

# Cancers colorectaux métastatiques non résécables : une stratégie d'escalade est-elle possible ?

## *Metastatic colorectal cancers: A step-up strategy in a palliative setting?*

Jean-Louis Legoux<sup>1</sup>  
Sylvain Manfredi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre Hospitalier Régional La Source  
Service d'hépatogastroentérologie  
et oncologie digestive  
14, avenue de l'Hôpital  
BP 86709  
F 45709 Orléans cedex 2  
France  
<jean-louis.legoux@chr-orleans.fr>

<sup>2</sup> CHU Dijon  
Service d'hépatogastroentérologie  
et oncologie digestive  
Université Bourgogne Franche-Comté  
INSERM LNC UMR1231  
21000 Dijon  
France

### Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : J.L. Legoux : coordonnateur de l'essai PRODIGE 25-FOLFA mené grâce au soutien de SANOFI. Présence aux congrès internationaux permise par les laboratoires Merck-Serono, Ipsen, Novartis, Lilly, Servier. S. Manfredi déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : J. Legoux

\*Cet article, actualisé en 2019, est déjà paru en 2018 dans *Hépatogastro et Oncologie Digestive* : Legoux JL, Manfredi S. Cancers colorectaux métastatiques non résécables : une stratégie d'escalade est-elle possible ? *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 59-65. doi : 10.1684/hpg.2018.1725

## RÉSUMÉ

Certains patients métastatiques ne pourront pas bénéficier de l'exérèse chirurgicale à visée curative de leur cancer colorectal et de ses métastases, y compris après une chimiothérapie d'induction, par exemple lorsque de nombreuses métastases occupent plusieurs sites ou la plupart des segments hépatiques. Les cancers colorectaux touchent le plus souvent des patients âgés de plus de 65 ans, porteurs de comorbidités en particulier cardiovasculaires pouvant les rendre inopérables. Le but du traitement oncologique n'est pas alors d'obtenir une réponse tumorale mais une survie la plus longue possible avec le minimum de toxicité. Une stratégie d'escalade thérapeutique dans une population sélectionnée permet d'éviter les effets secondaires pendant la première ligne de traitement, sans effet délétère en termes de survie, comme le montrent les résultats convergents d'essais académiques ayant exploré cette possibilité.

● **Mots clés** : cancer colorectal ; métastases ; chimiothérapie.

## ABSTRACT

*Some patients will not be fit to surgical resection of their colorectal cancer and its metastases, even after an induction chemotherapy, for example if numerous metastases are located in several sites or in almost all hepatic segments. Colorectal cancers usually concern patients more than 65 years old, with co-morbidities especially cardio-vascular ones and the surgical resection can be contraindicated. The aim of the oncological treatment is then not to achieve a tumor response but the longest survival with the lowest toxicity rate. A step-up strategy allows avoiding the adverse effects during the first line of treatment. In a selected population, convergent results of academic trials showed the absence of deleterious effect in terms of survival with this step-up strategy.*

● **Key words**: colorectal cancer; metastases; chemotherapy.

Les cancers colorectaux touchent en France surtout des patients âgés de plus de 65 ans, avec un âge médian de 72 ans pour les hommes et de 75 ans pour les femmes [1, 2]. Des métastases sont présentes dès le diagnostic dans 40 % des cas et parmi les autres patients, elles surviendront ultérieurement dans la moitié des cas. La prise en charge du cancer colorectal métastatique est donc souvent confrontée à la présence de comorbidités, en particulier cardiovasculaires, qui

en limitant l'espérance de vie doit faire prendre en compte le confort de vie autant que l'allongement de la durée de vie dans le choix du traitement du cancer.

