattrelos
B. DIEU, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. DOBBELAERE, Radio-Diagnostic, C.H, Valenciennes

C. DOUMBIA, Chirurgie Orthopédique, C.H, Douai
M-T. DOUTRIAUX, Radio-Diagnostic, Condé-Sur-Escaut
J-P. DUFOUR, Radio-Diagnostic, Coudekerque Branche
F. DUMONT, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J-L. DUPONCHELLE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
D-J. DUQUENNE, Radio-Diagnostic, Wattignies
P. DURETZ, Radio-Diagnostic, Lille
O. ERNST, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
F. FABER, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
H. FOUCART, Radio-Diagnostic, Lens
L. GAILLANDRE, Radio-Diagnostic, Lille
H. GAUTHIER, Médecine Nucléaire, C.O.L, Lille
D. GEORGES, Radio-Diagnostic, Dunkerque,
M-F. GUAQUIERE, Radio-Diagnostic, Lambersart
S. GUERIOT, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-C. GUILBEAU, Polyclinique, Bois-Bernard
F. HELLAL, C.H, Armentières
D. HERBEAU, Radio-Diagnostic, Lille
J-F. HERMANT, Radiologie, C.H, Dunkerque
C. HOSSEIN-FOUCHER, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
J-L. HOUSSIN, Radio-Diagnostic, Lille
D. HUGLO, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
C. IFFENECKER, Oncologie-Radiothérapie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J. JAUMAIN, Radio-Diagnostic, Lille
K. JAZMATTI, Radio-Diagnostic, Lens
M. JOMBART, C.H, Fourmies
E. KAMUS, Radio-Diagnostic, La Bassée
I. LAMBERT, Radio-Diagnostic, Centre Bourgogne, Lille
E. LE MAREC, Radio-Diagnostic, Clinique De La Victoire, Tourcoing
J-C. LE VAN AN, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. LECOUFFE, Médecine Nucléaire, Arras
H. LEGGHE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
B. LEMAIRE, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière, Lille
P. LEMAIRE, Radio-Diagnostic, Bully-Les-Mines
L. LEMAITRE, Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
B. LEMOINE, Radio-Diagnostic, C.H, Calais
J-M. LORPHELIN, Polyclinique, Bois Bernard
C. LUTUN THOMINE, Radio-Diagnostic, Villeneuve d'Ascq
E. MAHZYNSKI, Rhumatologie, Armentières
B. MAKKI, Médecine Nucléaire, C.H, Béthune
B. MANDOUZE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. MASSON, Radiologie, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
M. MEDJAHDI, Radio-Diagnostic, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-P. MERLIN, Radio-Diagnostic, Calais
N. MERLIN, Radio-Diagnostic, Calais
J-C. MEUNIER, Radio-Diagnostic, La Madeleine
P. MOIRIGNOT, Radio-Diagnostic, Valenciennes
Y. MOUCHON, Radio-Diagnostic, Bergues
D. PASQUIER, Oncologie-Radiothérapie, C.O.L, Lille,
L. PETYT Radio-Diagnostic, Béthune

H. PEZZETTA, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
O. PILVEN, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J-P. PRUVO, Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
J. QUATREBOEUFS, Electro-Radiologie, Maubeuge
P. RANDON, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
C. RENAN, Radio-Diagnostic, Lille
O. RENOUARD, Radio-Diagnostic, Lille
M. REZGUI, Médecine Nucléaire, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. RINGART, Radio-Diagnostic, Berck-Sur-Mer
R. SABOR, Radio-Diagnostic, C.H, Fourmies
J. SAINT-MICHEL, Radio-Diagnostic, Dunkerque
A. SALENGRO, Radiologie, Dunkerque
M. SMITH, Radio-Diagnostic, G.H.I.C.L, Lomme
L. SPELEERS, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
B. SPILLIAERT, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
C. SULMAN, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière Lille
B. SUTTER, Médecine Nucléaire, Institut Calot, Berck-Sur-Mer
A. SUZANNE, Radio-Diagnostic, C.H, Boulogne-Sur-Mer
M A. TAYEB, Radio-Diagnostic, C.H, Calais
J-M. TEINTENIER, Radio-Diagnostic, La Bassée
J P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
J-P. URBAIN, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
M-A. VANDEPUTTE, Imagerie Médicale, Hénin-Beaumont
P. VERBECQ, Radio-Diagnostic, Centre Bourgogne, Lille
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille

