

Stratégie thérapeutique personnalisée dans les cancers colorectaux métastatiques

H. MAHFOUF, S. BELHADEF,
M. BELMADI, A. ARAB,
Service d'Oncologie Médicale,
Hôpital de Rouiba, Alger.

Résumé

Les avancées thérapeutiques ont permis de rendre la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques (CCCM), plus personnalisée en se basant sur des facteurs prédictifs cliniques, radiologiques et moléculaires ; le choix du schéma thérapeutique en première ligne et la possibilité d'intensifier le traitement sont orientés principalement par l'expression des biomarqueurs. La mutation des gènes RAS est un facteur prédictif de non réponse aux anti-EGFR et une mutation du gène BRAF V600E est probablement impliquée dans un mécanisme de résistance à l'anti EGFR. La localisation de la tumeur primitive influence l'efficacité des anti-EGFR. L'intérêt de l'immunothérapie semble être limité au sous-groupe de tumeurs avec MSI-H.

>>> Mots-clés

Colorectal, métastases, thérapies ciblées, chimiothérapie.

Le choix de la stratégie thérapeutique

Le choix du traitement initial est basé sur plusieurs paramètres :

- L'état général du patient ou statut de performance (PS),
- Statut des mutations RAS et BRAF,
- Le site de la tumeur primitive (gauche vs droit),
- Objectif principal du traitement (curatif ou non curatif).

La durée optimale du traitement dans le cas d'une maladie métastatique non résecable et stable, n'est pas encore bien définie. Généralement des schémas intermittents sont proposés aux patients asymptomatiques en cas de stabilité de la maladie, d'une bonne tolérance aux traitements, et en fonction du siège et du volume de la tumeur primitive. La décision du protocole thérapeutique est guidée par l'objectif attendu.

Option non curative : l'objectif est le gain en survie globale et le maintien d'une qualité de vie acceptable.

Option curative : patients avec une maladie oligo-métastatique, un traitement curateur est envisageable, par une

Abstract

Advances in cancer treatment have made the management of metastatic colorectal cancers (mCRC) more personalized based on clinical, radiological and molecular predictive factors; the choice of the treatment regimen on the front line and the possibility of intensifying treatment are guided mainly by the expression of biomarkers. The mutation of the RAS genes is a predictive factor of non-response to the anti EGFR, a mutation of the BRAF V600E gene is probably involved in an anti EGFR resistance mechanism. The location of the primary tumour influences the effectiveness of anti-EGFR. The benefit of immunotherapy appears to be limited to the subgroup of tumours with MSI-H.

>>> Key-words

Colorectal cancer, metastasis, targeted molecular therapies, chemotherapy.

approche multidisciplinaire incluant une chirurgie carcinologique et un traitement médicamenteux personnalisé. Les patients sont éligibles à une résection chirurgicale carcinologique en cas de réponse suffisante sur des métastases hépatiques initialement non résecables, appelée «thérapie de conversion», afin de la distinguer du traitement péri-opératoire, administré aux patients présentant une maladie métastatique hépatique d'emblée résecable. Le taux de réponse objectif (RO) représente le critère principal dans le choix du protocole.

Le modèle « continuum de soins »

La notion de ligne thérapeutique est remplacée par un nouveau concept appelé continuum de soins, qui consiste à utiliser des stratégies individualisées alternant des phases de maintenance et des phases d'intensifications thérapeutiques ⁽¹⁾. L'approche globale en cas de progression dans le cadre du continuum de soins est la suivante :

- Patients non éligibles à un traitement médical (PS mé-

diocre ou comorbidité invalidante), les soins de support exclusifs sont la meilleure option.

