

Nouvelles thérapeutiques en cancérologie colorectale

New treatments in metastatic colorectal cancer

Jean-Marc Phelip*, Nadia Bouarioua*, Leslie Rinaldi*, Nicolas Williet*



Les cancers colorectaux sont graves et fréquents (plus de 40 000 nouveaux cas par an en France).

La moitié d'entre eux sont ou deviendront métastatiques. La survie médiane de ces formes métastatiques n'excède pas 6 mois en l'absence de traitement. Depuis plus de 15 ans, les avancées dans la prise en charge médicale des cancers colorectaux métastatiques (CCRM) ont été majeures. Ces améliorations se sont traduites par une augmentation régulière des taux de réponse tumorale et de la survie sans altération de la qualité de vie des patients. Ainsi, aujourd'hui, la survie globale (SG) médiane des CCRM est de 24 à 30 mois. Lorsque la maladie métastatique peut être réséquée (10 à 15 % des patients), la SG est de 30 % à 5 ans, et certains patients pourront être guéris (environ 10 % des patients avec résection complète de leurs métastases).

Ces progrès, associés à la multiplicité des armes thérapeutiques disponibles (chimiothérapie cytotoxique et thérapeutiques ciblées), permettent aujourd'hui d'élaborer de véritables stratégies médicochirurgicales personnalisées qui, outre le bénéfice individuel de chaque traitement, sont capables de transformer ces cancers en maladies chroniques.

Les armes

Historique de la chimiothérapie cytotoxique (tableau I)

Dans les années 1990, le cancer colorectal (CCR) était réputé comme très chimiorésistant. Seul le 5-fluorouracile (5-FU) permettait d'obtenir une

réponse tumorale objective dans 20 % des cas et une amélioration de 4 mois de la médiane de survie globale.

Son efficacité a été par la suite optimisée par de nouvelles modalités de délivrance du 5-FU, en perfusion continue associée au bolus (schéma LV5FU2) ou per os, (capécitabine ou tégafulur + uracile) mimant une perfusion continue.

De nouvelles molécules sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique, mais le 5-FU est resté la "pierre angulaire" de la chimiothérapie. L'avènement de l'irinotécan et de l'oxaliplatine, associés au 5-FU (FOLFIRI, FOLFOX), a permis d'améliorer encore la survie médiane de ces patients (survie sans progression [SSP] médiane de 9 mois et SG médiane de 18 à 20 mois), de majorer les taux de réponses tumorales objectives (30 à 40 %) et d'envisager plus souvent de recourir à la chirurgie pour retirer les métastases (1-3).

Plus récemment, l'association concomitante de 5-FU, d'irinotécan et d'oxaliplatine (trichimiothérapie de type FOLFOXIRI délivrée toutes les 2 semaines) a permis d'augmenter les taux de réponses tumorales (60 % de réponses objectives) et la survie des patients (SSP médiane de 10 mois et SG médiane d'environ 24 mois) par rapport à une bichimiothérapie (bi-CT) classique (de type FOLFOX ou FOLFIRI), au prix d'une surtoxicité qui nécessite une sélection rigoureuse des patients (OMS 0 ou 1) [4].

Les biothérapies

Depuis 10 ans, l'émergence de biomédicaments (antiangiogéniques, anti-EGFR, inhibiteurs de tyrosine kinase) est venue enrichir l'arsenal thérapeutique des chimiothérapies cytotoxiques. Parallèlement, la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs, tels que les mutations de l'oncogène KRAS puis de "RAS" (KRAS et NRAS) ont permis de sélectionner des patients non éligibles aux anti-EGFR, avec, en corollaire, la sélection des patients

* Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, CHU de Saint-Étienne.

Tableau I. Les chimiothérapies cytotoxiques en première ligne du cancer colorectal métastatique.

