

# Cancers colorectaux métastatiques non résécables : stratégies de désescalade

*Top-down strategies in non resectable metastatic colorectal cancers*

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 cedex2

<sup>2</sup> CHU de Dijon, Université Bourgogne Franche-Comté, INSERM LNC UMR1231, 21000 Dijon

@ Correspondance : J.-L. Legoux  
jean-louis.legoux@chr-orleans.fr

## ▼ Résumé

Le traitement chirurgical apparaît comme le meilleur traitement de désescalade des cancers colorectaux métastatiques, lorsqu'après ce traitement invasif la chimiothérapie peut être arrêtée. Avec les progrès médico-chirurgicaux, le pourcentage de patients éligibles à une résection de leurs métastases augmente progressivement. Les nouvelles molécules et associations de chimiothérapie ont été évaluées sans perspective stratégique de traitement multi-lignes. Leur efficacité sur la survie globale est rappelée, car elle est plus pertinente que la survie sans progression dans cette perspective. À la lumière des essais récents de phase III, les meilleures séquences de leur utilisation successive sont proposées. La nature de la tumeur primitive (anatomique et biologique) joue un rôle grandissant dans les choix thérapeutiques. Les traitements d'entretien semblent dans l'ensemble plus efficaces que les pauses thérapeutiques complètes mais il manque, à l'heure des thérapies ciblées, une comparaison avec une fluoropyrimidine en monothérapie.

• **Mots clés** : cancer colorectal, métastases, chimiothérapie

## ▼ Abstract

*Surgery seems to be the best treatment in the top-down approach, when after this invasive time, the chemotherapy can be stopped. Given the medical and surgical advances, the number of eligible patients is gradually increasing. The new drugs and associations have been studied without a multi-line strategic perspective. Their efficacy on overall survival, more relevant than the progression free survival in this perspective, is reminded in these prior studies. The best sequences of their successive use are described within a few phase III studies. The anatomic and biologic nature of the primitive tumor has an increasing role in the therapeutic choices. The maintenance treatments seem to be more effective than complete pauses of treatment but at the time of target therapies, a comparison of their use versus a fluoropyrimidine monotherapy is still needed.*

• **Key words**: colorectal cancer, metastases, chemotherapy

**L**a résection chirurgicale de la tumeur primitive et des métastases se présente comme la meilleure stratégie de désescalade des cancers colorectaux métastatiques.

Elle est le seul traitement à visée curative dans cette situation. Chez certains patients avec métastases non résécables d'emblée, la chimiothérapie est utilisée en première

Pour citer cet article : Legoux JL, Manfredi S. Cancers colorectaux métastatiques non résécables : stratégies de désescalade. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 573-582. doi : 10.1684/hpg.2019.1791

intention dans l'espoir que la diminution de taille des lésions métastatiques permette leur résection, en particulier pour les métastases proches de la convergence portale et/ou sus-hépatique.

**/// La résection chirurgicale de la tumeur primitive et des métastases est la meilleure stratégie de désescalade des cancers colorectaux métastatiques ///**

L'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiques a permis d'étendre les indications de résection de la tumeur primitive et des métastases. L'utilisation de l'oxaliplatine et de l'irinotécan joue certainement un rôle dans l'amélioration de la résécabilité des métastases mais la preuve scientifique à ce sujet, en Europe, est limitée à des données venant de centres chirurgicaux spécialisés [1] traitant des patients très sélectionnés, comme dans les essais randomisés de molécules innovantes. Il est en revanche bien établi que l'utilisation de la trichimiothérapie 5-FU-oxaliplatine-irinotécan (FOLFOXIRI, voire FOLFIRINOX) augmente le taux de résécabilité secondaire des métastases [2]. Il a été suggéré que les bithérapies de chimiothérapie (5-FU-oxaliplatine ou 5-FU-irinotécan) associées à l'anticorps anti-VEGF bévécizumab [3] ou à l'anti-EGFR cétuximab [4] pourraient augmenter le taux de résécabilité en cas de résécabilité incertaine (borderline) des métastases : le niveau de preuve reste limité car les données publiées proviennent principalement de cohortes prospectives non randomisées ; une étude de phase II randomisée évaluant trois trithérapies suggère que la trithérapie FOLFIRINOX, dans cette situation, est plus efficace qu'une bithérapie de chimiothérapie associée à une thérapie ciblée [5]. Le seul essai randomisé de phase III, monocentrique, a été mené en Chine chez 138 patients [6] ; il montre une résécabilité secondaire chez 25,7 % des 70 patients traités par FOLFOX ou FOLFIRI plus cétuximab, vs. 7,4 % chez les 68 patients traités sans anticorps anti-EGFR ( $p < 0,01$ ). Mais 66,7 % des patients ayant eu une résection hépatique ont présenté une récurrence pendant la surveillance et les auteurs signalent un déséquilibre des deux bras concernant le statut socio-économique. Plusieurs autres études en cours vont tenter de répondre à cette question.

**/// Le pourcentage de patients pouvant accéder à une résection chirurgicale de leurs métastases a augmenté avec le temps ///**

Les stratégies d'escalade (*step-up*) s'appuient sur des essais académiques menés dans des centres souvent moins spécialisés, moins impliqués dans les traitements innovants, chez des patients souhaitant être traités près de leur domicile et souvent plus âgés, ayant un pronostic

moins bon, que dans les essais de phase III évaluant un nouveau traitement d'emblée.

