

Séance dédiée :

« Les cancers colorectaux métastatiques en 2014 : sont-ils devenus une maladie chronique ? »

CONFÉRENCE

Le traitement multidisciplinaire

Bernard NORDLINGER *, Daniel JAECK *

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

INTRODUCTION

Les cancers colo-rectaux sont une maladie fréquente. En 2012, 447 000 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été recensés en Europe, ce qui en fait le deuxième cancer le plus fréquent (environ 13 % des cancers), responsable de 215 000 morts, la plupart de métastases [1].

50 % des patients ont au moment du diagnostic ou auront des métastases lors de l'évolution de la maladie, le plus souvent hépatiques.

Des progrès importants ont été faits dans le traitement des cancers colo-rectaux métastatiques. L'espérance de vie médiane est passée de 6 mois avec un traitement palliatif il y a une cinquantaine d'années à 30 mois ou plus actuellement chez des patients inclus dans des essais cliniques. Lorsque les métastases peuvent être enlevées chirurgicalement, 35 à 40 % des patients sont vivants 5 ans après l'exérèse chirurgicale. Ces progrès ont amené certains à se poser la question « Les cancers colo-rectaux métastatiques sont-ils devenus en 2015 une maladie chronique ? »

Ces progrès ne sont pas le résultat d'un seul traitement miracle mais de progrès multiples qui, additionnés les uns aux autres dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire ont permis marche après marche ces avancées majeures.

Cette séance dédiée comportera d'abord un exposé général présenté par Bernard Nordlinger et destiné à faire le point sur les bases du traitement et les progrès observés et insistera notamment sur la nécessité d'un traitement pluridisciplinaire.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Daniel Jaeck fera ensuite le point sur les traitements locaux en premier lieu la chirurgie. Ces traitements sont devenus de plus en plus agressifs. Ils se sont attaqués d'abord à l'exérèse des métastases uniques, puis des métastases multiples unilobaires enfin des métastases bilobaires, les exérèses étant faites en un temps ou en deux temps. Il sera question également des autres moyens de traitement local des tumeurs notamment la destruction par la chaleur communément appelée ablation par radio-fréquence.

Les deux orateurs suivants évalueront quel est le prix à payer pour cette prolongation de la vie :

- Le prix pour le patient : les risques de dégradation de la qualité de vie pendant le traitement, dus notamment à la toxicité des médicaments seront abordée par Julien Taïeb. Il précisera notamment quels sont les rapports bénéfiques/risques en fonction de l'objectif du traitement, améliorer les symptômes, prolonger la durée de survie, rendre les métastases accessibles à une exérèse chirurgicale.
- Jean-Jacques Zambrowski s'attachera ensuite à préciser quel est le coût de ces nouveaux traitements pour la société. Les nouveaux médicaments, et notamment les anticorps monoclonaux coutent de plus en plus chers, ce qui amène inévitablement à se poser la question du rapport coût/bénéfice. Il expliquera comment est fixé le prix des médicaments, comment on mesure le bénéfice, à quoi servent les QALY, comment est fixé le prix du médicament entre l'industrie qui doit amortir les frais de la recherche et les états, qui en Europe Occidentale doivent pouvoir payer.

La prolongation de la durée de la survie médiane est passée en 50 ans de 6 à près de 30 mois pour les patients non opérables. Ce n'est pas le résultat de la découverte d'un traitement miracle comme ce fut le cas par exemple pour l'Imatimib dans les tumeurs stromales. Dans le domaine des cancers colorectaux métastatiques les essais cliniques lorsqu'ils sont positifs montrent une amélioration de la survie ou de la survie sans récidence de 7 à 8 % au mieux et qui peut paraître modeste. Mais additionnés les uns aux autres ces progrès thérapeutiques successifs ont amené un bénéfice important.