Essais	Chimiothérapie	Contrôle	Réponses objectives	SSP	SG
Douillard J.Y. et al. (1)	FOLFIRI	LV5FU2	34,8 %	6,7 mois	17,4 mois
De Gramont A et al. (2)	FOLFOX IV	LV5FU2	50 %	8,2 mois	16,2 mois
Falcone A et al. (4)	FOLFOXIRI	FOLFIRI	60 %	9,8 mois	23,6 mois

Points forts⁺⁺

- » Depuis plus de 15 ans, les avancées dans la prise en charge médicale des cancers colorectaux métastatiques (CCRM) ont été majeures.
- » L'émergence de bio-médicaments est venue enrichir l'arsenal thérapeutique des chimiothérapies cytotoxiques. Ils permettent aujourd'hui d'envisager de véritables stratégies de traitement adaptées au patient.
- » La mise en évidence de biomarqueurs prédictifs, tels que les mutations de l'oncogène KRAS puis de "RAS" (KRAS et NRAS) ont permis de sélectionner des patients non éligibles aux anti-EGFR, avec comme corollaire la sélection des patients les plus susceptibles d'en bénéficier (cétuximab ou panitumumab).
- » Grâce à ces avancées, le pronostic des patients s'en trouve très significativement amélioré.
- » Les progrès doivent être poursuivis à travers les efforts de tous pour inclure nos patients dans des essais thérapeutiques, seuls capables de faire émerger les innovations.

les plus susceptibles d'en bénéficier (cétuximab ou panitumumab).

Ces biomédicaments, validés à chaque ligne de traitement, peuvent pour certains être délivrés seuls ou en association avec différentes chimiothérapies cytotoxiques.

On distingue en première ligne :

- le bévaccizumab (anti-VEGF) associé au FOLFOXIRI (5-FU, irinotécan et oxaliplatine) ou FOLFIRI ou FOLFOX ou au 5-FU seul ;
- le cétuximab et le panitumumab (anti-EGFR) associés au FOLFIRI ou au FOLFOX.

En deuxième ligne :

- le bévaccizumab associé au FOLFIRI ou au FOLFOX ou 5-FU ;
- le cétuximab associé au FOLFIRI ou au FOLFOX ;
- le panitumumab associé au FOLFIRI ;
- l'aflibercept (anti-VEGF [*Vascular Endothelial Growth Factor*]) associé au FOLFIRI ;
- le ramucirumab (anti-VEGF receptor) associé au FOLFIRI ;
- le régorafénib (inhibiteur de tyrosine kinase) seul, si le patient a reçu du FOLFOXIRI avec ou sans ajout de bévaccizumab en première ligne et s'il est porteur d'une mutation de RAS.

En troisième ligne :

- le cétuximab ou le panitumumab seul ou associé à l'irinotécan ou au FOLFIRI ;
- le régorafénib seul.

Mode d'action et principaux résultats des biothérapies

Les antiangiogéniques (anticorps ou TKI)

Il s'agit de molécules capables de bloquer la néo-angiogenèse tumorale dès le stade de bourgeon vasculaire. Ils bloquent principalement l'action des VEGF-A et B, sécrétés par les cellules tumorales (et par les cellules de soutien de l'environnement tumoral), qui constituent les principaux effecteurs de l'angiogenèse tumorale. Leur action antitumorale s'exerce par un blocage de la néovascularisation pathologique, par une réduction de la perméabilité vasculaire excessive et par une inhibition du recrutement de cellules inflammatoires dans les tumeurs.

◆ Le bévaccizumab [tableau II]

Anticorps monoclonal anti-VEGF de type immunoglobuline G1, le bévaccizumab est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine. Il se lie au VEGF-A et inhibe sa liaison aux récepteurs VEGFR-2 situés à la surface des cellules endothéliales, et bloque ainsi la croissance des microvaisseaux et la progression des métastases.

H. Hurwitz et al. (5) ont montré, à travers un essai multicentrique de phase III, l'intérêt du bévaccizumab en première ligne thérapeutique du CCR métastatique. Au total, 813 malades atteints d'un CCR métastatique ont été randomisés entre un traitement par irinotécan, 5-FU continu et acide folinique (IFL) associé au placebo et un traitement par la même chimiothérapie (IFL) associée au bévaccizumab. En intention de traiter, la médiane de survie des patients traités par IFL + bévaccizumab était de 20,3, versus 15,6 mois chez les patients traités par IFL + placebo ($p < 0,001$). La SSP était de 10,6 versus 6,2 mois ($p < 0,001$), et la réponse tumorale de 44,8 versus 34,8 % ($p = 0,004$) [5]. Avec l'association au FOLFOXIRI, les résultats sont amplifiés de manière significative en termes de réponse, de SSP et de SG (6).

En ce qui concerne les sujets "âgés", l'essai de phase III AVEX a comparé, chez des patients âgés de plus de 70 ans, une chimiothérapie de première ligne par capécitabine associée ou non au bévaccizumab. La tolérance a été excellente dans les 2 bras, avec un bénéfice en SSP dans le bras combiné (SSP : 9,1 versus 5,1 mois, $p < 0,001$) [7].