- Patients avec un bon PS, traités initialement avec un doublet contenant l'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX), l'irinotécan sera administré en deuxième intention (FOLFIRI ou CAPIRI) ou irinotécan en monothérapie et vice versa.
- Après une première ligne à base d'un doublet de chimiothérapie plus bevacizumab, la poursuite du bevacizumab en deuxième ligne et changement de chimiothérapie chez les patients ayant toléré le traitement est un standard, en particulier si un anti-EGFR n'est pas indiqué (une mutation RAS ou BRAF V600E ou une tumeur primitive à droite quel que soit le statut RAS / BRAF).
- L'affibercept et le ramucirumab sont prescrits en deuxième ligne après une première ligne à base de FOLFOX plus bevacizumab, avec des événements indésirables plus importants.
- Si les anti-EGFR ont été administrés en première ligne en association avec le FOLFOX ou FOLFIRI, un schéma à base de bevacizumab plus chimiothérapie est préconisé. Il n'existe pas de preuves suffisantes pour maintenir un anti-EGFR après une première progression.
- En cas de tumeur RAS et BRAF sauvage, l'utilisation des anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) en deuxième ligne est admise, surtout si intolérance à un traitement à base de bevacizumab en première ligne.
- L'association d'un anti-EGFR avec un anti-VEGF n'est pas autorisée.
- Pour les patients non éligibles à un traitement intensif, une monothérapie par chimiothérapie (irinotécan si le schéma initial était à base d'oxaliplatine), ou par thérapie ciblée exclusive (cetuximab ou de panitumumab) pour les tumeurs RAS et BRAF de type sauvage est une approche raisonnable.
- Une autre option de traitement au stade de progression (de deuxième intention ou au-delà) pour les patients présentant une tumeur avec MSI-H ou un dMMR, est l'immunothérapie avec un inhibiteur de check-point.
- Pour les patients préalablement traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines, d'oxaliplatine et d'irinotécan, en association avec un agent anti-VEGF et (si RAS et BRAF de type sauvage) un agent anti-EGFR, le régofénib en monothérapie ou trifluridine-tipiracil est une option en troisième ligne ou au-delà.
- Après l'échec de toutes les lignes thérapeutiques recommandées, et si le PS est bon et qu'une approche thérapeutique reste justifiée, l'inclusion dans un essai clinique est une option.
- Si un traitement n'est pas disponible ou s'il est refusé, la réutilisation d'un protocole thérapeutique initialement

utilisé dans la séquence de traitement (par exemple, FOLFOX) est une option raisonnable, en particulier si le traitement a été suspendu en raison d'un événement indésirable plutôt que d'une progression de la maladie. Au cours du continuum des soins et après plusieurs lignes, les tumeurs peuvent conserver ou retrouver une sensibilité aux médicaments précédemment utilisés [2].

• Bio marqueurs prédictifs

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) ne doivent être prescrits que chez les patients dont la tumeur est de type RAS sauvage. En cas de mutation BRAF, la probabilité de réponse aux anti-EGFR est faible sans l'addition d'un inhibiteur de BRAF. Il n'existe pas de marqueurs biologiques ou moléculaires prédictifs de réponse aux bevacizumab, ramucirumab et aux cytotoxiques conventionnels [3].

• Stratégie thérapeutique en première ligne

Patients candidats à une thérapie systémique intensive

- Doublets de chimiothérapie versus monothérapie

Le NCCN et l'ESMO recommandent pour les patients éligibles à un traitement intensif, un doublet de chimiothérapie, soit FOLFOX (oxaliplatine associé à la leucovorine (LV) et 5 fluorouracile en perfusion continue et en bolus), ou CAPOX (oxaliplatine associée à la capécitabine), ou FOLFIRI (irinotécan plus LV5FU2 en perfusion continue et en bolus) [1,9]. L'utilisation d'un schéma séquentiel des drogues les plus actives dans le CCRm, a été corrélée à une amélioration de la survie médiane et de la survie globale (SG) dans tous les grands essais de phase III publiés au cours de la dernière décennie. La supériorité des doublets versus monothérapie a été étudiée dans deux essais européens (FOCUS et CAIRO) [4,5]. Dans l'essai FOCUS (fluorouracile, oxaliplatine, CPT-11), les résultats étaient statistiquement significatifs dans le bras doublet (FOLFIRI) versus monothérapie, (16,7 mois contre 13,9 mois). Dans l'étude néerlandaise CAIRO (capécitabine, irinotécan, oxaliplatine), la SG médiane était similaire pour la stratégie séquentielle par rapport à la stratégie de combinaison, bien que la survie sans progression (SSP) fût supérieure avec le traitement d'association.

