

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année2012

N° 130

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES d'Oncologie Médicale)

par

Hélène CASTANIE
née le 3 décembre 1982 à Rodez (12)

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2012

**Impact pronostique de la réponse tumorale précoce des
cancers colorectaux en première ligne métastatique.
Etude rétrospective de 101 patients.**

Président : Monsieur le Professeur Douillard

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Bennouna

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES FIGURES	6
INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE	9
I. CCRM ET OUTILS DE CIBLAGE THERAPEUTIQUES ACTUELS	10
A. RAPPEL: PREMIERE LIGNE THERAPEUTIQUE	10
1. <i>Historique</i>	<i>10</i>
a) L'arsenal des chimiothérapies	10
b) L'ère des thérapies ciblées	12
2. <i>Schémas combinés en première ligne</i>	<i>13</i>
a) Bi-chimiothérapie + thérapie ciblée	13
b) Mono-chimiothérapie + thérapie ciblée	17
c) Tri-chimiothérapie + thérapie ciblée	18
d) Bi-chimiothérapie + bi-thérapie ciblée	19
3. <i>Cas des métastases potentiellement résécables</i>	<i>20</i>
B. IMPACT DE LA PREMIERE LIGNE SUR LA REPONSE OBJECTIVE ET LA SURVIE GLOBALE ..	22
1. <i>Réponse objective et SG</i>	<i>22</i>
a) Définitions	22
b) Relations	23
2. <i>Chimiothérapie et SG</i>	<i>24</i>
3. <i>Résection hépatique et réponse objective</i>	<i>24</i>
C. OUTILS PRE-THERAPEUTIQUES	26
1. <i>Facteurs pronostiques généraux: «les modèles»</i>	<i>26</i>
a) Les critères de Köhne	26

b)	Le modèle simplifié	27
2.	<i>Facteurs pronostiques spécifiques validés</i>	28
a)	Paramètres cliniques	29
b)	Paramètres biologiques.....	29
c)	Caractéristiques tumorales	30
3.	<i>Facteurs pronostiques et prédictifs: «les biomarqueurs »</i>	31
4.	<i>Perspectives</i>	35
D.	METHODES D’EVALUATION PER-THERAPEUTIQUE	37
1.	<i>Critères OMS et RECIST 1.0, 1.1</i>	37
a)	L’imagerie anatomique	37
b)	Pratique clinique	39
c)	Les limites	39
2.	<i>Critères indépendants de la taille</i>	40
a)	Outils d’avenir	40
b)	Exemple avec les anti- angiogéniques	40
c)	Autres cancers et thérapies ciblées	41
	DEUXIEME PARTIE	43
	II. ROLE PRONOSTIQUE DE LA REPONSE TUMORALE PRECOCE	44
A.	REVUE DE LA LITTERATURE	44
1.	<i>Historique</i>	44
2.	<i>La réponse tumorale précoce dans la littérature</i>	45
a)	Facteur complémentaire au statut KRAS	45
b)	Marqueur d’efficacité du cetuximab.....	46
c)	Marqueur de sensibilité supérieur aux critères RECIST	46
d)	Marqueur reproductible quelque soit le traitement	47
B.	PRINCIPAUX ESSAIS RETROSPECTIFS PUBLIES SUR LA REPONSE TUMORALE PRECOCE .	47
	III. ETUDE RETROSPECTIVE DE 101 PATIENTS.	49
A.	MATERIELS ET METHODES.....	49
1.	<i>Caractéristiques de la cohorte</i>	49

2. Objectifs de l'étude	51
3. Stratification de la cohorte	51
4. L'évaluation thérapeutique	51
5. Analyse statistique	53
a) Analyse de sensibilité pour montrer le meilleur point de discrimination	53
b) Estimation de la survie et quantification de l'effet de décroissance tumorale... ..	53
B. RESULTATS.....	55
1. Données de la cohorte	55
2. Population globale traitée par tout type de traitement	59
a) Données de survie et de réponse objective.....	59
b) Données de survie en fonction de la réponse tumorale précoce.....	60
3. Population traitée par FOLFIRI+ bevacizumab.....	64
a) Données de survie et de réponse objective.....	64
b) Données de survie en fonction de la réponse tumorale précoce.....	65
c) Facteurs pronostiques pour la population traitée par FOLFIRI + bevacizumab.....	68
i. Analyse univariée	68
ii. Analyse multivariée	69
iii. Score pronostique	70
IV. DISCUSSION.....	72
A. SYNTHÈSE	72
B. APPORTS ET LIMITES DE L'ETUDE	73
C. PERSPECTIVES.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	79

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE: antigène carcino-embryonnaire

ADCC: Antibody dependant cell cytotoxicity

bFOL: Oxaliplatine avec bolus de 5FU hebdomadaire et acide folinique

BRAF: V-raf sarcome murin homologue viral B1 oncogène

CA 19-9: 19-9 antigène carbohydrate

CAPIRI/CAPOX : capecitabine-irinotecan/oxaliplatine

CCRM: cancer colorectal métastatique

EGFR: Epidermal Growth Factor receptor

FOLFOX: acide folinique-5FU-oxaliplatine

FOLFIRI: acide folinique-5FU-irinotecan

FUFIRI: acide folinique-5FU continu-irinotecan

HR: hazard ratio

KRAS: V-Ki-RAS2 rat Kirsten sarcome oncogène viral homologue

IC: intervalle de confiance

IHC: immunohistochimie

IFL: irinotecan-5FU bolus

LDH: lactate dehydrogenase

mIROX: irinotecan-oxaliplatine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PS: performans status

PTEN : phosphatase and tensin homolog mutated in multiple advanced cancers 1.

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RO: réponse objective

SG: survie globale

SSP: survie sans progression

TEP-FDG: tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose

TREE: Three Regimens of Eloxatin Evaluation

UFOX: UFT-oxaliplatine

XELOX: xeloda-oxaliplatine

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1: Méta-analyse de sept études de phase III. Corrélation entre la SG médiane et le pourcentage de patients recevant 5FU, irinotecan et oxaliplatine au cours de l'évolution de leur maladie
- Tableau 2: Principaux essais de phase III associant une bi-chimiothérapie plus bevacizumab
- Tableau 3: Essais analysant l'effet du bevacizumab par identification rétrospective du statut KRAS
- Tableau 4: Principaux essais positifs validant les anti-EGFR. Population KRAS sauvage
- Tableau 5: Résultats de l'étude de phase III MAX
- Tableau 6: Résultats de deux études testant le schéma FOLFOXIRI
- Tableau 7: Résultats des deux essais négatifs
- Tableau 8: Principaux essais de chimiothérapie néo-adjuvante avec taux de réponse (RO) et taux de résection métastatique hépatique (RO)
- Tableau 9: Les critères de Köhne
- Tableau 10: Résumé des biomarqueurs
- Tableau 11: Validation prédictive du statut KRAS dans les CCRm traités par cetuximab
- Tableau 12: Impact de la mutation BRAF sur la SG et la SSP dans les principaux essais
- Tableau 13: Critères OMS et RECIST 1.0. /1.1
- Tableau 14: Exemples de critères qualitatifs radiologiques avec le bevacizumab
- Tableau 15: Essais rétrospectifs publiés sur la réponse tumorale précoce
- Tableau 16: Paramètres clinico-biologiques et morphologiques recueillis au diagnostic
- Tableau 17: Schémas thérapeutiques de l'étude
- Tableau 18: Caractéristiques anatomo-cliniques des patients au diagnostic
- Tableau 19: Taux de réponse selon le statut tumoral RECIST 1.1 à la première évaluation morphologique
- Tableau 20: SG et SSP en fonction de la décroissance tumorale
- Tableau 21: Statut tumoral à la première évaluation morphologique selon les critères RECIST 1.1 dans la population traitée par FOLFIRI+ Bevacizumab
- Tableau 22: SG et SSP en fonction de la décroissance tumorale (valeur seuil de 20%)
- Tableau 23: Variables indépendantes pronostiques en analyse uni et multivariée
- Tableau 24: Analyse rétrospective de l'essai ACCORD 13 étudiant la réponse tumorale précoce dans une population traitée par irinotecan plus bevacizumab
- Tableau 25: Résumé comparatif des données de SG et SSP
- Tableau 26: Variables prédictives sur la SG et SSP en analyse multivariée dans la littérature

LISTE DES FIGURES

- Figure 1: Courbes de survie en fonction de la réponse tumorale
- Figure 2: Les effets du traitement sur la survie et sur la réponse tumorale selon *Buyse*
- Figure 3: Courbes de SG et SSP avec maladie métastatique secondairement résécable après chimiothérapie.
- Figure 4: Le modèle simplifié du GERCOR
- Figure 5: Facteurs pronostiques dans le CCRm
- Figure 6: Voies de signalisation de l'EGFR
- Figure 7: Biomarqueurs d'efficacité des anti-EGFR
- Figure 8: Design de l'étude présentée
- Figure 9: Analyse de sensibilité : seuil optimal de réduction tumorale significatif entre deux groupes de patients
- Figure 10: Répartition de la population en fonction des schémas thérapeutiques
- Figure 11: Courbe de SURVIE GLOBALE
- Figure 12: Courbe de SURVIE SANS PROGRESSION
- Figure 13: SURVIE GLOBALE de la population traitée par tout type de traitement en fonction du seuil de décroissance tumorale
- Figure 14: SURVIE SANS PROGRESSION de la population traitée par tout type de traitement en fonction du seuil de décroissance tumorale
- Figure 15: Graphique de type « Waterplot » pour la population traitée par tout type de traitement
- Figure 16: Courbe de SURVIE GLOBALE
- Figure 17: Courbe de SURVIE SANS PROGRESSION
- Figure 18: Courbe de SURVIE GLOBALE de la population traitée par FOLFIRI + bevacizumab pour une réponse tumorale $\geq 20\%$
- Figure 19: Courbe de SURVIE SANS PROGRESSION de la population traitée par FOLFIRI + bevacizumab pour une réponse tumorale $\geq 20\%$
- Figure 20: Graphique de type «Waterplot» pour la population traitée par FOLFIRI + bevacizumab
- Figure 21: Courbes de survie selon les facteurs pronostiques indépendants
- Figure 22: Courbes de SG en fonction des deux groupes à risque
- Figure 23: Courbes de SG en fonction des trois groupes à risque

INTRODUCTION

Le cancer colorectal représente un important problème de santé publique en France. Il se situe au 3^{ème} rang des cancers, après les cancers de la prostate et du sein. L'incidence est de 40 500 nouveaux cas en 2011, soit 11,1% de l'ensemble des cancers. Il est la 2^e cause de décès après le cancer du poumon avec une mortalité estimée à 17 500 cas, soit 12% des décès par cancer [1] .

Le pronostic est étroitement lié au stade de la maladie au moment du diagnostic. La survie à 5 ans des stades métastatiques est de 5% et passe à 3% à 12 ans [2]. Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas, synchrones dans 25 % des cas avec un pronostic péjoratif. Un tiers des patients vont développer des métastases hépatiques métachrones (soit plus d'un an après l'apparition de la tumeur primitive) [3].

La chimiothérapie est le premier traitement validé dans le cas de métastases non ou potentiellement résécables. Dans le dernier cas, l'enjeu thérapeutique est l'obtention d'une réponse tumorale importante dès la première ligne en vue d'une résection chirurgicale. L'exérèse complète des métastases représente le seul traitement curatif avec une survie prolongée chez plus de 50% des patients [4]. Depuis vingt ans, on observe une efficacité croissante de la chimiothérapie sur la réponse tumorale et parallèlement une amélioration significative de la survie globale (SG). Cette corrélation s'explique par de nouvelles combinaisons de chimiothérapie (avec trois cytotoxiques majeurs : fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan) et l'apparition de trois agents ciblés (bevacizumab, cetuximab et panitumumab) permettant des taux de réponse objective augmentés. La modification de la taille tumorale selon les critères RECIST a été jugée comme le meilleur paramètre d'évaluation per-thérapeutique.

Il y a un besoin évident d'une meilleure prédiction de la réponse dans la gestion des patients atteints de cancer colorectaux. La mutation du proto-oncogène KRAS, seul facteur prédictif de non réponse à l'anticorps anti-EGFR a permis une orientation thérapeutique et de sélectionner le sous-groupe de patients non-mutés.

En l'absence d'autres facteurs prédictifs pré-thérapeutiques de la réponse, les premières réponses radiologiques peuvent aider à identifier rapidement les patients sensibles au traitement. Deux principaux essais valident le rôle pronostique de la diminution tumorale précoce scannographique sur le long terme pour le cancer colorectal métastatique (CCRM) chimio-réfractaire traité avec le cetuximab (en monothérapie ou combiné avec la chimiothérapie) et chez des patients sélectionnés (KRAS de type sauvage) [5], [6]. Ainsi la décroissance tumorale peut être une caractéristique de l'efficacité du blocage de l'EGFR.

Mais peut-on considérer la réponse tumorale précoce comme un substitut prometteur pour la SG en utilisant des schémas thérapeutiques variés ? La diminution tumorale précoce est-elle le marqueur incontournable d'efficacité thérapeutique sur le long terme ?

L'objectif de notre analyse est de valider cette approche avec des données rétrospectives qui pourraient servir de base à l'élaboration d'un critère précoce d'évaluation potentiellement supérieur aux critères RECIST largement adoptés. Il s'ajouterait ainsi aux facteurs pronostiques connus (clinico-biologiques et moléculaires).

PREMIERE PARTIE
**CANCER COLORECTAL METASTATIQUE (CCRM) ET OUTILS DE CIBLAGE
THERAPEUTIQUE ACTUELS**

I. CCRM ET OUTILS DE CIBLAGE THERAPEUTIQUES ACTUELS

A. RAPPEL: PREMIERE LIGNE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des CCRm s'inscrit dans une stratégie thérapeutique globale, multilignes pouvant impliquer une chimiothérapie (mono, bi ou trithérapie) plus ou moins combinée à une thérapie ciblée et une chirurgie ou autres traitements locorégionaux (radiothérapie, radiofréquence...). Le concept de stratégie multilignes est défini à partir du choix de la première ligne métastatique.

1. HISTORIQUE

La mortalité du CCRm a diminué de manière significative ces vingt dernières années. L'augmentation de la SG est liée à l'évolution des thérapeutiques avec initialement l'utilisation de l'irinotecan et de l'oxaliplatine, en association avec le 5FU et l'acide folinique [7–14] puis à partir de 2004, l'avènement des thérapies ciblées avec le bevacizumab (inhibiteur de VEGF), le cetuximab et le panitumumab (inhibiteurs du récepteur de l'EGF). La médiane de SG est passée de 18 mois entre 1998-2000 à 29,2 mois entre 2004-2006 selon une base de données cliniques observationnelles de deux grands centres Nord-américains [15].

a) L'arsenal des chimiothérapies

La stratégie thérapeutique optimale selon *Grothey* est de pouvoir accéder aux trois drogues cytotoxiques actives (5FU, oxaliplatine et irinotecan) afin de maximiser la SG (Tableau 1). L'utilisation de protocoles combinés en première ligne thérapeutique est associée à l'amélioration significative de la médiane de SG de 3,5 mois (IC 95% [1,27-5,73] ; $p=0,0083$) [16].

Il n'existe pas de différence significative lors de la comparaison FOLFIRI versus FOLFOX 4 en termes de SG (14 versus 15 mois ; p=0,28), Survie sans progression (SSP) et taux de réponse (31 versus 34 %) [17]. Seul le profil de toxicité diffère : alopecie et toxicité digestive avec l'irinotecan, neutropénie et neurotoxicité avec l'oxaliplatine [17] , [18].

Tableau 1: Méta-analyse de sept études de phase III. Corrélation entre la SG médiane et le pourcentage de patients recevant 5FU, irinotecan et oxaliplatine au cours de l'évolution de leur maladie [16].

Study and First-Line Regimen	No. of Patients	% of Patients With Three Drugs	% of Patients With Any Second-Line Therapy	Median OS (months)
Single agent v combination therapy				
Saltz et al, ⁹ 2000				
Irinotecan monotherapy	226	—	79	12.0
Bolus FU-LV	226	—	70	12.6
IFL	231	5	52	14.8
Douillard et al, ⁸ 2000				
FU-LV	188	—	58.3	14.1
FOLFIRI	198	15.7	39.4	17.4
Koehne et al, ³ 2003				
FU-LV	216	—	65	16.9
FUFIRI	214	54	56	20.1
de Gramont et al, ¹¹ 2000				
LV5FU2	210	—	60.5	14.7
FOLFOX	210	29.5	58.1	16.2
Grothey et al, ¹² 2002				
Bolus FU-LV	129	31.0	76.7	16.1
FUFOX	123	67.5	81.3	19.7
Combination v combination therapy				
Tournigand et al, ¹³ 2001				
FOLFOX	111	62	73.9	20.6
FOLFIRI	109	74	80.7	21.5
Goldberg et al, ¹⁰ 2003				
IROX	264	50	70	17.4
IFL	264	24	67	14.8
FOLFOX	267	60	75	19.5

Abbreviations: FU, fluorouracil; LV, leucovorin; OS, overall survival; IFL, weekly bolus FU-LV + irinotecan; FOLFIRI, biweekly-infusional plus bolus FU-LV + irinotecan; FUFIRI, weekly infusional FU-LV + irinotecan; LV5FU2, biweekly infusional FU-LV; FOLFOX, biweekly infusional plus bolus FU-LV + oxaliplatin; FUFOX, weekly infusional FU-LV + oxaliplatin; IROX, irinotecan + oxaliplatin.

b) L'ère des thérapies ciblées

❖ ANTI-ANGIOGENIQUE

Le bevacizumab est un anticorps (immunoglobuline G1) monoclonal humanisé ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Le VEGF régule l'angiogénèse, avec un niveau d'expression élevé dans les tumeurs colorectales. Le bevacizumab (AVASTIN®) inhibe ainsi l'angiogénèse. L'adjonction du bevacizumab aux schémas de chimiothérapie intraveineuse à base de 5FU a été validée dès 2005 avec une amélioration significative sur la survie des patients avec un CCRm.

❖ ANTI-EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) régule la prolifération cellulaire, l'apoptose et la néo-angiogénèse tumorale. Il constitue une cible thérapeutique validée dans le CCRm. Deux thérapies ciblées, le cetuximab, (ERBITUX®) anticorps monoclonal chimérique (avec activité ADCC) et le panitumumab, (VECTIBIX®) anticorps monoclonal humain, ont été étudiés en monothérapie et en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotecan en situation métastatique. Le cetuximab a été évalué initialement en combinaison avec l'irinotecan et le 5-FU/acide folinique dans l'étude de *Folprecht* en 2006, chez des patients dont la tumeur exprime le récepteur à l'EGF [19].

L'efficacité clinique des anticorps anti-EGFR est limitée à un sous-groupe de patients bien que 85% des CCRm expriment l'EGFR. Les mutations activatrices du proto-oncogène KRAS (codons 12 et 13 de l'exon 2) activent indépendamment la transduction du signal intracellulaire de l'EGFR. Elles sont présentes dans 35 à 40% des CCR et prédisent la résistance aux anticorps anti-EGFR [20].

2. SCHEMAS COMBINES EN PREMIERE LIGNE

a) Bi-chimiothérapie + thérapie ciblée

❖ AVEC LE BEVACIZUMAB

L'efficacité du bevacizumab associé à une bi-chimiothérapie a été démontrée dans l'étude princeps de *Hurwitz* qui comparait irinotecan ,5FU bolus et acide folinique (schéma IFL) plus bevacizumab à la même chimiothérapie associée à un placebo [21]. Malgré un mauvais schéma de chimiothérapie (5FU en bolus), tous les paramètres d'efficacité (SG, SSP et taux de réponse) sont augmentés de manière significative (Tableau 2).

De même, l'association du bevacizumab aux chimiothérapies à base d'oxaliplatine (XELOX ou FOLFOX 4) a été validé dans l'étude de *Saltz* avec une amélioration de l'objectif principal : la médiane de SSP passe à 9,4 mois contre 8 mois dans le bras sans bevacizumab [22].

Les études TREE et BICC-C montrent également une médiane de SSP de plus de 10 mois et une SG de plus de 24 mois lors de l'adjonction de bevacizumab à des chimiothérapies standards (CAPOX,FOLFOX 6 ou FOLFIRI) [23–25]. Dans l'étude TREE, la médiane de survie globale atteint 23,7 mois pour la population traitée par une bi-chimiothérapie plus bevacizumab (TREE 2) versus 18,2 mois pour la population traitée par bi-chimiothérapie seule (TREE 1).

L'efficacité du bevacizumab est probablement indépendante du statut KRAS ,comme le montre l'analyse de sous groupe rétrospective d'*Hurwitz* [26] et de *Reinacher Shick* [27] (Tableau 3). Le bevacizumab associé à une bi-chimiothérapie améliore la SG et SSP quelque soit le statut KRAS.

Tableau 2: Principaux essais de phase III associant une bi-chimiothérapie plus bevacizumab.