Le bévaccizumab a, par la suite, été validé en deuxième ligne de traitement du CCRM (8).

Tableau II. Les antiangiogéniques en première ligne du cancer colorectal métastatique.

Essais	Chimiothérapie	Contrôle	Réponses objectives	SSP	SG
AVEX (7)	Capécitabine + bévaccizumab	Capécitabine	19,3 %*	9,1 mois*	20,7 mois
AVF2107G (5)	Acide folinique + bévaccizumab	Acide folinique	45 %*	10,6 mois*	20,3 mois*
TRIBE (6)	FOLFOXIRI + bévaccizumab	FOLFIRI + bévaccizumab	*	*	*

* $p < 0,05$.

Mots-clés

Cancer colorectal
Métastatique
Biothérapies
Traitements personnalisés
Pronostic

Highlights

» For more than 15 years, advances in the medical care of metastatic colorectal cancers (MCR) were major.

» The emergence of bio-drugs came to enrich the armamentarium of cytotoxic chemotherapy. They allow today to consider real strategies of treatment adapted to patient.

» Highlighting of predictive, help to select the anti-EGFR non-eligible patients, with as a corollary, the selection of patients most likely to benefit to cetuximab or panitumumab.

» Thanks to these advances, the prognosis for patients is significantly improved.

» Progress must be pursued through the efforts of all to include our patients in therapeutic trials only able to bring innovations.

Keywords

Colorectal cancer
Metastatic
Bio-therapies
Personalized treatments
Prognosis

◆ L'aflibercept [tableau III]

Également connu sous le nom de *VEGF Trap*, l'aflibercept est une protéine de fusion recombinante constituée de fragments se liant au VEGF, issus des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF humains 1 et 2, fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. Il bloque l'angiogenèse en agissant comme un leurre, par fixation directe du VEGF-A, du VEGF-B et du *Placenta Growth Factor*. Il bloque ainsi leur fixation naturelle sur les récepteurs des cellules endothéliales (VEGFR-1 pour le PIGF et VEGF-B ainsi que VEGFR-2 pour le VEGF-A).

Les résultats globaux de l'essai VELOUR, phase III comparant en deuxième ligne métastatique (après évolution sous une première ligne à base de 5-FU et d'oxaliplatine) le FOLFIRI en association avec l'aflibercept au FOLFIRI seul, étaient significativement en faveur de l'association de ce nouvel antiangiogénique au FOLFIRI. La médiane de SG, qui était le critère de jugement principal, était de 13,5 versus 12,1 mois (HR = 0,82 [0,71-0,94]) et la SSP était de 6,9 versus 4,7 mois (HR = 0,76 [0,58-0,99]) [9].

◆ Le ramucirumab [tableau III]

Dernier anticorps antiangiogénique ayant montré son efficacité dans le CCR, le ramucirumab agit par blocage direct du récepteur central de l'angiogenèse, le VEGFR-2, et empêche la fixation de son ligand, le VEGF-B. Il s'agit d'un Ac monoclonal de type IgG1. L'étude RAISE (10) est une étude de phase III, conduite chez plus de 1 000 patients (n = 1 072) ayant un cancer colorectal avancé, après une première ligne de traitement par FOLFOX-bévacizumab ; il s'agissait de comparer ramucirumab et placebo, associés au protocole FOLFIRI. Le critère principal de cette étude était la SG ; les résultats ont montré une amélioration de la SG et de la SSP (critère secondaire de l'étude), en faveur du ramucirumab (les taux de réponse étaient similaires dans les 2 bras) :

- SG : 13,3 mois (ramucirumab) versus 11,7 mois (placebo), p = 0,0219 ;
- SSP : 5,7 mois (ramucirumab) versus 4,5 mois (placebo), p = 0,0005 ;
- taux de réponse : 74,1 % (ramucirumab) versus 68,8 % (placebo), p = 0,058 (NS).

Les Ac antiangiogéniques ont également montré une efficacité en termes de SSP et de SG lorsqu'ils sont poursuivis en deuxième ligne (associés à une CT cytotoxique) après échec d'une association de CT cytotoxique et de bévacizumab. Il s'agit de la notion de blocage continu de l'angiogenèse, qui apparaît donc valide dans le CCRM.