- Triplet de chimiothérapie versus doublet

Le triplet de chimiothérapie par FOLFOXIRI (irinotécan et oxaliplatine avec 5FU/LV), avec ou sans agent biologique, est recommandé en première ligne et réservé pour les patients ayant un bon PS, pouvant tolérer un traitement intensif et présentant des critères d'agressivité

tumorale (les cancers du côlon droit, BRAF V600e muté, un grand volume tumoral) [6,10]. L'objectif est la conversion pour des patients initialement non résecables. Pour les autres patients atteints de CCRm, le doublet par FOLFOX, CAPOX ou FOLFIRI reste la recommandation de choix selon le NCCN et l'ESMO. Les résultats étaient significativement supérieurs en termes de taux de réponse (critère principal, 66% par rapport à 41%), de conversion pour une chirurgie des métastases hépatiques et de SG (23 mois contre 17 mois) [6,7]. Dans l'étude VOLFI, les résultats préliminaires suggèrent que l'ajout du panitumumab au FOLFOXIRI avait amélioré considérablement le taux de RO (87% à 61%) et le taux de résection secondaire des métastases (conversion de 33%) [8].

- FOLFOX versus FOLFIRI

FOLFOX et FOLFIRI sont deux protocoles validés en première ligne avec une efficacité semblable, l'utilisation du bolus n'est plus indispensable selon les recommandations du NCCN et de l'ESMO. Le choix est souvent basé sur les effets indésirables attendus des drogues suivantes :

- **Irinotécan** : la diarrhée, l'alopécie et l'incidence modérée de neutropénie de grade 3 ou 4. La toxicité n'est pas cumulative et l'irinotécan peut être poursuivi jusqu'à progression de la maladie. Une réduction des doses est nécessaire en cas d'hyperbilirubinémie.
- **Oxaliplatine** : une myélo-suppression sévère peut être évitée avec les schémas modifiés (sans bolus de 5FU) ou avec l'utilisation du CAPOX [12], non délétère chez les patients avec une dysfonction hépatique ou rénale. La neuropathie limitant la dose de l'oxaliplatine, d'apparition tardive, fréquente au-dessus d'une dose cumulée de 680 mg/m² [13]. Chez les patients qui ont reçu de l'oxaliplatine en adjuvant, le protocole FOLFIRI est préférable.

- Capécitabine versus 5FU

Les doublets contenant de la capécitabine (XELOX, CAPOX) constituent une alternative raisonnable au FOLFOX dans le CCRm. Toutefois, les associations de capécitabine et d'irinotécan (XELIRI, CAPIRI) ne peuvent pas être systématiquement recommandées (NCCN et ESMO) en tant que substitut valable de FOLFIRI. Deux études de phase III comparant la capécitabine (1.250 mg / m² deux fois par jour, de J 1 à J 14 tous les 21 jours) par rapport au bolus 5FU/LV de la Mayo Clinic, ont montré des taux de réponse plus élevés en faveur de FOLFIRI, mais aucune différence en SSP et SG [14]. Dans les deux études, il y avait moins de neutropénie, de stomatite, de nausées et d'alopécie dans le bras 5FU, mais un taux plus élevé de syndrome main-pied et d'hyperbilirubinémie avec la capécitabine.

- CAPOX ou XELOX versus FOLFOX

Au moins cinq essais de phase III randomisés ont comparé directement XELOX à FOLFOX en première ou en deuxième ligne dans le CCRm. Aucun n'a montré que XELOX était statistiquement inférieur au FOLFOX en termes de RO, SSP et SG [15,18].

- CAPIRI/XELIRI versus FOLFIRI

La diarrhée est un effet indésirable commun entre la capécitabine et l'irinotécan, ce qui réduit l'avantage d'une association entre les deux médicaments. Des taux plus élevés de diarrhée de grade 3 et 4 avec XELIRI par rapport à FOLFIRI ont été observés dans plusieurs essais. Une méta-analyse de six essais comparants directement XELIRI à FOLFIRI a montré des taux plus élevés de toxicité gastro-intestinale avec XELIRI avec une efficacité similaire [16,17,18,19].

• Patients non éligibles à un traitement intensif

Chez les patients âgés et/ou non éligibles à un traitement intensif, l'utilisation d'une mono chimiothérapie ou d'un protocole modifié avec diminution des doses est recommandée. Dans l'essai multicentrique AVEX, l'association du bevacizumab à la capécitabine avait amélioré significativement la médiane de survie sans progression (9,1 contre 5,1 mois) chez 280 patients atteints de CCRm âgés de 70 ans ou plus. Cependant, les effets indésirables majeurs étaient significativement plus fréquents dans le bras bevacizumab (25 vs 15%) [20]. L'ESMO et NCCN, recommandent d'utiliser une monothérapie à base de fluoropyrimidines, pour les patients non éligibles à un traitement intensif. Le schéma modifié en perfusion continue sans le bolus est recommandé.

