

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 195

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Oncologie Option Oncologie médicale

par

Mathilde CABART
née le 28 octobre 1984 à Trappes (78)

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2014

**IMPACTS DU STATUT *KRAS* ET DE LA RESECTION DE LA TUMEUR PRIMITIVE SUR
L'EFFICACITE D'UN DOUBLET DE CHIMIOThERAPIE ASSOCIE AU BEVACIZUMAB
POUR LE TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE DU CANCER COLORECTAL
METASTATIQUE : ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE 316 PATIENTS.**

Président : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Sébastien FRENEL

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de ma gratitude pour vos conseils, votre aide et votre disponibilité tout au long de ce travail.

A Messieurs les Professeurs Mario Campone et Jean-Yves Douillard,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Jean-Sébastien Frenel,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Tu as toute ma reconnaissance pour ton aide et ta disponibilité lors de la rédaction.

A Monsieur le Docteur Loïc Campion,

Merci de votre aide dans la définition de ma « question », pour les réponses à mes nombreuses interrogations, et pour toute l'analyse statistique.

A Messieurs les Docteurs Jean-François Ramée et Philippe Solal-Céligny,

Merci de m'avoir permis l'accès aux données des patients des centres Catherine de Sienne et Jean Bernard.

A Madame Anne Péribois et à l'équipe du DIM du centre Jean Bernard,

Merci pour le temps que vous avez consacré à récupérer tous ces dossiers, et pour votre bonne humeur constante.

A mes co-internes d'oncologie, anciens ou actuels (Carole, Charlotte, Damien, Emeline, Hélène, Judith, Julia, Kristell, Léa, Marie, Paul, Pauline, Stéphane et Valentine),

Merci pour l'aide que vous avez pu m'apporter, votre soutien et votre bonne humeur.

A mes amies Barbara, Karen, Katrien, Marie, et Mathilde,

Merci pour les combats de sumo, les restos, les expos, l'exemple d'une soutenance rondement menée, l'hébergement en période de recueil, les concours de cuisine, les cinés, l'aquagym, et les week-ends copines.

A ma sœur Anaïs,

Merci à tes compères Ingmar et Carl Gustav, pour m'avoir incitée à finir ma rédaction. Bon courage à toi maintenant !

A mes parents,

Merci pour votre confiance et votre soutien pendant ces douze longues années.

Sommaire

Liste des tableaux et figures	3
Liste des abréviations	4
1 Introduction	5
1.1 Généralités	5
1.2 Facteurs prédictifs de réponse au traitement	5
1.2.1 Facteurs prédictifs de réponse à l'oxaliplatine et/ou à l'irinotecan	5
1.2.2 Facteurs prédictifs de bénéfice du bevacizumab	6
1.3 Hypothèses et objectifs de cette étude	7
2 Matériel et méthodes	8
2.1 Patients	8
2.2 Recueil des données	8
2.2.1 Statut <i>KRAS</i>	8
2.2.2 Modalités de traitement de 1 ^{ère} ligne métastatique	9
2.2.3 Modalités de la chirurgie des métastases	9
2.2.4 Critères de jugement	9
2.3 Groupes de traitement	10
2.4 Analyse statistique	11
3 Résultats	13
3.1 Patients inclus	13
3.2 Impact du statut <i>KRAS</i> sur l'efficacité du doublet de chimiothérapie	14
3.2.1 Caractéristiques de la population	14
3.2.2 Survie globale et survie sans progression	16
3.2.3 Analyse multivariée :	17
3.2.4 Traitements ultérieurs :	17
3.3 Impact de la résection de la tumeur primitive sur l'efficacité du bevacizumab	19
3.3.1 Caractéristiques de la population	19
3.3.2 Impact de la résection du primitif sur l'efficacité du bevacizumab	22
3.3.3 Effet du bevacizumab sur l'impact de la résection première du primitif	22
3.3.4 Analyse multivariée	23
3.3.5 Motifs de la résection première du primitif	24
3.3.6 Traitements ultérieurs	25
4 Discussion	26

4.1	Critique méthodologique	26
4.2	Impact du statut <i>KRAS</i> sur l'efficacité d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan	27
4.3	Impact de la résection de la tumeur primitive sur l'efficacité du bevacizumab.....	28
4.3.1	Le bevacizumab n'allonge la SG que chez les patients ayant eu une résection première de la tumeur primitive	28
4.3.2	Le bevacizumab allonge la SG des patients opérés, mais pas la SSP	29
4.3.3	Le bevacizumab allonge la SSP des patients non opérés, mais pas la SG	29
4.3.4	Effet de la résection de la tumeur primitive sur la SSP et la SG	30
5	Conclusion	31
	Bibliographie	32
	Annexes	39

Liste des tableaux et figures

Tableau I : Variables testées en analyse univariée et multivariée	11
Tableau II : Impact du statut KRAS - Caractéristiques initiales de la population.....	15
Tableau III : Impact du statut KRAS - Traitements ultérieurs	18
Tableau IV : Impact de la résection de la tumeur primitive - Caractéristiques initiales de la population	20
Tableau V : Impact de la résection de la tumeur primitive - Analyses multivariées	24
Tableau VI : Motifs de résection première de la tumeur primitive.....	24
Tableau VII: Impact de la résection de la tumeur primitive - Traitements ultérieurs	25
Figure 1 : Diagramme CONSORT	13
Figure 2 : Impact du statut KRAS - Survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) ...	17
Figure 3 : Impact de la résection de la tumeur primitive - Survie globale (SG) et survie sans progression (SSP)	23

Liste des abréviations

5FU : 5-fluoro-uracile

ACE : antigène carcino-embryonnaire
AMM : autorisation de mise sur le marché

CCS : centre Catherine de Sienne
CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
CJB : centre Jean Bernard
CRG : centre René Gauducheau
CT : chimiothérapie

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
ERCC1 : Excision Repair Cross-Complementation group 1

FFCD : Fédération Française de Cancérologie Digestive

GERCOR : Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie

HR : Hazard Ratio

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest
IgG1 : Immunoglobuline G de type 1
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IQR : Ecart interquartile (Interquartile Range)

mt : patients *KRAS* mutés

NR : non renseigné

PETscan : Tomographie par émission de positons
PS : Performans Status

RCC : Radio-chimiothérapie concomitante

SG : survie globale
SSP : survie sans progression

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

wt : patients *KRAS* sauvages (wild-type)

1 Introduction

1.1 Généralités

Le cancer colorectal représente actuellement la 4^{ème} cause de cancer dans le monde (1), et environ 40% des patients développeront des métastases (2).

Le traitement de première ligne métastatique contient en général un doublet de chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine (5FU ou capecitabine) associée à de l'oxaliplatine (3–5) ou à de l'irinotecan (6). Il peut s'y ajouter une thérapie ciblée anti-angiogénique (bevacizumab) (7,8) ou anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) (9–11).

Actuellement, le seul facteur pouvant guider la décision thérapeutique est l'absence de mutation activatrice de *RAS*, qui est prédictive d'une réponse aux anti-EGFR (12–14). Identifier d'autres facteurs prédictifs de réponse aux chimiothérapies cytotoxiques ou au bevacizumab permettrait d'optimiser la décision thérapeutique, et ainsi améliorer l'efficacité et l'impact médico-économique des molécules utilisées.

1.2 Facteurs prédictifs de réponse au traitement

1.2.1 Facteurs prédictifs de réponse à l'oxaliplatine et/ou à l'irinotecan

Dans la population générale, il n'a pas été démontré de différence significative en termes de réponse objective, survie sans progression (SSP) ou globale (SG) entre le FOLFOX et le FOLFIRI en première ligne métastatique, y compris en association avec le bevacizumab (15,16).

Toutefois, *in vitro*, dans des lignées cellulaires de cancer colorectal, la présence d'une augmentation de l'activité de *KRAS* provoque une diminution de l'activité de l'enzyme de réparation de l'ADN ERCC1 et une augmentation de la sensibilité à l'oxaliplatine (17).

Selon plusieurs études cliniques rétrospectives, il semble que les tumeurs *KRAS* mutées répondent mieux à l'oxaliplatine que les tumeurs *KRAS* sauvages (18–20), mais ceci n'est pas formellement démontré dans des études prospectives randomisées. Dans l'étude OPUS (21), l'effet de l'oxaliplatine en termes de réponse objective et de SSP semble plus important chez les patients *KRAS* mutés par rapport aux patients *KRAS* sauvages. Cependant des résultats contradictoires ont été rapportés dans les études COIN (22) et NORDIC (23), où les taux de réponse, SSP et SG semblent plus importants chez les patients *KRAS* sauvages. Dans l'étude PRIME (11), il ne semble pas exister de différence en termes de taux de réponse, SSP et SG selon le statut *KRAS*.

Concernant l'irinotecan, les études AVF2107(24) et CRYSTAL(25), ont montré une efficacité similaire d'un doublet contenant de l'irinotecan pour les patients *KRAS* mutés et *KRAS* sauvages.

Dans l'étude FOCUS, il n'a pas non plus été démontré que le statut *KRAS* avait un rôle prédictif de réponse au FOLFIRI ou au FOLFOX en 1ère ou 2ème ligne (26).

Actuellement, les doublets de chimiothérapie sont associés le plus souvent à une thérapie ciblée. Nous proposons d'étudier l'impact du statut *KRAS* sur l'efficacité d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan, en association au bevacizumab, en première ligne métastatique.

1.2.2 Facteurs prédictifs de bénéfice du bevacizumab

A ce jour, aucun biomarqueur prédictif de la réponse au bevacizumab n'a été clairement identifié. L'étude AVF2107 (7) a montré que l'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie par irinotecan et 5FU (IFL) améliorait significativement la SG de patients traités pour un cancer colorectal métastatique. Différentes études exploratoires ont ensuite été réalisées afin d'identifier un éventuel biomarqueur prédictif de l'efficacité du bevacizumab. Il n'a été démontré aucun rôle prédictif du statut mutationnel de *KRAS*, *BRAF* ou *TP53* (27), du niveau d'expression du VEGF ou de la thrombospondine-2, ou de la densité microvasculaire (28).

L'absence de facteur prédictif clair tient en partie à la complexité des mécanismes d'angiogenèse mis en jeu. Plusieurs études précliniques ont démontré une interaction biologique entre la tumeur primitive et les sites métastatiques favorisant la néoangiogenèse et le développement tumoral (29–31), avec des mécanismes d'angiogenèse différents selon les sites (30,32,33).

Ainsi, les cellules issues de tumeurs primitives expriment un large panel de molécules pro-angiogéniques (32), ainsi que des facteurs anti-angiogéniques (30). A l'inverse, les cellules issues de métastases auraient des mécanismes de régulation de la néoangiogenèse plus simples, dépendant essentiellement d'un plus haut niveau d'expression du VEGF-A (33).

En présence de la tumeur primitive, il se produit une colonisation de certains organes par des cellules hématopoïétiques exprimant VEGFR-1, ce qui provoque une modification de la vascularisation et la création de niches pré-métastatiques. Les cellules tumorales circulantes exprimant VEGFR-2 profitent ensuite de cet environnement favorable pour coloniser à leur tour ces organes et former des métastases (29).

Lorsque la tumeur primitive est en place, le parenchyme hépatique adjacent aux métastases présente de hauts niveaux d'expression de facteurs pro-angiogéniques, ce qui semble constituer un environnement angiogénique favorable à la croissance tumorale. A l'inverse, lorsque la tumeur primitive a été réséquée, l'environnement angiogénique péri-métastatique deviendrait moins propice à l'apparition des métastases (30,31).