◆ Le régorafénib

C'est une petite molécule inhibitrice de différentes tyrosine kinases qui ciblent les cascades de phosphorylation en aval du VEGFR. Elle a une forte activité antiangiogénique. Elle agit en outre par blocage intracellulaire du PDGF-β, du *Fibroblast Growth Factor* ainsi que de plusieurs autres kinases mutées oncogéniques.

Le régorafénib a démontré une amélioration de la SG pour les patients atteints de CCRM ayant progressé sous tous les traitements cytotoxiques et les Ac anti-VEGF et EGFR (au-delà de la troisième ligne) [11]. L'étude de phase III CORRECT a montré en "dernière ligne" que le régorafénib, descendant direct du sora-fénib, inhibiteur multicible de tyrosine kinase à forte activité antiangiogénique, était capable d'améliorer le pronostic de ces patients lourdement prétraités. Au total, 760 patients métastatiques, dont les 2/3 avaient reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie antérieure, ont été randomisés entre régorafénib (160 mg/j, 3 semaines sur 4) associé aux meilleurs soins de support et placebo associé aux meilleurs soins de support. Le bénéfice du régorafénib était observé tant sur la SG (objectif principal) que sur la SSP (SG : HR = 0,77 [0,64-0,94] ; SSP : HR = 0,49 [0,42-0,58]). La tolérance était satisfaisante, super-

Tableau III. Les antiangiogéniques en deuxième ligne du cancer colorectal métastatique.

Essais	Chimiothérapie	Contrôle	Réponses objectives	SSP	SG
E3200 (8)	Bévacizumab + FOLFOX4 (n = 286)	FOLFOX4 (n = 291)	22,7 versus 8,6*	7,3 versus 4,7*	12,9 versus 10,8*
TML (18)	Bévacizumab + CT (n = 409)	CT (n = 411)	5 versus 4	5,7 versus 4,1*	11,2 versus 9,8*
VELOUR (9)	Aflibercept + FOLFIRI (n = 612)	FOLFIRI (n = 614)	19,8 versus 11,1*	6,9 versus 4,7*	13,5 versus 12,1*
RAISE (10)	Ramucirumab + FOLFIRI (n = 525)	FOLFIRI (n = 525)	13,4 versus 12,5	5,7 versus 4,5*	13,3 versus 11,7*

* p < 0,05.

posable à celle observée avec le sorafénib. Il s'agissait principalement de syndromes main-pied (17 %), de fatigue (10 %) et d'hypertension artérielle (HTA) de grade 3 [7 %]. Le régorafénib constitue donc une nouvelle arme thérapeutique dans le CCRM, dont le développement dans des lignes de traitement plus précoces est en cours. Il doit être réservé aux patients ayant encore un état général conservé (OMS 0 ou 1) et ayant échappé à toutes les lignes antérieures.

Les anti-EGFR

Le statut RAS est le seul facteur prédictif actuellement utilisé en routine dans le CCRM. Il permet de prédire l'inefficacité des anti-EGFR lorsqu'il existe une mutation de l'oncogène KRAS ou NRAS (exon 2, 3 ou 4). Les Ac anti-EGFR ne doivent donc pas être utilisés (seuls ou en association) lorsqu'il existe une mutation de l'oncogène RAS (50 % des patients).

◆ Le cétuximab [tableau IV]

Anticorps monoclonal chimérique homme-souris qui se lie spécifiquement au domaine extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique humaine (EGFR HER1 ou c-ErbB-1), le cétuximab est composé de la région Fv d'un anticorps murin anti-EGFR et des régions constantes IgG1 humaines (chaînes lourdes et kappa). Il bloque ainsi les voies d'activation intracellulaire tumorales en aval de l'EGFR (voie AKT et voie RAS-RAF) qui aboutissent normalement à la multiplication cellulaire et au pouvoir métastasant.

CRYSTAL, essai de phase III qui a randomisé les patients entre FOLFIRI et FOLFIRI associé au cétuximab en première ligne du CCRM, a montré un bénéfice du cétuximab, chez les patients KRAS de type sauvage (exon 2), sur le taux de réponse (46,9 versus 38,7 %, $p = 0,004$) et sur la SSP (8,9 versus 8,0 mois, $p = 0,048$), la SG n'étant pas significativement améliorée (19,9 versus 18,6 mois, $p = 0,31$) [12]. Le statut mutationnel était évaluable chez 65 % des patients KRAS exon 2 sauvage.

