



Place du traitement d'entretien et de la pause thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique

 **Pascal ARTRU**

 Hôpital privé Jean mermoz 55 avenue Mermoz 69008 Lyon
 dr.artu@wanadoo.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir identifier les patients éligibles à un traitement d'entretien ou à une pause thérapeutique
- Connaître les différents schémas des traitements d'entretien
- Connaître le rythme de surveillance pendant la pause thérapeutique
- Connaître les indications de reprise de la chimiothérapie

LIENS D'INTÉRÊT

Roche, Servier, Amgen, Pierre Fabre, Bayer, Baxter, Sanofi

MOTS-CLÉS

Induction. Entretien, Pause thérapeutique

ABRÉVIATIONS

CCRM cancer colorectal métastatique
 SSP survie sans progression
 SG survie globale
 HR hazard ratio
 IC intervalle de confiance
 NS non significatif

Introduction

En cette deuxième décennie du XXI^e siècle, la médiane de survie globale des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRM) est supérieure à 30 mois dans les derniers essais randomisés, voire plus de 40 mois pour des populations sélectionnées. Sachant que la majorité des patients ne pourra être candidate à une chirurgie des métastases, seule voie de guérison, la qualité de vie des patients sous chimiothérapie paraît un enjeu prioritaire. Le maintien d'une polychimiothérapie pendant toute cette période de survie semble impossible, en raison de la lassitude physique et psychologique des patients, mais aussi en raison du risque d'apparition de toxicités cumulatives et peut-être d'un risque de développement plus rapide de résistance aux traitements. Un allègement thérapeutique (dit traitement d'entretien ou de maintenance), après une chimiothérapie d'induction ayant permis le contrôle de la maladie, s'impose donc comme une priorité à intégrer dans nos stratégies thérapeutiques, le *graal* de la pause thérapeutique sans détriment de survie devant être envisagé dès que les conditions le permettent.

Nous avons réalisé une revue récente des essais thérapeutiques publiés sur cette thématique de façon à essayer de dégager des critères de choix thérapeutique pour nos patients.

Traitement d'entretien ou pause avec l'oxaliplatine

La neurotoxicité cumulative de l'oxaliplatine, imposant souvent l'arrêt de ce médicament avant tout échappement thérapeutique, a conduit à proposer des essais stratégiques de type «*stop and go*» avec l'oxaliplatine, c'est-à-dire intégrant des temps de chimiothérapie avec, puis sans oxaliplatine afin d'optimiser l'efficacité de cette molécule tout en limitant sa neurotoxicité.

- Le premier a été l'essai OPTIMOX 1 qui randomisait en première ligne de traitement de patients atteints de CCRM, une chimiothérapie par FOLFOX 4 jusqu'à progression ou toxicité *versus* un bras expérimental dit OPTIMOX comprenant une phase d'induction avec 6 cures de FOLFOX 7 puis un traitement d'entretien par LV5FU2 pendant 3 mois puis une réintroduction du FOLFOX (1) lors de la progression. L'absence de différence de survie globale (19,3 mois *versus* 21,2 mois ; $p=0,49$) et de survie sans progression (9,0 mois *versus* 8,7 mois ; $p=0,47$), ainsi qu'un meilleur profil de tolérance dans le bras OPTIMOX validait pour la première fois une stratégie on/off ou «*stop and go*» avec l'oxaliplatine.

- Cet essai a été reproduit quelques années plus tard aux USA avec l'étude CONCEPT (rajoutant du bevacizumab dans les deux bras) qui a abouti aux mêmes conclusions. Pour mémoire, ce dernier essai a démontré au passage l'inutilité d'un traitement par perfusion de calcium et magnésium en prévention de la toxicité neurologique de l'oxaliplatine (2).