À l'opposé, dans le cadre des stratégies de désescalade, les essais de maintenance et de pause thérapeutique après la première ligne sont menés chez des patients encore différents : patients provenant de centres moins sélectionnés, recrutant plus largement que pour ceux impliqués dans les essais de nouveaux médicaments ou associations, mais patients ayant surtout une maladie contrôlée par la première ligne thérapeutique. De même, les essais de seconde ligne sont menés chez des patients déjà sélectionnés car gardant un bon état général après la première ligne thérapeutique. Il est donc important de garder à l'esprit qu'il ne faut pas comparer les survies globales de ces différentes catégories d'essais.

**/// Il ne faut pas comparer les résultats des différentes catégories d'essais cliniques, les populations traitées étant différentes ///**

**Nouvelles molécules et nouvelles associations : essais sans perspective stratégique mais analysés sous l'angle de la survie globale**

**Associations de cytotoxiques (tableau 1)**

La trithérapie de chimiothérapie cytotoxique FOLFOXIRI [2] a permis d'obtenir un taux de réponse plus élevé que le FOLFIRI, et un meilleur taux de résection secondaire des métastases : 15 % vs. 6 % ( $p = 0,033$ ) parmi les 244 patients et 36 % vs. 12 % ( $p = 0,017$ ) parmi les patients présentant seulement des métastases hépatiques. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) étaient significativement meilleures dans le bras FOLFOXIRI. L'incidence des neutropénies fébriles et des diarrhées de grade 3 et 4 ne différait pas significativement mais les neutropénies de grade 3-4 étaient plus fréquentes dans le bras FOLFOXIRI (50 % vs. 28 % ;  $p = 0,001$ ). La neurotoxicité cumulative limitait la durée du traitement. La trithérapie était arrêtée après six mois (12 cycles) ou plus tôt en cas de toxicité, et chez 85 % des patients les métastases restaient non résécables. Après cette première ligne, 76 % des patients ont reçu un traitement de seconde ligne : 12 % une association FOLFOX, 22 % FOLFIRI, 14 % FOLFOXIRI après une pause, et les autres une monothérapie : 14 % mitomycine C, 2 % cétuximab, et 14 % d'autres traitements.

**/// La trithérapie FOLFOXIRI est plus efficace mais plus toxique que le FOLFIRI, avec une amélioration de la survie globale et du taux de résécabilité ///**

**TABLEAU 1 •** Essais de première ligne, sans planification de lignes ultérieures, chez des patients pouvant recevoir des traitements innovants ou intensifs.

<b>Essais de première ligne</b>				
	<b>Population</b>	<b>Bras de traitement</b>	<b>Lignes ultérieures utilisées</b>	<b>SG (mois)</b>
<b>Trichimiothérapie</b>				
Falcone 2007 [2]	PS 0-2 244 patients	FOLFOXIRI FOLFIRI	Après FOLFOXIRI (nombre de patients) : FOLFIRI (23), FOLFOXIRI (17), 5-FU perfu- sion continue (5), FOLFOX-4 (3), 5-FU + Mitomycine-C (2), irinotécan (2), irinotécan + oxaliplatine (1), raltitrexed (1)	22,6 16,7 HR = 0,70 p = 0,032
<b>Trichimiothérapie + thérapie ciblée</b>				
TRIBE, Cremolini 2015 [13]	PS 0-2 508 patients	folfoxiri+bévacizumab folfiri+bévacizumab		29,8 25,8 HR 0,80 p = 0,03
<b>Bichimiothérapie + thérapie ciblée</b>				
CRYSTAL, Van Cutsem 2011 [16]	PS 0-2 KRAS non muté 666 patients	FOLFIRI-cétuximab FOLFIRI		23,5 20,0 HR 0,796 p = 0,009
NORDIC VII, Tveit 2012 [20]	PS 0-2 KRAS WT 61 % 571 patients	FLOX FLOX-cétuximab		20,4 19,7 HR 1,01 p = 0,96
OPUS, Bokemeyer 2011 [18]	PS 0-2 337 patients	FOLFOX 4 FOLFOX 4-cétuximab		18,5 22,8 HR 0,86 p = 0,39
PRIME, Douillard 2010 [21]	PS 0-2 1183 patients	FOLFOX-panitumumab FOLFOX		23,9 19,7 HR 0,83 p = 0,072
Hurwitz 2004 [8]	PS 0-1 813 patients	IFL+bévacizumab IFL	50 % seconde ligne 25 % oxaliplatine	20,3 15,6 HR 0,66 p < 0,001
Saltz 2013 [9]	PS 0-1 1 401 patients	5-FU+oxaliplatine+bévacizu- mab 5-FU+oxaliplatin		21,3 19,9 HR 0,89 p = 0,077
ITACa, Passardi 2015 [12]	PS 0-2 376 patients	FOLFOX ou FOLFIRI-bévac- zumab FOLFOX ou FOLFIRI		20,8 21,3 HR 1,13 p = 0,317
<b>Bichimiothérapie + comparaison de la thérapie ciblée (tumeurs du côlon gauche sans mutation RAS)</b>				
FIRE 3, Heine- mann 2014 [28, 31]	PS 0-2 592 patients RAS WT	FOLFIRI-cétuximab (C) FOLFIRI-bévacizumab (B)	First line stopped after progression. Second line : Oxaliplatin 64 % (C) and 63 % (B) Cross-over targeted therapy 47 % (C) and 41 % (B)	38,3 28 HR 0,63 p = 0,002
PEAK, Schwartz- berg 2014 [30]	PS 0-1 285 patients KRAS WT	FOLFOX-panitumumab FOLFOX-bévacizumab	First line stopped after progression.	41,3 28,9 HR 0,63 p = 0,058
CALGB/SWOG 80405, 2014 [31]	PS 0-1 1 137 patients RAS WT	Chemotherapy-bevacizumab Chemotherapy-cetuximab FOLFIRI : 26,6 % FOLFOX : 73,4 %	- Stop after progression : 30,5 % - Stop after progression : 35 %	39,3 32,6 HR 0,77 p = 0,05

