

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

_ Année 2007

N°136

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES D'ONCOLOGIE MEDICALE

par

Thierry Chatellier

né le 15 janvier 1978 à La Roche sur Yon

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2007

Place des thérapeutiques ciblées dans la prise en charge des
cancers colorectaux métastatiques: étude de phase 2 avec un
anticorps anti-EGFR et revue de la littérature

Président: Monsieur le Professeur Jean Yves Douillard

Directeur de thèse: Docteur Jaafar Bennouna

SOMMAIRE

INTRODUCTION-----	7
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE DU TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL METASTATIQUE (CCRM) -----	9
A. EVOLUTION DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES DU CCRM	9
1. LE 5 FLUORO-URACILE	9
1.1. Pharmacologie	9
1.2. Association 5 FU acide folique	11
1.3. Schémas infusionnels versus schémas en bolus	11
2. CAPECITABINE	12
2.1 Pharmacologie	12
2.2 Capecitabine en monothérapie	13
3. TEGAFUR-URACILE (UFT)	15
3.1 Pharmacologie	15
3.2 TEGAFUR-URACILE en monothérapie	15
4. L'IRINOTECAN (CPT11)	18
4.1 Pharmacologie	18
4.2 CPT 11 en monothérapie	19
4.3 Association CPT11 et 5FU	21
5. L'OXALIPLATINE	24
5.1 Pharmacologie	24
5.2 Association oxaliplatine 5 FU	24
6. ASSOCIATION CPT11 ET OXALIPLATINE	26
7. ANTICORPS ANTI-EGFR	28
7.1 Bases biologiques et pharmacologiques	28
7.2 Valeur pronostique et facteurs biologiques prédictifs de réponse	29
7.3 Cetuximab en monothérapie	30
7.4 Association cetuximab CPT11	32
7.4.1 En troisième ligne: l'étude BOND	33
7.4.2 En deuxième ligne: l'étude EPIC	35
7.4.3 En première ligne: l'étude CRYSTAL	36
7.4.4 Effet dose du cetuximab: étude EVEREST	37
7.5 Association cetuximab oxaliplatine	38
7.6 Panitumumab	40

8. BEVACIZUMAB.....	41
8.1 Bases biologiques.....	41
8.2 Valeur pronostique	42
8.3 Association bevacizumab CPT11	42
8.3.1 En première ligne métastatique avec l'IFL	43
8.3.2 En première ligne métastatique avec d'autres schémas à base de CPT11	43
8.4 Association 5 FU bevacizumab.....	45
8.5 Association oxaliplatine bevacizumab	53
8.6 Bevacizumab en troisième ligne	50
8.7 Association bevacizumab cetuximab	52
8.8 Toxicités du bevacizumab: études observationnelles	53
B. STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	55
1. ETUDES STRATEGIQUES DANS LE TRAITEMENT MEDICAL EXCLUSIF	55
1.1. Séquence de traitement par oxaliplatine et irinotécan.....	55
1.2.Stratégies de pauses thérapeutiques et de maintenance	57
2. STRATEGIES MEDICO-CHIRURGICALES.....	60
2.1.Facteurs pronostiques des séries chirurgicales.....	60
2.2. Stratégie de prise en charge des métastases d'emblée résécables : chimiothérapie péri- opératoire et néoadjuvante.....	62
2.3.Stratégie concernant les métastases non résécables d'emblée.....	63
DEUXIEME PARTIE : CETUFTIRI, ETUDE DE PHASE DEUX MULTICENTRIQUE EVALUANT L'ASSOCIATION UFT LEUCOVORIN IRINOTECAN CETUXIMAB EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT DE CANCER COLORECTAUX METASTATIQUES NON RESECABLES	67
1. PATIENTS ET METHODES.	67
1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion	67
1.2 Evaluation préthérapeutique et suivi.....	67
1.3 Traitement de chimiothérapie et traitements associés.....	68
1.4 Analyses statistiques et pharmacologiques	69

2. RESULTATS	69
2.1. Caractéristiques des patients	69
2.2. traitement reçu.....	70
2.3. Efficacité	70
2.4. toxicités	71
3. DISCUSSION	71
3.1.Comparaison CETUFTIRI versus autres associations CPT11 cetuximab fluoropyrimidines	71
3.2.Comparaison TEGAFIRI versus associations CPT11 fluoropyrimidines	73
3.3. Comparaison TEGAFOX versus associations oxaliplatine fluoropyrimidines	75
4. CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE.....	80

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est le 3ème cancer en incidence, a touché 36000 patients en 2000 en France et est responsable du décès de 16000 personnes.¹ On estime que 20% des patients ont des métastases synchrones et que 20% développeront des métastases métachrones dans les 5 ans. En l'absence de chirurgie qui est le seul traitement curatif, le pronostic de ces patients est péjoratif avec des survies marginales à 5 ans.

Après plus de 40 ans d'utilisation quasiment exclusive du 5 FU à visée palliative, des avancées thérapeutiques majeures se sont concentrées dans les dix dernières années.

D'abord l'autorisation de mise sur le marché en 2000 de deux drogues majeures, l'oxaliplatine et l'irinotécan, en association avec le 5FU en première ligne et en deuxième ligne, a permis d'améliorer l'efficacité en terme de taux de réponse objective (RO), survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) qui atteint 15 à 20 mois.^{2,3,4,5,6,7}

Par ailleurs l'arsenal thérapeutique s'est étoffé avec la validation des fluoropyrimidines orales (capecitabine et tegafur-uracil) comme une alternative au 5FU en bolus intraveineux aussi efficace, mieux tolérée et emportant la préférence des patients.^{8,9,10,11}

Depuis 2004 l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-récepteur au facteur de croissance épithélial (anti REGF cetuximab après échec de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine) et anti vascular endothelial growth factor (anti VEGF bevacizumab en première et deuxième ligne métastatique) donne des améliorations significatives du taux de réponse et de la survie qui est à plus de 20 mois.^{12,13,14,15,16}

Par ailleurs l'intérêt d'une chimiothérapie périopératoire chez des patients avec métastases résécables d'emblée vient d'être démontré et l'amélioration des taux de réponse peuvent rendre résécables des maladies métastatiques considérées initialement comme non résécables. Ceci conduit à sélectionner les patients pour élaborer une stratégie médico-chirurgicale concertée et individuelle, permettant de coordonner les traitements dans une optique si possible curatrice.

Parmi tous ces éléments on relève que:

- l'association tegafur-uracil (UFT)-acide folique (AF) est un traitement ayant démontré une efficacité similaire et une meilleure tolérance comparée à une association 5 FU/AF dans deux études randomisées de phase 3.^{8,9} De plus l'étude de l'EORTC a démontré une préférence des patients pour l'UFT oral comparé au schéma intraveineux du fait d'un meilleur profil de toxicité.¹⁷
- L'irinotécan combiné au 5 FU/AF a été comparé au 5 FU/AF seul dans deux études randomisées de phase 3.^{2,3} Cette association en première ligne améliore significativement le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale.
- L'UFT/AF associé à l'irinotécan en première ligne a donné une activité prometteuse avec des taux de réponse de 21 à 42%, des survies sans progression de 5,4 à 8 mois, avec une toxicité acceptable dans plusieurs études de phase 2.¹⁸⁻²²
- Le cetuximab a démontré une activité significative chez des patients atteints de CCRM déjà lourdement prétraités.²³ Associé à l'irinotécan, le cetuximab est bien toléré et augmente le taux de réponse et la survie sans progression comparé à l'irinotécan seul.¹²
- L'association du cetuximab au 5FU/AF et au CPT 11 selon les schémas AIO et FOLFIRI a été testée en phase 2 avec un profil de toxicité acceptable et des taux de réponse allant de 44% à 67%.^{24,25}

- Au moment de l'étude l'intérêt du cetuximab en première ligne de traitement n'avait pas fait l'objet d'étude de phase 3.

La prise en compte de toutes ces données a conduit à évaluer dans une étude de phase 2 l'association UFT/LV irinotécan et cetuximab (CETUFTIRI) en première ligne de traitement de cancer colo-rectal métastatique.

La présentation de cette étude sera précédée d'une revue de la littérature permettant notamment de préciser la place des thérapeutiques ciblées et des fluoropyrimidines orales dans l'arsenal thérapeutique existant. Cette revue tentera également de dégager les stratégies médico-chirurgicales de prise en charge des CCRM.

PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE DU TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

A- EVOLUTION DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES

1. LE 5 FLUORO-URACILE (5FU)

1.1. Pharmacologie

Le métabolisme des fluoropyrimidines implique des voies enzymatiques résumées sur la figure 1 et détaillées ci-dessous:

La dihydropyrimidine déshydrogénase

L'enzyme clé du catabolisme des fluoropyrimidines est la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) .

Cette enzyme est ubiquitaire (foie, poumons reins). L'activité de la DPD est soumise à un polymorphisme génétique.

Les déficits majeurs ou complets en DPD exposent à une toxicité polyviscérale grave voire mortelle et sont de transmission autosomique dominante. Ils concernent 0,4% de la population.

La détection des déficits permet d'éviter les toxicités sévères dès la première cure. Elle repose sur plusieurs techniques: étude radioenzymatique de l'activité DPD lymphocytaire, l'étude du taux plasmatique d'uracile, du rapport des concentrations UH2/U (métabolite de la DPD sur molécule mère) .

L'adaptation précoce des doses de 5 FU en fonction de la pharmacocinétique du 5 FU à partir de la 2^{ème} cure conduit à 14% de diminution de doses (de 10 à 70 %) et montre une diminution des toxicités de grade 3 et 4 par rapport aux données de la littérature.²⁶

L'intérêt médico-économique d'une adaptation pharmacologique ou pharmacogénétique des doses de 5FU reste à démontrer.

La thymidilate synthase (TS)

Cette enzyme qui est la cible des fluoropyrimidines est soumise à un polymorphisme génétique de la région promotrice du gène. Une séquence de 28 paires de bases peut-être répétée deux ou trois fois (2R ou 3R) .

La séquence de deux répétitions diminue l'activité de la TS et augmente la réponse au 5 FU.

La séquence de trois répétitions augmente l'activité de la TS et diminue la réponse au 5 FU.

L'inhibition de la TS par le 5 FU empêche la transformation de la déoxyuridine monophosphate (dUMP) en deoxythymidine monophosphate (dTMP) et donc la synthèse d'ADN.

Les études cliniques et précliniques montrent que le niveau de TS intratumoral est corrélé à l'efficacité du traitement à base de 5 FU.²⁷

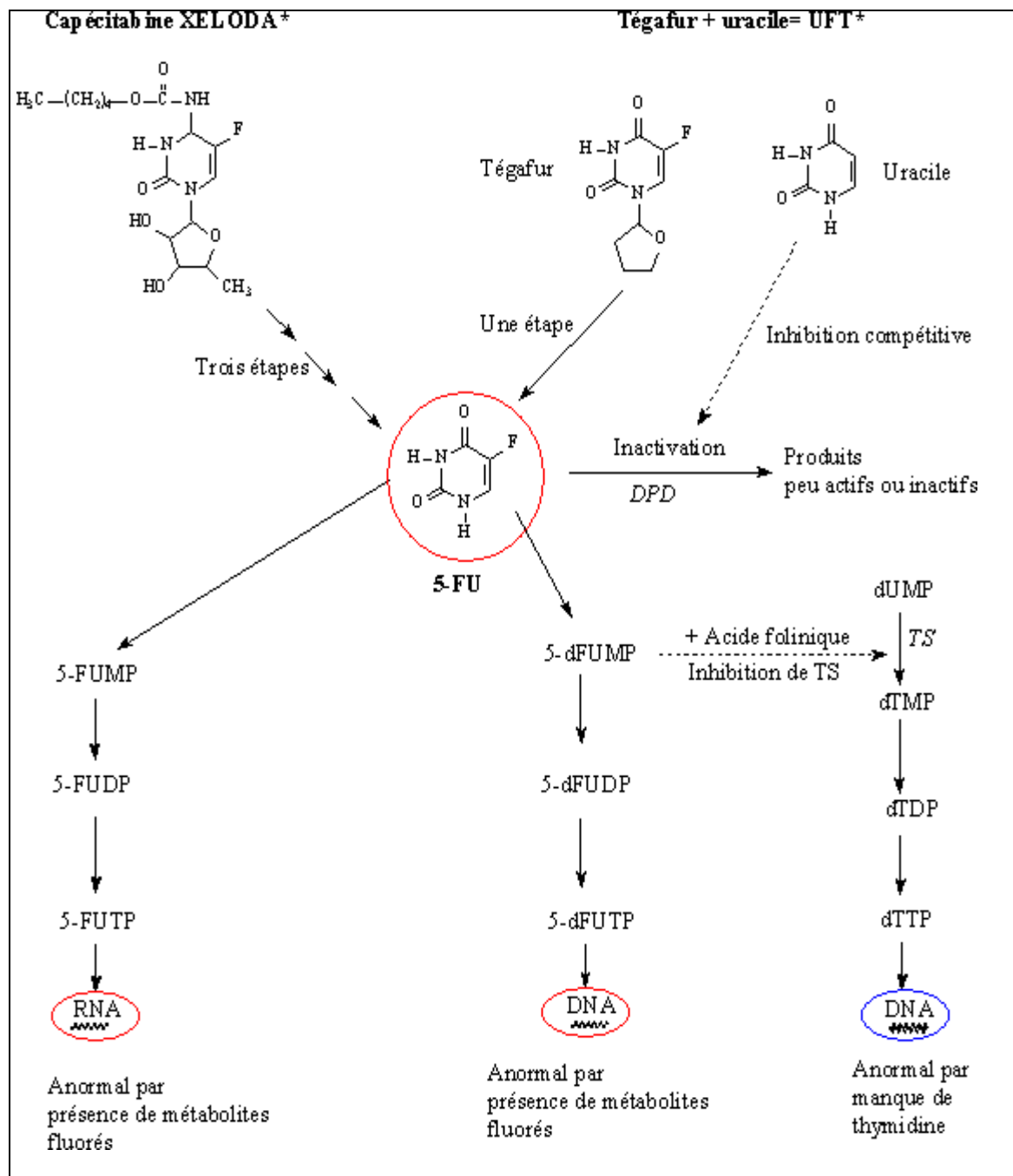


Figure 1. Métabolisme des fluoropyrimidines

La méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR)

Cette enzyme transforme le 5,10 MTHF en MTHF. Une concentration élevée en 5,10 MTHF est nécessaire à un blocage optimal de la TS.²⁸

Son activité dépend d'un polymorphisme génétique avec deux mutations d'intérêt (C→T en position 677 et A→C en position 1298).^{29,30}

Ces mutations entraînent une diminution de l'activité de la MTHFR et une inhibition optimale de la TS, et donc une efficacité augmentée du 5 FU.

1.2. Association 5FU et acide folique

Une métaanalyse de neuf essais a été menée par l'advanced colorectal cancer metaanalyse project en 1992, concernant 1381 patients.³¹ Ces essais comparaient des schémas à base de 5 FU seul selon une administration en bolus au même schéma avec adjonction d'acide folique.

Elle confirme la supériorité de l'adjonction d'acide folique à une chimiothérapie à base de 5 FU en terme de taux de réponse objective (23% versus 11% $p<10^{-7}$). Il n'y a pas de différence significative en survie globale (11,5 mois versus 11 mois $p=0,57$).

Les explications avancées pour expliquer cette absence de bénéfice en survie sont:

- que les taux de réponse restent trop faibles pour avoir des répercussions sur la survie, notamment le taux de réponse complète ($<3\%$).
- que la durée de la réponse est trop faible.
- que le nombre de cross-over des patients du bras 5 FU vers le bras 5 FU acide folique agit comme facteur de confusion.

1.3. Schémas infusionnels versus schémas en bolus

En 1998 une méta-analyse a regroupé les données de six essais randomisés (1219 patients) comparant un schéma de 5 FU bolus à un schéma infusionnel.³²

Elle démontre que les perfusions continues de 5 FU donnent un taux de réponse objective et une survie globale supérieurs au 5FU bolus (22% versus 14% $p=0,0002$ et 12,1 mois versus 11,3 mois $p=0,04$).

Cependant l'analyse de sous-groupes ne retrouve pas de différence entre les deux schémas quand ils contiennent de l'acide folique.

De plus une étude de phase 3 randomisée de 448 patients a comparé un schéma de 5 FU continu avec fortes doses d'acide folique LV5FU2 (AF 500 mg/m^2 +5FU 400 mg/m^2 bolus suivi de 600 mg/m^2 sur 22h J1-J2) au schéma bolus de la Mayo Clinic (5 FU 425 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$ et AF 20 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$ de J1 à J5).³³ Elle retrouve une augmentation du taux de réponse (32,6 % versus 14,4% $p=0,0004$), de la survie sans progression (27,6 versus 22 semaines $p=0,0012$) et de la tolérance (toxicités grade 3 et 4 11,1% versus 23,9% $p=0,0004$). La survie globale n'est cependant pas modifiée (62 versus 56,8 semaines $p=0,067$).