Ce dialogue « tumeur primitive – lésions métastatiques » pose la question du bénéfice potentiel de la résection de la tumeur primitive sur les mécanismes angiogéniques de développement tumoral.

La résection première de la tumeur primitive chez des patients métastatiques semble apporter un bénéfice en SG dans plusieurs études rétrospectives (34–45), mais ce bénéfice n'a pas été démontré de façon prospective et randomisée, et n'est pas retrouvé dans d'autres études rétrospectives (46–54).

L'intérêt de la résection de la tumeur primitive, avant toute chimiothérapie systémique, chez des patients porteurs de métastases non résécables et dont le primitif est asymptomatique reste donc controversé.

1.3 Hypothèses et objectifs de cette étude

Nous avons donc choisi d'étudier deux potentiels facteurs prédictifs de réponse aux traitements de première ligne du cancer colorectal métastatique.

Notre première hypothèse était que les patients *KRAS* mutés tirent davantage de bénéfice de l'oxaliplatine que de l'irinotecan, administrés en association à une fluoropyrimidine et au bevacizumab.

Notre deuxième hypothèse était que seuls les patients ayant eu une résection première de la tumeur primitive tirent bénéfice du bevacizumab en association à un doublet de chimiothérapie.

2 Matériel et méthodes

2.1 Patients

Cette étude rétrospective a été menée chez des patients suivis dans 3 centres des Pays de la Loire (ICO René Gauducheau à Nantes = CRG, Centre Catherine de Sienne à Nantes = CCS, et Centre Jean Bernard au Mans = CJB).

Les patients étaient inclus :

- s'ils étaient porteurs d'un adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé, en évolution métastatique,
- s'ils avaient reçu une première cure de chimiothérapie de première ligne métastatique entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2010,
- si cette chimiothérapie contenait de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan.

Les patients étaient exclus :

- s'ils n'étaient pas métastatiques (par exemple en cas de récurrence loco-régionale),
- s'ils avaient reçu de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan lors d'un traitement adjuvant,
- s'ils avaient reçu une thérapie ciblée autre que le bevacizumab en première ligne métastatique (anticorps anti-EGFR ou molécule hors AMM dans le cadre d'un essai thérapeutique),
- s'ils avaient reçu un anticorps anti-EGFR au cours des lignes ultérieures en cas de statut *KRAS* muté,
- s'ils étaient porteurs d'un autre cancer évolutif nécessitant de la chimiothérapie et ayant un impact sur le pronostic,
- si leur statut *KRAS* était inconnu.

2.2 Recueil des données

La liste détaillée des données recueillies figure en Annexe 1. Les scores pronostiques de Köhne (55) et du GERCOR (56) sont détaillés en Annexe 2 et Annexe 3.

2.2.1 Statut *KRAS*

Le statut *KRAS* des tumeurs a été recueilli de façon rétrospective lorsqu'il avait été analysé dans le cadre de la prise en charge de routine des patients. Dans la majorité des cas, seuls les codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène *KRAS* ont été analysés.

2.2.2 Modalités de traitement de 1^{ère} ligne métastatique

Les patients recevant de l'oxaliplatine en 1^{ère} ligne pouvaient avoir été traités selon différents protocoles de chimiothérapie : FOLFOX 4 simplifié, FOLFOX 6, FOLFOX 7, XELOX ou mXELOX. Les patients recevant de l'irinotecan en 1^{ère} ligne recevaient tous du FOLFIRI (57,58). Ils pouvaient également recevoir du bevacizumab à la dose de 5 mg/kg toutes les 2 semaines ou 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines. L'ensemble des protocoles de chimiothérapie utilisés est détaillé en

Annexe 4.

Certains patients, porteurs d'une tumeur rectale, avaient reçu une radiothérapie pseudo-néoadjuvante, concomitante à leurs premières cures de chimiothérapie par FOLFOX ou XELOX.

2.2.3 Modalités de la chirurgie des métastases

Les métastases étaient considérées comme d'emblée résécables si une résection complète R0 de toutes les lésions avait été réalisée lors de la prise en charge initiale, avant toute chimiothérapie.

Les métastases étaient considérées comme devenues résécables en première ligne si une résection R0 de toutes les lésions avait été réalisée au décours de la chimiothérapie de première ligne.

Nous avons considéré qu'un patient avait bénéficié d'une chirurgie à visée curatrice des métastases lorsqu'il avait eu une chirurgie hépatique ou pulmonaire ou une péritonectomie avec chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) avec une intention curative, quel que soit le moment de l'histoire de la maladie, et quel que soit le niveau de résection effectivement réalisé (R0 : résection complète, R1 : résection microscopiquement incomplète ou R2 : résection macroscopiquement incomplète).

2.2.4 Critères de jugement

La survie sans progression (SSP) était définie comme l'intervalle entre la 1^{ère} cure de chimiothérapie de 1^{ère} ligne métastatique et la date de progression ou le décès.

La date de progression correspondait à celle de l'examen radiologique, biologique ou clinique grâce auquel l'oncologue responsable du patient concluait à une progression. Par exemple :

- Une augmentation des lésions cibles ou l'apparition d'une nouvelle lésion sur un examen d'imagerie (échographie, radiographie, scanner, IRM, PETscan)
- Une augmentation des marqueurs
- Une nouvelle lésion découverte cliniquement

- Une aggravation clinique sans autre étiologie retrouvée.

En l'absence des critères de progression ci-dessus, lorsque le doublet de chimiothérapie était modifié (oxaliplatine remplacé par irinotecan) ou lorsque la thérapie ciblée était modifiée (bevacizumab remplacé par cetuximab), en raison d'une mauvaise tolérance, les patients étaient censurés à la date de la 1^{ère} cure de chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

La survie globale (SG) était définie comme l'intervalle entre la 1^{ère} cure de chimiothérapie de 1^{ère} ligne métastatique et la date de décès.

Les patients encore en vie étaient censurés à la date des dernières nouvelles.

2.3 Groupes de traitement

Pour la première hypothèse les patients étaient séparés selon leur statut *KRAS* et selon le doublet de chimiothérapie reçu en première ligne, pour former 4 groupes :

- Groupe wt-oxaliplatine : patients *KRAS* sauvages (wild type : wt) traités par oxaliplatine
- Groupe wt-irinotecan : patients *KRAS* sauvages traités par irinotecan
- Groupe mt-oxaliplatine : patients *KRAS* mutés traités par oxaliplatine
- Groupe mt-irinotecan : patients *KRAS* mutés traités par irinotecan.

Pour la deuxième hypothèse, les patients étaient séparés en fonction de la résection première de la tumeur primitive et de l'administration de bevacizumab au cours de la 1^{ère} ligne métastatique (quelle que soit la cure où il avait été introduit), pour former 4 groupes :

- Groupe « opérés + beva » : résection première du primitif suivie d'une chimiothérapie associée au bevacizumab
- Groupe « opérés + CT » : résection première du primitif suivie d'une chimiothérapie seule sans bevacizumab
- Groupe « non opérés + beva » : administration première d'une chimiothérapie associée au bevacizumab, sans résection première du primitif
- Groupe « non opérés + CT » : administration première d'une chimiothérapie sans bevacizumab, sans résection première du primitif

Il y avait 6 patients porteurs d'une tumeur rectale et traités initialement par radiothérapie pseudo-néoadjuvante au niveau de la tumeur rectale en concomitance avec les premières cures de chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Ils ont ensuite bénéficié d'une résection de leur tumeur primitive, et le bevacizumab n'a été introduit qu'au décours de la chirurgie, à la reprise de la chimiothérapie de première ligne. Ces 6 patients ont donc été classés dans le groupe « opérés + beva ».

2.4 Analyse statistique

La durée médiane de suivi a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier inversée (59).

Le test du Chi², le test de Fisher et le test d'ANOVA ont été utilisés lorsqu'ils étaient appropriés pour rechercher des différences entre les caractéristiques initiales, les taux de bénéfice clinique et les traitements ultérieurs de chaque groupe de traitement.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour calculer les probabilités de survie globale et de survie sans progression. Le test du log-rank a été utilisé pour comparer les courbes de survies.

Le modèle de Cox a été utilisé pour estimer les hazard ratios (HR) en analyse univariée et multivariée. Les variables ayant un rôle pronostique potentiel ($p < 0,15$) en univarié ainsi que les variables pronostiques connues ont été utilisées dans le modèle de Cox selon plusieurs combinaisons afin d'identifier celles qui gardaient un rôle pronostique en multivarié.

Les facteurs pronostiques testés dans les analyses univariées et multivariées sont listés dans le Tableau I.

La significativité de l'ensemble de ces tests était définie par un $p < 0,05$.

Tableau I : Variables testées en analyse univariée et multivariée

Variables liées au patient	Variables liées à la tumeur
Centre de traitement	Site de la tumeur primitive
Age au diagnostic des métastases	Stade TNM initial
Sexe	Métastases synchrones ou métachrones
PS au diagnostic des métastases	Nombre de sites métastatiques
Score de Köhne (55)	Atteinte hépatique exclusive
Score de GERCOR (56)	Statut KRAS
ACE avant la première cure de chimiothérapie	Mutation du codon 13 ou du codon 12
Variables liées au traitement	
Résection première du primitif	Doublet de chimiothérapie (oxaliplatine ou irinotecan)
Résection du primitif au cours de l'évolution de la maladie	Bevacizumab en première ligne
Traitement adjuvant ou néoadjuvant	Nombre de cures
Radiothérapie pseudo-néoadjuvante	Dose intensité >80% vs <80%
Métastases d'emblée résécables	Maintenance (fluoropyrimidines et /ou bevacizumab)
Métastases devenues résécables en première ligne	Nombre de lignes thérapeutiques
Toute chirurgie à visée curatrice des métastases	Traitement par anti-EGFR

Abréviations : ACE : antigène carcino-embryonnaire, PS : performans status, EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

3 Résultats

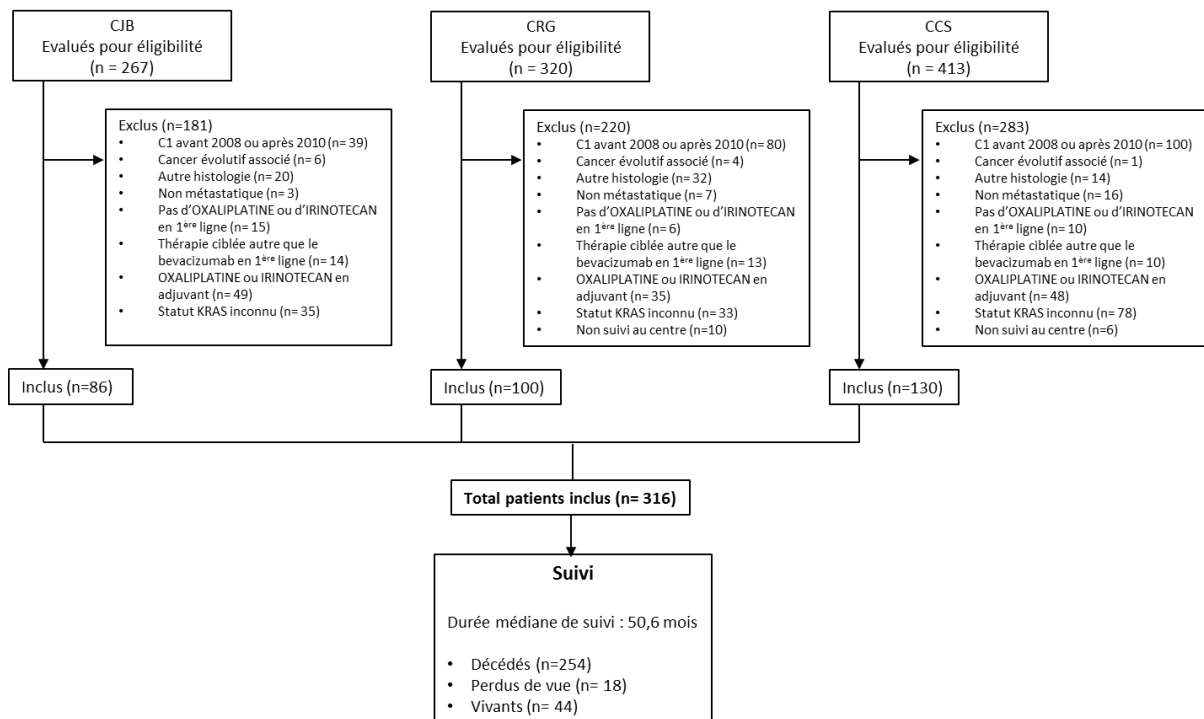
3.1 Patients inclus

Nous avons identifié 1000 patients répondant aux critères d'inclusion dont 267 patients du CJB, 320 patients du CRG et 413 patients du CCS. Parmi eux, 684 ont été exclus, dont 146 car le statut *KRAS* était inconnu (35 au CJB, 33 au CRG et 78 au CCS) et 37 car ils avaient reçu en 1^{ère} ligne une autre thérapie ciblée que le bevacizumab (14 au CJB, 13 au CRG et 10 au CCS) (Figure 1).