DIAGNOSTIC

La première étape est le diagnostic. Il repose avant tout sur l'imagerie par tomographie par émission de positons, résonance magnétique, ou FDG-PET scan. La biopsie directe de la tumeur n'est utile qu'en cas de doute diagnostique car elle comporte un risque d'ensemencement de la paroi abdominale. L'examen histologique de la tumeur primitive permet de confirmer le diagnostic d'adénocarcinome et de préciser le statut MSI (instabilité micro satellite), la présence ou non d'une mutation du gène RAS ce qui est indispensable avant l'administration d'anti-EGFR et du gène BRAF qui est un facteur de mauvais pronostic.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique doit être déterminée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Celle-ci devra en outre être répétée tous les 3 à 4 mois pour évaluer le résultat des traitements et adapter la prise en charge. Les différents spécialistes doivent participer à la réunion de concertation pluridisciplinaire et notamment un chirurgien, un oncologue médical, un radiologue, un radiothérapeute, un pathologiste, un hépato-gastro-entérologue, un psychologue. Il est souhaitable également que l'infirmière d'annonce participe également.

La réunion pluridisciplinaire devra répondre à une première question : les métastases hépatiques dans leur état actuel sont-elles résécables chirurgicalement ou ont-elles une chance de le devenir en cas de bonne réponse à la chimiothérapie ?

Dans la plupart des cas les métastases ne paraissent pas accessibles à la chirurgie. La réunion pluridisciplinaire doit alors déterminer l'objectif du traitement : prolonger la survie, améliorer les symptômes, arrêter la progression tumorale, préserver la qualité de vie.

LES MÉDICAMENTS

Les cytotoxiques

- Les Fluoro-pyrimidines : le 5 Fluoro-uracile associé à l'Acide Folinique (5FU/LEV) est plus efficace et moins toxique en administration veineuse continue qu'en bolus. La Capecitabine administrée par voie orale est une option pour les patients fragiles [2]. Ils sont en général combinés avec l'Oxaliplatine ou l'Irinotecan (FOLFOX, FOLFIRI) qui permettent d'obtenir un meilleur taux de réponse que le 5FU seul, proche de 50 % [3-6]. Leur administration est limitée par la tolérance et notamment la neuro-toxicité de l'Oxaliplatine.
- La triple combinaison 5FU — Irinotecan — Oxaliplatine (FOLFIRINOX) est plus toxique mais permet des taux de réponse de près de 70 %.

Il n'existe pas de bio-marqueurs pour prédire l'efficacité de ces molécules, qui permettent dans 1 cas sur 2 d'observer une réponse objective et dans 8 cas sur 10 une réponse ou une stabilisation de la tumeur.

Les agents ciblés

Ce sont des anticorps monoclonaux anti-angiogéniques ciblant le VEGF (Vascular Endothelial Groth Factor), ou le récepteur de l'EGF (Epidermal Groth Factor).

Les anti-angiogéniques sont le Bevacizumab qui cible le VEGF A, l'Aflibercept qui cible le VEGF A et B actuellement utilisé en deuxième ligne de traitement après échec du traitement de première ligne et le Regorafenib qui est un inhibiteur multikinase actuellement utilisé en troisième ligne thérapeutique.

Le Bevacizumab augmente l'efficacité du 5FU, du FOLFOX et du FOLFIRI en première et dans certains cas en deuxième ligne après progression [7, 8].

Il s'accompagne d'un risque d'effets secondaires spécifiques des anti-angiogéniques et en particulier d'hypertension artérielle, de protéinurie, de thrombose artérielle, de saignement post-opératoire, de perforation intestinale et de retard de cicatrisation. Il impose donc de prendre des précautions notamment en cas d'indication chirurgicale, l'administration de Bevacizumab devant être interrompue 6 à 8 semaines avant la chirurgie. Sous cette réserve l'administration de Bevacizumab est compatible avec la chirurgie et notamment la chirurgie hépatique. Le Bevacizumab est très largement utilisé en Europe et de manière presque exclusive aux États-Unis où il est l'agent ciblé le plus prescrit dans cette indication. Il n'existe pas actuellement de bio-marqueur qui prédise l'efficacité des anti-angiogéniques.