L'association 5 FU/AF est resté le standard de traitement de première ligne des CCRM jusqu'en 2000, avec des taux de réponse et des survies limités.

2.CAPECITABINE

2.1. Pharmacologie

La capecitabine est une prodrogue du 5FU. L'obtention du composé actif (le 5 FU) passe par une première étape enzymatique hépatique par une carboxylestérase, une deuxième étape faisant intervenir une enzyme présente au niveau hépatique et tumoral, la cytidine déaminase, puis enfin par l'action d'une thymidilate phosphorylase, présente en concentration beaucoup plus importante dans le tissu tumoral que dans les tissus normaux.⁸⁸

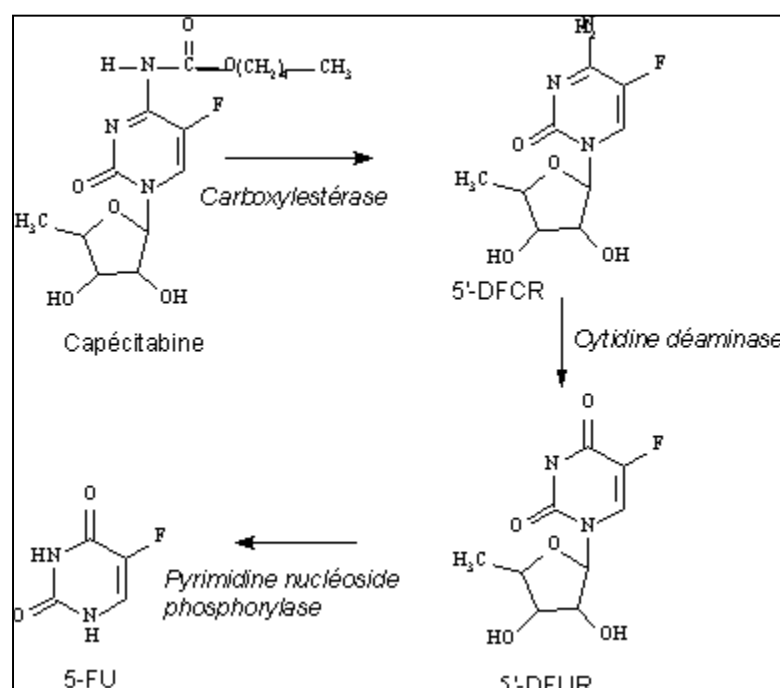


Figure 2. Métabolisme de la capecitabine

De ce fait des études ont montré que la concentration en 5 FU était 2 à 3 fois plus élevée en intratumoral que dans les tissus normaux et est à l'origine d'une sélectivité tumorale relative.⁸⁹

Le catabolisme se fait par l'intermédiaire de la DPD selon la voie déjà décrite.

La biodisponibilité avoisine les 70% lorsque la prise se fait à distance des repas, mais la majorité des essais ont été fait avec une prise pendant les repas.

2.2. Etudes de phase 3 en monothérapie

Deux études de phase 3 de même design ont été menées en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique. Le bras de référence comportait un schéma de 5FU/AF en bolus (Mayo clinic).^{10,11}

Étude	Effectif	Schéma
Van Cutsem¹⁰	n=602	capecitabine 2500 mg/m ² /j de J1 à J14 reprise à J21 versus 5FU 425 mg/m ² +AF 20 mg/m ² J1 à J5 toutes les 4 semaines
Hoff¹¹	n=605	capecitabine 2500 mg/m ² /j de J1 à J14 reprise à J21 versus 5FU 425 mg/m ² +AF 20 mg/m ² J1 à J5 toutes les 4 semaines

Tableau 1. Protocole des études

	Van Cutsem		Hoff	
	capecitabine	5FU/AF	capecitabine	5FU/AF
RO	18,9%(p=0,013)	15%	24,8%(p=0,005)	15,5%
SSP (mois)	5,2 (p=0,65)	4,7	4,3 (p=0,72)	4,7
SG (mois)	13,2 (p=0,33)	12,1	12,5 (p=0,97)	13,3

Tableau 2. Efficacité

	Van Cutsem		Hoff	
	capecitabine	5FU/AF	capecitabine	5FU/AF
Diarrhée	10,7%	10,4%	15,1%	13,9%
mucite	1,3% p<10e-5	1,3%	3% (p<0,05)	16%
vomissements	-	3,6%	4,7%	
syndrome	16,2 p<10e-5	0,3%	18,1% (p<0,05)	0,7%
main-pied				
déshydratation	1,7%	0%	2,3%	3,7%
sepsis	0,3%	2,4%	0	0,6%
IDM	0,7%	1%	0	0,3%
mort subite	-	-	0,3%	0%
neutropénie	2%	19,8%	2,6% (p<0,05)	25,9%
anémie	2,7%	1%	1,3%	2,3%
hyper	28,3% p<10e-4	6,3%	17,3% (p<0,05)	5,4%
bilirubinémie				

Tableau 3. Toxicités grade 3 et 4

Le profil de toxicité est favorable à la capecitabine, avec un taux de neutropénie et de mucite significativement moindre que dans le schéma 5FU/AF bolus.

L'augmentation de la fréquence des syndromes mains-pieds est significative dans le bras capecitabine, mais elle entraîne peu d'arrêt de traitement car elle est améliorée par l'adaptation posologique.

De même l'hyperbilirubinémie plus fréquente dans le bras capecitabine est isolée dans 90% des cas, sans traduction clinique et transitoire, de telle sorte qu'elle n'est responsable que de 0,3% des arrêts de traitement.

Le regroupement de ces deux études a permis de confirmer une amélioration significative du profil de toxicité ($p<0,001$) pour les mucites, diarrhée, nausées, alopecie et neutropénie. Ce profil de toxicités plus favorable se traduit par une incidence moindre des hospitalisations sur les données regroupées de ces deux études (11,6% versus 18% $p<0,005$).⁹⁰

Twelves a également retrouvé dans son étude une amélioration significative de l'usage des ressources médicales dans le bras capecitabine.⁹¹

	CAPECITABINE	5FU/AF
Nb Patients hospitalisés	35	47
Antibiotiques (nb jours)	308	1087
Antifongiques (nb jours)	99	300
G-CSF (nbjours)	11	27
Anti 5-HT-3	123	203

Tableau 4. Médications concomittantes

La capecitabine est donc une alternative valide au 5 FU/AF bolus comme première ligne de traitement du CCRM. Les associations capecitabine avec d'autres chimiothérapies seront abordées dans la discussion de l'étude CETUFTIRI.

3.1 Pharmacologie⁸⁷

[illegible]

Le ftorafur est métabolisé de façon prédominante par le cytochrome P450 et par clivage enzymatique, libérant du 5FU. Le 5 FU est catabolisé par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

Le ratio ftorafur/uracile a été défini sur modèle animal en privilégiant une répartition idéale des concentrations de 5 FU, maximales en intra-tumorale par rapport au plasma et aux tissus sains.

3.2. Tegafur-uracile en monothérapie

Deux essais de phase 3 ont comparé un protocole à base d'UFT au standard existant alors pour le traitement de première ligne du CCRM, à savoir un régime de 5 FU bolus associé à l'acide folique type Mayo clinic.^{8,9}

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLES
Douillard	n=816	UFT 300mg/m ² /jour avec escalade dose à 326 mg/m ² /j+ AF 75 ou 90 mg/jour en trois prises 28 jours sur 35
	versus	5 FU IV 425 mg/m ² /jour+AF 20mg/m ² /jour 5 jours de suite tous les 28 jours
Carmichaël	n=380	UFT 300 mg/m ² /jour+AF 90 mg/jour en trois prises 28 jours sur 35
	versus	5FU IV 425 mg/m ² /jour+AF 20 mg/m ² /jour 5 jours de suite tous les 28 jours

Tableau 5. Protocoles des études

	Douillard			Carmichaël		
	UFT		5FU/AF	UFT		5FU/AF
RO	11,7%	(p=0,232)	14,5%	10,5%	(p=0,593)	9,0%
SSP (mois)	3,5	(p=0,011)	3,8	3,4	(p=0,591)	3,3
SG (mois)	12,4	(p=0,63)	13,4	12,2	(p=0,226)	10,3

Tableau 6. Efficacité

	Douillard			Carmichaël		
	UFT		5FU/AF	UFT		5FU/AF
Diarrhée	21%	NS	16%	18%	NS	11%
Mucite	1%	p<0,001	19%	2%	p<0,001	16%
Nausées	13%	NS	10%	9%	NS	9%
Vomissements						
Syndrome mains-pied	0%	NS	0%	1%	NS	1%
Neutropénie	1%	p<0,001	56%	3%	p<0,001	31%
Neutropénie fébrile	0%	p<0,001	13%	1%	p<0,001	8%
Thrombopénie	0%	p<0,05	2%	1%	NS	2%
Hyperbilirubinémie	15%	p<0,05	8%	15%	NS	10%

Tableau 7. Toxicité grade 3 et 4.

	Douillard		Carmichaël	
	UFT	5FU/AF	UFT	5FU/AF
Antibiotiques	37% p<0,001	51%	27% NS	35%
facteurs de croissance	<1% p<0,001	8%	1% NS	3%
antiémétiques	47% p<0,001	72%	38% p<0,001	65%
anti-5HT3	8% p<0,001	19%	3% p<0,001	12%
Antidiarrhéiques	44% NS	49%	30% NS	24%
Anxiolytiques	24% NS	29%	15% NS	24%

Tableau 8. Médications concomittantes à la chimiothérapie

Les deux études concordent pour affirmer l'équivalence de ces deux régimes en terme d'efficacité. La différence de durée des cycles des deux bras de l'étude de Douillard et al est venue compliquer le calcul de la survie sans progression et peut expliquer la différence de survie sans progression entre les deux bras, qui représente 9 jours. Cette différence n'est pas retrouvée dans l'étude de Carmichael.

En terme de toxicité l'avantage est nettement en faveur de l'UFT, tant sur le plan digestif qu'hématologique, et la prescription d'antiémétiques, antibiotiques et facteurs de croissance est significativement diminuée dans les bras UFT.

Ces deux études sont à l'origine de l'autorisation de mise sur le marché de l'UFT pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique, en association avec l'acide folinique.

Les associations UFT irinotécan et UFT oxaliplatine seront évoquées dans la partie discussion de l'étude CETUFTIRI.

4. L'IRINOTECAN (CPT11)

4.1 Pharmacologie

Le CPT 11 ou irinotécan (campto®) est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine d'origine végétale (*camptotheca acuminata*).

Son action antitumorale s'exerce par inhibition de la topoisomérase I, une enzyme nucléaire qui permet la détorsion de la double hélice d'ADN et la progression de la fourche de réplication. Le CPT 11 conduit donc à un blocage de la fourche de réplication pendant la phase S et à la mort cellulaire par apoptose.³⁴

Le métabolite actif du CPT 11, le SN 38, est obtenu par action enzymatique d'une carboxylestérase.

L'élimination du SN 38 passe par une glucuroconjugaison hépatique par l'UGT1.³⁵

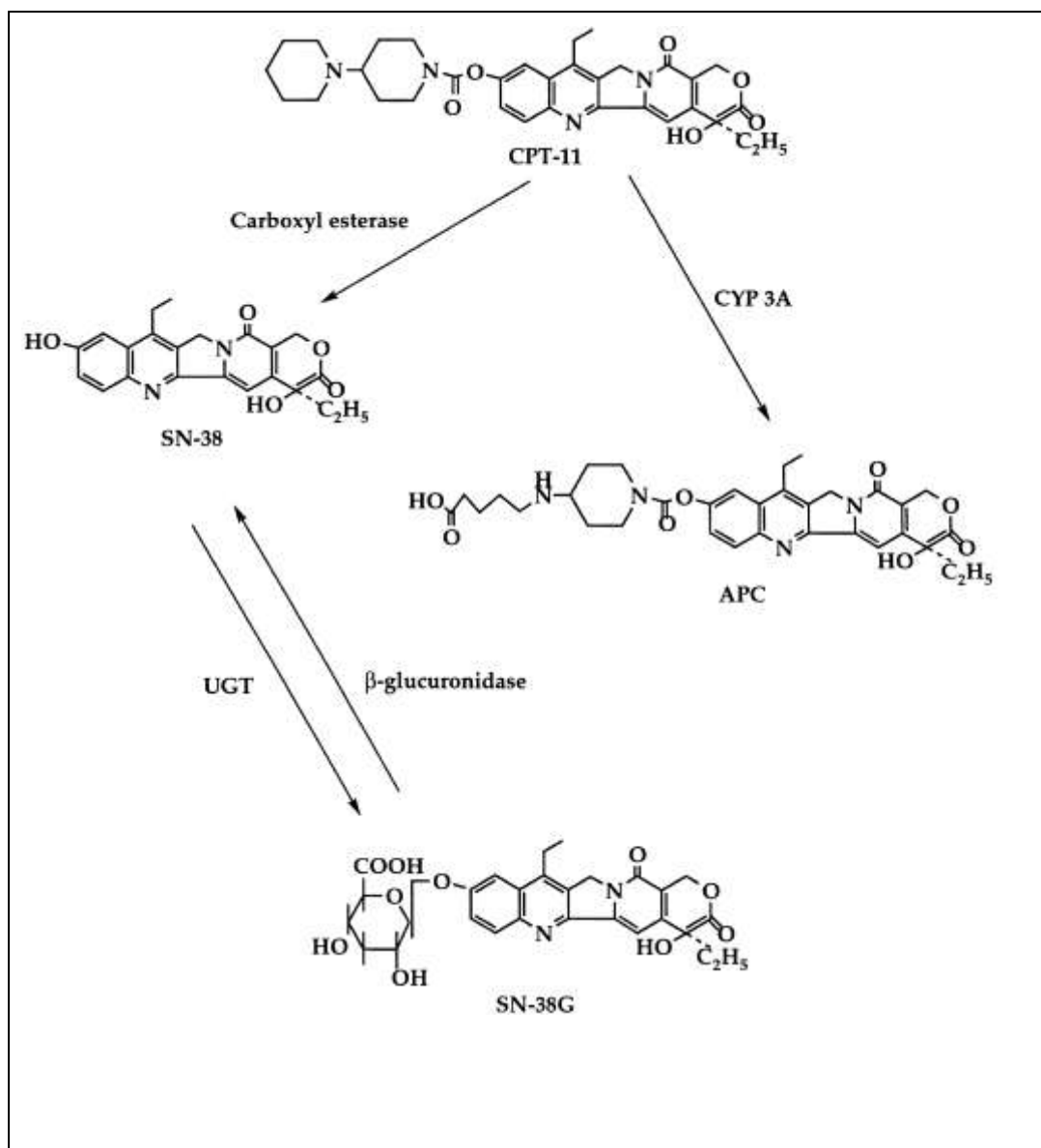


Figure 4. Métabolisme du CPT 11

Il existe un polymorphisme du promoteur du gène de l'UGT1 (sous unité A1) qui détermine trois phénotypes selon la répétition du couple thymidine-adénine (TA) dans ce qu'on appelle la TATA box. Ce motif est répété six ou sept fois.

Le phénotype 7/7 est responsable de la maladie de Gilbert. Elle touche dix pour cent de la population caucasienne, et conduit à un défaut de glucuroconjugaison avec hyperbilirubinémie inconstante, asymptomatique et sensible au jeûne prolongé.

Sur le plan pharmacocinétique, le phénotype conditionne le profil d'élimination du SN 38.

Rouits et al ³⁶ ont montré ainsi que les toxicités sévères avec diarrhées de grade quatre, neutropénies fébriles et les indications d'hospitalisation concernent presque exclusivement le phénotype 7/7. Ceci a conduit la Food and Drug administration (FDA) à préconiser le dépistage du syndrome de Gilbert avant la mise en route d'une chimiothérapie à base d'irinotécan.

Par ailleurs l'élimination accrue du SN 38 chez les patients homozygotes 6/6 (40 % des patients) et la moindre exposition au métabolite actif pose également la question d'une augmentation posologique par rapport à la dose standard. Cette stratégie d'adaptation fait encore l'objet d'études cliniques, même si certaines équipes ont commencé à l'appliquer en routine.

4.2 CPT11 en monothérapie

Les études de phase I ont montré une toxicité dose limitante à type de diarrhée retardée et de neutropénie, avec des schémas hebdomadaires ou toutes les trois semaines. Les diarrhées et douleurs abdominales précoces sont liées à un syndrome cholinergique et conduisent à un traitement curatif puis préventif par atropine en sous cutané.

