

Cancer colorectal métastatique : nouveautés thérapeutiques

 **Clémence TOULLEC**

 Institut du Cancer Avignon Provence (Sainte Catherine) - 250 chemin de Baigne-Pieds - 84000 Avignon (France)
 c.toullec@isc84.org

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les éléments influençant le choix de la chimiothérapie de 1^{re} ligne
- Connaître les options thérapeutiques en 1^{re} ligne selon les sous-groupes moléculaires
- Connaître les traitements locaux des métastases et leurs indications
- Connaître les principales options thérapeutiques au-delà de la 1^{re} ligne

LIENS D'INTÉRÊT

En rapport avec la présentation :

- Consultant : Merck
- Expert/orateur : Amgen, Bayer, BMS, Merck, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Servier, Viatrix
- Invitations congrès : Accord Healthcare, Amgen, Merck, Servier

MOTS-CLÉS

Altérations ciblables, MSI, résecabilité

ABRÉVIATIONS

CCRM : Cancer Colo-Rectal Métastatique
 CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique
 EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
 IA/IV : Intra-Artériel/Intra-Veineux
 MMR : MisMatch Repair (protéines de réparation de l'ADN)
 MSI-H : MicroSatellite Instability-High (Instabilité des MicroSatellites élevée)
 ORR : taux de réponse objective
 PCR : Polymerase Chain Reaction
 RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

Introduction

Le cancer colo-rectal représente presque 43 000 nouveaux cas par an en France dont 30 % sont métastatiques au diagnostic. Cependant, nous avons assisté ces 30 dernières années à un allongement significatif de la survie globale des patients métastatiques (médiane de 6 mois dans les années 80, plus de 3 ans actuellement). En effet, l'arrivée de nouvelles molécules a changé l'histoire naturelle de cette pathologie : l'Oxaliplatine et l'Irinotécan dans les années 90, les thérapies ciblées (Cetuximab et Bevacizumab) dans les années 2000, le Regorafenib et le Trifluridine/Tipiracil dans les années 2010, plus récemment l'immunothérapie pour les cancers MSI-H/dMMR et une nouvelle association dans les CCRM *BRAF* mutés (Encorafenib-Cetuximab). D'autre part, les stratégies thérapeutiques ont également évolué pour amener

encore plus de patients vers la résecabilité ou d'autres traitements ablatifs (radiologie interventionnelle, radiothérapie). Les traitements loco-régionaux (notamment intra-artériels hépatiques) ont également enrichi l'arsenal thérapeutique.

Sur quels critères repose le choix de la 1^{re} ligne en 2024 ?

Le choix de la 1^{re} ligne repose d'abord sur des critères cliniques liés au patient (âge, Performance Status, comorbidités, statut nutritionnel), ou liés à la maladie métastatique (nombre et localisation des sites métastatiques, résecabilité potentielle, caractère symptomatique ou menaçant) et des critères liés au profil moléculaire (immuno-histochimie, PCR ADN).

Devant tout cancer colo-rectal métastatique (CCRM) ou localement avancé, il est incontournable de disposer au diagnostic du statut MMR (dMMR/pMMR ou MSI/MSS) qui est demandé en 1^{re} intention en immuno-histochimie, et de la génétique somatique (PCR ADN : statut *KRAS*/*NRAS* avec vigilance particulière sur la mutation *KRAS* G12C, statut *BRAF*). En cas de statut dMMR en immuno-histochimie (extinction d'au moins 2 protéines sur 4 : MLH1, MSH2, PMS2, MSH6), ce dernier doit être systématiquement confirmé en biologie moléculaire (panel Bethesda ou Promega). Afin de permettre l'accès aux essais cliniques dédiés, il est également recommandé pour les patients PS 0-1 de rechercher une surexpression de HER2

en immuno-histochimie +/- hybridation *in situ*. Le panel NGS (Next Generation Sequencing) et la recherche de transcrits de fusion (RNA-Seq) ne doivent pas être systématiques et doivent être réservés aux sujets jeunes et/ou en échec des thérapies standards, et avec Performance Status 0-1, en vue de l'inclusion dans des essais cliniques (notamment essais « basket » basés sur une altération ciblable et/ou essais de phase précoce) ou les accès dérogatoires.

Au-delà des critères cliniques standards, la latéralité de la tumeur primitive comme critère de choix de la 1^{re} ligne a été longtemps controversée. Depuis 2016, des analyses en sous-groupes issues de larges essais de phase III (non planifiées)

laissaient présager le caractère prédictif de la latéralité. Ceci a été confirmé par de récentes études dont le design était basé sur cette donnée. L'essai de phase III randomisé japonais PARADIGM comparait mFOLFOX6 + Panitumumab à mFOLFOX6 + Bevacizumab chez les patients RAS sauvages avec pour objectif principal la survie globale des côlons gauches (si atteint : analyse en population globale et colons droits) : il y avait un bénéfice significatif en survie globale en faveur du bras Panitumumab pour les colons gauches (37,9 versus 34,3 mois ; Hazard Ratio 0,82 ; p=0,031) (Figure 1) et en population globale. En revanche, pour les côlons droits il n'y avait aucune différence significative entre les 2 bras (HR 1,09) (1).

D'autre part, l'essai allemand CAIRO-5 a également séparé ses cohortes, non seulement sur la base de la latéralité, mais également en fonction du profil mutationnel (2, 3). Cet essai s'adressait aux patients uniquement métastatiques hépatiques, non résecables. La 1^{re} cohorte concernait des patients *RAS*/*BRAF* mutés et/ou côlons droits et comparait le doublet (FOLFOX ou FOLFIRI) au triplet (FOLFOXIRI) + Bevacizumab (Figure 2). Dans cette population sélectionnée, le triplet + Bevacizumab était significativement supérieur en termes de survie sans progression (critère principal), taux de réponse, taux de résection hépatique R0 ou thermoablation (contrairement aux résultats de TRIBE et TRIBE 2). La 2^{de} cohorte concernait les côlons gauches *RAS*/*BRAF* sauvages et comparait le doublet (FOLFOX ou FOLFIRI) + Panitumumab versus doublet + Bevacizumab : pas de différence significative en survie sans progression. En revanche, le doublet + Panitumumab offrait des taux de réponse objective supérieurs (76 % versus 52 %, p=0,01), ce qui peut représenter une option intéressante en cas de charge tumorale menaçante et/ou symptomatique, mais n'impactait paradoxalement pas le taux de résection secondaire qui était équi-

Figure 1 : Résultats de survie globale de la phase III PARADIGM dans la population côlon gauche RAS sauvage (Watanabe J, JAMA 2023)

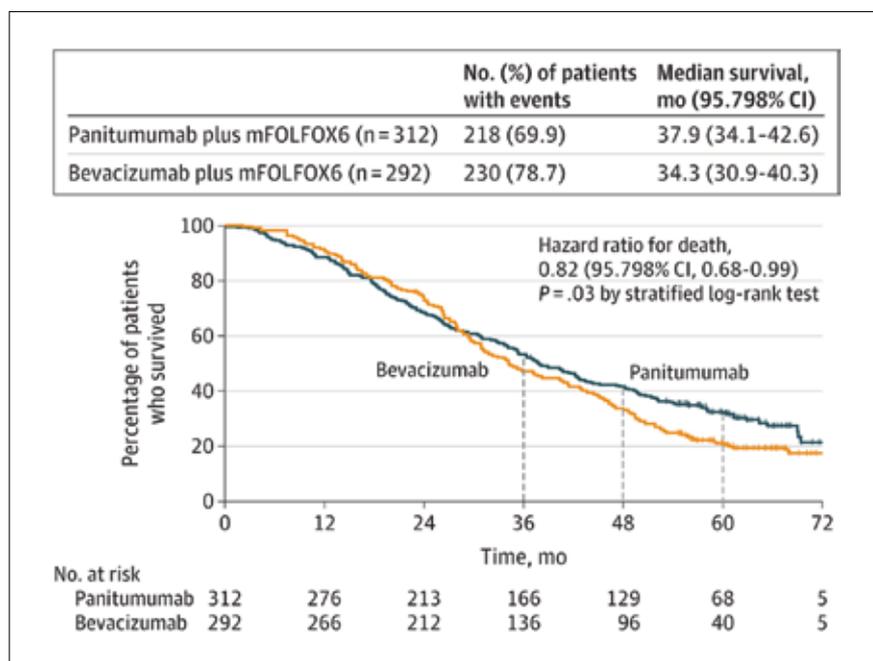
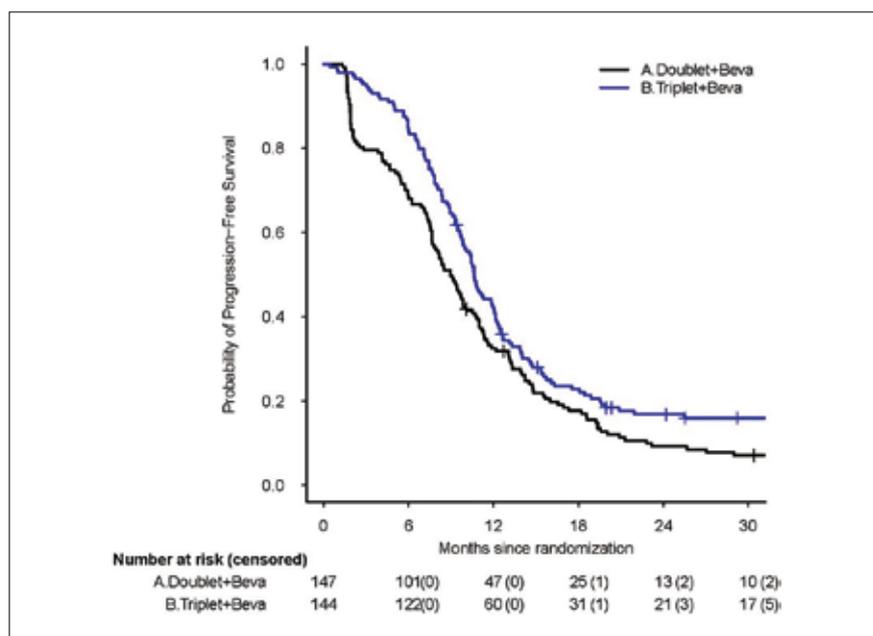