▪ L'essai OPTIMOX 2, de plus petite taille, a voulu alors comparer un traitement de type OPTIMOX 1 à une chimiothérapie d'induction par FOLFOX pendant 6 cycles suivie d'une pause thérapeutique complète prédéfinie (quelle que soit la réponse au traitement d'induction) puis d'une reprise de chimiothérapie par FOLFOX en cas de progression significative (3). Cet essai a trouvé un effet délétère de la pause complète avec un temps de contrôle de la maladie significativement inférieur dans ce bras (9,2 *versus* 13,1 mois ; $p = 0,046$) ; la survie globale était également inférieure à celle du bras avec traitement d'entretien par 5-FU (19,5 mois *versus* 23,8 mois ; $p = 0,42$).

Une analyse conjointe des 184 patients ayant eu une pause thérapeutique complète de plus de 3 mois parmi les 822 patients inclus dans les deux essais OPTIMOX 1 et 2 a montré qu'une telle pause était tout de même possible sans minorer la survie mais uniquement chez les patients ayant reçu déjà 6 mois de chimiothérapie et ayant normalisé leur ACE durant les 3 premiers mois de traitement, et avec une réponse ou une stabilité sous chimiothérapie (4).

▪ Toujours avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (associée à du 5-fluorouracile (5-FU) ou à de la capecitabine), le vaste essai de phase III anglais COIN a également évalué une chimiothérapie continue *versus* un traitement intermittent, avec arrêt de l'oxaliplatine après 12 semaines chez les patients bien contrôlés et reprise de l'oxaliplatine au moment de la progression. Bien que la non-infériorité de ce bras expérimental n'ait pu être démontrée en ce qui concerne la survie globale (15,8 mois *vs* 14,4 mois ; *Hazard Ratio* (HR) : 1,084, IC80 % : 1,008-1,165), une analyse de sous-groupes pré-planifiée a suggéré que les patients avec un taux de plaquettes élevé ($> 400\ 000/\text{mm}^3$) à l'inclusion avaient un mauvais pronostic en cas de traitement intermittent et devaient, par conséquent, recevoir un traitement en continu (5).

La principale critique pouvant être formulée à l'encontre des essais français et anglais est l'existence d'une randomisation à l'initiation de la chimiothérapie, avec attribution du traitement d'entretien (OPTIMOX 1) ou de la pause thérapeutique complète (OPTIMOX 2, COIN), quelle que soit la réponse à la chimiothérapie d'induction. Ainsi, des patients progressifs sous chimiothé-

rapie d'induction pouvaient avoir un allègement du traitement, aux conséquences délétères compte tenu de leur mauvais pronostic. Par la suite, la plupart des essais stratégiques ne randomiseront la question d'un traitement d'entretien ou d'une pause qu'après une période de chimiothérapie initiale et en ne sélectionnant que les patients répondeurs ou stables sous ce traitement.

▪ Enfin plus récemment, une étude chinoise a randomisé après un traitement d'induction par XELOX ou FOLFOX de 18 à 24 semaines un traitement d'entretien par capécitabine seule *versus* pas de traitement. L'étude, qui a inclus 274 patients, confirmait le bénéfice du traitement d'entretien en matière de survie sans progression (objectif principal, 6,4 mois *vs* 3,4 mois HR 0.54, $p < 0,001$) et avec une tendance à l'amélioration de la survie globale (25,6 *versus* 23,3 mois, HR 0,85, $p = 0,22$) (6).

Pause thérapeutique avec l'irinotecan

Avant l'ère des thérapies ciblées, une seule étude randomisée a exploré une stratégie intégrant la pause thérapeutique avec une chimiothérapie à base d'irinotecan. Il s'agissait d'une phase III italienne comparant chez 337 patients un traitement continu par LV5FU2-irinotecan au même traitement réalisé de manière séquentielle et alternant avec une pause thérapeutique complète tous les deux mois (deux mois de traitement/deux mois de pause/deux mois de traitement...). Les résultats ne montraient pas de différence de survie globale (18 mois pour le traitement continu *versus* 17 mois en séquentiel ; HR : 0,88; IC95 % : 0,69-1,14) (7).