Les doses préconisées pour les essais de phase II ont été de 350 mg/m² toutes les trois semaines.

Deux essais de phase deux randomisés ont été conduits après échec du 5FU pour évaluer l'efficacité du CPT 11 en monothérapie.^{37,38}

Rougier a comparé le CPT11 à un régime à base de 5 FU. Cunningham a comparé le CPT11 à un bras de soins de support exclusifs.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Rougier et al n=267	n=134	5FU/AF selon schéma LV5FU2(n=35), Lokish(n=39) 250-300mg/m ² en perfusion prolongée ou AIO (n=55) 5FU 2,6 à 3 g/m ² sur 24h + AF 500 mg/m ² hebdo 6 sem /8
	n=133	CPT 11 350 mg/m ² (300 mg/m ² pour les patients de plus de 70 ans et/ou OMS 2) J1-J21
Cunningham n=279	n=189	CPT 11 350mg/m ² (300 mg/m ² pour les patients de plus de 70 ans et/ou OMS 2) et soins de support
	n=90	Soins de support exclusifs

Tableau 9. Protocoles des études.

	Rougier et al		Cunningham et al	
	bras CPT 11 n=133	bras 5FU/AF n=134	Bras CPT 11 n=189	Soins de support n=90
SSP (mois)	4,2	(p=0,030) 2,9	-	-
Survie globale (mois)	10,8	(p=0,035) 8,5	9,2	(p=0,001) 6,5

Tableau 10. Efficacité.

Cunningham et al		
	bras CPT 11	Bras soins de support
neutropénie	22%	0%
neutropénie fébrile	3%	0%
thrombopénie	1%	0%
anémie	7%	7%
nausées	14%	3%
vomissements	14%	8%
diarrhée	22%	6%
syndrome cholinergique	12%	0%
mucite	2%	1%
anorexie	5%	7%
asthénie	15%	19%

Tableau 11. Toxicités grade 3 et 4

La supériorité de l'irinotécan en deuxième et troisième ligne de chimiothérapie métastatique en terme de survie a aussi été étudiée en terme de bénéfice clinique. Il existe une amélioration significative des paramètres suivants désignés comme objectifs secondaires dans l'étude de Cunningham: survie sans détérioration du performans status ($p=0,0001$), survie sans amaigrissement de plus de 5% ($p=0,018$), survie sans douleur ($p=0,003$) et qualité de vie globale EORTC QLQ30 ($p=0,009$). Ces paramètres confirment l'intérêt de l'irinotécan dans une optique palliative d'amélioration de la survie et du contrôle des symptômes, après échec du 5 FU en première ou deuxième ligne.

4.3 Association CPT11 5 FU

Trois études randomisées de phase 3 comparent en première ligne métastatique une association 5FU/AF et CPT11 à un bras 5FU/AF sans CPT11.^{2,3,4}

De ces études, dont les tableaux suivants résument les résultats, on retient:

- la supériorité des associations CPT 11 5FU/AF en première ligne sur le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale (pour deux études sur trois) qui atteint 17 à 20 mois.
- Avec une majoration des toxicités significatives en terme de diarrhée et de neutropénie. Les taux de neutropénie fébrile sont acceptables sauf pour le régime IFL ou la toxicité hématologique du régime bolus est importante.
- Ces études ont conduit à placer l'irinotécan comme nouveau standard en première ligne de traitement du CCRM en association avec un protocole à base de 5 FU bolus ou en perfusion continue.

ETUDE	BRAS	PROTOCOLE
Douillard et al n=387	bras 5 FU/AF+ CPT 11	n=145 CPT 11: 180 mg/m ² +LV5 FU2 J1-J15 n= 54 CPT 11: 80 mg/m ² hebdomadaire +5FU/AF (AIO)
	bras 5FU/AF seul	n=143 LV5FU2 n=43 5FU/AF (AIO)
Saltz et al n=683	bras IFL	n=231 CPT 11: 125 mg/m ² +5FU/AF bolus (mayo clinic)
	bras CPT 11 seul	n=223 CPT 11: 125mg/m ²
	bras 5FU seul	n=226 5FU/AF bolus (Mayo clinic)
Kohne et al n=430	bras CPT 11	n=214 CPT11: 80 mg/m ² hebdomadaire+ 5FU/AF(AIO)
	bras 5FU seul	n=216 5FU/AF (AIO)

Tableau 12. Protocole des études

	DOUILLARD		SALTZ		KOHNE		
	CPT 11 5FU/AF	5FU/AF	IFL	5FU/AF	CPT11	CPT11/AIO	AIO
RO (%)	40,8 (p=0,001)	23,1	39 (p=0,001)	21	18	62(p=0,0001)	34
SSP (mois)	6,7 (p=0,001)	4,4	7 (p=0,004)	4,3	4,2	8,5(p=0,0001)	6,4
SG (mois)	17,4 (p=0,031)	14,1	14,8 (p=0,04)	12,8	12	20,1(p=0,28)	16,9

Tableau 13. Efficacité.

	DOUILLARD		SALTZ		KOHNE	
	CPT11 5FU/AF	5FU/AF	IFL	5FU/AF	CPT11 AIO	AIO
Diarrhée	24% (p=0,055)	11%	22,7%	13,2%	29%	21%
Nausée	4% (p=0,57)	2%			8%	7%
vomissements	6% (p=0,25)	2%	9,7%	4,1%	7%	5%
asthénie	4% (p=0,068)	0%				
mucite	0% (p=0,26)	1,3%	2,2%	16,9%	3%	1%
douleurs	3% (p=0,47)	1%				
abdominales						
neutropénie	15% (p=0,001)	1%	53,8%	66,2%	7%	3%
neutropénie	6% (p=0,16)	1%	8,9%	14,6%	3%	1%
fébrile						

Tableau 14. Toxicités grade 3 et 4.

5.L'oxaliplatine

5.1. Pharmacologie.

L'oxaliplatine ou 1,2-diaminocyclohexane oxaliplatinum appartient à la troisième génération de ce groupe d'anticancéreux après le cisplatine et le carboplatine.

Les études in vitro et in vivo ont montré un spectre anti-tumoral élargi notamment sur les lignées cellulaires colorectales, et l'absence de résistance croisée avec le 5 FU ainsi qu'un effet supra-additif en association avec le 5 FU et la capecitabine.³⁹

Le mode d'action de l'oxaliplatine passe par la formation d'adduits platine-ADN qui peuvent être reconnus par le système d'excision réparation de nucléotide.

Il a été montré récemment par Viguier et al que le polymorphisme du gène ERCC1 (excision repair cross complementing rodent repair) étudié chez 91 patients traités par oxaliplatine, était significativement corrélé au taux de réponse et pouvait constituer un facteur prédictif de bonne réponse à l'oxaliplatine.⁴⁰

5.2 Association oxaliplatine et 5 FU.

Deux études randomisées de phase trois ont comparé en première ligne métastatique une association oxaliplatine 5FU/AF à un bras 5FU/AF seul.^{5,6}

ETUDE	PROTOCOLE
Giachetti n=200	chronomodulé J1-J21 5 FU 700 mg/j AF 300mg/j J1-J5 ±oxaliplatine 125 mg/m ²
De Gramont n=420	LV5FU2±oxaliplatine 85 mg/m ² J1-J15

Tableau 15. Protocoles des études

	DE GRAMONT		GIACHETTI	
	FOLFOX	LV5FU2	5FU/AF/Oxali	5FU/AF
RO	51% (p=0,0001)	22%	53% (p<0,0001)	16%
SSP(mois)	9 (p=0,0001)	6,2	8,7 (p=0,048)	6,1
SG(mois)	16,2 (p=0,05)	14	19,4 ns	19,9

Tableau 16. Efficacité

	DE GRAMONT		GIACHETTI	
	FOLFOX	LV5FU2	Oxali/5FU/AF	5FU/AF
diarrhée	11,9% (p=0,015)	5,3%	43% (p<0,001)	5%
mucite	5,8% (p=0,019)	1,5%	10% (p<0,001)	4%
nausée	11,5% (p=0,043)	4%	25% (p=0,09)	2%
vomissements				
syndrome main-pied	-	-	0% (p=0,319)	1%
neurotoxicité	18,2% (p<0,001)	0%	10% (p<0,05)	0%
anémie	3,3% -	2,5%	1% (p=0,254)	3%
thrombopénie	2,5% -	0,5%	1% (p=0,514)	0%
neutropénie	41,7% (p<0,001)	5,3%	2% (p=0,555)	1%
infection	1,5%	1,5%	-	-

Tableau 17. Toxicités grade 3 et 4

L'utilisation de l'oxaliplatine associé au 5 FU permet donc une amélioration significative du taux de réponse et de la survie sans progression en première ligne métastatique.

Le profil de toxicité est acceptable, se traduisant par une majoration de la toxicité digestive et hématologique. La neurotoxicité de grade 3 touche 15 % des patients dans l'étude de de Gramont et n'est responsable que de 4% des arrêts de traitement. Cependant 25% de ces neuropathies invalidantes persistent au long cours.

6. ASSOCIATION OXALIPLATINE CPT 11.

Les protocoles associant les drogues cytotoxiques majeures du cancer colorectal métastatique posent la question de l'intérêt de l'intensification thérapeutique dans cette pathologie, dans un rapport bénéfice-risque particulier. En effet l'obtention d'un taux de réponse maximal peut permettre de rendre résécables des métastases qui ne l'étaient pas initialement (résécabilité secondaire).

Deux études randomisées de phase trois ont comparé un bras trithérapie associant CPT11 oxaliplatine et 5 FU (FOLFOXIRI) à un bras standard de FOLFIRI.^{41,42}

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE CHIMIOThERAPIE
Falcone	n=244	FOLFIRI CPT11 180mg/m ² +LV5FU2 J1-J15 FOLFOXIRI CPT11 165 mg/m ² +oxaliplatine 85mg/m ² +5FU 3200mg/m ² +AF 200 mg/m ² J1-J15
Souglakos	n=285	FOLFIRI CPT11 180 mg/m ² +LV5FU2 J1-J15 FOLFOXIRI CPT11 150 mg/m ² +oxaliplatine 65 mg/m ² +LV5FU2

Tableau 18. Protocoles des études

	FALCONE		SOUGLAKOS	
	FOLFIRI	FOLFOXIRI	FOLFIRI	FOLFOXIRI
RO	41% (p=0,0002)	66%	33,6% (p=0,168)	43%
SSP (mois)	6,9 (p=0,0006)	9,8	6,9 (p=0,17)	8,4
CHIR R0	6% (p=0,033)	15%	4% (p=0,08)	10%
SG (mois)	16,7 (p=0,032)	22,6	19,5 (p=0,337)	21,5

Tableau 19. Efficacité

	FALCONE			SOUGLAKOS	
	FOLFIRI	FOLFOXIRI		FOLFIRI	FOLFOXIRI
Diarrhée	12%	ns	20%	10,9%(p=0,0001)	20%
Mucite	3%	ns	5%	4% (p=0,748)	5%
Nausée	3%	ns	15%	4,8% (p=0,944)	4,6%
Vomissements					
Alopécie	-	-		12% (p=0,0006)	32%
Neurotoxicité	0%	(p<0,001)	2%	0% (p=0,001)	5,8%
Neutropénie	28%	(p=0,0006)	51%	28% (p=0,192)	35%
Neutropénie fébrile	3%	ns	5%	4% (p=0,186)	7%

Tableau 20. Toxicités grade 3 et 4

De ces études, on peut retenir

- Une discordance entre ces deux études de phase 3 dont une seule est positive. La différence de doses de chimiothérapie entre le protocole de Souglakos (irinotécan 150 mg/m² et oxaliplatine 65 mg/m²) et celui de Falcone (irinotécan 165 mg/m² et oxaliplatine 85 mg/m²) est une explication possible.
- Le taux supérieur de résécabilité secondaire dans le bras trithérapie, particulièrement pour des métastases hépatiques exclusives (36% versus 12% dans l'étude de Falcone p=0,017)
- l'association oxaliplatine irinotécan 5 FU est une option possible du traitement de première ligne du CCRM du sujet jeune (moins de 65 ans dans ces essais), en bon état général et dans le but néoadjuvant d'obtenir une résécabilité secondaire. L'institut national du cancer reconnaît cette option en la classant situation temporairement acceptable (protocole thérapeutique temporaire).⁴³ Les toxicités importantes doivent conduire à une surveillance rapprochée et amener à l'utilisation assez large de fortes doses de ralentisseurs de transit et de facteurs de croissance leucocytaire .
Cependant l'absence de données comparatives avec des protocoles associant la chimiothérapie aux thérapeutiques ciblées rend ce type de traitement difficile à positionner.

7. ANTICORPS ANTI-EGFR

7.1. Bases biologiques et pharmacologiques

Le récepteur au facteur de croissance épithélial (EGFR) appelé également HER 1 est une glycoprotéine transmembranaire de 170 kDa composée d'un domaine extracellulaire de liaison avec les ligands (dont le facteur de croissance épithélial EGF et le transforming growth factor alpha TGF alpha), un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase.^{44,45}

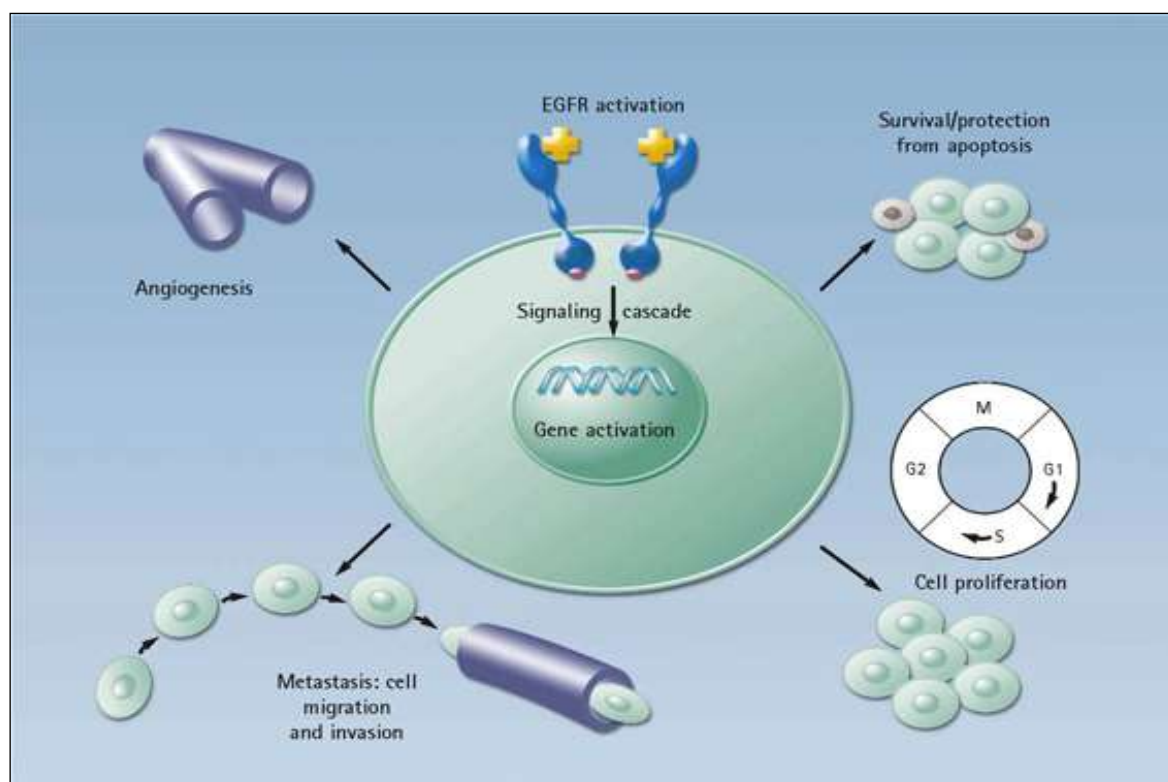


Figure 5. Rôle de la voie de signalisation EGFR.

En réponse à la liaison du ligand, le REGF forme un homodimère et/ou un hétérodimère avec un autre membre de la famille HER, notamment HER 2, permettant la phosphorylation de protéines kinases intracellulaires et l'activation de voies de signalisation par une cascade de phosphorylation.⁴⁶ Ces protéines vont activer des facteurs de transcription de certains gènes, aboutissant à une inhibition de l'apoptose, une prolifération cellulaire, une production de médiateurs de l'invasion tumorale et de l'angiogénèse.

Cette voie de signalisation paraît donc aboutir à un phénotype cellulaire cumulant les capacités de prolifération, d'invasion et de résistance à l'apoptose, correspondant à des tumeurs de moins bon pronostic.

Le cetuximab et le panitumumab sont deux anticorps monoclonaux, l'un chimérique, l'autre complètement humanisé, dirigé contre le REGF.