## Les lésions non résécables et/ou les patients non opérables existent-ils ?

La résection des métastases et de la tumeur primitive, si elle est

Pour citer cet article : Legoux JL, Manfredi S. Cancers colorectaux métastatiques non résécables : une stratégie d'escalade est-elle possible ? *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 275-281. doi : 10.1684/ito.2019.0150

possible, est le seul traitement à visée curative. Les progrès chirurgicaux et anesthésiques ont permis d'augmenter la proportion de patients opérables [3, 4]. Mais de nombreuses tumeurs demeurent non résécables. Une étude prospective française [5] a montré la nécessité de réséquer tous les sites hépatiques initialement occupés par une métastase, même si celle-ci a disparu sur les examens d'imagerie en coupe (« *missing metastases* »). En effet, la disparition de 66 métastases ne permettait pas de prédire leur absence de récurrence, survenue dans 83 % des cas. Chez les patients initialement porteurs de métastases occupant plusieurs sites (par exemple hépatiques, pulmonaires et péritonéales) ou la plupart des segments hépatiques, une résection curative après chimiothérapie même intensive est peu plausible : il ne sera pas possible de réséquer tous les sites où siégeait initialement une métastase. La qualité du premier bilan morphologique est donc importante pour la prise en charge des patients. Par ailleurs, la résection des métastases n'est pas indiquée si la tumeur primitive n'est pas résécable. C'est le cas par exemple d'un adénocarcinome rectal localement avancé, restant non résécable après radiochimiothérapie, ou pour lequel la radiothérapie est contre-indiquée par une irradiation pelvienne préalable pour un cancer prostatique ou utérin par exemple.

De nombreuses autres raisons, comme un âge très avancé ou des co-morbidités, en particulier, cardiovasculaires, peuvent faire renoncer au traitement chirurgical de la tumeur primitive et/ou de ses métastases.

Il existe donc des situations devant lesquelles il est possible de savoir, dès le bilan initial de la maladie métastatique, que les différentes localisations tumorales, primitives et/ou secondaires, ne seront pas résécables R0.

**« Certains patients ne seront jamais éligibles à une résection à visée curative de toutes leurs métastases et de leur tumeur primitive »**

## Stratégies thérapeutiques chez les patients non opérables ou dont les lésions ne sont pas résécables : escalade ou désescalade thérapeutique ?

Plusieurs molécules sont maintenant disponibles dans le traitement du cancer colorectal métastatique, ciblant la mitose (chimiothérapie cytotoxique conventionnelle) ou d'autres processus biologiques (thérapies ciblées, immunothérapie). Des essais thérapeutiques prospectifs randomisés de phase III ont montré l'efficacité de chacune de ces molécules vs. un médicament de référence, et elles ont été autorisées par les autorités de santé. Les critères du choix pour chaque patient, au sein de cet arsenal thérapeutique, peuvent être des altérations biologiques de la tumeur (mutations de RAS pour les anti-EGFR), son agressivité (symptômes, atteinte métastatique multi-

organes, syndrome inflammatoire biologique) et les comorbidités des patients souvent âgés. Le plus souvent, plusieurs traitements seront successivement utilisés (lignes thérapeutiques) au cours de la prise en charge de la maladie métastatique. Il a été montré que la survie globale (SG) des patients était d'autant plus longue qu'ils ont été exposés à un plus grand nombre de molécules parmi celles disponibles [6], en raison d'une optimisation thérapeutique ou d'une moins grande agressivité de la maladie chez certains patients.

Dans ce contexte, deux grandes stratégies peuvent être choisies : une escalade thérapeutique, commençant par une première ligne peu toxique, ou une désescalade thérapeutique intégrant des pauses ou des traitements d'entretien après un traitement initial intensif et plus toxique.