SG : survie globale, PS : performance status, HR : hazard ratio.

## Un nouveau cytotoxique : le trifluridine-tipiracil

Le trifluridine-tipiracil est une combinaison, utilisée *per os*, de trifluridine (analogue de la thymidine) et de tipiracil hydrochloride (inhibiteur de la thymidilate phosphorylase), administrée en monothérapie après échec d'au moins deux lignes de chimiothérapie avec ou sans thérapie ciblée (bévacizumab, cétuximab, panitumumab, régorafénib), chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique. Son efficacité a été démontrée dans un essai randomisé de phase III, tant en SSP qu'en SG [7]. Plusieurs essais en cours testent son association avec l'oxaliplatine et l'irinotécan.

**/// Le trifluridine-tipiracil est un nouveau cytotoxique prometteur, sans résistance croisée avec le 5-FU ///**

## Les thérapies ciblées

### • Anti-angiogéniques

#### Bévacizumab

La première étude, publiée par Hurwitz et al. [8], a utilisé comme bras comparateur le schéma obsolète IFL (irinotécan, 5-FU bolus et acide folinique) ; elle a montré un avantage en faveur de l'association IFL-bévacizumab en termes de SSP (médiane 10,6 vs. 6,2 mois) et de SG (médiane 20,3 vs. 15,6 mois) ; des traitements ultérieurs ont été donnés à 50 % des patients ; le schéma de chimiothérapie comparative n'était pas optimal. Le cross-over avec le bévacizumab n'était pas autorisé et il n'est pas possible de savoir si le même résultat en survie globale n'aurait pas été obtenu en le donnant en seconde ligne.

**/// Lorsqu'un cross-over est permis et que la survie globale est voisine dans les deux bras d'un essai randomisé, il n'est pas possible d'affirmer que le médicament expérimental doit être donné en première ligne plutôt qu'en seconde ligne ///**

Un autre essai de phase III [9] n'a pas montré l'efficacité de l'adjonction du bévacizumab à une chimiothérapie (XELOX ou mFOLFOX6) : SG médiane 21,3 vs. 19,9 mois. La publication de Kabbinar et al. [10] a « poolé » les résultats de deux études prospectives randomisées de phase II. L'une d'elles [11] comparait le schéma FUFOL Roswell Park à son association avec le bévacizumab chez 168 patients. Dans le bras bévacizumab, la SG médiane était de 16,6 mois vs. 12,9 mois, sans différence statistiquement significative (HR = 0,79, 95 % IC = 0,56-1,10 ; p = 0,16) mais la SSP était significativement meilleure (9,2 vs. 5,5 mois ; HR = 0,50 ; IC95 % : 0,34-

0,73 ; p = 0,0002). Dans les deux bras, 50 % des patients ont reçu une seconde ligne après progression. L'essai ITACa [12] n'a pas montré, parmi 376 patients, une supériorité de l'adjonction du bévacizumab au FOLFOX ou au FOLFIRI en première ligne, en termes de SSP (9,6 vs. 8,4 mois ; HR = 0,86, 95 % IC = 8,2-10,3 ; p = 0,182) et de SG (20,8 vs. 21,3 mois ; HR = 1,13, 95 % IC = 15,9-23,2 ; p = 0,317) ; 40 % des patients traités par bévacizumab et 49 % des patients sans bévacizumab ont reçu une seconde ligne, avec un cross-over pour le bévacizumab.

**/// Il est difficile de savoir d'après les données de la littérature, s'il est utile d'utiliser le bévacizumab en première ligne plutôt qu'en seconde ligne, en association à une chimiothérapie cytotoxique ///**

L'essai TRIBE a repris la comparaison FOLFOXIRI versus FOLFIRI, avec adjonction de bévacizumab dans les deux bras. Chez ces patients pouvant recevoir une quadrithérapie, la SG a été de 29,8 mois dans le bras FOLFOXIRI + bévacizumab vs. 25,8 dans le bras FOLFIRI + bévacizumab (p = 0,03) [13]. La SSP et la SG étaient corrélées à la réponse précoce et à l'intensité de la réponse.

**/// La quadrithérapie FOLFOXIRI-bévacizumab est plus efficace que la trithérapie FOLFIRI-bévacizumab chez les patients pouvant la recevoir ///**

#### Aflibercept

L'essai VELOUR a évalué l'aflibercept, anti-angiogénique, en association au FOLFIRI, après échec du FOLFOX (utilisé avec ou sans bévacizumab) [14]. Dans le bras d'association, la SG était de 13,5 mois vs. 12 mois (HR = 0,817 ; 95,34 % IC, 0,713-0,937 ; p = 0,0032).