1^{er} Auteur	N	Traitements	Taux de RO	SSP médiane	HR	SG médiane	HR
Etude pivotale (avec irinotecan)							
Hurwitz 2004	411	IFL + placebo	34,8%*	6,2 mois	0,54*	15,6 mois	0,66*
	402	IFL + bevacizumab	44,8%*	10,6 mois		20,3 mois	
Etude NO16966 (avec oxaliplatine)							
Saltz 2008	701	FOLFOX 4/XELOX + placebo	38%	8,0 mois	0,83*	19,9 mois	0,89
	699	FOLFOX4/XELOX + bevacizumab	38%	9,4 mois		21,3 mois	
Etude TREE (TREE 1 : sans bevacizumab et TREE 2 : avec bevacizumab)							
Hochster 2008	49	mFOLFOX 6	41%	8,7 mois		19,2 mois	
	50	bFOL	20%	6,9 mois		17,9 mois	
	48	CAPOX	27%	5,9 mois		17,2 mois	
	71	mFOLFOX6+ bevacizumab	52%	9,9 mois		26,1 mois	
	70	bFOL + bevacizumab	39%	8,3 mois		20,4 mois	
	72	CAPOX+ bevacizumab	46%	10,3 mois		4,6 mois	
Etude BICC-C (partie 1 : sans bevacizumab et partie 2 : avec bevacizumab)							
Fuchs 2007- 2008	144	FOLFIRI	47,2%	7,6 mois	1,51*	23,1 mois	1,79*
	141	mIFL	43,3%	5,9 mois		17,6 mois	
	57	FOLFIRI+bevacizumab	57,9%	11,2 mois	28 mois		
	60	mIFL+bevacizumab	53,3%	8,3 mois	19,2 mois		
*Résultats significatifs au seuil de 5%							

Tableau 3: Essais analysant l'effet du bevacizumab par identification rétrospective du statut KRAS.

1 ^{er} Auteur	Population		Traitements	Taux de RO	SSP médiane	HR	SG médiane	HR
	%	N						
Hurwitz 2009	KRAS	67	IFL +placebo	37,3%*	7,4 mois*	0,44	17,6mois*	0,58
	WT	85						
	66 %		IFL+	60%*	13,5mois*		27,7mois*	
			bevacizumab					
2010	KRAS	34	IFL + placebo	41,2%	5,5 mois*	0,41	13,6 mois	0,69
	MT	44						
	34%		IFL+	43,2%	9,3 mois*		19,9 mois	
			bevacizumab					
Reinacher -Schick 2010	KRAS	100	CAPIRI/CAPOX +bevacizumab		10,8 mois		28 mois	
	WT							
	70,4%		CAPIRI/CAPOX +bevacizumab		9,3 mois		21 mois	
		29,5%						

*Résultats significatifs au seuil de 5%
WT=wild type (KRAS sauvage). MT= mutant (KRAS muté)

❖ AVEC UN ANTICORPS ANTI-EGFR

Le bénéfice significatif des anticorps anti-EGFR en première ligne est restreint à la population KRAS sauvage (Tableau 4). L'ajout du cetuximab au FOLFIRI ou FOLFOX en première ligne métastatique améliore la SG, la SSP et le taux de réponse [28–30] .

- ✓ L'étude de phase III CRYSTAL montre un bénéfice en SG médiane : 23,5 versus 20 mois (HR =0,796; P =0,0093), en SSP médiane : 9,9 mois versus 8,4 mois (HR= 0,696 ; P =0,0012) et taux de réponse : 57,3% versus 39,7%.
- ✓ L'étude randomisée de phase II OPUS montre un bénéfice sur le taux de réponse : 57% versus 34% et la SSP médiane : 8,3 mois versus 7,2 mois (HR =0,567 ; P = 0,0064) mais pas sur la médiane de SG : 22,8 mois versus 18,5 mois (HR =0,855 ; P = 0,39).

L'analyse poolée de ces deux études confirme l'amélioration significative du taux de réponse (odds ratio à 2,16 ; p < 0,0001) , une diminution du risque de récurrence de 34% (HR =0,66) et du risque de décès de 20% (HR =0,81) lors de l'addition du cetuximab à une chimiothérapie standard pour les patients avec une tumeur KRAS sauvage [30] .

L'addition du panitumumab au FOLFOX 4 améliore de façon significative la médiane de SSP de 8 à 9,6 mois avec une diminution du risque de récurrence de 20% (HR=0,80).Le taux de réponse objective est aussi amélioré (57 versus 48%) ,sans bénéfice sur la SG qui est cependant numériquement meilleure (plus 4,2 mois),sans doute lié à l'utilisation ultérieure d'anti-EGFR préférentiellement dans le bras contrôle [31].

Deux essais (COIN ET NORDIC VII) montrent une amélioration du taux de réponse sans impact sur la SG et la SSP , lors de l'association du cetuximab à une chimiothérapie basée sur l'oxaliplatine [32], [33].

De même, l'étude AIO KRK-0204 comparant XELIRI et XELOX plus ou moins cetuximab ne montre pas de résultats significatifs [34]. Ces résultats négatifs sont liés aux schémas inadaptés de chimiothérapie (utilisation de capécitabine et 5FU bolus) associés au cetuximab.

Les anticorps anti-EGFR maintiennent un bénéfice de survie en seconde ou troisième ligne.

Tableau 4: Principaux essais positifs validant les anti-EGFR. Population KRAS sauvage.

1 ^{er} Auteur	Traitements	N	Taux de RO	SSP médiane	SG médiane
VanCutsem 2008 CRYSTAL	FOLFIRI	350	39,7%	8,4 mois	20 mois
	FOLFIRI + cetuximab	316	57,3%	9,9 mois	23,5 mois
Bokemeyer 2008 OPUS	FOLFOX 4	97	34%	7,2 mois	18,5 mois#
	FOLFOX 4 + cetuximab	82	57%	8,3 mois	22,8 mois#
Douillard 2009 PRIME	FOLFOX	204	48%#	8 mois	19,7 mois#
	FOLFOX+panitumumab	217	57%#	9,6 mois	23,9 mois#
# p non significatif					

b) Mono-chimiothérapie + thérapie ciblée

Certains patients ne peuvent recevoir un doublet de chimiothérapie compte tenu d'un état général altéré ou de contre-indications à l'oxaliplatine ou à l'irinotecan. Trois études randomisées ont montré l'absence de différence en terme de SG entre une mono-chimiothérapie initiale à base de FU (schéma séquentiel) et une bithérapie d'emblée (schéma combinée) [35], [36]. Les SG étaient inférieures à 20 mois en raison des critères de sélection et de l'absence de thérapeutiques ciblées.

L'ajout du bevacizumab à une mono-chimiothérapie par 5FU oral montre un bénéfice en SSP. D'après l'étude australienne multicentrique de phase III MAX (Mytomicine, Avastin, Xeloda) le schéma capécitabine plus bevacizumab diminue le risque de récurrence de 37%. La population étudiée est caractérisée par une prédominance de patients âgés > 65 ans dans les trois bras [37]. L'association du bevacizumab au LV/5FU montre un bénéfice en SG : 17,9 mois versus 14,6 mois dans le bras sans bevacizumab (HR=0,74 ; p <0,008) et en SSP : 8,8 versus 5,6 mois (HR=0,63) [38].

Tableau 5: Résultats de l'étude de phase III MAX.

1 ^{er} Auteur	N	Traitements	Taux de RO	SSP médiane	HR	SG médiane
Tebbutt 2010	154	Capécitabine	30,3%	5,7mois	0,63	18,9 mois#
	156	Capécitabine+bevacizumab	38,1%	8,5 mois		18,9 mois#
# p non significatif						

c) Tri-chimiothérapie + thérapie ciblée

Le schéma FOLFOXIRI (5FU, oxaliplatine et irinotecan) par comparaison au FOLFIRI est associé à une amélioration de la SG et de la SSP, avec un bénéfice absolue à 5 ans de 7% [39]. Lors de l'exclusion des patients opérés de leurs métastases (exérèse R0), la différence en SSP reste en faveur du bras FOLFOXIRI ; la différence en SG ,bien que favorable, reste non significative [39].

Tableau 6: Résultats de deux études testant le schéma FOLFOXIRI[39], [40].

1 ^{er} Auteur	N	Traitements	Taux de RO	SG médiane	HR	SSP médiane	HR
Masi 2011 (phase III)	122	FOLFIRI	41%	16,7 mois	0,74	6,8 mois	0,59
	122	FOLFOXIRI	66%	23,4 mois		9,8 mois	
Masi 2010 (phase II)	57	FOLFOXIRI+ bevacizumab	77%	30,9 mois		13,1mois	

d) Bi-chimiothérapie + bi-thérapie ciblée

Deux études (PACCE : FOLFOX ou FOLFIRI plus bevacizumab +/- panitumumab et CAIRO 2 : CAPOX plus bevacizumab +/- cetuximab) ont conclu à l'absence de bénéfice de la combinaison chimiothérapie plus bevacizumab plus anti-EGFR en première ligne métastatique des CCR (Tableau 7).

Les résultats montrent une diminution de la qualité de vie, une toxicité accrue et une diminution de l'efficacité (sur la SSP et la SG). Les événements indésirables surviennent dans le bras comportant une bi-thérapie ciblée, quelque soit le statut KRAS.

Tableau 7 : Résultats des deux essais négatifs.

1 ^{er} Auteur	N	Traitements	SSP médiane	SG médiane	Toxicité grade 3 et 4	
					Cutanée	Diarrhées
Hecht 2009 PACCE	812	Oxaliplatine + bevacizumab + panitumumab	10 mois	19,4mois	36%	24%
	58	Oxaliplatine/irinotécan + bevacizumab	11,4 mois	4,5mois	1%	13%
Tol 2009 CAIRO 2	368	Capox +bevacizumab + cetuximab	9,4 mois	19,4mois	20,8 %	26%
	368	Capox + bevacizumab	10,7 mois	20,3mois	39,1%	19%
	KRAS sauvage	Capox + bevacizumab + cetuximab	10,5 mois	22,4mois		
		Capox + bevacizumab	10,6 mois	21,8mois		

3. CAS DES METASTASES POTENTIELLEMENT RESECABLES

80% des patients ont des métastases hépatiques non résecables avec une survie à long terme inférieure à 5%. La contre-indication chirurgicale est liée au terrain anatomique, carcinologique (marges R1, N+, métastases extra-hépatique non résecables, progression sous chimiothérapie) et volumétrique (le tissu hépatique insuffisant reste le principal facteur limitant).

La résection métastatique après chimiothérapie est possible chez 10 à 20% des patients. Elle offre une survie prolongée avec une augmentation de la SSP. L'objectif de la chimiothérapie néo-adjuvante est l'obtention d'un taux de réponse élevé pour une exérèse complète (R0). Les schémas FOLFIRI ET FOLFOX facilitent la résection de 7 à 40% des métastases initialement non résecables [41]. Les schémas néo-adjuvant par FOLFIRINOX [42] et FOLFIRI plus cetuximab [43] montrent les plus importants taux de résection de métastases hépatiques dans des essais de phase II (Tableau 8).

Tableau 8: Principaux essais de chimiothérapie néo-adjuvante avec taux de réponse (RO) et taux de résection métastatique hépatique (R0).

1 ^{er} Auteur	Traitements	N	RO	R0
Folprecht 2010 CELIM	FOLFOX6 + cetuximab	56	68%	38%
	FOLFIRI + cetuximab	55	57%	30%
	Population KRAS sauvage	67	70%	
Ychou 2008	FOLFIRINOX	34	70,6%	26,5%

En conclusion, l'anticorps anti-VEGF est la thérapeutique ciblée à utiliser en association avec une chimiothérapie (à base d'oxaliplatine ou irinotecan) quelque-soit le statut KRAS. Les anticorps anti-EGFR sont réservés aux patients avec une tumeur KRAS sauvage. La monothérapie par 5FU est une option en première ligne dans le cadre d'une stratégie multiligne. L'intensification thérapeutique (tri-chimiothérapie avec ou sans thérapeutique ciblée) est réservée aujourd'hui à des patients sélectionnés, en particulier éligibles à une chirurgie de métastases.

B. IMPACT DE LA PREMIERE LIGNE SUR LA REPONSE OBJECTIVE ET LA SURVIE GLOBALE

La première ligne thérapeutique métastatique pour les CCRm se détermine en fonction de l'objectif thérapeutique initial, soit :

- ❖ la réponse objective en cas de métastases potentiellement résecables ou patients très symptomatiques
- ❖ la survie globale en situation palliative.

1. REPONSE OBJECTIVE ET SG

Dans les CCRm, le retrait des masses métastatiques mesurables est la pierre angulaire du développement des thérapies cytotoxiques. La réponse morphologique est le témoin quantitatif de la régression tumorale, corrélée à la résecabilité et à la survie.

a) Définitions

La SG est le temps entre la randomisation (essais randomisés) ou la date du diagnostic métastatique et la survenue de décès quelle qu'en soit la cause. Des critères de substitution ont été validés dans le CCRm pour évaluer plus précocement le bénéfice clinique. Ainsi la SSP est devenue le critère majeur ; indépendant des lignes ultérieures reçues [44]. L'amélioration de la SSP est fortement associée à l'amélioration de la SG pour les patients avec un CCRm en première ligne de chimiothérapie. La SSP augmente la puissance statistique et présente un avantage significatif de délai plus court d'obtention des résultats par rapport à la SG [45]. La réponse objective est la proportion de réponses complètes ou partielles parmi les patients traités. Elle mesure l'activité anti-tumorale du traitement, plus rapidement que les critères de survie.

Dans les essais thérapeutiques, le taux de réponse n'est pas considéré par les autorités médicales, notamment l'Agence Européenne des médicaments (EMA), comme un outil de substitution pour le bénéfice clinique. Elle recommande la SG et la SSP comme critère d'évaluation primaire.

b) Relations

Dans le CCRm, une augmentation du taux de réponse se traduit par une augmentation de la SG en première ligne métastatique, indépendamment des autres lignes et du PS initial [46] La méta-analyse de *Buyse* montre l'impact de la réponse tumorale sur la survie pour des patients avec un CCRm traités à base de 5FU. La réponse tumorale est un facteur prédictif de la survie indépendamment du temps.

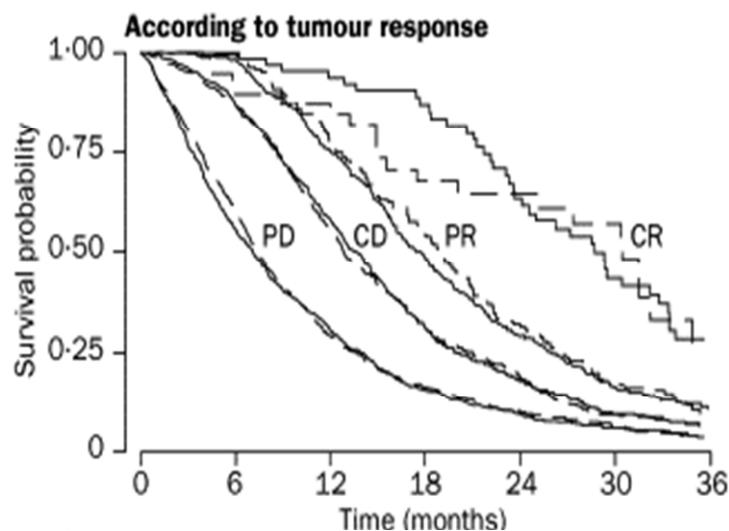


Figure1 : Courbes de survie en fonction de la réponse tumorale [46] : CR=réponse complète, PR=réponse partielle, CD = stabilité, PD = progression.

2. CHIMIOTHERAPIE ET SG

Dès 1994, *Graf* décrit une association entre la réponse à la chimiothérapie et une SG prolongée après correction de l'effet du temps et indépendamment des variables pronostiques au diagnostic, telles que le PS et le nombre de sites métastatiques atteints dans les CCRm [47].

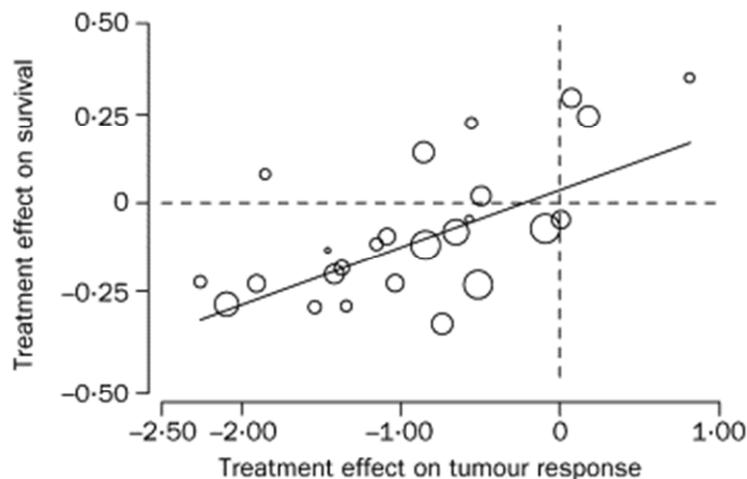


Figure 2: Les effets du traitement sur la survie et sur la réponse tumorale selon *Buyse*. (Chaque cercle représente un essai, l'aire est proportionnelle au nombre d'observations dans l'essai [46]).

3. RESECTION HEPATIQUE ET REPOSE OBJECTIVE

Le taux de résecabilité est proportionnel au taux de réponse à la chimiothérapie en première ligne métastatique. La sélection des patients et l'efficacité de la chimiothérapie néo-adjuvante sont deux facteurs prédictifs puissants pour la résecabilité des métastases hépatiques. Pour des patients bien sélectionnés, le taux de guérison après une hépatectomie est de 16% [48].

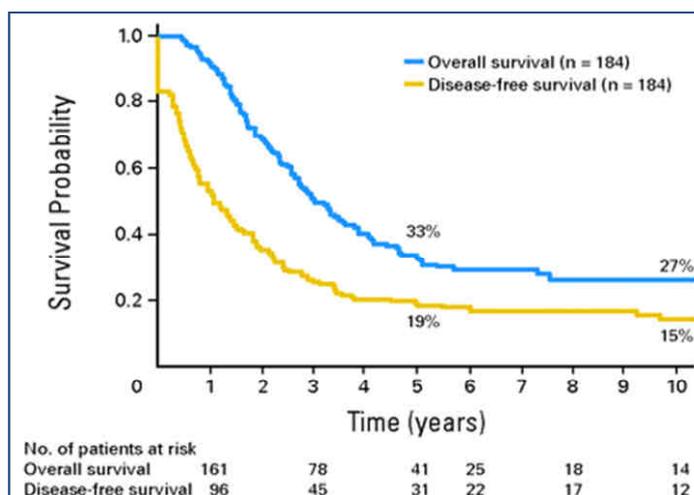


Figure 3: Courbes de SG et SSP avec maladie métastatique secondairement résecable après chimiothérapie.

En conclusion, schématiquement deux options thérapeutiques peuvent être proposées dans le CCRm :

- ❖ une chimiothérapie palliative pour limiter la progression tumorale symptomatique avec un objectif de SG et de qualité de vie
- ❖ une stratégie médico-chirurgicale : schéma combiné intensif avec un objectif de réponse tumorale rapide avant chirurgie.

Les arguments décisionnels thérapeutiques sont orientés par des outils clinico-biologiques au diagnostic associés aux progrès de la biologie moléculaire : concept de traitement individualisé.

C. OUTILS PRE-THERAPEUTIQUES

Les facteurs clinico-biologiques et tumoraux présents au diagnostic influencent la balance bénéfico-risque thérapeutique pour chaque patient. Il peut s'agir soit de :

- ❖ Facteur pronostique : estime le potentiel évolutif spontané de la maladie en termes de risque de rechute et de décès, en l'absence de traitement.
- ❖ Facteur prédictif : prédit l'évolution d'une tumeur sous traitement (sensibilité ou résistance) et oriente la décision thérapeutique (réponse, toxicité).

1. FACTEURS PRONOSTIQUES GENERAUX: «LES MODELES»

a) Les critères de Köhne

Certains paramètres ont été évoqués comme déterminants de survie il y a déjà plus de 20 ans [49].

En 2002, la publication d'une analyse multi-variée sur 3825 patients (dix-neuf essais randomisés prospectifs et trois phases II) traités à base de 5-FU , a permis d'identifier des facteurs pronostiques valides.

Les patients peuvent être divisés en trois groupes de risque en fonction de quatre paramètres au diagnostic: le Performans Status, le taux de leucocytes, le taux de phosphatase alcaline et le nombre de sites métastatiques envahis. Les médianes de SG dans l'échantillon validé pour les groupes à bas, intermédiaire et haut risque sont de respectivement 14,7, 10,9 et 6,4 mois (Tableau 9) [50].

Tableau 9: Les critères de Köhne.

Paramètres	Bas Risque	Risque Intermédiaire		Haut Risque		
		← 0 ou 1	→ >1	← 1	▼ >1	→ >1
OMS (PS)	0 ou 1	0 ou 1	>1	1	>1	>1
Nombre de site métastatique	1	>1	1	>1		>1
Phosphatases Alcalines (UI/L)		<300		≥300		
Leucocytes (mm3)			<10 000		≥10 000	<10 000
SG médiane	14,7 mois	10,9 mois		6,4 mois		

Cette identification sert de guide décisionnel dans la pratique clinique et de stratification des cohortes dans les essais. Elle a été confirmée ultérieurement en utilisant différents schémas thérapeutiques [51]. Les données avec les anticorps anti-EGFR ou anti-VEGF font défaut. Afin d'éviter un déséquilibre des facteurs pronostiques dans les bras de traitement, les patients inclus dans les essais randomisés sont habituellement stratifiés en fonction de leur PS. Toutefois, le bénéfice thérapeutique varie sensiblement en fonction du risque d'où l'intérêt d'une analyse de risque stratifiée [52].

b) Le modèle simplifié

Le modèle pronostique (élaboré par le GERCOR) utilise le taux sérique de LDH comme le principal facteur de survie, suivi par le PS chez des patients traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan [53]. Le groupe à bas risque (LDH normaux et PS 0) a une SG médiane deux fois plus élevée que le groupe à haut risque (LDH > 1N ou PS 2): 26,9 versus 14 mois.