COLLEGE ONCOLOGIE

- A. ADENIS**, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
P. ANDRIS, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer,
A. AULIARD, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
M-C. BARANZELLI-LEGHIE, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille
Y. BELKACEMI, C.O.L, Lille
S. BERGER, Oncologie Médicale, G.H.I.C.L, Lille
A. BERNOU, Radiothérapie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
A. BERTAL, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
J. BONNETERRE, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
N. BOUMAAD, Pneumologie, C.H, Armentières
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille
B. CASTELAIN, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
A. CATY, Oncologie, C.O.L, Lille
J-C. CHARDON, Radiothérapie, Centre Joliot Curie, Saint-Martin-Boulogne
A. CHEVALIER-PLACE, Gynécologie, C.O.L, Lille
L. CHOSSIÈRE, Oncologie Radiothérapie, Dunkerque
B. COCHE-DEQUEANT, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
E. DANSIN, Pneumologie Allergologie, C.O.L, Lille
F. DARLOY, Oncologie Radiothérapie, Clinique Radiologique Du Pont Saint Vaast, Douai
X. DE CORDOUE, Oncologie Radiothérapie, Centre Bourgogne, Lille
M. DEGARDIN, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
N. DELIGNY-BOULANGER, Oncologie Médicale, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
C. DESAUW, Médecine Interne, G.H.I.C.L, Lille
L. DESCHILDRE-MASQUELIER, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
E. DEVOS, Sailly-la-Boisson
C. DEWITTE, Médecine Générale, C.H de Sambre Avesnois, Maubeuge
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entéro-Hépatologie, C.O.L, Lille
C. DUFOUR-CUISSET, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque
M. FARES, Oncologie Radiothérapie, Centre Pierre Curie, Beuvry
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
M-L. FEUTRIE-VILLET, Médecine Interne, C.H, Armentières
M. FINCK, Oncologie Radiothérapie, Clinique Du Parc, Croix
M-R. FORTAINE, Anesthésie Réanimation, C.H, Boulogne-sur-Mer
L. GASNAULT, Oncologie Médicale, Centre Joliot-Curie, Saint-Martin-Boulogne
Y. GHEYSENS, Maladie De L'appareil Digestif, Arras
S. GUERiot, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
J. HERNANDEZ, Radiothérapie, Centre Joliot-Curie, Saint Martin Boulogne
F. HOHNADÉL, Béthune
C. IFFENECKER, Oncologie Radiothérapie, Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
A. JOVENIAUX, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
A H. KOUTO, Oncologie Radiothérapie, Polyclinique De La Louvière, Lille
E. LARTIGAU, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille

J-C LE VAN AN, Radio-diagnostic et Imagerie Médicale Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer

N. LEFEBVRE, Anesthésie, Clinique Teissier, Valenciennes

N. LERICHE, Oncologie Médicale, C.H, Tourcoing

X. LIEM, Oncologie Radiothérapie, Lille

P. MAES-DOMBROWSKI, Oncologie Médicale, Centre Bourgogne, Lille

M. MAHIEU, Néphrologie, C.H, Hazebrouck

B. MANDOUZE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer

Z. MERAD-BOUDIA, Radio Diagnostic, C.H, Boulogne Sur Mer

S. MERCIER, Pédiatrie, Marcq-en-Barœul

P. MEYER, Oncologie Radiothérapie, Centre Gray, Maubeuge

J.-F. MINNE, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes

P. MITAL, Oncologie Radiothérapie, Centre Oncologie Radiothérapie, Arras

X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille

D. PASQUIER, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille

N. PENEL, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille

R. PEREIRA, Oncologie Radiothérapie, Clinique Du Parc, Croix

C. PILLET, Pédiatrie, Erquinghem Lys

O. PILVEN, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer

B. PREVOST, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille

E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix

P. RECLOUX, Médecine Interne, C.H, Fourmies

H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras

J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, Lille

V. SERVENT, Gynécologie Médicale Cancérologie, C.O.L, Lille

M. TOKARSKI, Oncologie Radiothérapie, C.H, Lens

J P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille

L. UCLA ROUGEAULT, Oncologie Radiothérapie, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai

A. VAN BOXSOM-DU CREST, Oncologie Médicale, C.H, Armentières

L. VANLEMMENS-CREUZE, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille

E. VANLERENBERGHE, Gynécologie, C.O.L, Lille

F. VARLET, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-sur-Mer

P. VENNIN, Cancérologie, C.O.L, LILLE

M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille

J-L. WILLOCQUET, Maladie de L'appareil Digestif, C.H, Denain

C. ZUSSY, Pharmacie, C.H, Arras

COLLEGE PHARMACIE (GROUPE DE RELECTURE)

F. BARRIER, Pharmacie, C.H, Dunkerque
H. BUISSART, Pharmacie, Croix
J-L. CAZIN, Pharmacie, C.O.L, Lille
D. DAUTEL, Pharmacie, C.H, Valenciennes
J. DEBLOCK, Pharmacie, C.H, Calais
C. DEBRUILLE, Pharmacie, C.H, Douai
L. DELEMER, Pharmacie, Polyclinique Du Bois, Lille
E. DESAINTFUSCIEN, Pharmacie, C.H, Armentières
P. GOSSELIN, Pharmacie, C.O.L, Lille
M-N. LEFEBVRE, Pharmacie, C.H.R.U, LILLE
C. MAILLY, Pharmacie, Polyclinique De Flandre, Coudekerque Branche
P. ODOU, Pharmacie, C.H, Dunkerque
C. SCHLEMMER, Pharmacie, C.H.R.U, Lille
J. SCOYEZ, Pharmacie, Polyclinique De La Louvière, Lille,
B. THIELEMANS, Pharmacie, C.H.R.U, Lille
J-M. TRIVIER, Pharmacie, Omédit Nord Pas De Calais, Lille
M. YILMAZ, Pharmacie, C.H.R.U, Lille