• Les limites de la chimiothérapie

Protocole à base d'oxaliplatine

Le protocole FOLFOX plus bevacizumab est très utilisé en première ligne. La toxicité liée à l'oxaliplatine, en particulier la neuropathie, limite la dose et la durée du traitement. Le recours à des pauses thérapeutiques sans oxaliplatine a été testé dans plusieurs essais randomisés pour atténuer le risque de neuropathies. Dans le schéma FOLFOX avec ou sans bevacizumab, un arrêt provisoire de l'oxaliplatine est possible. En cas de réponse thérapeutique, et en l'absence de neuropathie, la poursuite de l'oxaliplatine ou une pose complète de la chimiothérapie sont des options [23].

- Protocole à base d'irinotécan

L'avantage du traitement intermittent avec des schémas à base d'irinotécan n'est pas clair compte tenu de l'absence relative de toxicité cumulative. En outre, les données dis-

ponibles suggèrent des résultats similaires en termes de survie sans progression et survie globale, que le traitement soit administré de manière continue jusqu'à la progression ou toxicité, ou à des intervalles de deux mois sur deux [24].

• Le choix de la thérapie ciblée en première ligne

- Le choix du bevacizumab

Malgré l'absence de facteurs prédictifs d'efficacité du bevacizumab, l'indication d'un protocole contenant cet agent a été approuvée pour les patients CCRm RAS muté (les anti-EGFR non indiqués dans cette situation). L'association du bevacizumab avec l'oxaliplatine semble améliorer la SSP vs chimiothérapie seule [23]. Dans l'essai pivot de Hurwitz (IFL +/- bevacizumab), l'ajout du bevacizumab a amélioré significativement la SSP, la SG et le taux de RO (44,8% vs 34,8%, $p=0,004$) [24]. Cependant, en cas de métastases potentiellement résecables, l'avantage du bevacizumab en première intention reste débattu. Pour les patients atteints de CCRm RAS et BRAF sauvages, les nouvelles données suggèrent que les schémas de première intention avec un anti-EGFR sont plus efficaces en RO chez les patients atteints de CCRm avec un site tumoral primitif dans le côlon gauche.

- Le choix du cetuximab ou panitumumab

Pour les patients qui présentent des CCRm RAS / BRAF de type sauvage et d'une tumeur primitive gauche, les recommandations suggèrent l'adjonction d'un anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) à un protocole de chimiothérapie en première ligne. En cas de tumeur primitive située à droite, l'utilisation d'un anti-EGFR n'est pas conseillée [21]. Les associations de cetuximab ou de panitumumab avec un doublet à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine (FOLFIRI, FOLFOX) sont efficaces en première intention pour les patients CCRm RAS et BRAF sauvages, en particulier si la tumeur primitive est à gauche. Certains patients pouvant tolérer un traitement plus intensif, une association de trois drogues (FOLFOXIRI), associée à un agent anti-EGFR est une option valable. L'association des anti-EGFR avec le bevacizumab n'est pas recommandée par NCCN et ESMO. Aucune différence d'efficacité entre le cetuximab et le panitumumab. Cependant, comparé au cetuximab, le panitumumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé et l'incidence des réactions d'hypersensibilité après perfusion est plus faible.

- Anti-EGFR versus bevacizumab

Le choix entre la thérapie ciblée à associer en première ligne avec une chimiothérapie dépendrait du site de la tumeur primitive qui pourrait être un facteur prédictif. Chez les patients présentant un CCRm RAS et BRAF sauvage, avec un

site primitif à gauche, l'association d'une chimiothérapie et un anti-EGFR est recommandée [21]. Si le protocole intensifié tel que le FOLFOXIRI est choisi en première ligne métastatique, le bevacizumab est plus approprié, même pour les tumeurs primitives du côté gauche, en raison de l'absence de données robustes sur l'association FOLFOXIRI plus anti-EGFR. Pour les patients présentant une tumeur primitive à droite, le bevacizumab est indiqué en association avec une chimiothérapie. En cas de contre-indication majeure au bevacizumab, une chimiothérapie seule est une option thérapeutique valide.

