

Le traitement médical des cancers colorectaux métastatiques en 2009 : quels traitements pour quels patients ?

Objectifs pédagogiques

- Connaître les autorisations de mise sur le marché (AMM) des différents agents pharmacologiques ;
- Quelles stratégies pour quels patients ?

Introduction

La chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques a subi de profonds remaniements ces dernières années. Il devient difficile de se souvenir qu'il y a moins d'une quinzaine d'années, les chimiothérapies les plus actives dans cette maladie de type 5-fluoro-uracile (5FU) – acide folinique ou 5FU – methotrexate donnaient dans des grandes méta-analyses des médianes de survie de l'ordre de 11 mois [1,2].

Quelques années plus tard seulement, il a été démontré que l'utilisation séquentielle de chimiothérapies combinées 5FU – acide folinique – oxaliplatine (FOLFOX) suivi de 5FU – acide folinique – irinotécan (FOLFIRI) ou du FOLFIRI suivi du FOLFOX pouvait permettre d'obtenir environ 21 mois de médiane de survie [3]. Ces deux stratégies se sont donc imposées progressivement. La situation s'est récemment complexifiée avec l'introduction de nouveaux agents pharmaco-

logiques, et notamment des biothérapies, ainsi qu'avec l'identification de facteurs prédictifs de réponse ou d'échec aux traitements. Les différents médicaments disponibles dans cette indication sont indiqués dans le tableau 1 qui précise le libellé des Autorisations de Mise sur le Marché. Nous envisagerons successivement dans ce texte, les questions relatives à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle puis aux biothérapies avant d'aborder les stratégies thérapeutiques. Dans tous les cas, il est important de se rappeler que les possibilités de traitement chirurgical des métastases doivent être systématiquement envisagées en cas de réponse favorable à la chimiothérapie.

Problématiques actuelles en chimiothérapie conventionnelle

Individualisation des traitements conventionnels

L'utilisation optimale des molécules de chimiothérapie conventionnelle que sont le 5FU, l'irinotécan et à moindre degré, l'oxaliplatine pose encore des problèmes en pratique clinique. En particulier, il apparaît que le métabolisme de l'irinotécan est susceptible de

M. Ducreux, V. Boige,
D. Malka, P. Burtin

varier d'un malade à l'autre, ce qui a été à l'origine de tentatives pour augmenter les doses [4,5]. Des études pharmaco-génétiques indiquent que le rapport efficacité/toxicité de l'irinotécan peut être amélioré avec la connaissance du statut UGT1A1 des patients [6]. Un essai d'intensification spécifique chez les patients ayant un métabolisme favorable est en cours sous l'égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.

Une équivalence des molécules orales ?

Peut-on dire à l'heure actuelle que la chimiothérapie orale, par exemple de type capécitabine, est équivalente à une chimiothérapie intra-veineuse par 5FU ? La réponse à cette question est positive après l'inclusion de près de 3 500 patients dans des essais randomisés comparant des schémas thérapeutiques de type FOLFOX au XELOX (capécitabine + oxaliplatine). L'étude internationale [7] a inclus 2 034 patients et a rapporté une médiane de survie tout à fait comparable entre les deux bras de traitement : survie globale à 19,6 mois pour le XELOX et 19,8 mois pour le FOLFOX. Dans l'étude française qui a comparé un XELOX avec un FOLFOX6 (qui a une plus forte dose d'intensité d'oxaliplatine : 100 mg/m² tous les 15 jours *versus* 130 mg/m² toutes les 3 semaines) chez plus de

■ M. Ducreux (✉), V. Boige, D. Malka, P. Burtin
Département de médecine, institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, F-94805 Villejuif

■ M. Ducreux
Département de cancérologie, hôpital Paul Brousse, Villejuif

■ M. Ducreux
Université Paris-Sud 11, Le Kremlin Bicêtre

E-mail : ducreux@igr.fr

Tableau 1. Libellés d'Autorisation de Mise sur le Marché des molécules utilisées dans le traitement des cancers colorectaux métastases