En revanche, aucun essai n'a étudié l'intérêt d'un traitement d'entretien par du 5-FU après traitement d'induction associant 5-FU et irinotecan.

Traitement d'entretien ou pause avec le bevacizumab

L'avènement de l'association FOLFOX-bevacizumab comme chimiothérapie de première ligne de référence aux

États-Unis ont suscité de nombreux essais évaluant l'intérêt d'un traitement d'entretien ou d'une pause thérapeutique complète en intégrant cet agent antiangiogénique. Ceci paraissait d'autant plus justifié que le bevacizumab se prête aisément à des schémas de maintenance avec possibilité d'injections espacées (7,5 mg/kg IV tous les 21 jours) et que ses principales toxicités se dévoilent essentiellement durant les 3 premiers mois de traitement et ne concernent donc pas la phase d'entretien. À ce jour, 7 essais randomisés évaluant un traitement de maintenance comportant du bevacizumab ont été présentés en congrès ou ont été publiés.

Traitement d'entretien par bevacizumab en monothérapie

Actuellement quatre études de phase III (7-10) ont évalué le bevacizumab en monothérapie comme traitement d'entretien (**tableau 1**).

▪ La plus ancienne est l'étude espagnole MACRO (8). Après une période d'induction par 6 cycles de Xelox-bevacizumab, 480 patients étaient randomisés entre la poursuite de la même chimiothérapie ou un traitement d'entretien par bevacizumab seul. L'objectif principal était de montrer une non-infériorité du bras bevacizumab seul pour ce qui est de la survie sans progression. L'étude ne permettait pas de conclure à une non-infériorité formelle (intervalle de confiance trop large) mais excluait une différence de survie sans progression supérieure à 3 semaines et donnait donc un signal positif en faveur de la monothérapie par bevacizumab en tant que traitement de maintenance. Toutefois, le schéma de l'étude n'est pas exempt de critique car il aurait été souhaitable de comparer le bevacizumab à un deuxième bras contrôle sans aucun traitement (pause complète) afin de démontrer l'intérêt de l'agent antiangiogénique en entretien.

▪ Une étude suisse a voulu ensuite démontrer la non-infériorité d'une pause complète par rapport à un entretien par bevacizumab en monothérapie chez les patients stabilisés ou répondeurs après une période d'induction de 4 à 6 mois par une chimiothérapie combinée au bevacizumab (9). L'essai, dont l'objectif principal était le temps à progression, était négatif car en faveur du

Tableau 1 : Tableau des essais de phase III avec bevacizumab monothérapie en entretien

Réf	Phase III	n	design	Objectif principal	CT d'induction	Résultat
8.	MACRO	480	Bev. Vs. Poursuite CT	SSP (non inf)	XELOX X 6	± HR1,10 IC95 [0,89-1,35]
9.	SAKK	262	Pause vs. Bev	SSP (non inf)	CT + Bev 4-6 mois	NEG HR0,74 IC95 [0,58-0,96]
10.	AIO 0207	840 → 473	Pause (A) vs. Bev (B) vs. CT + Bev (C)	Temps Jusqu'à Échec de la stratégie (non inf)	5FU Ox + Bev 24 sem	B vs. C : HS 1,02 (NS) A vs C : HR 1,27 (p=0,05)
11.	PRODIGE 9	494	Bev vs. Pause	Temps de contrôle de la maladie	FOLFIRI + Bev X12	NEG HR 0,98 (NS)

CT: chimiothérapie, vs: versus, Bev: bevacizumab

bevacizumab (2,9 mois pour la pause versus 4,1 mois pour le bevacizumab ; HR : 0,74 ; IC95 % : 0,58-0,96) mais les auteurs ont souligné l'absence de gain de survie globale significatif dans le bras traitement d'entretien contenant l'antiangiogénique (25,1 mois versus 22,8 pour le bras pause ; p= 0,2) et le coût important engendré par la poursuite du bras avec cette thérapie ciblée.