Leur activité anti-cancéreuse s'appuie sur le blocage de l'interaction ligand-récepteur, induisant une inhibition de la signalisation intracellulaire via l'inhibition de la phosphorylation de la tyrosine kinase des récepteurs.

Ces anticorps induisent également la mort des cellules tumorales par recrutement et activation des cellules effectrices de l'immunité comme les natural killers (NK), les neutrophiles ou les macrophages (antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity ADCC). La partie Fc de l'anticorps est également impliquée dans l'activation de la cascade du complément (complement dependant cytotoxicity). Ce mécanisme est évoqué mais probablement mineur.

L'expression du récepteur à l'EGF a été étudiée par technique immunohistochimique (IHC), western blot ou biologie moléculaire. De ces études on retient:

- que la mise en évidence de l'expression du récepteur à la surface des cellules adénocarcinomeuses coliques est variable en fonction de la technique utilisée, proche de 100 % avec les techniques les plus sensibles de biologie moléculaire, de 60 à 80% par immunohistochimie avec un kit Dako approuvé par la FDA.⁴⁷
- que le marquage REGF est souvent hétérogène et que les règles d'interprétation en IHC ne font pas consensus. Néanmoins on considère un statut EGFR positif en IHC s'il présente une positivité membranaire quels que soient l'intensité du marquage et le nombre de cellules positives
- que seule l'évaluation d'un score par rapport aux résultats thérapeutiques pourra permettre de définir un score optimal, avec une valeur prédictive de réponse aux anti EGFR, qui n'a pas été démontrée dans les études cliniques (cf infra).
- par ailleurs on a montré un polymorphisme génétique des régions promotrices du gène de l'EGFR, aboutissant à des modifications dans l'expression quantitative de la protéine in vitro et in vivo, sans que les répercussions en clinique humaine ne soient connues, notamment en terme de prédisposition aux cancers.⁴⁸

7.2 Valeur pronostique et facteurs prédictifs de réponse

Les travaux sur l'impact de l'expression du REGF sur le pronostic du cancer colorectal restent biaisés par l'hétérogénéité des critères immunohistochimiques utilisés et sont discordants. L'expression du REGF est corrélée à l'agressivité (potentiel métastatique) de la néoplasie sur modèles de xénogreffe.^{49,50} En pratique clinique la plupart des publications ne retrouvent pas de relation significative entre le niveau d'expression du REGF dans la tumeur primitive et l'évolution de la maladie. Deux publications retrouvent néanmoins une relation entre un haut niveau d'expression du REGF et le stade pathologique au diagnostic (plus de tumeurs T3 et d'invasions séreuses en cas de surexpression du REGF).^{51,52} Par ailleurs les techniques immunohistochimiques objectivent une certaine variabilité du niveau d'expression de l'EGFR entre la tumeur primitive et les métastases.^{53,54}

Aucune étude ne permet de retrouver de corrélation stable entre le niveau d'expression EGFR et l'âge, le sexe et la localisation tumorale.

La détection d'une surexpression du récepteur à l'EGF par immunohistochimie a fait partie des critères d'inclusion des études évaluant les anticorps anti-EGFR. Cependant la valeur prédictive de ce test est mauvaise, et Chung a récemment rapporté un taux de réponse de 25% sous chimiothérapie associée au cetuximab chez des patients EGFR négatif en immunohistochimie.³⁵ Plus récemment des travaux ont étudié différents marqueurs biologiques prédictifs de l'efficacité du traitement par cetuximab.

Le nombre de copies du gène EGFR détecté par hybridation in situ a été corrélé à l'efficacité du cetuximab et serait augmenté dans 11 à 15% des séries.^{55,56,57}

Le polymorphisme génétique du gène du récepteur à l'EGF a permis également d'isoler des mutations germinales qui sont corrélées à des taux de réponse augmentés au cetuximab.

A l'inverse, des travaux récents et concordants ont isolés un facteur de non réponse au cetuximab. La voie de signalisation de l'EGFR comporte une protéine G appelé KRAS qui joue un rôle clé dans la voie RAS/MAP Kinase située en aval de la voie EGFR et qui aboutit à la prolifération cellulaire.

Des mutations de Kras ont été retrouvées dans 38 % des cas dans la plus large série multicentrique publiée. La valeur pronostique de certaines mutations est péjorative sur la survie globale.⁵⁸

Plusieurs auteurs ont étudié rétrospectivement l'impact de ces mutations sur l'efficacité du cetuximab dans les cancers colorectaux métastatiques.^{59,60}

La présence d'une mutation de Kras conduit à l'absence de réponse objective et à un taux de progression sous traitement significativement augmenté dans toutes ces études comparé au phénotype dit sauvage (kras non muté).

Actuellement aucun facteur prédictif d'efficacité n'est utilisé en routine.

7.3. Cetuximab en monothérapie

Deux études ont évalué le taux de réponse du cetuximab en monothérapie chez des patients atteints de CCRM EGFR positif après échec de l'irinotécan,²³ ou de l'irinotécan et de l'oxaliplatine.⁶¹ Les patients de ces études sont lourdement prétraités (trois à quatre lignes de chimiothérapies antérieures en moyenne).

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
SALTZ	n=57	Cetuximab 400 mg/m ² en dose de charge puis 250 mg/m ² hebdomadaire
LENZ	n=346	

Tableau 21. Protocoles des études

	LENZ	SALTZ
REPONSE OBJECTIVE	11,6%	10,5%
STABILITE	32%	35%
SURVIE GLOBALE(mois)	6,6	6,4

Tableau 22. Efficacité

	LENZ	SALTZ
Asthénie	2%	4%
Fièvre	0,3%	-
Céphalées	1,2%	2%
Nausées	0,6%	2%
Diarrhées	1,2%	2%
Rash acnéiforme	4,9%	16%
Xérose cutanée	0,6%	-

Tableau 23. Toxicités grade 3 et 4

L'utilisation du cetuximab en monothérapie sur des CCRM réfractaires donne donc un taux de réponse de 10% et un taux de contrôle de la maladie de 43 à 45%, au prix d'une toxicité mineure.

La présence et la sévérité du rash cutané sont corrélées de façon significative au taux de réponse et à la survie, qui sont améliorés en cas de rash. Le traitement de ce rash impose le recours aux antiacnéiques par voie locale et générale et aux corticoides locaux.

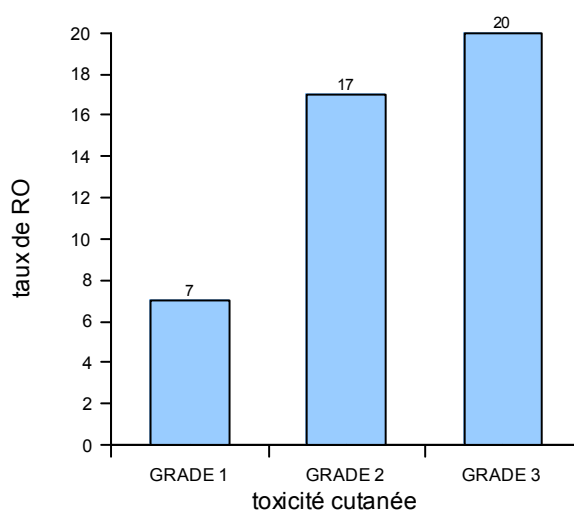


Figure 6. Taux de réponse en fonction de la toxicité cutanée du cetuximab dans l'étude de Saltz

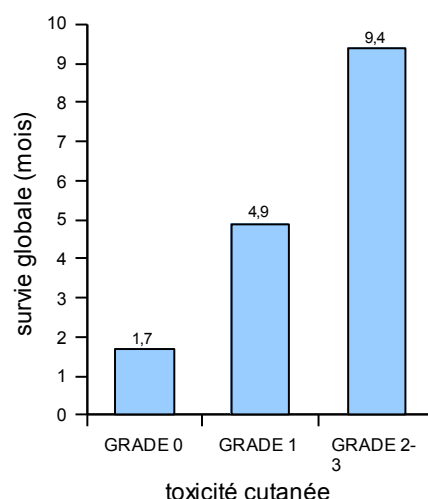


Figure 7. Survie globale en fonction de la toxicité cutanée du cetuximab dans l'étude de Saltz

7.4. Cetuximab en association avec le CPT11

7.4.1. Etude de phase 2 en troisième ligne: l'étude BOND

Cunningham et al ont comparé dans une étude de phase 2 randomisée (BOND) irinotécan cetuximab à cetuximab seul chez 329 patients réfractaires à l'irinotécan.¹² Ces patients avaient une progression documentée pendant ou dans les trois mois suivants une chimiothérapie à base d'irinotécan, que ce soit selon un schéma hebdomadaire (IFL), en association avec le 5FU (FOLFIRI) ou en monothérapie toutes les trois semaines.

Ces patients étaient dans l'ensemble lourdement prétraités, avec 75% ayant déjà reçu deux lignes ou plus de chimiothérapies pour leur maladie métastatique, 63 % avaient reçu également de l'oxaliplatine.

Les patients étaient randomisés dans un ratio de 2 pour 1 entre le bras cetuximab seul et cetuximab associé à l'irinotécan avec un schéma d'administration identique à celui antérieurement utilisé pour le même patient: schéma hebdomadaire 125 mg/m² quatre semaines sur six (16% des patients), FOLFIRI à 180 mg/m² (54 %), monothérapie à 350 mg/m² (27%).

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Cunningham	n=329	n=111 Cetuximab 250 mg/m ² hebdomadaire après dose de charge de 400 mg/m ² n=218 Cetuximab 250 mg/m ² + CPT11

Tableau 24. Schéma de l'étude

	CPT11 CETUXIMAB		CETUXIMAB
Réponse objective	22.9%	p=0.007	10.8%
stabilité	32.6%	-	21.6%
SSP (mois)	4.1	p<0.001	1.5
Survie globale (mois)	8.6	p=0.48	6.9

Tableau 25. Efficacité

	CPT11 cetuximab		cetuximab
Diarrhée	21.2%	(p<0,001)	1.7%
Mucite	2,4%	(p=0,67)	0,9%
Douleurs abominales	3,3%	(p=0,39)	5,2%
Rash acnéiforme	9.4%	(p=0,20)	5.2%
Nausée, vomissements	7.1%	(p=0,47)	4.3%
Dyspnée	1,4%	(p<0,001)	13%
Neutropénie	9.4%	(p<0,001)	0%
Réaction anaphylactique	0%	(p=0,01)	3,5%

Tableau 26. Toxicité grade 3 et 4

Cette étude a permis de démontrer l'amélioration du taux de réponse objective et de la survie sans progression avec une association CPT 11 et cetuximab. Le cross over autorisé du bras cetuximab vers CPT 11 cetuximab a concerné 39% des patients et explique probablement l'absence de différence en survie globale.

Ces données ont permis l'autorisation de mise sur le marché en 2004 du cetuximab en association avec l'irinotécan, dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan.

Là aussi une corrélation significative a été démontrée entre l'intensité des réactions cutanées, notamment du rash acnéiforme, et les paramètres de réponse et de survie

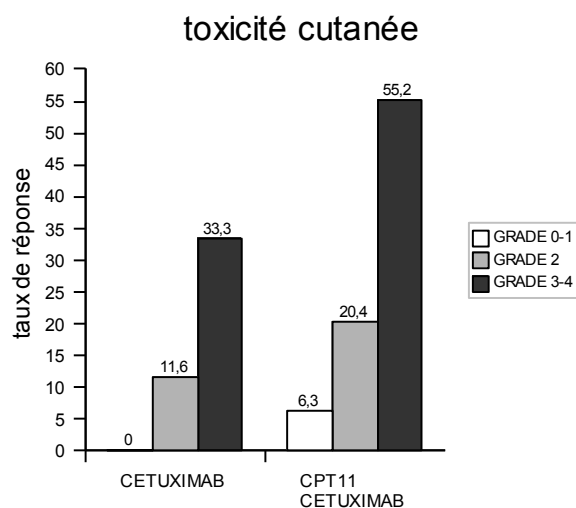


Figure 8. Taux de réponse en fonction de la toxicité cutanée du cetuximab dans l'étude BOND

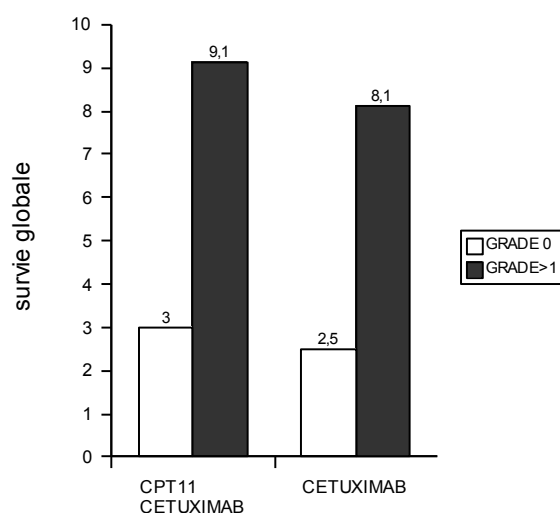


Figure 9. Survie globale en fonction de la toxicité cutanée du cetuximab dans l'étude BOND

7.4.2 Association cetuximab CPT 11 en 2ème ligne après échec de l'oxaliplatine: l'étude EPIC

Sobrero et al ont comparé dans une étude de phase 3 randomisée l'irinotécan monothérapie (350 mg/m² J1-J21) au même protocole associé au cetuximab (250 mg/m² hebdomadaire), chez 1298 patients en deuxième ligne de traitement après échec de l'oxaliplatine.⁶²

	CETUXIMAB IRINOTECAN		IRINOTECAN
RO	16.3%	(p<0.0001)	4.1%
SSP (mois)	3.98	(p<0,0001)	2,56
SG (mois)	10,7	(p=0.712)	9,9

Tableau 27. Efficacité

	CETUXIMAB IRINOTECAN	IRINOTECAN
Diarrhée	28.4%	15.7%
Vomissements	5.2%	5.4%
Rash acnéiforme	8%	0.2%
Neutropénie	31.8%	25.4%
Neutropénie fébrile	8,4%	6,4%

Tableau 28. Toxicités grade 3 et 4

L'association irinotécan cetuximab après échec du FOLFOX améliore significativement le taux de réponse et la survie sans progression comparé à l'irinotécan seul. L'absence d'amélioration de la survie globale peut être expliquée en partie par le fait que 47% des patients du bras CPT11 seul ont reçu du cetuximab en troisième ligne. La toxicité est conforme à celle observée dans les protocoles comprenant du cetuximab.

7.4.3. Association FOLFIRI cetuximab en première ligne: l'étude CRYSTAL

Van Cutsem et al ¹³ ont comparé dans une étude de phase 3 randomisée l'association FOLFIRI Cetuximab au FOLFIRI seul en première ligne métastatique chez 1217 patients porteurs d'un CCRM EGFR positif en immunohistochimie (DAKO). L'objectif principal de l'étude est la survie sans progression.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Van Cutsem	n=1217	n=599 FOLFIRI J1-J15+ CETUXIMAB 250 mg/m ² J1-J8-J15 n=599 FOLFIRI J1-J15

Tableau 29. Protocole de l'étude

	FOLFIRI CETUXIMAB	FOLFIRI
RO	46.9% (p=0.0038)	38.7%
SSP (mois)	8.9 (p=0.0479)	8
EXERESE R0	4.3 % (p=0.0034)	1.5%

Tableau 30. Efficacité

	Grade 0/1 (n=244)	grade 2(n=243)	grade 3(n=112)
SSP(mois)	3.3	9.1	11.3

Tableau 31. Survie sans progression en fonction de la toxicité cutanée au cetuximab

	FOLFIRI CETUXIMAB	FOLFIRI
TOUTES TOXICITES	78%	59.5%
DIARRHEES	15.2%	10.5%
NEUTROPENIE	26.7%	23.3%
NEUTROPENIE FEBRILE	2.7%	2.2%
CUTANEE	18.7%	0.2%

Tableau 32. Toxicités grade 3 et 4

Les résultats de cette étude confirment sur une vaste étude randomisée les données d'efficacité et de tolérance de deux études de phase 2 évaluant l'association CPT 11 5FU/AF cetuximab en première ligne.^{24,25}

Si la survie sans progression est globalement améliorée par l'addition du cetuximab, des différences d'efficacité importantes sont suggérées par l'analyse des sous groupes en fonction de la toxicité cutanée. La SSP est également élevée chez les patients porteurs de métastases hépatiques isolées (11.4 mois versus 9.2 m).

L'association FOLFIRI cetuximab peut être considérée comme une nouvelle option en traitement de première ligne des CCRM, mais sa place par rapport aux autres thérapeutiques et ses indications optimales devront être précisées dans de futurs essais.