Chimiothérapie « conventionnelle » (agents cytotoxiques)
<p>Capécitabine (XELODA®) Traitement du cancer colorectal métastatique. En 1^{ère} ligne en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan ± bévaccizumab En 2^e ligne en association avec l'oxaliplatine chez des patients antérieurement traités par l'irinotécan</p>
<p>Irinotécan (CAMPTO®) Cancer colorectal avancé en association avec le 5FU et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie. Cancer colorectal avancé en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5FU Cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), associé au cétuximab, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan. Cancer colorectal métastatique en première ligne en association avec le bévaccizumab (et du 5FU/ acide folinique). Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne associé à la capécitabine ± un agent biologique (bévaccizumab)</p>
<p>Oxaliplatine (ELOXATINE®) Cancer colorectal métastatique en association avec le 5FU et l'acide folinique. En 1^{ère} ligne en association avec la capécitabine ± bévaccizumab. En 2^e ligne en association avec la capécitabine chez des patients antérieurement traités par l'irinotécan</p>
<p>Tégafur, uracile (UFT®) Traitement de 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique. Thérapies ciblées = « Biothérapies »</p>
<p>Bévaccizumab (AVASTIN®) Est indiqué dans le cancer colorectal métastatique en combinaison avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.</p>
<p>Cétuximab (ERBITUX®) Cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : – en association avec une chimiothérapie – en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et en cas d'intolérance à l'irinotécan Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne associé à la capécitabine ± un agent biologique (bévaccizumab)</p>
<p>Panitumumab (VECTIBIX®) Le panitumumab est indiqué en monothérapie pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques exprimant l'EGFR et Kras non muté après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidines, oxaliplatine et irinotécan.</p>

300 patients, la médiane de survie sans progression était identique pour les deux modalités thérapeutiques : 9,3 mois pour le FOLFOX6 *versus* 8,8 mois pour le XELOX avec un risque relatif de 1 [8]. L'association de capécitabine et d'irinotécan, qui semblait être pourvoyeuse d'une plus grande toxicité que le schéma FOLFIRI, a finalement donné des résultats comparables à ceux de l'association de capécitabine et d'oxaliplatine tant en termes d'efficacité que de toxicité. Il est donc possible de conclure à l'heure actuelle à l'équivalence des formes orales et intra-veineuses de fluoropyrimidines.

Le concept de la pause

La question qui reste posée avec les chimiothérapies conventionnelles est

celle de l'intérêt éventuel d'une pause thérapeutique. L'essai OPTIMOX2 a randomisé 202 patients qui recevaient 6 cycles d'une chimiothérapie de type FOLFOX7, suivis soit d'une chimiothérapie d'« entretien » de type LV5FU2 avec réintroduction de l'oxaliplatine en cas de progression, soit d'une pause thérapeutique. Il existait une tendance en faveur d'une meilleure survie pour les patients recevant une chimiothérapie d'entretien, la médiane de survie étant de 36 semaines dans ce groupe contre 29 semaines dans le groupe des patients faisant une pause thérapeutique [9]. En revanche une étude comparant le Folfiri administré de manière continue ou par séquence de 2 mois de chimiothérapie suivies de 2 mois sans traitement menée chez 336 patients n'avait pas montré de différence ni en

termes de survie sans progression (8,8 mois en séquentiel *versus* 7,3 mois en continu) ni en termes de réponse ou de survie globale [10].

Cette problématique de la pause est donc complexe, certains patients pouvant sûrement en bénéficier en particulier lorsque leur maladie a bien répondu et lorsqu'elle était d'un profil évolutif favorable. La détermination de ces sous-groupes de patients nécessite des explorations prospectives ultérieures. Il est évident qu'une pause pourra être proposée chez des patients ayant une maladie sans espoir de résection chirurgicale et donc sans espoir curatif, après 6 mois de traitement environ et en l'absence d'arguments évoquant un profil évolutif rapide.

Une place retrouvée pour la monochimiothérapie

La présentation et/ou la publication récente des résultats de trois études stratégiques (étude Focus, étude CAIRO et étude FFCO 2000-05) qui ont posé la question de l'intérêt d'une monochimiothérapie suivie d'une chimiothérapie combinée par rapport à chimiothérapie combinée d'emblée a relancé l'intérêt des stratégies d'« intensification progressive ». L'étude CAIRO a comparé chez 820 patients, l'administration successive de la capécitabine en monothérapie puis de l'irinotécan et finalement, du XELOX à une stratégie de traitement combiné d'emblée : association capécitabine – irinotécan (XELIRI) suivie de XELOX [11]. L'essai FOCUS comportait trois stratégies : monothérapie par 5FU ou par irinotécan suivie d'une chimiothérapie combinée ou stratégie combinée d'emblée [12]. Les deux stratégies évaluées dans l'étude de la FFCO étaient les suivantes : chimiothérapie première de type LV5FU2 suivie de FOLFOX puis de FOLFIRI *versus* chimiothérapie combinée d'emblée par FOLFOX suivie de FOLFIRI et finalement, de capécitabine ou d'un autre traitement (y compris le cétuximab pour les derniers patients inclus) [13].