		Performance Status			
		PS 0	PS 1	PS 2	
		Points	0	1	2
LDH	≤1xULN	0	0	1	2
	>1xULN	2	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]

Figure 4: Le modèle simplifié du GERCOR.

2. FACTEURS PRONOSTIQUES SPECIFIQUES VALIDES

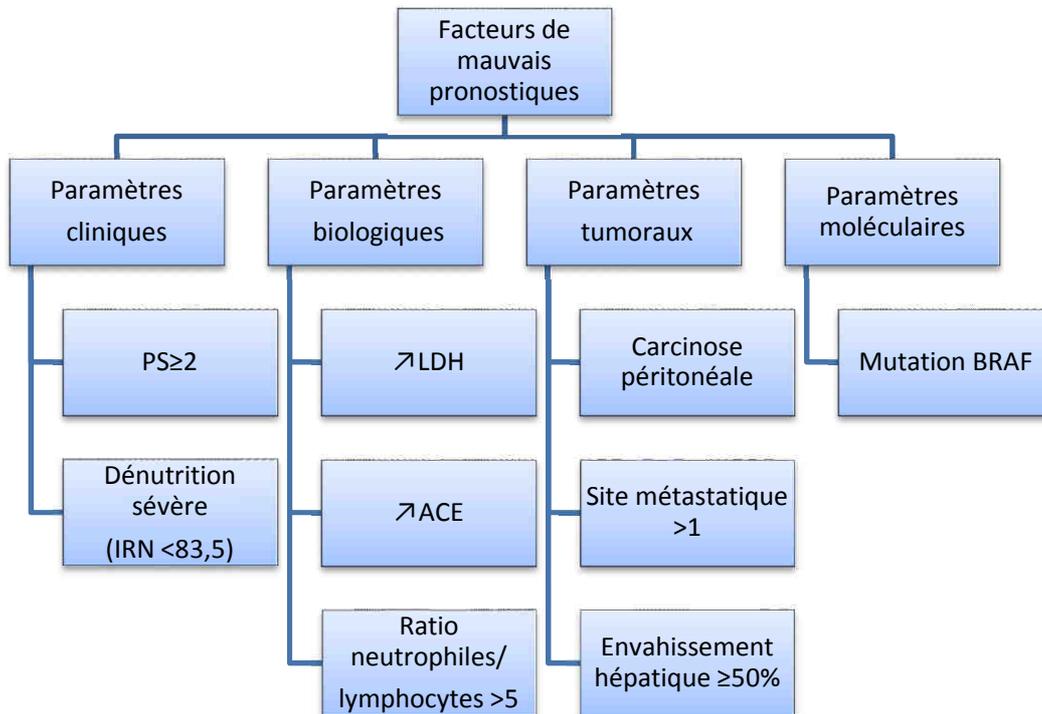


Figure 5: Facteurs pronostiques dans le CCRm.

a) Paramètres cliniques

LE PS

L'évaluation médicale du PS (score ECOG ou OMS) [54] est un facteur pronostique indépendant [55]. Un PS ≥ 2 a été associé à une plus courte médiane de SG : 17.3 contre 8.5 mois ($P < 0.0001$) et de SSP [52], [56]. Dans les essais cliniques, les patients avec un PS à 2 tirent profit d'un traitement similaire aux patients avec un PS à 0 ou 1, mais avec un risque accru de toxicité et de mortalité dans les 60 jours (12%) [56], [57].

L'ETAT NUTRITIONNEL

Une étude prospective AGE0 objective une diminution de la SG : 14.0 versus 36.2 mois ($p = 0.02$) et une toxicité supérieure de la chimiothérapie en cas de dénutrition sévère. Dans cette étude française multicentrique, 65% des patients avec un CCRm étaient dénutris et 19% présentaient une dénutrition sévère (définie par un index de risque nutritionnel $< 83,5$) [58]. La dénutrition affecte également les résultats postopératoires.

L'AGE

Au diagnostic de CCRm, il n'existe aucune association entre l'âge et le temps jusqu'à progression, la réponse ou la toxicité. Une méta-analyse sur 2691 patients (traités par chimiothérapie à base d'irinotecan) confirme que les sujets âgés de plus de 70 ans ont des avantages similaires en termes de SSP et risque de toxicité, comparés aux patients plus jeunes [59].

b) Paramètres biologiques

LDH ET LEUCOCYTES

Une analyse démontre que le taux de LDH et de leucocytes sont des facteurs pronostiques indépendants de mortalité précoce (≤ 60 jours) en traitement de première ligne pour le CCRm [60].

L'élévation du ratio neutrophiles-lymphocytes (> 5) augmente indépendamment le risque de décès et de récurrence chez les patients avec un CCRm éligibles pour une chirurgie de métastases ou traités par chimiothérapie seule [61], [62].

ACE

L'ACE est le paramètre biologique le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques. La concentration sérique de l'ACE mesurée avant chimiothérapie palliative est un facteur de pronostic indépendant sur la survie des patients (standard, niveau de preuve B2). L'ACE est le premier indicateur de récurrence précoce dans 65 % des cas sans aucun avantage sur une meilleure opérabilité [63].

c) Caractéristiques tumorales

Trois paramètres tumoraux se détachent en tant que facteurs pronostics péjoratifs en analyse de sous-groupe : la carcinose péritonéale, l'envahissement de plus d'un site métastatique [52] et l'atteinte hépatique.

La SG des patients avec une carcinose péritonéale synchrone est de moins de 8 mois en présence de sites métastatiques concomitants. La carcinose péritonéale est plus fréquente dans les tumeurs avec un stade T avancé (classification TNM), d'histologie mucineuse, peu différencié et siégeant au niveau du côlon droit [64].

Inversement, la présence de métastases pulmonaires ou ganglionnaires est de meilleur pronostic [50].

3. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS: « LES BIOMARQUEURS »

L'identification de facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique permet de proposer aux patients un traitement personnalisé, à la fois le plus efficace et le moins toxique. Bien que l'EGFR soit exprimé dans environ 85% des patients atteints de CCRm, l'efficacité clinique des anticorps anti-EGFR est limitée à un sous-ensemble de patients [65].

Un taux de réponse de 25 % a été rapporté dans une série de CCRm n'exprimant pas l'EGFR en immunohistochimie, soulignant ainsi la faible valeur du niveau d'expression de l'EGFR en IHC pour la prédiction de la réponse au cetuximab [66].

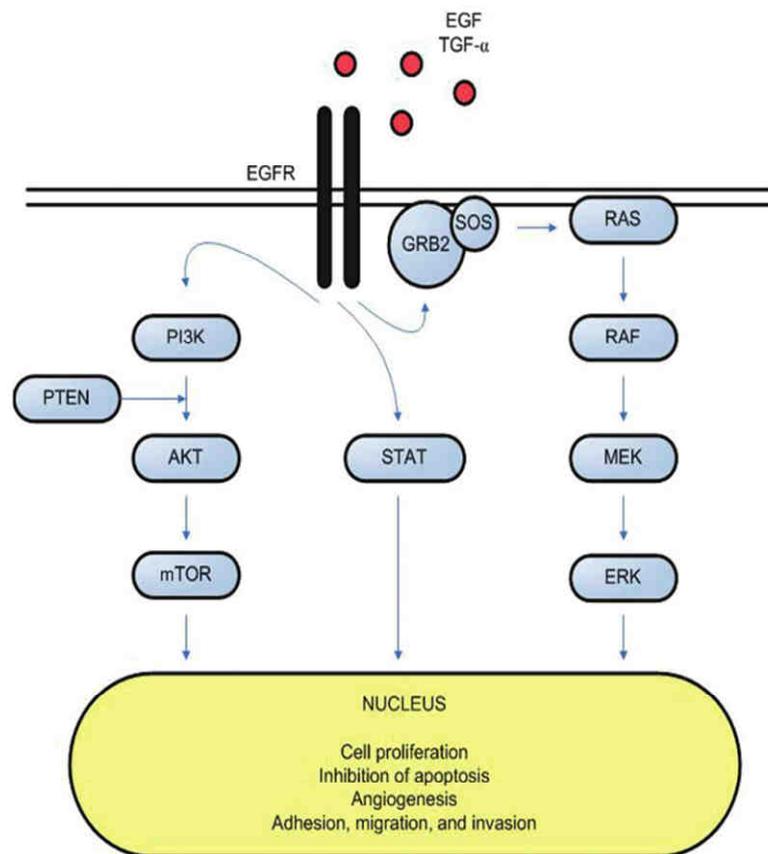


Figure 6: Voies de signalisation de l'EGFR.

Les gènes codant pour la protéine BRAF et la protéine KRAS sont mutés respectivement dans 15 % et 40 % des CCR. Les mutations de KRAS, presque exclusivement détectées dans les codons 12 et 13 de l'exon 2, sont des mutations activatrices des voies de signalisation intracellulaire en aval de l'EGFR, totalement indépendantes de la fixation du ligand au récepteur.

Tableau 10: Résumé des biomarqueurs.

	Fréquence	Localisation	Mécanisme	Facteur pronostic	Facteur prédictif	Référence
Mutation KRAS	40 %	K-RAS : protéine GTPase Codon 12 et 13 de l'exon2	Activatrice Indépendante de l'EGFR	NON prouvé	OUI Résistance aux anti-EGFR	[67–70]
Mutation BRAF	15%	BRAF= isoforme de RAF (protéine kinase) Allèle V600E	Activée par RAS phosphorylation Activatrice Indépendante de l'EGFR	OUI si KRAS sauvage	OUI Résistance aux anti-EGFR	[71], [72]
Perte expression de PTEN	30% des CCR sporadique	PTEN=gène suppresseur de tumeur	Arrêt apoptose Reprise du cycle cellulaire en phase G1 AKT dépendant	NON	OUI Résistance au cetuximab	[72], [73]

STATUT K-RAS

La mutation de l'oncogène KRAS, codant pour la protéine Ras impliquée dans la voie de signalisation Ras/MAP kinase, est un marqueur spécifique de non efficacité, hautement prédictif de la résistance intrinsèque à la thérapie par anticorps monoclonal inhibant l'EGFR (cetuximab et panitumumab).

Tableau 11: Validation prédictive du statut KRAS dans les CCRm traités par cetuximab

Références	Traitements	N	Population	% N mutés	SG médiane	SSP médiane
Laurent-Puig 2009	Cetuximab + Chimiothérapie	173	KRAS WT KRAS muté	31,3	14,4 mois 8,4 mois	10 mois 2,5 mois
Lièvre 2008	Cetuximab +/- chimiothérapie	89	KRAS WT KRAS muté	24	14,3 mois 10,1 mois	7,8 mois 2 mois
De Roock 2008	Cetuximab +/- chimiothérapie	113	KRAS WT KRAS muté	37	10,7 mois 6,8 mois	6 mois 3 mois
Karapatis 2008	Cetuximab	198	KRAS WT KRAS muté	41	9,5mois 4,5 mois	3,7 mois 1,8 mois
WT=wild type (KRAS sauvage) Tous les résultats sont significatifs (p<0,05)						

La combinaison du cetuximab avec une chimiothérapie standard basée sur le 5 FU est une option validée en première ligne thérapeutique chez les patients avec une tumeur KRAS sauvage. La détermination du statut KRAS doit être la première étape pour un traitement personnalisé.

Ces résultats ont été validés dans de multiples combinaisons associant le cetuximab ou le panitumumab avec une chimiothérapie (FOLFOX 4: *Bokemeyer, Douillard* ; FOLFIRI: *Van Cutsem*) et le panitumumab seul [68]. Seulement 40 à 60 % des patients KRAS sauvage bénéficient du traitement par anti-EGFR, cela suggère l'intervention de bio-marqueurs additionnels.

BRAF ET PTEN

La mutation de BRAF est un facteur de mauvais pronostic (Tableau 10) et joue un rôle dans la résistance aux anti-EGFR. La sérine-thréonine kinase BRAF est le principal effecteur de KRAS.

L'analyse rétrospective de *Di Nicolantonio*, sur 113 tumeurs de patients atteints de CCRm traités par cetuximab ou panitumumab, a retrouvé 11 mutations de BRAF sur 79 tumeurs KRAS sauvage. Aucun des patients porteurs de la mutation BRAF V600E n'a répondu au traitement par anti-EGFR. L'introduction de l'allèle BRAF V600E dans des cellules de CCR a entraîné dans des cellules de type BRAF sauvage une résistance aux anti-EGFR. A l'inverse, le traitement des cellules portant l'allèle BRAF V600E par du sorafenib (inhibiteur de kinases dont BRAF) a permis une restauration de la sensibilité de ces cellules aux anti-EGFR [71].

Tableau 12: Impact de la mutation BRAF sur la SG et la SSP dans les principaux essais.

Références	N	% N mutés		SG médiane	SSP médiane
Loupakis 2009 [74]	87	15%	BRAF muté BRAF sauvage	4,1mois 13,9 mois	2,6 mois 2 mois
Laurent-Puig 2009 [72]	173	3%	BRAF muté BRAF sauvage	7 mois 14 mois	1,8 mois 4,4 mois
Di Nicolantonio 2008 [71]	113	13%	BRAF muté BRAF sauvage	6,4 mois 10,7 mois	7,5 mois 4,2 mois

La perte d'expression de PTEN (observée dans 30% des CCR sporadiques) est un marqueur de non réponse au cetuximab. PTEN est une protéine activée lors de la fixation de l'EGF sur son récepteur et code pour un gène suppresseur de tumeur (via la cascade d'activation de PI3Kinase/ Akt / mTOR). Dans l'étude de *Frattini*, aucun des 11 patients résentant un CCRm et une perte de l'expression de PTEN ne bénéficie du traitement par cetuximab [73].

4. PERSPECTIVES

❖ POLYMORPHISMES DES GENES CODANT POUR LES RECEPTEURS DE LA FRACTION FC DES IMMUNOGLOBINES

Un des modes d'action du cetuximab passe par l'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) dans laquelle la fraction constante de l'anticorps se lie aux récepteurs aux fractions Fc des cellules immunitaires (comme les macrophages ou les cellules natural killer). Certains polymorphismes (FcγRIIIa et FcγRIIIb) sont associés à une SSP prolongée, même quand le statut K-RAS est muté dans les CCRm réfractaires à l'irinotecan et traités par cetuximab et irinotecan (*Bibeau [75]*). Ce résultat a été remis en question récemment sur une cohorte plus importante de 118 patients [76].

❖ CELLULES CIRCULANTES ENDOTHELIALES (CEC)

Une étude prospective randomisée de phase II (FNCLCC ACCORD 13) montre une corrélation significative entre le niveau de CEC (détectée par cytométrie de flux) et la survie des CCRm débutant une première ligne par chimiothérapie + bevacizumab. Le taux élevé de CEC au baseline est un facteur de mauvais pronostic indépendant de SSP à 6 mois ($p=0,02$). Mais d'autres études (effectifs larges et bras contrôle sans bevacizumab) sont nécessaires pour savoir s'il s'agit d'un facteur pronostique du CCRm ou prédictif de réponse aux anti-angiogéniques.

❖ GENOMIQUE TUMORALE

Grâce aux techniques de biologie moléculaire à haut débit, il est possible de caractériser le génome tumoral entier. Actuellement, aucune signature pronostique ou prédictive reproductible n'est validée dans le CCRm. Le score Oncotype DX® basé sur l'expression de 13 gènes en RT-PCR au sein de prélèvements tumoraux fixés en paraffine est apparu comme prometteur en tant que marqueur pronostique des CCR de stade II.

Des essais futurs permettront de valider l'intérêt clinique de ces marqueurs moléculaires au sein des CCR en phase métastatique.

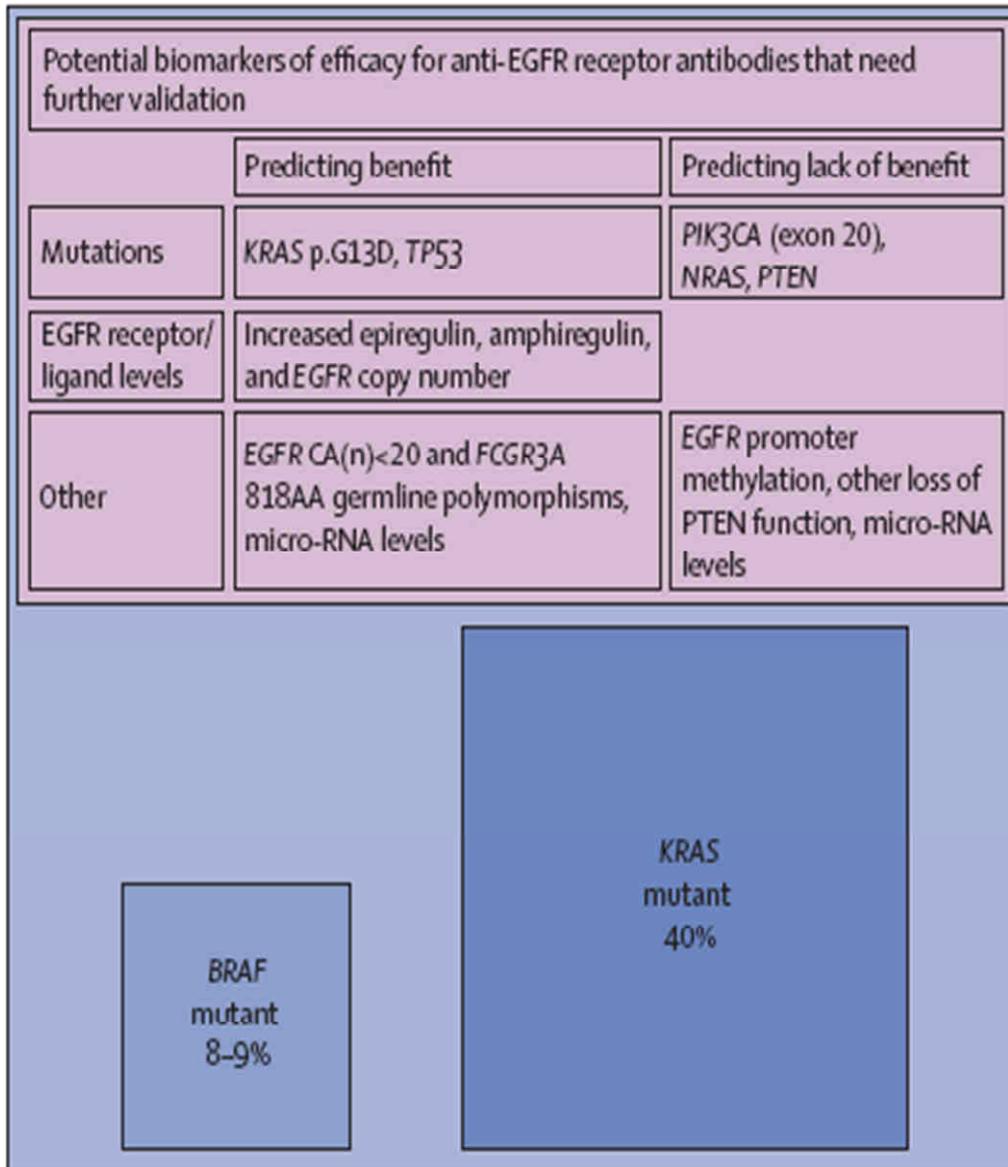


Figure 7: Biomarqueurs d'efficacité des anti-EGFR [94].

En conclusion, tous les nouveaux marqueurs moléculaires, en dehors des facteurs prédictifs de réponse, doivent être confrontés aux paramètres cliniques avant d'être validés comme outils décisionnels. Des bases de données cliniques établies sont nécessaires.

D. METHODES D'ÉVALUATION PER-THERAPEUTIQUE

1. CRITERES OMS ET RECIST 1.0, 1.1

a) L'imagerie anatomique

L'activité anti-tumorale des médicaments anticancéreux est évaluée sur le taux de réponse, principal objectif des essais cliniques avec la SSP, la SG et la tolérance. Les premiers critères d'évaluation de la réponse ont été élaborés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1981. Ils introduisent le concept de réponse thérapeutique par l'évaluation du changement de la taille tumorale comparé au statut initial.

En 2000, le groupe de travail RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) simplifient les critères originaux de l'OMS. Les nouveaux critères «de référence» standardisés utilisent une mesure unidimensionnelle, un nombre limité de cibles avec une taille minimale dans les tumeurs solides. Les critères RECIST ont été validés par une large série de revues avec une concordance respectée entre les mesures uni et bi-dimensionnelles [77], [78].

Le RECIST révisé en 2009 (RECIST 1.1) inclut la réduction du nombre de cibles, avec intégration des ganglions ainsi que le TEP-FDG dans la détection de nouvelles lésions.

Tableau 13: Critères OMS et RECIST 1.0. /1.1.