Les nouvelles mutations RAS étaient détectées chez 15 % des patients. Les patients RAS de type sauvage traités par FOLFIRI + cétuximab avaient une augmentation du taux de réponse (OR = 3,11, $p < 0,0001$), de la SSP (HR = 0,56, $p = 0,0002$) et de la SG (HR = 0,69, $p = 0,0024$) [13].

◆ Le panitumumab (tableau IV)

Le panitumumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui, comme le cétuximab, vient bloquer la partie extracellulaire de l'EGFR. J.Y. Douillard et al. ont montré que, associé au FOLFOX, le panitumumab améliorait les taux de réponses objectives (65 %), la SSP (10,1 versus 7,9 mois, $p = 0,004$) et la SG (26 versus 20,2 mois, $p = 0,04$) par rapport au FOLFOX seul, en première ligne du CCRM et dans la population des patients RAS sauvage (14).

Ces Ac anti-EGFR, associés au FOLFOX ou au FOLFIRI, dans la population des patients sans mutation de RAS, outre l'amélioration des taux de réponse, de la SSP et de la SG qu'ils induisent en première et en deuxième ligne de traitement, sont également efficaces (amélioration du pronostic) en monothérapie ou associés à l'irinotécan dans les lignes avancées de traitement, après échec des molécules cytotoxiques, du bévacizumab et même des anti-EGFR (réintroduction) [15, 16].

Les stratégies (figure, p. 84)

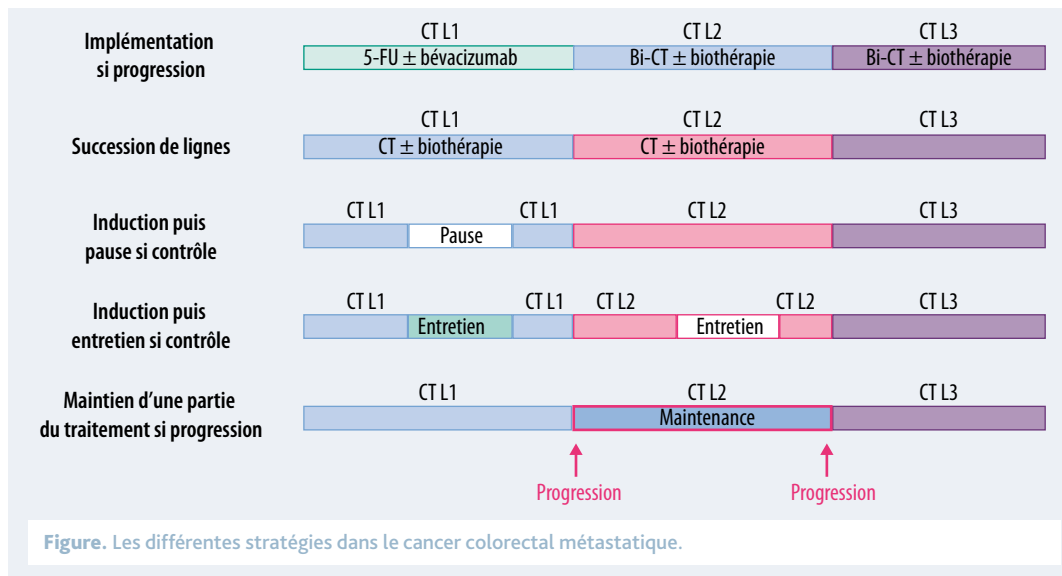
Les stratégies d'induction et d'entretien

L'ensemble de ces molécules permet d'élaborer de véritables stratégies de prise en charge du CCRM. Ces stratégies tiennent compte du profil clinique du patient (âge, état général, antécédents, etc.), du profil biologique de la tumeur (statut RAS, BRAF) ainsi que de l'extension tumorale (nombre de métastases, volume tumoral, résecabilité primaire ou secondaire, etc.). Le profil de tolérance des traitements est également un paramètre majeur devant guider le choix thérapeutique.

Tableau IV. Les anti-EGFR en première ligne du cancer colorectal métastatique.