#### Régorafénib

Cet anti-tyrosine kinase multicible, surtout anti-angiogénique, a amélioré significativement la SG vs. le placebo, en monothérapie, après échec des autres traitements [15].

### • Anticorps monoclonaux anti-EGFR et tumeurs sans mutation de RAS

#### Cétuximab

Le large essai multicentrique international CRYSTAL a montré que l'association du cétuximab au FOLFIRI, en cas de tumeur sans mutation de KRAS, donnait un avantage en SSP et en SG par rapport au FOLFIRI seul [16]. Préalablement, chez des patients progressant sous chimiothérapie de première ligne comportant de l'irinotécan, l'adjonction de cétuximab à l'irinotécan en seconde ligne avait donné des résultats supérieurs à la monothérapie de cétuximab, en termes de SSP et de SG

dans l'essai BOND chez des patients non sélectionnés pour le statut mutationnel RAS [17]. L'essai OPUS [18], en première ligne, évaluant l'association cétuximab-oxaliplatine, ne montrait un avantage de l'association qu'en termes de SSP. Ni l'association cétuximab-XELOX (capécitabine-oxaliplatine) dans l'essai COIN [19] ni l'association cétuximab-FLOX dans l'essai NORDIC VII [20] n'ont permis d'augmenter la SG par rapport à la chimiothérapie cytotoxique seule. La responsabilité d'une diminution de dose-intensité liée à la toxicité cumulative à la fois cutanée et neurologique a été suggérée dans ces deux derniers essais.

**/// L'association cétuximab + fluoropyrimidine-irinotécan permet d'améliorer la survie globale, tandis que l'association cétuximab + fluoropyrimidine-oxaliplatine n'a montré, dans les essais de phase III, une amélioration que de la survie sans progression ///**

### Panitumumab

Cet anti-EGFR humanisé a été évalué en association avec le FOLFOX [21] en première ligne et avec le FOLFIRI en seconde ligne [22]. Dans l'étude de première ligne PRIME, la SG médiane en cas de tumeur sans mutation de KRAS était de 23,8 mois avec le panitumumab vs. 19,4 mois sans panitumumab (HR 0,83 ; IC 95 % 0,70-0,98 ; p = 0,03) ; dans l'essai de seconde ligne, chez les patients sans mutation RAS, l'ajout du panitumumab au FOLFIRI permettait une amélioration significative de la SSP (HR 0,70 ; IC 95 % = 0,54-0,91) ; p = 0,007).

**/// En première ligne, l'association FOLFOX-panitumumab permet d'allonger la survie globale ///**

Les deux anticorps anti-EGFR ont démontré une efficacité similaire dans l'essai ASPECT [23], dans une comparaison en monothérapie, après échec sous irinotécan, oxaliplatine et 5-FU, avec une survie globale de 10 et 10,4 mois respectivement. La monothérapie par panitumumab avait préalablement montré la supériorité en SSP de cet anticorps vs. les soins de confort [24].

## Chimiothérapies en deux lignes et leurs associations avec les thérapies ciblées

### Chimiothérapie cytotoxique en deux lignes

L'essai de Tournigand et al. [25] a étudié 220 patients dans une étude comparant la séquence de chimiothérapie par FOLFOX puis FOLFIRI après progression, vs. la

séquence inverse. Le SG médiane a été de 21,5 mois (IC 95 % = 16,9-25,2) pour la séquence FOLFOX-FOLFIRI et de 20,6 mois (IC 95 % = 17,7-24,6) pour la séquence FOLFIRI-FOLFOX (p = 0,99), ce qui montrait la validité des deux stratégies.

### Chimiothérapie cytotoxique en deux lignes associée à une thérapie ciblée : que changer en seconde ligne ?

Après progression sous bichimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) associée au bévacizumab, l'étude TML [26] a évalué l'intérêt de poursuivre ou d'arrêter cet anti-angiogénique lors du changement de cytotoxique. La maintenance de l'inhibition anti-angiogénique était statistiquement meilleure que son interruption, avec toutefois un bénéfice cliniquement limité en SG (médiane 11,2 vs. 9,8 mois ; p = 0,0062). Les patients n'avaient pas pu recevoir une première ligne par fluoropyrimidine seule. Dans la même situation, le changement du bévacizumab pour le cétuximab (remplacement d'un anti-VEGF par un anti-EGFR) contemporain du changement de cytotoxique ne s'est pas montré plus efficace que la poursuite du bévacizumab, dans l'essai de phase II randomisé PRODIGE 18 réalisé chez des patients avec cancer colorectal métastatique sans mutation de KRAS [27].

**/// Chez un patient progressant en première ligne sous chimiothérapie associée au bévacizumab, il ne semble pas intéressant de changer de thérapie ciblée ni d'arrêter le traitement anti-angiogénique lors du changement de cytotoxique ///**

Le grand essai de phase III multiligne en cours, STRATEGIC 01-PRODIGE 39, va permettre de comparer, en association à la chimiothérapie, la séquence bévacizumab en première et en seconde ligne, à la séquence cétuximab puis bévacizumab, chez des patients sans mutation RAS.