	Critères OMS	Critères RECIST	
Date de publication	WHO 1981 [79]	RECIST 1.0 2000 [80]	RECIST 1.1 2009[81]
Imagerie	Non spécifié	CT IRM RT US	TEP FDG
Mesure et lésions cibles	Bidimensionnel Mesure surfacique (produit de diamètres perpendiculaires) Pas de taille minimale	Unidimensionnel Le + grand diamètre CT spiralé $\geq 10\text{mm}$ CT non spiralé $\geq 20\text{mm}$ Clinique ou RT: $\geq 20\text{mm}$	Unidimensionnel Clinique ou CT $\geq 10\text{mm}$ Ganglions: axe court $\geq 15\text{mm}$ Lésions os lytiques (si tissus mous)
Nombre de lésions	Non spécifié	Maximum 5 par organe Total=10	Maximum 2 par organe Total=5
Réponse complète	Disparition lésions connues	Disparition lésions et Normalisation des marqueurs tumoraux	\searrow axe court des ganglions < 10mm
Réponse partielle	$\searrow 50\%$ lésions cibles	$\searrow 30\%$ de la somme des plus grands diamètres par-rapport au NADIR	$\searrow 30\%$ de la somme des diamètres (grands ou petits si ganglions)
Progression	$\nearrow 25\%$ surface tumorale ou Nouvelle lésion ou $\nearrow 25\%$ surface d'1 seule lésion	$\nearrow 20\%$ de la somme des plus grands diamètres ou \nearrow Lésions non cibles ou Nouvelle lésion	$\nearrow 20\%$ de la somme des diamètres (grands ou petits si ganglions) et \nearrow absolue d'au -5 mm ou Nouvelle lésion ou Positivité du TEP

b) Pratique clinique

Les principales recommandations sont :

- ❖ une maladie mesurable avant traitement (au moins une lésion mesurable).
- ❖ une évaluation tumorale aussi près que possible du début du traitement et jamais plus de 4 semaines avant
- ❖ utiliser les lésions non cibles pour définir la réponse complète ou progression: lésions ostéocondensantes, atteinte méningée, épanchements pleuro-péricardiques et péritonéaux, lymphangite pulmonaire, masses abdominales non confirmées, lésions kystiques et aspect inflammatoire.
- ❖ éviter les lésions irradiées, nécrotiques, calcifiées, de grande taille.
- ❖ non utilisation des marqueurs tumoraux seuls.
- ❖ définir la durée de la réponse globale comme la période entre la meilleure réponse tumorale rencontrée (complète ou partielle) jusqu'à la progression.

c) Les limites

Les critères standards RECIST ont été élaborés pour évaluer la réponse tumorale après une chimiothérapie cytotoxique avec les lésions cibles comme marqueurs radiologiques fondamentaux. Cette évaluation oncologique est mise en défaut en cas de:

- ❖ tumeur infra-centimétrique: carcinose péritonéale, pleurésie-ascite, miliaire
- ❖ zone non tumorale
- ❖ thérapies ciblées.

2. CRITERES INDEPENDANTS DE LA TAILLE

L'évaluation de la taille tumorale, selon les critères standards RECIST, n'est pas la méthode optimale pour apprécier l'activité biologique anti-tumorale des traitements cytostatiques, compte tenu d'une réponse sans diminution de taille non corrélée à la SSP. D'autres outils d'évaluation per-thérapeutiques sont en cours de développement.

a) Outils d'avenir

Les nouvelles techniques d'imageries fonctionnelles se basent sur le métabolisme, les marqueurs cellulaires, la cinétique de croissance et l'angiogénèse :

- ❖ le scanner de perfusion et l'échographie de contraste étudient la perfusion tumorale précoce avec l'apparition d'une nécrose intra-tumorale
- ❖ l'IRM de diffusion est l'imagerie fonctionnelle de la densité cellulaire.

b) Exemple avec les anti- angiogéniques

Le taux de réponse n'est pas un bon marqueur de survie avec les anti-angiogéniques tel que le bevacizumab. Des critères radiologiques non quantitatifs utilisent l'hypothèse suivante les cellules résiduelles seraient observées majoritairement au niveau de l'interface foie normal-tumeur (TNI) dans les CCRm hépatiques (Tableau 14). Ces critères qualitatifs scannographiques restent à valider sur des essais prospectifs. La mesure quantitative de la variation précoce (2 mois) de la densité tumorale normalisée par rapport au foie semble être une méthode spécifique pour prédire la réponse précoce au bevacizumab.

c) Autres cancers et thérapies ciblées

Les critères de CHOI sont un exemple d'évaluation morphologique adaptée pour les tumeurs stromales GIST traitées par une thérapie ciblée l'imatinib. Les critères MASS (Mass, Attenuation, Size and Structure) sont utilisés dans le carcinome rénal métastatique traités par un anti-angiogénique (sunitinib ou sorafénib) [82]. Le TDM avec agent de contraste dynamique prédit la réponse biologique aux anti-angiogéniques et détecte précocement (après un cycle) l'effet thérapeutique dans le cancer du rein métastatique [83].

Tableau 14: Exemples de critères qualitatifs radiologiques avec le bevacizumab.

Références	CCRM	Traitement/ Méthode	Critères morphologiques de bonne réponse	Résultats
Chun 2009 [84]	métastases hépatiques résécables ou non	·bevacizumab +chimiothérapie ·TDM injecté	·hypoatténuation homogène (fibrose) ·TNI bien limité ·disparition prise de contraste	RECIST non corrélé à la SG Critère qualitatif= bonne corrélation avec % de cellules résiduelles et SG
Boonsirikamchai 2011 [85]	métastases hépatiques	bevacizumab +chimiothérapie		combinaison RECIST+critère morpho

CONCLUSION PREMIERE PARTIE

La stratégie thérapeutique multilignes des CCRm passe par un choix avisé de la première ligne thérapeutique, orientée par l'objectif thérapeutique : SG ou taux de réponse (si métastases potentiellement résécables) , le score clinico-biologique de Köhne et le statut KRAS. La bi-chimiothérapie associée à une thérapie ciblée présente la meilleure balance bénéfice-risque, en dehors des situations curatives (intensification =tri-chimiothérapie +/- traitement ciblé), des sujets âgés (monothérapie +/-traitement ciblé). Les critères morphologiques per-thérapeutiques actuels sont limités dans l'évaluation des traitements combinés. En attendant de nouveaux marqueurs moléculaires, la littérature suggère l'utilisation du pourcentage de décroissance tumorale précoce comme facteur prédictif de survie. Nous abordons cette approche dans une étude rétrospective monocentrique.

DEUXIEME PARTIE

ROLE PRONOSTIQUE DE LA REPONSE TUMORALE PRECOCE ETUDE RETROSPECTIVE DE 101 PATIENTS

II. RÔLE PRONOSTIQUE DE LA RÉPONSE TUMORALE PRÉCOCE

A. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Certaines caractéristiques retrouvées dans la littérature peuvent être exploitées pour prédire l'impact pronostique de la réponse précoce dans les CCRm. Des études rétrospectives mettent en avant l'intérêt d'une évaluation morphologique précoce afin de séparer rapidement les patients en répondeurs ou non répondeurs en première ligne.

1. HISTORIQUE

Pour les agents cytotoxiques, la réponse objective reste le principal moyen de démontrer l'activité anti-tumorale. Les patients répondeurs sont définis par l'obtention d'une réponse complète ou partielle en cours de traitement.

Cet outil n'est pas un facteur nécessaire pour conclure au bénéfice individuel d'une thérapeutique comme le prouve *Grothey* en 2008 sur une analyse rétrospective basée sur deux essais : AVF2107g testant le bevacizumab plus IFL versus IFL seul et N9741 testant le schéma FOLFOX versus IFL. Même les patients non répondeurs traités par les schémas supérieurs ont une amélioration de leur SSP et SG (HR= 0,76; p= 0,0188 : bras bevacizumab plus IFL et HR=0,75 ; p=0,0029 : bras FOLFOX dans l'essai N9741) comparés aux non répondeurs dans les bras respectifs IFL seul [86].

Lara suggère une supériorité du taux de contrôle de la maladie (réponse complète, réponse partielle et maladie stable) ,dès la 8^e semaine ,en tant que facteur prédictif de survie comparé au taux de réponse objective dans les cancers pulmonaires non à petites cellules avancés [87].

Claret développe en 2009 un modèle de survie indépendant pour prévoir la SG dans les essais de phase III sur le CCRm en se basant sur des données de taille tumorale d'essais de phase II. Ce modèle relate un changement de taille tumorale à la 7^e semaine comme facteur prédictif de survie [88].

2. LA REPONSE TUMORALE PRECOCE DANS LA LITTERATURE

Plusieurs études montrent l'intérêt pronostique d'une réponse tumorale précoce pour les CCRm, en terme de pourcentage de décroissance tumorale. Elles analysent rétrospectivement l'impact direct de cette réponse précoce sur la survie (Tableau 15).

a) Facteur complémentaire au statut KRAS

En 2008, *De Roock* objective un avantage en SG d'autant plus prononcé que la réponse radiologique est précoce (médiane de SG : 43 versus 27,3 semaines, $p= 0,02$) avec un impact pronostique majeur chez les patients avec une tumeur KRAS sauvage traités par cetuximab. Le statut KRAS impacte significativement sur trois aspects fondamentaux: la diminution tumorale, la SSP et la SG dans le cas de CRCm réfractaires à l'irinotecan, traités par cetuximab. Les patients avec une tumeur KRAS sauvage et une diminution de taille tumorale supérieure à 9,66 % dès la 6^e semaine ont significativement une meilleure SG médiane comparée à tous les autres patients (74,9 versus 30,6 semaines). Inversement, la décroissance tumorale n'influence pas la survie chez les patients KRAS mutés. La diminution dans les tailles tumorales était significativement plus grande à tous les temps [6].

b) Marqueur d'efficacité du cetuximab

La réponse tumorale précoce est suggérée comme le critère d'efficacité du cetuximab et identifie une sous-population sensible au traitement. En 2009, *Piessevaux* le valide sur une large série rétrospective de 329 patients chimioréfractaires, traités avec cetuximab plus ou moins irinotecan (essai BOND) mais sans connaissance du statut KRAS.

La réponse tumorale à 6 semaines est prédictive de la SG et du temps jusqu'à progression dans les deux bras de traitement. Les patients étaient séparés en deux groupes selon une valeur seuil de 10% (diminution de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles) [5].

c) Marqueur de sensibilité supérieur aux critères RECIST

Suzuki évalue la corrélation entre le premier changement tumoral, la réponse objective (selon les critères RECIST 1.0) et la SG dans une étude de phase III multicentrique randomisée (Nordic VI) comparant une première ligne par irinotecan associé au 5FU bolus ou continue. Le hazard ratio pour la SG diminue avec l'importance du premier changement tumoral. Une diminution tumorale $\geq 50\%$ est associée à une diminution du risque de décès de 75% (HR=0,25). Une diminution tumorale entre 10 % et 20 % (différente de la réponse partielle selon RECIST) s'associe à une diminution du risque de décès et de récurrence de 44% (HR=0,56). Une diminution inférieure à 10% n'impacte pas sur la SG et SSP. L'apparition de nouvelles lésions ou la progression de lésions non mesurables est associée à un pronostic péjoratif plus important qu'une augmentation de la taille tumorale supérieure à 20 %. Les valeurs seuils utilisées par les critères RECIST ne sont donc pas optimales. La valeur seuil de 10% au premier changement scannographique est identique à celui des critères de Choi pour les GIST sous imatinib [89].

En 2011, *Heun* conclut que l'évaluation morphologique répétée après 12 semaines n'améliore pas la prédiction de la survie comparativement à une évaluation scannographique simple à 12 semaines [90].

d) Marqueur reproductible quelque soit le traitement

La méta-analyse de *Mansmann* valide un bénéfice sur la SG lors d'une décroissance tumorale $\geq 20\%$, distinctive à la 8^e semaine, pour tous les groupes thérapeutiques : mIROX/FUFIRI, FOLFOX 4, FOLFIRI, CAPIRI/CAPOX plus cetuximab, FOLFOX 4 plus cetuximab, FOLFIRI plus cetuximab. Celle-ci est plus prononcée lorsque le plus long diamètre initial tumoral est supérieure à 100 mm ($p < 0,01$). Pour les schémas combinés, chimiothérapies plus cetuximab, la valeur seuil distinctive est obtenue indépendamment du statut K-RAS avec respectivement : 21, 24 et 29%.

B. PRINCIPAUX ESSAIS RETROSPECTIFS PUBLIES SUR LA REPONSE TUMORALE PRECOCE

Le tableau 15 montre l'impact pronostique d'une diminution tumorale entre 10 et 20%, précoce (entre la 6^e et 12^e semaine après l'initiation de la première ligne), avec un schéma thérapeutique comprenant une chimiothérapie +/- combinée au cetuximab, indépendamment du statut KRAS et des critères RECIST/OMS dans les CCRm.

Récemment, l'analyse rétrospective sur la cohorte de l'étude PRIME montre des résultats différents. En effet, la plupart des patients KRAS sauvage traités par FOLFOX plus panitumumab ont une réponse tumorale précoce $\geq 20\%$ à 8 semaines mais celle-ci est faiblement prédictive sur la SSP à 6 mois et la SG à 2ans au niveau de la population quelque soit le bras de traitement Au niveau individuel, la réponse tumorale à 8 semaines n'est pas un bon marqueur de survie sur le long terme (marqueur influencé par les lignes thérapeutiques ultérieures) [91] .

Les essais manquent sur le rôle pronostique de la réponse tumorale précoce pour les patients avec un CCRm traités par chimiothérapie plus bevacizumab. Cette approche est abordée dans notre étude.

Tableau 15: Essais rétrospectifs publiés sur la réponse tumorale précoce.

1 ^{er} Auteur	Essais	N	Traitements- Population	Evaluation Par TDM	Cut -off	SG				SSP			
						médiane	HR	IC 95%	p	médiane	HR	IC 95%	p
De Roock 2008	Méta-analyse 4 : BABEL BOND EVEREST SALVAGE	113	Irinotécan réfractaire Cetuximab ; EGFR + (IHC) Statut KRAS	6 semaines RECIST	>9,66%	18,7 mois			*	9 mois			*
					<9,66%	7,7 mois					3 mois		
		66			KRAS sauvage 58%	>9,66%	18,7 mois			*			
					<9,66%	7,7 mois							
		42	KRAS muté 37%		>9,66%	8 mois							
					<9,66%	4,4 mois							
Piessevaux 2009	BOND	329	Cetuximab + irinotécan	6 semaines OMS†	>10%	12 mois	0,33	[0,22-0,52]	*	7,1 mois®	0,28	[0,19-0,42]	*
			Cetuximab seul		>10%				*	5,1 mois®	0,26	[0,15-0,45]	*
					<10%					1,6 mois®			
					<10%					1,4 mois®			
Piessevaux 2010 Abstract	CRYSTAL	526	KRAS sauvage	8 semaines	>20%	28,3 mois	0,64	[0,48-0,86]	*	11,8 mois	0,37	[0,25-0,52]	*
			FOLFIRI+cetuximab	†	<20%	19,6 mois					7,3 mois		
			FOLFIRI		>20%	21,2 mois	0,8	[0,62-1,05]		9,7 mois	0,69	[0,49-0,96]	*
					<20%	20,2 mois				7,7 mois			
Suzuki 2011	NORDIC VI	506	Irinotecan + 5Fu bolus ou continue	8 semaines RECIST 1.0	≥10%	25 mois	0,56	[0,33-0,95]	*	9 mois	0,56	[0,36-0,89]	*
					≥50%	35 mois	0,25	[0,13-0,49]		13,6 mois	0,35	[0,21-0,59]	
Heun 2011	N9741	1188	FOLFOX versus IFL versus IFOX	12 semaines OMS	≥65%	22,8 mois	0,68		*				
					≤25%	14,6 mois							
Mansmann 2012 Abstract	Méta-analyse 4 : FIRE-1 CIOX OPUS CRYSTAL	2199	6 schémas thérapeutiques indépendants de KRAS	Entre 7 et 9 semaines	De 16 à 29 %				*				

*Résultats significatifs au seuil de 5%. † Comité de relecture indépendant. ®TTP=temps jusqu'à progression.

III. ETUDE RETROSPECTIVE DE 101 PATIENTS.

A. MATERIELS ET METHODES

Nous avons effectué une analyse rétrospective, descriptive et mono centrée de 101 patients présentant un CCRm, traités en première ligne thérapeutique et suivis à l'Institut Cancérologique de l'ouest (ICO) à Nantes. Le recueil de données s'est échelonné sur 31 mois (soit de janvier 2008 au mois de juillet 2010 inclus).

Grâce à la base de données du Département d'Information Médicale, une cohorte initiale de 192 patients a été colligée. La population finale sélectionnée est restreinte compte tenu du manque de données scannographiques associés aux critères d'exclusion.

1. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE

Les données cliniques recueillies au diagnostic sont répertoriées dans le Tableau 16.

CRITERES D'ELIGIBILITE

- ❖ Hommes ou femmes adultes ≥ 18 ans
- ❖ Présentant un cancer colique ou rectal métastatique prouvé histologiquement (par biopsie et/ou exérèse de la tumeur primitive ou biopsie métastatique)
- ❖ Métastases jugées non résécables ou potentiellement résécables
- ❖ N'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique
- ❖ En cours de première ligne thérapeutique

CRITERES D'EXCLUSION

- ❖ Absence de lésions cibles mesurables
- ❖ Situation pseudo-adjuvante (après exérèse de métastases)
- ❖ Décès précoces (avant la première évaluation morphologique)

Tableau 16: Paramètres clinico-biologiques et morphologiques recueillis au diagnostic.

<p>CLINIQUE</p>	<p>Date du diagnostic métastatique Age au diagnostic Sexe PS % de Perte pondérale Antécédents médicaux</p>
<p>BIOLOGIE</p>	<p>Hémoglobine Leucocytes LDH Phosphatases alcalines ACE et CA19-9</p>
<p>ANATOMOPATHOLOGIE de la tumeur primitive</p>	<p>Localisation (colique ou rectale) Type histologique Degré de différenciation Atteinte ganglionnaire (ratio N+/ N totaux) Classification TNM (selon L'UICC 2002-AJCC) Statut Kras Embols lymphatiques</p>
<p>RADIOLOGIE</p>	<p>Dates des scanners (diagnostic et première évaluation) Nombre de sites métastatiques Localisation métastatique (foie, poumon, carcinose péritonéale et autres)</p>
<p>THERAPEUTIQUE LOCO-REGIONALE</p>	<p>Chimiothérapie ou Radiothérapie adjuvante Chirurgie (date, présentation tumorale : occlusion, perforation)</p>
<p>THERAPEUTIQUE METASTATIQUE</p>	<p>Chimiothérapie (type, nombre de cycles, protocole) Type de thérapie ciblée Adaptation posologique</p>

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est de valider l'impact pronostique de la réponse tumorale précoce (réponse lors de la première évaluation scannographique) en comparant la SG pour les patients répondeurs précoces et non répondeurs précoces.

Le critère de jugement principal est la **survie globale** (période entre la date du diagnostic métastatique et la date de décès). Les objectifs secondaires sont :

- ❖ la SSP (période entre la date de diagnostic métastatique jusqu'à la date de progression ou du décès d'une autre cause ou de dernière évaluation radiologique) et le taux de SSP à 6mois
- ❖ le taux de réponse objective (taux de réponse complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1).

3. STRATIFICATION DE LA COHORTE

Dans un premier temps, la population globale traitée par tout type de traitement a été analysée pour valider l'objectif de l'étude.

Secondairement, les résultats dans la population traitée par FOLFIRI plus bevacizumab (schéma de référence dans le CCRm) ont été reportés spécifiquement pour renforcer les données de la littérature concernant les patients traités avec une bi-chimiothérapie plus un anti-angiogénique.

4. L'EVALUATION THERAPEUTIQUE

La réponse tumorale a été évaluée par des tomodensitométries multi barrettes selon les critères unidimensionnels RECIST 1.1. Les scanners diagnostiques et de première évaluation (dès la 6^{ème} semaine après le début du traitement) ont été réalisés dans différentes unités d'imagerie médicale et centralisés secondairement.

Une première lecture a été effectuée puis une relecture en double aveugle par différents radiologues de l'ICO. En cas de seuil différentiel inter-observateur supérieur à 5%, la valeur retenue était celle du deuxième lecteur (radiologue).

Les changements de la taille tumorale ont été exprimés comme un changement relatif de la somme du diamètre le plus long de chaque lésion cible. Le taux de réduction tumorale (exprimé en pourcentage) est le rapport entre la somme des diamètres des lésions cibles à la première évaluation et la somme des diamètres des lésions cibles au scanner diagnostique.