La survie sans progression de l'ordre de 9 mois en moyenne est inférieure à celle des protocoles associant FOLFIRI avastin dans l'étude AVIRI et l'étude de Fuchs.(cf infra). La question de l'adaptation stratégique (augmentation des doses voire arrêt de traitement) en fonction du marqueur prédictif constitué par la toxicité cutanée se pose et a été abordée dans une étude spécifique (cf infra).

7.4.4. Relation dose-réponse au cetuximab: l'étude EVEREST

Cette étude⁶³ s'inspire de la corrélation entre toxicité cutanée et taux de réponse sous cetuximab pour proposer une étude de phase I/II avec le design suivant:

166 patients atteints de CCRM EGFR positif en immunohistochimie, progressifs sous CPT11 ont reçu un premier cycle d'irinotécan cetuximab.

Au J22, les patients n'ayant pas de toxicité cutanée de grade supérieur à 1 étaient randomisés soit dans un bras avec poursuite du schéma à posologie identique (Bras A) soit dans un bras avec escalade de dose du cetuximab par paliers de 50 mg/m² jusqu'à apparition d'une toxicité cutanée au moins de grade deux, jusqu'à un maximum de 500 mg/m².

Les patients ayant cette toxicité de grade supérieure ou égale à deux dès le J22 constituaient le bras C avec maintien de la posologie initiale.

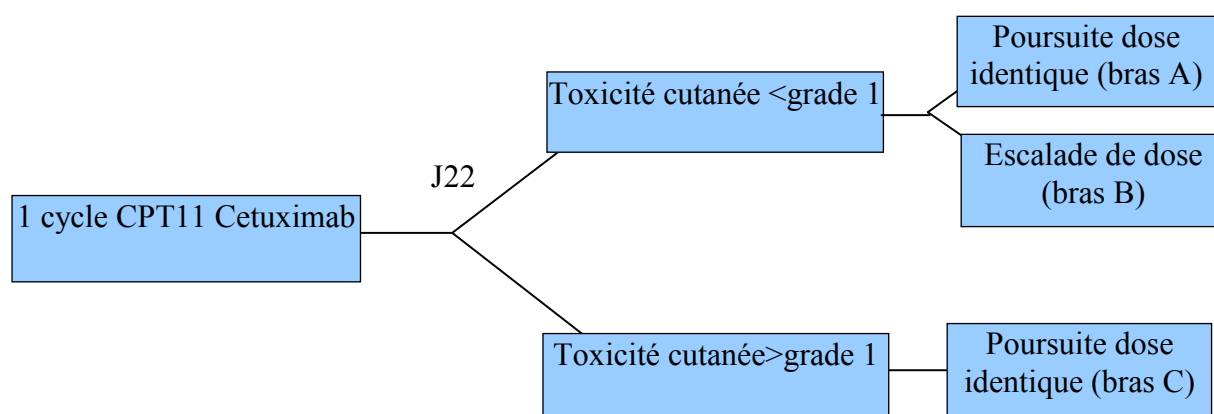


Figure 10. Design étude EVEREST

Bras	A n=45	B n=44	C n=68
RO	16%	30%	25%
SSP (mois)	3,9	4,8	4,7
SG (mois)	10	8,6	8,7

Tableau 33. Efficacité

Si l'on constate à nouveau un taux de réponse supérieur en cas de toxicité cutanée à posologie identique de cetuximab (bras A versus bras C), cette étude suggère un intérêt d'augmenter les doses jusqu'à apparition de cette toxicité cutanée si elle n'apparaît pas dès le premier cycle à posologie standard.

7.5. Association cetuximab oxaliplatine

Plusieurs essais de phase I/II en première ligne ont évalué le cetuximab en association avec l'oxaliplatine et le 5FU.^{64,65,66}

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Colucci ⁶⁸	n=22	FOLFOX 4 J1-J15+ cetuximab 250 mg/m ² hebdomadaire
André ⁶⁹	n=43	FOLFOX 4 J1-J15+cetuximab 250 mg/m ² hebdomadaire
Dakhil ⁷⁰	n=82	FOLFOX 6 modifié oxali 100 mg/m ² +5FU bolus 400 mg/m ² puis 2400 mg/m ² +cetuximab 250 mg/m ²

Tableau 34. Protocoles des études

	Colucci	André	Dakhil
RO	58%	72%	61%
SSP (mois)	-	12,3	-
SG (mois)	-	30	-

Tableau 35. Efficacité

Une étude de phase deux randomisée a évalué l'intérêt du cetuximab en association avec le FOLFOX.⁶⁷

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
BOKEMEYER OPUS	n=337 versus	FOLFOX 4 J1-J15 FOLFOX 4 J1-J15+ cetuximab 250 mg/m ² hebdomadaire

Tableau 36. Schéma de l'étude

	FOLFOX CETUXIMAB		FOLFOX
RO	45,6%	odds ratio=1,648 IC (1,043-2,604)	35,7%

Tableau 37. Efficacité

L'efficacité du cetuximab est donc démontrée dans plusieurs situations. D'abord en situation réfractaire après échec de l'irinotécan, en monothérapie ou en association avec le CPT11. Ensuite en deuxième ligne après échec de l'oxaliplatine, là aussi en association avec le CPT 11. Enfin tout récemment le bénéfice apporté par son association avec le FOLFIRI dès la première ligne vient d'être démontré.

7.6. Le panitumumab

Cet anticorps monoclonal anti EGFR est entièrement humanisé et son administration entraîne donc théoriquement moins de réaction d'origine allergique.

Trois études de phase II ont évalué l'efficacité du panitumumab en monothérapie après échec de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotécan.^{68,69,70}

	Berlin et al ⁶⁸	Hecht et al ⁶⁹	Malik et al ⁷⁰
nombre de patients	39	89	148
expression EGFR(IHC)			
<1%	0%	36%	0%
1 à 9%	3%	61%	0%
>10%	97%	2%	100%
Taux de RO	8%	7%	9%
Médiane de SSP(sem)	8	8	14

Tableau 38. Protocoles des études et efficacité

Van Cutsem a mené une étude de phase III contrôlée comparant panitumumab 6 mg/kg J1/J15 versus soins de support exclusifs chez des patients en échec de chimiothérapie (progression dans les 6 mois suivants une chimiothérapie standard par oxaliplatine et irinotécan).⁷¹

	Panitumumab n=231		Soins de support n=232
Taux de RO	8%	(p<0.0001)	0%
stabilité	28%		10%
SSP (mois)	13.8 sem	(p<0,0001)	8.5 sem
SG (mois)	6 m		6

Tableau 39. Efficacité

L'efficacité du panitumumab est donc démontrée dans ces seules situations réfractaires et semble comparable à celle du cetuximab.

8. ANTI-ANGIOGENIQUES: LE BEVACIZUMAB

8.1. Bases biologiques et pharmacologiques.⁷²

L'angiogénèse est essentielle au processus de croissance tumorale et de diffusion métastatique. En effet l'absorption des nutriments et de l'oxygène peut se faire par simple diffusion pour une taille tumorale de 1 à 2 mm.

Au delà la tumeur est dépendante pour sa croissance de la survenue du switch angiogénique: ce processus très précoce permet le recrutement de précurseurs endothéliaux, entraînant à partir de la vascularisation avoisinante une croissance capillaire et une infiltration vasculaire de la tumeur.

Ce processus est régulé par un nombre important de facteurs pro et anti angiogéniques produits par la tumeur elle-même, le stroma tumoral et des cellules macrophagiques.

Un de ces facteurs proangiogéniques, le vascular endothelial growth factor (VEGF), est sécrété ou contenu dans la matrice extra cellulaire.

En se liant à un récepteur à activité tyrosine kinase (le VEGFR 1 et 2) il déclenche une cascade de phosphorylation et une transduction du signal.

L'expression du gène du VEGFR est elle-même modulée par de nombreux facteurs (cf schéma).

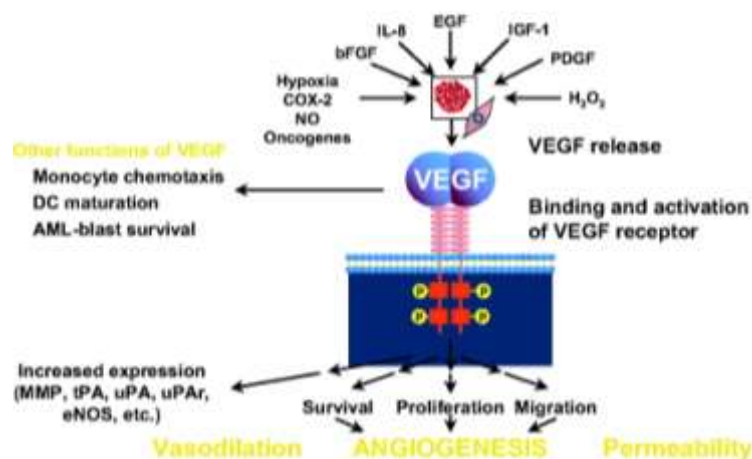


Figure 11. Schéma résumant les modes de stimulation et d'action du récepteur au VEGF.

Le VEGFR recrute et stimule la division des cellules endothéliales, inhibe leur apoptose.

Il augmente la perméabilité vasculaire et médie la sécrétion et l'activation d'enzymes dégradant la matrice cellulaire. Des boucles d'amplification existent avec des tumeurs présentant à leur surface des récepteurs au VEGF (autocrinie).

8.2 Valeur pronostique

Une corrélation a été mise en évidence entre la densité des microvaisseaux de la tumeur principale et le mauvais pronostic tumoral.

L'expression de VEGF est corrélée à un risque majoré de récurrence et de pronostic péjoratif de certaines tumeurs.⁷³ De même l'hypoxie intratumorale résultant de cette vascularisation anarchique et fragile diminue l'efficacité de la radiothérapie, et l'augmentation de la pression interstitielle est un facteur de résistance à la chimiothérapie par moindre diffusion.

Le ciblage de ce système permettrait donc en théorie de contrer une voie qui confère à la tumeur un phénotype agressif et métastatique. De plus le blocage de ce système laisse espérer une synergie avec les traitements conventionnels comme la radiothérapie et la chimiothérapie.

8.3.Association bevacizumab CPT11

8.3.1. En première ligne métastatique avec l'IFL: l'étude Hurwitz¹⁴

Hurwitz et al ont randomisé 813 patients en deux bras. Le bras de référence était l'association 5FU/AF/CPT11 selon le bras IFL, le bras expérimental comportait le même protocole avec du bevacizumab.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
HURWITZ	n=813	IFL+ bevacizumab 5 mg/kg J1-J15 IFL+placebo

Tableau 40. Protocole de l'étude

HURWITZ			
	IFL BEVACIZUMAB	IFL+PLACEBO	
RO	44,8%	(p=0,004)	34,8%
SSP (mois)	10,6	(p<0,001)	6,2
SG (mois)	20,3	(p<0,001)	15,6

Tableau 41. Efficacité

HURWITZ		
	IFL+AVASTIN	IFL
Diarrhée	32,4%	24,7%
Hypertension	11% (p<0,01)	2,3%
Thrombose	19,4% (p=0,26)	16,2%
Embolie pulmonaire	3,6%	5,1%
Perforation	1,5%	0%
Protéinurie	0,8%	0,8%
Décès à 60 jours	3%	4,9%

Tableau 42. Toxicités grade et 4

Cette étude de phase 3 est donc positive sur tous les paramètres d'efficacité étudiés et améliore sensiblement l'efficacité de la première ligne standard de l'époque aux USA avec une toxicité tout à fait gérable.

8.3.2. Bevacizumab en association avec d'autres schémas à base d'irinotécan.

Sobrero a mené une étude de phase 4 (AVIRI) évaluant l'efficacité et la toxicité du régime FOLFIRI-avastin.⁷⁴

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
SOBRERO	n=209	FOLFIRI + AVASTIN 5mg/kg J1-J15

Tableau 43. Protocole de l'étude

FOLFIRI AVASTIN	
RO	44%
Stabilisation	46%
SSP (mois)	11,1

Tableau 44. Efficacité

Fuchs et al ¹⁵ ont comparé dans une étude de phase 3 trois régimes à base de CPT 11 (FOLFIRI IFL modifié ou capeIRI) associés ou non au celecoxib (première période de l'étude P1, n=430).

L'autorisation de mise sur le marché de l'avastin a conduit à un amendement en 2004 et à l'abandon du bras capeIRI trop toxique, permettant la comparaison FOLFIRI-bevacizumab à l'IFL-bevacizumab (deuxième période de l'étude P2, n=117). Le suivi médian est de 46 mois pour P1 et 31 mois pour P2.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
FUCHS P1	n=430	FOLFIRI IFL modifié CPT 11 125mg/m ² + 5FU 500 mg/m ² bolus 2 semaines sur 3 CAPEIRI CPT11 250 mg/m ² + capecitabine 2000 mg/m ² J1J14
FUCHS P2	n=117	FOLFIRI bevacizumab IFL modifié bevacizumab

Tableau 45. Protocoles de l'étude

	mIFL		FOLFIRI		CapeIRI
RO	43%	ns	47%	ns	39%
SSP (mois)	5,9	(p=0,004)	7,6	(p=0,015)	5,8
SG (mois)	17,6	(p=0,087)	23,1	(p=0,27)	18,9

Tableau 46. Efficacité P1

	FOLFIRI Bevacizumab		mIFL bevacizumab
RO	58%	(p=0,73)	54%
SSP (mois)	11,2	(p=0,28)	8,3
SG (mois)	NA	(p=0,007)	19,2
	(>30 mois)		

Tableau 47. Efficacité P2

Le celecoxib s'est avéré sans impact sur l'efficacité et la toxicité du traitement (survie globale 19.5 m versus 18.8 m et PFS 6.9 m versus 6.9 m).

	FOLFIRI	P1 mIFL	CapelRI	P2 FOLFIRI beva	mIFL beva
Diarrhée	13,9%	19%	47,5%	10,7%	11,9%
Nausée	8,8%	7,3%	18,4%	10,7%	5,1%
Vomissements	8,8%	7,3%	15,6%	10,7%	5,1%
Hypertension	2,2%	0,7%	0%	12,5%	1,7%
Syndrome Main-pied	0%	0%	9,9%	3,6%	0%
Neutropénie	43%	41%	32%	53,6%	28,8%
Neutropénie fébrile	3,6%	12,4%	7,1%	5,4%	1,7%

Tableau 48. Toxicités grade 3 et 4.

Cette étude retrouve une efficacité en faveur du FOLFIRI (seul ou associé au bevacizumab) comparé aux autres régimes à base d'irinotécan, notamment l'IFL utilisé dans l'étude pivotale d'Hurwitz.

8.4. Association 5 FU/AF bevacizumab

Kabbinavar a étudié l'intérêt de l'association bevacizumab 5FU/AF en première ligne métastatique chez des patients atteints de CCRM non résécables jugés comme non candidat à une chimiothérapie à base d'irinotécan.⁷⁵

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Kabbinavar	n=209	5 FU 500 mg bolus/AF 500 mg/m ² 6 semaines sur 8+bevacizumab versus 5FU/AF+placebo

Tableau 49. Protocole de l'étude

KABBINAVAR			
	5FU/AF+BEVACIZUMAB		5FU/AF
RO	26%	(p=0,055)	15%
SSP (mois)	9,2	(p=0,0002)	5,5
SG (mois)	16,6	(p=0,16)	12,9

Tableau 50. Efficacité

KABBINAVAR		
	5FU/AF/BEVACIZUMAB	5FU/AF
Diarrhée	39%	40%
Hypertension	16%	3%
Thrombose veineuse	9%	11%
Thrombose artérielle	10%	5%
Hémorragies	5%	3%
Perforation	2%	0%
intestinale		
Leucopénie	5%	7%
Protéinurie	1%	0%

Tableau 51. Toxicités grade 3 et 4

De ces essais on retient un profil de toxicités particulier

- comparable en terme de toxicités digestives ou hématologiques avec ou sans bevacizumab
- mais avec dans le bras bevacizumab:
 - des hypertensions artérielles de grade trois
 - des thromboses veineuses ou artérielles significativement augmentées
 - des hémorragies qui concernent le tractus digestif mais aussi des épistaxis
 - des protéinuries de grade trois nécessitant parfois l'arrêt du traitement mais sans grade quatre (syndrome néphrotique)

Il est à noter que ces essais excluaient les patients avec traitement anticoagulant, la présence d'une maladie cardiovasculaire significative, de métastases du système nerveux central, et toute chirurgie majeure dans les quatre semaines précédentes.

Kabbinar a insisté sur les critères d'inclusions de son essai de phase 2 randomisé. Il concerne des patients non-candidats selon le médecin qui les prend en charge à une chimiothérapie à base d'irinotécan. Ces critères manquent de précision mais ont sélectionné une

population différente de celle de l'essai pivotale d'Hurwitz (patients plus dénutris et plus âgés, avec un moins bon état général).