Au total, 316 patients ayant reçu une première cure de chimiothérapie entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2010, pour le traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ont été inclus, dont 86 au CJB, 100 au CRG et 130 au CCS.

La durée médiane de suivi, calculée avec la méthode reverse Kaplan Meier, était de 50,6 mois (IQR = 45,4 – 61,7), avec un maximum de 73,6 mois. A la date des dernières nouvelles, 62 patients étaient encore en vie.

Figure 1 : Diagramme CONSORT



Abréviations : CJB : Centre Jean Bernard, CRG : Centre René Gauducheau, CCS : Centre Catherine de Sienne, C1 : 1^{ère} cure de chimiothérapie au stade métastatique

3.2 Impact du statut *KRAS* sur l'efficacité du doublet de chimiothérapie

3.2.1 Caractéristiques de la population

Parmi les 316 patients inclus, 174 (55%) avaient un statut *KRAS* sauvage et 142 (45%) un statut *KRAS* muté.

Parmi les 88 patients traités par irinotecan, 92% avaient également reçu du bevacizumab, alors que parmi les 228 patients traités par oxaliplatine, seulement 59% avaient également reçu du bevacizumab, ce qui était significativement différent ($p < 0,001$). Afin de limiter les biais, nous avons décidé d'exclure les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab de l'analyse.

Au final, nous avons analysé 216 patients : 118 patients *KRAS* sauvage, dont 78 traités par oxaliplatine + bevacizumab (groupe wt-oxaliplatine) et 40 traités par irinotecan + bevacizumab (groupe wt-irinotecan), et 98 patients *KRAS* mutés, dont 57 traités par oxaliplatine + bevacizumab (groupe mt-oxaliplatine) et 41 traités par irinotecan + bevacizumab (groupe mt-irinotecan).

Les patients du groupe mt-oxaliplatine étaient significativement plus âgés que les patients du groupe mt-irinotecan. Les autres caractéristiques initiales étaient comparables entre les groupes et sont reprises dans le Tableau II : Impact du statut *KRAS* - Caractéristiques initiales de la population Tableau .

Tableau II : Impact du statut KRAS - Caractéristiques initiales de la population

	KRAS sauvages				KRAS mutés				Total		p
	wt-oxaliplatine n=78		wt-irinotecan n=40		mt-oxaliplatine n=57		mt-irinotecan n=41		n=216		
Variabiles liées au patient											
Age											
médian (extrêmes)	63,4 (31,1- 82,9)		64,0 (40,5 - 78,6)		66,1(37,7 - 81,1)		63,1(21,6 - 75,0)		64,1(21,6 - 82,9)		0,011
moyen (écart-type)	62,85 (+/-10,5)		63,15 (+/-10,4)		65,79 (+/-9,2)		58,55 (+/-12,3)		62,87 (+/-10,7)		
Sexe											
M	51	65%	24	60%	37	65%	26	63%	138	64%	0,947
F	27	35%	16	40%	20	35%	15	37%	78	36%	
PS											
0-1	68	87%	38	95%	53	93%	38	93%	197	91%	0,452
2-3	10	13%	2	5%	4	7%	3	7%	127	9%	
Score pronostique de Kohne											
Bas risque	45	58%	17	43%	28	49%	19	46%	109	50%	0,132
Intermédiaire	14	18%	18	45%	20	35%	14	34%	66	31%	
Haut risque	14	18%	3	8%	4	7%	6	15%	27	13%	
NR	5	6%	2	5%	5	9%	2	5%	14	6%	
Score pronostique du GERCOR											
0	9	12%	10	25%	8	14%	6	15%	33	15%	0,501
1-2	18	23%	11	28%	12	21%	11	27%	52	24%	
3-4	22	28%	8	20%	10	18%	8	20%	48	22%	
NR	29	37%	11	28%	27	47%	16	39%	83	38%	
ACE											
<=5	21	27%	11	28%	11	19%	11	27%	54	25%	0,795
>5	48	62%	27	68%	39	68%	27	66%	141	65%	
NR	9	12%	2	5%	7	12%	3	7%	21	10%	
Variabiles liées à la tumeur											
Localisation du primitif											
Colon droit + transverse	18	23%	14	35%	24	42%	11	27%	67	31%	0,219
Colon gauche + sigmoïde	37	47%	20	50%	17	30%	17	41%	91	42%	
Rectum	21	27%	5	13%	15	26%	13	32%	54	25%	
Autre	2	3%	1	3%	1	2%	0	0%	4	2%	
Evolution											
Synchrone	60	77%	33	83%	44	77%	33	80%	169	78%	0,909
Métachrone	18	23%	7	18%	13	23%	8	20%	47	22%	
Nombre de sites métastatiques											
1	47	60%	19	48%	31	54%	19	46%	116	54%	0,412
>1	31	40%	21	53%	26	46%	22	54%	100	46%	
Atteinte hépatique exclusive											
oui	31	40%	14	35%	25	44%	13	32%	83	38%	0,626
non	47	60%	26	65%	32	56%	28	68%	133	62%	
Traitements précédant la 1ère ligne métastatique											
Traitement adjuvant ou néoadjuvant											
Chimiothérapie adjuvante	6	6%	2	3%	2	4%	2	2%	12	4%	0,630
RCC néoadjuvante	2	1%	2	3%	1	2%	4	7%	9	3%	
non	71	91%	37	93%	54	95%	36	88%	198	92%	
RCC pseudo-néoadjuvante	6	8%	0	0%	1	2%	0	0%	7	3%	0,051
Résection première de la tumeur primitive	64	82%	26	65%	42	74%	32	78%	164	76%	0,215
Chirurgie des métastases d'emblée résecables	3	4%	2	5%	5	9%	2	5%	12	6%	0,655

Les données manquantes dans les scores de Köhne et du GERCOR correspondent à l'absence de dosage des PAL ou des LDH lors de la prise en charge initiale des patients.

Le test du Chi2, le test de Fisher et le test d'ANOVA ont été utilisés lorsqu'ils étaient appropriés pour rechercher une différence significative ($\alpha < 5\%$) entre les groupes.

Abréviations : wt : patients KRAS sauvages, mt : patients KRAS mutés, PS : performans status, NR : non renseigné, ACE : antigène carcino-embryonnaire, RCC : radio-chimiothérapie concomitante.

3.2.2 Survie globale et survie sans progression

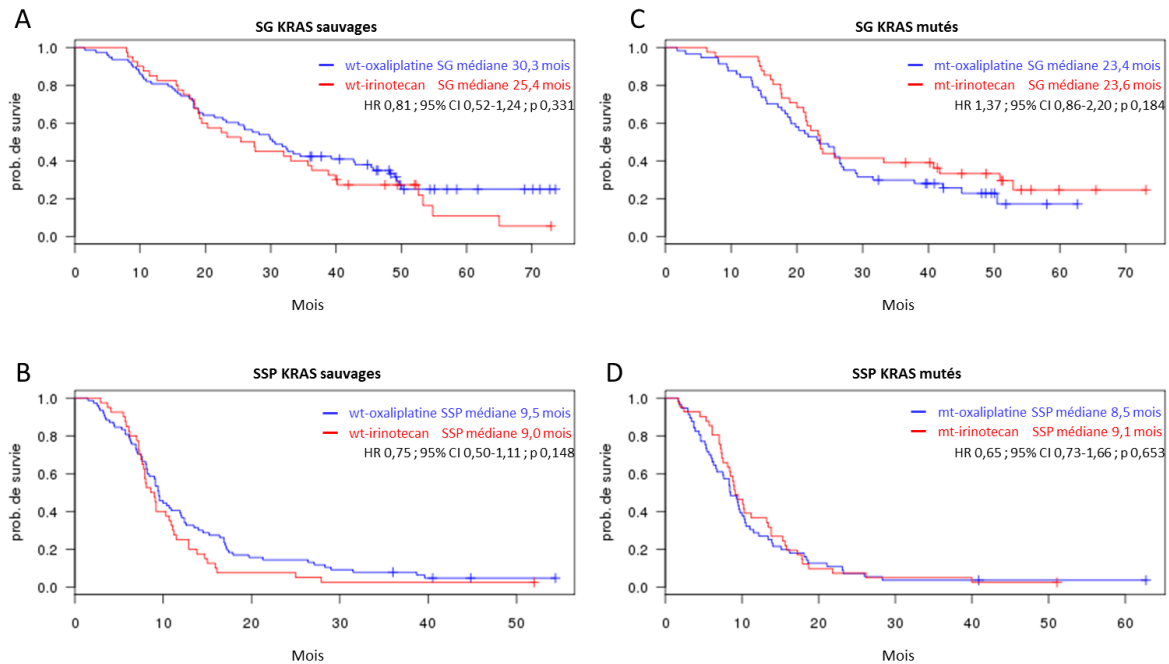
Il n'y avait pas de différence de SG ou de SSP entre les 2 groupes de traitement, quel que soit le statut *KRAS*.

Chez les patients *KRAS* sauvages, la SG médiane était de 30,3 mois dans le bras wt-oxaliplatine et 25,4 mois dans le bras wt-irinotecan (HR 0,81 ; 95% CI 0,52-1,24 ; p 0,331) (Figure 2A). La SSP médiane était de 9,5 mois dans le bras wt-oxaliplatine et 9,0 mois dans le bras wt-irinotecan (HR 0,75 ; 95% CI 0,50-1,11 ; p 0,148) (Figure 2B).

Chez les patients *KRAS* mutés, la SG médiane était de 23,4 mois dans le bras mt-oxaliplatine et 23,6 mois dans le bras mt-irinotecan (HR 1,37 ; 95% CI 0,86-2,20 ; p 0,184) (Figure 2C). La SSP médiane était de 8,5 mois dans le bras mt-oxaliplatine et 9,1 mois dans le bras mt-irinotecan (HR 0,65 ; 95% CI 0,73-1,66 ; p 0,653) (Figure 2D).

Chez les patients traités par oxaliplatine + bevacizumab, il n'y avait pas de différence significative de SG (HR 1,43 ; 95% CI 0,97-2,13 ; p 0,074) ou de SSP (HR 1,24 ; 95% CI 0,87-1,76 ; p 0,238) entre les patients *KRAS* mutés (mt-oxaliplatine) et les patients *KRAS* sauvages (wt-oxaliplatine), avec néanmoins une tendance à une meilleure SG chez les patients *KRAS* sauvages.