- L'étude allemande plus récente, AIO 0207, a répondu aux critiques de l'essai MACRO qui ne comprenait pas de bras contrôle sans chimiothérapie et a proposé un *design* à 3 bras : après 24 semaines d'induction par un traitement de type 5FU-oxaliplatine-bevacizumab, 473 patients étaient randomisés entre un traitement d'entretien par 5FU-bevacizumab ou bevacizumab seul ou une pause thérapeutique complète, avec réintroduction de la chimiothérapie initiale à progression (10). L'objectif principal était de démontrer une non-infériorité quant au temps jusqu'à échec de la stratégie après réintroduction de la chimiothérapie complète à base d'oxaliplatine entre le bras pause, le bras bevacizumab et comme standard désigné, le bras 5FU-bevacizumab. Cet essai n'a, de nouveau, pas atteint son objectif pour ce qui concerne la pause thérapeutique qui s'est révélée inférieure au 5FU-bevacizumab en ce qui concerne le temps jusqu'à échec de la stratégie et de survie sans progression sous traitement d'entretien (**tableau 1**). Il existait toutefois une non-infériorité du bevacizumab seul versus le traitement d'entretien combiné, mais qui n'était pas cliniquement très pertinente. Il faut signaler cependant un

faible taux de réintroduction de la chimiothérapie à base d'oxaliplatine après traitement d'entretien (37 %), et notamment un taux de réintroduction significativement inférieur dans le bras 5FU-bevacizumab (21 %) par rapport aux bras bevacizumab (43 %) et pause complète (45 %). Ceci a pu défavoriser les patients ayant reçu le traitement d'entretien combiné. Au final, aucun bénéfice de survie globale ne se dégageait en faveur d'un des trois bras (survie médiane aux alentours de 23 mois).

- Enfin les groupes coopérateurs français ont publié l'année dernière les résultats de l'étude PRODIGE 9 (11). Après une chimiothérapie initiale par 12 cures de FOLFIRI-bevacizumab et uniquement en cas de réponse ou stabilité sous traitement. la randomisation des 491 patients s'est faite entre un traitement d'entretien par bevacizumab ou une pause complète, avec réintroduction de la chimiothérapie complète initiale à progression dans les deux bras. L'objectif principal était, comme dans l'essai allemand, le temps de contrôle de la maladie avec une hypothèse de supériorité du bras entretien par rapport à la pause. Au final, l'essai est négatif, les temps de contrôle de la maladie étant largement supérieurs aux estimations initiales (15 mois dans les deux bras). De même les survies sans progression étaient très similaires (9,2 mois versus 8,9mois respectivement pour le bras entretien versus pause) comme les survies globales (27,6 versus 28,5 mois). Pour mémoire, cet essai pourrait pour la première fois valider le concept de réintroduction de l'irinotecan dans cette pathologie.

Au total, aucun de ces essais n'a permis de montrer de façon formelle l'intérêt d'un traitement d'entretien par bevacizumab en monothérapie.

Traitement d'entretien par bevacizumab en combinaison

Outre l'étude allemande, deux autres études de phase III ont évalué l'intérêt du bevacizumab en combinaison avec une chimiothérapie en guise de traitement d'entretien.