Les anti-EGFR qui bloquent le récepteur de *l'epidermal groth factor* sont la deuxième grande classe des agents ciblés efficaces sur les cancers colorectaux métastatiques : le Cetuximab et le Panitumumab qui est un anticorps humanisé ne sont efficaces et ne doivent être utilisés qu'en absence de mutation du gène RAS, c'est-à-dire environ 50 % des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique (l'exon 2 de KRAS est muté dans 40 % des cas, les exons 3 et 4 de KRAS et NRAS sont mutés dans 10 % supplémentaires). La détermination du statut RAS est un préalable indispensable à l'usage des anti EGFR [9,10,11].

Combinés au FOLFOX ou au FOLFIRI, ils augmentent notamment le taux de réponse par rapport à l'administration des cytotoxiques seuls [12-16].

COMMENT MESURER LES PROGRÈS ?

L'intérêt de ces médicaments est déterminé par des essais cliniques notamment des essais de phase III, très nombreux dans cette indication. Se pose la question des meilleurs critères à utiliser pour apprécier l'efficacité. La survie globale est le critère le plus objectif mais aussi le plus long à pouvoir être mesuré et qui risque donc de retarder l'analyse des résultats. C'est un marqueur également peu approprié pour évaluer un traitement donné en première ligne car la durée de vie est également influencée par les traitements de seconde ligne administrés après échec du premier traitement. Il existe des alternatives qui sont la mesure de la durée de survie sans récurrence, du taux de réponse qui est défini comme une diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres des métastases déterminées comme cibles, du délai jusqu'à progression [17].

VOIES D'ADMINISTRATION

La voie systémique veineuse est la plus courante. Elle nécessite la mise en place d'un site veineux implantable.

Les traitements régionaux sont indiqués lorsque les métastases sont localisées au foie et en particulier en cas de mauvaise tolérance de la chimiothérapie systémique. Ils permettent l'administration de doses plus importantes dans le foie directement.

La chimiothérapie intra-artérielle peut permettre d'administrer des cytotoxiques soit libres, soit fixés sur des supports de micro-billes pour associer l'effet cytotoxique à l'effet de l'ischémie (Debiri).

LA RADIOTHÉRAPIE

L'administration dans l'artère hépatique de microsphères radioactives est en cours d'évaluation [18].

L'usage de la radiothérapie stéréotaxique externe se développe et permet de traiter des métastases hépatiques non accessibles à une exérèse chirurgicale ou à la destruction par radiofréquence.

LE TRAITEMENT DES MÉTASTASES HÉPATIQUES DOIT ÊTRE ADAPTÉ À LEURS CARACTÉRISTIQUES ET AUX OBJECTIFS CHEZ CHAQUE PATIENT

Les patients porteurs de métastases hépatiques d'origine colorectale peuvent être rangés en trois groupes [19] :

- **Groupe 0 : métastases résécables d'emblée** : Un essai de phase III a montré que l'administration de chimiothérapie pré et post-opératoire par FOLFOX permettait de réduire le risque de récurrence du cancer [20, 21]. Les petites métastases qui risqueraient de disparaître sous chimiothérapie et de poser des problèmes de repérage per-opératoire peuvent être enlevées directement.
- **Groupe 1 : métastases potentiellement résécables**. Les métastases ne sont pas résécables chirurgicalement dans l'immédiat mais peuvent le devenir en cas de régression importante pendant la chimiothérapie. Les malades doivent être en état de supporter une chimiothérapie agressive. On privilégie dans ce cas l'administration de chimiothérapies qui permettent une réponse importante et rapide, par exemple FOLFOX ou FOLFIRI, ou la triple combinaison (FOLFIRINOX) ou leur association aux agents ciblés [22]. Lorsque le gène RAS est muté, le choix est entre des cytotoxiques seuls et en particulier FOLFIRINOX ou des cytotoxiques associés à un antiangiogénique notamment le Bevacizumab. Lorsque le gène RAS n'est pas muté, trois essais cliniques récents n'ont pas montré de différence majeure entre cytotoxiques combinés au Bevacizumab, et cytotoxiques combinés aux anti-EGFR, Cetuximab, ou Panitumumab [23-25]. Les pratiques diffèrent sensiblement en Europe ou une légère préférence va aux anti-EGFR lorsque on espère une réponse tumorale rapide et aux États-Unis où le Bevacizumab est utilisé dans la majorité des cas.