Essais	Chimiothérapie	Contrôle	Status RAS	Réponses objectives	SSP	SG
CRYSTAL (12, 13)	FOLFIRI + cétuximab	FOLFIRI	KRAS sauvage	59,3 %*	9,9 mois*	24,9 mois*
			RAS sauvage	66,3 %*	11,4 mois*	28,4 mois*
PRIME (14)	FOLFOX4 + panitumumab	FOLFOX	KRAS sauvage	55 %*	9,6 mois*	23,9 mois
			RAS sauvage	65 %*	10,1 mois*	25,8 mois*

* $p < 0,05$.



Lorsque c'est la réponse tumorale qui est l'objectif recherché (métastases potentiellement résécables, métastases symptomatiques), le choix de la première ligne ira vers une bi-chimiothérapie (bi-CT) ± biothérapie (anti-EGFR si RAS sauvage ou anti-VEGF si RAS muté) ou une tri-CT + bévacicumab. Ces protocoles sont capables de donner des taux de réponses objectives de l'ordre de 70 %, avec moins de 10 % de tumeurs progressives.

En cas de métastases asymptomatiques, non menaçantes et non résécables, le traitement s'orientera soit vers une chimiothérapie d'induction (bi- ou tri-CT ± biothérapie pour 6 à 8 cures) suivie d'une pause thérapeutique ou plus favorablement d'un traitement d'entretien (5-FU ± bévacicumab), soit vers une mono-CT de type 5-FU ou capécitabine ± bévacicumab avec rajout d'une molécule (irinotécan ou oxaliplatine) de la CT avec de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine en cas de progression (17). Il n'y a actuellement pas d'étude de phase III comparant ces 2 stratégies associées à des biothérapies.

Pour les tumeurs BRAF muté, conférant un pronostic très péjoratif (10 mois de survie globale avec une bi-CT), le choix s'orientera vers un traitement intensifié au mieux de type tri-CT + bévacicumab ou bi-CT + anti-EGFR, qui a montré sur de petits effectifs une amélioration du pronostic (SG entre 15 et 20 mois).

Les stratégies de maintenance

Le maintien d'une pression antiangiogénique entre la première et la deuxième ligne de traitement malgré une progression tumorale (avec changement de la

CT cytotoxique) a également démontré son intérêt par rapport à une deuxième ligne sans biothérapie. La SG est améliorée de manière significative, de l'ordre de 1,5 mois.

L'essai TML a en effet évalué l'intérêt du bévacicumab en deuxième ligne associé à une chimiothérapie chez des patients dont la maladie progressait sous une première ligne de chimiothérapie associée au bévacicumab. Au total, 820 patients ayant reçu plus de 3 mois de bévacicumab, avec une dernière injection datant de moins de 3 mois, associé au FOLFIRI ou au FOLFOX et avec une maladie progressive (hormis les patients dont la maladie progressait dans les 3 mois suivant l'instauration de l'induction) ont été randomisés en 2 groupes recevant une nouvelle chimiothérapie (switch par rapport à la chimiothérapie utilisée en première ligne) associée ou non au bévacicumab. L'objectif principal était une amélioration de 20 % de la SG à partir de la randomisation (correspondant à un HR à 0,77), c'est-à-dire au moment du commencement de la chimiothérapie de deuxième ligne. Les critères de jugement secondaires étaient la SSP, le taux de réponses et la tolérance du traitement. La SG était significativement améliorée avec la maintenance du bévacicumab (HR stratifié = 0,83 [0,71-0,97]). Cela correspondait à une réduction de 17 % du risque relatif de décès, soit une amélioration de la médiane de SG de 1,4 mois. Le contrôle de la maladie était amélioré dans le bras maintenance (68 versus 54 %, $p < 0,0001$), comme en témoigne également l'amélioration de la SSP (HR stratifié = 0,67 [0,58-0,78]). Le bénéfice apparaît par ailleurs plus important dans la population des

patients KRAS non muté, avec une médiane de SG de 15,4 mois dans le groupe avec maintenance du bévaccizumab versus 11,1 mois lorsque la chimiothérapie de deuxième ligne n'était pas associée au bévaccizumab. Ces résultats valident le concept de maintien d'un blocage continu de l'angiogenèse et le caractère dissocié de la chimiorésistance et de l'angiorésistance (18).