Figure 2 : Résultats de survie sans progression de la cohorte mutation *RAS*/*BRAF* et/ou côlon droit de CAIRO-5 (Punt C, ASCO 2022 LBA 3506)



valent dans les 2 bras. Cependant les données de survie globale de CAIRO-5 présentées à l'ESMO 23 n'ont pas montré de différence entre les deux bras.

Enfin, la localisation des métastases constitue également un critère de choix de la première ligne. En effet, en cas de métastases hépatiques exclusives ou prédominantes, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique peut être proposée chez des patients sélectionnés (Figure 3). La phase II française CHOICE avait déjà démontré des taux de réponse objective impressionnants en 1^{re} ligne (ORR 88 %, taux de résection secondaire 66 %) avec Oxaliplatine en IA et LV5FU2-Cetuximab en IV. Ces résultats étaient en cohérence avec ceux du Memorial Sloan Kettering Cancer Center publiés en 2009 : avec 47 % de patients en 1^{re} ligne, cette étude monocentrique montrait déjà un taux de réponse objective de 92 % et un taux

de résection secondaire de 47 % (avec FUDR en IA non disponible en Europe, et Oxaliplatine + Irinotecan en IV). L'essai de phase III PRODIGE 49-OSCAR (NCT02885753), actuellement ouvert aux inclusions, compare le FOLFOX ou FOLFIRINOX + thérapie ciblée intégralement en IV *versus* le même régime avec Oxaliplatine en intra-artériel hépatique en 1^{re} ligne (objectif principal : survie sans progression hépatique). Ses résultats sont très attendus car ils pourraient durablement étendre la pratique de la CIAH en cas de positivité.

Nouveautés en 1^{re} ligne en fonction des caractéristiques moléculaires (Figure 4)

Figure 3 : Pose radiologique d'un cathéter intra-artériel hépatique (Deschamps F, J Vasc Interv Radiol 2010)

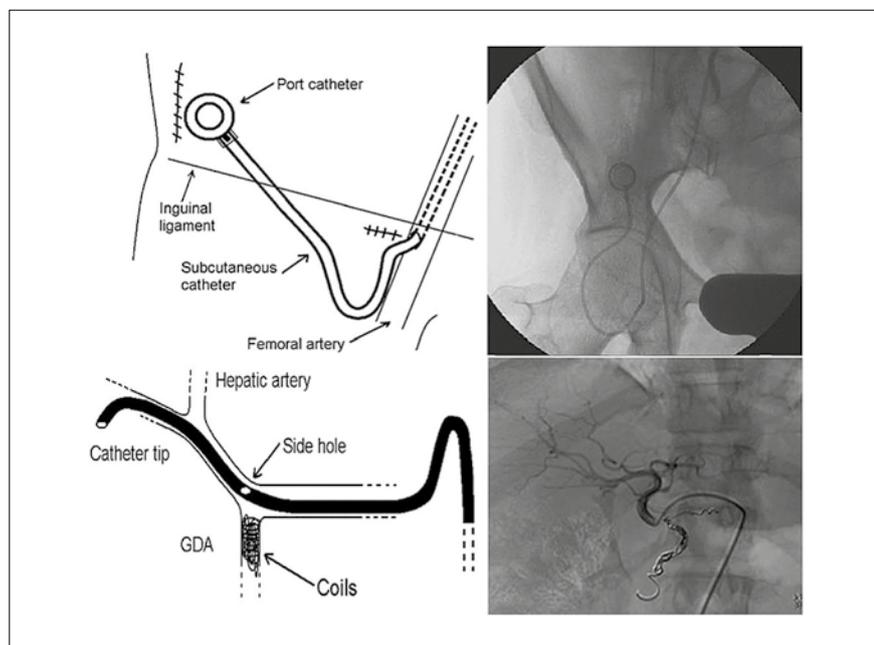
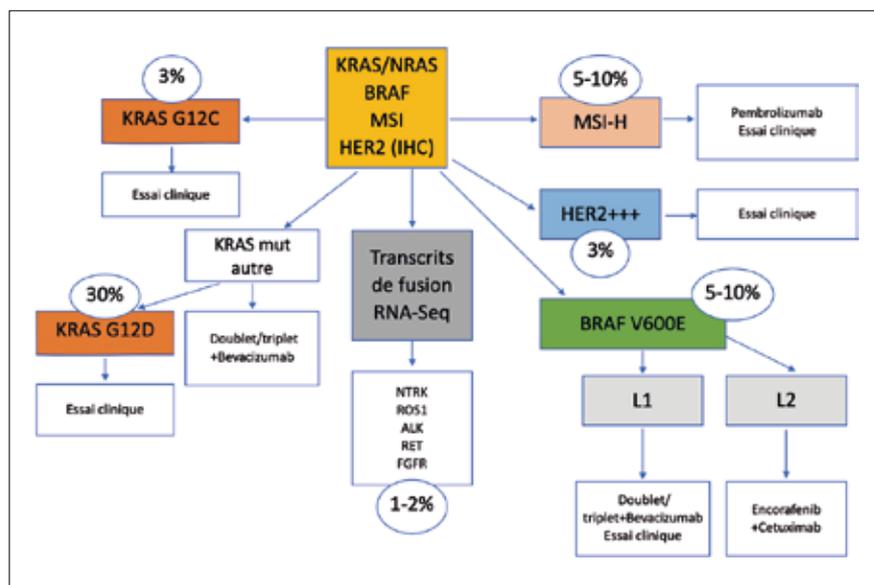


Figure 4 : Altérations ciblables dans le CCRM



CCRM MSI-High (Tableau 1)

Pour rappel, le statut MSI-high (MSI-H) est défini par l'extinction d'au moins 2 marqueurs sur 4 ou 5 (selon la technique utilisée) ; toute instabilité microsatellitaire identifiée en immunohistochimie (dMMR) doit faire l'objet d'une confirmation en biologie moléculaire (MSI). Pour les patients MSI-H (5 % des stades IV), le traitement recommandé en 1^{re} ligne est le Pembrolizumab (anticorps anti-PD1) depuis les résultats de l'essai KEYNOTE-177 qui a démontré la supériorité de cet inhibiteur de checkpoint par rapport au traitement standard (bi-chimiothérapie +/- thérapie ciblée) en survie sans progression (16,5 mois *versus* 8,2 mois ; HR 0,60) malgré un résultat négatif en survie globale du fait d'un cross-over important (60 %) (4). Le taux de réponse objective était de 44 % dans le bras expérimental (dont 83 % étaient toujours répondeurs 2 ans après) vs. 33 %, avec comme attendu un taux de toxicité grade 3-4 trois fois inférieur dans le bras immunothérapie. Le Pembrolizumab est disponible et remboursé en France depuis l'été 2021 dans cette indication. Dans la lignée des résultats de Checkmate-142 (où le taux de réponse objective de Nivolumab + Ipilimumab atteignait 69 % en 1^{re} ligne avec un taux de survie globale à 1 an de 83 %), l'étude NIPISAFE qui évalue Nivolumab-Ipilimumab (Acanti-PD1 + anti-CTLA4) en 1^{re} et 2^e ligne va clore ses inclusions (NCT04730544) : cette combinaison permettra peut-être de rattraper les 30 % de cancers MSI résistants à la monothérapie (dont un certain nombre présentent une résistance primaire aux anti-PD1). L'identification de biomarqueurs prédictifs d'échec de l'immunothérapie chez les MSI-H est un enjeu de demain. D'autre part, se pose la question du choix de la 1^{re} ligne pour les 30 % de CCRM MSI-H qui sont également BRAF