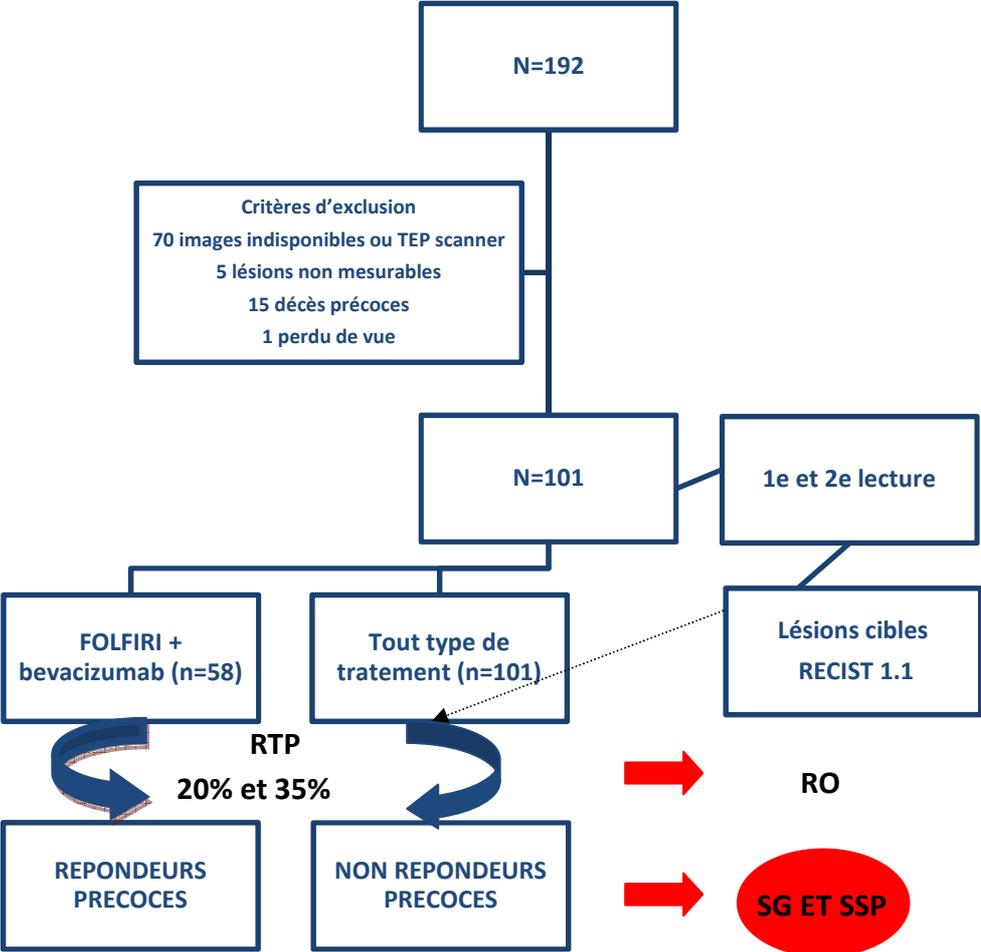


Figure 8: Design de l'étude présentée.

5. ANALYSE STATISTIQUE

a) Analyse de sensibilité pour montrer le meilleur point de discrimination

Pour identifier la meilleure valeur de diminution tumorale prédictive sur la SG entre les deux cohortes de patients (répondeurs et non répondeurs), nous avons reporté les changements de taille tumorale (exprimés en %) pour chaque patient sur une courbe en utilisant le test du Chi2. La limite optimale de diminution de taille tumorale permettant une différenciation significative entre deux groupes de patients (p inférieur à 0,05) a été calculée. La valeur maximale statistiquement significative est de -35%. (Figure 5). La SG étant notre objectif premier, nous prenons cette référence pour séparer les deux groupes de patients.

Une décroissance tumorale supérieure à 20% est majoritairement décrite et utilisée dans la revue de la littérature pour séparer les cohortes de patients en répondeurs précoces et non répondeurs. Nous prenons également cette deuxième référence pour étudier la corrélation entre la réponse précoce et la SG.

b) Estimation de la survie et quantification de l'effet de décroissance tumorale

Les courbes de SG et de SSP ont été élaborées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le test non paramétrique de log-Rank. Une valeur dont p est inférieure à 5 % indique la signification statistique.

Les hazards ratios ont été estimés en utilisant le modèle de régression semi-paramétrique de Cox, qui teste l'effet de la décroissance tumorale sur la survie.

La corrélation entre le premier changement tumoral et la réponse objective ou la stabilisation de la maladie a été évaluée en utilisant un test de chi2.

Une analyse univariée pour la SG a été réalisée, basée sur la méthode de Kaplan-Meier et le test de log-Rank. Une analyse multivariée a été élaborée selon le modèle de Cox pour valider un score pronostique à partir de facteurs indépendants.

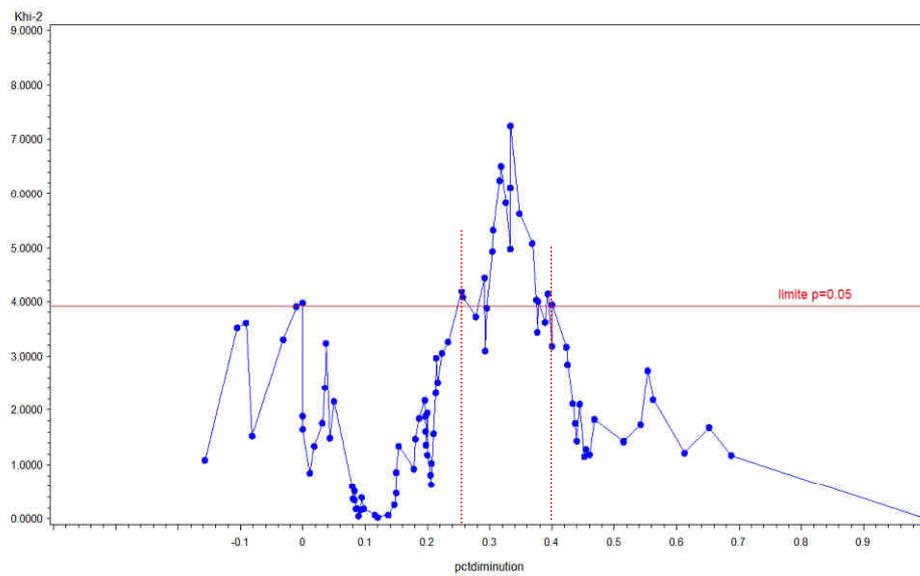


Figure 9: Analyse de sensibilité : seuil optimal de réduction tumorale significatif entre deux groupes de patients. Chaque point représente le pourcentage de diminution de taille tumorale pour chaque patient.

B. RESULTATS

1. DONNEES DE LA COHORTE

Au total 101 patients ont été éligibles pour l'analyse du changement tumoral à la première évaluation scannographique après exclusion de 91 patients caractérisés par :

- ❖ lésions non mesurables au diagnostic (n=5): carcinose péritonéale, pleurésie ou lymphangite
- ❖ décès précoces (n= 15)
- ❖ perdu de vu (n=1)
- ❖ images métaboliques exclusives (TEP scanner) ou images scannographiques non disponibles (n=70).

L'évaluation morphologique s'est effectuée majoritairement entre la 7^e et 9^e semaine après le scanner initial (exceptions jusqu'à la 12^e semaine).

Les 16 schémas thérapeutiques utilisés sont indiqués dans le Tableau 17.

La majorité des patients de l'étude (47,5%) a été traitée selon le schéma à base d'irinotecan plus bevacizumab. Certaines thérapeutiques ont été prescrites dans des contextes spécifiques : cetuximab en monothérapie (patient de 75 ans, tumeur colique KRAS non muté), panitumumab (patient de 85 ans tumeur colique avec statut KRAS inconnu). Trois protocoles ont été identifiés : FUTURE (UFOX plus cetuximab) ; AMG 364 (FOLFOX 4 plus panitumumab) ; BIBF 1120 (FOLFOX plus bevacizumab ou BIBF).

Le profil des patients de cette étude est résumé dans le Tableau 18.

Tableau 17: Schémas thérapeutiques de l'étude.

	BEVACIZUMAB	CETUXIMAB	PANITUMUMAB	BIBF 1120	Pas de thérapie ciblée	TOTAL
FOLFIRI	48				2	50
FOLFOX	6	5	1	6	10	28
XELIRI	1					1
XELOX	1				12	13
UFOX		4				4
XELODA					1	1
LV5FU	1				1	2
Pas de chimiothérapie		1	1			2
TOTAL	57	10	2	6	26	101

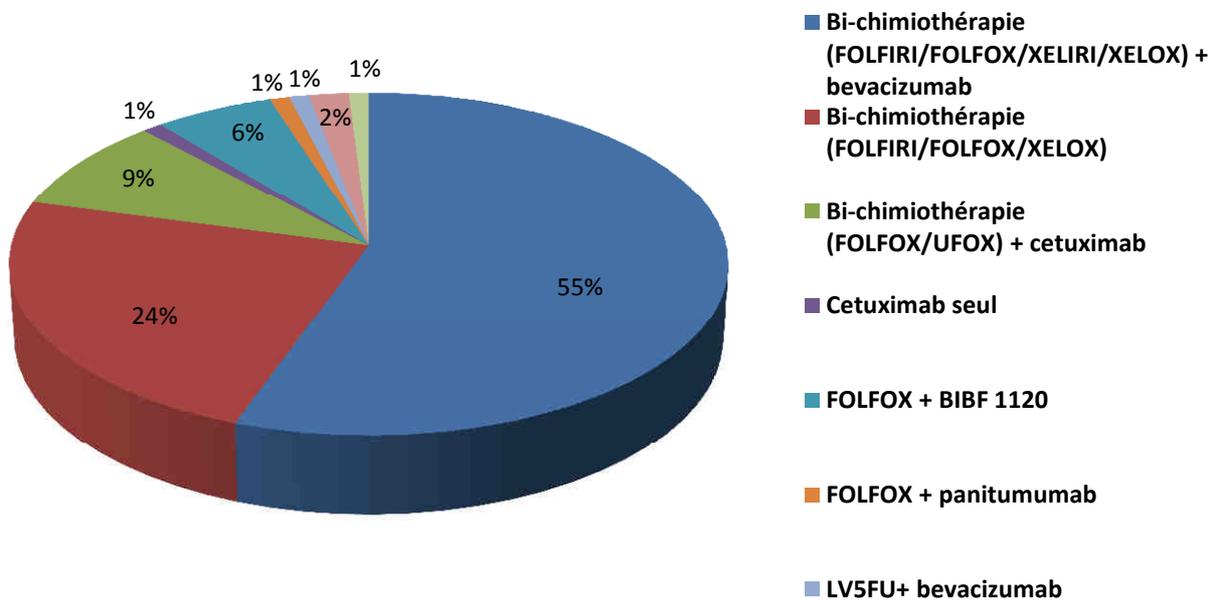


Figure 10: Répartition de la population en fonction des schémas thérapeutiques.

Tableau 8: Caractéristiques anatomo-cliniques des patients au diagnostic.

Population traitée par :	Tout type de traitement		FOLFIRI + Bevacizumab	
Nombre de patients	101		48	
Age (années)	62 (22-86)		62 (36-79)	
Médian (rang)	55	54%	21	44%
< 65ans	46	46%	27	56%
≥ 65ans				
Sexe	61		30	
M	40	40%	18	38%
F				
PS	59		30	
0	40	40%	17	35%
1	1	1%	0	0%
≥ 2	1	1%	1	2%
inconnu				
Score de Köhne	67		29	
Bas risque	29	29%	16	33%
Risque Intermédiaire	2	20%	1	2%
Haut risque	3	3%	2	4%
Indéterminé				
Site du primitif	68		40	
Côlon	33	33%	8	17%
Rectum				
Nombre site métastatique	67		28	
1	28	28%	17	35%
2	6	6%	3	6%
≥ 3				
Types de métastases	82		42	
Foie	30	30%	15	31%
Poumon	12	12%	5	10%
Carcinose péritonéale	19	19%	9	19%
Autres	15	15%	12	25%
Foie + poumon	8	8%	7	15%
Foie + autres				
Apparition des métastases	34		15	
Métachrone (M0 ou Mx)	67	66%	33	69%
Synchrone				
Traitement adjuvant	9		5	
FOLFOX ou XELOX	1		0	
FOLFIRI	6		0	
Fluoropyrimidine (capecitabine)				
Statut KRAS	49		23	
Sauvage	29	29%	18	28%
Muté	23	23%	7	15%
Inconnu				

Les principales caractéristiques des deux populations sont les suivantes :

- ❖ les hommes sont 1,5 fois plus représentés que les femmes
- ❖ la majorité des patients sont en bon état général : 60% de PS à 0 et 40% de PS à 1
- ❖ le facteur clinico-biologique de bon pronostic prédomine (Score de Köhne de bas risque)
- ❖ les tumeurs primitives coliques sont deux fois plus nombreuses dans la population globale que les tumeurs rectales
- ❖ moins de 5% des tumeurs ont plus de 3 sites métastatiques
- ❖ les principaux sites métastatiques sont le foie et le poumon
- ❖ 60% des métastases sont d'apparition synchrone
- ❖ 35% en moyenne des tumeurs sont KRAS muté et 47% KRAS sauvage (le reste est non connu).

Les deux populations sont homogènes avec une seule différence objectivée : les patients de plus de 65 ans sont majoritaires dans la population traitée par FOLFIRI plus bevacizumab contrairement à la population globale.

6. POPULATION GLOBALE TRAITEE PAR TOUT TYPE DE TRAITEMENT

a) Données de survie et de réponse objective

Pour les 101 patients traités par les différents schémas thérapeutiques :

- ❖ la médiane de SG est de 2,68 années soit 32 mois.
- ❖ la médiane de SSP est de 12 mois.
- ❖ quatre patients ont été opérés secondairement de leurs métastases devenues résécables.
- ❖ le taux de réponse objective (RO) est de 35,6%

Figure 11: Courbe de SURVIE GLOBALE.

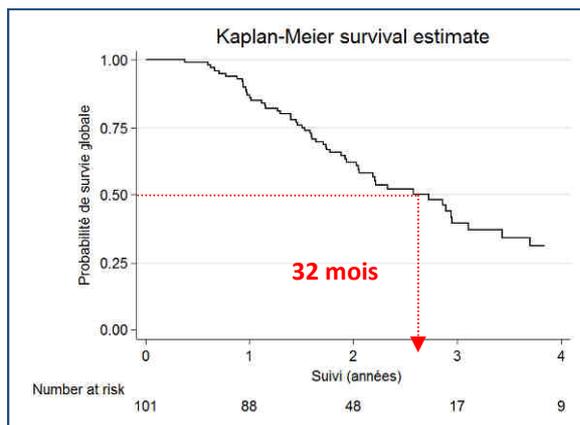


Figure 12: Courbe de SURVIE SANS PROGRESSION.

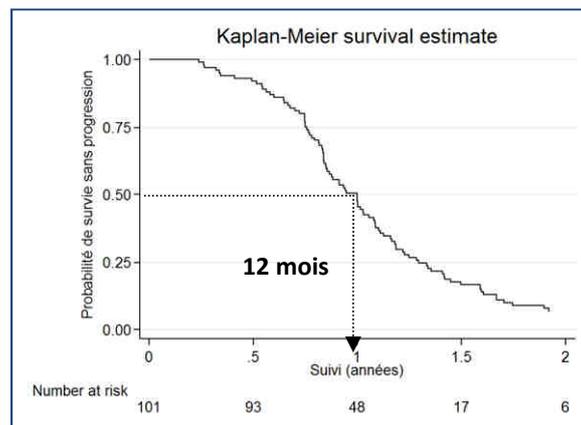


Tableau 19: Taux de réponse selon le statut tumoral RECIST 1.1 à la première évaluation morphologique.

Population traitée par tout type de traitement (N=101)	N	Taux en %
RO (RC+RP)	36	35,6
R. Complète	2	2
R.Partielle	34	33,6
R. Stable	59	58,4
Progression	6	6

b) Données de survie en fonction de la réponse tumorale précoce

L'impact d'une décroissance précoce des lésions cibles tumorales sur la SG et la SSP, pour la population traitée par les différents schémas thérapeutiques, est reporté dans le Tableau 20.

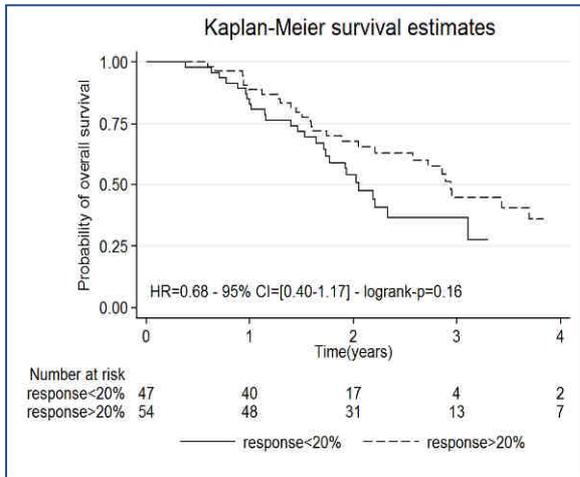
Tableau 20: SG et SSP en fonction de la décroissance tumorale (valeurs seuils de 20% et de 35%).

POPULATION GLOBALE (N=101)	Décroissance tumorale		p	HR IC 95%	Décroissance tumorale		p	HR IC 95%
	< 20%	≥ 20%			< 35%	≥ 35%		
Objectif principal								
SG médiane	25 mois	34 mois	0,16	0,68 [0,40-1,17]	25 mois	44 mois	0,021	0,47 [0,25-0,91]
Objectifs secondaires								
SSP médiane	10,5 mois	12,5 mois	0,13	0,73 [0,49-1,10]	10 mois	13,5 mois	0,09	0,68 [0,43-1,06]
Taux de SSP à 6 mois	38,6% n=39	53,5% n=54			64,3% n=65	27,7% n=28		
Proportion de patients avec une RO (RC+RP)	0	100% n=36			25% n=9	75% n=27		

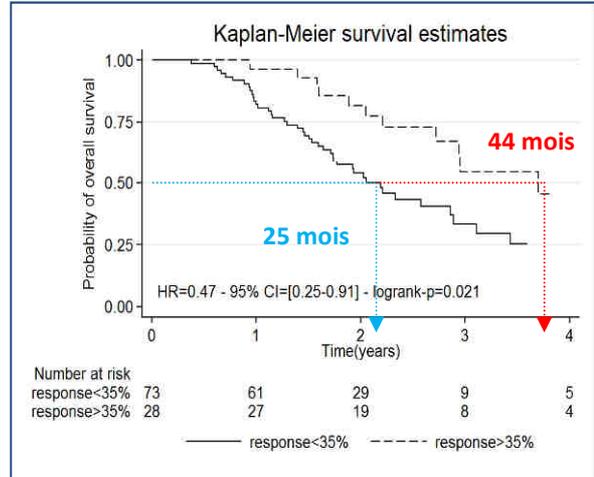
Seuls les répondeurs précoces avec une diminution tumorale supérieure à 35% présentent un bénéfice significatif net en SG ($p=0,021$) : médiane de 44 mois versus 25 mois, avec une diminution de risque de décès de 53% (HR=0,47 ; IC95% [0,25-0,91]). La majorité des patients (53,3%) avec une réponse tumorale précoce $\geq 20\%$ n'ont pas de rechute ou de décès dans les 6 mois. Il n'y a pas de bénéfice en SSP quelque soit le taux de décroissance tumorale. Pour les patients avec une réponse tumorale précoce $\geq 35\%$, une tendance à la significativité est objectivée ($p=0,09$) avec une SSP médiane de 13 mois. Le manque de puissance de l'étude peut expliquer la non significativité complète.

Une réponse tumorale précoce $\geq 20\%$ a été constatée chez tous les patients présentant une réponse objective selon les critères RECIST 1.1.

Figure 13: SURVIE GLOBALE de la population traitée par tout type de traitement en fonction du seuil de décroissance tumorale.

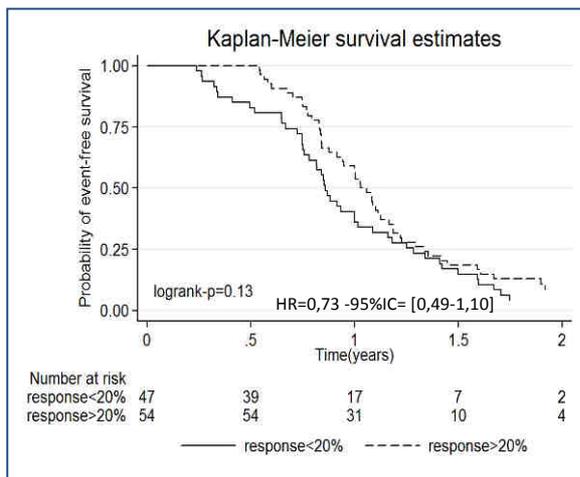


Seuil de 20%

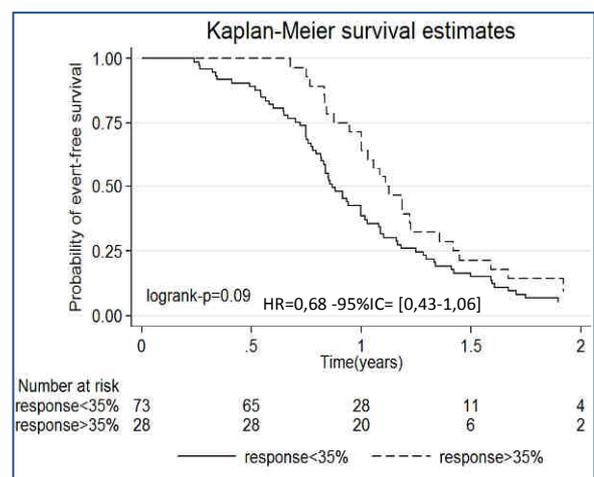


Seuil de 35%

Figure 14: SURVIE SANS PROGRESSION de la population traitée par tout type de traitement en fonction du seuil de décroissance tumorale.