Dans l'essai FIRE-3, randomisé entre FOLFIRI plus bevacizumab vs FOLFIRI plus cetuximab, pour les patients KRAS et NRAS sauvages, les taux de RO, étaient significativement plus élevés dans le bras cetuximab (72% contre 56%). La SG médiane était significativement plus longue avec le cetuximab (33 mois contre 25 mois), mais la SSP médiane était presque identique (10,3 mois contre 10,2 mois) [22]. Dans une analyse de sous-groupe, le bénéfice du cetuximab comparé au bevacizumab a été limité aux patients avec une tumeur primitive du côté gauche (SG médiane de 38 mois versus 28 mois), tandis que pour les tumeurs du côté droit, le bevacizumab était meilleur (SG médiane de 23 versus 18,3 mois) [23].

Dans l'étude CALGB / SWOG 80405, évaluant cetuximab vs bevacizumab en association avec FOLFIRI ou FOLFOX chez des patients KRAS exon 2 sauvage. La médiane de SG était similaire (30 mois vs 29 mois pour le cetuximab et le bevacizumab), de même que la SSP [24]. Sur une analyse rétrospective, des patients RAS sauvage, la médiane de survie était supérieure dans le bras cetuximab avec tumeur primitive du côté gauche (médiane 39 mois), alors que le bevacizumab était supérieur au cetuximab, cas de tumeurs primitives à droite (médiane 29 mois contre 13 mois) [25]. Les anti-EGFR étaient plus efficaces lorsque la tumeur primitive était à gauche (hazard ratio [HR] 0,71 ; IC 95% 0,58-0,85). Le bevacizumab était plus efficace chez les patients présentant des tumeurs du côté droit (HR 1,3 ; IC à 95% de 0,979 à 1,74) [26,27].

Stratégie de Maintenance

La toxicité cumulative et limitante des chimiothérapies, impose parfois en cas de RO ou stabilité tumorale, le recours à une stratégie de maintenance, avec un bénéfice en qualité de vie pour les patients. Les médicaments choisis pour la maintenance dépendent du protocole utilisé en première ligne. Les agents étudiés dans la lit-

térature sont le 5-FU en monothérapie, le cetuximab en monothérapie, le bevacizumab en monothérapie ou en combinaison avec le 5 FU, et le panitumumab en association avec le 5 FU.

• Maintenance par chimiothérapie

Le concept du traitement d'entretien a été étudié dans l'essai OPTIMOX1, après une phase d'induction par FOLFOX, une monothérapie était instaurée, la réintroduction du traitement initial était autorisée. Cette stratégie a prouvé son efficacité et sa tolérance. L'ajout du bevacizumab à la stratégie OPTIMOX a été évalué dans l'étude CONCEPT avec des résultats en faveur du traitement d'entretien.

• Maintenance par une thérapie ciblée

L'essai néerlandais CAIRO3, avait testé la capécitabine et le bevacizumab en maintenance, les patients présentant une maladie stable ou en réponse thérapeutique étaient randomisés pour recevoir la capécitabine 625 mg/m², deux fois par jour en continu, plus bevacizumab (7,5 mg/kg/j), versus une observation. Le critère d'évaluation principal était la deuxième SSP (PFS2), calculée à partir du moment de la randomisation. Le traitement d'entretien était associé à une PFS2 significativement plus longue (11,7 mois contre 8,5 mois, HR 0,67 ; p<0,0001) et une tendance à l'amélioration de la SG était également observée (médiane 21,6 mois ; 18,1 mois ; HR 0,89 ; p=0,22) [28].

- Maintenance par un inhibiteur de l'EGFR

Les patients traités initialement par un anti-EGFR associé à une chimiothérapie, peuvent bénéficier d'une stratégie de maintenance après une réponse ou stabilité de la maladie métastatique. Le cetuximab sera administré en monothérapie, alors que le panitumumab devra être associé à une fluoropyrimidines (5FU).

- Dans l'essai de phase II (MACRO-2), les patients ont été randomisés pour recevoir FOLFOX plus cetuximab ou cetuximab seul après quatre cures de FOLFOX plus cetuximab. La maintenance par cetuximab seul n'était pas inférieure à la combinaison FOLFOX plus cetuximab, avec une SSP de 9 mois (60% contre 72%, [HR] 0,60, IC 95% 0,31-1,15) [29].