Les données exploratoires de l'essai VELOUR, phase III comparant en deuxième ligne métastatique (après évolution sous une première ligne à base de 5-FU et d'oxaliplatine) le schéma FOLFIRI associé à l'aflibercept au FOLFIRI seul, sont venues renforcer les résultats de l'étude TML. Les résultats globaux étaient significativement en faveur de l'association de ce nouvel antiangiogénique au FOLFIRI. La médiane de SG, qui était le critère de jugement principal, était de 13,5 versus 12,1 mois (HR = 0,82 [0,71-0,94]) et la SSP était de 6,9 versus 4,7 mois (HR = 0,76 [0,58-0,99]). Parmi les 1226 patients randomisés, 373 (30,4 %) avaient reçu du bévaccizumab en première ligne. Dans ce sous-groupe qui avait fait l'objet d'une stratification, la SSP était significativement meilleure chez les patients recevant en deuxième ligne l'aflibercept (associé au FOLFIRI) que chez ceux qui ne recevaient que le FOLFIRI (HR = 0,66 [0,51-0,85]). La SG n'était en revanche pas améliorée, probablement par manque de puissance et par l'impact des lignes ultérieures, qui n'étaient pas précisées (9).

Innovations et perspectives

Le TAS-102

Le TAS-102 est une association de cytotoxine trifluridine et d'un inhibiteur de thymidine phosphorylase. Il est capable d'inhiber l'action de la thymidylate synthase (TS) et donc la synthèse d'ADN. En outre, le *Thymidine Phosphorylase Inhibitor* a une action antiangiogénique via le blocage de la dégradation de trifluridine.

Il a démontré dans un essai de phase III une augmentation de la SSP et de la SG (objectif principal) des patients en échappement à toutes les autres molécules (cytotoxiques et biothérapie). Au total, 800 patients ont été randomisés entre TAS-102 (534 patients) et placebo (266 patients). L'HR pour la SG et la SSP était respectivement de 0,68 ($p < 0,0001$) et 0,48 ($p < 0,0001$), en faveur du TAS-102. La SG médiane du groupe TAS-102 était de 7,1 mois, versus 5,3 mois dans le groupe placebo.

La SSP médiane était respectivement de 2,0 versus 1,7 mois (19).

L'immunothérapie

Les cellules tumorales ont des interactions nombreuses avec leur environnement, et notamment avec les cellules du système immunitaire recrutées par les tumeurs. La tumeur est en effet capable de bloquer cette réaction immunitaire "antitumorale" en inhibant l'activité de ces cellules immunitaires via un système de régulation appelé "checkpoint". L'enjeu de l'immunothérapie est donc de redonner aux lymphocytes leur capacité initiale à combattre les cellules néoplasiques grâce à des molécules inhibitrices de ces "checkpoints inhibiteurs" (Ac anti-CTLA4, Ac anti-PD-L1, Ac anti-PD-1 principalement) [20].

Les premiers développements ont concerné le mélanome, d'abord avec les anti-CTLA4 (ipilimumab), puis avec les anti-PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab), avec un contrôle tumoral de longue durée dans 20 % des cas. La toxicité est principalement liée à l'activation immunitaire, responsable d'une auto-immunité dose-dépendante et souvent limitante (hépatite, colite inflammatoire, etc.) [21].

En ce qui concerne le CCRM, nous disposons de plusieurs courtes séries prospectives suggérant un effet antitumoral principalement chez les patients MSI (porteurs d'une instabilité des microsatellites), qui correspondent à 5 % de l'ensemble des CCRM. Ces tumeurs apparaissent en effet hypermutées, exprimant de très nombreux néoantigènes. Dans cette sous-population, les taux de réponse tumorale sont de l'ordre de 70 % chez des patients déjà lourdement prétraités. Deux à 3 % des CCRM non MSI (dont principalement des tumeurs mutées PolE et PolD [enzyme codant pour une polymérase impliquée dans la réparation de l'ADN]) sont aussi hypermutés, avec une infiltration lymphocytaire élevée, et semblent également être bons répondeurs aux anti-PD-L1 (22, 23).

L'immunothérapie ouvre donc de nouveaux horizons dans le traitement des cancers. De nombreuses questions se posent sur leur durée et leur chronologie d'utilisation, l'intérêt d'associations (avec la CT cytotoxique, avec les biothérapies, avec d'autres inhibiteurs d'immunocheckpoints). Il existe un rationnel fort sur la potentialisation de ces immunothérapies avec les Ac anti-VEGF. Des essais prospectifs sont en cours dans de nombreuses tumeurs. La détermination de biomarqueurs prédictifs d'ef-

ficacité (niveau d'expression de PD-1/PD-L1, MSI, quantification des néomutations) est également un enjeu majeur compte tenu de la toxicité potentielle et du coût de ces thérapeutiques.