- La plus applicable aux pratiques actuelles est l'étude hollandaise CAIRO3 (12). Cet essai a randomisé près de 600 patients répondeurs ou stables après 4 mois de chimiothérapie (6 cycles de CAPOX-bevacizumab) entre un traitement d'entretien par capécitabine-bevacizumab (avec un schéma original de capécitabine en continu à la dose de 625 mg/m² 2 fois par jour) et une pause complète, avec réintroduction de la chimiothérapie initiale au moment de la progression dans les deux bras. L'objectif principal correspondait à l'équivalence du temps jusqu'à échec de la stratégie entre les deux bras. Il existait un gain net en termes de temps jusqu'à échec de la stratégie, mais également en termes de survie sans progression en faveur du bras d'entretien, avec une tendance non significative à une augmentation de la survie globale (**tableau 1**). Dans cet essai CAIRO 3 étaient également analysées les médianes de survie globale en fonction du type de réponse au traitement d'induction. De façon attendue, les meilleures survies étaient obtenues en cas de réponse tumorale objective au traitement

Tableau 2 : Tableau des essais de phase III avec bevacizumab + autre en entretien

Réf	Phase III	n	design	Objectif principal	CT d'induction	Résultat
12.	CAIRO 3	538	CT + Bev. Vs. pause	Temps jusqu'à échec stratégie (supériorité)	XELOX + Bev X 6	+ HR 0,67 P<0,0001
10.	AIO 0207	840 → 473	Pause (A) vs. Bev (B) vs. CT + Bev (C)	Temps Jusqu'à échec de la stratégie (non inf)	5FU Ox + Bev 24 sem	B vs. C : HR 1,02 (NS) A vs C : HR 1,27 (p=0,05)
13.	DREAM	700 → 452	Bev + erlotinib vs. Bev	SSP	CT + Bev	+ HR 0,77 (p=0,012)

d'induction (versus les patients justes stabilisés sous induction), en cas de métastases métachrones et, en cas de lésions métastatiques synchrones, chez les patients ayant une tumeur primitive colorectale réséquée.

- L'essai DREAM a randomisé, quant à lui, 452 patients contrôlés par une chimiothérapie d'induction à base de bevacizumab (Folfox, Xelox ou Folfiri) entre un traitement d'entretien associant bevacizumab et erlotinib (inhibiteur oral de tyrosine kinase du récepteur de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)) et un traitement d'entretien par du bevacizumab seul (13). L'essai était positif pour son objectif principal, la survie sans progression, et l'était également en survie globale de la maintenance avec les deux thérapies ciblées (**tableau 2**). Toutefois, l'erlotinib ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du CCRM, les conclusions de l'essai ne sont pas adaptables à notre pratique quotidienne.

Traitement d'entretien ou pause avec les anticorps anti-EGFR

Il n'existe actuellement aucune étude randomisée de phase III évaluant l'intérêt potentiel d'un traitement d'entretien intégrant un anticorps anti-EGFR. Cette problématique suscite pourtant des interrogations quotidiennes en cas de choix initial d'une chimiothérapie avec anticorps anti-EGFR chez les patients ayant une tumeur RAS non muté. Plusieurs études de phase II randomisées sont disponibles avec les deux anticorps monoclonaux commercialisés.

Essais avec le cetuximab

- La première est l'essai britannique COIN B qui, sur un faible effectif de 169 patients avec tumeur KRAS exon 2 sauvage et après une chimiothérapie d'induction par FOLFOX-cetuximab de 12 semaines, a comparé une stratégie de pause complète à un traitement d'entretien par cetuximab seul. Une réintroduction de la chimiothérapie combinée complète était effectuée en cas de progression tumorale selon les critères RECIST (malades évalués toutes les 6 semaines durant la pause) (14). Cette étude suggère la supériorité du traitement d'entretien par cetuximab par rapport à la pause complète en ce qui concerne la survie jusqu'à échec du traitement (14,3 mois versus 12,2 mois), la survie sans progression (5,8 mois versus 3,1 mois) et la survie globale (22,2 mois versus 16,8 mois). Le temps sans chimiothérapie cytotoxique dans les 6 premiers mois était également plus long chez les patients avec traitement d'entretien.