- Les résultats obtenus avec le panitumumab seul étaient inférieurs au traitement d'entretien avec FU / LV plus panitumumab après quatre mois de traitement d'induction avec FOLFOX plus panitumumab dans le cadre de l'essai VALENTINO de phase II de non infériorité. La SSP à dix mois était inférieure avec le panitumumab seul (49% par rapport à 60%) [30].

Stratégie STOP and GO

Une approche différente a été testée dans ces essais, après six cycles de bevacizumab et de XELOX, 123 patients ont été randomisés entre poursuite ou interruption de l'oxaliplatine en gardant une maintenance avec bevacizumab plus capécitabine jusqu'à progression [29]. La SSP médiane était significativement meilleure dans le groupe bevacizumab plus capécitabine en maintenance (11 versus 8,3 mois), avec moins de diarrhée de grade 3 ou 4 (3,3 versus 11,3%), de syndrome mains-pieds (1,6 versus 3,2%) et de neuropathie (1,6 contre 8,1%).

Approche thérapeutique après progression

La poursuite du bevacizumab associé à un protocole de chimiothérapie de deuxième ligne à base de fluoropyrimidines peut être considérée comme une approche standard, en particulier si un agent anti-EGFR est contre-indiqué (en cas de RAS ou BRAF muté). L'autre option pour les patients traités initialement avec FOLFOX plus bevacizumab, est FOLFIRI avec aflibercept par voie intraveineuse ou Ramucirumab.

Si le bevacizumab, l'Aflibercept ou le Ramucirumab sont utilisés en deuxième ligne dans le CCRm RAS et BRAF sauvages, l'adjonction d'un anticorps monoclonal ciblant l'EGFR n'est pas indiquée (grade 2B). Dans le CCRm RAS et BRAF sauvages, initialement traitées par cetuximab ou panitumumab en association avec FOLFOX ou FOLFIRI, l'utilisation du bevacizumab plus un doublet de chimiothérapie (XELOX, si initialement traité par FOLFIRI), est une alternative qui a prouvé sa supériorité dans quelques essais. Pour les patients non éligibles à un traitement intensif, un traitement séquentiel en monothérapie constitue une approche raisonnable (irinotécan en monothérapie si le schéma initial était à base d'oxaliplatine), cetuximab ou panitumumab en monothérapie (pour les tumeurs RAS et BRAF sauvage) Les soins de support exclusifs sont également une option pour les patients non éligibles à un traitement spécifique.

• Les patients RAS sauvage non traités par un anti-EGFR en première ligne

La plupart des patients initialement traités par FOLFOX ou par XELOX, recevront en deuxième ligne FOLFIRI, et inversement les patients initialement traités par FOLFIRI, recevront FOLFOX ou XELOX en deuxième ligne [32]. En cas de traitement en première ligne d'un CCRm RAS sauvage, par un protocole à base d'oxaliplatine et

bevacizumab, l'utilisation d'un anti EGFR en deuxième ligne est valide.

Une autre alternative, consiste à poursuivre le traitement par bevacizumab avec un changement du protocole de chimiothérapie, des études ont confirmé la supériorité de cette approche.

Deux essais randomisés ont testé l'activité du cetuximab ou du panitumumab avec le FOLFIRI en deuxième ligne après l'échec du FOLFOX avec ou sans bevacizumab.

- Dans le grand essai EPIC (cetuximab plus irinotécan), des patients atteints de CCRm exprimant l'EGFR mais sans sélection du RAS, et ayant progressé sous FOLFOX, ont été randomisés pour recevoir l'irinotécan seul, avec ou sans cetuximab.

L'ajout du cetuximab a quadruplé le taux de réponse (16% versus 4%), a prolongé significativement la SSP (4 mois contre 2,6 mois) et, malgré la fréquence plus élevée d'effets indésirables, était associé à une meilleure qualité de vie ^[33].

- Dans un autre essai randomisé, le panitumumab plus FOLFIRI versus FOLFIRI seul, après progression à la première ligne, a montré, dans le groupe de tumeur KRAS sauvage), une amélioration significative du taux de réponse (35% contre 10%) et de la SSP médiane (5,9 mois contre 3,9 mois) ^[34].