Figure 2 : Impact du statut KRAS - Survie globale (SG) et survie sans progression (SSP)



Survies médianes estimées selon la méthode de Kaplan-Meier.

Abréviations : wt : patients KRAS sauvages, mt : patients KRAS mutés, HR : Hazard ratio, CI : intervalle de confiance.

3.2.3 Analyse multivariée :

En analyse multivariée de la SG ou de la SSP, ni le statut *KRAS* ni le type du doublet de chimiothérapie (oxaliplatine ou irinotecan) ne ressortent comme facteur pronostique après ajustement sur les autres facteurs.

Les variables associées de façon indépendante à une meilleure SG étaient la résection première de la tumeur primitive (p 0,049) et la chirurgie des métastases à visée curative (p <0,001).

Les variables associées de façon indépendante à une meilleure SSP étaient le traitement de maintenance (p 0,002), la résection des métastases avant ou au décours de la première ligne (p < 0.001) et la résection première de la tumeur primitive (p 0.001).

3.2.4 Traitements ultérieurs :

La proportion de patients ayant reçu de l'oxaliplatine après la première ligne était significativement plus élevée chez ceux n'en ayant pas reçu en première ligne (78% vs 44% pour les *KRAS* sauvages et 90% vs 33% chez les *KRAS* mutés, p < 0,001). Il en était de même pour les patients ayant reçu de l'irinotecan après la première ligne (81% vs 58% chez les *KRAS* sauvages et 82% vs 66% chez les *KRAS* mutés, p 0,011).

La proportion de patients ayant reçu du bevacizumab après la première ligne était similaire dans les 4 groupes.

La proportion de patients ayant reçu un anticorps anti-EGFR après la première ligne était similaire dans les 2 groupes *KRAS* sauvages.

Les patients *KRAS* mutés recevaient significativement moins de lignes thérapeutiques (2,7 et 3,1 lignes en moyenne) que les patients *KRAS* sauvages (3,3 et 3,5 lignes en moyenne).

La proportion de patients ayant bénéficié d'une résection de la tumeur primitive (73% à 85%) ou d'une chirurgie des métastases à visée curative (25% à 40%) au cours de l'évolution de leur maladie était similaire dans les 4 groupes.

Ces données sont reprises dans le Tableau III.

Tableau III : Impact du statut *KRAS* - Traitements ultérieurs

	KRAS sauvages				KRAS mutés				Total		p
	wt-oxaliplatine n = 78		wt-irinotecan n = 40		mt-oxaliplatine n = 57		mt-irinotecan n = 41		n = 216		
M o l é c u l e s u t i l i s é e s a p r è s l a p r e m i è r e l i g n e											
Oxaliplatine											
oui	34	44%	31	78%	19	33%	37	90%	121	56%	< 0,001
non	44	56%	9	23%	38	67%	4	10%	95	44%	
Irinotecan											
oui	63	81%	23	58%	47	82%	27	66%	160	74%	0,011
non	15	19%	17	43%	10	18%	14	34%	56	26%	
Bevacizumab											
oui	31	40%	21	53%	24	42%	24	59%	100	46%	0,184
non	47	60%	19	48%	33	58%	17	41%	116	54%	
Anti-EGFR											
oui	49	63%	27	68%					76	64%	0,615
non	29	37%	13	33%					42	36%	
Nombre de lignes thérapeutiques											
médian (extrêmes)	3 (1- 7)		3 (1- 8)		3 (1- 6)		3 (1- 6)		3 (1- 8)		0,024
moyen (écart-type)	3,3 (+/- 1,6)		3,5 (+/- 1,9)		2,7 (+/- 1,0)		3,1 (+/- 1,1)		3,1 (+/- 1,4)		
Chirurgie											
Résection de la tumeur primitive											
Toute résection	66	85%	29	73%	48	84%	35	85%	178	82%	0,300
Première	64	82%	26	65%	42	74%	32	78%	164	76%	
Secondaire	2	3%	3	8%	6	11%	3	7%	14	6%	
Non	12	15%	11	28%	9	16%	6	15%	38	18%	
Chirurgie des métastases											
D'emblée résécable	3	4%	2	5%	5	9%	2	5%	12	6%	0,704
Devenu résécable en L1	11	14%	4	10%	5	9%	6	15%	26	12%	

Le test du Chi2 et le test de Fisher ont été utilisés lorsqu'ils étaient appropriés pour rechercher une différence significative ($\alpha < 5\%$) entre les groupes.

Abréviations : wt : patients *KRAS* sauvages, mt : patients *KRAS* mutés, EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor, L1 : 1^{ère} ligne métastatique, R0 : résection complète, R1 : résection microscopiquement incomplète.

3.3 Impact de la résection de la tumeur primitive sur l'efficacité du bevacizumab

3.3.1 Caractéristiques de la population

Parmi les 316 patients inclus, 206 (65%) ont bénéficié d'une résection première de la tumeur primitive et 110 (35%) n'ont pas été opérés d'emblée (39 résections secondaires, 71 jamais opérés).

Au total, parmi les 206 patients dont le primitif a été opéré d'emblée, 164 ont reçu du bevacizumab en association à la chimiothérapie de première ligne (groupe « opérés + beva ») et 42 n'ont reçu qu'une chimiothérapie conventionnelle (groupe « opérés + CT »).

Parmi les 110 patients dont le primitif n'a pas été opéré d'emblée, 52 ont reçu du bevacizumab en association à la chimiothérapie de première ligne (groupe « non opérés + beva ») et 58 n'ont reçu qu'une chimiothérapie conventionnelle (groupe « non opérés + CT »).

Les caractéristiques initiales de ces patients sont reprises dans le Tableau IV. D'une façon générale, les patients du groupe « opérés + beva » avaient des caractéristiques de meilleur pronostic, et les patients du groupe « non opérés + beva » avaient des caractéristiques de moins bon pronostic, comparativement aux autres groupes.

Tableau IV : Impact de la résection de la tumeur primitive - Caractéristiques initiales de la population

	Opérés				Non opérés				Total		p
	+ beva n = 164		+ CT n = 42		+ beva n = 52		+ CT n = 58		n = 316		
Variabiles liées au patient											
Age											
médian (extrêmes)	64,7 (31,1 - 82,9)		70,6 (36,5 - 84,4)		63,1 (21,6 - 80,7)		65,7 (45,4 - 81,2)		65 (21,6 - 84,4)		0,001
moyen (écart-type)	63,6 (+/- 10,4)		69,4 (+/- 11,3)		60,5 (+/- 11,5)		64,7 (+/- 9,2)		64,1 (+/- 10,7)		
Sexe											
M	106	65%	27	64%	32	62%	38	66%	203	64%	0,975
F	58	35%	15	36%	20	38%	20	34%	113	36%	
PS											
0-1	48	92%	52	90%	149	91%	34	81%	283	90%	0,257
2-3	4	8%	6	10%	15	9%	8	19%	33	10%	
Score pronostique de Kohne											
Bas risque	93	57%	21	50%	16	31%	28	48%	158	50%	0,031
Intermédiaire	44	27%	11	26%	22	42%	24	41%	101	32%	
Haut risque	17	10%	8	19%	10	19%	6	10%	41	13%	
NR	10	6%	2	5%	4	8%	0	0%	16	5%	
Score pronostique du GERCOR											
0	32	20%	1	2%	1	2%	6	10%	40	13%	< 0,001
1-2	40	24%	11	26%	12	23%	11	19%	74	23%	
3-4	25	15%	6	14%	23	44%	18	31%	72	23%	
NR	67	41%	24	57%	16	31%	23	40%	130	41%	
ACE											
<=5	51	31%	8	19%	3	6%	6	10%	68	22%	< 0,001
>5	94	57%	25	60%	47	90%	48	83%	214	68%	
NR	19	12%	9	21%	2	4%	4	7%	34	11%	
Variabiles liées à la tumeur											
Localisation du primitif											
Colon droit + transverse	55	34%	10	24%	12	23%	10	17%	87	28%	< 0,001
Colon gauche + sigmoïde	67	41%	21	50%	24	46%	13	22%	125	40%	
Rectum	40	24%	9	21%	14	27%	34	59%	97	31%	
Autre	2	1%	2	5%	2	4%	1	2%	7	2%	
Evolution chez les opérés											
Synchrone	118	72%	22	52%					140	68%	0,015
Métachrone	46	28%	20	48%					66	32%	
Nombre de sites métastatiques											
1	98	60%	23	55%	18	35%	31	53%	170	54%	0,018
>1	66	40%	19	45%	34	65%	27	47%	146	46%	
Atteinte hépatique exclusive											
oui	67	41%	15	36%	16	31%	29	50%	127	40%	0,202
non	97	59%	27	64%	36	69%	29	50%	189	60%	
KRAS											
sauvage	90	55%	20	48%	28	54%	36	62%	174	55%	0,547
muté	74	45%	22	52%	24	46%	22	38%	142	45%	
Variabiles liées au traitement initial											
Traitement adjuvant ou néoadjuvant											
Chimiothérapie adjuvante	12	7%	7	17%	0	0%	0	0%	19	6%	0,033
RCC néoadjuvante	8	5%	3	7%	1	2%	0	0%	12	4%	
non	147	90%	34	81%	51	98%	58	100%	290	92%	
RCC pseudo-néoadjuvante	6	4%	0	0%	1	2%	22	38%	29	9%	< 0,001
Chirurgie des métastases d'emblée résecables	11	7%	1	2%	1	2%	0	0%	13	4%	0,101
Doublet de chimiothérapie de première ligne											
oxaliplatine	106	65%	39	93%	29	56%	54	93%	228	72%	< 0,001
irinotecan	58	35%	3	7%	23	44%	4	7%	88	28%	

Les données manquantes dans les scores de Köhne et du GERCOR correspondent à l'absence de dosage des PAL ou des LDH lors de la prise en charge initiale des patients.

Le test du Chi², le test de Fisher et le test d'ANOVA ont été utilisés lorsqu'ils étaient appropriés pour rechercher une différence significative ($\alpha < 5\%$) entre les groupes.

Abréviations : + beva : patients recevant une chimiothérapie et du bevacizumab, +CT : patients ne recevant qu'une chimiothérapie sans bevacizumab, PS : performans status, NR : non renseigné, ACE : antigène carcino-embryonnaire, RCC : radio-chimiothérapie concomitante.

3.3.2 Impact de la résection du primitif sur l'efficacité du bevacizumab

Chez les patients ayant eu une résection première du primitif, l'ajout du bevacizumab apportait une amélioration significative de la SG médiane. Ainsi elle était de 29,8 mois dans le bras « opérés + beva » et 23,9 mois dans le bras « opérés + CT » (HR 0,58 ; 95% CI 0,40-0,83 ; p 0,003) (Figure 3A).

Il existait également une tendance non significative à l'amélioration de la SSP médiane avec l'ajout du bevacizumab. Ainsi elle était de 9,7 mois dans le bras « opérés + beva » et 8,4 mois dans le bras « opérés + CT » (HR 0,71 ; 95% CI 0,50-1,02 ; p 0,062) (Figure 3C).

A l'inverse, chez les patients n'ayant pas eu de chirurgie première, l'ajout du bevacizumab n'apportait pas de bénéfice en SG. La SG médiane était de 18,2 mois dans le bras « non opérés + beva » et 19,3 mois dans le bras « non opérés + CT » (HR 0,96 ; 95% CI 0,65-1,42 ; p 0,853) (Figure 3B).