### Chimiothérapie cytotoxique en deux lignes associée à une thérapie ciblée : quelle est la meilleure séquence ? (tableau 1)

L'essai FIRE 3 a comparé, en première ligne, l'association FOLFIRI-cétuximab et l'association FOLFIRI-bévacizumab [28] chez des patients dont la tumeur ne présentait pas de mutation de KRAS. Il a montré la supériorité de l'association FOLFIRI-cétuximab en particulier en l'absence de toute mutation RAS (KRAS et NRAS), en termes de taux de réponse et de SG (médiane 33,1 vs. 25,6 mois). Lors des traitements ultérieurs [29], les patients ont reçu de l'oxaliplatine dans 55 % des cas, avec l'autre anticorps ou la poursuite du bévacizumab dans une proportion voisine (77,4 % dans le bras cétuximab et 69,6 % dans le

bras bévacizumab). L'essai de phase II PEAK a montré les mêmes résultats chez 285 patients [30]. L'essai CALGB/SWOG 80405 [31] a confirmé ces résultats mais uniquement chez les patients dont la tumeur siégeait dans le côlon gauche (fortement majoritaires en nombre). La séquence chimiothérapie + anti-EGFR en première ligne, suivie de l'autre chimiothérapie cytotoxique en seconde ligne associée au bévacizumab semble donc être le meilleur choix de traitement d'un cancer du côlon gauche métastatique non résecable sans mutation RAS : les résultats sont similaires dans les trois études randomisées et leur méta-analyse [32] et cette recommandation a été adoptée par l'ESMO en 2018 [33]. Les cancers du côlon droit pourraient être plus sensibles à l'association du bévacizumab à une bichimiothérapie, mais le faible nombre de ces tumeurs dans les essais cliniques ne permet pas d'observer une différence significative en termes de survie. Elles sont cependant sensibles, en termes de réponse objective, aux anti-EGFR [34]. De plus, ces cancers du côlon droit ont un pronostic plus sombre, ce qui pourrait faire choisir, pour les patients pouvant la supporter, la trithérapie FOLFOXIRI, avec ou sans bévacizumab.

**/// La séquence chimiothérapie + anti-EGFR en première ligne, suivie de l'autre chimiothérapie cytotoxique en seconde ligne associée au bévacizumab, semble être le meilleur choix de traitement pour un cancer du côlon gauche métastatique non résecable et sans mutation RAS ///**

Les études ci-dessus visaient un contrôle de la maladie par une succession de chimiothérapies intensives sans pauses ni traitements d'entretien. Il semble important d'intégrer de telles séquences dans le parcours de soins des patients.

## **Chimiothérapie séquentielle dans une stratégie de désescalade : pause ou traitement d'entretien (tableau 2)**

### ***Pause et traitement d'entretien après chimiothérapie cytotoxique sans thérapie ciblée***

L'étude française OPTIMOX 1 [35] a intéressé 620 patients dans une comparaison FOLFOX4 (bras A) vs. FOLFOX7 pendant trois mois, puis LV5FU2 six mois, puis reprise du FOLFOX7 trois mois (bras B) ; La SSP a été de neuf mois dans le bras A vs. 8,7 dans le bras B (HR = 1,06 ; IC 95 % = 0,89-1,2), et la SG de 19,3 vs. 21,2 mois (HR = 0,93 ; IC 95 % = 0,72-1,11, p = 0,49). Plus de 70 % des patients ont reçu une chimiothérapie de seconde ligne. Le traitement d'entretien par fluoropyrimidine avait donc la même

efficacité que le traitement combiné en continu, avec une diminution (non significative) du taux de toxicités de grade 3-4 (54,4 % vs. 48,7 %).

Le groupe italien GISCAD a comparé, chez les patients stables sous FOLFIRI, une alternance de pauses systématiques de deux mois alternant avec des reprises de la chimiothérapie pour deux mois, vs. un traitement continu par FOLFIRI [36]. Le contrôle de la maladie était vérifié tous les quatre mois. La SSP médiane était de 6 mois dans les deux bras, la SG médiane de 17 mois dans le bras intermittent et de 18 mois dans le bras contrôle (HR = 0,88 ; IC 95 % = 0,69-1,14).

**/// Les séquences planifiées d'entretien par 5-FU monothérapie ou les pauses courtes de chimiothérapie limitées à deux mois n'altèrent pas la survie globale ///**

Dans l'essai anglais du MRC [37], 354 patients ont été randomisés entre traitement continu et pause thérapeutique après vérification du contrôle de la maladie après 12 semaines de traitement de première ligne par 5-FU ou raltitrexed. La pause de chimiothérapie était complète jusqu'à progression, contrairement aux études précédentes. La SG a été de 10,8 mois dans le bras pause (ou intermittent) et 11,3 dans le bras de traitement continu. Une seconde ligne n'a pu être administrée qu'à 30 % des patients dans le bras traitement continu. Dans le bras de traitement intermittent, le traitement initial n'a été repris que dans 37 % des cas après première progression, jusqu'à la seconde progression après laquelle une seconde ligne n'était administrée que chez 36 % de ces patients. Après la première progression, 21 % des patients n'ont pas repris le traitement initial mais une seconde ligne d'emblée ; 41 % n'ont pas reçu de seconde ligne.