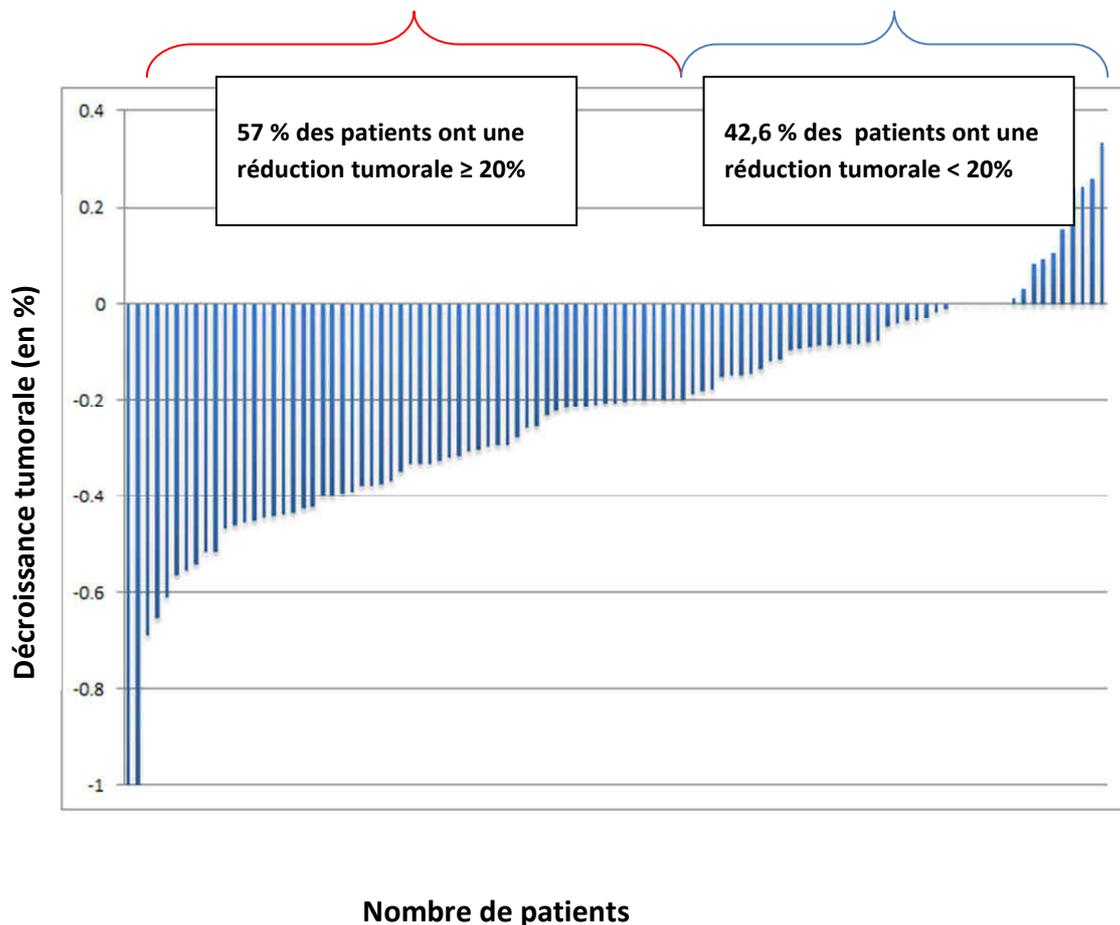


Seuil de 20%



Seuil de 35%

Figure 15 : Graphique de type « Waterplot » pour la population traitée par tout type de traitement.



En conclusion, une réponse tumorale précoce est observée chez 58 des 101 patients (57%) traités par tout type de traitement mais celle-ci n'impacte sur la survie qu'au-dessus de 35% de décroissance tumorale (Tableau 20).

7. POPULATION TRAITEE PAR FOLFIRI+ BEVACIZUMAB

a) Données de survie et de réponse objective

Pour les 48 patients traités par le schéma FOLFIRI plus bevacizumab :

- ❖ la médiane de SG est de 34 mois
- ❖ la médiane de SSP est de 12,5 mois
- ❖ le taux de réponse objective est de 37,5%.

Figure 16 : Courbe de SURVIE GLOBALE.

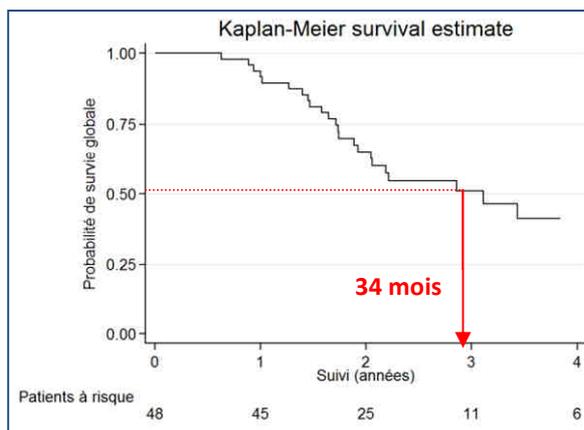


Figure 17: Courbe de SURVIE SANS PROGRESSION.

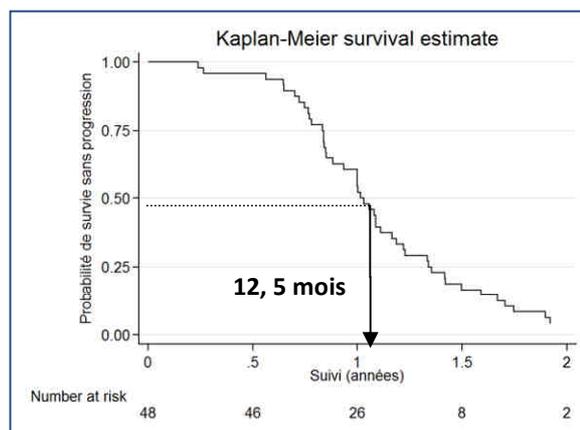


Tableau 21: Statut tumoral à la première évaluation morphologique selon les critères RECIST 1.1 dans la population traitée par FOLFIRI+ bevacizumab.

Population traitée par FOLFIRI+Bevacizumab (N=48)	N	Taux en %
RO (RC+RP)	18	37,5
R.complète	2	4
R.partielle	16	33
R.stable	27	56
Progression	3	6

b) Données de survie en fonction de la réponse tumorale précoce

Tableau 22: SG et SSP en fonction de la décroissance tumorale (valeur seuil de 20%).

POPULATION traitée par FOLFIRI+ Bevacizumab (N=48).	% de décroissance tumorale		Valeur de p	HR	IC 95%
	<20%	≥20%			
<i>Objectif principal</i>					
SG médiane	22 mois	Non atteinte	0,017	0,36	[0,16-0,84]
<i>Objectifs secondaires</i>					
SSP médiane	10 mois	14 mois	0,18	0,67	[0,37-1,21]
Taux de SSP à 6 mois en %	40%	56%			
Proportion de patients avec une RO : RC+RP	0	100% n=18			

Une réponse tumorale précoce est constatée chez 27 des 48 patients (56%) analysés et chez 100% des 18 patients avec réponse objective selon RECIST 1.1. Les répondeurs précoces du groupe FOLFIRI plus bevacizumab ont une augmentation significative de la SG médiane avec une diminution du risque de décès de 64% (HR=0,36 ; IC95% [0,16-0,84]) dès 20% de réduction tumorale. La médiane de SG est prolongée et non atteinte. La médiane de SSP est de 14 mois versus 10 mois pour les répondeurs et non-répondeurs précoces, respectivement (la significativité statistique n'est pas atteinte). 56% des patients n'ont pas de récurrence de la maladie à 6 mois.

Figure 18: Courbe de SURVIE GLOBALE de la population traitée par FOLFIRI + bevacizumab pour une réponse tumorale $\geq 20\%$.

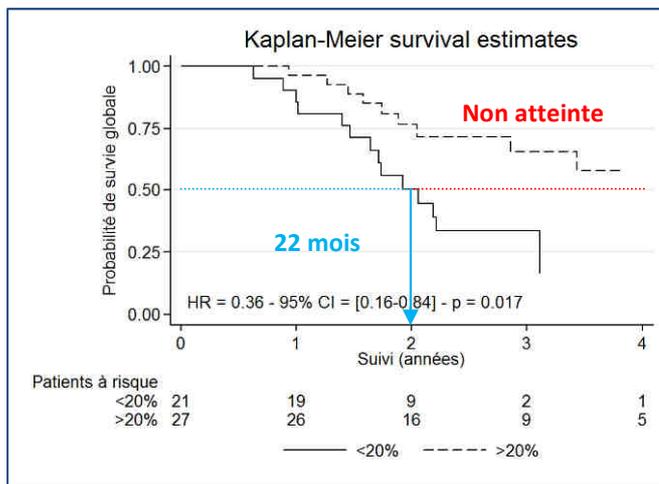


Figure 19 : Courbe de SURVIE SANS PROGRESSION de la population traitée par FOLFIRI + Bevacizumab pour une réponse tumorale $\geq 20\%$.

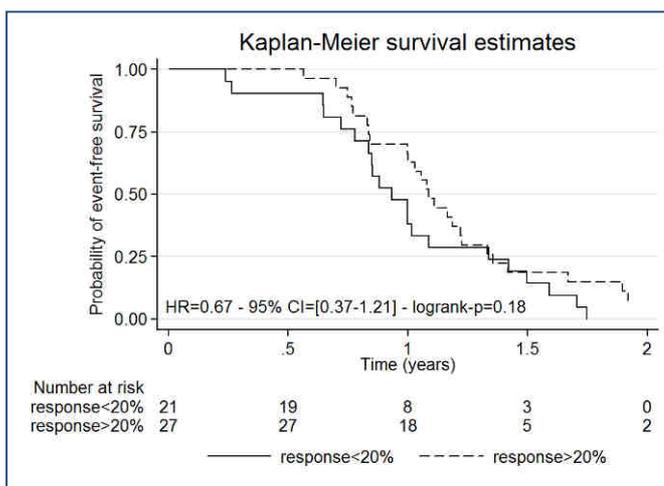
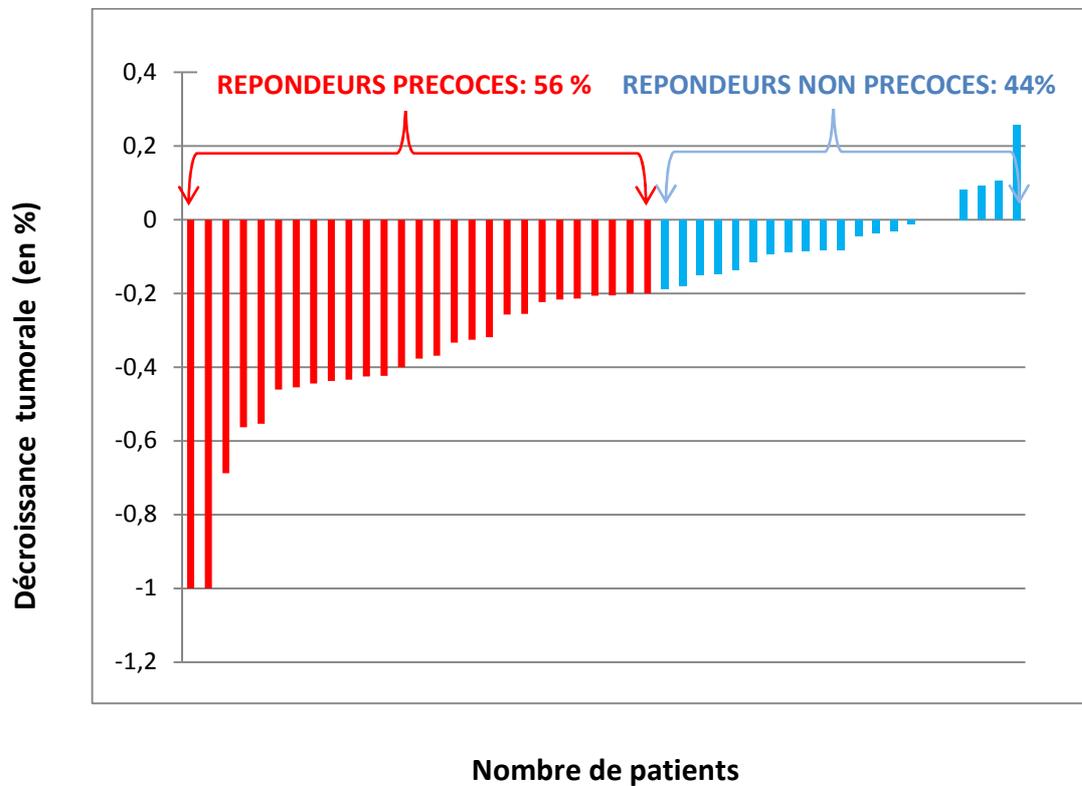


Figure 20: Graphique de type « Waterplot » pour la population traitée par FOLFIRI+bevacizumab.



En conclusion, une réponse tumorale précoce $\geq 20\%$ permet une séparation significative entre les patients répondeurs et non répondeurs dans la population traitée par FOLFIRI plus bevacizumab. Sur 48 patients, 27 soit 56% ont une réponse tumorale précoce avec un impact pronostique favorable ($p = 0,017$) et une diminution du risque de décès de 64% ($HR=0,36$; $IC95\% [0,16-0,84]$).

c) Facteurs pronostiques pour la population traitée par FOLFIRI + bevacizumab

I. ANALYSE UNIVARIEE

L'analyse univariée a été réalisée en utilisant un modèle de Cox incluant la réponse tumorale précoce, l'âge, le sexe, le score pronostique de Köhne, le site tumoral primitif et la réponse selon RECIST 1.1. Trois variables indépendantes sont statistiquement significatives ($p < 0,05$) sur la SG (Tableau 23) en analyse univariée:

- ❖ une décroissance tumorale supérieure ou égale à 20%
- ❖ le sexe masculin
- ❖ et la réponse complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1.

Tableau 23: Variables indépendantes pronostiques en analyse uni et multivariée.

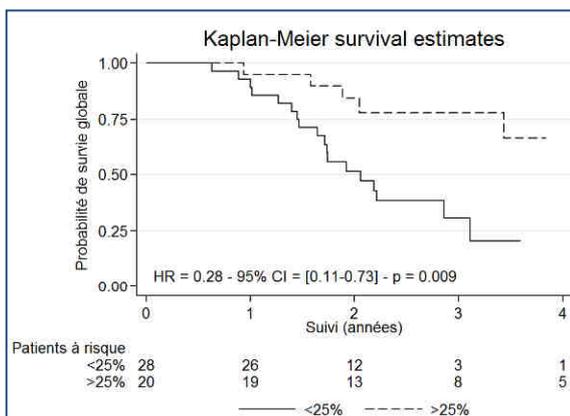
Variables prédictives pronostiques	Analyse Univariée			Analyse Multivariée		
	HR	IC 95%	Valeur de p	HR	IC 95%	Valeur de p
Réponse tumorale: $\geq 20\%$ vs $<20\%$	0.36	[0.16-0.84]	0.017	-		
Réponse tumorale: $\geq 25\%$ vs $<25\%$	0.28	[0.11-0.73]	0.009	0.29	[0.11-0.80]	0.017
Réponse tumorale : $\geq 35\%$ vs $<35\%$	0.28	[0.10-0.83]	0.022	-	-	
Age	0.996	[0.955-1.039]	0.847	-	-	
Sexe M vs F	0.22	[0.09-0.51]	0,001	0.22	[0.09-0.54]	0,001
Score de Kohne 2-3 vs 1	1.69	[0.73-3.88]	0.218	-	-	
Site primitif : colon vs rectum	0.96	[0.33-2.80]	0.934	-	-	
Réponse RECIST: SD-PD vs CR-PR	3.68	[1.35-10.09]	0.011	-	-	

I. ANALYSE MULTIVARIEE

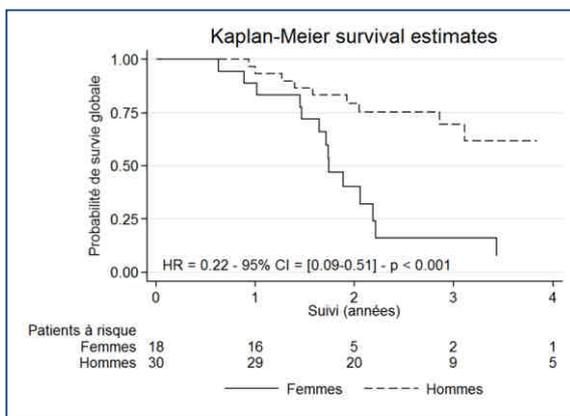
En analyse multivariée, seules les « réponses $\geq 25\%$ » et « sexe masculin » restent des facteurs pronostiques indépendants de bon pronostic pour la SG (Tableau 9).

Les facteurs pronostiques péjoratifs indépendants sont le sexe féminin et la réponse précoce inférieure à 25%.

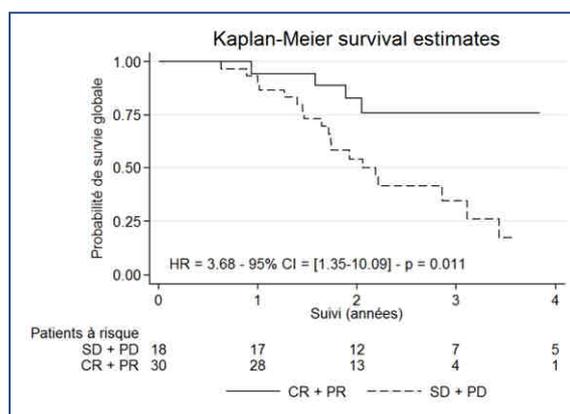
Figure 21 : Courbes de survie selon les facteurs pronostiques indépendants.



**Selon la REPONSE
TUMORALE
PRECOCE de 25%**



**Selon le
SEXE**



**Selon les critères
RECIST 1.1**

II. SCORE PRONOSTIQUE

Après vérification des hasards proportionnels, un modèle pronostique est élaboré afin de définir des groupes de patients de bon ou mauvais pronostic.

Tableau 10: Test des hasards proportionnels

	rho	chi2	df	Prob >chi2
Réponse <25%	-0.03032	0.02	1	0.8757 → OK
Sexe M	-0.26109	2.09	1	0.1485 → OK
Test global		2.10	2	0.3502 → OK

Le score de risque pour la SG est obtenu en additionnant les deux facteurs de mauvais pronostic pour chaque patient en analyse multivariée : « Réponse <25% » et « sexe féminin ».

Le score obtenu est défini par :
Score SG = Réponse <25% (=1) + sexe féminin (=1).

Tableau 11: Score de risque en fonction des facteurs de mauvais pronostic présents. Le score peut aller de 0 à 2.

Score SG	Fréquence	%
0	16	33.33
1	18	37.50
2	14	29.17
Total patients	48	100

Les courbes de survie entre le groupe à bas risque (aucun facteur de risque : 0 FDR) et à risque intermédiaire (1FDR) ne peuvent être dissociées statistiquement (Figure 11). Un modèle a été donc élaboré avec deux groupes à risque : bas risque (0 ou 1 FDR) et haut risque (2 FDR).

Figure 22: Courbes de SG en fonction des trois groupes à risque.

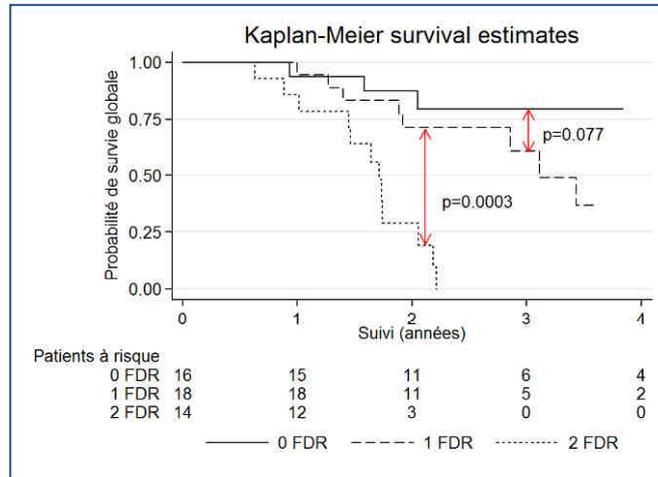
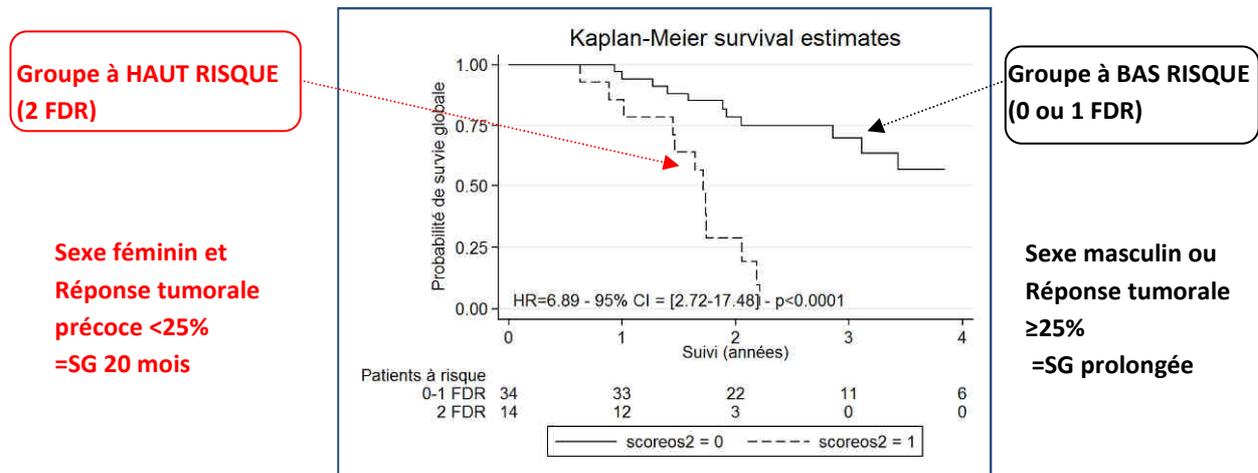


Figure 23: Courbes de SG en fonction des deux groupes à risque.