L'ensemble de ces études ne montre aucun bénéfice en faveur de la chimiothérapie combinée d'emblée et la toxicité était significativement diminuée au cours de la mono-chimiothérapie, ce qui justifie son utilisation en première ligne chez les patients pour lesquels l'enjeu n'est pas l'obtention d'une réponse tumorale importante en vue d'une résection.

Intensification des chimiothérapies conventionnelles

À l'inverse de cette démarche de « désescalade », il apparaît utile en cas de maladies potentiellement résécables d'intensifier les traitements afin d'améliorer le taux de réponse qui est corrélé au pourcentage de résection à visée curative en particulier en cas de métastases hépatiques isolées [14]. Cette intensification passe par l'utilisation de trithérapies de type FOLFOXIRI (association de 5FU, d'oxaliplatine et d'irinotécan). Cette triple association a été comparée au schéma FOLFIRI [15] dans une étude randomisée portant sur 244 patients. Elle a permis d'obtenir une augmentation significative du taux de réponses tumorales objectives (66 % *versus* 41 %) ainsi qu'une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale. Les pourcentages de résection secondaire étaient de 15 % *versus* 6 % et de 36 % *versus* 12 % en cas de métastases hépatique exclusives. La toxicité était un peu augmentée par la trithérapie, en particulier la diarrhée (20 % *versus* 12 %) et la neutropénie de grades 3-4 (50 % *versus* 28 %). Cette majoration de la toxicité est à mettre en balance avec le bénéfice obtenu particulièrement intéressant dans ce groupe de patients à maladie potentiellement résécable.

Les modalités de la chimiothérapie chez les personnes âgées

Les résultats préliminaires de l'étude « personnes âgées » de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive FFCD viennent d'être présentés. Les

patients étaient randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie de type LV5FU2 d'emblée soit une chimiothérapie combinée de type FOLFIRI. Le taux de réponses tumorales était supérieur avec le traitement combiné (18 *versus* 31 %) au prix d'une toxicité augmentée [16]. Il n'a été observé qu'un seul décès toxique dans chaque groupe de traitement alors que 141 patients étaient analysables. Si ces résultats se confirment en survie, il sera nécessaire, comme pour les patients plus jeunes, de sélectionner des patients qui pourront bénéficier d'un traitement initial plus « agressif ».

Les thérapies ciblées

Les deux « thérapeutiques ciblées » les mieux évaluées et utilisables dans le traitement du cancer colorectal métastasé correspondent au bévacizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le peptide pro-angiogénique VEGF) et au cétuximab (anticorps dirigé contre le récepteur au facteur de croissance épithélial, *Epidermal Growth Factor* ou EGF). Ces deux agents ont été progressivement « introduits » aux différentes étapes de la stratégie thérapeutique. Le panitumumab, autre anticorps anti-EGF-R totalement humanisé, a plus récemment introduit dans l'arsenal thérapeutique.

Données récentes concernant le bévacizumab

Bévacizumab en première ligne de traitement

L'efficacité du bévacizumab en première ligne de traitement de la maladie métastatique a été démontrée dans l'étude princeps de Hurwitz *et al.* qui comparait une chimiothérapie de type irinotécan - 5FU bolus - acide folinique (schéma IFL) + bévacizumab à la même chimiothérapie associée à un placebo [17]. Dans cette étude, la survie médiane des malades traités par bévacizumab était de 20,3 mois alors qu'elle était de 15,6 mois chez les malades recevant le placebo. L'asso-

ciation FOLFIRI + bévacizumab semble particulièrement prometteuse puisqu'elle a permis d'obtenir dans l'étude BICC-C, un taux de réponses tumorales objectives de 63 % (supérieur à celui de l'association IFL + bévacizumab) et une médiane de survie de 28 mois, survie encore jamais atteinte dans ce contexte [18]. Le bévacizumab s'accompagne d'une toxicité spécifique : hypertension artérielle, protéinurie, rarement hémorragie, thrombose ou perforation digestive. Il est à réserver à des patients ne présentant pas de contre-indications : volumineuse tumeur primitive ulcérée, prothèse colique récente, carcinose péritonéale symptomatique, patients sous anticoagulants, grands vasculaires.