Les SIR-Spheres®

Les SIR-Spheres® permettent, en injection intra-artérielle hépatique, de délivrer une irradiation ciblée sur les métastases hépatiques. L'essai randomisé de phase III SIRFLOX a évalué ce traitement par microsphères (SIR-Spheres®) associé à une chimiothérapie de type FOLFOX versus une chimiothérapie FOLFOX seule, en première ligne chez des patients atteints de métastases hépatiques prédominantes ou exclusives, non résecables, d'origine colorectale. La chimiothérapie par FOLFOX pouvait être associée ou non au bévacizumab selon la volonté de l'investigateur. Les taux de contrôle hépatique étaient significativement améliorés (SSP médiane hépatique de 20,5 versus 12,6 mois [HR = 0,69 ; p = 0,002]). Les taux de réponses des métastases hépatiques étaient également améliorés (78,7 versus 68,8 % ; p = 0,042). Ce traitement innovant représente donc une option très prometteuse chez des patients avec métastases hépatiques exclusives jugées potentiellement résecables en cas de réponse majeure à un traitement de première ligne. Sa place par rapport aux combinaisons de chimiothérapies et de biothérapies en première ligne doit encore être précisée (24).

Jean-Marc Phelip déclare avoir des liens d'intérêts avec Merck, Roche, Sanofi, Amgen, Lilly, Bayer.

Conclusion

Les innovations dans la prise en charge thérapeutique du CCRM n'ont cessé de s'accélérer depuis 15 ans, donnant aux cliniciens un arsenal thérapeutique d'une grande richesse. Les modalités d'action de ces traitements, très différentes (cytotoxiques, inhibition des voies d'activation HER2, EGFR de la tumeur et action sur l'environnement avec les anti-VEGF et l'immunothérapie), permettent d'élaborer de véritables stratégies personnalisées de prise en charge. Le pronostic des patients s'en trouve très significativement amélioré (médiane entre 25 et 30 mois pour la majorité des patients, versus 6 mois sans traitement). Les enjeux actuels n'en restent pas moins majeurs. La fragmentation clinicobiologique de ces tumeurs en fait actuellement une succession de tumeurs "rares". Parallèlement, la richesse des armes thérapeutiques a multiplié le nombre de questions et impose d'élaborer de nombreux essais thérapeutiques, seuls capables de faire avancer nos connaissances. L'inclusion de nos patients dans ces protocoles est donc aujourd'hui l'élément clé de l'optimisation du pronostic de ces patients. Le Thésaurus national de cancérologie digestive fournit des recommandations actualisées permettant d'éclairer le choix du clinicien au travers des réunions de concertation multidisciplinaire afin de donner à chaque patient le traitement le plus adapté à la situation clinique, biologique de chaque tumeur (25).

Références bibliographiques

1. Douillard JY et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000.
2. De Gramont A et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000.
3. Tournigand C et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004.
4. Falcone A et al. 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.
5. Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004.
6. Falcone A et al. FOLFOXIRI/bevacizumab versus FOLFIRI/bevacizumab as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer patients: Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol* 2013.
7. Cunningham D et al. Bevacizumab (bev) in combination with capecitabine (cape) for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). *J Clin Oncol* 31, 2013 (31, Suppl. 4: abstr. 337). <http://meetinglibrary.asco.org/content/106233-133>
8. Giantonio BJ et al. 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.
9. Van Cutsem E 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.
10. Tabernero et al. Ramucicromab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015.
11. Grothey A et al. for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013.
12. Van Cutsem E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009.
13. Ciardiello F et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *ASCO* 2014, abstract 3506.
14. Douillard JY et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010.
15. De Roock W et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010.
16. Santini D et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol* 2012.
17. Simkens LH 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.
18. Bennouna J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013.
19. Mayer RJ et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015.
20. Aranda F et al. Trial Watch: Immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* 2014.
21. Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015.
22. Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2015.
23. Le DT et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015.
24. Peter Gibbs et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 ± bevacizumab (bev) versus mFOLFOX6 + selective internal radiation therapy (SIRT) ± bev in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). <http://meetinglibrary.asco.org/content/145884-156>
25. Phelip JM et al. Cancer colorectal métastatique : Thésaurus national de cancérologie digestive. Février 2014. <http://www.sfnge.org/tncd>