Une explication de l'absence de différence en terme de survie tient compte du taux inférieur de traitement de deuxième ligne proposé aux patients du bras avec bevacizumab après progression. Une étude ultérieure qui regroupe cette étude et deux autres partageant les mêmes critères d'inclusions et de suivi démontre un gain en survie significatif (17.94 vs 14.59 mois $p<0.005$) .⁷⁶

8.5 Bevacizumab en association avec l'oxaliplatine

Giantonio et al ont étudié l'intérêt de l'introduction du bevacizumab en deuxième ligne ajouté à du FOLFOX, chez 829 patients prétraités par une première ligne à base de 5FU et irinotécan sans bevacizumab.¹⁶

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Giantonio	n=829	FOLFOX 4 bevacizumab 10 mg/kg J1-J15
	versus	FOLFOX 4 J1-J15
	versus	bevacizumab seul 10 mg/kg

Tableau 52. Protocole de l'étude

	FOLFOX 4+ bevacizumab		FOLFOX 4 seul	Bevacizumab
RO	22,7%	(p<0,0001)	8,6%	3,3%
SSP (mois)	7,3	(p<0,0001)	4,7	2,7
SG (mois)	12,9	(p=0,0011)	10,8	10,2

Tableau 53. Efficacité

	FOLFOX 4+ bevacizumab		FOLFOX 4 seul	Bevacizumab
Vomissements	10%	(p=0,001)	3,2%	4,7%
Hémorragie	3,4%	(p=0,011)	0,4%	2,1%
Thrombose	3,4%	(p=0,62)	2,5%	0,4%
Neuropathie	16,3%	(p=0,011)	9,2%	0,8%
Hypertension	6,2%	(p=0,008)	1,8%	7,3%
Ischémie (cérébrale cardiaque)	0,9%	(p=0,62)	0,4%	0,6%

Tableau 54. Toxicités grade 3 et 4

Il est à noter que le taux de neuropathie augmenté peut-être attribué à la durée d'exposition plus longue dans le bras FOLFOX/bevacizumab du fait d'un temps jusqu'à progression augmenté (10 cycles en moyenne versus 7 pour FOLFOX seul).

Le bevacizumab a été diminué dans 55.8% des cas à 5 mg/kg sans qu'une différence significative en efficacité puisse être attribué à cette diminution de dose. Il n'existe par ailleurs pas d'étude comparative de phase 3 comparant ces deux dosages.

Le bras avec bevacizumab seul a été fermé rapidement compte-tenu d'une survie sans progression courte (la survie médiane de 10.2 mois rend compte des traitements reçus ultérieurement)

L'institut national du cancer a validé l'association FOLFOX 4 bevacizumab 5 mg/kg en deuxième ligne métastatique chez les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement.

Oxaliplatine bevacizumab en première ligne

Les essais évaluant l'intérêt du bevacizumab en association avec l'oxaliplatine en première ligne ont débuté par des comparaisons entre les combinaisons oxaliplatine/5 FU et oxaliplatine/capecitabine dans des essais de non infériorité.

En 2004 avec l'autorisation de mise sur le marché du bevacizumab, des amendements à ces protocoles ont permis de rajouter un bras avec bevacizumab aux bras existant (TREE 1 et 2 et NO16966)

ESSAI DE PHASE 2 TREE 1 ET 2⁷⁷

ETUDE	EFFECTIF		PROTOCOLE
Hochster	TREE 1	n=147	Bras FOLFOX oxali 85 mg/m ² +AF 350 mg/m ² +5FU 400 mg/m ² bolus puis 2400 mg/m ² sur 46 h Bras 5FU bolus: oxali 85 mg/m ² +AF 20 mg/m ² +5FU 500 mg/m ² boLus J1-J8-J15 reprise à J 28 Bras Capeox: oxali 130 mg/m ² J1-21+ capecitabine 1700 à 2000 mg/m ² J1-J14
	TREE 2	n= 213	3 bras similaires avec ajout du bevacizumab 5 mg/kg J1-J15 ou 7,5 mg/kg J1-J21

Tableau 55. Protocoles des études

	TREE 1 VERSUS TREE 2					
	FOLFOX	FOLFOX BEVA	bFOL	bFOL BEVA	CAPEOX	CAPEOX BEVA
RO	52%	41%	34%	20%	46%	27%
SSP (mois)	9,9	8,7	8,3	6,9	10,3	5,9
SG (mois)	26	19,2	20,7	17,9	27	17,2

Tableau 56. Efficacité

La comparaison des données de survie des trois bras regroupés TREE 1 et TREE 2 (trois bras avec ou sans bevacizumab), malgré les faiblesses méthodologiques de cette comparaison à des données historiques, donne les informations suivantes, et suggère un bénéfice en survie de l'adjonction du bevacizumab à un régime à base d'oxaliplatine en première ligne métastatique.

	TREE 1 (SANS BEVACIZUMAB)	TREE 2 (AVEC BEVACIZUMAB)
SG (mois)	18,2	24,4
Intervalle de confiance 95%	(14,5-21,6 mois)	(21,4-26,8 mois)

Tableau 57. Efficacité comparée Tree 1 versus Tree 2

ESSAI DE PHASE 3 NO 16966 ^{78,79}

L'étude initiale comparait les schémas FOLFOX 4 et XELOX en première ligne dans le CCRM chez 634 patients. Elle a été amendée en août 2003 après l'enregistrement du bevacizumab et a inclus 1400 patients supplémentaires. Cette étude NO16966 contrôlée randomisée en plan factoriel 2*2, avait comme objectif principal d'évaluer chez 1400 patients le bénéfice en survie sans progression de l'adjonction du bevacizumab (comparé à un placebo) à une chimiothérapie de première ligne associant fluoropyrimidine (5 FU ou capecitabine) et oxaliplatine. Le deuxième objectif était d'évaluer la non infériorité des schémas FOLFOX et XELOX en terme de survie sans progression.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Cassidy	n=1400	FOLFOX 4+PLACEBO FOLFOX 4+BEVACIZUMAB XELOX+PLACEBO XELOX+BEVACIZUMAB

Tableau 58. Protocole de l'étude

COMPARAISON BRAS	SSP (mois)	SG (mois)
FOLFOX ± BEVACIZUMAB versus XELOX ± BEVACIZUMAB	8.5 ns 8	
FOLFOX OU XELOX versus FOLFOX OU XELOX+BEVACIZUMAB	8 (p=0,0023) 9.4	19,9 (p=0,0769) 21,3
XELOX versus XELOX+BEVACIZUMAB	7.4 (p=0,0026) 9.3	
FOLFOX versus FOLFOX+BEVACIZUMAB	8.6 (p=0,187) 9.4	

Tableau 59. Efficacité

L'amplitude du bénéfice observé, bien que statistiquement significatif concernant l'objectif principal (survie sans progression avec ou sans bevacizumab), semble inférieure à celle constatée dans l'étude pivotale d'Hurwitz. Ce bénéfice n'atteint pas le seuil de significativité pour la survie globale.

Les explications avancées tiennent compte d'une moindre exposition au bevacizumab qui était arrêté conjointement à la chimiothérapie ce qui n'était pas le cas dans l'étude d'Hurwitz. Ceci aurait pu minorer l'effet du bevacizumab sur la survie sans progression.

Par ailleurs l'analyse des groupes recevant FOLFOX placebo ou FOLFOX bevacizumab ne retrouve pas de différence significative de survie sans progression.

En raison de ces éléments et de l'existence d'une alternative validée, l'institut national du cancer n'a pas souhaité valider l'association oxaliplatine bevacizumab en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique.⁴³

8.6 Bevacizumab en troisième ligne

Le national cancer institute a sponsorisé une étude évaluant l'efficacité de l'association bevacizumab à un régime à base de 5 FU et acide folinique de type bolus (Roswell park) ou perfusion continue (De Gramont), en troisième ligne métastatique après irinotécan et oxaliplatine.⁸⁰ L'objectif principal était le taux de réponse dans cet essai de phase 2 non randomisé.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
CHEN	n=339	5FU/AF/bevacizumab:5FU 500 mg/m ² +AF 500 mg/m ² hebdomadaire 6 sem sur 8 (Roswell park)+ bevacizumab 5 mg/kg J1-J15 LV5FU2 + bevacizumab 5 mg/kg J1-J15

Tableau 60. Protocole de l'étude

5FU/AF/Bevacizumab	
RO	3,5%
Stabilisation	50%
SSP (mois)	3,7
SG (mois)	9,1

Tableau 61. Efficacité

5 FU/AF/Bevacizumab	
Diarrhée	9,2%
Dyspnée	3,8%
Sepsis	3,5%
Hémorragie digestive	3,5%
Hypertension	3,5%
perforation	<1%
Thrombose	5,9%

Tableau 62. Toxicités grade 3 et 4

L'institut national du cancer classe comme situation non acceptable l'utilisation du bevacizumab en troisième ligne thérapeutique du fait de l'inefficacité en terme de taux de réponse.

Toutefois le paramètre à privilégier aurait peut-être été la stabilité de la maladie ou la survie sans progression en la comparant à un bras soins de support exclusif, ou au cetuximab dont l'intérêt est démontré dans ce type de maladie réfractaire.

8.7 Association bevacizumab cetuximab

Saltz a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association cetuximab et bevacizumab±irinotécan en deuxième ligne de traitement, chez 76 patients réfractaires à l'irinotécan, dans un essai de phase II randomisé (BOND 2).⁸¹ Ces patients avaient été prétraités en moyenne par trois lignes de traitement.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
SALTZ	n=76	CPT 11 reprise dose et schéma antérieur bevacizumab 5 mg/kg J1-J15 cetuximab 250 mg/m ² hebdo

Tableau 63. Protocole de l'étude

	CPT11 bevacizumab cetuximab	bevacizumab cetuximab
RO	37%	23%
Stabilité	23%	54%
SSP (mois)	7,9	5,6

Tableau 64. Efficacité

	CPT 11 bevacizumab cetuximab	Bevacizumab cetuximab
Diarrhée	29%	3%
rash acnéiforme	18%	19%
hypertension	0%	3%
neutropénie	9%	3%

Tableau 65. Toxicités grade 3 et 4

Dans cette étude de Saltz, les taux de contrôle de la maladie et l'absence de toxicités inattendues chez des patients lourdement prétraités poussent à explorer cette association en première ligne.

8.8 Toxicités du bevacizumab: études observationnelles

Deux larges études observationnelles évaluent la toxicité et l'efficacité d'un traitement de première ligne de chimiothérapie (au choix de l'investigateur) associé au bevacizumab, chez près de 2000 patients dans chaque étude, pris en charge pour un cancer colorectal métastatique.^{82,83}

Les chimiothérapies utilisées tiennent compte de l'autorisation d'utilisation de l'avastin plus large aux USA avec toute chimiothérapie de première ligne à base de 5 FU.

Ces deux études ont suivi tous les trois mois pendant trois ans des patients traités par bevacizumab en première ligne de traitement, en relevant les données d'efficacité et de toxicités.

<i>Etude</i>	<i>FOLFOX/XELOX</i>	<i>FOLFIRI/IFL</i>	<i>5 FU /capecitabine</i>
<i>BriTE</i> <i>n=1968</i>	55.8%	35.8%	9.4%
<i>First BEAT</i> <i>n=1927</i>	46%	26%	16%

Tableau 66. Répartition des traitements dans les deux études

<i>Toxicité grade 3 et 4</i>	<i>BriTE</i>	<i>FIRST BEAT</i>
Perforation intestinale	1.7%	0.9%
Accident thromboembolique artériel	2.1%	0.8%
Saignement post-opératoire troubles cicatrisation	1.2%	0.3%
hémorragie	1.9%	1%
Hypertension artérielle	8.9%	0.5%

Tableau 67. Principales toxicités liés au bevacizumab

L'incidence des perforations gastro-intestinales et des accidents tromboemboliques artériels (ATE) sous avastin ont donné lieu à des études spécifiques compte-tenu de leur gravité.^{84,85,86}

Les perforations digestives surviennent majoritairement dans les trois premiers mois de traitement par avastin dans l'étude BriTE.

L'analyse univariée retrouve plus de perforations dans les trois premiers mois de traitement dans le groupe présentant une tumeur primitive en place que dans le groupe dont la tumeur a été réséquée. La majorité des patients ayant présenté une perforation digestive sous avastin

avait au moins une caractéristique suivante: diverticulose colique, abcès intra-abdominal, subocclusion, antécédents de radiothérapie abdominopelvienne.

Les accidents thrombo-emboliques artériels sont plus fréquents sous avastin et regroupent accident vasculaire cérébral transitoire et constitué, infarctus du myocarde et ischémie de membre inférieur.

Parmi les patients de l'étude Brite, 46 % avait plus de 65 ans, 18% avaient des antécédents d'ATE, 11% était sous antiagrégant plaquettaire.

La survenue d'ATE est significativement associée au performance status et aux antécédents thrombo-emboliques artériels. Cette association n'est pas retrouvée avec l'âge et l'hypertension artérielle préexistante.

B-STRATEGIES THERAPEUTIQUES

1. ETUDES STRATEGIQUES DANS LE TRAITEMENT MEDICAL EXCLUSIF

1.1. SEQUENCE DE TRAITEMENT PAR OXALIPLATINE ET IRINOTECAN

L'autorisation de mise sur le marché en 2000 de l'irinotécan et de l'oxaliplatine dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques a étoffé l'arsenal thérapeutique jusqu'alors limité à l'association 5FU acide folinique.

Grothey⁹⁷ a démontré, en analysant les données de sept études de phase 3 concernant le traitement du CCRM, que la survie globale des patients était significativement corrélée à l'utilisation de ces trois drogues dans l'ensemble des traitements reçus. De même l'utilisation d'une combinaison (5FU-oxaliplatine ou 5FU-irinotécan) dès la première ligne était associée à une augmentation significative de la médiane de survie de 3.5 mois. Il est à noter que dans tous ces essais le taux moyen de prescription d'une deuxième ligne de chimiothérapie était de 60 à 70%.

La question de la stratégie thérapeutique s'est donc posée et a été explorée dans deux études.

Tournigand et al⁷ ont évalué l'impact de cette stratégie sur 220 patients dans une étude randomisée avec deux bras: un bras était traité par FOLFIRI jusqu'à progression puis par FOLFOX 6, l'autre bras par la séquence inverse.

	PREMIERE LIGNE			DEUXIEME LIGNE		
	FOLFIRI	FOLFOX		FOLFOX	FOLFIRI	
RO	56%	ns	54%	15% (p=0,05)	4%	
SSP	8,4	(p=0,26)	8	4,2 (p=0,003)	2,5	
SG	21,5	(p=0,99)	20,6	21,5 (p=0,99)	20,6	
CHIR R0	9%	(p=0,02)	22%	2,4%	-	1,4%

Tableau 68. Efficacité

Goldberg a comparé trois premières lignes: IFL, FOLFOX4 et l'association irinotécan oxaliplatine (IROX).⁹⁸

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Goldberg	n=513	FOLFOX 4: oxaliplatine 85 mg/m ² + LV5FU2 J1-J15 IFL: CPT 11 125mg/m ² +5FU bolus 500 mg/m ² + AF20mg/m ² J1-J8-J15-J22 IROX: oxaliplatine 85 mg/m ² +CPT 11 200mg/m ² J1-J21

Tableau 69. Protocole de l'étude

GOLDBERG					
	IFL		FOLFOX		IROX
RO	31%	(p=0,002)	45%	(p=0,03)	35%
SSP (mois)	6,9	(p=0,0014)	8,7	(p=0,001)	6,5
SG (mois)	15	(p=0,0001)	19	(p=0,09)	17,4

Tableau 70. Efficacité

	TOURNIGAND			GOLDBERG		
	FOLFIRI	FOLFOX		IFL	FOLFOX	IROX
Diarrhée	14%	ns	11%	28% (p=0,001)	12% (p=0,001)	24%
Nausées	13% (p=0,005)	3%		16% (p=0,001)	6% (p=0,001)	19%
Vomissements	10% (p=0,027)	3%		15% (p=0,001)	4,5% (p=0,001)	22%
Mucite	10% (p=0,003)	1%		-	-	-
Neurotoxicité	0% (p<0001)	34%		3% (p=0,001)	18% (p=0,001)	7%
Neutropénie	24% (p=0,003)	44%		40% (p=0,04)	50% (p=0,002)	36%
Neutropénie fébrile	7% (p=0,007)	0%		15% (p=0,001)	11% (p=0,002)	4%
Thrombopénie	0% (p=0,01)	5%		-	-	-

Tableau 71. Toxicités grade 3 et 4

Dans l'étude de Tournigand il n'y a pas de différence en efficacité entre une première ligne par FOLFOX 6 ou FOLFIRI, en terme de taux de réponse, survie sans progression et survie globale.