L'association du bévacizumab aux chimiothérapies à base d'oxaliplatine en première ligne de traitement permet également d'améliorer la survie sans progression (médiane 9,4 mois *versus* 8,0 mois ; Hazard Ratio = 0,83 ; p = 0,023). Si l'amplitude du bénéfice semble inférieure à celle des associations du bévacizumab avec l'irinotécan, les associations XELOX + bévacizumab et FOLFOX + bévacizumab correspondent à des options valides dans cette situation.

Bévacizumab en deuxième ligne de traitement

Le bévacizumab est efficace en deuxième ligne comme le prouve l'étude comparant le FOLFOX à l'association FOLFOX + bévacizumab chez des patients en progression tumorale sous une chimiothérapie à base d'irinotécan (mais n'ayant pas reçu pas de bévacizumab en première ligne) [19]. La médiane de survie globale était allongée, puisqu'elle passait de 10,8 mois à 12,9 mois avec l'adjonction du bévacizumab dans cette étude. Il est donc recommandé de prescrire du bévacizumab en même temps que la chimiothérapie chez les patients qui n'en ont pas reçu en première ligne.

La question actuelle est de savoir s'il est utile de poursuivre le traitement par bévacizumab en seconde ligne

chez des patients ayant progressé sous une chimiothérapie associée au bévacizumab en première ligne, ce que suggère l'étude BRITE. Il s'agit cependant d'une étude observationnelle dont les résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où la sélection de la population des patients poursuivant le bévacizumab peut expliquer à elle seule la différence d'efficacité rapportée [20]. Il faut donc attendre les résultats des études prospectives en cours pour définir la stratégie d'utilisation du bévacizumab en seconde ligne après échec d'une chimiothérapie associée à cet agent en première ligne.

Bévacizumab au-delà de la deuxième ligne de traitement

Au-delà de la deuxième ligne, un traitement comportant du bévacizumab est peu efficace comme le montre l'étude de Chen *et al.* [21]. Dans ce travail en effet, l'administration d'une chimiothérapie associant 5FU et bévacizumab après échec du FOLFOX et du FOLFIRI, ne permettait d'obtenir un taux de réponse que de 1 % et une survie sans progression de 3,5 mois.

Les inhibiteurs du récepteur à l'Epidermal Growth Factor (EGF-R)

Cétuximab et panitumumab en troisième ligne de traitement

Contrairement au bévacizumab, le kétuximab a été évalué dans un premier temps chez des malades en échec d'une ou de plusieurs lignes de chimiothérapie et réfractaires à l'irinotécan. L'étude princeps BOND a démontré l'efficacité du kétuximab administré en association avec l'irinotécan sur un rythme hebdomadaire dans ce contexte [21]. Il a été proposé secondairement d'administrer le kétuximab sous la forme d'une perfusion intraveineuse tous les 15 jours afin d'éviter la contrainte d'une administration hebdomadaire. Après des premiers résultats montrant une équivalence des deux schémas d'administration en termes de pharmacocinétique et pharmacodynamique, une étude a montré

que l'administration bimensuelle de l'association kétuximab + irinotécan chez les patients réfractaires à l'irinotécan permettait d'obtenir un taux de réponses partielles de 22 %, comparable à celui du schéma hebdomadaire.

L'efficacité du kétuximab a été également démontrée dans une étude comparant cet agent administré en monothérapie à une prise en charge purement symptomatique chez 572 patients porteurs d'une maladie avancée et en échec de plusieurs de chimiothérapie [22]. En effet, la survie médiane des malades traités par kétuximab était de 6,1 mois alors qu'elle était de 4,6 mois chez les malades ne recevant que des soins de confort (hazard ratio : 0,77 ; p = 0,0046).

Le panitumumab a été développé dans la même indication de recours après échec des chimiothérapies conventionnelles avec des résultats similaires. L'étude principale comportait là encore, des soins palliatifs *versus* du panitumumab chez 463 patients résistants au FOLFOX et au FOLFIRI. Cette étude différait de celle utilisant le kétuximab en ce que le cross-over était autorisé et a été réalisé chez 75 % des patients [23]. Il existait un bénéfice du traitement par panitumumab pour la survie sans progression. La survie globale en revanche n'était pas différente en raison du cross-over. L'analyse des résultats en fonction du statut Ki-Ras a montré que les patients bénéficiant du panitumumab ne présentaient pas de mutation du gène Ki-Ras au niveau tumoral [24]. Dans ce groupe, la médiane de survie sans progression était de 12,3 semaines avec le panitumumab contre 7,3 semaines avec le traitement palliatif exclusif.