Il est très important que ces malades soient réévalués régulièrement en réunion de concertation pluridisciplinaire afin de suspendre l'administration de chimiothérapie dès que les métastases deviennent résécables et éviter de prolonger inutilement une chimiothérapie qui risquerait d'induire des dommages au parenchyme hépatique qui pourraient interdire toute chirurgie ultérieure.

L'objectif de la chirurgie est de permettre une exérèse complète (R0) des métastases hépatiques avec une morbidité et une mortalité opératoire basses. L'exérèse chirurgicale complète est le traitement à visée curative des métastases hépatiques d'origine colorectale. La marge de sécurité entre la tranche de section du foie et la métastase doit mesurer 1cm si possible, au minimum de 2 mm.

Le volume du foie restant après exérèse doit être au moins de 25 à 30 % du volume total initial. Si le volume du futur foie restant est insuffisant, l'embolisation portale pré-opératoire de la branche de la veine porte du lobe qui doit être enlevé, permet d'induire en quelques semaines une hypertrophie compensatrice du lobe controlatéral.

Tous les types d'exérèse partielle du foie peuvent être utilisés, hépatectomies majeures ou hépatectomies mineures pourvu que la totalité du tissu tumoral soit réséquée.

Les métastases bilobaires peuvent être enlevées en un temps, si cela est possible avec une hépatectomie majeure du côté de la plus grosse métastase et une hépatectomie mineure de l'autre côté. Sinon il faut avoir recours aux exérèses en plusieurs temps en laissant au foie le temps d'avoir régénéré entre les deux temps [26, 27].

La radiofréquence permet de détruire par la chaleur les tumeurs du foie ne mesurant pas plus de 3 cm de diamètre. La sonde peut être introduite par voie percutanée, ou peropératoire. Elle s'adresse aux métastases qui ne peuvent être enlevées chirurgicalement en raison de leur topographie ou chez un malade fragile chez qui la chirurgie est contre-indiquée. Lorsque les métastases sont résécables chirurgicalement, la chirurgie d'exérèse reste la technique de choix [28, 29].

Récemment une équipe norvégienne a brisé un tabou en publiant les résultats d'une série de transplantations hépatiques chez 19 patients porteurs de métastases hépatiques d'origine colorectale [30]. Au vu des résultats contrastés la méthode ne peut être recommandée actuellement dans cette indication et une plus ample évaluation est nécessaire.

- **Groupe 2 : les métastases sont disséminées** et ont peu de chances de devenir accessibles à la chirurgie. L'objectif du traitement par chimiothérapie est palliatif. On utilise généralement les associations de Fluoro-pyrimide et d'Oxaliplatine (FOLFOX) ou d'Irinotecan (FOLFIRI) associés ou non à des agents ciblés. L'administration de Fluoro-pyrimidines seules (5FU ou Capecitabine) est une option chez des malades fragiles. Se posent alors les questions de la durée du

traitement, de la diminution des doses pour améliorer la tolérance, des pauses thérapeutiques pour améliorer le confort des patients. Chez des patients en bon état clinique, il est essentiel de maintenir le principe de réévaluation lors de réunion de concertation pluridisciplinaire car même dans ce groupe des réponses inespérées à la chimiothérapie peuvent amener à reconsidérer la possibilité d'une exérèse chirurgicale.

- Il se pose donc désormais la question de savoir s'il ne serait pas plus conforme à la pratique de réunir les groupes 1 (potentiellement résécables) et 2 (non résécables) car dans l'un et l'autre cas l'arrière-pensée d'une exérèse chirurgicale doit être préservée.
- **Groupe 3 : les métastases sont disséminées et symptomatiques.** L'objectif dans ce groupe de patients est de prévenir la progression tumorale et améliorer les symptômes avec un traitement bien toléré.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

Les métastases synchrones dont le cancer primitif est en place : la tendance actuelle est de considérer que la priorité est de démarrer dès que possible le traitement des métastases par chimiothérapie. Les complications en cours de chimiothérapie liées à la présence de la tumeur primitive en place sont rares. Quand la tumeur primitive est symptomatique et risque d'entraîner une obstruction intestinale il est préférable de faire en premier l'exérèse ou la dérivation de la tumeur primitive. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour valider cette stratégie thérapeutique.