Les différences entre les taux de réponse et de survie sans progression en deuxième ligne sont à prendre avec réserve car le taux de prescription de deuxième ligne diffère entre les deux bras et rend les groupes non comparables.

L'étude de Goldberg retrouve une différence significative au détriment de l'IFL. Ce protocole donne des résultats inférieurs en terme d'efficacité et de tolérance par rapport au FOLFIRI.

Sur le plan de la tolérance, les profils de toxicité sont différents, en faveur de l'oxaliplatine pour les toxicités digestives, mais avec des neuropathies conduisant de façon fréquente à l'arrêt du traitement (11% en première ligne), plus fréquemment que pour le FOLFIRI (6% d'arrêt pour toxicités).

Certains ont vu dans ces éléments une justification à commencer par le FOLFIRI (moindre taux de réponse en deuxième ligne et moins d'arrêt pour toxicités).

1.2. Stratégies de pause thérapeutique et de maintenance

Les essais industriels suivent un design de poursuite du traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Cependant la toxicité cumulative de certaines chimiothérapies pose la question de stratégie de pauses thérapeutiques (Stop and go) ou de stratégie de maintenance de la réponse après une chimiothérapie d'induction, avec une chimiothérapie mieux tolérée.

Stop and go et maintenance avec l'oxaliplatine: études OPTIMOX 1 et 2.

Maindreault-Goebel a décrit l'existence de réponse après réintroduction de FOLFOX chez des patients où la chimiothérapie avait été suspendue en raison de la neuropathie ou après changement de ligne thérapeutique.⁹⁹

S'inspirant de cette constatation, l'essai OPTIMOX 1¹⁰⁰ a comparé de façon prospective:

Un bras A FOLFOX 4 jusqu'à progression et un bras B FOLFOX 7 six cycles suivi d'une maintenance avec LV5FU2 seul et réintroduction de FOLFOX 7 pour 6 cycles supplémentaires

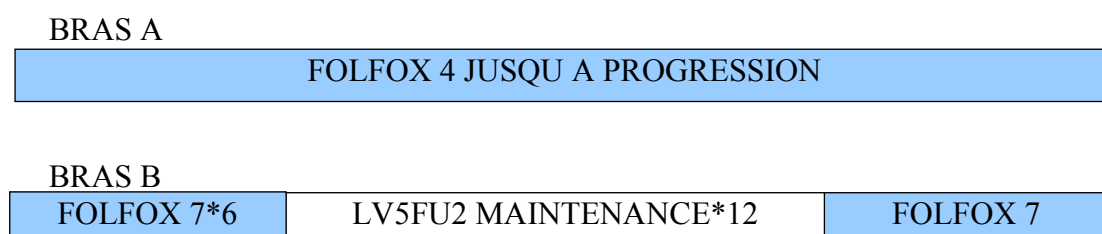


Figure 12. Design de l'essai OPTIMOX

	BRAS A		BRAS B	
RO	58,5%	ns	59,2%	
SSP (mois)	9	(p=0,47)	8,7	
SG (mois)	19,3	(p=0,49)	21,2	
CHIR	17,7		15,2	
R0				

Tableau 72. Efficacité

	BRAS A		BRAS B
Nausée/vomissements	5%	(p=0,40)	10%
Diarrhée	11%	ns	10%
Mucite	3%	(p=0,031)	6%
Neuropathie	17,9%	(p=0,12)	13,3%
Neutropénie	32%	(p=0,002)	21%
Thrombopénie	4%	(p=0,006)	9%

Tableau 73. Toxicités grade 3 et 4.

Une stratégie d'arrêt précoce du FOLFOX 7 après trois mois de traitement, suivi d'une période de maintenance par LV5FU2 permet donc d'obtenir une efficacité comparable à l'utilisation du FOLFOX 4 jusqu'à progression, au prix d'une toxicité hématologique et muqueuse significativement augmentée.

OPTIMOX 2¹⁰¹ est une phase 2 randomisée sur 202 patients comparant:

Un bras OPTIMOX 1 avec 6 cycles de FOLFOX 7 suivi d'une maintenance par LV5FU2 jusqu'à progression par rapport au TDM initial, puis réintroduction de FOLFOX pour 6 cures.
Un bras OPTIMOX 2 avec 6 cycles de FOLFOX 7 suivi d'un arrêt complet de la chimiothérapie et réintroduction dès que les cibles progressent par rapport à leurs dimensions initiales.

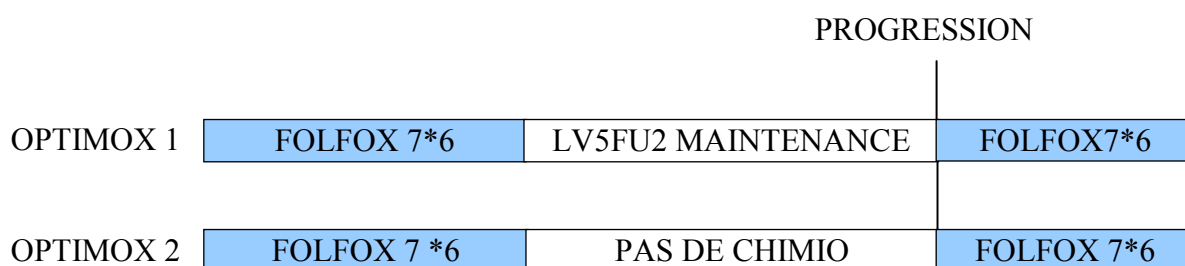


Figure 13. Design de l'essai OPTIMOX 2.

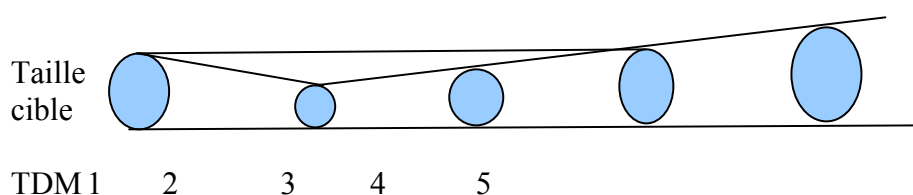


Figure 14. Schéma résumant les critères d'évaluation et de reprise de chimiothérapie dans l'essai OPTIMOX 2

	OPTIMOX 1	OPTIMOX 2
RO	63%	61%
SSP (mois)	8,3	p<0,05 6,7
SG (mois)	24,6	(p=0,05) 18,9

Tableau 74. Efficacité

L'étude est donc en faveur du bras avec maintenance par LV5FU2 qui améliore la survie sans progression et la survie globale. Cependant le design de l'essai (cf schéma) a entraîné une reprise de chimiothérapie probablement trop tardive expliquant cette différence de durée de contrôle de la maladie. La reprise de la chimiothérapie intervient après l'évaluation 5 alors que la progression après la meilleure réponse obtenue (évaluation 2) est présente dès l'évaluation 3.

Stop and go et irinotécan: l'étude GISCAD.

Labianca ¹⁰² a étudié l'impact de l'arrêt de la chimiothérapie chez 331 patients en première ligne métastatique avec:

Un bras traité par FOLFIRI pendant 6 mois (en l'absence de progression après deux mois de traitement)

Un bras avec FOLFIRI pendant deux mois, pause thérapeutique pendant deux mois et reprise de FOLFIRI pendant deux mois.

	bras avec pause thérapeutique	bras sans pause thérapeutique
SSP (mois)	6,2	HR 1,00 IC [0,74-1,36] 6,5
SG (mois)	16,9	HR 1,11 IC [0,83-1,48] 17,6

Tableau 75. Efficacité

La pause thérapeutique ne semble pas délétère en terme de durée de contrôle de la maladie, et s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie pendant les périodes sans chimiothérapie.

2. STRATEGIES MEDICO-CHIRURGICALES

En l'absence de chirurgie, la présence de métastases d'un cancer colorectal s'accompagne de médianes de survie qui dépassent vingt mois avec les chimiothérapies modernes et les thérapies ciblées, mais ne donnent que d'exceptionnels survivants prolongés.

Les séries chirurgicales les plus récentes concernant l'exérèse complète des métastases hépatiques de CCRM s'accompagnent par contre de survie à cinq ans de 30 à 50 %.^{111,112} Cependant seuls dix à quinze pour cent des métastases de CCRM sont résécables d'emblée.

L'efficacité des chimiothérapies et l'obtention de réponses objectives peuvent amener à des résécabilités secondaires et nécessitent l'élaboration de combinaisons de traitements selon une stratégie médico-chirurgicale agressive, dans un but curatif.

La population concernée est hétérogène et la sélection des patients est justifiée par l'absence de bénéfice en survie d'une chirurgie avec résection incomplète, et nécessite donc d'établir des critères pronostiques et des critères de résécabilité précis.

2.1. Facteurs pronostiques des séries chirurgicales de CCRM

Facteurs clinico-biologiques

Plusieurs études ont tenté de dégager des facteurs pronostiques clinico-biologiques des séries chirurgicales d'hépatectomie.¹⁰³

Les deux séries les plus larges ont tenté d'élaborer un score pronostique à partir des variables étudiées en analyse multivariée.

Nordlinger a publié une étude multicentrique regroupant 1560 patients ayant bénéficié d'une résection hépatique pour métastases hépatiques de CCR.¹⁰⁴

Il en ressort plusieurs critères corrélés significativement à la survie à 2 ans:

- l'âge (plus ou moins de 60 ans)
- l'atteinte ganglionnaire initiale
- l'atteinte séreuse initiale.
- L'intervalle de récurrence métastatique (plus ou moins de deux ans)
- le nombre de métastases (entre 1 et 3 ou 4 et plus)
- la taille des métastases (plus ou moins de 5 cm)
- le taux d'ACE préopératoire (moins de 5, entre 5 et 30 ou plus de 30 µg/l)
- les marges chirurgicales de moins de 1 cm.

Ces critères déterminent un score et distribuent la population étudiée ainsi:

<i>Score</i>	<i>Effectif</i>	<i>Survie à 2 ans</i>
0-2	305	79%
3-4	738	60%
5-7	230	43%

Tableau 76. Distribution de la population en fonction du score

Fong et al ont publié une étude monocentrique de 1001 résections consécutives et retrouvent 7 paramètres:¹⁰⁵

- atteinte ganglionnaire initiale
- intervalle de récurrence inférieur à 12 mois
- atteinte extra-hépatique
- plus d'une métastase
- taille supérieure à 5 cm
- ACE>200 ng/ml
- marge positive

En retirant la notion de maladie extra-hépatique (contre-indiquant potentiellement la chirurgie) et les marges positives ne pouvant être connues avant la chirurgie, on obtient un score de 0 à 5 avec une survie à 5 ans allant de 60% (score 0) à 14% (score 5) .

Ce score a été validé en prospectif.

Une autre étude récente est tirée du registre multicentrique Livernat survey regroupant 2122 patients opérés de métastases hépatiques de CCRM, rapportée par R.ADAM à l'ASCO 2006.¹⁰⁶

Le nombre de métastases supérieur à trois, le caractère bilobaire et la taille tumorale maximale supérieure à 5 cm ont été corrélés de façon significative à la survie globale.

Ces scores ont en commun de prédire le risque de maladie disséminée, et peuvent permettre de guider la stratégie thérapeutique: optimisation du bilan préopératoire à la recherche d'une atteinte extra-hépatique (TEP scan ou coelioscopie), chirurgie différée après une chimiothérapie première.

Un outil d'aide à la prise de décision a été créé à partir du registre du liver survey et permet d'uniformiser les stratégies médico-chirurgicales, notamment dans les centres non spécialisés.

Facteurs pronostiques moléculaires

La valeur pronostique de certains marqueurs biologiques a été étudiée dans le cas précis de la résection de métastases hépatiques de cancer colorectal. Une corrélation significative a été retrouvée entre le risque relatif de décès et certains marqueurs biologiques comme le Ki 67, la P 53 et la thymidilate synthase.¹⁰⁷

Récemment Domont et al ont étudié sur les pièces de résection hépatique de 201 patients l'expression en immuno-histochimie de la sous-unité catalytique de la transcriptase inverse de la télomérase (hTERT).¹⁰⁸ Cette enzyme stabilise la longueur des télomères et est donc un facteur d'immortalisation cellulaire associé à de nombreux cancers (estomac, poumon, rein). La corrélation entre son expression et le degré d'invasion tumorale, le risque de récurrence métastatique et la survie globale a été retrouvée dans le CCR au stade précoce.¹⁰⁹

Dans l'étude de Domont et al, le pronostic varie de 23 à 46 mois de survie globale selon le statut positif ou négatif de hTERT.

Conjugués aux facteurs clinico-biologiques déjà cités, et après analyse multivariée, seuls trois critères paraissent prédire de façon indépendante la survie:

- Le statut hTERT
- Le nombre de métastases supérieur à deux
- Le délai de récurrence inférieur à douze mois.

La survie à 5 ans est de 48% en présence d'un facteur, 15% en cas de présence de deux ou trois facteurs.(p<0.001).

De tels modèles pronostiques combinant données cliniques et biologiques pourraient aider à la prise de décision thérapeutiques et intégrer le design des études cliniques à venir.

2.2. Stratégies de prise en charge des métastases d'emblée résécables: chimiothérapie péri-opératoire et néoadjuvante.

Le rationnel d'une chimiothérapie péri-opératoire s'appuie sur:

- la survie sans récurrence post-hépatectomie seule qui n'est que de 25 à 30 % selon les séries et les facteurs pronostiques.
- le fait que 75% des récurrences apparaissent dans les deux ans, localisées au niveau hépatique ou polyviscérales.
- sur l'efficacité démontrée en adjuvant pour les cancers colorectaux de stade avancé avec facteurs de risque de récurrence (stade II de haut risque et stade III)

Les études ont concerné la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIH) et la chimiothérapie systémique.

La question de l'intérêt d'une chimiothérapie post-métastasectomie a été abordée par plusieurs études de réalisation difficile. En effet la mise en évidence de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante a rendu difficile l'inclusion des patients dans un essai comprenant un bras sans traitement, et les durées d'inclusion prolongées ont parfois conduit à clore ces essais prématurément.

Par ailleurs des recommandations de pratique clinique française ont retenu en 2003 comme option possible (avec un faible niveau de preuve) la réalisation d'une chimiothérapie post-métastasectomie hépatique avec une association de 5FU acide folique voire une association plus active comme le FOLFOX.¹¹⁰

Cette pratique répandue n'a trouvé que tardivement une réponse définitive dans la littérature, avec des études concernant la chimiothérapie systémique, à base de 5 FU et plus récemment avec du FOLFOX.

Cinq études ont comparé la chimiothérapie intra-hépatique à la surveillance après métastasectomie hépatique.¹¹¹⁻¹¹⁵ Les résultats sont discordants et l'étude la plus large^{115a} a été interrompue de façon précoce compte-tenu d'une toxicité de la CIH et de son effet délétère sur la survie sans progression et la survie globale. Malgré leur caractère randomisé ces études sont soumises à certaines limites de recrutement: la majorité des malades inclus avaient des métastases métachrones et/ou un nombre limité de métastases réséquées (trois ou moins). Le niveau de technicité requis et les possibles complications liées à cette technique sont confirmés dans toutes ces études. Elles entraînent une faible dose intensité et compliquent l'évaluation du bénéfice du traitement adjuvant.

Plus récemment des études ont comparé chimiothérapie systémique à la surveillance seule après métastasectomie hépatique. La chimiothérapie intra-hépatique ne constituait pas le bras de référence compte-tenu des résultats discordants des essais cliniques et des difficultés inhérentes à la technique.

Deux études ont évalué une chimiothérapie à base de 5 Fu bolus et acide folinique mensuel.^{116,117} Une étude retrouve une augmentation significative de la survie sans progression. Une tendance à l'augmentation de la survie globale est retrouvée dans ces études mais n'atteint pas le seuil de significativité malgré le regroupement des deux études de l'ENG trial et de la FFCD.

	ENG trial n=129		FFCD 9002 n=171	
	Chimio	pas de chimio	Chimio	pas de chimio
SURVIE SANS MALADIE	45% (p=0,35)	35%	50% (p=0,028)	51%
SURVIE GLOBALE	57% (p=0,38)	47%	51% (p=0,13)	42%

Tableau 77. Efficacité

En 2007 les résultats de l'étude de l'EORTC 40983 rapportés par Nordlinger et al ont validés l'administration périopératoire de FOLFOX 4 pour les métastases hépatiques d'emblée résécables, pratique déjà répandue et considérée comme une option en France.¹¹⁸

L'étude a randomisé 364 patients en deux bras: chirurgie seule et surveillance versus 6 cycles de FOLFOX 4, chirurgie puis 6 nouveaux cycles. Un certain nombre de patients initialement inclus n'était pas éligibles, et parmi eux la découverte peropératoire d'une maladie plus étendue a conduit à ne réséquer que 152 patients sur 182 inclus. Ceci dilue un peu le bénéfice qui reste significatif.