Il existe d'autres facteurs de réponse aux anti-EGFR mais le statut Ki-Ras est le premier considéré comme indispensable à connaître pour la prescription du Panitumumab.

Cétuximab en deuxième ligne de traitement

En seconde ligne après échec d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine,

une étude évaluant l'efficacité de l'association irinotécan + kétuximab comparativement à celle de l'irinotécan seul a inclus 1 200 patients [25]. Il existait un avantage net en faveur de la combinaison en termes de réponse objective dont le taux passait de 4,2 % à 16,4 % ce qui peut être intéressant pour des patients qui pourraient secondairement bénéficier d'une résection de métastases hépatiques. La survie sans progression était également plus longue dans le groupe de patients recevant le kétuximab : 4 mois *versus* 2,6 mois (hazard ratio = 0,692 ; p = 0,0001). En revanche, la survie globale, qui était le critère principal de jugement de cet essai, n'était pas significativement différente entre les deux groupes de patients : 9,99 mois avec l'irinotécan seul *versus* 10,7 mois avec l'association irinotécan - kétuximab.

Cétuximab en première ligne de traitement

Le kétuximab a été évalué plus récemment en première ligne en association avec le FOLFIRI. Le critère de jugement principal de cet essai (CRYSTAL) était la survie sans progression [26]. Celle-ci s'est révélée supérieure à 8,9 mois pour l'association FOLFIRI + kétuximab contre 8 mois pour le FOLFIRI seul, soit une différence de survie à un an de 11 % (34 % *versus* 23 %). L'efficacité était d'autant plus importante que les patients avaient une toxicité cutanée. Mais là encore, c'est la détermination du statut KRas au niveau tumoral qui permet de sélectionner le groupe qui va bénéficier de ce traitement. En effet, le pourcentage de réponse était de 59 % avec le kétuximab au lieu de 43 % sans, chez les patients dont la tumeur ne présentait pas de mutation de KRas alors qu'il était de 36 % avec kétuximab et de 40 % sans, en cas de mutation somatique de KRas [27].

En ce qui concerne l'association d'oxaliplatine et de kétuximab, après des résultats prometteurs de l'étude de phase II ACROBAT (72 % de réponses objectives avec l'association FOLFOX

+ cétuximab) [28], un essai randomisé de phase II (OPUS) a comporté deux bras de traitement chez plus de 300 malades non pré-traités dont la tumeur exprimait le récepteur à l'EGF : FOLFOX4 (traitement de référence) et association FOLFOX4 + cétuximab (traitement « expérimental ») [29]. Le taux de réponses tumorales objectives a été de 36 % pour le FOLFOX4 et de 44,6 % pour l'association FOLFOX4 + cétuximab, soit une différence non significative et des taux de réponse inférieurs à celui observé dans la première étude de phase II. La survie sans progression était identique et égale à 7,2 mois dans les deux bras. Les données de cette étude ont également été analysées en fonction de l'existence ou non d'une mutation de KRas au niveau tumoral. Cette information était disponible pour 233 patients inclus. Parmi les 134 malades dont la tumeur ne présentait pas de mutation, les taux de réponse tumorale étaient de 61 % avec l'association FOLFOX4 + cétuximab et de 37 % avec le FOLFOX4 seul. Ces taux étaient de 33 % et 49 % respectivement en cas de mutation de KRAs (n = 99). Par ailleurs, en l'absence de mutation KRas, le traitement par cétuximab était associé à une augmentation significative de la survie sans progression [7,7 mois *versus* 7,2 mois ; HR = 0,570 (IC95 % : 0,358-0,907) ; p = 0,0163]. A l'inverse, la survie sans progression était significativement inférieure chez les malades traités par l'association FOLFOX4 + cétuximab par rapport à ceux traités par FOLFOX4 seul en cas de mutation tumorale de KRas [5,5 mois *versus* 8,6 mois ; HR = 1,830 (IC95 % : 1,095-3,056) ; p = 0,0192] [29].

La quadrithérapie (3 agents cytotoxiques + 1 biothérapie) est-elle possible et utile ?