Lorsque les métastases hépatiques sont résécables, le traitement combiné de la tumeur primitive et des métastases a un objectif curatif. L'option classique est de réséquer en premier la tumeur primitive et ultérieurement les métastases hépatiques lorsque leur exérèse nécessite une hépatectomie majeure. Pour certains cas de tumeurs agressives du foie, on peut commencer par l'exérèse hépatique. En cas de métastases de petite taille, l'exérèse simultanée de la tumeur primitive et des métastases est possible en fonction de leur topographie et de la voie d'abord chirurgicale.

LES MÉTASTASES PULMONAIRES

Les principes du traitement sont semblables à ceux des métastases hépatiques bien qu'on dispose de moins d'essais cliniques les concernant.

LES MÉTASTASES PÉRITONÉALES

Elles relèvent le plus souvent de la chimiothérapie systémique. Dans certains cas elles peuvent faire l'objet d'exérèse associée à la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) qui est réalisée par des équipes très spécialisées.

CONCLUSION

De très grands progrès ont été réalisés dans le traitement des cancers colo-rectaux métastatiques grâce aux nouveaux moyens thérapeutiques et à l'approche multidisciplinaire de la maladie. Il reste cependant beaucoup de questions non résolues notamment la recherche de bio-marqueurs permettant de cibler le traitement adapté à chaque malade. Il faudra aussi comprendre pourquoi les agents ciblés associés à la chimiothérapie sont efficaces pour le traitement des cancers métastatiques alors qu'ils ne le sont pas après exérèse d'un cancer colorectal primitif pour prévenir les récides.

Enfin la réponse à la question, le cancer colorectal métastatique est-il devenu une maladie chronique ? Pas encore mais des progrès majeurs ont été réalisés.

RÉFÉRENCES

- [1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-403.
- [2] Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, *et al.* Oral capecitabine vs intravenous 5- fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Brit J Cancer.* 2004;90:1190-7.
- [3] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, *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.
- [4] De Gramont A, Figer A, Seymour M, *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2938-47.
- [5] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, *et al.* Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2006-12.
- [6] Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, *et al.* Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998;352:1407-12.
- [7] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
- [8] Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
- [9] Amado RG, Wolf M, Peeters M, *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626-34.
- [10] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:57-1765.
- [11] Douillard JY, Oliner KS, Siena S *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1023-34.

- [12] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:337-345.
- [13] Jonker D, O'Callaghan C, Karapetis CS, *et al.* Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2040-8.
- [14] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, *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.
- [15] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, *et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4706-13.
- [16] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-17.
- [17] Venook AP, Tabernero J. Progression-free Survival : helpful biomarker or clinically meaningless end point ? *J Clin Oncol.* 2015;33:4-6.
- [18] Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, *et al.* Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:3687-94.
- [19] Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D ; Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 Suppl 3. Epub 2014 Sep 4.
- [20] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007-16.
- [21] Nordlinger B., Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12):1208-15.
- [22] Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, *et al.* European Colorectal Metastases Treatment Group ; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009;20:985-92.
- [23] Venook AL, Niedwiecki D, Lenz HJ, *et al.* CALGB/SWOG 80405 Phase III trial of irinotecan (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/leucovorin (m FOLFOX 6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild type untreated adenocarcinoma of the colon. *Ann Oncol.* 2014; 25:112-113, suppl 2.
- [24] Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial *The Lancet Oncology.* 2014 ; 15(10):1065-75.
- [25] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, *et al.* PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *JCO.* 2014.
- [26] Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, *et al.* Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2011;98(10):1463-75.
- [27] Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;240:1037-51.

- [28] Stang A, Oldhafer KJ, Weilert H, *et al.* Selection criteria for radiofrequency ablation for colorectal liver metastases in the era of effective systemic therapy: a clinical score based proposal. *BMC Cancer*. 2014;14:500.
- [29] Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, *et al.* Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012;23(10):2619-26.
- [30] *Hagness M, Foss A, Line PD, et al.* Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2013;257:800-6.