Dans l'essai OPTIMOX 2 [38], ont été comparés une pause complète de chimiothérapie après un FOLFOX 7 et un traitement d'entretien par LV5FU2. Comme pour l'essai du MRC, les auteurs décrivent une difficulté à réintroduire la chimiothérapie initiale, en particulier après une pause complète : 20 % des patients du bras pause et 30 % du bras traitement d'entretien ont accepté un traitement de seconde ligne. La SG a été de 23,8 mois dans le bras maintenance et 19,5 dans le bras pause. L'essai COIN [39] a étudié 1 630 patients permettant de comparer une pause après FOLFOX (un tiers des patients) ou CAPOX (capécitabine-oxaliplatine) (deux tiers des patients) administré pendant 12 semaines et la même chimiothérapie administrée en continu. Il n'a pas été observé de différence de SG entre le traitement continu (15,8 mois) et le bras pause (14,4 mois) (HR : 1,08 ; IC95 % : 1,00-1,16). Parmi les patients ayant progressé pendant la pause, 64 % ont accepté ou pu recevoir une seconde séquence de 12 semaines de traitement. Après cette première ligne et parmi les patients éligibles, 52 %

**TABEAU 2 •** Traitements d'entretien et pauses. Résultats en survie globale.

	Pause complète	Thérapie ciblée seule	Fluoropyrimidine seule
Bichimiothérapie ± poursuite de la thérapie ciblée	– Méta-analyse en défaveur de la pause [40] – Pause programmée 2/4 mois : FOLFIRI continu non > à des pauses courtes [36]	TTD : capox-béva puis béva : capox + béva non > béva	Optimox 1 : FOLFOX continu non > 5-FU entretien 6 mois/9
Thérapie ciblée seulement	– COIN-B : Folfox kétux puis kétux : kétux non > pause – TIME : Folfiri kétux puis kétux : en cours – AIO 0207: Folfox béva puis béva : béva non > pause –PRODIGE 9 : Folfiri béva puis béva : béva non > pause	Pas de comparaison béva vs. kétux	Pas de comparaison
Thérapie ciblée + fluoropyrimidine	– AIO 0207: Folfox béva puis 5-FU + béva : 5-FU+béva non > pause – CAIRO 3 : Capox béva puis Capé + béva : Capé + béva > pause	AIO 0207 : Folfox puis 5-FU+béva : 5-FU+béva non > béva	Pas de comparaison

Béva = bévacicumab. Kétux = kétuximab. Capé = capécitabine. Capox = capécitabine + oxaliplatine. TTD [42], Optimox 1 [35], Coin-B [41], AIO0207 [45], Cairo3 [44], PRODIGE 9 [46].

des patients du bras traitement intermittent et 62 % de ceux du bras traitement continu (p = 0,0002) ont reçu une seconde ligne.

**/// Lorsqu'une pause thérapeutique complète est utilisée, la reprise de la chimiothérapie d'induction, lors de la progression, est considérée comme la poursuite de la première ligne ///**

Pereira *et al.* ont réalisé une méta-analyse des études évaluant la pause sans chimiothérapie après contrôle de la maladie [40]. L'essai COIN décrit ci-dessus en était l'élément dominant, avec ses 1 037 patients concernés par la comparaison traitement continu vs. pause. Une survie plus courte était observée si une pause était mise en place précocement, après trois mois seulement de traitement initial : la durée de chimiothérapie initiale avant pause doit être de six mois. La pause était associée à une altération de la survie si la maladie était agressive, si les métastases occupaient plus de deux sites, en cas de plaquettes ou de LDH élevées. La durée moyenne de la pause dans les quatre études était courte (3,8 mois). Le hazard ratio global était en faveur du traitement continu (HR 0,90 ; IC = 0,83-0,99), mais le bénéfice relatif faible ; les auteurs précisait que le gain en confort donné par la période sans chimiothérapie devait être pris en compte dans l'interprétation des résultats, et que la décision devait être discutée au cas par cas avec chaque patient.

**/// Si une bichimiothérapie est utilisée en première ligne, il semble préférable de mettre en place**

**une pause de durée fixe et courte ou un traitement d'entretien par fluoropyrimidine seule, plutôt qu'une pause complète jusqu'à nouvelle progression ///**

### **Pause et traitement d'entretien après chimiothérapie cytotoxique avec thérapie ciblée**

Dans l'essai COIN B [41], une pause de chimiothérapie cytotoxique était appliquée dans tous les cas et la poursuite ou non du kétuximab pendant cette pause était randomisée ; elle a été incluse dans la méta-analyse décrite ci-dessus, avec ses 169 patients. La différence de SG (20,1 mois pour la poursuite du kétuximab vs. 18,4 mois pour la pause complète) n'était pas statistiquement significative (HR = 0,80 ; IC 95 % = 0,52-1,24). Il faudrait réinterpréter cette étude réalisée avant l'ère de l'analyse du statut RAS.

Une autre étude a exploré une pause complète de chimiothérapie avec traitement d'entretien par bévacicumab dans les deux bras [42]. Une tendance en faveur de la poursuite de la chimiothérapie a été montrée, sans différence selon le hazard ratio (HR = 1,05 ; IC 95 % = 0,80-1,29).

Le groupe SAKK [43] a étudié une pause simultanée de bévacicumab et de chimiothérapie après bichimiothérapie + bévacicumab. Elle est d'interprétation difficile car le critère de jugement était la non-infériorité de la pause, et il n'a pas atteint la significativité (HR = 0,74 ; IC 95 % = 0,57-0,95, avec un p de non-infériorité à 0,47).