## Les différents essais cliniques ne recrutent pas toujours des patients comparables

De nombreux essais ont été réalisés pour prouver l'efficacité d'une nouvelle molécule ou d'une nouvelle association thérapeutique, sans fixer les traitements ultérieurs. Ces essais réalisés le plus souvent « en première ligne » ne sont pas intégrés dans une « stratégie multiligne », alors même que dans plus de 60 % des cas les patients recevront ensuite d'autres molécules. Les patients inclus dans ces études sont sélectionnés sur leur désir de bénéficier d'un traitement innovant, leur acceptation d'être pris en charge éventuellement loin de leur domicile, dans un centre expert impliqué dans des essais industriels nationaux ou internationaux, dont les critères d'inclusion sont souvent plus sélectifs que ceux des essais académiques. Par exemple, l'âge médian dans quatre essais testant, à l'époque, une nouvelle molécule était compris entre 59 et 61 ans [7-10], plus bas que l'âge médian compris entre 63 et 67 ans de patients inclus dans trois essais stratégiques académiques réalisés à la même période [11-13]. La sélectivité des essais sur les nouvelles molécules a été récemment démontrée [14], avec des critères biologiques d'éligibilité restrictifs et même souvent ce critère particulièrement subjectif qu'est « l'espérance de vie ». Les investigateurs, consciemment ou inconsciemment, choisissent de proposer ces études aux patients qu'ils jugent aptes à recevoir un traitement plus intensif que le traitement standard, en meilleur état général et avec moins de co-morbidités que d'autres malades. Ces essais permettent d'introduire de nouvelles armes thérapeutiques mais ne donnent pas d'information sur le meilleur moment de leur utilisation au cours des différentes lignes thérapeutiques consécutives.

La stratégie d'escalade a été étudiée dans des essais académiques multicentriques menés par des investigateurs de centres moins spécialisés, avec des associations thérapeutiques non innovantes, chez des patients désireux d'une prise en charge de proximité et souvent plus

âgés [11-13]. Leur pronostic était donc généralement moins bon que celui des patients inclus dans les essais industriels.

## Stratégie d'escalade ou séquentielle Chimiothérapie sans thérapie ciblée

Quatre études randomisées rigoureusement menées [11-13, 15] ont montré qu'une chimiothérapie intensive initiale (5-fluorouracile infusionnel ou capécitabine associées à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan) n'était pas meilleure en SG qu'une monothérapie initiale par fluoropyrimidine seule, ce dernier traitement étant suivi d'une bichimiothérapie de deuxième ligne après progression (*tableau 1*). Le niveau de preuve de ce résultat est élevé puisqu'il repose sur quatre études de phase III randomisées. Mais, bien sûr, il ne concerne que la population de ces études : patients non opérables et dont l'état général était ECOG 0 à 2 et/ou présence de métastases ne pouvant devenir résécables y compris après un traitement intensif de première ligne. Les patients avec métastases « *borderline* » étaient exclus de ces essais.

Dans la première [12], réalisée au Royaume Uni, 2 135 patients ont été inclus et 1 556 événements ont été analysés sans différence significative entre les bras, en particulier entre le LV5FU2, d'une part, et les bras FOLFOX ou FOLFIRI, d'autre part. L'essai CAIRO 2 [11], mené aux Pays-Bas, a inclus 820 patients. Dans le premier bras, la capécitabine a été utilisée plus souvent que le schéma LV5FU2 en première ligne ; 62 % des patients ont reçu une seconde ligne de chimiothérapie (irinotécan en monothérapie) et 32 % une troisième ligne. Dans l'autre bras, les patients ont reçu une association de capécitabine et d'irinotécan puis pour 53 % des patients, de capécitabine et d'oxaliplatine en deuxième ligne. Le syndrome mains-pieds était plus fréquent dans le bras « fluoropyrimidine seule » que dans le bras « association » (12 % vs. 6 %,  $p < 0,002$ ) ; les autres toxicités étaient plus fréquentes dans le bras bithérapie d'emblée (par exemple, neutropénie 7 % vs. < 1 %,  $p < 0,001$ ). Dans l'essai français 2000-05 de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) mené chez 410 patients [13], le critère principal était la survie sans progression (SSP) après deux lignes de traitement. Dans les deux bras (monothérapie et bithérapie d'emblée), 70 % des patients ont reçu une seconde ligne. Pendant la première ligne, la toxicité de grade 3-4 s'élevait à 85 % dans le bras de bithérapie vs. 28 % dans le bras monothérapie ( $p < 0,0001$ ) et le taux de neutropénie grade 3-4 était de 31 % vs. 2 % ( $p < 0,0001$ ). La SSP après deux lignes était de 17 mois dans le bras bithérapie vs. 16 mois dans le bras monothérapie ( $p = 0,64$ ). La quatrième étude, internationale, concernait 725 patients [15] : 605 recevaient une monothérapie par LV5FU2 vs. du FOLFOX en première ligne, puis d'autres traitements, et 120 une perfusion continue de 5-FU seul ou avec oxaliplatine, puis d'autres traitements. La SSP en première ligne était meilleure dans les bras bithérapie (HR = 0,67 ; IC 95 % = 0,58-0,79), alors