En conclusion, les femmes avec un CCRm traités par FOLFIRI plus bevacizumab et présentant une réponse tumorale précoce inférieure à 25%, ont un plus mauvais pronostic en analyse multivariée ($p < 0,0001$). La médiane de SG dans ce groupe à haut risque est de 20 mois.

IV. DISCUSSION

A. SYNTHÈSE

L'étude présentée met en évidence un impact pronostique net de la réponse tumorale précoce pour les CCR en première ligne métastatique quelque-soit le schéma thérapeutique utilisé. Elle valide le rôle pronostique de la réponse précoce avec un schéma thérapeutique associant une chimiothérapie plus un anti-angiogénique.

Il existe deux groupes distincts dans la population de patients présentant un CCRm. Ceux répondant précocement au traitement ont un meilleur pronostic. Après un suivi médian de 3 ans, la médiane de SG dans le groupe des répondeurs précoces (n =27) est non atteinte versus 22 mois chez les non répondeurs pour la population traitée par FOLFIRI plus bevacizumab (n=48). La réponse précoce est une des deux variables significatives en analyse uni et multivariée pour la SG.

Ces résultats s'inscrivent dans la lignée des essais rétrospectifs antérieurement publiés (Tableau 15). Une étude récente de *Boige et al.* [13] retrouve des résultats comparables lors de l'analyse rétrospective de la cohorte de l'essai de phase II ACCORD 13. Elle montre l'impact pronostique de la réponse tumorale précoce avec un schéma thérapeutique par XELIRI OU FOLFIRI plus bevacizumab (Tableau 24).

Tableau 24: Analyse rétrospective de l'essai ACCORD 13 étudiant la réponse tumorale précoce dans une population traitée par irinotécan plus bevacizumab [13].

1er Auteur	Traitements	N	Cut-off	SG			SSP		
				médiane	HR	IC 95%	médiane	HR	IC 95%
Boige 2012 Abstract	FOLFIRI/XELIRI +bevacizumab Evaluation TDM à 8 semaines	145	≥20% <20%	33 mois 22 mois	0,59 *	[0,36-0,97]	10 mois 9 mois	0,84*	[0,59-1,20]

*Résultats significatifs (valeur seuil de 5%)

B. APPORTS ET LIMITES DE L'ETUDE

La population globale traitée par différents schémas thérapeutiques est caractérisée par un âge médian de 62 ans, 61% d'hommes et 98% des patients avec un bon état général (PS \leq 1). Ces résultats cliniques sont homogènes par comparaison aux caractéristiques des 329 patients de l'étude de *Piessevaux* (essai BOND), de *Suzuki* et de la cohorte de 1 188 patients de l'étude de *Heun*.

La prédominance de tumeur colique dans la cohorte (84% dans la population traitée par FOLFIRI plus bevacizumab est retrouvée également dans l'abstract de *Boige* avec 79% de site primitif colique dans la population traitée par FOLFIRI plus bevacizumab. La majorité de nos patients (plus de 60%) ont un seul site métastatique envahi, 81% d'atteinte hépatique dont 23% concomitante avec d'autres sites métastatiques et des métastases essentiellement synchrones. Ces résultats diffèrent des études de *Suzuki* et de *Boige* où plus de la moitié des patients ont plus de deux sites atteints avec 40% seulement de lésions hépatiques. *Suzuki* retrouve seulement 16% de métastases pulmonaires contre 30% dans l'étude présentée. La population de notre étude semble de meilleur pronostic par ces caractéristiques tumorales.

Dans la population étudiée, la médiane de SG est élevée supérieure à 30 mois comparée aux résultats des essais référents (Tableau 13). La médiane de SG est supérieure de 10 mois par comparaison à la médiane SG de la cohorte de l'essai ACCORD 13 traitée par un schéma comparable FOLFIRI plus bevacizumab. La population étudiée présente des facteurs clinico-biologiques pronostiques favorables avec des scores de Köhne majoritairement à bas risque et peu de sites métastatiques au diagnostic.

Tableau 25: Résumé comparatif des données de SG et SSP.

	Traitements	SG médiane	SSP médiane	Taux de RO
Etude présentée	FOLFIRI+ bevacizumab	34 mois	14,8 mois	37,5 %
	Tout traitement	32 mois	14,7 mois	35,6 %
Ichante (ACCORD13)	FOLFIRI+bevacizumab vs	23 mois	9 mois	63%
	XELIRI + bevacizumab	23 mois	9 mois	62%
Suzuki (NORDIC VI)	FLIRI vs	19 mois	9 mois	49 %
	Lv5FU2-IRI	19 mois	9 mois	35 %
Piessevaux (BOND)	Cetuximab vs	6,9 mois	1,5 mois	10,8 %
	Cetuximab + irinotécan	8,6 mois	4,1 mois	22,9 %

Le taux de réponse objective n'est pas optimal dans cette étude. Un nombre important de patients étudiés (58,4%) ont une maladie classée stable selon les critères RECIST 1.1 à la première évaluation morphologique. Ces patients ne sont pas intégrés dans le calcul du taux de réponse objective. Le nombre de patients, classés stables morphologiquement, est très inférieur dans les autres études (22% dans l'étude de *Boige* où le taux de réponse partielle atteint 58% versus 33% dans l'étude présentée). Le taux de réponse objective correspond plus aux résultats de l'essai de *De Roock* (40% chez les patients dont la tumeur est KRAS sauvage) [6]. L'évaluation précoce basée sur le pourcentage de décroissance tumorale au-dessus d'un seuil permet de mieux prendre en compte ces patients classés stables (et non répondeurs selon RECIST 1.1.) en les identifiant comme répondeurs à long terme.

La réponse tumorale précoce permet d'identifier un sous-groupe de patients avec une SG augmentée, en dépit de l'absence d'effet sur la SSP. Les répondeurs précoces dans la population globale, définis par une valeur de décroissance tumorale $\geq 35\%$ (correspondant à une réponse objective selon RECIST) atteignent des médianes de SG prolongées jusqu'à 44 mois. Les résultats sont équivalents dans la population traitée par FOLFIRI plus bevacizumab avec une diminution du risque de décès de 64% (HR=0,36 ; IC95% [0,16-0,84]) dès 20% de réponse tumorale. La faible puissance de l'étude peut limiter la significativité pronostique d'une décroissance tumorale dès 20% dans la population globale et l'interprétation des SSP dans les deux populations. L'effet de la réponse tumorale précoce sur la SSP est également non significatif dans l'abstract de *Boige*.

L'objectif de notre étude est donc atteint avec des résultats supérieurs sur la SG comparés à la littérature: *Boige* objective une diminution moindre du risque de décès de 41% (HR=0,59 ; p=0,04) avec une SG médiane de 33 mois lors du même schéma thérapeutique par FOLFIRI ou XELIRI plus bevacizumab dès 20% de décroissance tumorale. De même, *Piessevaux* montre une médiane de SG inférieure de 28,3 mois avec le schéma FOLFIRI plus cetuximab (valeur seuil de 20% identique). La médiane de SG s'élève avec le pourcentage de décroissance tumorale: ainsi la SG atteint 35 mois avec une diminution de taille tumorale maximale $\geq 50\%$ selon Suzuki (population traitée par bi-chimiothérapie seule: irinotecan plus 5FUbolus ou continu).

Les résultats de l'analyse multivariée de cette étude diffèrent des autres essais (Tableau 14): le sexe n'est présent dans aucune étude comme variable prédictive pronostique (notamment dans l'étude *De Roock* où la répartition d'hommes et femmes est identique: respectivement 61,9% et 38,1%). La variable « réponse tumorale précoce » est retrouvée dans tous les essais en tant que facteur prédictif de SG.

Tableau 26: Variables prédictives sur la SG et SSP en analyse multivariée dans la littérature.

Analyse multivariée	Variables indépendantes prédictives sur la SG	HR	Variables indépendantes prédictives sur la SSP	HR
Etude présentée	Sexe masculin	0,22	Score de Köhne 1 vs 2/3	2,16
	Décroissance tumorale $\geq 25\%$	0,29	RECIST 1.1: PD vs SD/RP/RC	7,31
Piessevaux (BOND)	PS	0,42	Schémas TTT antérieurs	0,74
	Toxicité cutanée	0,21	Toxicité cutanée	0,22
	Décroissance tumorale $\geq 10\%$	0,66	Décroissance tumorale	0,66
			Bras de traitement	0,50
De Roock	Toxicité cutanée	0,59	Toxicité cutanée	0,69
	Décroissance tumorale $>9,66\%$	2,39	Décroissance tumorale $>9,66\%$	2,39
Boige	Décroissance tumorale $\geq 20\%$	0,54	Score de Köhne : 2 vs 1	0,45
			3 vs 1	0,41

Cette étude rétrospective entraîne un biais de recueil de données et de sélection. La faible puissance de l'étude avec seulement 101 patients évaluables limite l'interprétation statistique. De plus, la mesure des cibles scannographiques par différents observateurs entraîne des biais d'évaluation.

Comme l'objective *J.Y.Douillard* dans l'analyse rétrospective de l'étude PRIME [91], seule une corrélation statistique franche entre la réponse tumorale précoce et la SG permet d'identifier la réponse tumorale précoce comme marqueur de survie. Le calcul du coefficient de corrélation phi n'a pas été analysé dans l'étude présentée.

C. PERSPECTIVES

La recherche de la prédiction de réponse optimale dans le cancer mène à une approche personnalisée.

Le traitement individualisé optimal nécessite la combinaison d'un marqueur moléculaire pronostique pré-thérapeutique et d'un marqueur de réponse tumorale précoce après 6 semaines de traitement (marqueur de deuxième intention) en intégrant les marqueurs prédictifs pour guider le schéma thérapeutique initial. Ce marqueur de deuxième intention garde une place privilégiée dans les tumeurs sans matériel moléculaire ou sans connaissance du statut KRAS. Cette stratégie peut supposer la réalisation d'une escalade thérapeutique précoce ou une modification du schéma thérapeutique initial en cas de non contrôle tumoral.

Un problème clinique majeur pour l'utilisation de thérapies ciblées est de déterminer leur activité par l'utilisation des méthodes d'évaluation morphologiques standards (critères RECIST). Les évaluations scannographiques sont limitées et doivent être combinées avec des techniques d'imagerie fonctionnelle. Ces techniques sont progressivement intégrées dans la nouvelle génération d'essais cliniques et dans la pratique [92]. Certains auteurs évoquent des méthodes de mesures volumétriques tumorales [93]. La comparaison entre deux cytotoxiques combinés avec des thérapies ciblées pourrait être obtenue plus rapidement par analyse de la première réponse tumorale, basée sur l'étude de la perfusion ou mesure volumétrique, qu'en attendant le maximum de réponse selon l'évaluation scannographique standard RECIST.

Pour être utilisée en pratique clinique en tant que marqueur prédictif de survie, la réponse tumorale doit être validée dans des essais prospectifs randomisés et confirmés sur une large cohorte.

CONCLUSION

Le développement de marqueurs d'efficacité thérapeutique et pronostiques dans le CCRm est en cours d'évolution. La mutation du statut KRAS est connue pour être prédictive de non réponse aux anti-EGFR mais son statut ne préjuge pas de la survie. Les caractéristiques des métastases pendant le traitement sont le témoin de l'agressivité tumorale. La valeur prédictive d'une diminution de taille précoce des lésions cibles métastatiques est associée indépendamment à une survie prolongée. La réponse tumorale précoce constitue un nouveau facteur prédictif de survie per-thérapeutique pour les CCRm.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Les données Institut National du Cancer : Epidémiologie du cancer colorectal en 2011».
- [2] K. Chevreur, « Colorectal cancer in France », *Eur J Health Econ*, vol. 10 Suppl 1, p. S15-20, janv. 2010.
- [3] B. Chibaudel, C. Tournigand, T. André, et A. de Gramont, « Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer », *Ther Adv Med Oncol*, vol. 4, n^o. 2, p. 75-89, mars 2012.
- [4] M. Chirica, M. Leconte, O. Oberlin, et B. Dousset, « Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques », *La Presse Médicale*, vol. 41, n^o. 1, p. 58-67, janv. 2012.
- [5] H. Piessevaux, M. Buyse, W. De Roock, H. Prenen, M. Schlichting, E. Van Cutsem, et S. Tejpar, « Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial) », *Annals of Oncology*, vol. 20, n^o. 8, p. 1375 -1382, 2009.
- [6] W. De Roock, H. Piessevaux, J. De Schutter, M. Janssens, G. De Hertogh, N. Personeni, B. Biesmans, J.-L. Van Laethem, M. Peeters, Y. Humblet, E. Van Cutsem, et S. Tejpar, « KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab », *Ann. Oncol.*, vol. 19, n^o. 3, p. 508-515, mars 2008.
- [7] J. Douillard, D. Cunningham, A. Roth, M. Navarro, R. James, P. Karasek, P. Jandik, T. Iveson, J. Carmichael, M. Alakl, G. Gruia, L. Awad, et P. Rougier, « Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial », *The Lancet*, vol. 355, n^o. 9209, p. 1041-1047, mars 2000.

- [8] C. Tournigand, T. André, E. Achille, G. Lledo, M. Flesh, D. Mery-Mignard, E. Quinaux, C. Couteau, M. Buyse, G. Ganem, B. Landi, P. Colin, C. Louvet, et A. de Gramont, « FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, n^o. 2, p. 229-237, janv. 2004.
- [9] C. S. Fuchs, J. Marshall, E. Mitchell, R. Wierzbicki, V. Ganju, M. Jeffery, J. Schulz, D. Richards, R. Soufi-Mahjoubi, B. Wang, et J. Barrueco, « Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, n^o. 30, p. 4779-4786, oct. 2007.
- [10] A. De Gramont, A. Figer, M. Seymour, M. Homerin, A. Hmissi, J. Cassidy, C. Boni, H. Cortes-Funes, A. Cervantes, G. Freyer, D. Papamichael, N. Le Bail, C. Louvet, D. Hendler, F. De Braud, C. Wilson, F. Morvan, et A. Bonetti, « Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer », *JCO*, vol. 18, n^o. 16, p. 2938-2947, août 2000.
- [11] G. K. Reddy, A. D. Gibson, et N. Price, « Evolution of FOLFOX regimens in the treatment of advanced colorectal cancer », *Clin Colorectal Cancer*, vol. 4, n^o. 5, p. 296-299, janv. 2005.
- [12] R. M. Goldberg, « Therapy for metastatic colorectal cancer », *Oncologist*, vol. 11, n^o. 9, p. 981-987, oct. 2006.
- [13] E. Díaz-Rubio, J. Tabernero, A. Gómez-España, B. Massutí, J. Sastre, M. Chaves, A. Abad, A. Carrato, B. Queralt, J. J. Reina, J. Maurel, E. González-Flores, J. Aparicio, F. Rivera, F. Losa, et E. Aranda, « Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, n^o. 27, p. 4224-4230, sept. 2007.
- [14] J. Cassidy, S. Clarke, E. Díaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T.-S. Yang, F. Rivera, F. Couture, F. Sirzén, et L. Saltz, « 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.*, vol. 26, n° 12, p. 2006-2012, avr. 2008.

- [15] S. Kopetz, G. J. Chang, M. J. Overman, C. Eng, D. J. Sargent, D. W. Larson, A. Grothey, J.-N. Vauthey, D. M. Nagorney, et R. R. McWilliams, « Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, n° 22, p. 3677-3683, mai 2009.
- [16] A. Grothey, D. Sargent, R. M. Goldberg, et H.-J. Schmoll, « Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer Improves With the Availability of Fluorouracil-Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin in the Course of Treatment », *JCO*, vol. 22, n° 7, p. 1209-1214, janv. 2004.
- [17] G. Colucci, V. Gebbia, G. Paoletti, F. Giuliani, M. Caruso, N. Gebbia, G. Carteni, B. Agostara, G. Pezzella, L. Manzione, N. Borsellino, A. Misino, S. Romito, E. Durini, S. Cordio, M. Di Seri, M. Lopez, et E. Maiello, « Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale », *JCO*, vol. 23, n° 22, p. 4866-4875, janv. 2005.
- [18] C. Tournigand, T. André, E. Achille, G. Lledo, M. Flesh, D. Mery-Mignard, E. Quinaux, C. Couteau, M. Buyse, G. Ganem, B. Landi, P. Colin, C. Louvet, et A. de Gramont, « FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 2, p. 229-237, janv. 2004.
- [19] G. Folprecht, M. P. Lutz, P. Schöffski, T. Seufferlein, A. Nolting, P. Pollert, et C.-H. Köhne, « Cetuximab and Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinic Acid Is a Safe Combination for the First-Line Treatment of Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Expressing Metastatic Colorectal Carcinoma », *Ann Oncol*, vol. 17, n° 3, p. 450-456, janv. 2006.
- [20] N. Normanno, S. Tejpar, F. Morgillo, A. De Luca, E. Van Cutsem, et F. Ciardiello, « Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC », *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 6, n° 9, p. 519-527, sept. 2009.

- [21] H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny, T. Cartwright, J. Hainsworth, W. Heim, J. Berlin, A. Baron, S. Griffing, E. Holmgren, N. Ferrara, G. Fyfe, B. Rogers, R. Ross, et F. Kabbinavar, « Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, n^o. 23, p. 2335-2342, juin 2004.
- [22] L. B. Saltz, S. Clarke, E. Díaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T.-S. Yang, F. Rivera, F. Couture, F. Sirzén, et J. Cassidy, « Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n^o. 12, p. 2013-2019, avr. 2008.
- [23] H. S. Hochster, L. L. Hart, R. K. Ramanathan, B. H. Childs, J. D. Hainsworth, A. L. Cohn, L. Wong, L. Fehrenbacher, Y. Abubakr, M. W. Saif, L. Schwartzberg, et E. Hedrick, « Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n^o. 21, p. 3523-3529, juill. 2008.
- [24] C. S. Fuchs, J. Marshall, E. Mitchell, R. Wierzbicki, V. Ganju, M. Jeffery, J. Schulz, D. Richards, R. Soufi-Mahjoubi, B. Wang, et J. Barrueco, « Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study », *JCO*, vol. 25, n^o. 30, p. 4779-4786, oct. 2007.
- [25] C. S. Fuchs, J. Marshall, et J. Barrueco, « Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Updated Results From the BICC-C Study », *JCO*, vol. 26, n^o. 4, p. 689-690, janv. 2008.
- [26] H. I. Hurwitz, J. Yi, W. Ince, W. F. Novotny, et O. Rosen, « 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 », *Oncologist*, vol. 14, n^o. 1, p. 22-28, janv. 2009.

- [27] A.C. Reinacher-Schick, D. Arnold, S. Kubicka, A. Hinke, S. Hegewisch-Becker, M. Geissler, U. Graeven, H.-J. Schmoll, W. Schmiegel, A. Tannapfel " Impact of KRAS status on survival in patients (pts.) with metastatic colorectal cancer (mCRC) undergoing bevacizumab (bev) containing chemotherapy regimen– Analysis of the AIO Colorectal Cancer Study Group", ESMO 2010. Abstract 3577.
- [28] C. Bokemeyer, I. Bondarenko, J. T. Hartmann, F. de Braud, G. Schuch, A. Zobel, I. Celik, M. Schlichting, et P. Koralewski, « Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study », *Ann. Oncol.*, vol. 22, n^o. 7, p. 1535-1546, juill. 2011.
- [29] E. Van Cutsem, C.-H. Köhne, I. Láng, G. Folprecht, M. P. Nowacki, S. Cascinu, I. Shchepotin, J. Maurel, D. Cunningham, S. Tejpar, M. Schlichting, A. Zobel, I. Celik, P. Rougier, et F. Ciardiello, « 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.*, vol. 29, n^o. 15, p. 2011-2019, mai 2011.
- [30] C. Bokemeyer, E. V. Cutsem, P. Rougier, F. Ciardiello, S. Heeger, M. Schlichting, I. Celik, et C.-H. Köhne, « Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials », *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, mars 2012.
- [31] J.-Y. Douillard, S. Siena, J. Cassidy, J. Tabernero, R. Burkes, M. Barugel, Y. Humblet, G. Bodoky, D. Cunningham, J. Jassam, F. Rivera, I. Kocákova, P. Ruff, M. Błasińska-Morawiec, M. Šmakal, J.-L. Canon, M. Rother, K. S. Oliner, M. Wolf, et J. Gansert, « 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.*, vol. 28, n^o. 31, p. 4697-4705, nov. 2010.