En revanche, l'ajout du bevacizumab apportait une amélioration significative de la SSP médiane. Ainsi, elle était de 8,1 mois dans le bras « non opérés + beva » et 5,7 mois dans le bras « non opérés + CT » (HR 0,66 ; 95% CI 0,45-0,96 ; p 0,032) (Figure 3D)

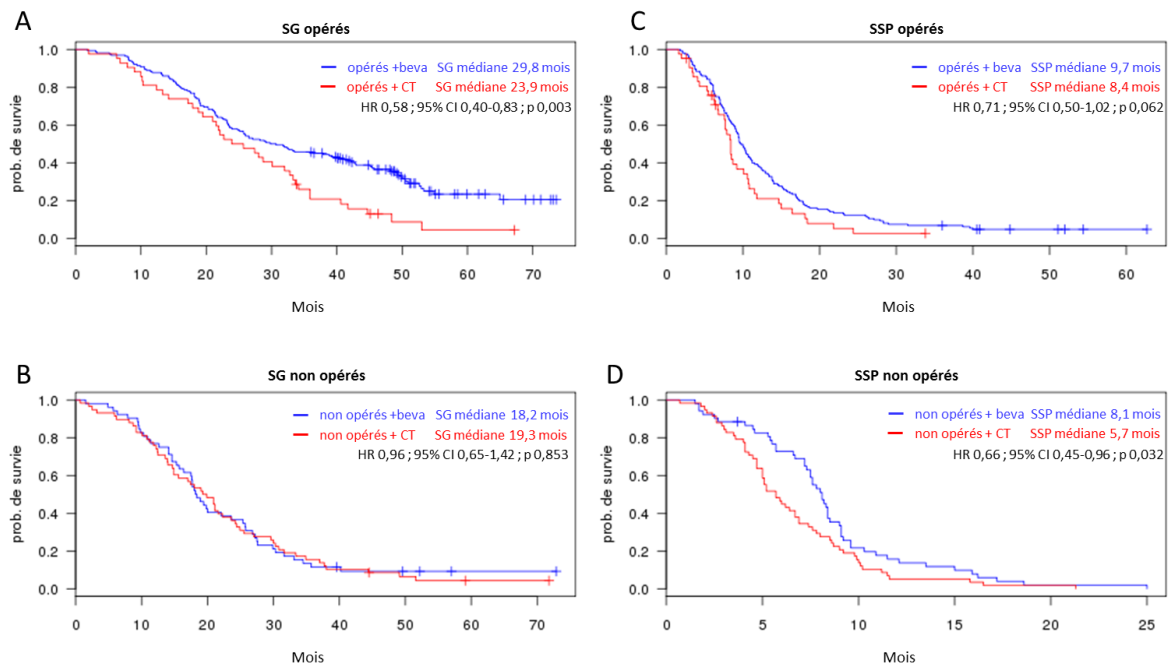
3.3.3 Effet du bevacizumab sur l'impact de la résection première du primitif

Chez les patients ayant reçu du bevacizumab en première ligne, la résection première du primitif apportait une amélioration significative de la SG médiane (HR 0,48 ; CI 0,34-0,67 ; p <0 001).

A l'inverse, chez les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab en première ligne, la résection première du primitif n'apportait pas de bénéfice en SG (HR 0,75 ; CI 0,50-1,14 ; p 0,175).

La résection première de la tumeur primitive apportait une amélioration significative de la SSP, que les patients aient reçu du bevacizumab (HR 0,53 ; CI 0,39-0,74 ; p < 0.001) ou non (HR 0,52 ; CI 0,34-0.80 ; p 0,003).

Figure 3 : Impact de la résection de la tumeur primitive - Survie globale (SG) et survie sans progression (SSP)



Survies médianes estimées selon la méthode de Kaplan-Meier.

Abréviations : + beva : patients recevant une chimiothérapie et du bevacizumab, +CT : patients ne recevant qu'une chimiothérapie sans bevacizumab, HR : Hazard ratio, CI : intervalle de confiance.

3.3.4 Analyse multivariée

En analyse multivariée de la SG, les variables qui ressortent après ajustement sur les autres facteurs sont le score pronostique de Köhne (p 0,002), la chirurgie à visée curatrice des métastases ($p < 0,001$), le traitement par bevacizumab en première ligne (p 0,012) et la résection première du primitif (p 0,011).

Le traitement par bevacizumab en première ligne est un facteur indépendant d'amélioration de la SG en analyse multivariée seulement chez les patients ayant eu une résection première du primitif (p 0,040) et ne ressort pas chez les patients non opérés (p 0,135).

En analyse multivariée de la SSP, les variables qui ressortent après ajustement sur les autres facteurs sont les métastases d'emblée résécables ou devenues résécables en première ligne, le traitement de maintenance, et la résection de la tumeur primitive.

Le bevacizumab n'est pas associé de façon indépendante à une amélioration de la SSP (Tableau V).

Tableau V : Impact de la résection de la tumeur primitive - Analyses multivariées

	Tous			Opérés			Non opérés		
	HR	IC	p	HR	IC	p	HR	IC	p
Survie globale									
Score pronostique de Khone	1,51	(1,16-1,95)	0,002	1,52	(1,10-2,11)	0,012	1,37	(0,90-2,10)	0,146
Toute chirurgie à visée curative des métastases	0,31	(0,23-0,44)	< 0,001	0,33	(0,22-0,48)	< 0,001	0,26	(0,13-0,51)	< 0,001
Bevacizumab	0,71	(0,54-0,93)	0,012	0,68	(0,47-0,98)	0,04	0,73	(0,48-1,10)	0,135
Résection première du primitif	0,71	(0,54-0,93)	0,011						
Survie sans progression									
Métastases d'emblées résécables	0,32	(0,17-0,57)	< 0,001	0,36	(0,19-0,67)	0,001	non applicable		
Métastases devenues résécables en 1ère ligne	0,40	(0,27-0,60)	< 0,001	0,43	(0,28-0,66)	< 0,001	0,29	(0,09-0,93)	0,038
Traitement de maintenance	0,59	(0,42-0,81)	0,001	0,63	(0,43-0,94)	0,022	0,54	(0,30-0,96)	0,036
Bevacizumab	0,79	(0,61-1,03)	0,087	non significatif			0,70	(0,47-1,05)	0,084
Résection première du primitif	0,55	(0,42-0,71)	< 0,001						

Le modèle de Cox a été utilisé pour estimer les hazard ratios (HR) en analyse univariée.

3.3.5 Motifs de la résection première du primitif

Le tiers des patients opérés d'emblée avait initialement une tumeur localisée avec une évolution métastatique métachrone. Chez 10% des patients, la résection du primitif a été réalisée avec une intention curative.

Le reste des patients présentait une tumeur primitive symptomatique. Pour 20% des patients, les symptômes étaient modérés (saignement / anémie par carence martiale ou douleur / trouble du transit). Pour 37% des patients, la symptomatologie était plus sévère (occlusion / sténose, perforation, ou complication infectieuse) et nécessitait une prise en charge chirurgicale rapide (Tableau VI).

Tableau VI : Motifs de résection première de la tumeur primitive

Résécable		
Evolution métachrone	66	32%
Découverte des métastases en per-opératoire	13	6%
D'emblée ou potentiellement résécable	9	4%
Symptomatique		
Occlusion / Sténosant	70	34%
Saignement /anémie par carence martiale	24	12%
Douleur / trouble du transit	16	8%
Perforation	3	1%
Complication infectieuse	5	2%
Total		
	206	100%

3.3.6 Traitements ultérieurs

Au cours des lignes ultérieures, la proportion de patients ayant reçu de l'irinotecan, du bevacizumab ou un anti-EGFR était similaire entre les 4 groupes. Il y avait plus de patients traités par oxaliplatine parmi ceux ayant reçu du bevacizumab en première ligne (54% et 62%) que parmi ceux ayant eu une chimiothérapie seule (36% et 33%, p 0,003). Pour mémoire, la proportion des patients ayant eu de l'oxaliplatine en 1^{ère} ligne n'était pas comparable entre les 4 groupes.

Le nombre de lignes thérapeutiques était similaire entre les 4 groupes (Tableau VII).

Il y avait davantage de patients ayant eu une résection secondaire de leur tumeur primitive dans le groupe « non opéré + CT » que dans le groupe « non opérés + beva », mais la différence n'était pas significative (respectivement 43% vs 27%, p 0,077).

Il y avait significativement plus de patients ayant bénéficié d'une chirurgie à visée curatrice des métastases au cours de l'évolution de leur maladie parmi ceux ayant eu une résection première du primitif, comparativement à ceux non opérés d'emblée (p <0,001)

Tableau VII: Impact de la résection de la tumeur primitive - Traitements ultérieurs

	Opérés				Non opérés				Total		p
	+ beva n = 164		+ CT n = 42		+ beva n = 52		+ CT n = 58		n = 316		
Molécules utilisées après la première ligne											
Oxaliplatine											
oui	89	54%	15	36%	32	62%	19	33%	155	49%	0,003
non	75	46%	27	64%	20	38%	39	67%	161	51%	
Irinotecan											
oui	127	77%	33	79%	33	63%	47	81%	240	76%	0,132
non	37	23%	9	21%	19	37%	11	19%	76	24%	
Bevacizumab											
oui	81	49%	23	55%	19	37%	31	53%	154	49%	0,236
non	83	51%	19	45%	33	63%	27	47%	162	51%	
Anti-EGFR chez les KRAS sauvages											
oui	62	69%	13	65%	14	50%	28	78%	117	67%	0,077
non	28	31%	7	35%	14	50%	8	22%	57	33%	
Nombre de lignes thérapeutiques											
médian (extrêmes)	3 (1- 8)		3 (1- 5)		3 (1- 7)		3 (1- 6)		3 (1- 8)		0,671
moyen (écart-type)	3,2 (+/- 1,4)		3,0 (+/- 1,3)		2,9 (+/- 1,9)		3,1 (+/- 1,4)		3,1 (+/- 1,4)		
Chirurgie											
Résection de la tumeur primitive chez les non opérés d'emblée											
Résection secondaire					14	27%	25	43%	39	35%	0,077
Aucune					38	73%	33	57%	71	65%	
Chirurgie des métastases											
D'emblée résécable	11	7%	1	2%	1	2%	0	0%	13	4%	< 0,001
Devenu résécable en L1	25	15%	4	10%	1	2%	2	3%	32	10%	
Toute chirurgie à visée curative (R0 ou R1)	64	39%	10	24%	5	10%	10	17%	89	28%	
Aucune	100	61%	32	76%	47	90%	48	83%	227	72%	

Le test du Chi2 et le test de Fisher ont été utilisés lorsqu'ils étaient appropriés pour rechercher une différence significative ($\alpha < 5\%$) entre les groupes.

Abréviations : + beva : patients recevant une chimiothérapie et du bevacizumab, +CT : patients ne recevant qu'une chimiothérapie sans bevacizumab, EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor, L1 : 1^{ère} ligne métastatique, R0 : résection complète, R1 : résection microscopiquement incomplète.

4 Discussion

Dans cette étude, nous avons montré que le statut *KRAS* n'est pas un facteur prédictif de réponse à l'oxaliplatine ou à l'irinotecan, pour les patients traités en première ligne métastatique par un doublet de chimiothérapie associé au bevacizumab. Nous avons également montré que le bevacizumab administré en première ligne métastatique n'allonge la SG que chez les patients ayant eu une résection première de la tumeur primitive.

4.1 Critique méthodologique

Il s'agit d'une étude multicentrique intéressant une cohorte importante de patients. Ces patients n'ont pas été sélectionnés et leur prise en charge correspond aux pratiques quotidiennes des différents centres. Malgré le caractère rétrospectif, la proportion de patients perdus de vue reste faible, ce qui permet d'avoir une évaluation fiable des critères de jugement.