Tableau 1 : Principaux essais évaluant les inhibiteurs de checkpoint dans les CCRM MSI (d'après André T, ASCO Educational Book 2022)

Essai	Immunothérapie	Ligne	Nombre de patients	Taux de réponse objective (réponse complète) (%)	Taux de survie à 1 an (%)
KEYNOTE-016 Le DT, 2015	Pembrolizumab	L2 et plus	28	57 (11)	-
CHECKMATE-142 Overman MJ, 2017	Nivolumab	L2 et plus	74	33 (9)	73
KEYNOTE-164 cohorte A Le DT, 2020	Pembrolizumab	L3 et plus	61	33 (3)	72
KEYNOTE-164 cohorte B Le DT, 2020	Pembrolizumab	L2 et plus	63	33 (8)	76
KEYNOTE-177 André T, 2020	Pembrolizumab	L1	153	45 (13)	78
NIPICOL Cohen R, 2020	Nivolumab +Ipilimumab	L3 et plus	57	59 (19)	84
CHECKMATE-142 André T, 2021	Nivolumab +Ipilimumab	L2 et plus	119	65 (13)	85
GARNET André T, 2021	Dostarlimab	L2 et plus	69	- (36)	-
CHECKMATE-142 Lenz HJ, 2022	Nivolumab +Ipilimumab	L1	45	69 (13)	83

mutés V600E : l'essai de phase II SEAMARK (NCT05217446) qui compare Encorafenib + Cetuximab + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab seul permettra peut-être de répondre à la question. Pour l'instant, le Pembrolizumab en monothérapie reste la référence en cas de statut à la fois MSI-H et BRAF muté.

Les résultats des inhibiteurs de checkpoint en l'absence d'instabilité microsatellitaire (MSS) sont pour l'instant décevants. Plusieurs essais se sont intéressés au challenge de « réchauffer » sur le plan immunitaire les tumeurs « froides » : l'un d'eux, la phase II randomisée comparative italienne ATEZO-TRIBE, a évalué FOLFOXIRI + Bevacizumab +/- Atezolizumab (anticorps monoclonal anti-PDL1) (5). L'étude est positive en survie sans progression (11,5 vs. 13,1 mois ; $p=0,015$) mais le bénéfice en survie globale n'est pour l'instant pas significatif (suivi médian de 37 mois). Sans surprise, dans la population MSI-H l'écart se creuse avec une PFS de 21 mois vs. 9 mois dans le bras contrôle (HR 0,47), idem en survie globale (médiane non atteinte vs. 25,7 mois dans le bras contrôle). L'étude COMMIT va d'ailleurs évaluer cette même combinaison dans la population spécifique MSI-H (NCT02997228). Mais l'ajout de la chimiothérapie en 1^{re} ligne dans la population MSI-H questionne : difficile de détrôner les excellents résultats de la KEYNOTE-177, avec en outre un profil de toxicité nettement plus favorable.

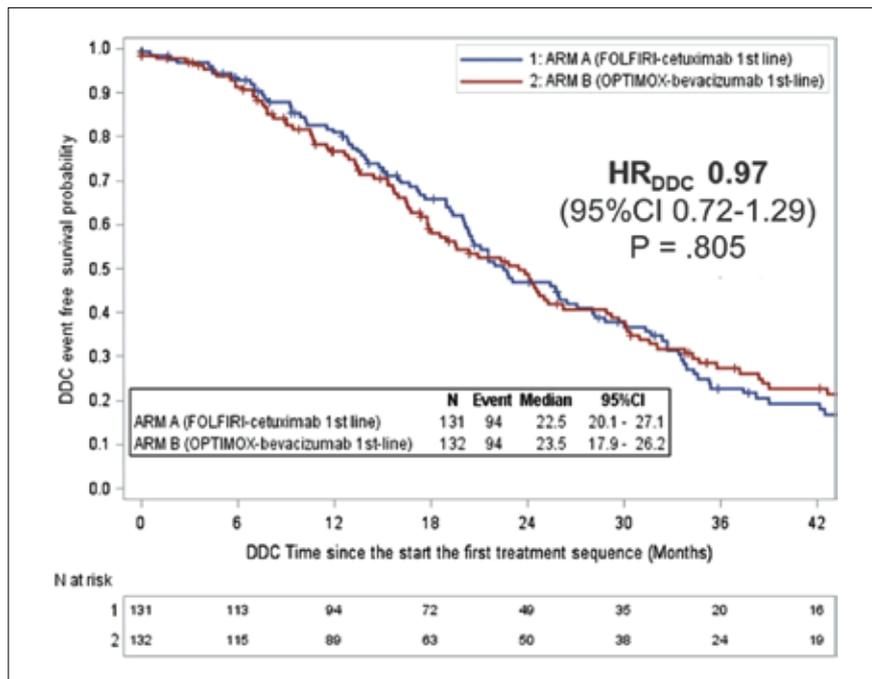
CCRM RAS/BRAF sauvages MSS

Dans les CCRM RAS/BRAF sauvages avec maladie métastatique non résecable, l'essai STRATEGIC-1 a comparé le

schéma FIRE 3 (FOLFIRI + Cetuximab jusqu'à progression/toxicité en 1^{re} ligne suivi de FOLFOX + Bevacizumab en continu) au schéma TML (OPTIMOX + Bevacizumab suivi de FOLFIRI + Bevacizumab en continu en réservant l'Ac anti-EGFR pour la 3^e ligne) (6). La durée de contrôle de la maladie (objectif principal) n'était pas significativement différente entre les 2 bras (22,5 vs. 23,5 mois ; $p=0,80$) (Figure 5), de même que la survie globale (tendance en faveur de l'Ac anti-EGFR) et le temps à détérioration de la qualité de vie. En revanche, là encore, le taux de réponse objective était supérieur dans le bras anti-EGFR en 1^{re} ligne (82,4 % vs. 69,7 %) : ce schéma est donc à privilégier en cas de maladie menaçante/symptomatique ou s'il existe un espoir de résecabilité en cas de réponse.

Dans la même population RAS/BRAF sauvage, la phase III italienne TRIPLETE a remis en cause la tri-chimiothérapie + Ac anti-EGFR en 1^{re} ligne, qui représentait une option depuis la phase II allemande VOLFI (résultats impressionnants avec 75 % de taux de réponse objective, publiés en 2019). Dans l'étude TRIPLETE, le taux de réponse objective (objectif principal) était même supérieur (non significativement) dans le bras mFOLFOX6 + Panitumumab (76 % vs. 73 % ; HR 0,87 ; $p=0,526$), ainsi que le taux de résection R0 (29 % vs. 25 %) mais sans différence en survie sans progression, et avec davantage de toxicité dans le bras tri-chimiothérapie (Figures 6 AB) (7). Cette étude négative montre donc que les excellents résultats de la bi-chimiothérapie + Ac anti-EGFR ne justifient pas d'intensifier systématiquement la 1^{re} ligne en cas de statut RAS/BRAF sauvage. La tri-chimiothérapie sera

Figure 5 : STRATEGIC -1 : résultats du critère principal, durée de contrôle de la maladie (Chibaudel B, ASCO 2022 Abstr 3504)



donc réservée aux patients *RAS* ou *BRAF* mutés, en bon état général, et avec un objectif de réponse rapide (maladie menaçante) et/ou profonde (résécabilité). En résumé, les essais PARADIGM, CAIRO-5, TRIPLETE et STRATEGIC-1 confirment la bi-chimiothérapie + Ac anti-EGFR comme standard de 1^{re} ligne pour les colons gauches MSS/MSI low, *RAS/BRAF* sauvages.