que la SG ne différait pas entre les bras mono- vs. bithérapie avec oxaliplatine, y compris dans les centres où plus de 50 % des patients ont reçu de l'irinotécan en seconde ligne.

**« Quatre études randomisées ont montré qu'une monochimiothérapie de fluoropyrimidine suivie d'une bichimiothérapie n'était pas délétère par rapport à une bichimiothérapie d'emblée dans une population sélectionnée »**

Deux autres études, menées chez des patients âgés ou fragiles, ont donné les mêmes résultats. L'essai Focus 2 [16] a permis d'inclure 459 patients en quatre groupes, traités par LV5FU2, capécitabine, FOLFOX ou Xelox : la SSP sous FOLFOX ou Xelox était de 5,8 mois vs. 4,5 mois dans les bras monothérapie (HR = 0,84 ; IC 95 % = 0,69-1,01 ;  $p = 0,07$ ) et les SG ne différaient pas entre les bras avec ou sans oxaliplatine ni entre les bras 5-FU intraveineux ou oral. La nature et la fréquence des traitements utilisés ensuite n'a pas été rapportée. Dans l'essai 2001-02 de la FFCD chez des patients âgés [17], la SSP s'élevait à 7,3 mois dans le bras FOLFIRI vs. 5,2 dans le bras 5-FU seul (HR = 0,84 ; IC 95 % = 0,66-1,07 ;  $p = 0,15$ ), mais la SG était de 13,3 mois dans le bras FOLFIRI vs. 14,2 dans le bras LV5FU2 (HR = 0,96 ; IC 95 % = 0,75-1,24 ;  $p = 0,77$ ). Dans cette étude, les scores gériatriques avaient une meilleure valeur pronostique que la nature du bras de chimiothérapie [18]. La stratégie comportait un traitement de seconde ligne, utilisé chez 56 % des patients, ce qui explique les différences de résultats entre la SSP et la SG. La seconde randomisation faite dans cette étude en plan factoriel montrait un bénéfice significatif en faveur du bras LV5FU2 classique (administration d'acide folinique et d'un bolus de 5 FU à J1 et J2 et pas seulement à J1), qu'il soit administré seul ou avec de l'irinotécan : la survie globale était de 15,2 vs. 11,4 mois dans le bras LV5FU2 simplifié sans bolus de 5-FU à J2. La SSP n'était pas différente entre les deux bras (médiane 6,5 vs. 6 mois) mais le taux de réponses objectives était plus élevé dans les bras « LV5FU2 classique » (37,1 % vs. 25,6 %,  $p < 0,004$ ). Le passage systématique, au début des années 2000, du LV5FU2 classique vers le LV5FU2 simplifié sans preuve scientifique de supériorité ou d'équivalence pourrait donc avoir été une erreur privant les patients de quatre mois de survie supplémentaires...

Parmi l'ensemble de ces études, deux [11, 13] permettent de suggérer qu'en cas de grande masse tumorale et/ou de métastases symptomatiques, une bithérapie serait meilleure qu'une fluoropyrimidine seule. Cette proposition repose sur des analyses de sous-groupes. Les différences ne sont pas statistiquement significatives et le niveau de preuve n'est donc pas élevé.

La recherche de facteurs prédictifs d'efficacité de la bithérapie avec oxaliplatine vs. la fluoropyrimidine seule a permis d'isoler un polymorphisme de la thymidylate

**Tableau 1.** Stratégie d'escalade (*step-up*) comparant une monothérapie de fluoropyrimidine à une bichimiothérapie en première ligne.