L'étude CAIRO 3 [44] a comparé une pause complète à un traitement d'entretien par capécitabine-bévacizumab. La SSP2 était le temps compris entre la randomisation et la progression pendant la seconde période de chimiothérapie, déclenchée par une première progression. Cette PFS2 médiane, critère principal de l'essai, était significativement plus longue sous traitement d'entretien : 11,7 vs. 8,5 mois pour la pause complète (HR = 0,67 ; IC 95 % = 0,56-0,81,  $p < 0,0001$ ). La différence était moins importante pour la SG : 25,9 vs. 22,4 mois dans le bras pause (HR ajusté = 0,83 ; IC 95 % = 0,68-1,01 ;  $p = 0,06$ ).

L'essai AIO 0207 [45] a comparé l'association fluoropyrimidine + bévacizumab au bévacizumab seul et à la pause complète ; il n'a pas montré de différence en termes de temps jusqu'à échec de la stratégie (6,1 vs. 6,9 mois ; test de non-infériorité négatif) et de SG (20,2 mois pour fluoropyrimidine-bévacizumab vs. 23,1 mois pour la pause).

L'étude PRODIGE 9 [46] n'a pas non plus montré de meilleure SSP ni SG avec un traitement d'entretien par bévacizumab vs. une pause complète après une première ligne par FOLFIRI + bévacizumab.

Dans toutes ces études (tableau 2) manque un traitement d'entretien par fluoropyrimidine seule qui n'a donc pas été comparé à l'association fluoropyrimidine + bévacizumab ni au bévacizumab seul.

Au total, les données disponibles sur la pause de thérapie ciblée sont limitées et insuffisantes pour étayer des recommandations quant à leur poursuite ou leur interruption. La pause de chimiothérapie induit une petite diminution de survie globale. Le bévacizumab seul après chimiothérapie ne permet pas d'augmenter la SG, tandis que le traitement d'entretien par capécitabine + bévacizumab pourrait être un meilleur choix après contrôle de la maladie par capécitabine-oxaliplatine (six cycles) bien que la SG et le temps jusqu'à échec de la stratégie ne soient pas augmentés. Le coût en est très élevé.

**/// Il reste à déterminer si l'association capécitabine + bévacizumab est plus efficace qu'un traitement d'entretien par fluoropyrimidine seule ///**

## Conclusion

Les données sur la stratégie d'escalade sont plus informatives (quatre larges études randomisées) et plus exhaustives que les données sur les stratégies de désescalade, en raison de la grande diversité des bi-, tri- et quadrithérapies utilisées en première ligne, le plus souvent étudiées sans perspective préétablie de traitement multi-lignes, alors qu'ils sont mis en œuvre en pratique clinique. Mais la stratégie d'escalade n'a pas été explicitement évaluée dans le contexte des traitements par thérapies ciblées. L'association de fluoropyrimidine en monothérapie avec une thérapie ciblée est à nouveau

en cours d'évaluation dans des études de phase II de l'EORTC, avec le cétuximab, et du groupe PRODIGE avec l'aflibercept, dans la perspective de refaire des études d'escalade. Dans la stratégie de désescalade, l'absence de comparaison des bras de thérapie ciblée avec une fluoropyrimidine seule, démontrée efficace en traitement d'entretien, ne permet pas de proposer une stratégie scientifiquement établie.

Le contexte est complètement différent lorsque le patient est opérable et que ses métastases peuvent devenir résécables après traitement ou si les métastases menacent la survie à court terme. Il convient alors de choisir les traitements qui donnent les meilleurs taux de réponse plus que la meilleure survie globale, donc toujours une trithérapie (bichimiothérapie + thérapie ciblée ou trichimiothérapie cytotoxique) voire une quadrithérapie (trichimiothérapie + thérapie ciblée).

Le cancer colorectal métastatique est maintenant une maladie hétérogène : résécable ou non, localisation droite ou gauche de la tumeur primitive, présence de sous-groupes en fonction du statut moléculaire. En cas de mutation *BRAF*, critère de mauvais pronostic, une approche très intensive est évaluée dans des essais spécifiques. Certaines tumeurs (5 %) sont HER2 positives et accessibles à une association trastuzumab-lapatinib



### TAKE HOME MESSAGES

- La trithérapie FOLFOXIRI est plus efficace mais plus toxique que le FOLFIRI. La quadrithérapie FOLFOXIRI-bévacizumab est très efficace chez les patients pouvant la recevoir. Elle n'a pas été comparée au FOLFOXIRI sans anti-angiogénique.
- Les associations cétuximab-FOLFIRI et panitumumab-FOLFOX permettent d'améliorer la survie globale, lorsqu'elles sont données en première ligne en l'absence de mutation *RAS* sur la tumeur, particulièrement si la tumeur primitive siège dans le côlon gauche.
- La plupart des patients reçoivent successivement plusieurs types de chimiothérapies et thérapies ciblées ; des pauses ou des traitements d'entretien peuvent être proposés dans la stratégie de désescalade.
- Si une bichimiothérapie est utilisée en première ligne, il semble préférable de mettre en place une pause de durée fixe et courte ou un traitement d'entretien par fluoropyrimidine seule, plutôt qu'une pause complète jusqu'à re-progression.
- Aucune étude de traitement d'entretien n'a comparé l'association capécitabine + bévacizumab (plus efficace que le bévacizumab seul) à un traitement d'entretien par fluoropyrimidine.

comme l'a suggéré une courte série de cas [47], d'autres présentent un grand nombre de mutations (tumeurs MSI) stimulant la réponse immune et peuvent être sensibles à des molécules anti-PDL-1 or PD-1 (immunothérapie) [48]. Le démantèlement biologique de ces tumeurs se poursuit et dans un futur proche seront élaborées des stratégies « à la carte », incluant de plus les nouveaux traitements locorégionaux (chimiothérapie intra-artérielle, radiothérapie stéréotaxique) dont la place n'a pas été pour l'instant positionnée dans le parcours thérapeutique des patients par des essais de phase III.