Cette étude présente cependant plusieurs limitations, de par son caractère rétrospectif et non randomisé.

Ainsi, les groupes de patients n'étaient pas parfaitement comparables en ce qui concerne certains critères pronostiques connus, ce qui a pu créer un biais de confusion dont nous avons essayé de nous affranchir lors des analyses multivariées utilisant le modèle de Cox.

Nous avons choisi d'exclure un tiers des patients potentiellement incluables en raison de l'absence d'information sur le statut *KRAS* de leur tumeur, d'une part afin de tester notre première hypothèse, et d'autre part afin d'étudier le rôle pronostique du statut *KRAS* en analyse multivariée. Il s'agissait soit de patients porteurs de métastases résécables et guéris après la première ligne thérapeutique, soit de patients dont l'état général s'est dégradé rapidement et auxquels un traitement anti-EGFR n'a pas été proposé.

De plus, actuellement, ce n'est plus le statut des codons 12 et 13 de *KRAS* qui est pris en compte lors de la décision thérapeutique, mais le statut « pan-*RAS* » (*KRAS* et *NRAS*) (12–14). Les patients inclus dans notre étude avaient débuté leur traitement entre 2008 et 2010, et n'ont donc pas pu bénéficier de ce test prédictif. Il existe donc une proportion inconnue de patients du groupe *KRAS* sauvage qui est en fait *RAS* muté, ce qui a pu influencer nos résultats.

Enfin, l'évaluation de la progression n'était pas homogène entre les patients : le délai après lequel était fait chaque bilan de réévaluation était différent selon chaque oncologue référent et il n'y avait pas de relecture centralisée.

4.2 Impact du statut *KRAS* sur l'efficacité d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan

Nous avons montré que le statut *KRAS* n'a pas d'impact en termes de SSP et SG chez des patients recevant de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan, en association à une fluoropyrimidine et au bevacizumab en première ligne métastatique.

L'utilisation de l'oxaliplatine n'apporte pas non plus de bénéfice aux patients *KRAS* mutés par rapport aux patients *KRAS* sauvages.

Nos résultats sont discordants avec deux études rétrospectives (18,19) qui retrouvaient un bénéfice de l'oxaliplatine chez les patients *KRAS* mutés comparativement aux patients *KRAS* sauvages. Néanmoins, l'une de ces études comprenait des groupes de faible effectif et les SSP retrouvées étaient particulièrement courtes, et la seconde étude ne montrait un bénéfice qu'en termes de de réponse objective, sans impact sur la SSP ou la SG. Contrairement à notre étude, seule une faible proportion des patients inclus dans ces études avait reçu du bevacizumab. Actuellement, l'utilisation d'une thérapie ciblée en première ligne métastatique est devenue un standard, et nos résultats semblent donc plus extrapolables à la pratique quotidienne.

Nos résultats sont de plus concordants avec les études prospectives FOCUS et WJOG4407G (16,26) qui ne retrouvent pas d'interaction entre le statut *KRAS* et l'efficacité de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan.

Dans notre étude, le statut *KRAS* n'est pas un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée, même s'il existe une tendance à un allongement de la SG chez les patients *KRAS* sauvages.

Les données de la littérature à ce sujet sont discordantes. Ainsi, de nombreuses études retrouvent une SG plus longue chez les patients *KRAS* sauvages et une méta-analyse est en faveur d'un effet pronostique favorable du statut *KRAS* sauvage, avec néanmoins une hétérogénéité élevée entre les études (60). Cependant, le statut *KRAS* ne constitue pas un facteur pronostique indépendant dans plusieurs études (27,61). Une des hypothèses est que l'allongement de la SG est davantage lié au plus grand nombre de molécules (anti-EGFR) et donc de lignes thérapeutiques disponibles chez ces patients, qu'à des caractéristiques péjoratives intrinsèques.

4.3 Impact de la résection de la tumeur primitive sur l'efficacité du bevacizumab

4.3.1 Le bevacizumab n'allonge la SG que chez les patients ayant eu une résection première de la tumeur primitive

Nous avons montré que chez les patients ayant eu une résection première de la tumeur primitive, le bevacizumab en association avec la chimiothérapie entraîne une tendance à l'amélioration de la SSP et une augmentation de la SG. A l'inverse, pour les patients non opérés d'emblée, le bevacizumab en association avec la chimiothérapie entraîne un bénéfice en termes de SSP non confirmé en analyse multivariée et sans impact sur la SG.

Dans notre étude, les groupes de patients n'étaient pas parfaitement comparables en ce qui concerne certains critères pronostiques connus. Il peut donc exister un biais de confusion, les patients opérés et recevant du bevacizumab ayant des caractéristiques de meilleur pronostic. Néanmoins, en analyse multivariée, ces critères ne ressortaient pas de façon indépendante, à la différence de la résection du primitif et de l'utilisation du bevacizumab, ce qui est en faveur d'un effet réel de ces deux critères.

Ces résultats sont concordants avec une étude clinique rétrospective de 409 patients montrant que l'utilisation du bevacizumab en 1^{ère} ligne métastatique augmentait la SG uniquement chez les patients dont la tumeur primitive avait été réséquée (62).

Une des hypothèses expliquant cette observation est que le bevacizumab et la résection du primitif ont chacun un effet anti-angiogénique dont les mécanismes sont complémentaires. L'effet anti-angiogénique du bevacizumab est relativement simple : le ciblage du VEGF-A empêche sa fixation sur les récepteurs VEGFR-1 et 2 des cellules endothéliales et des cellules tumorales. Or, la régulation de la néoangiogenèse au niveau des métastases dépend essentiellement du VEGF-A, alors qu'elle semble plus complexe au niveau de la tumeur primitive (33).

L'effet anti-angiogénique de la résection du primitif est plus complexe. Selon plusieurs données pré-cliniques, il semble que la tumeur primitive, via l'expression de VEGF-D (32), ait un effet pro-angiogénique au niveau des sites métastatique, qui expriment alors le VEGFR-1 (31) et sont colonisés par des cellules hématopoïétiques exprimant le VEGFR-1 (29).

L'analyse rétrospective de l'étude de phase III MAX a montré que l'effet du bevacizumab sur la SSP était plus important lorsque le niveau d'expression du VEGF-D était bas, et son effet

sur la SG était plus important lorsque le niveau d'expression du VEGFR-1 était bas (63), ce qui semble être le cas lorsque la tumeur primitive a été réséquée.

4.3.2 Le bevacizumab allonge la SG des patients opérés, mais pas la SSP

Notre étude montre que le bevacizumab allonge la SG des patients opérés alors qu'aucun bénéfice significatif en SSP n'est mis en évidence.

Ces résultats peuvent s'expliquer par un biais de confusion, les patients recevant du bevacizumab ayant davantage de résection de leurs métastases, conduisant à davantage de guérisons. Il existait également un biais de mesure dans l'évaluation de la progression qui n'était pas prévue de façon prospective. Par ailleurs, l'évaluation radiologique de la réponse au bevacizumab est difficile lorsqu'on ne prend en compte que la taille des lésions (64).

Mais on peut aussi évoquer une majoration de l'effet complémentaire qui existe entre le bevacizumab et la résection de la tumeur primitive au cours des différentes lignes thérapeutiques, car la moitié des patients reçoit du bevacizumab au-delà de la première ligne.

4.3.3 Le bevacizumab allonge la SSP des patients non opérés, mais pas la SG

Dans notre étude, le bevacizumab n'allonge pas la SG chez les patients non opérés d'emblée, alors qu'il existe initialement une augmentation de la SSP, même si celle-ci n'est pas confirmée en analyse multivariée. Ces résultats peuvent s'expliquer par un biais de confusion, les patients recevant du bevacizumab étant de moins bon pronostic.

On peut aussi évoquer un effet rebond à l'arrêt du bevacizumab. Un tel effet a été décrit en préclinique, dans un modèle murin de tumeur neuro-endocrine pancréatique, où le traitement anti-angiogénique majore l'hypoxie intra-tumorale, ce qui provoque une augmentation du potentiel invasif de la tumeur primitive (65). Ainsi, l'arrêt du traitement anti-angiogénique alors que la tumeur primitive est toujours en place favoriserait l'apparition de métastases.

De plus, l'étude de phase III TML a démontré que la poursuite du bevacizumab au-delà de la première ligne métastatique allongeait significativement la SSP en deuxième ligne de 1,6 mois et la SG de 1,4 mois (66). Ainsi, l'arrêt du traitement anti-angiogénique à l'issue de la première ligne a un impact négatif. Il semble donc nécessaire de maintenir une pression anti-angiogénique prolongée, tant que la tumeur reste sensible à ce traitement.

L'activation de voies de signalisation pro-angiogéniques alternatives et le recrutement de progéniteurs issus de la moelle osseuse ont été décrits comme des mécanismes possibles de résistance aux anti-angiogéniques (67). Ces deux mécanismes sont favorisés par la présence de la tumeur primitive et peuvent expliquer l'absence de bénéfice en SG du bevacizumab chez les patients non opérés en comparaison avec les patients opérés.

4.3.4 Effet de la résection de la tumeur primitive sur la SSP et la SG

Dans notre étude, la résection première de la tumeur primitive apporte un allongement de la SSP chez tous les patients, confirmé en analyse multivariée, ainsi qu'un allongement de la SG chez les patients ayant reçu du bevacizumab.

Ces résultats sont comparables à l'amélioration de la SG retrouvée dans des études rétrospectives récentes (33,34,36,38,39,41–43), des analyses rétrospectives des études randomisées FFCD 9601 (39), CAIRO et CAIRO2 (44), et des méta-analyses d'études rétrospectives (34,37,42), alors même qu'un tiers des patients non opérés d'emblée a bénéficié d'une résection secondaire.

Actuellement, la résection première de la tumeur primitive est réalisée en pratique courante soit dans une intention curative, soit lorsque le patient est symptomatique. Le recueil rétrospectif des données ne nous a pas permis d'évaluer précisément l'intensité de la symptomatologie motivant la résection du primitif. Néanmoins, une proportion non négligeable de patients était pauci-symptomatique. Par ailleurs, nous n'avons pas non plus recueilli d'information sur la proportion de patients ayant eu un geste local sans résection de la tumeur primitive (prothèse colique, colostomie), ou sur les patients pauci-symptomatiques pour lesquels une résection chirurgicale n'a pas été décidée.

A notre connaissance, trois études prospectives randomisées sont actuellement en cours de recrutement ou de suivi, afin de déterminer l'effet pronostique de la résection de la tumeur primitive chez des patients porteurs de métastases non résécables, et dont la tumeur primitive est asymptomatique. Ces patients sont randomisés entre une chimiothérapie première (au choix du clinicien, et pouvant inclure ou non un anti-angiogénique) ou précédée d'une résection première de la tumeur primitive (68–70). En particulier, une étude australienne prévoit de stratifier les patients selon l'utilisation ou non d'un anti-angiogénique en première ligne métastatique, ce qui pourrait permettre de confirmer les résultats de notre étude rétrospective.

5 Conclusion

D'après cette étude rétrospective, la présence d'une mutation de *KRAS* n'est pas prédictive d'une efficacité plus importante de l'oxaliplatine comparativement à l'irinotecan, en association à une fluoropyrimidine et au bevacizumab, en première ligne métastatique, ce qui est concordant avec les résultats d'une étude prospective randomisée récente (16).