**Table 1.** Strategic *step-up* to compare fluoropyrimidine monotherapy and bichemotherapy as first-line treatment.

|                                  | Population                                                                                  | Bras de traitement                                                                     | SG médiane (mois) * |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Études d'escalade                |                                                                                             |                                                                                        |                     |
| MRC FOCUS, Seymour 2007 [17]     | Maladie inopérable, même en cas de réponse à la chimiothérapie.<br>PS 0-2<br>2 135 patients | A) 5-FU monothérapie (L1) puis monothérapie d'irinotécan (L2)                          | 13,9                |
|                                  |                                                                                             | B) 5-FU (L1) puis bichimiothérapie (L2) à base :<br>- d'irinotécan<br>- d'oxaliplatine |                     |
|                                  |                                                                                             | C) Bi-chimiothérapie d'emblée (L1) à base :<br>- d'irinotécan<br>- d'oxaliplatine      |                     |
| CAIRO, Koopman 2007 [16]         | Stade avancé sans espoir de chirurgie curative<br>820 patients                              | A) Capécitabine (L1), puis irinotécan (L2), puis capécitabine plus oxaliplatine (L3)   | 16,3                |
|                                  |                                                                                             | B) Capécitabine plus irinotécan (L1), puis capécitabine plus oxaliplatine (L2)         | 17,4                |
| FFCD 2000-05, Ducreux 2011 [18]  | Patient sans espoir de chirurgie curative<br>PS 0-2<br>410 patients                         | A) LV5FU2 simplifié (L1) puis FOLFOX6 (L2), puis FOLFIRI (L3)                          | 16,4                |
|                                  |                                                                                             | B) FOLFOX6 (L1), puis FOLFIRI (L2)                                                     | 16,2                |
| Cunningham 2009 [15]             | Maladie non résécable<br>PS 0-2<br>725 patients                                             | A) Oxaliplatine + 5-FU continu ou FOLFOX4 (80 %)                                       | 15,9                |
|                                  |                                                                                             | B) 5-FU continu IV ou LV5FU2 (80 %)                                                    | 15,2                |
| Études d'escalade : sujets âgés  |                                                                                             |                                                                                        |                     |
| FOCUS 2, Seymour 2011 [16]       | 459 patients âgés ou fragiles                                                               | LV5FU2 (80 % de la dose théorique)                                                     | 10,1                |
|                                  |                                                                                             | FOLFOX (80 % de la dose théorique)                                                     | 10,7                |
|                                  |                                                                                             | Capécitabine (80 % de la dose théorique)                                               | 11                  |
|                                  |                                                                                             | Oxaliplatine-capécitabine (80 % de la dose théorique)                                  | 12,4                |
| FFCD 2001-02, Aparicio 2016 [17] | Patients âgés de 75 ans et plus                                                             | FOLFIRI                                                                                | 13,3                |
|                                  |                                                                                             | LV5FU2                                                                                 | 14,2                |

L1 : première ligne ; L2 : deuxième ligne ; L3 : troisième ligne ; SG : survie globale ; PS : performance status ; CT : chimiothérapie ; IV : perfusion intraveineuse. \*Pas de différence statistiquement significative en survie globale.

synthase (TS) prédictif d'une meilleure activité de l'association [19] : dans l'essai FFCD 2000-05, la SSP dans le bras FOLFOX n'était meilleure que chez les patients porteurs du génotype 2R2R de la 5'UTR-TS (HR = 0,39 ; IC 95 % = 0,23-0,68) ou 2R/3R (HR = 0,59 ; IC 95 % = 0,42-0,82) ; les patients porteurs du génotype TS-5'UTR 3R/3R (55 % des patients) n'avaient pas de meilleure survie sous bithérapie que ceux qui avaient reçu le 5-FU seul (HR = 0,96 ; IC 95 % = 0,66-1,40). Ainsi, chez les patients avec génotype 3R/3R, la monothérapie de 5-FU était plus efficace que chez ceux présentant un autre génotype et aussi efficace que l'association FOLFOX en SSP. Il est intéressant de tester cette hypothèse dans une autre série prospective par stratification des patients sur ce génotype. C'est le cas dans