CCRM mutés *BRAF* V600E

Concernant les patients *BRAF* mutés V600E (5 à 10 % des CCRM), la phase II FIRE-4.5 publiée récemment a comparé le FOLFOXIRI + Cetuximab au FOLFOXIRI + Bevacizumab avec pour objectif principal le taux de réponse objective (8). Le bras contrôle avec Bevacizumab faisait mieux (67 %

vs. 51 %), de même qu'en survie sans progression et en survie globale. Les combinaisons avec anti-EGFR ne sont donc pas recommandées en 1^{re} ligne en cas de mutation *BRAF* V600E. L'analyse poolée des données issues des principales phases III évaluant la tri-chimiothérapie + Bevacizumab en 1^{re} ligne (TRIBE, TRIBE-2, OLIVIA, CHARTA et STEAM) n'a pas montré de bénéfice de la tri-chimiothérapie en survie globale pour les patients *BRAF* mutés V600E. De même, TRIBE-2 (qui évaluait FOLFOXIRI + Bevacizumab avec ré-introduction à progression, vs. FOLFOX + Bevacizumab puis FOLFIRI + Bevacizumab à progression) n'avait pas montré d'amélioration de la PFS 2 (temps entre la randomisation et la progression sous quelque ligne que ce soit ou décès) dans le bras tri-chimiothérapie dans la population des *BRAF* mutés V600E. Ces données ont donc remis en cause le dogme du triplet + Bevacizumab en cas de mutation *BRAF* : en effet, chez ces patients non curables avec maladie agressive, l'argument de la qualité de vie avec un doublet moins toxique pèse désormais dans le choix du traitement de 1^{re} ligne. Mais ce standard risque d'être remis en question avec les résultats très attendus de la phase III BREAKWATER (NCT04607421) qui évalue Encorafenib + Cetuximab +/- chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement des CCRM *BRAF* mutés V600E.

ment de la qualité de vie avec un doublet moins toxique pèse désormais dans le choix du traitement de 1^{re} ligne. Mais ce standard risque d'être remis en question avec les résultats très attendus de la phase III BREAKWATER (NCT04607421) qui évalue Encorafenib + Cetuximab +/- chimiothérapie en 1^{re} ligne de traitement des CCRM *BRAF* mutés V600E.

Maintenance après 1^{re} ligne (Tableau 2)

Après 6 à 8 cures, il est recommandé, conformément aux recommandations de l'ESMO, d'opter pour une maintenance, une pause ou de procéder aux traitements ablatifs si la réponse le permet. La maintenance a été initialement évaluée pour pallier la neurotoxicité cumulative de l'Oxaliplatine. Même si elle est largement utilisée, la maintenance

Figures 6 AB : Résultats de survie sans progression et de profondeur de réponse de l'étude TRIPLETE (Rossini D, JCO 2022)

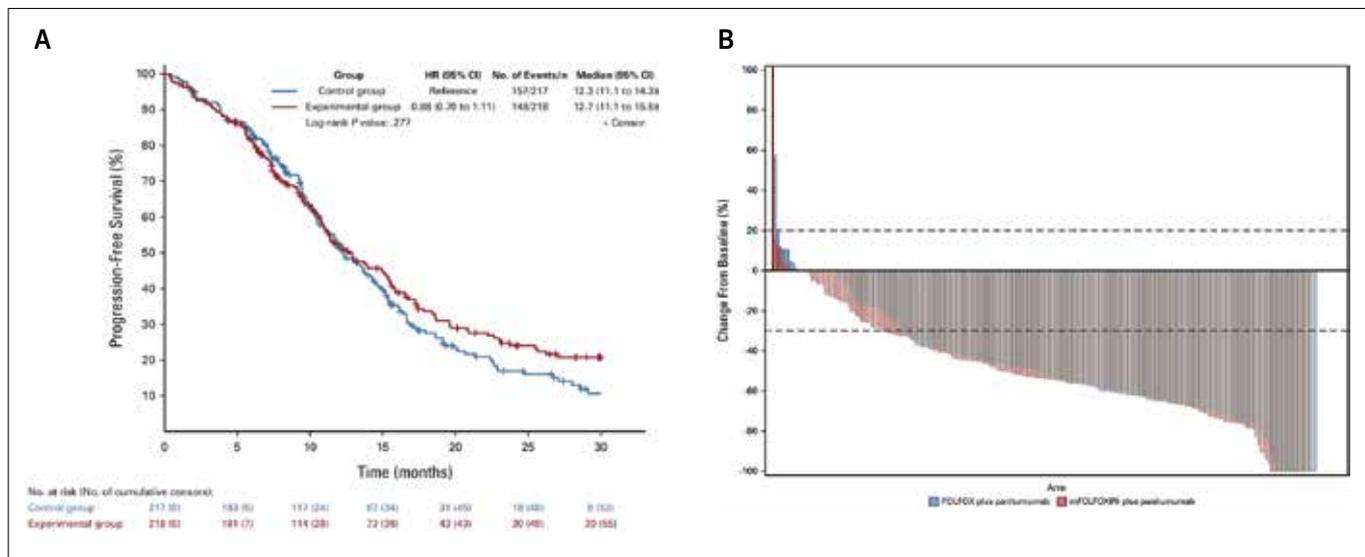


Tableau 2 : Maintenance après 1^{re} ligne : synthèse des données de la littérature

Essai	Traitement de 1 ^{re} ligne	Design	Objectif Principal	Résultats
CAIRO-3 Simkens, Lancet 2015	CAPOX+ Bevacizumab 6 cures	PIIR Capécitabine+ Bévacizumab vs pause	PFS 2 (Mois)	11,7 vs 8,5 HR 0,67 ; p<0,0001
MACRO-2 Aranda, Eur J Cancer 2018	FOLFOX+ Cetuximab 8 cures	PIIR poursuite F+C vs Cetuximab	PFS à 9 mois	72% vs 60% P<0,1
VALENTINO Pietrantonio, JAMA Oncol 2019	FOLFOX+ Panitumumab 8 cures	PIIR LV5FU2+ Panitumumab vs Panitumumab	PFS à 10 mois	59,9% vs 49% HR 1,51 ; p=0,009
PANAMA Modest, JCO 2022	FOLFOX+ Panitumumab 6 cures	PIIR LV5FU2+ Panitumumab vs LV5FU2	PFS (mois)	8,8 vs 5,7 HR 0,72 ; p=0,014
ERMES Orlandi, ESMO 2022 Abstr LBA22	FOLFIRI+ Cetuximab 8 cures	PIIR poursuite F+C vs Cetuximab	PFS (mois)	12,2 vs 10 HR 1,3 ; P=0,43
TIME Boige, JAMA Netw Open 2023	FOLFIRI+ Cetuximab 8 cures	PIIR Cetuximab vs pause	PFS à 6 mois	38,8% vs 5,6%
IMPROVE Avallone, ASCO 2023 Abstr 3571	FOLFIRI+ Panitumumab 8 cures	PIIR poursuite F+P vs pause	PFS on treatment (mois)	11,4 vs 18,1

n'a jamais démontré de bénéfice en survie globale dans la littérature. Cependant, l'allongement significatif de la survie sans progression qu'elle confère dans la plupart des études permet de retarder la reprise d'un traitement plus toxique qui impactera la qualité de vie, ce qui constitue un argument solide chez les patients en situation palliative. Le paysage des stratégies de maintenance risque d'évoluer prochainement : en effet, l'essai OPTIPRIME (FOLFOX + Panitumumab avec stratégie de « stop and go », NCT03584711) permettra d'évaluer la pertinence de la réintroduction des anti-EGFR après maintenance par 5FU. Et la phase III randomisée BEVAMAIN (NCT04188145) permettra de déterminer si la poursuite du Bevacizumab en maintenance allonge le temps jusqu'à échec du traitement.

En effet, pour des lésions jugées résécables d'emblée (classe I), le standard est la chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX (6 mois au total, généralement 3 mois avant et 3 mois après chirurgie). Pour les lésions jugées résécables au prix d'une chirurgie complexe (classe II) ou convertibles vers la résécabilité après traitement d'induction, il est recommandé de débiter par un doublet avec thérapie ciblée (Ac anti-EGFR si RAS/BRAF sauvage) ou un triplet + Bevacizumab pour 4 à 6 cures. Concernant la résection de la tumeur primitive, elle peut être faite dans le même temps opératoire si la résection hépatique est simple, sinon dans un second temps. La résection hépatique peut également faire l'objet d'une chirurgie en 2 temps selon l'extension des lésions (par exemple, si la majorité des lésions se trouvent dans le foie droit : tumorectomies du foie gauche et résection du primitif

Résécabilité des métastases et autres traitement ablatifs (Figure 7)

La résécabilité potentielle des métastases hépatiques doit être définie en RCP avec des chirurgiens habilités à la chirurgie hépatique : plus de 70 % des métastases hépatiques sont jugées initialement non résécables. Cette résécabilité fait l'objet d'une classification (I, II, non résécable) qui définit le projet thérapeutique et le choix du protocole de chimiothérapie (Figure 8).