En revanche, nous avons montré que le bevacizumab n'entraîne un bénéfice en SG que chez les patients ayant bénéficié d'une résection première de leur tumeur colorectale primitive. Trois études prospectives évaluant le rôle de la résection de la tumeur primitive sur la SG sont actuellement en cours (68–70) : l'analyse de sous-groupe des patients recevant ou non un anti-angiogénique permettra de confirmer nos résultats de façon prospective.

Par ailleurs, la tumeur primitive sécrétant d'autres facteurs de croissance, telle l'épiréguline (71), sa résection pourrait également avoir un impact sur l'efficacité d'autres classes thérapeutiques telles que les anti-EGFR. Il serait intéressant d'explorer cette hypothèse afin de savoir si la résection de la tumeur primitive permet d'optimiser l'efficacité des thérapies ciblées en phase métastatique et ainsi allonger la survie globale des patients.

Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram, Isabelle, Ervik, M, Dikshit, R, Eser, S, Mathers, C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. [Internet]. 2013 [cité 9 janv 2014]. Disponible sur: <http://globocan.iarc.fr>
2. Ghiringhelli F, Hennequin A, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: A French population-based study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. sept 2014;46(9):854-8.
3. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 20 avr 2008;26(12):2006-12.
4. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCR). *ASCO Meet Abstr*. 20 juin 2007;25(18_suppl):4029.
5. Gramont A de, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 16 août 2000;18(16):2938-47.
6. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 25 mars 2000;355(9209):1041-7.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
8. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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*. 20 avr 2008;26(12):2013-9.
9. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F de, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2 oct 2009;27(5):663-71.
10. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-17.

11. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, 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*. 11 janv 2010;28(31):4697-705.
12. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-34.
13. Tejpar S, Lenz H-J, Kohne C-H, Heinemann V, Ciardiello F, Esser R, et al. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. *ASCO Meet Abstr*. 20 janv 2014;32(3_suppl):LBA444.
14. Ciardiello F, Lenz H-J, Kohne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, 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 Meet Abstr*. 20 mai 2014;32(15_suppl):3506.
15. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol*. 15 janv 2004;22(2):229-37.
16. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Murata K, et al. A randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: West Japan Oncology Group study 4407G (WJOG4407G). *ASCO Meet Abstr*. 20 mai 2014;32(15_suppl):3534.
17. Lin Y-L, Liao J-Y, Yu S-C, Ou D-L, Lin L-I, Tseng L-H, et al. KRAS mutation is a predictor of oxaliplatin sensitivity in colon cancer cells. *PloS One*. 2012;7(11):e50701.
18. Basso M, Strippoli A, Orlandi A, Martini M, Calegari MA, Schinzari G, et al. KRAS mutational status affects oxaliplatin-based chemotherapy independently from basal mRNA ERCC-1 expression in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 15 janv 2013;108(1):115-20.
19. Lin Y-L, Liao J-Y, Yu S-C, Tseng L-H, Lin L-I, Liang J-T, et al. Oxaliplatin-based Chemotherapy Might Provide Longer Progression-Free Survival in KRAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Transl Oncol*. 1 juin 2013;6(3):363-9.
20. Lin Y-L, Liang Y-H, Tsai J-H, Liao J-Y, Liang J-T, Lin B-R, et al. Oxaliplatin-Based Chemotherapy Is More Beneficial in KRAS Mutant than in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Patients. *PLoS ONE*. 4 févr 2014;9(2):e86789.
21. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, Braud F de, Schuch G, Zobel A, 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*. 7 janv 2011;22(7):1535-46.
22. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. 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. *The Lancet*. 18 juin 2011;377(9783):2103-14.

23. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, 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*. 20 mai 2012;30(15):1755-62.
24. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The Clinical Benefit of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Is Independent of K-ras Mutation Status: Analysis of a Phase III Study of Bevacizumab with Chemotherapy in Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist*. 1 janv 2009;14(1):22-8.
25. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, 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*. 20 mai 2011;29(15):2011-9.
26. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF Mutations in Advanced Colorectal Cancer Are Associated With Poor Prognosis but Do Not Preclude Benefit From Oxaliplatin or Irinotecan: Results From the MRC FOCUS Trial. *J Clin Oncol*. 12 oct 2009;27(35):5931-7.
27. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 Status With the Treatment Effect of Bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 7 juin 2005;97(13):981-9.
28. Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, Holmgren EB, Tobin P, Guerrero AS, et al. Impact of Vascular Endothelial Growth Factor-A Expression, Thrombospondin-2 Expression, and Microvessel Density on the Treatment Effect of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 1 oct 2006;24(2):217-27.
29. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*. 8 déc 2005;438(7069):820-7.
30. Peeters CFJM, Westphal JR, de Waal RMW, Ruiter DJ, Wobbes T, Ruers TJM. Vascular density in colorectal liver metastases increases after removal of the primary tumor in human cancer patients. *Int J Cancer*. 20 nov 2004;112(4):554-9.
31. Van der Wal GE, Gouw ASH, Kamps JAAM, Moorlag HE, Bulthuis MLC, Molema G, et al. Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases: the liver as a permissive soil. *Ann Surg*. janv 2012;255(1):86-94.
32. Abajo A, Bitarte N, Zarate R, Boni V, Lopez I, Gonzalez-Huarriz M, et al. Identification of colorectal cancer metastasis markers by an angiogenesis-related cytokine-antibody array. *World J Gastroenterol WJG*. 21 févr 2012;18(7):637-45.
33. Jin K, Lan H, Cao F, Han N, Xu Z, Li G, et al. Differential response to EGFR- and VEGF-targeted therapies in patient-derived tumor tissue xenograft models of colon carcinoma and related metastases. *Int J Oncol*. août 2012;41(2):583-8.
34. Ahmed S, Shahid RK, Leis A, Haider K, Kanthan S, Reeder B, et al. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. oct 2013;20(5):e420-41.

35. Ahmed S, Leis A, Fields A, Chandra-Kanthan S, Haider K, Alvi R, et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: results from a large population-based cohort study. *Cancer*. 1 mars 2014;120(5):683-91.
36. Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. août 2012;14(8):920-30.
37. Clancy C, Burke JP, Barry M, Kalady MF, Calvin Coffey J. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival. *Ann Surg Oncol*. 22 mai 2014;
38. Duraker N, Civelek Çaynak Z, Hot S. The impact of primary tumor resection on overall survival in patients with colorectal carcinoma and unresectable distant metastases: A prospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl*. 5 mai 2014;
39. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouché O, Louafi S, et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: Results from the multicenter, randomised trial Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9601. *Eur J Cancer*. janv 2013;49(1):90-7.
40. Kim MS, Chung M, Ahn JB, Kim CW, Cho MS, Shin SJ, et al. Clinical significance of primary tumor resection in colorectal cancer patients with synchronous unresectable metastasis. *J Surg Oncol*. 26 mars 2014;
41. De Mestier L, Neuzillet C, Pozet A, Desot E, Deguelte-Lardièrre S, Volet J, et al. Is primary tumor resection associated with a longer survival in colon cancer and unresectable synchronous metastases? A 4-year multicentre experience. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juin 2014;40(6):685-91.
42. Stillwell AP, Buettner PG, Ho Y-H. Meta-Analysis of Survival of Patients with Stage IV Colorectal Cancer Managed with Surgical Resection Versus Chemotherapy Alone. *World J Surg*. avr 2010;34(4):797-807.
43. Tsang WY, Ziogas A, Lin BS, Seery TE, Karnes W, Stamos MJ, et al. Role of primary tumor resection among chemotherapy-treated patients with synchronous stage IV colorectal cancer: a survival analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. mars 2014;18(3):592-8.
44. Venderbosch S, Wilt JH, Teerenstra S, Loosveld OJ, Bochove A, Sinnige HA, et al. Prognostic Value of Resection of Primary Tumor in Patients with Stage IV Colorectal Cancer: Retrospective Analysis of Two Randomized Studies and a Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. nov 2011;18(12):3252-60.
45. Yoon YS, Kim CW, Lim S-B, Yu CS, Kim SY, Kim TW, et al. Palliative surgery in patients with unresectable colorectal liver metastases: a propensity score matching analysis. *J Surg Oncol*. mars 2014;109(3):239-44.
46. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg*. sept 2005;92(9):1155-60.

47. Boselli C, Renzi C, Gemini A, Castellani E, Trastulli S, Desiderio J, et al. Surgery in asymptomatic patients with colorectal cancer and unresectable liver metastases: the authors' experience. *OncoTargets Ther.* 27 mars 2013;6:267-72.
48. Matsumoto T, Hasegawa S, Matsumoto S, Horimatsu T, Okoshi K, Yamada M, et al. Overcoming the challenges of primary tumor management in patients with metastatic colorectal cancer unresectable for cure and an asymptomatic primary tumor. *Dis Colon Rectum.* juin 2014;57(6):679-86.
49. Michel P, Roque I, Di Fiore F, Langlois S, Scotte M, Tenière P, et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroentérologie Clin Biol.* mai 2004;28(5):434-7.
50. Miyamoto Y, Watanabe M, Sakamoto Y, Shigaki H, Murata A, Sugihara H, et al. Evaluation of the necessity of primary tumor resection for synchronous metastatic colorectal cancer. *Surg Today.* 14 mars 2014;
51. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(7):651-7.
52. Seo GJ, Park JW, Yoo SB, Kim SY, Choi HS, Chang HJ, et al. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 28 avr 2010;102(1):94-9.
53. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, Hill ME, Tait D, Oates J, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut.* 2003;52(4):568-73.
54. Watanabe A, Yamazaki K, Kinugasa Y, Tsukamoto S, Yamaguchi T, Shiomi A, et al. Influence of primary tumor resection on survival in asymptomatic patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 15 févr 2014;
55. Köhne C-H, Cunningham D, Costanzo FD, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol.* 20 févr 2002;13(2):308-17.
56. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, Bengrine-Lefevre L, Teixeira L, Artru P, et al. Simplified Prognostic Model in Patients with Oxaliplatin-Based or Irinotecan-Based First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A GERCOR Study. *The Oncologist.* 9 janv 2011;16(9):1228-38.
57. Tournigand C, Lledo G, Delord J, Andre T, Maindrault-Goebel F, Louvet C, et al. Modified (m)Folfox7/bevacizumab (B) or modified (m)Xelox/bevacizumab with or without erlotinib (E) in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the feasibility phase of the DREAM-OPTIMOX3 study (GERCOR). *ASCO Meet Abstr.* 20 juin 2007;25(18_suppl):4097.
58. FFCD - Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Chimiothèque [Internet]. FFCD - Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. 2014 [cité 4 août 2014]. Disponible sur: <http://www.ffcd.fr/index.php/documentation-pro/chimiotheque>

59. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. août 1996;17(4):343-6.
60. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a pooled analysis of 12 published trials. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2013;30(3):650.
61. Peeters M, Douillard J-Y, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2013;31(6):759-65.
62. Ghiringhelli F, Bichard D, Limat S, Lorgis V, Vincent J, Borg C, et al. Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer is Dependent on Primary Tumor Resection. *Ann Surg Oncol*. 14 janv 2014;
63. Weickhardt AJ, Williams D, Lee C, Simes J, Murone C, Wilson K, et al. Vascular endothelial growth factors (VEGF) and VEGF receptor expression as predictive biomarkers for benefit with bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the phase III MAX study. *ASCO Meet Abstr*. 20 mai 2011;29(15_suppl):3531.
64. Chung W-S, Park M-S, Shin SJ, Baek S-E, Kim Y-E, Choi JY, et al. Response Evaluation in Patients With Colorectal Liver Metastases: RECIST Version 1.1 Versus Modified CT Criteria. *Am J Roentgenol*. 1 oct 2012;199(4):809-15.
65. Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F, et al. Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis. *Cancer Cell*. 3 mars 2009;15(3):220-31.
66. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. janv 2013;14(1):29-37.
67. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*. août 2008;8(8):592-603.
68. O'Bichere A. Chemotherapy With or Without Surgery in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer That Cannot Be Removed by Surgery - NCT01086618 - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 juin 2014]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01086618?term=NCT01086618&rank=1>
69. Rahbari NN, Lordick F, Fink C, Bork U, Stange A, Jager D, et al. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS - a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555). *BMC Cancer*. 5 avr 2012;12:142.
70. Platell C, GebSKI V, Solomon M, Hewett P, Price T, Quiene S, et al. The SUPER Study: A randomised phase III multicentre trial evaluating the role of palliative surgical resection of the primary tumour in patients with metastatic colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 1 nov 2010;6:187.