l'essai PRODIGE 25 (FOLFA) en cours. Si cette hypothèse est confirmée, il sera possible de disposer d'un critère biologique pour proposer une monothérapie par fluoropyrimidine à certains patients et de franchir un nouveau pas vers une stratégie thérapeutique personnalisée. Un autre essai donne une piste de sélection des patients sur un critère de biologique moléculaire : l'essai allemand Xelavir-AIO 0110 de non-infériorité, publié dans *Journal of Clinical Oncology* en janvier 2019 [20], a reposé la question de la monothérapie par fluoropyrimidine en première ligne, mais avec bévécizumab dans les deux bras. Il comparait, chez des patients sans limite d'âge inférieure, une bithérapie fluoropyrimidine (capécitabine dans 70 % des cas) + bévécizumab, suivie après progression de son

**Tableau 2.** Stratégie d'escalade (step-up) comparant une monothérapie de fluoropyrimidine à une bichimiothérapie en première ligne, avec ou sans bévacizumab (seconde ligne chez plus de 50 % des patients traités).  
*Table 2. Strategic step-up to compare fluoropyrimidine monotherapy and bichemotherapy as first-line treatment, with or without bevacizumab (second-line treatment in more than 50% treated patients).*

|                                            | Population                                                                          | Bras                                       | SG médiane (mois)* |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|
| <b>Études d'escalade</b>                   |                                                                                     |                                            |                    |
| Phase III<br>MAX, Tebbutt 2010 [21]        | Maladie métastatique non résécable<br>PS 0-2<br>471 patients                        | A) Capécitabine                            | 18,9               |
|                                            |                                                                                     | B) Capécitabine + bévacizumab              | 18,2               |
|                                            |                                                                                     | C) Capécitabine + mitomycine + bévacizumab | 16,4               |
|                                            |                                                                                     | Traitement de seconde ligne : 68 %         |                    |
| Phase II<br>PRODIGE 20, Aparicio 2017 [23] | Maladie métastatique non résécable<br>PS 0-2<br>102 patients âgés de 75 ans et plus | Chimio seule                               | 19,8               |
|                                            |                                                                                     | Chimio + bévacizumab                       | 21,7               |

SG : survie globale ; PS : performance status. \*Pas de différence statistiquement significative en survie globale.

association avec l'irinotécan, à un second bras de trithérapie par ces trois drogues d'emblée. L'objectif principal était le temps jusqu'à échec de la stratégie. Le HR était de 0,86 (IC 95 % : 0,73-1,02), avec  $p$  ( $\log \text{rank}$ ) = 0,16, et n'atteignait pas la significativité. De même, la survie globale n'était pas inférieure dans le bras avec fluoropyrimidine et bévacizumab sans irinotécan en première ligne. En revanche, dans le sous-groupe sans mutation RAS ni BRAF, une tendance semblait exister en faveur de la trithérapie d'emblée donnée qui n'avait pas été décrite jusqu'à présent.

**Stratégie d'escalade intégrant les thérapies ciblées (tableau 2)**

● **Thérapie anti-angiogénique**

Une première étude de phase III, menée en Australie [21], a évalué l'association du bévacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF, à la capécitabine seule en première ligne. Elle a montré un avantage en SSP mais pas en SG : l'absence d'anti-angiogénique en première ligne a été compensée par l'administration ultérieure d'oxaliplatine, d'irinotécan ou des deux, effective chez 68 % des patients traités initialement par capécitabine seule. La fréquence d'administration d'un traitement de seconde ligne était la même que dans les études européennes stratégiques en deux lignes décrites ci-dessus.

Menée chez des patients âgés, l'étude AVEX [22] présentait des limites. Elle comparait l'association bévacizumab-capécitabine à la capécitabine seule et était positive en SSP, mais seulement 10 % des patients avaient reçu une seconde ligne comportant l'irinotécan, l'oxaliplatine, le cétuximab ou le bévacizumab. Cette étude n'évaluait donc qu'une première ligne, chez des patients probablement fragiles, et pas une stratégie d'escalade,

séquentielle. Inversement, dans l'étude PRODIGE 20, concernant également des patients âgés mais où plus de 50 % des patients ont reçu un traitement de seconde ligne, l'adjonction de bévacizumab dès la première ligne n'a pas induit une amélioration significative de la SG [23].