Figure 7 : Traitements locaux des métastases de CCRM (d'après Cervantes A, Ann Oncol 2022)

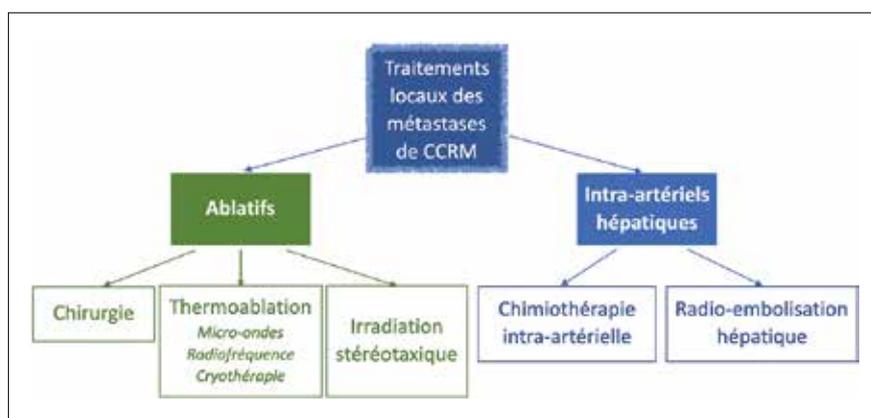
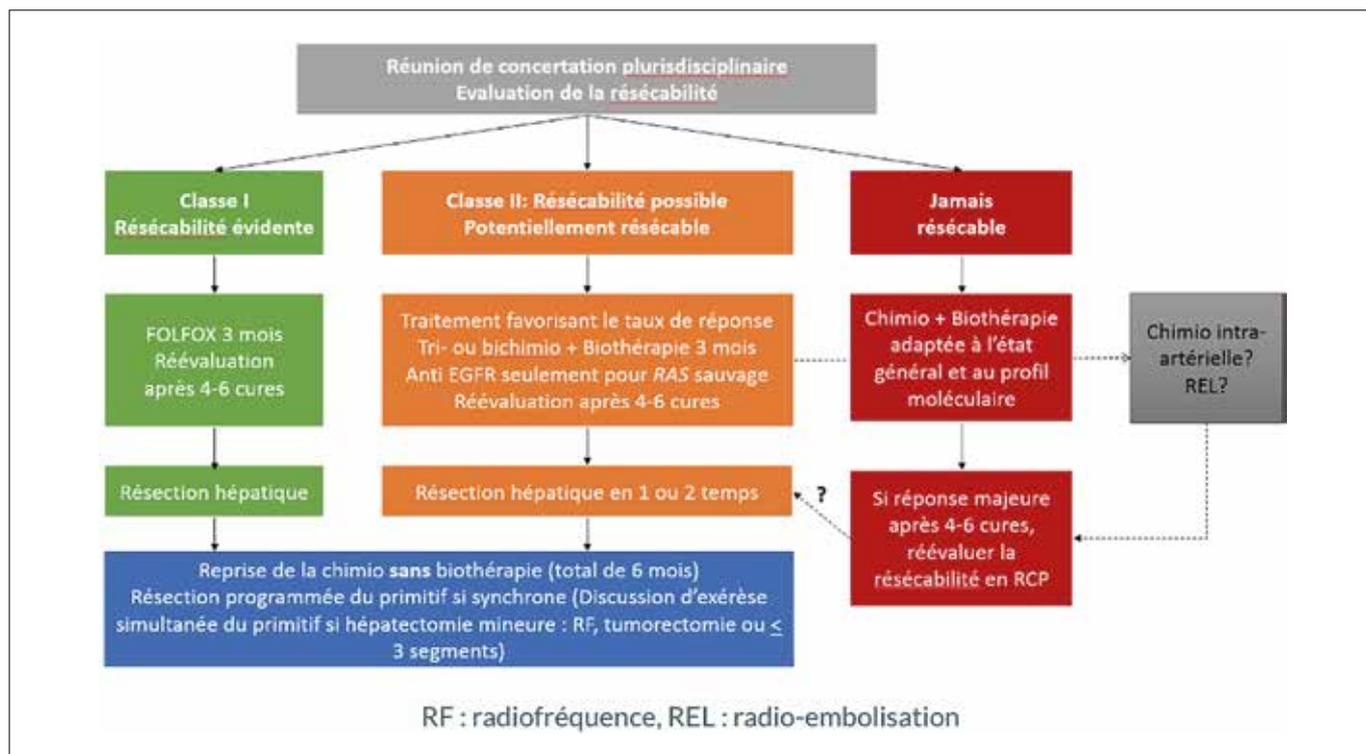


Figure 8 : Stratégies médico-chirurgicales dans le CCRM avec métastases hépatiques exclusives ou prédominantes (TNCD, mise à jour le 01/09/2023)



puis embolisation portale droite et enfin hépatectomie droite). En post-opératoire, la chimiothérapie repose sur le FOLFOX (sous réserve de l'absence de neuropathie séquellaire) sans thérapie ciblée : le patient doit bénéficier de 12 cures de chimiothérapie au total en comptant celles reçues en néo-adjuvant. Chez les patients présentant des métastases exclusivement hépatiques jugées non résecables au diagnostic, le dossier doit être régulièrement représenté en RCP afin de ne pas méconnaître une éventuelle indication de traitement ablatif (per-cutané : micro-ondes, radio-fréquence, cryothérapie ; ou irradiation stéréotaxique si per-cutané récusé), parfois de façon combinée avec la chirurgie ou pour détruire avant/pendant la chimiothérapie les lésions de petite taille à risque de « missing » métastase. Il se peut également que la maladie devienne résecable si la réponse au traitement systémique est majeure. Certains critères constituent cependant une contre-indication définitive à la résection chirurgicale : atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques. D'autres constituent une contre-indication « relative » plutôt d'ordre oncologique, car le risque de récurrence est alors élevé : taille >5 cm, nombre >3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé.

Deux essais randomisés se sont récemment intéressés à la place de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) après résection de métastases hépatiques. Le premier, l'essai de phase II chinois HARVEST, a comparé le FOLFOX/FOLFIRI intra-veineux au même protocole associé au FUDR intra-artériel (N=92) : l'étude est négative sur son critère principal qui était la survie sans récurrence à 3 ans, mais seulement 23 % des patients avaient 4 métastases ou plus réséquées et certains patients avaient une maladie résecable d'emblée (9). Dans le second essai de phase II, PRODIGE-43/PACHA-01, la CIAH par FOLFOX (avec Oxaliplatine en intra-artériel) a permis

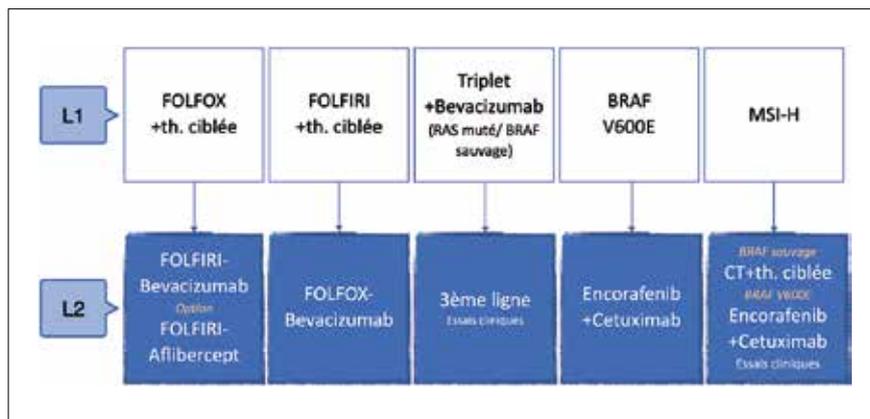
de doubler la survie sans récurrence hépatique par rapport à la chimiothérapie intra-veineuse (25 mois vs. 12 mois ; HR 0,60) (10). Dans cette étude, seuls les patients avec au moins 4 métastases hépatiques réséquées pouvaient être inclus : tout laisse à penser que le bénéfice de la CIAH est corrélé au risque de récurrence hépatique. Ces résultats doivent être confirmés dans un essai de phase III (PACHA-02) à venir, mais il semble licite de commencer à proposer en RCP l'option de la CIAH adjuvante pour certains patients sélectionnés.

Concernant la prise en charge des maladies limitées au péritoine, la chirurgie de cytoréduction n'est recommandée qu'en cas de score PCI inférieur à 15, c'est-à-dire atteinte limitée. De plus, l'essai PRODIGE-7 publié en 2021 n'a pas montré de bénéfice en survie globale à rajouter une CHIP (Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale) à la cytoréduction. L'indication de CHIP doit être discutée en RCP de recours en centre expert au cas par cas (adénocarcinomes à cellules indépendantes, BRAF mutés V600E, etc.). En cas de cytoréduction complète lors de la résection initiale de la tumeur primitive suite à la découverte per-opératoire d'une carcinose limitée, le second-look après chimiothérapie adjuvante n'est plus recommandé.