Il apparaît possible de proposer à des patients sélectionnés une combinaison de 3 agents cytotoxiques et d'une biothérapie de type bévacizumab ou cétuximab. Ces traitements intensifs apparaissent faisables chez des patients sélectionnés [30-32] (avec des taux de

Tableau 2. Premiers résultats des études de quadrithérapie avec biothérapie des cancers colorectaux métastasés

	Garufi <i>et al.</i> [31] (n = 26)	Masi <i>et al.</i> [32] (n = 29)	Samalin <i>et al.</i> [33] (n = 14)
Trithérapie	Chronomodulée, à visée néo-adjuvante	FOLFOXIRI	FOLFIRINOX
Biothérapie	Cetuximab	Bevacizumab	Cetuximab
RO (%)	83 % 68 %: résection à but curatif	76	67
Contrôle tumoral (%)	91	100	92
Neutropénie grade 3/4 (%)	-	21/13	36
Diarrhée grade 3/4 (%)	Grade 3 : 73,3 % (12 % après réduction de dose)	8	50
Autre toxicité grade 3-4 (%)	Nausées/vomissements (grade 3) : 35	Rash : 7,7	Asthénie : 28

réponse tumorale supérieurs à 70 % et des taux de contrôle tumoral atteignant presque 100 %, au prix cependant d'une toxicité non négligeable (diarrhée fréquente avec les quadrithérapies comportant du cétuximab) (Tableau 2).

Peut-on combiner les thérapies ciblées ?

Après des résultats favorables de la triple association irinotécan + bévacizumab + cétuximab en situation de recours [33], il a été tenté d'associer les biothérapies dès la première ligne. Un essai récent (PACCE) a évalué l'intérêt d'associer le bévacizumab et le panitumumab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan. Cet essai a montré que dans le groupe de patients recevant une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, la biothérapie combinée était responsable d'une majoration significative de la toxicité et d'une diminution de l'efficacité puisque la médiane de survie sans progression était de 8,8 mois avec les deux thérapies ciblées alors qu'elle était de 10,5 mois avec le bévacizumab seul [34]. Dans le groupe des patients recevant de l'irinotécan, la médiane de survie sans progression était de 10,1 mois avec la combinaison des biothérapies et de 11,7 mois avec le bévacizumab seul. Par ailleurs, il y

avait plus de décès précoces dans le bras recevant la bi-biothérapie [34].

L'étude CAIRO2 qui comparait les associations XELOX + bévacizumab et XELOX + bévacizumab + cétuximab a donné des résultats similaires : survie sans progression médiane : 10,7 mois *versus* 9,6 mois ; survie globale médiane : 20,3 *versus* 20,4 mois. Les résultats n'étaient pas modifiés par l'analyse en fonction du statut KRas des tumeurs [35].

Les résultats concordants de ces deux études permettent de conclure que ce type de combinaison n'est pas recommandable, ce qui prouve que toujours plus ne fait pas toujours mieux.

Sécurité d'utilisation des thérapies ciblées chez les personnes âgées

L'analyse de l'étude de cohorte BRITE, qui incluait 363 patients de plus de 75 ans sur les 1953 de l'effectif total (dont 161 de 80 ans ou plus) n'a pas montré de différence de tolérance ou d'efficacité lors de l'utilisation de chimiothérapies associées au bévacizumab en fonction de l'âge [36].

Quelle chimiothérapie pour quel malade ?

Après avoir détaillé les nouveautés dans la prise en charge du cancer

colorectal métastaté, il est possible de donner quelques grandes orientations sans fournir de réponse définitive aux questions stratégiques qui se posent quotidiennement.

- 1°) Pour les patients au-delà de toute possibilité thérapeutique à visée curative, il est possible de commencer par une mono-chimiothérapie associée éventuellement à une biothérapie (en privilégiant le bévécizumab dans cette situation car on dispose de plus de données sur l'association 5FU + bévécizumab que sur l'association 5FU+ cétuximab) ;
- 2°) Les patients dont la tumeur présente une mutation de KRas ne doivent jamais recevoir d'inhibiteurs de l'EGF-récepteur (cétuximab ou panitumumab) ;
- 3°) Le bévécizumab ne doit pas être administré au delà de la seconde ligne de traitement ;
- 4°) L'adjonction de bévécizumab au FOLFIRI en première ligne augmente le pourcentage de réponse ;
- 5°) L'adjonction de cétuximab au FOLFOX et au FOLFIRI augmente l'efficacité de ces traitements chez les patients dont la tumeur ne présente pas de mutation de KRas, quelle que soit la ligne de traitement.

Aller au-delà de ces recommandations dans un algorithme stratégique est à l'heure actuelle impossible compte tenu des multiples questions qui se posent encore dans ce domaine.