Le démantèlement en cours des cancers colorectaux métastatiques fait donc choisir pour chaque patient en RCP le traitement le plus adapté selon des critères, cliniques, anatomiques et de biologie moléculaire [49].

### Liens d'intérêts :

JL. Legoux : coordinateur de l'essai PRODIGE 25-FOLFA mené grâce au soutien de SANOFI. Présence aux congrès internationaux permise par les laboratoires Merck-Serrono, Ipsen, Celgène, Novartis, Lilly, Servier. S. Manfredi : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases : is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1829-35.
- 2 • Falcone A, Ricci S, Brunetti I, *et al.* Gruppo Oncologico Nord Ovest, 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 : 1670-6.
- 3 • Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, *et al.* A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 2042-8.
- 4 • Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, *et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab : the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 38-47.
- 5 • Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, *et al.* Induction chemotherapy (CT) with FOLFIRINOX or FOLFOX/FOLFIRI, plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) (by RAS status), in patients (pts) with primarily unresectable colorectal liver metastases (CRLM) : Results of the randomized UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP-2) trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36,(suppl) ; abstr 3535).
- 6 • Ye LC, Liu TS, Ren L, *et al.* Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1931-8.
- 7 • Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, *et al.* Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1909-19.
- 8 • 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.
- 9 • Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2013-9.
- 10 • Kabbinnar FF, Hurwitz H, Yi J, *et al.* Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer : pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 199-205.
- 11 • Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, *et al.* : Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer : Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3697-705.
- 12 • Passardi A, Nanni O, Tassinari D, *et al.* Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer : final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 1201-7.
- 13 • Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer : updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1306-15.
- 14 • Van Cutsem E, Tabernero J, Ry RL, *et al.* Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3499-506.
- 15 • Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 303-12.
- 16 • 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.
- 17 • 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.
- 18 • 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.
- 19 • Maughan TS, Adams RA, Smith CG, *et al.* MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer : results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 2103-14.
- 20 • Tveit KM, Guren T, Glimelius B, *et al.* Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer : the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012 ; 20 : 1755-62.
- 21 • Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, *et al.* Final results from PRIME : randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 1346-55.
- 22 • Peeters M, Oliner KS, Price TJ, *et al.* Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 5469-79.
- 23 • Price TJ, Peeters M, Kim TW, *et al.* Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCCCT) : a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 569-79.
- 24 • Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, *et al.* 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 : 1658-64.
- 25 • Tournigand C, André T, Achille E, *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 229-37.
- 26 • Bennouna J, Sastre J, Arnold D, *et al.* Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 29-37.
- 27 • Bennouna J, Hired S, Bertaut A, *et al.* Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer : The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019 ; 5 (1) : 83-90.
- 28 • Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, *et al.* FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1065-75.
- 29 • Modest DP, Stintzing S, Ludwig Fischer von Weikersthal L, *et al.* Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial : First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 3718-26.
- 30 • Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, *et al.* PEAK : a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin,

and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 2240-7.

**31 • Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 1713-29.**

**32 • Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer : A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017 ; 70 : 87-98.**

**33 • Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer : a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 44-70.**

**34 • Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Tannapfel A, et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC) : A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO- KRK0109). *J Clin Oncol* 2018; 36,.(suppl. abstr 3509).**

**35 • Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1 : a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 394-400.**

**36 • Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer : a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1236-42.**

**37 • Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 457-64.**

**38 • Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5727-33.**

**39 • Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer : results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 642-53.**

**40 • Pereira AA, Rego JF, Munhoz RR, Hoff PM, Sasse AD, Riechelmann RP. The impact of complete chemotherapy stop on the overall survival of patients**

with advanced colorectal cancer in first-line setting : A meta-analysis of randomized trials. *Acta Oncol* 2015 ; 54 : 1737-46.

**41 • Wasan H, Meade AM, Adams R, et al. COIN-B investigators. . Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B) : a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 631-9.**

**42 • Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, et al. First-Line XELOX Plus Bevacizumab Followed by XELOX Plus Bevacizumab or Single-Agent Bevacizumab as Maintenance Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer : The Phase III MACRO TTD Study. *Oncologist* 2012 ; 17 : 15-25.**

**43 • Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer : a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 709-14.**

**44 • Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3) : a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015 ; 385 : 1843-52.**

**45 • Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207) : a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1355-69.**

**46 • Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. ; PRODIGE 9 Investigators. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer : A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 674-681.**

**47 • Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES) : a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 738-46.**

**48 • Link JT, Overman MJ. Immunotherapy Progress in Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer and Future Therapeutic Challenges. *Cancer J* 2016 ; 22 : 190-5.**

**49 • Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, Christou N, Desolneux G, Dupré A, Léonard D, Michel P, Penna C, Rousseaux B, Tougeron D, Tournigand C. Cancer colorectal métastatique. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Février 2018, [En ligne].[\[http://www.tncc.org\]](http://www.tncc.org).**