Quelles options en 2^e ligne ? (Figure 9)

À partir de la 2^e ligne, le choix du protocole dépend du traitement reçu en 1^{re} ligne, de la biologie moléculaire (statut MSI, RAS, BRAF, HER2), des sites métastatiques (atteinte exclusivement hépatique) et bien sûr du patient (état général, caractère symptomatique, toxicités des traitements antérieurs, désir du patient et projet de vie). En 2^e ligne, il est recommandé de

Figure 9 : Options thérapeutiques de 2^e ligne en fonction de la 1^{re} ligne et du profil moléculaire (CT : chimiothérapie) (d'après TNCD mis à jour le 01/09/2023 et Cervantes A, Ann Oncol 2022)



poursuivre le blocage anti-angiogénique si le Bevacizumab a été utilisé en 1^{re} ligne (schéma TML ou switch pour aflibercept). Si un Ac anti-EGFR a été prescrit en 1^{re} ligne, alors le traitement sera modifié en 2^e ligne au profit des anti-angiogéniques (bi-chimiothérapie + Bevacizumab ou FOLFIRI + Aflibercept), ce qui permet de garder l'Ac anti-EGFR pour le rechallenge ou la réintroduction plus tard (si possible guidé par la recherche de mutation RAS sur ADN tumoral circulant). Dans le cas particulier des tumeurs avec mutation BRAF V600E, il est possible depuis 2020 d'avoir accès en 2^e ligne à la combinaison Encorafenib (anti-BRAF) + Cetuximab, suite aux résultats de l'étude BEACON qui a démontré le bénéfice en survie globale de cette association *versus* bras contrôle (11).

Chez les patients avec métastases hépatiques prévalentes ou exclusives, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique constitue également une option de 2^e ligne.

Impact des nouvelles altérations ciblables (Figure 10)

Depuis 2021, nous avons assisté à l'émergence d'une nouvelle cible de KRAS. L'arrivée de deux inhibiteurs de KRAS G12C (Sotorasib et Adagrasib) nous pousse désormais à rechercher systématiquement cette altération, même si elle reste rare (3 %). Évalués d'abord en monothérapie chez des patients lourdement pré-traités (médiane de 3 lignes antérieures), les taux de réponse objective étaient modestes dans les essais KRYSTAL-1 (22 % de réponse objective et 87 % de contrôle de la maladie avec l'Adagrasib en monothérapie) et

CodeBreak-100 (9,7 % de réponse objective avec le Sotorasib en monothérapie). Les résultats sont bien plus encourageants lorsque les inhibiteurs de KRAS G12C sont associés aux Ac anti-EGFR (Figure 11) : dans la phase Ib KRYSTAL-1, l'association Adagrasib + Cetuximab atteint 46 % de réponse objective (12). Dans la phase Ib CodeBreak-101 (Sotorasib + Panitumumab), le taux de réponse objective, plus modeste, s'élève à 30 % (13) et dans les deux études, la survie sans progression avoisine les 6 mois. Les résultats de la cohorte Sotorasib + Panitumumab + FOLFIRI de CodeBreak-101 ont été présentés à l'ASCO 2023 : là encore, même chez des patients pré-traités et pour certains non répondeurs à l'Irinotecan, le taux de réponse objective atteint 53 % avec un bon profil de tolérance. Plusieurs essais évaluant des inhibiteurs de KRAS G12C sont en cours dans le CCRM muté KRAS G12C : on peut citer KRYSTAL-10 en 2^e ligne (phase III randomisée, NCT04793958). L'essai CodeBreak-300 en 3^e ligne a été présenté à l'ESMO 2023. Cette phase III randomisée a comparé l'association d'un anti-G12C, Sotorasib +

Figure 10 : Principales altérations ciblables dans le CCRM (d'après Dienstmann R, ASCO Educational Book 38, 2018)

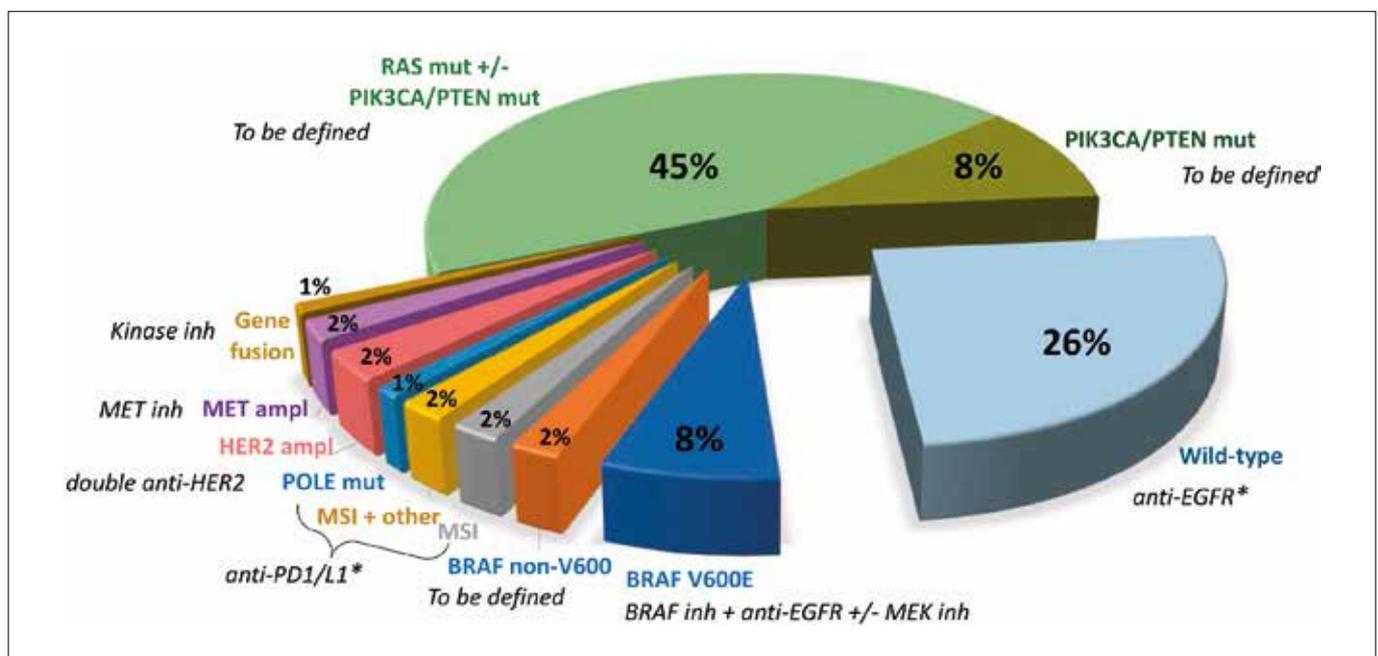
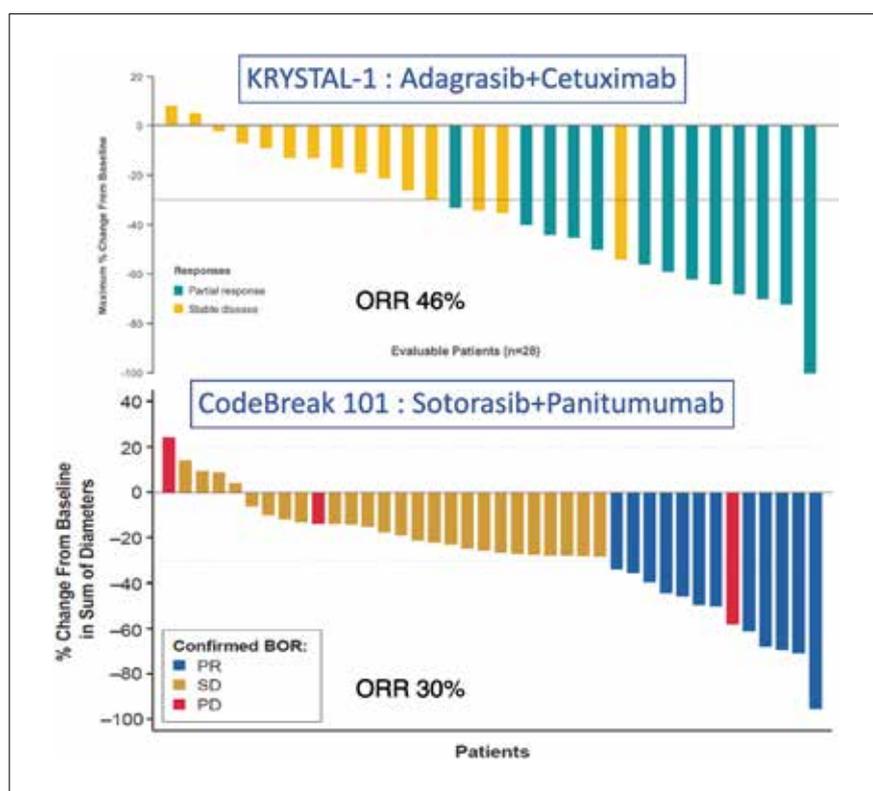