Le choix de l'utilisation du bevacizumab ou d'un anti-EGFR en deuxième ligne en cas de RAS sauvage, traités initialement par un schéma contenant le bevacizumab a été étudié dans l'essai PRODIGE 18 ^[35]. La poursuite du traitement par bevacizumab était associée à une médiane de SSP et une SG supérieure mais non statistiquement significative par rapport au cetuximab plus une chimiothérapie. Cependant, les preuves sont insuffisantes pour tirer des conclusions de ces données, et le bevacizumab ou un agent anti-EGFR sont acceptables. Concernant le siège de la tumeur primitive, l'extrapolation des données de la première ligne n'a pas été étudiée en deuxième ligne. Néanmoins, la poursuite du bevacizumab semble plus logique par rapport à un anticorps anti-EGFR pour les tumeurs du côté droit.

Le maintien d'un agent anti-EGFR après progression n'est pas recommandé. Il existe très peu de données sur l'efficacité d'une deuxième ligne par un agent anti-EGFR. Un seul essai de phase II a randomisé des patients atteints de CCRm RAS sauvage initialement traités par FOLFIRI plus cetuximab pour recevoir FOLFOX avec ou sans cetuximab. Il y avait une amélioration statistiquement significative de la SSP lorsque l'analyse était limitée aux patients RAS sauvage (médiane de 6,9 mois

contre 5,3 mois), mais la différence de SG n'était pas statistiquement significative (médiane de 23,7 mois contre 19,8 mois).

Les résultats des études concernant l'utilisation du panitumumab après progression sous cetuximab reste controversés. Un mode d'action similaire pourrait expliquer l'existence d'une résistance croisée. Dans le premier essai, 26 patients atteints de CCRm KRAS sauvage ont reçu panitumumab après progression sous cetuximab plus irinotécan. Une réponse partielle a été obtenue chez trois patients (12%) et sept patients (27%) avaient une maladie stable. Par contre, dans un deuxième essai sur 20 patients atteints de CCRm KRAS sauvage traités par cetuximab, aucun patient n'a répondu, bien que 45% aient une maladie stable.

Dans les CCRm RAS et BRAF sauvages, initialement traités par cetuximab ou panitumumab plus FOLFOX ou FOLFIRI, les patients recevront bevacizumab en deuxième ligne en association avec un doublet de chimiothérapie, en absence de contre-indications. Le traitement par chimiothérapie cytotoxique seule est une autre option.

Pour les patients atteints de CCRm RAS sauvage et BRAF V600E muté, qui ont progressé après une première ligne, l'association du cetuximab plus encorafénib (anti-BRAF) et binimétinib (anti-MEK) est une nouvelle recommandation et constitue le nouveau standard en deuxième ligne dans la prise en charge des CCRm BRAF mutés V600E ^[36,37]. Le cetuximab, le vemurafenib et l'irinotécan sont une autre option.

Immunothérapie

Les patients présentant des tumeurs CCRm avec une instabilité microsatellites ou déficit de réparation de l'ADN (MSI-H ou dMMR) peuvent bénéficier d'une immunothérapie par un inhibiteur de check-point ciblant le récepteur de la mort programmée-1 (PD-1) ou son ligand PD-L1 (pembrolizumab ou le nivolumab), ou l'association de nivolumab et d'ipilimumab (un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène 4 cytotoxique des lymphocytes T (CTLA-4)) ^[38]. Les taux de RO avec ces deux inhibiteurs de PD-1 sont de 30 à 50% et certaines réponses sont durables. Les deux médicaments ont été approuvés par la FDA pour cette indication et le choix d'un agent sur l'autre est empirique. Les patients dont la maladie progresse sous l'un de ces médicaments ne doivent pas recevoir l'autre.

L'association du nivolumab à l'ipilimumab : bien qu'il n'y ait pas d'essais randomisés comparant directement la bi-thérapie à la monothérapie avec soit le nivolumab, soit le

pembrolizumab seul, les comparaisons indirectes de l'essai CheckMate 142 suggèrent que l'immunothérapie combinée améliore l'efficacité par rapport à la monothérapie anti-PD-1 et présente un rapport bénéfice/risque favorable. La combinaison a été approuvée par la FDA aux États-Unis pour les patients atteints de CCRm MSI-H ou dMMR qui ont progressé malgré d'autres traitements.