● **Thérapie anti-EGFR**

Est-il préférable, au cours d'une stratégie d'escalade débutant par une monothérapie de fluoropyrimidine, de lui associer d'emblée un anti-EGFR ou vaut-il mieux l'introduire plus tard ? La comparaison entre l'utilisation d'un anti-EGFR en première ligne vs. ultérieurement n'a pas été étudiée jusqu'à présent. En préalable à une étude d'escalade, un essai a débuté, comparant en première ligne, chez des patients âgés de plus de 70 ans, une fluoropyrimidine + panitumumab à une association FOLFOX + panitumumab [24]. Les anti-EGFR n'ont pas pour l'instant d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en association avec une fluoropyrimidine seule. Dans une stratégie d'escalade thérapeutique, l'utilisation d'un anti-EGFR dès la première ligne, même en association avec une bithérapie, vs. son introduction en seconde ligne, ne repose pas sur des essais thérapeutiques. Par ailleurs, les analyses de sous-groupes des essais d'anti-EGFR en première ligne n'ont pas montré d'efficacité de ces anticorps chez les patients âgés de plus de 75 ans [25].

**Conclusion**

Les essais décrits ci-dessus ont permis d'établir, comme une recommandation de grade A, que le traitement standard, chez les patients non opérables ou présentant une maladie métastatique clairement non résécable, est une monothérapie de fluoropyrimidine en première ligne, limitant au maximum les effets secondaires.

Cependant, des limites à cette recommandation reposant sur des preuves fragiles peuvent être appliquées : la présence de symptômes liés au cancer, un indice de performance OMS > 1 dû au cancer (et pas aux comorbidités) ou un envahissement métastatique massif sont considérés, dans les documents de recommandations de pratique clinique [26, 27], comme des arguments en faveur d'une bi- voire d'une trithérapie, qui sont alors choisies en raison de leur meilleur taux de réponse tumorale.

En tout état de cause, si une monothérapie par fluoropyrimidine est utilisée, il est recommandé de contrôler à deux mois puis tous les deux ou trois mois l'absence de progression, afin de débiter sans délai, après progression, un traitement de seconde ligne par bithérapie, voire une bithérapie plus thérapie ciblée. Cette stratégie est recommandée dans le thésaurus national de cancérologie digestive français [26]<sup>1</sup> et les *guidelines* de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) [27] dans les limites précisées ci-dessus. Si une monothérapie par fluoropyrimidine est choisie, le schéma « LV5FU2 classique » et la capécitabine semblent être les meilleures options.

**« Chez certains patients, la stratégie d'escalade débutant par une fluoropyrimidine seule est une recommandation de grade A »**

Les études stratégiques n'ont pas évalué les thérapies ciblées. Des essais de phase III avec vs. sans thérapie ciblée

dans les situations de maladies non résécables restent nécessaires : une monothérapie par fluoropyrimidine avec ou sans thérapie ciblée pourrait être comparée, en traitement de première ligne, dans le contexte d'une stratégie d'escalade comme dans les essais de phase II en cours de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (avec ou sans cétuximab) et dans le groupe PRODIGE (essai PRODIGE 25 - FOLFA avec ou sans aflibercept). En effet, il n'est pas prouvé actuellement qu'il est nécessaire d'utiliser dès la première ligne les thérapies ciblées, et il est possible que leur utilisation puisse être reportée à une ligne ultérieure : aucune étude n'a cherché à répondre à cette question. Des essais stratégiques pourraient être menés à cet effet, comparant par exemple FOLFIRI puis FOLFIRI-cétuximab puis FOLFIRI-ou-FOLFOX-bévacizumab vs. l'introduction de la thérapie ciblée dès la première ligne (FOLFIRI-cétuximab puis FOLFIRI- ou FOLFOX-bévacizumab) en cas de tumeur sans mutation RAS, et l'essai parallèle avec ou sans bévacizumab en première ligne en cas de tumeur mutée pour RAS. Les résultats de telles études auraient des retombées importantes sur les coûts de traitements.