- Plus récemment l'essai espagnol MACRO2, ayant inclus 193 patients (KRAS exon 2 sauvage), a comparé, après un traitement initial par 8 cycles de FOLFOX-cetuximab, et avec une randomisation 2 sur 1, le cetuximab seul en entretien ou la poursuite de la chimiothérapie complète (15). L'objectif principal était de démontrer une absence de différence de plus de 15 % du taux de survivants sans progression à 9 mois en défaveur du bras cetuximab seul. L'étude était positive avec des résultats non statistiquement différents entre les deux bras sur tous les critères de jugement, à savoir le taux de patients sans progression à 9 mois (63,6 % versus 71,9 % ; p= 0,25), la survie sans progression (médiane de 8,9 mois versus 9,8 mois ; p= 0,09) et la survie globale médiane (médiane de 23,6 versus 22,2 mois ; p= 0,54). Ces résultats nécessitent bien sûr d'être

confirmés par une étude de phase III mais sont un signal fort en faveur du traitement d'entretien par cetuximab.

- En France, l'essai TIME (PRODIGE 28) évalue dans une population RAS sauvage, et après chimiothérapie d'induction par 8 cycles de FOLFIRI-cetuximab, un traitement d'entretien par cetuximab seul face à une pause thérapeutique. Les inclusions sont désormais terminées.

Essais avec le panitumumab

- Début 2018 à l'ASCO GI avaient été présentés les résultats de SAPPHIRE qui viennent d'être publiés (16). Cette étude, peu originale dans son concept mais inédite avec ce protocole, a clairement démontré qu'après 3 mois de traitement d'induction par FOLFOX-panitumumab en première ligne pour des patients atteints de CCRM RAS sauvage, la poursuite du même traitement n'apportait rien en termes de survie sans progression par rapport au passage à un traitement d'entretien par LV5FU2-panitumumab.

- L'essai VALENTINO était une phase II multicentrique italienne visant à évaluer si chez des patients atteints de CCRM RAS sauvage, après une chimiothérapie d'induction par FOLFOX-panitumumab de 4 mois, un traitement d'entretien par panitumumab était non inférieur à un traitement type LV5FU2-panitumumab (17). Chez les 229 patients randomisés, le bras monothérapie était en fait inférieur au bras combiné avec comme taux de survie sans progression à 10 mois (objectif principal de l'essai) 49 % versus 60 % (HR 1.51, p= 0.01).

- Dans une démarche logique l'essai PanaMa en cours en Allemagne comparera dans la même situation en traitement d'entretien la combinaison 5FU/AF-panitumumab à la même sans anti-EGFR.

Toutefois, si un traitement d'entretien par anticorps anti-EGFR est validé à l'avenir, il restera le problème de la gestion des effets secondaires cutanés au long cours qui limitent l'intérêt de ces thérapies ciblées dans cette situation où la qualité de vie est l'objectif principal de la désescalade thérapeutique.

Une autre option pourrait être le changement de thérapie ciblée après la phase d'induction avec un passage de l'anti-EGFR au bevacizumab. Là encore aucune phase III n'est disponible mais l'étude de phase II randomisée italienne MACBETH des Italiens a démontré la faisabilité de cette approche (18). Dans cet essai de faible envergure (116 patients à l'induction, 78 en maintenance) les patients bénéficiaient en première ligne d'un traitement agressif par FOLFOXIRI-cetuximab avant d'être randomisés après 4 mois entre une maintenance par cetuximab seul ou un switch vers le bevacizumab seul. L'objectif principal était le taux de survie sans progression à 10 mois qui était de 50 % pour le bras cetuximab versus 40 % dans le bras bevacizumab mais avec des médianes de survie sans progression et de survie globale équivalentes. Le taux de réintroduction du traitement initial était meilleur à progression dans le bras bevacizumab.

En pratique, une pause thérapeutique complète : pour qui, quand et comment ?