Troisième ligne

En troisième ligne de traitement, les patients atteints de CCRm ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines, d'oxaliplatine et d'irinotécan, associé à un agent anti-VEGF et (si RAS et BRAF sauvage) un agent anti-EGFR, le régofénib ou trifluridine-tipiracil sont recommandés (Grade 2B). Si le régofénib est choisi, l'instauration du traitement devra être progressive avec 80 mg par jour au lieu de 160 mg (la dose approuvée), en augmentant la dose chaque semaine en l'absence de toxicité et en prenant 160 mg par jour pendant 21 jours par cycle de 28 jours^[39].

Nouvelles cibles thérapeutiques

Après l'échec de tous les agents et combinaisons conventionnelles, si le statut de performance est adéquat et qu'une approche thérapeutique dirigée contre la tumeur est toujours justifiée, l'inclusion dans un essai de phase I ou II semble la meilleure option.

Le recours aux plateformes de génotypage, permettra de découvrir d'éventuelles mutations potentiellement cible à de nouveaux traitements de même que la surexpression de certains gènes comme l'HER2 récemment identifié comme facteur prédictif de réponse aux anti-HER2, ouvrant le champ à une nouvelle approche thérapeutique sans recours aux chimiothérapies classiques^[40].

Autres options

La réutilisation d'un schéma thérapeutique initialement utilisé dans la séquence thérapeutique (par exemple, FOLFOX) est une option raisonnable, en particulier si le protocole thérapeutique initial a été suspendu pour effets indésirables et non à cause d'une progression de la maladie. Au cours de la phase souvent longue du traitement séquentiel, les tumeurs peuvent conserver ou regagner une sensibilité aux médicaments précédemment utilisés, y compris aux agents anti-EGFR.

Conclusion

En présence d'une maladie métastatique non résécable, le choix du traitement devra s'orienter vers un protocole adapté pour assurer un continuum de soins, et afin de

contrôler la maladie avec une qualité de vie acceptable. En présence d'une maladie non résécable mais limitée au foie, une conversion pourrait être obtenue avec un des protocoles thérapeutiques responsable d'une réponse objective rapide et profonde. La notion de continuum des soins semble adaptée en situation de métastases non résécables, l'impact sur la survie dépend non seulement de la première ligne ou du choix de la thérapie ciblée, mais aussi par la séquence thérapeutique.

Date de soumission

12 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3099.
2. Van Dijk E, Biesma HD, Cordes M, et al. Loss of Chromosome 18q11.2-q12.1 Is Predictive for Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Bevacizumab. *J Clin Oncol* 2018; 36:2052.
3. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, 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.
4. Koopman M, Antonini NF, Douma J, 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.
5. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:21.
6. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16:1306.
7. Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F. TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. *BMC Cancer*. 2017 Jun 9;17(1):408. doi: 10.1186/s12885-017-3360-z.
8. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab as First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019; JCO1901340
9. Quenet F, Elias D, Lise, Roca L. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl. LBA3503 *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 18_suppl.
10. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metasta-

tic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94:798.

11. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016; 27:1539.

12. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5727.

13. Green E, Sargent DJ, Goldberg RM, Grothey A. Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in Intergroup trial N9741 (abstract). Data presented at the 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Hollywood, Florida, January 28, 2005.

14. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, 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.

15. Rothenberg ML, Navarro M, Butts C, 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) (Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:171s.

16. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.

17. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008; 26:2118.

18. Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer* 2012;106 :453.

19. Guo Y, Shi M, Shen X, et al. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13:110.

20. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1077.

21. Battaglin F, Schirripa M, Buggin F. The PANDA study: a randomized phase II study of first-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS and BRAF wild-type elderly metastatic colorectal cancer patients. *BMC Cancer* volume 18, Article number: 98 (2018)

22. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s000lbl.pdf (Accessed on July 09, 2019).

23. 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.

24. 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.

25. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an

open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1077.

26. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumour Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* 2018; 24:1062.

27. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1426.

28. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumour Location in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* 2016.

29. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined with Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients with KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:2392.

30. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer* 2018; 101:263.

31. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Maintenance Therapy with Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019.

32. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 :229.

33. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2311.

34. 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.

35. Hirt S, Borg C, Bertaut A, et al. Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 –UNICANCER GI). *J Clin Oncol* 34, 2016 (Accessed on July 28, 2016).

36. Taberno J, et al. - ESMO® 2019 - Abs #LBA32

37. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381 :303.

38. Latham A, Srinivasan P, Kemei Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated with the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:286.

39. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381 :303.

40. Sartone Bianchi A et al. *Lancet Oncol* 2016