Un autre essai randomisé de phase 2 (HIGH-LIGHT; PRODIGE 45) visait à comparer une stratégie d'escalade à une stratégie de désescalade chez des patients sans mutation intra-tumorale de BRAF : FOLFOXIRI-bévacizumab (quatre cycles) puis FOLFIRI-bévacizumab (quatre cycles) puis capécitabine-bévacizumab (maintenance) vs. LV5FU2-bévacizumab jusqu'à progression puis FOLFIRI-bévacizumab jusqu'à progression puis FOLFOX-bévacizumab. L'objectif principal était le temps jusqu'à échec du traitement. Cet essai n'a pu être mené à son terme en raison d'un rythme d'inclusions trop lent.

### Take home messages

- Chez les patients initialement porteurs de métastases occupant plusieurs sites (par exemple hépatiques, pulmonaires et péritonéales) ou envahissant la plupart des segments hépatiques, une résection curative après chimiothérapie même intensive est peu plausible.
- Quatre études de phase III montrent que dans une population sélectionnée, débiter la chimiothérapie par fluoropyrimidine seule n'altère pas la survie globale.
- Deux études ayant traité les patients sur deux lignes au moins montrent que l'utilisation de l'anti-angiogénique bévacizumab dès la première ligne, en association à une fluoropyrimidine, n'allonge pas la survie globale.
- Les anti-EGFR n'ont pas été évalués en association avec une fluoropyrimidine seule dans une stratégie d'escalade thérapeutique.
- Avec ou sans irinotécan, l'utilisation d'un LV5FU2 classique augmente la médiane de survie globale de 4 mois vs. un LV5FU2 simplifié.

### RÉFÉRENCES

1. Jooste V, Remontet L, Colonna M, et al. Trends in the incidence of digestive cancers in France between 1980 and 2005 and projections for the year 2010. *Eur J Prev* 2011 ; 20 : 375-80.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 ; 127 : 2893-917.
3. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003 ; 51 : 3-30.
4. Faivre J, Bossard N, Jooste V, the GRELL EUROCORE-5 Working Group. Trends in net survival from colon cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J of Cancer Prev* 2017 ; 26 : S40-7.
5. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy : does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3939-45.
6. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 9441-2.
7. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 337-45.
8. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2011-9.

<sup>1</sup> <http://www.tncc.org>

9. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1535-46.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42.
11. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 135-42.
12. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 143-52.
13. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 1032-44.
14. Jin S, Pazdur R, Sridhara R, et al. Re-Evaluating eligibility criteria for oncology clinical trials: analysis of investigational new drug applications in 2015. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 3745-52.
15. Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 244-50.
16. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 1749-59.
17. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 121-7.
18. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-Line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1464-70.
19. Boige V, Mendiboure J, Pignon JP, et al. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with LV5FU2, FOLFOX, and FOLFIRI: FFCD 2000-05. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2556-2564.
20. Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. Sequential versus combination therapy of metastatic colorectal cancer using fluoropyrimidines, irinotecan, and bevacizumab: a randomized, controlled study - XELAVIRI (AIO KRK0110). *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 22-32.
21. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer : results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3191-8.
22. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 1077-85.
23. Aparicio T, Bouché O, Taieb J, et al. Bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial - PRODIGE 20 study results. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 133-9.
24. Battaglin F, Shirripa M, Buggin F, et al. The PANDA study : a randomized phase II study of first-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS and BRAF wild-type elderly metastatic colorectal cancer patient. *BMC Cancer* 2018 ; 18 : 98.
25. Aparicio T, Pamoukdjian F, Queroc L, et al. Colorectal cancer care in elderly patients: unsolved issues. *Digestive and Liver Disease* 2016 ; 48 : 1112-8.
26. Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, et al. Cancer colorectal métastatique. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Février 2018, [En ligne]. [<http://www.tncd.org>].
27. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 1386-422.