La pause thérapeutique ne peut être décidée et annoncée d'emblée lors d'une consultation d'annonce mais peut éventuellement être évoquée comme une possibilité future. Elle ne pourra pas être proposée aux patients ayant un pronostic sévère d'emblée (patients avec tumeur BRAF muté, patients très symptomatiques ou patients avec volumineuse masse tumorale et/ou des critères biologiques défavorables). En cas de pause thérapeutique, il faut maintenir une surveillance rapprochée et prévenir le patient d'un risque de ré-évolution rapide et de la nécessité de reprendre une chimiothérapie intensive à ce moment. La pause n'est pas synonyme de guérison et doit être expliquée comme telle au patient dont la reprise

d'une vie normale est à discuter au cas par cas (reprise d'activités professionnelles, vacances...).

Les conclusions du Thésaurus national de cancérologie Digestive (TNCD 2019) vis-à-vis d'une pause thérapeutique doivent être respectées :

- « **En cas de contrôle de la maladie ou de réponse objective après 4 à 6 mois sous CT** : la pause thérapeutique doit être discutée avec le patient avec réévaluation tous les 2 mois jusqu'à progression selon les critères RECIST (par rapport à la meilleure réponse). Les facteurs prédictifs de faible évolutivité sous pause thérapeutique ou traitement d'entretien sont : réponse partielle ou complète, LDH et phosphatases alcalines normales, état général OMS 0-1, taux de plaquettes initial non augmenté, un ou deux organes paucimétastatiques, normalisation ou forte baisse de l'ACE à 3 mois du début de la CT (recommandation : grade C).

Principales Références

1. Tournigand C, Cervantes A, Figer A *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.
2. Hochster HS, Grothey A, Hart L *et al.* Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcept. *Ann Oncol* 2014 ;25 :1172-8.
3. 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 :7527-33.
4. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C *et al.* Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Oncologist* 2011 ;16 :1228-38.
5. Adams R, Meade AM, Seymour MT *et al.* Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011 ;12 :642-53.
6. Luo HY, Li YH, Wang W, Wang ZQ, Yuan X *et al.* Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol* 2016; 27:1074-81.

7. Labianca R, Sobrero A, Isa L *et al.* Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011 ;22 :1236-42.
8. Diaz Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B *et al.* First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012 ;17 :15-25.
9. Koeberle D, Betticher DC, Von Moos R *et al.* Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015 Apr;26(4):709-14. doi: 10.1093/annonc/mdv011. Epub 2015 Jan 20.
10. Heggewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC *et al.* Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. See comment in PubMed Commons below *Lancet Oncol* 2015 13(13):1355-69. Epub 2015 Sep 8
11. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, Le Malicot K, Taieb J *et al.* Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol* 2018;36:674-681.
12. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ *et al.* Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385:1843-52.
13. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, Schethauer W, Vernerey D *et al.* Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1493-505
14. Wasan H, Meade AM, Adams R *et al.* Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 ;15 :631-9.
15. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, Sánchez Ruiz A, Guillén-Ponce C *et al.*; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). 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;101:263-272.

16. Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, Kotaka M, Kuroda H *et al.* SAPHIRE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2019;119:158-167.

17. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi 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 Jul 3. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1467.

18. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Aprile G, Bergamo F *et al.* Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4:529-536.

5

Les cinq points forts

- Un traitement d'entretien peut être envisagé après une période d'induction en général d'au moins 6 mois chez les patients contrôlés (répondeurs ou stables).
- Une chimiothérapie d'entretien (allègement thérapeutique) s'impose lorsque le traitement d'induction a une toxicité limitante (comme celle de l'Oxaliplatine).
- Le traitement d'entretien par la combinaison 5FU-bevacizumab est le mieux évalué dans les essais publiés. La place des anti-EGFR reste à définir dans ces stratégies.
- La pause complète doit être réservée aux maladies contrôlées avec réponse objective en RECIST au traitement d'induction et après une période minimale de 6 mois de traitement.
- Sous pause ou traitement d'entretien, le patient reste en surveillance stricte tous les deux à 3 mois et doit reprendre une chimiothérapie en cas de progression RECIST.