- [32] T. S. Maughan, R. A. Adams, C. G. Smith, A. M. Meade, M. T. Seymour, R. H. Wilson, S. Idziaszczyk, R. Harris, D. Fisher, S. L. Kenny, E. Kay, J. K. Mitchell, A. Madi, B. Jasani, M. D. James, J. Bridgewater, M. J. Kennedy, B. Claes, D. Lambrechts, R. Kaplan, et J. P. Cheadle, « Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial », *Lancet*, vol. 377, n^o. 9783, p. 2103-2114, juin 2011.
- [33] K. M. Tveit, T. Guren, B. Glimelius, P. Pfeiffer, H. Sorbye, S. Pyrhonen, F. Sigurdsson, E. Kure, T. Ik Dahl, E. Skovlund, T. Fokstuen, F. Hansen, E. Hofslis, E. Birkemeyer, A. Johnsson, H. Starkhammar, M. K. Yilmaz, N. Keldsen, A. B. Erdal, O. Dajani, O. Dahl, et T. Christoffersen, « 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 », *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, avr. 2012.
- [34] N. Moosmann, L. F. von Weikersthal, U. Vehling-Kaiser, M. Stauch, H. G. Hass, H. Dietzfelbinger, D. Oruzio, S. Klein, K. Zellmann, T. Decker, M. Schulze, W. Abenhardt, G. Puchtler, H. Kappauf, J. Mittermüller, C. Haberl, A. Schalhorn, A. Jung, S. Stintzing, et V. Heinemann, « Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104--a randomized trial of the German AIO CRC study group », *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, n^o. 8, p. 1050-1058, mars 2011.
- [35] M. Koopman, N. F. Antonini, J. Douma, J. Wals, A. H. Honkoop, F. L. G. Erdkamp, R. S. de Jong, C. J. Rodenburg, G. Vreugdenhil, O. J. L. Loosveld, A. van Bochove, H. A. M. Sinnige, G.-J. M. Creemers, M. E. T. Tesselaar, P. H. T. J. Slee, M. J. B. P. Werter, L. Mol, O. Dalesio, et C. J. A. Punt, « Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial », *Lancet*, vol. 370, n^o. 9582, p. 135-142, juill. 2007.
- [36] M. T. Seymour, T. S. Maughan, J. A. Ledermann, C. Topham, R. James, S. J. Gwyther, D. B. Smith, S. Shepherd, A. Maraveyas, D. R. Ferry, A. M. Meade, L. Thompson, G. O. Griffiths, M. K. B. Parmar, et R. J. Stephens, « Different strategies of sequential and

combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial », *Lancet*, vol. 370, n^o. 9582, p. 143-152, juill. 2007.

- [37] N. C. Tebbutt, K. Wilson, V. J. Gebski, M. M. Cummins, D. Zannino, G. A. van Hazel, B. Robinson, A. Broad, V. Ganju, S. P. Ackland, G. Forgeson, D. Cunningham, M. P. Saunders, M. R. Stockler, Y. Chua, J. R. Zalcberg, R. J. Simes, et T. J. Price, « Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, n^o. 19, p. 3191-3198, juill. 2010.
- [38] F. F. Kabbinavar, J. Hambleton, R. D. Mass, H. I. Hurwitz, E. Bergsland, et S. Sarkar, « Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer », *JCO*, vol. 23, n^o. 16, p. 3706-3712, janv. 2005.
- [39] G. Masi, E. Vasile, F. Loupakis, S. Cupini, L. Fornaro, G. Baldi, L. Salvatore, C. Cremolini, I. Stasi, I. Brunetti, M. A. Fabbri, M. Puglisi, P. Trenta, C. Granetto, S. Chiara, L. Fioretto, G. Allegrini, L. Crinò, M. Andreuccetti, et A. Falcone, « Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 103, n^o. 1, p. 21-30, janv. 2011.
- [40] G. Masi, F. Loupakis, L. Salvatore, L. Fornaro, C. Cremolini, S. Cupini, A. Ciarlo, F. Del Monte, E. Cortesi, D. Amoroso, C. Granetto, G. Fontanini, E. Sensi, C. Lupi, M. Andreuccetti, et A. Falcone, « Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 11, n^o. 9, p. 845-852, sept. 2010.
- [41] B. Nordlinger, J.-N. Vauthey, G. Poston, S. Benoist, P. Rougier, et E. Van Cutsem, « The Timing of Chemotherapy and Surgery for the Treatment of Colorectal Liver Metastases », *Clinical Colorectal Cancer*, vol. 9, n^o. 4, p. 212-218, oct. 2010.
- [42] M. Ychou, F. Viret, A. Kramar, F. Desseigne, E. Mitry, R. Guimbaud, J. R. Delpero, M. Rivoire, F. Quénet, G. Portier, et B. Nordlinger, « Tritherapy with

fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 62, n^o. 2, p. 195-201, juill. 2008.

- [43] G. Folprecht, T. Gruenberger, W. O. Bechstein, H.-R. Raab, F. Lordick, J. T. Hartmann, H. Lang, A. Frilling, J. Stoehlmacher, J. Weitz, R. Konopke, C. Stroszczynski, T. Liersch, D. Ockert, T. Herrmann, E. Goekkurt, F. Parisi, et C.-H. Köhne, « Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 11, n^o. 1, p. 38-47, janv. 2010.
- [44] M. Buyse, T. Burzykowski, K. Carroll, S. Michiels, D. J. Sargent, L. L. Miller, G. L. Elfring, J.-P. Pignon, et P. Piedbois, « Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, n^o. 33, p. 5218-5224, nov. 2007.
- [45] P. A. Tang, S. M. Bentzen, E. X. Chen, et L. L. Siu, « Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy », *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, n^o. 29, p. 4562-4568, oct. 2007.
- [46] M. Buyse, P. Thirion, R. W. Carlson, T. Burzykowski, G. Molenberghs, et P. Piedbois, « Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer », *Lancet*, vol. 356, n^o. 9227, p. 373-378, juill. 2000.
- [47] W. Graf, L. Pählman, R. Bergström, et B. Glimelius, « The relationship between an objective response to chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer. », *Br J Cancer*, vol. 70, n^o. 3, p. 559-563, sept. 1994.
- [48] G. Folprecht, A. Grothey, S. Alberts, H.-R. Raab, et C.-H. Köhne, « Neoadjuvant Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Correlation Between Tumour Response and Resection Rates », *Ann Oncol*, vol. 16, n^o. 8, p. 1311-1319, janv. 2005.

- [49] N. Kemeny et D. W. Braun Jr, « Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count », *Am. J. Med.*, vol. 74, n^o. 5, p. 786-794, mai 1983.
- [50] C.-H. Köhne, D. Cunningham, F. Di Costanzo, B. Glimelius, G. Blijham, E. Aranda, W. Scheithauer, P. Rougier, M. Palmer, J. Wils, B. Baron, F. Pignatti, P. Schöffski, S. Micheel, et H. Hecker, « Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil- based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients », *Annals of Oncology*, vol. 13, n^o. 2, p. 308 -317, févr. 2002.
- [51] R. Díaz, J. Aparicio, R. Gironés, J. Molina, L. Palomar, A. Segura, et J. Montalar, « Analysis of prognostic factors and applicability of Kohne's prognostic groups in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy », *Clin Colorectal Cancer*, vol. 5, n^o. 3, p. 197-202, sept. 2005.
- [52] H. K. Sanoff, D. J. Sargent, M. E. Campbell, R. F. Morton, C. S. Fuchs, R. K. Ramanathan, S. K. Williamson, B. P. Findlay, H. C. Pitot, et R. M. Goldberg, « Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741 », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n^o. 35, p. 5721-5727, déc. 2008.
- [53] B. Chibaudel, F. Bonnetain, C. Tournigand, L. Bengrine-Lefevre, L. Teixeira, P. Artru, J. Desramé, A. K. Larsen, T. André, C. Louvet, et A. de Gramont, « Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study », *Oncologist*, vol. 16, n^o. 9, p. 1228-1238, 2011.
- [54] M. M. Oken, R. H. Creech, D. C. Tormey, J. Horton, T. E. Davis, E. T. McFadden, et P. P. Carbone, « Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group », *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 5, n^o. 6, p. 649-655, déc. 1982.
- [55] C.-H. Köhne, U. Vanhoefer, et G. Hartung, « Clinical predictive factors », *Eur. J. Cancer*, vol. 45 Suppl 1, p. 43-49, sept. 2009.

- [56] D. J. Sargent, C. H. Köhne, H. K. Sanoff, B. M. Bot, M. T. Seymour, A. de Gramont, R. Porschen, L. B. Saltz, P. Rougier, C. Tournigand, J.-Y. Douillard, R. J. Stephens, A. Grothey, et R. M. Goldberg, « Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n^o. 12, p. 1948-1955, avr. 2009.
- [57] Goldberg RM, Kohne CH, Seymour MT, et al. " A pooled safety and efficacy analysis ".
- [58] M. Barret, D. Malka, T. Aparicio, C. Dalban, C. Locher, J.-M. Sabate, S. Louafi, T. Mansourbakht, F. Bonnetain, A. Attar, et J. Taieb, « Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study », *Oncology*, vol. 81, n^o. 5-6, p. 395-402, 2011.
- [59] G. Folprecht, M. T. Seymour, L. Saltz, J.-Y. Douillard, H. Hecker, R. J. Stephens, T. S. Maughan, E. Van Cutsem, P. Rougier, E. Mitry, U. Schubert, et C.-H. Köhne, « Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n^o. 9, p. 1443-1451, mars 2008.
- [60] C. Giessen, S. Stintzing, R. P. Laubender, D. P. Ankerst, C. Schulz, N. Moosmann, D. P. Modest, A. Schalhorn, L. F. von Weikersthal, et V. Heinemann, « Analysis for prognostic factors of 60-day mortality: evaluation of an irinotecan-based phase III trial performed in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer », *Clin Colorectal Cancer*, vol. 10, n^o. 4, p. 317-324, déc. 2011.
- [61] K. Dajani, D. A. O'Reilly, N. D. L. Carino, P. Ghaneh, G. Poston, et A. Wu, « The prognostic significance of the preoperative full blood count after resection of colorectal liver metastases », *HPB Surg*, vol. 2009, p. 425065, 2009.
- [62] Y. Kishi, S. Kopetz, Y. S. Chun, M. Palavecino, E. K. Abdalla, et J.-N. Vauthey, « Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 16, n^o. 3, p. 614-622, mars 2009.

- [63] N. Eche, M.-F. Pichon, V. Quillien, G. Gory-Delabaere, J.-M. Riedinger, J.-P. Basuyau, A. Daver, B. Buecher, T. Conroy, L. Dieu, J.-M. Bidart, et L. Deneux, « Standards, Options et Recommandations□: marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon », *Bulletin du Cancer*, vol. 88, n^o. 12, p. 1177-206, janv. 2002.
- [64] V. E. Lemmens, Y. L. Klaver, V. J. Verwaal, H. J. Rutten, J. W. W. Coebergh, et I. H. de Hingh, « Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study », *Int. J. Cancer*, vol. 128, n^o. 11, p. 2717-2725, juin 2011.
- [65] D. Cunningham, Y. Humblet, S. Siena, D. Khayat, H. Bleiberg, A. Santoro, D. Bets, M. Mueser, A. Harstrick, C. Verslype, I. Chau, et E. Van Cutsem, « Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, n^o. 4, p. 337-345, juill. 2004.
- [66] K. Y. Chung, J. Shia, N. E. Kemeny, M. Shah, G. K. Schwartz, A. Tse, A. Hamilton, D. Pan, D. Schrag, L. Schwartz, D. S. Klimstra, D. Fridman, D. P. Kelsen, et L. B. Saltz, « Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, n^o. 9, p. 1803-1810, mars 2005.
- [67] A. Lièvre, J.-B. Bachet, V. Boige, A. Cayre, D. Le Corre, E. Buc, M. Ychou, O. Bouché, B. Landi, C. Louvet, T. André, F. Bibeau, M.-D. Diebold, P. Rougier, M. Ducreux, G. Tomasic, J.-F. Emile, F. Penault-Llorca, et P. Laurent-Puig, « KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n^o. 3, p. 374-379, janv. 2008.
- [68] R. G. Amado, M. Wolf, M. Peeters, E. Van Cutsem, S. Siena, D. J. Freeman, T. Juan, R. Sikorski, S. Suggs, R. Radinsky, S. D. Patterson, et D. D. Chang, « Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n^o. 10, p. 1626-1634, avr. 2008.
- [69] F. Di Fiore, F. Blanchard, F. Charbonnier, F. Le Pessot, A. Lamy, M. P. Galais, L. Bastit, A. Killian, R. Sesboué, J. J. Tuech, A. M. Queuniet, B. Paillet, J. C. Sabourin, F. Michot, P.

- Michel, et T. Frebourg, « Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy », *Br. J. Cancer*, vol. 96, n^o. 8, p. 1166-1169, avr. 2007.
- [70] P. Laurent-Puig, A. Cayre, G. Manceau, E. Buc, J.-B. Bachet, T. Lecomte, P. Rougier, A. Lievre, B. Landi, V. Boige, M. Ducreux, M. Ychou, F. Bibeau, O. Bouché, J. Reid, S. Stone, et F. Penault-Llorca, « Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n^o. 35, p. 5924-5930, déc. 2009.
- [71] F. Di Nicolantonio, M. Martini, F. Molinari, A. Sartore-Bianchi, S. Arena, P. Saletti, S. De Dosso, L. Mazzucchelli, M. Frattini, S. Siena, et A. Bardelli, « Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n^o. 35, p. 5705-5712, déc. 2008.
- [72] P. Laurent-Puig, A. Cayre, G. Manceau, E. Buc, J.-B. Bachet, T. Lecomte, P. Rougier, A. Lievre, B. Landi, V. Boige, M. Ducreux, M. Ychou, F. Bibeau, O. Bouché, J. Reid, S. Stone, et F. Penault-Llorca, « Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n^o. 35, p. 5924-5930, déc. 2009.
- [73] M. Frattini, P. Saletti, E. Romagnani, V. Martin, F. Molinari, M. Ghisletta, A. Camponovo, L. L. Etienne, F. Cavalli, et L. Mazzucchelli, « PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients », *Br J Cancer*, vol. 97, n^o. 8, p. 1139-1145, oct. 2007.
- [74] F. Loupakis, A. Ruzzo, C. Cremolini, B. Vincenzi, L. Salvatore, D. Santini, G. Masi, I. Stasi, E. Canestrari, E. Rulli, I. Floriani, K. Bencardino, N. Galluccio, V. Catalano, G. Tonini, M. Magnani, G. Fontanini, F. Basolo, A. Falcone, et F. Graziano, « KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer », *Br. J. Cancer*, vol. 101, n^o. 4, p. 715-721, août 2009.

- [75] F. Bibeau, E. Lopez-Crapez, F. Di Fiore, S. Thezenas, M. Ychou, F. Blanchard, A. Lamy, F. Penault-Llorca, T. Frébourg, P. Michel, J.-C. Sabourin, et F. Boissière-Michot, « Impact of Fc{gamma}RIIIa-Fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n^o. 7, p. 1122-1129, mars 2009.
- [76] S. J. Park, Y. S. Hong, J.-L. Lee, M.-H. Ryu, H. M. Chang, K. Kim, Y. C. Ahn, Y.-S. Na, D.-H. Jin, C. S. Yu, J. C. Kim, Y.-K. Kang, et T. W. Kim, « Genetic polymorphisms of FcγRIIIa and FcγRIIIa are not predictive of clinical outcomes after cetuximab plus irinotecan chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer », *Oncology*, vol. 82, n^o. 2, p. 83-89, 2012.
- [77] P. Therasse, E. A. Eisenhauer, et J. Verweij, « RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment », *Eur. J. Cancer*, vol. 42, n^o. 8, p. 1031-1039, mai 2006.
- [78] X. Pivot, A. Thierry-Vuillemin, C. Villanueva, et F. Bazan, « Response rates: a valuable signal of promising activity? », *Cancer J*, vol. 15, n^o. 5, p. 361-365, oct. 2009.
- [79] A. B. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet, et A. Winkler, « Reporting results of cancer treatment », *Cancer*, vol. 47, n^o. 1, p. 207-214, janv. 1981.
- [80] P. Therasse, S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer, J. Wanders, R. S. Kaplan, L. Rubinstein, J. Verweij, M. Van Glabbeke, A. T. van Oosterom, M. C. Christian, et S. G. Gwyther, « New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 92, n^o. 3, p. 205-216, févr. 2000.
- [81] E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, et J. Verweij, « New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) », *European Journal of Cancer*, vol. 45, n^o. 2, p. 228-247, janv. 2009.

- [82] A. D. Smith, S. N. Shah, B. I. Rini, M. L. Lieber, et E. M. Remer, « Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 194, n^o. 6, p. 1470-1478, juin 2010.
- [83] L. S. Fournier, S. Oudard, R. Thiam, L. Trinquart, E. Banu, J. Medioni, D. Balvay, G. Chatellier, G. Frija, et C. A. Cuenod, « Metastatic renal carcinoma: evaluation of antiangiogenic therapy with dynamic contrast-enhanced CT », *Radiology*, vol. 256, n^o. 2, p. 511-518, août 2010.
- [84] Y. S. Chun, J.-N. Vauthey, P. Boonsirikamchai, D. M. Maru, S. Kopetz, M. Palavecino, S. A. Curley, E. K. Abdalla, H. Kaur, C. Charnsangavej, et E. M. Loyer, « Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases », *JAMA*, vol. 302, n^o. 21, p. 2338-2344, déc. 2009.
- [85] P. Boonsirikamchai, M. A. Asran, D. M. Maru, J.-N. Vauthey, H. Kaur, S. Kopetz, et E. M. Loyer, « CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 197, n^o. 6, p. W1060-1066, déc. 2011.
- [86] A. Grothey, E. E. Hedrick, R. D. Mass, S. Sarkar, S. Suzuki, R. K. Ramanathan, H. I. Hurwitz, R. M. Goldberg, et D. J. Sargent, « Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107 », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n^o. 2, p. 183-189, janv. 2008.
- [87] P. N. Lara, M. W. Redman, K. Kelly, M. J. Edelman, S. K. Williamson, J. J. Crowley, et D. R. Gandara, « Disease Control Rate at 8 Weeks Predicts Clinical Benefit in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From Southwest Oncology Group Randomized Trials », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, n^o. 3, p. 463 -467, janv. 2008.
- [88] L. Claret, P. Girard, P. M. Hoff, E. Van Cutsem, K. P. Zuideveld, K. Jorga, J. Fagerberg, et R. Bruno, « Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on

the basis of phase II tumor dynamics », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n^o. 25, p. 4103-4108, sept. 2009.

- [89] C. Suzuki, L. Blomqvist, A. Sundin, H. Jacobsson, P. Byström, Å. Berglund, P. Nygren, et B. Glimelius, « The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy », *Annals of Oncology*, 2011.
- [90] J. M. Heun, A. Grothey, M. E. Branda, R. M. Goldberg, et D. J. Sargent, « Tumor Status at 12 Weeks Predicts Survival in Advanced Colorectal Cancer: Findings from NCCTG N9741 », *The Oncologist*, vol. 16, n^o. 6, p. 859-867, janv. 2011.
- [91] Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, Josep Tabernero, Marc Peeters, Chris Davison, Stephan Braun, Roger Sidhu "Understanding the Value of Response and Early Tumour Shrinkage in Patients with Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer Treated with Panitumumab Plus FOLFOX " ESMO poster 30 Aug 2012.
- [92] E. Van Cutsem et F. Ciardiello, « The search for optimal response prediction in cancer leads to a personalized approach », *Target Oncol*, vol. 5, n^o. 1, p. 3-4, mars 2010.
- [93] « Evaluating the agreement between the empirical volumes of tumor lesions and the estimated volumes of tumor lesions based on the longest diameter. - ASCO 2012». Abstract 88603.
- [94] Madeleine Hewish, David Cunningham « First-line treatment of advanced colorectal cancer » *The Lancet*, Volume 377, Issue 9783, 18–24 June 2011, Pages 2060-2062.

Titre de thèse: Impact pronostique de la réponse tumorale précoce des cancers colorectaux en première ligne métastatique. Etude rétrospective de 101 patients.

RESUME

Objectif : Déterminer le rôle pronostique de la réponse tumorale dès la première évaluation morphologique pour les CCRm en première ligne.

Matériels et méthodes : Analyse rétrospective de 101 patients entre 01/2008 et 07/2010 traités pour un CCRm en 1^{ère} ligne et suivis à l'Institut Cancérologique de l'Ouest. La réponse tumorale précoce est définie comme la diminution des lésions cibles à la 1^{ère} évaluation scannographique. Estimation des courbes de survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) par la méthode de Kaplan-Meier et comparaison par le test du log-Rank. Elaboration d'un score pronostique selon une analyse multivariée (modèle de Cox).

Résultats : Une réponse tumorale précoce significative (dès 20% de décroissance tumorale) est observée chez 27 des 48 patients (57 %) traités par FOLFIRI plus bevacizumab avec une diminution du risque de décès de 64% (HR=0,36). Après un suivi médian de 36 mois, la médiane de SG est non atteinte pour les répondeurs précoces versus 22 mois pour les patients non-répondeurs. Les patients répondeurs précoces traités par tout type de traitement ont une SG prolongée à partir de 35% de décroissance tumorale. La réponse précoce n'impacte pas sur la SSP. Elle représente une variable pronostique en analyse uni et multivariée.

Conclusion : La réponse tumorale précoce détermine un sous-groupe de patients avec un CCRm bénéficiant d'une SG prolongée quelque-soit le schéma thérapeutique utilisé.

MOTS-CLES

Cancer colorectal métastatique. Réponse tumorale précoce. Facteur pronostique.