71. Jacobs B, Roock WD, Piessevaux H, Oirbeek RV, Biesmans B, Schutter JD, et al. Amphiregulin and Epiregulin mRNA Expression in Primary Tumors Predicts Outcome in Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. *J Clin Oncol.* 20 oct 2009;27(30):5068-74.

Annexes

Annexe 1 : Liste des variables étudiées.....	40
Annexe 2 : Modèle général de prédiction des 3 groupes à risque selon Köhne. (55)	42
Annexe 3 : Modèle pronostique du GERCOR (56).	43
Annexe 4 : Détail des protocoles de chimiothérapie utilisés :	44

Annexe 1 : Liste des variables étudiées

Caractéristiques cliniques et biologiques des patients lors du diagnostic des métastases
Centre de traitement : CRG, CCS ou CJB Age Sexe PS Données biologiques : leucocytes, phosphatases alcalines, LDH, ACE Score pronostique de Köhne Score pronostique GERCOR
Caractéristiques anatomopathologiques et biologiques de la tumeur
Site primitif : colon D, transverse, colon G, sigmoïde, rectum ou autre Stade TNM initial : I, II, III ou IV Métastases synchrones ou métachrones Nombre de sites métastatiques Localisation des métastases : ganglionnaire, hépatique, pulmonaire, péritonéale, autre Statut <i>KRAS</i> : muté ou sauvage Type de mutation identifiée : codon 12, codon 13, ou autre Laboratoire ayant fait l'analyse et méthode utilisée
Traitements antérieurs à la première ligne métastatique
Résection du primitif Motif de la résection du primitif Métastases d'emblée résécables (résection R0 des métastases) Traitement néoadjuvant : radiothérapie externe ou radio-chimiothérapie concomitante Traitement adjuvant : radio-chimiothérapie concomitante ou chimiothérapie
Type de chimiothérapie de première ligne métastatique et réponse obtenue
Traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique Protocole de chimiothérapie utilisé Type de fluoropyrimidine : 5FU ou capecitabine Type de doublet : oxaliplatine ou irinotecan Traitement par bevacizumab Date de la 1ère et de la dernière cure Nombre de cures Traitement de maintenance : fluoropyrimidine et/ou anti-angiogénique Date de réalisation des 1er et 2ème examens morphologiques de réévaluation (TDM, échographie, PETscan,...) Réponse objective : Clinical Benefit (Complete Response + Partial Response + Stable Disease) ou Progressive Disease Date de progression

Traitements locaux au cours de la première ligne métastatique

Résection du primitif (date)
Radiothérapie pseudo-néoadjuvante concomitante à la 1ère ligne métastatique
Métastases devenues résécables pendant L1
Radiofréquence

Lignes de chimiothérapie ultérieures

Protocole de chimiothérapie de 2ème ligne
Date de la 1ère cure de la 2ème ligne
Date de progression lors de la 2ème ligne
Protocoles de chimiothérapie des lignes ultérieures
Nombre de lignes thérapeutiques
Traitement par oxaliplatine, irinotecan, bevacizumab et/ou anti EGFR

Traitements locaux ultérieurs à la première ligne

Résection secondaire du primitif
Chirurgie des métastases (R0 ou R1 ou R2) : hépatique et/ou pulmonaire et/ou CHIP
Radiofréquence

Suivi

Date des dernières nouvelles
Statut du patient à la date des dernières nouvelles : vivant ou décédé

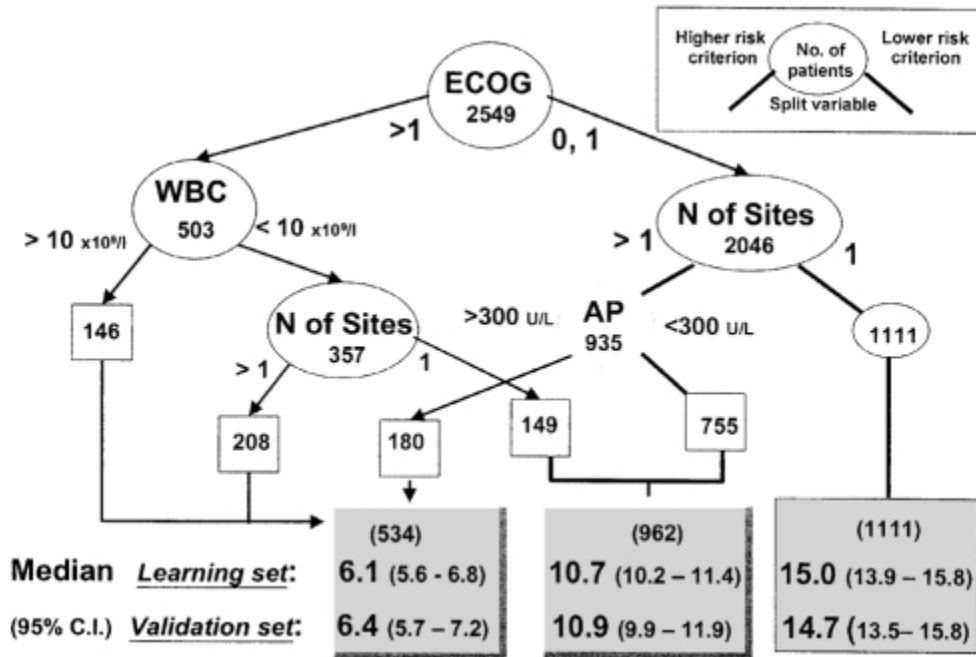
Annexe 2 : Modèle général de prédiction des 3 groupes à risque selon Köhne. (55)

Les nombres situés dans les cercles correspondent au nombre de patients.

Une flèche orientée vers la gauche indique un critère qui augmente le risque.

Les nombres situés dans les rectangles blancs correspondent au nombre de patients de chaque branche.

Les nombres situés dans les rectangles gris correspondent au nombre de patients (entre parenthèse) et aux survies médianes en mois de l'échantillon d'apprentissage et de l'échantillon de validation. Les intervalles de confiance à 95% sont entre parenthèses.



Annexe 3 : Modèle pronostique du GERCOR (56).

Abréviations : CI, intervalle de confiance; LDH, lactate dehydrogenase; OS, survie globale; PS performance status; ULN, limite supérieure de la normale.

		Performance Status		
		PS 0	PS 1	PS 2
Points		0	1	2
LDH	≤1xULN	0	1	2
	>1xULN	2	3	4

	0 point Low-risk	1-2 points Intermediate-risk	3-4 points High-risk
Learning sample (n = 535)			
N (%)	184 (34)	223 (42)	128 (24)
Median OS [95% CI]	29.8 months [26.4-34.7]	19.5 months [16.5-21.1]	13.9 months [11.1-14.8]
Validation sample (n = 268)			
N (%)	84 (31)	112 (42)	72 (27)
Median OS [95% CI]	26.9 months [22.0-36.5]	21.2 months [18.1-24.3]	14.0 months [11.4-16.5]

Annexe 4 : Détail des protocoles de chimiothérapie utilisés :

FOLFOX 4 simplifié
oxaliplatine 85 mg/m ² sur 2h à J1 levofolinate de calcium 200 mg/m ² sur 2h à J1 5FU 400 mg/m ² sur 5 min à J1 puis 2400 mg/m ² sur 46 h (J1-J2) Reprise à J15
FOLFOX 6
oxaliplatine 100 mg/m ² sur 2h à J1 levofolinate de calcium 200 mg/m ² sur 2h à J1 5FU 400 mg/m ² sur 5 min à J1 puis 2400 mg/m ² sur 46 h (J1-J2) Reprise à J15
FOLFOX 7
oxaliplatine 130 mg/m ² sur 2h à J1 levofolinate de calcium 200 mg/m ² sur 2h à J1 5FU 2400 mg/m ² sur 46h (J1-J2) Reprise à J15
mXELOX
oxaliplatine 100 mg/m ² sur 2h à J1 capecitabine 2500 mg/m ² /jour en 2 prises de J1 à J7 Reprise à J15
XELOX
oxaliplatine 130 mg/m ² sur 2h (100 mg/m ² pendant la radiothérapie) capecitabine 2000 mg/m ² /jour en 2 prises de J1 à J15 (1750 mg/m ² pendant la radiothérapie) Reprise à J21
FOLFIRI
irinotecan 180 mg/m ² sur 1h30 à J1 levofolinate de calcium 200 mg/m ² sur 2h à J1 5FU 400 mg/m ² sur 5 min à J1 puis 2400 mg/m ² sur 46 h (J1-J2) Reprise à J15
Bevacizumab
5 mg/kg au J1 de chaque cure pour les protocoles renouvelés tous les 15 jours (FOLFOX 4 simplifié, FOLFOX 6, FOLFOX 7, mXELOX, FOLFIRI) 7,5 mg/kg au J1 de chaque cure pour les protocoles renouvelés tous les 21 jours (XELOX)

Impacts du statut *KRAS* et de la résection de la tumeur primitive sur l'efficacité d'un doublet de chimiothérapie associé au bevacizumab pour le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique : étude rétrospective multicentrique de 316 patients.

RESUME

Contexte : Il n'existe pas de facteur prédictif de réponse aux chimiothérapies cytotoxiques ou au bevacizumab pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm).

Matériel et méthode : Nous avons évalué rétrospectivement les survies sans progression (SSP) et globale (SG) de 316 patients traités entre 2008 et 2010 pour un CCRm en première ligne, d'une part en fonction du doublet de chimiothérapie (à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan) et du statut *KRAS*, et d'autre part en fonction de l'administration de bevacizumab et de la résection de la tumeur primitive.

Résultats : Parmi les 216 patients traités par bevacizumab, le statut *KRAS* n'avait pas d'impact significatif en SSP ou en SG sur l'efficacité de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan. Chez les 206 patients ayant eu une résection première de la tumeur primitive, l'ajout du bevacizumab entraîne un bénéfice en SG (HR 0,58 ; 95% CI 0,40-0,83 ; p 0,003), confirmé en analyse multivariée, et une tendance à l'amélioration de la SSP (HR 0,71 ; 95% CI 0,50-1,02 ; p 0,062). Chez les 110 patients non opérés d'emblée, l'ajout du bevacizumab entraîne une amélioration de la SSP non confirmée en analyse multivariée et sans bénéfice en SG.

Conclusion : Le statut *KRAS* n'influence pas l'efficacité de la chimiothérapie cytotoxique. Le bevacizumab entraîne un bénéfice en SG uniquement chez les patients ayant bénéficié d'une résection première de leur tumeur primitive, ce qui peut s'expliquer par une complémentarité de l'effet anti-angiogénique de ces deux modalités thérapeutiques.

MOTS-CLES

CANCER COLORECTAL ; METASTASES ; *KRAS* ; OXALIPLATINE ; IRINOTECAN ; BEVACIZUMAB ; CHIRURGIE ; ANGIOGENESE