Figure 11 : Taux de réponse objective des essais KRYSTAL-1 et CodeBreak-101 dans le CCRM muté KRAS G12C
(Klempner SJ, *Annals of Oncology* 2022 ; Kuboki Y, *Annals of Oncology* 2022)



plification de *ERBB2*, toutes basaient leur screening sur la surexpression HER2 en immunohistochimie +/- FISH si ++ (Fluorescent *in situ* Hybridization). Depuis 2016, 5 phases II ont montré des taux de réponse objective impressionnants dans une population pré-traitée (entre 30 et 45 %) avec une PFS comprise entre 4 et 8 mois (Tableau 3). Ces essais évaluaient différentes combinaisons : Pertuzumab + Trastuzumab, Trastuzumab + Lapatinib, Trastuzumab-Deruxtecan, Trastuzumab + Tucatinib. Cependant, la surexpression HER2 est rare dans les CCRm et représente 3 % des patients, le plus souvent RAS sauvages mais pas toujours. En effet, cette surexpression de HER2 constituerait un des mécanismes de résistance aux Ac anti-EGFR dans la population RAS sauvage. La dernière étude en date, présentée à l'ASCO 2023, DESTINY CRC-02, évaluait 2 dosages différents de Trastuzumab-Deruxtecan, un ADC (Antibody-Drug Conjugate) évalué dans les cancers du sein et gastriques surexprimant HER2 (14). Dans cet essai de phase II, 15 % des patients étaient *KRAS/NRAS* mutés et un quart d'entre eux avait déjà été exposé à un Ac anti-HER2.

Panitumumab à un traitement standard (Trifluridine/Tipiracil ou Regorafenib), et a montré une supériorité en survie sans progression et en réponse objective. Cependant, la mutation *KRAS* la plus fréquente dans le CCRM reste G12C (30 %) : les inhibiteurs de *KRAS* G12C actuellement en cours de développement suscitent donc beaucoup d'attention (NCT05737706).

Une autre cible potentielle a émergé récemment : HER2, dont la surexpression/amplification reste rare (3 %). Plusieurs essais ont évalué l'efficacité du ciblage anti-HER2 dans le CCRM : à l'exception de la phase II TRIUMPH basée sur l'am-

plification de *ERBB2*, toutes basaient leur screening sur la surexpression HER2 en immunohistochimie +/- FISH si ++ (Fluorescent *in situ* Hybridization). Depuis 2016, 5 phases II ont montré des taux de réponse objective impressionnants dans une population pré-traitée (entre 30 et 45 %) avec une PFS comprise entre 4 et 8 mois (Tableau 3). Ces essais évaluaient différentes combinaisons : Pertuzumab + Trastuzumab, Trastuzumab + Lapatinib, Trastuzumab-Deruxtecan, Trastuzumab + Tucatinib. Cependant, la surexpression HER2 est rare dans les CCRm et représente 3 % des patients, le plus souvent RAS sauvages mais pas toujours. En effet, cette surexpression de HER2 constituerait un des mécanismes de résistance aux Ac anti-EGFR dans la population RAS sauvage. La dernière étude en date, présentée à l'ASCO 2023, DESTINY CRC-02, évaluait 2 dosages différents de Trastuzumab-Deruxtecan, un ADC (Antibody-Drug Conjugate) évalué dans les cancers du sein et gastriques surexprimant HER2 (14). Dans cet essai de phase II, 15 % des patients étaient *KRAS/NRAS* mutés et un quart d'entre eux avait déjà été exposé à un Ac anti-HER2. Malgré cela, à la posologie de 5,4 mg/kg, le taux de réponse objective atteint 38 %, chez des patients ayant reçu une médiane de 4 lignes antérieures. Ce bénéfice était retrouvé quel que soit le statut RAS et la pré-exposition à un Ac anti-HER2. Deux essais randomisés sont actuellement en cours dans la population des CCRM HER2+++, et leurs résultats sont très attendus : MOUNTAINEER-03 (NCT05253651 : FOLFOX + Tucatinib + Trastuzumab en 1^{re} ligne) et SWOG-1613 (NCT03365882 : Pertuzumab + Trastuzumab vs. Irinotecan + Cetuximab en 2^e ligne).

Tableau 3 : Principaux essais évaluant le ciblage anti-HER2 dans le CCRM

	Essai	Design	Population	Exposition préalable Anti HER2	ORR	PFS
<i>ERBB2</i> amplifié	TRIUMPH Nakamura Y, 2019	PII Pertuzumab + Trastuzumab	RAS WT pré-traités	Non	ORR 35%	4 mois
HER2 IHC/FISH	HERACLES-A Sartore-Bianchi A, 2016	PII Trastuzumab + Lapatinib	KRAS WT pré-traités	Non	ORR 30%	4,7 mois
	DESTINY CRC 01 Siena S, 2021	PII Trastuzumab-Deruxtecan	RAS/BRAF WT HER2+++ / ++ et ISH+ pré-traités	Non	ORR 45,3%	6,9 mois
	MOUNTAINEER Wu C, 2022	PII Tucatinib + Trastuzumab vs Tucatinib	RAS WT pré-traités (L3)	Non	ORR 38% vs 3%	8,2 mois
	DESTINY CRC 02 Raghav KPS, 2023	PII Trastuzumab-Deruxtecan 5,4 mg/kg vs 6,4 mg/kg	RAS WT+ RAS muté Pré-traités	Possible	ORR 38% (5,4 mg/kg) ORR 27,5% (6,4 mg/kg)	5,8 mois (5,4 mg/kg) 5,5 mois (6,4 mg/kg)

Prise en charge dans les lignes avancées

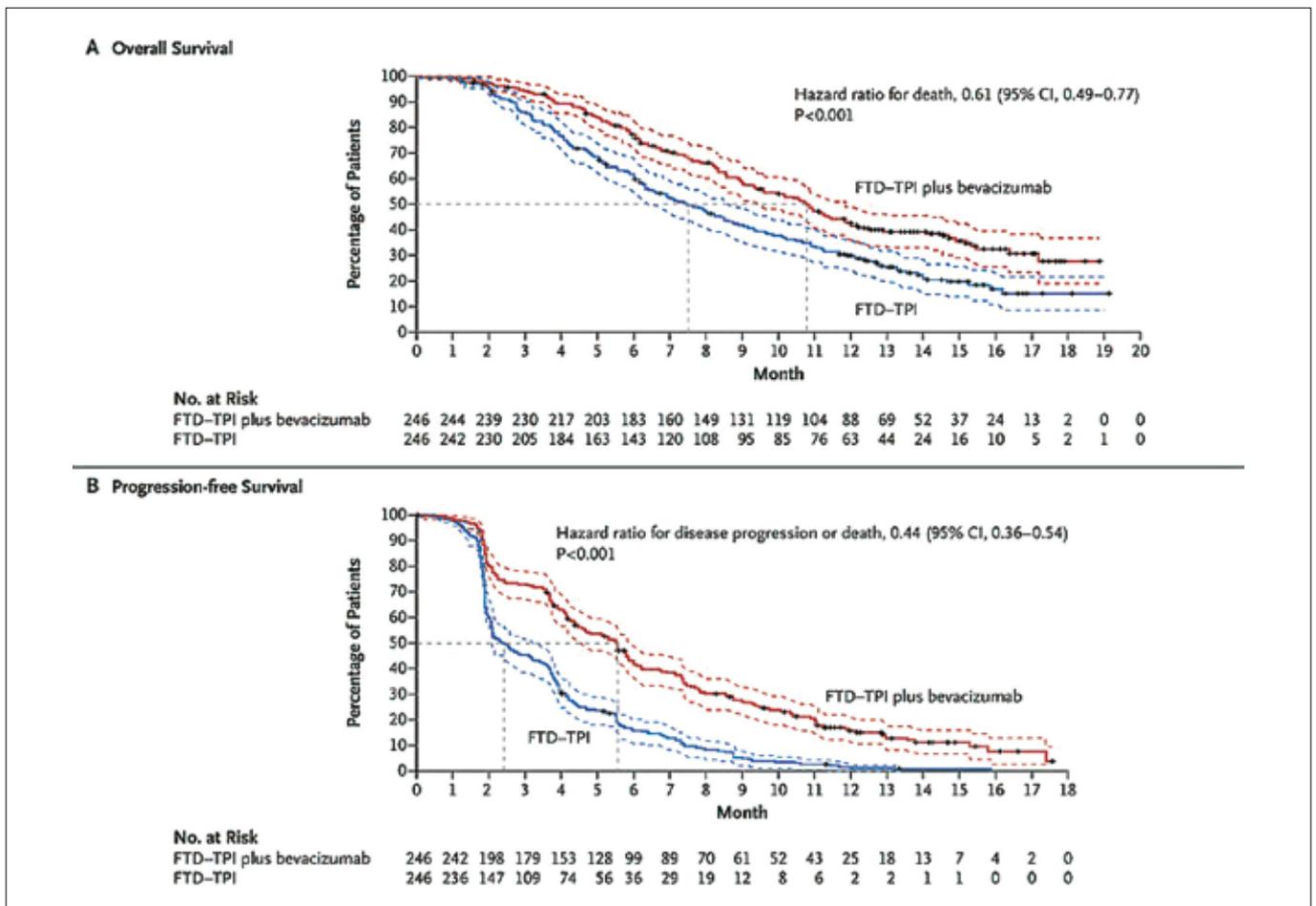
Deux molécules, évaluées par des phases III randomisées contre placebo, avaient déjà une AMM en 3^e ligne du CCRM : le Regorafenib (suite aux résultats de l'étude CORRECT publiée en 2013) et le Trifluridine-Tipiracil (suite à l'étude RECOURSE publiée en 2015). Un nouveau standard a émergé en 3^e ligne en 2023 suite aux résultats de l'étude de phase III SUNLIGHT qui comparait le standard Trifluridine-Tipiracil à l'association Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab (15). L'étude est positive en survie globale (10,8 mois dans le bras expérimental vs. 7,5 mois ; HR 0,61 ; p<0,001) qui était l'objectif principal, et en survie sans progression (5,6 vs. 2,4 mois) (Figure 12). Il est intéressant de souligner que tous les sous-groupes bénéficiaient de l'association Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab, quel que soit le statut RAS (70 % RAS mutés), la pré-exposition à un traitement anti-angiogénique (76 % des patients) et la latéralité de la tumeur primitive. Le temps jusqu'à dégradation de l'état général était également plus long dans le bras expérimental (9,3 vs. 6,3 mois) ce qui est une donnée importante dans cette situation palliative. De même, le profil de toxicité était similaire dans les deux bras. L'association Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab a donc été intégrée aux recommandations comme un nouveau standard de 3^e ligne.