Conclusion

Au total, il reste encore de nombreux points à explorer dans la chimiothérapie des cancers colorectaux métastatés qui devient un problème stratégique complexe avec de multiples avancées qui aboutiront à une amélioration de la survie des patients et à une amélioration des patients traités à but curatif. Les possibilités sont donc multiples dès la première ligne, allant de la monothérapie par capécitabine à la trithérapie, avec ou sans biothé-

rapie associée. Ceci souligne le rôle essentiel des réunions de concertation pluridisciplinaire pour déterminer le traitement adapté à chaque patient. Il est par ailleurs nécessaire de favoriser l'inclusion des malades dans des études randomisées, en particulier dans les études stratégiques, de façon à optimiser la place de ces thérapeutiques. La part de la biologie et de la recherche translationnelle dans la sélection des traitements va devenir de plus en plus grande dans les années à venir.

Références

1. Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma: a randomized trial. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1437-46.
2. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project [see comments]. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
3. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, De Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
4. Ducreux M, Raoul JL, Marti P, Merrouche Y, Tigaud JM, Rebischung C, Boige V. High-dose irinotecan plus LV5FU2 or simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for patients with untreated metastatic colorectal cancer: a new way to allow resection of liver metastases? *Oncology* 2008;74:17-24.
5. Duffour J, Gourgou S, Desseigne F, Debrigode C, Mineur L, Pinguet F, Poujol S, Chabos P, Bressole F, Ychou M. Multicentre phase II study using increasing doses of irinotecan combined with a simplified LV5FU2 regimen in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:383-9.
6. Cote JF, Kirzin S, Kramar A, Mosnier JF, Diebold MD, Soubeyran I, Thirouard AS, Selves J, Laurent-Puig P, Ychou M. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res* 2007;13:3269-75.
7. Cassidy J, Clarke M, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Sirzen F, Gilberg F, Saltz LB. XELOX vs. FOLFOX4: update of efficacy results from XELOX-1/N016966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCR). *Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2008*; 341. Abstract.
8. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, Adenis A, Faroux R, Rebischung C, Douillard JY. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCR). *Proc Am Soc Clin Onc* 2007;25: 4029. Abstract.
9. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, Mabro M, Artru P, Louvet C, De Gramont A. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy of chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): a GERCOR study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:4013. Abstract.
10. Labianca R, Floriani I, Cortesi E, Isa L, Zaniboni A, Marangolo M, Frontini L, Barni S, Beretta GD, Sobrero A. Alternating versus continuous «FOLFIRI» in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized «GISCAD» trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:3505. Abstract
11. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveldt OJ, Van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.

12. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-52.
13. Ducreux M, Castaing M, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Bedenne L, Rougier P, Gargot D, Gasmi M, Bouche O. Essai stratégique de chimiothérapie des cancers colorectaux métastases (étude FFCD 2000-05). Résultats préliminaires. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:A25. Abstract.:
14. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-19.
15. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-76.
16. Mitry E, Phelip J-M, Bonnetain F, Lavau-Denes S, Adhoute X, Gasmi M, Jouve J, Khemissa F, Lecomte T, Aparicio T. Phase III trial of chemotherapy with or without irinotecan in the front-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients (FFCD 2001-02 trial): results of a planned interim analysis. Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2008; 281. Abstract.
17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
18. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-90.
19. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB, III. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
20. Grothey A, Sugrue A, Purdie D, Chiruvolu P, Dong W, Hedrick E, Sargent D, Kozloff M. Association between exposure to bevacizumab (BV) beyond first progression (BBP) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from a large observational study (BRiTE). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;4036. Abstract.
21. Chen HX, Mooney M, Boron M, Vena D, Mosby K, Grochow L, Jaffe C, Rubinstein L, Zwiebel J, Kaplan RS. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 2006;24:3354-60.
22. Jonker DJ, Karapetis CS, Moore M, Zalberg J, Tu D, Berry S, Koski S, Krahn M, Simes J, Tebbutt N, Van Hazel G, O'Callaghan CJ. Randomized phase III trial of cetuximab monotherapy plus best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients with pretreated metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive colorectal carcinoma: A trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). *Proc Am Assoc Cancer Res* 2007;LB1. Abstract.
23. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664.
24. Amado RG, Wolf M, Freeman D, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Suggs S, Devercelli G, Wooloey M, Chang D. Panitumumab (pmab) efficacy and patient-reported outcomes (PRO) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) with wild-type (WT) KRAS tumor status. Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2008;278. Abstract.
25. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kroning H, Luppi G, Kisker O, Zube A, Langer C, Kopit J, Burris HA, III. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319.
26. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Rougier P, Cunningham D, Nippgen J, Köhne C. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25:4000. Abstract.
27. Van Cutsem E, Lang I, D'Haens V, Moiseyenko V, Zaluzki J, Fohlsprecht G, Tejpar S, Kisker O, Stroh C, Rougier P. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;26:2. Abstract.
28. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, Andre T, Van Laethem JL, Soulie P, Casado E, Verslype C, Valera JS, Tortora G, Ciardiello F, Kisker O, De Gramont A. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5225-5232.
29. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zube A, Koralewski P.

- Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663-671.
30. Garufi C, Torsello A, Tumulo S, Vanni B, Campanella C, Carpanese L, Zeuli M, Diodoro MG, Mottolise M, Pizzi G, Sperduti I. PORCHER (PreOperative Chemotherapy for Hepatic Resection) study with cetuximab (C-225) plus chronomodulated (chrono) CPT-11/5-FU)/leucovorin (FA)/oxaliplatin (L-OHP) (CPT-FFL) in colorectal liver metastases (CLM). Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2008;367. Abstract.
 31. Masi G, Loupakis F, Baldi G, Fornaro L, Di Leo A, Ciarlo A, Amoroso D, Granetto G, Di Donatto S, Falcone A. First-line irinotecan, oxaliplatin and infusional 5FU/LV (FOLFOXIRI) in combination with bevacizumab (BV) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): a phase II study by the GONO Group. Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2008;363. Abstract.
 32. Samalin E, Thezenas S, Mineur L, Viret F, Assenat E, Senesse P, Bleuse J, Kramar A, Ychou M. Interim analysis of a multicentric phase II trial evaluating cetuximab in combination with FOLFIRINOX (LV5FU + irinotecan + oxaliplatin) as first-line treatment of colorectal cancer (mCRC) patients. Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2008;375. Abstract.
 33. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, Kemeny NE, Hollywood EM, Gonen M, Quinones M, Morse M, Chen HX. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557-4561.
 34. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-680.
 35. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, Van Groenigen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Borger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572.
 36. Kozloff M, Sugrue MM, Berlin J, Flynn PJ, Kabbavar F, Sargent DJ, Purdie DM, Dong W, Grothey A. Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the BRiTE prospective cohort study. Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2008;454. Abstract.

Les 5 points forts

- ❶ La chimiothérapie des cancers colorectaux métastasés a beaucoup progressé ces dernières années ;
- ❷ Le choix du traitement dépend de la stratégie globale mise en œuvre chez le patient ;
- ❸ Pour des malades chez qui une résection chirurgicale des métastases est potentiellement possible, des chimiothérapies combinées à taux de réponse élevée doivent être proposées ;
- ❹ Pour des malades ayant une maladie au-delà de toute ressource chirurgicale, des traitements séquentiels avec adjonctions successives des molécules sont licites ;
- ❺ Les anticorps anti-EGF récepteurs ne doivent être donnés qu'à des patients n'ayant pas de mutation Kras. Il s'agit du premier pas dans le domaine du traitement à la carte des malades.

Questions à choix unique

Question 1

Parmi ces propositions, une seule est vraie :

- A. Chez les malades ayant des métastases hépatiques de cancers colorectaux, plus le taux de réponse à la chimiothérapie est élevée plus les taux de résection chirurgicale secondaire sont élevés
- B. Une chimiothérapie par fluoropyrimidines seules ne doit jamais être proposée à un patient ayant des métastases de cancers colorectaux
- C. La capécitabine n'a pas la même efficacité que le 5-fluoro-uracile
- D. Selon, l'autorisation de mise sur le marché, l'utilisation du bevacizumab n'est pas possible en première ligne de chimiothérapie des cancers colorectaux
- E. Selon, l'autorisation de mise sur le marché, l'utilisation du cetuximab n'est pas possible en première ligne de chimiothérapie des cancers colorectaux

Question 2

Parmi ces propositions, une seule est vraie :

- A. La mutation Kras est un facteur prédictif de réponse au bevacizumab
- B. La mutation de Kras est un facteur prédictif de non-réponse au bevacizumab
- C. La mutation Kras est un facteur prédictif de réponse au cetuximab
- D. La mutation Kras est un facteur prédictif de non-réponse au cetuximab
- E. La mutation Kras est un facteur pronostique de mauvaise survie en cas de cancer colorectal métastaté.