Une nouvelle molécule a également fait son entrée au « box-office » des lignes avancées en 2022 : le Fruquintinib, nouvel inhibiteur de tyrosine kinase ciblant VEGFR 1, 2 et 3. Un premier essai chinois évaluant cette molécule en 3^e ligne était déjà positif en survie globale en 2018 (FRESCO-1). L'essai randomisé de phase III FRESCO-2, cette fois en population caucasienne, confirme également l'avantage en survie globale du Fruquintinib *versus* placebo en 4^e ligne et plus, après échec de Trifluridine-Tipiracil et/ou Regorafenib : 7,4 vs. 4,8 mois (HR 0,66 ; p<0,001) (16). 40 % des patients avaient reçu à la fois Trifluridine-Tipiracil et Regorafenib et le bénéfice en survie globale se retrouvait dans tous les sous-groupes, avec un profil de toxicité qui semble favorable. Le Fruquintinib est actuellement évalué seul ou en combinaison dans une trentaine d'essais cliniques à travers le monde dans le CCRM. Pour l'instant, le Fruquintinib dispose d'une AMM européenne depuis juin 2023 dans le CCRM pré-traité, mais n'est pas encore disponible en France.

Conclusion

Le choix de la 1^{re} ligne repose sur des critères cliniques liés au patient (âge, PS), à la tumeur primitive (latéralité), aux métastases (localisation, résécabilité potentielle, charge tumorale) et sur des critères biologiques (instabilité micro-satellitaire,

Figure 12 : Résultats de survie globale et survie sans progression de l'étude SUNLIGHT (Prager GW, NEJM 2023)



statut *RAS/BRAF*). Il est donc indispensable de disposer des données suivantes au diagnostic : statut MSI, *RAS* (dont *KRAS G12C*), *BRAF* et *HER2*. Dans la population spécifique des patients avec métastases hépatiques exclusives non résectables d'emblée, la résectabilité potentielle ne doit jamais être perdue de vue et impose de représenter régulièrement le dossier en RCP. Pour les CCRM gauches *RAS/BRAF* sauvages, la référence est le doublet + Ac antiEGFR en 1^{re} ligne. Pour

les CCRM droits et/ou *RAS/BRAF* mutés, le standard est le doublet ou triplet + Bevacizumab. Les CCRM MSI-H, même *BRAF* mutés, doivent bénéficier du Pembrolizumab (ou essai clinique avec immunothérapie) en 1^{re} ligne. En cas de mutation *BRAF V600E*, le traitement de 2^e ligne recommandé est l'association Encorafenib + Cetuximab. Enfin, en 3^e ligne, la combinaison Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab représente une nouvelle option.

Références

1. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Ohori H, *et al.* Panitumumab vs. Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With *RAS* Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(15):1271-1282.
2. Punt C, *et al.* FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or *RAS/BRAFV600E*-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 17; abstr LBA3506).
3. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, Droogendijk HJ, de Groot JWB, Hendriks MP, *et al.* FOLFOX/FOLFIRI plus either bevacizumab or panitumumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and left-sided and *RAS/BRAFV600E* wild-type tumour: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.
4. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LV, Punt C, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 659–70.

5. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, Catteau A, Salvatore L, Lonardi S, *et al.* Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022 Jul;23(7):876-887.
6. Chibaudel B, Dourthe LM, Andre T, Henriques J, Bourgeois V, Etienne PL, *et al.* STRATEGIC-1: Multi-line therapy trial in unresectable wild-type KRAS/NRAS/BRAF metastatic colorectal cancer—A GERCOR-PRODIGE randomized open-label phase III study. *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 16; abstr 3504).
7. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, *et al.* Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *J Clin Oncol.* 40, no. 25 (September 01, 2022) 2878-2888.
8. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, Modest DP, Schwaner I, Euker J, *et al.* FOLFOXIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab as First-Line Treatment of BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized Phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) Study. *J Clin Oncol.* 2023 Sep 1;41(25):4143-4153.
9. Li YH, Wang DS, Gu YK, Wen L, Ren C, Wu XJ, *et al.* Adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusion of floxuridine in patients following colorectal cancer liver metastases resection (HARVEST): A prospective, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 3516).
10. Gelli M, Ewald J, Tanguy ML, Passot G, Quenet F, Toucheffeu Y, *et al.* Postoperative hepatic arterial chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: A multicenter randomized phase II trial (PRODIGE 43 - PACHA-01). *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 3515).
11. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, *et al.* Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381:1632-1643.
12. Klemphner SJ, Weiss J, Pelster M, Spira A, Barve M, Ou SI, *et al.* KRYSTAL-1: Updated efficacy and safety of adagrasib (MRTX849) with or without cetuximab in patients with advanced colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.
13. Kuboki Y, Yaeger R, Fakih MG, Strickler JH, Masuishi T, Kim EJ, *et al.* Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer: Safety and efficacy for phase Ib full expansion cohort. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S136-S196.
14. Raghav KPS, Siena S, Takashima A, Kato T, Van Den Eynde M, Di Bartolomeo M, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 3501).
15. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, *et al.* Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023 May 4;388(18):1657-1667.
16. Dasari NA, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez Fernandez ME, Yoshino T, Sobrero AF, *et al.* FRESCO-2: A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.

5

Les cinq points forts

- Le choix de la 1re ligne repose sur des critères liés au patient, aux localisations tumorales primitives et secondaires, et sur les caractéristiques moléculaires (instabilité micro-satellitaire, statut RAS/BRAF).
- La bi-chimiothérapie associée à un anti-EGFR est le traitement de référence en 1re ligne pour les cancers du côlon gauche pMMR/MSS, RAS/BRAF sauvages.
- Les dossiers des patients avec métastases doivent être régulièrement représentés en RCP afin de discuter une possibilité de traitement loco-régional.
- De nouveaux standards ont émergé dans certains sous-groupes moléculaires, en 1re ligne des CCRM dMMR/MSI, en 2e ligne des BRAF mutés V600E, et en 3e et 4e ligne pour tous les CCRM.
- Certaines altérations ciblables (surexpression HER2, mutation KRAS G12C, ...) doivent être recherchées dès le diagnostic pour orienter les patients vers les essais cliniques dédiés.