Le taux de complications post-opératoires est plus élevé dans le bras chimiothérapie que chirurgie seule (25.2% versus 15.9%) avec une mortalité opératoire inférieure à 1% dans les deux bras.

Population	effectif	bénéfice absolu en % sur la survie sans maladie
Tous les patients	182	+7.2% p=0.058 (28.2 vs 35.4)
éligibles	171	+8.1% p=0.04 (28.1 vs 36.2)
réséqués	152	+9.2% p=0.025 (33.2 vs 42.4)

Tableau 78. Efficacité

2..3. Stratégies de prise en charge des métastases non résécables d'emblée.

L'évaluation pluridisciplinaire doit permettre de déterminer les causes de non résécabilité et leur réversibilité éventuelle.

Les principales modalités pour rendre résécables des métastases initialement non résécables se focalisent sur trois objectifs:

- diminuer la taille des métastases pour permettre une résection R0
- traiter des métastases hépatiques nombreuses et diffuses pour permettre la réalisation d'une résection R0 tout en épargnant le parenchyme hépatique sain
- Hypertrophier le futur foie restant pour permettre de laisser en place au moins 25 à 40% de foie sain

Chimiothérapie d'induction

Ce concept s'appuie sur l'amélioration des taux de réponse objective des chimiothérapies modernes. Elle permet de rendre résécable un sous groupe de patients initialement non résécables, dont le pronostic semble alors aussi bon que celui des patients résécables d'emblée.¹¹⁰

La durée optimale de la chimiothérapie d'induction en cas de réponse objective n'est pas définie. Il est recommandé de réaliser une évaluation morphologique régulière, tous les 2 à 3 mois, avec une nouvelle discussion pluridisciplinaire à chaque évaluation et de proposer une résection hépatique dès qu'elle est techniquement réalisable et avant la disparition de certaines métastases.¹¹⁰

Si celle-ci se produit, les données des séries chirurgicales spécifiques sont contradictoires. Une série après chimiothérapie systémique retrouve malgré une rémission complète tomodensitométrique un tiers de lésions visibles à l'échographie per-opératoire, et parmi les 15 sites de métastases non visibles mais réséqués, 80% de persistance de la maladie microscopique viable.¹²⁰ 74% des sites métastatiques laissés en place sont le siège d'une récurrence locale. Une autre série¹²¹ concernent des patients ayant presque tous eu en pré et/ou postopératoire une chimiothérapie intra-hépatique. 73 % des sites métastatiques laissés en place sont indemnes de récurrence à 30 mois.

Il semble donc actuellement recommandé, en l'absence de chimiothérapie intra-hépatique permettant d'augmenter le taux de réponse complète histologique, de réséquer les sites métastatiques initiaux.

Cette notion doit conduire à réséquer les sites initialement atteints sur l'imagerie initiale, dès que les métastases sont devenues résécables et sans attendre une disparition complète à l'imagerie.

En raison du peu de données scientifiques sur l'intérêt et la durée de la chimio- thérapie postopératoire, on discutera la poursuite de la chimiothérapie préopératoire en fonction du nombre de cycles déjà administrés, de son efficacité, d'éventuelles toxicités cumulatives et des suites de la chirurgie hépatique.

Quelle chimiothérapie d'induction?

Le choix de la chimiothérapie d'induction doit permettre une réponse objective et un downsizing suffisant pour permettre une résécabilité secondaire pour des tumeurs initialement non résécables. Une forte corrélation a été démontrée entre le taux de réponse objective et la résécabilité secondaire dans des études prospectives et rétrospectives de patients avec métastases hépatiques exclusives.¹²²

D'emblée on doit donc préciser plusieurs notions:

- peu d'essais se sont intéressés spécifiquement au taux de résécabilité secondaire, deux études seulement en ont fait leur critère principal de jugement.^{138,139}
- la définition de la non résécabilité est primordiale et parfois mal définie, variable aussi en fonction de l'expertise des centres investigateurs.
- les patients présentant des métastases hépatiques exclusives sont ceux dont le pronostic est le meilleur et dont le taux de résécabilité est le plus élevé. De ce fait la sélection des patients est primordiale et conditionne les taux de résécabilité secondaire des essais, avec des patients non sélectionnés, ou au contraire les patients sélectionnés métastatiques hépatiques exclusifs susceptibles de devenir résécables après réponse à la chimiothérapie.

Actuellement la chimiothérapie de première ligne métastatique de référence est le FOLFIRI avastin, avec des taux de réponse objective de l'ordre de 45% chez des patients non sélectionnés. La faisabilité d'une résection des métastases après chimiothérapie comportant du bevacizumab est maintenant bien établie, sans augmentation du taux de complications post-opératoires dans les études respectant un délai moyen de six semaines entre la dernière perfusion de bevacizumab et la chirurgie.

L'AMM actuelle de l'avastin ne permet pas pour l'instant de l'associer à un schéma de type FOLFOX en première ligne.

L'étude Crystal positionne le cetuximab en première ligne métastatique en association avec le FOLFIRI et constituera une alternative au FOLFIRI avastin.

Les études de phase 3 comportant une association irinotécan oxaliplatine selon le protocole FOLFIRINOX peut fournir une alternative chez des sujets jeunes très sélectionnés.

Le profil de toxicité et les éventuelles comorbidités doivent peser également dans le choix du protocole. Les essais concernant l'avastin ont exclu les patients avec des comorbidités cardio-vasculaires importantes. La bonne tolérance du cetuximab permet par contre son utilisation chez des sujets avec ces comorbidités et un âge avancé.

Etude	Effectif	Taux de réponse	Résection R0	R0 et R1	DFS
Alberts ¹²³ FOLFOX	43	51%	33%	40%	
Pozzo ¹²⁴ Irinotecan LV5FU2	40	48%	33%	33%	14.3
de la Camara ¹²⁵ Oxaliplatine/ Irinotecan/5-FU/FA	212	64%	43%	43%	32.8
Quenet ¹²⁶ FOLFIRINOX	26	73%	35%	54%	
Giachetti oxali 5FU chronomodulé	181	60%	32%	38%	17%

Tableau 79. Tableau récapitulatif des études spécifiquement dédiées au taux de résécabilité secondaire

Auteur	Effectif	Schéma	Réponse	résection		
				R0 patients	Tous Patients	%
Goldberg	264	IFL	31		2	1%
Delaunoit	267	FOLFOX	45		11	4%
	265	IROX	35		11	4%
Köhne	216	5-FU/FA(AIO)	32		3	1%
	214	CPT11/5-FU/FA(AIO)	54		7	3%
Tournigand	109	FOLFIRI-FOLFOX	56	8	10	9%
	111	FOLFOX-FOLFIRI	54	14	24	22%
Giacchetti	282	FOLFOX2	45	24	35	12%
	282	L-OHP/5-FU/FA chrono	42	23	37	13%
de Gramont	262	FOLFOX4	59	20	39	15%
	264	FOLFOX7/LV5FU2	58	23	43	16%
Hurwitz	411	IFL	35			<2%
	402	IFL/Bevacizumab	45			
Falcone	122	FOLFIRI	41%	7		6%
	122	FOLFIRINOX	66%	18		15%
Van Cutsem	609	FOLFIRI	38.7%			1.5%
	608	FOLFIRI cetuximab	46.9%			4,3%

Tableau 80. Taux de réponse et de résécabilité secondaire des études de phase 3 de patients non résécables.

DEUXIEME PARTIE. ETUDE CETUFTIRI: UNE ETUDE DE PHASE 2 ASSOCIANT CETUXIMAB URACIL/FTORAFUR (UFT)- LEUCOVORIN ET IRINOTECAN EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

1. PATIENTS ET METHODES

1.1.Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion

- Patients porteurs d'un cancer colorectal histologiquement prouvé métastatique non candidats à une chirurgie des métastases
- Pas de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique
- Présence d'au moins une lésion mesurable
- Espérance de vie attendue d'au moins douze semaines
- OMS inférieur ou égal 1
- Fonction rénale satisfaisante créatinine $<1,5N$
- Neutrophiles >1500 , plaquettes >100000 , hémoglobine $>9g$
- Fonction hépatique satisfaisante bilirubine $<1.5N$, ASAT et ALAT $<2.5 N$ OU $<5N$ en cas de métastases hépatiques
- Homme ou femme majeure, avec méthode de contraception efficace pour les femmes en âge de procréer.

Critères d'exclusion

- Métastases du système nerveux central
- Chimiothérapie adjuvante dans les moins de 6 mois
- Coronaropathie ou infarctus du myocarde de moins de six mois
- Maladie pulmonaire sévère
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- incapacité psychologique compromettant le consentement ou le suivi du protocole

1.2.Evaluation préthérapeutique et suivi

L'évaluation du statut EGFR est effectué par immunohistochimie (DAKO) dans chaque centre, mais ce statut EGFR ne fait pas partie des critères d'inclusion.

Des échantillons sanguins seront centralisés pour évaluer le polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme des traitements de l'étude.

L'imagerie initiale par TDM ou IRM est pratiquée initialement et tous les deux cycles soit toutes les six semaines.

L'évaluation de la réponse est faite selon les critères RECIST et est relue par un comité de relecture radiologique indépendant de deux radiologues.

L'objectif principal est de déterminer le taux de réponse objective.

Les objectifs secondaires concernent l'évaluation de la durée de réponse, du taux de contrôle de la maladie, la toxicité du traitement, le temps jusqu'à progression et la corrélation entre les résultats de toxicité et d'efficacité du traitement et le polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme du 5FU, du CPT 11 et de cetuximab.

1.3.Traitement de chimiothérapie et traitements associés.

L'UFT est administré quotidiennement en trois doses journalières pendant 14 jours (J1-J14) de 250 mg/m²/j suivi d'une semaine d'interruption, toutes les trois semaines. La dose est arrondie à la centaine la plus proche et délivrée sous la forme de gélules de cent milligrammes, la dose la plus importante étant prise le matin et l'après-midi. Les prises se font avec 150 à 300 ml d'eau, en respectant huit heures entre les prises et sans absorber de nourriture une heure avant et une heure après la prise. La leucovorin est prise aux mêmes horaires à 90 mg/j en trois prises de 2 gélules de 15 mg.

L'irinotécan est administré en perfusion de 90 minutes au J1 de chaque cycle à la dose de 250 mg/m², une heure après la fin de la perfusion de cetuximab. Le cetuximab est donné à la dose initiale de 400 mg/m² en deux heures suivi de perfusion hebdomadaire de 250 mg/m² en une heure aux J1 J8 J14. Le cetuximab, l'UFT et la leucovorin sont fournis par les laboratoires BMS.

Une prémédication systématique par anti-histaminique est administrée 30 à 60 minutes avant le cetuximab.

Une administration de 0.25 mg d'atropine en sous-cutané est indiquée en traitement curatif des crampes abdominales et des diarrhées précoces liées au syndrome cholinergique survenant pendant ou dans les heures suivant l'administration d'irinotécan. L'atropine pourra chez ces patients être administrée en préventif lors des administrations ultérieures.

L'usage d'antiémétique par antagonistes sérotoninergiques de type sétrons est fortement recommandé avant l'irinotécan.

L'usage de facteurs de croissance leucocytaire n'est pas permis en prophylaxie primaire.

De même les patients ont reçu la consigne de prendre un ralentisseur du transit de type lopéramide dès l'apparition d'une diarrhée: deux gélules dès la première selle liquide renouvelées jusqu'à huit gélules par jour et stoppées dès l'absence de selles pendant douze heures.

L'usage de fluoroquinolones est conseillé en cas de diarrhées persistantes, sévères, avec déshydratation ou en cas de neutropénie de grade 3 et 4 concomittante.

La toxicité cutanée du cetuximab doit conduire à une prise en charge spécifique.

La xérose cutanée est prévenue par l'application d'un émollient. Le rash acnéiforme est traité par des antiacnéiques par voie locale ou générale. En cas de rash acnéiforme de grade trois, un avis dermatologique spécialisé était conseillé.

Les adaptations de dose ont été définies selon la cotation des toxicités du NCI common terminology criteriae for adverse events version 3.0.

La durée du traitement est basée sur l'évaluation tumorale tous les deux cycles. Les patients en progression quelque soit le moment sortent de l'étude.

Les patients avec une maladie stable ou en réponse recevront huit cycles maximum de traitement.

La poursuite du cetuximab en monothérapie d'entretien jusqu'à progression est laissée au choix de l'investigateur.

1.4. Analyse statistique et pharmacologique

La combinaison thérapeutique étudiée est jugée intéressante si le taux de réponse objective est de 55% ou plus. Elle sera jugée sans intérêt en cas de réponse objective inférieure à 35%.

L'étude doit avoir au moins 95% de chances de rejeter l'hypothèse nulle si le taux de réponse réel est de 55%.

L'effectif calculé nécessite 53 patients évaluable, avec 10% de patients non évaluables conduisant au recrutement de 58 patients, inclus sur une durée prévisionnelle de deux ans.

Le polymorphisme constitutionnel de certains gènes impliqués dans le métabolisme des molécules anticancéreuses a été étudié.

Ce polymorphisme concerne la dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD), la thymidilate synthase (TS) et la méthylènetetrahydrofolate réductase pour le 5 FU, l'uridine diphosphateglucuronyltransférase (UGT1A1) pour l'irinotécan, et le polymorphisme de l'EGFR et du récepteur au fragment Fc des anticorps pour le cetuximab.

2. RESULTATS

2.1. Caractéristiques des patients

Soixante et un patients ont été inclus entre décembre 2005 et décembre 2006, dans dix centres français.

L'âge médian est de 66 ans. Cinquante-trois patients sont évaluable pour la réponse.

âge médian		66 ans
Performance status:	0	40 (66%)
	1	21(34%)
Sexe:	homme	38 (62%)
	femme	23(38%)
Localisation tumorale:	côlon	41 (67%)
	rectum	12 (20%)
	charnière	8 (13%)
Localisation métastatique	Foie	54 (88%)
	poumon	26 (42%)
	péritonéal	9 (15%)
	autre	8 (13%)

Tableau 81. Caractéristiques des patients inclus

2.2. Traitement

Un total de 318 cycles a été administré avec en moyenne six cycles par patient (de un à huit cycles).

2.3.Efficacité

Au moment de la rédaction de ce rapport, seules les données de réponse objective et de toxicités sont disponibles.

53 patients sont évaluable pour la réponse. Un patient inclus n'a jamais reçu de traitement.

7 patients ne sont pas évaluable pour cause de sortie précoce d'étude:

- 1 patient pour progression précoce
- 5 patients pour toxicité inacceptable:
 - 1 patient de 83 ans pour réaction anaphylactique de grade 3
 - 1 patient de 81 ans pour diarrhée de grade 3 et neutropénie de grade 4
 - 1 patient de 79 ans pour asthénie et anorexie de grade 3
 - 1 patient de 65 ans avec neutropénie de grade 4
 - 1 patient de 68 ans avec neutropénie de grade 4 et thrombopénie de grade 4
- 1 patient de 74 ans décédé de toxicités liées au traitement: neutropénie de grade 4 et choc septique. Les analyses ont retrouvé à postériori un déficit en DPD et un phénotype 7/7 de l'UGT1A1.

<i>Critère d'évaluation</i>	<i>Population évaluable</i>	<i>Population en intention de traitement</i>
effectif	53(87%)	61(100%)
Non évaluable		8(13%)
Réponse complète	2(4%)	2(3%)
Réponse partielle	23(43%)	23(38%)
Réponse globale	25(47%)	25(41%)
stabilisation	17(32%)	17(28%)
progression	11(21%)	11(18%)

Tableau 82. Données d'efficacité

NB Taux confirmé par un comité de relecture radiologique indépendant.

2.4. Toxicités

61 patients sont évaluable pour la toxicité.

<i>Toxicité grade 3 et 4</i>	<i>Nombre de patients (%)</i>
Toxicités hématologiques:	
• neutropénie	10 (17%)
• neutropénie fébrile	3 (5%)
Toxicités extra-hématologiques	
• nausées-vomissements	7 (12%)
• mucite	6 (10%)
• diarrhée	7 (12%)
• asthénie	4 (6%)
• rash acnéiforme	7 (12%)
• réactions à la perfusion	4 (7%)
• hypokaliémie grade 3	6 (10%)
• syndrome main-pied	0
• décès	1 (1.5%)

Tableau 83. Toxicités grade 3 et 4

3. DISCUSSION

Cette étude de phase 2 a évalué l'efficacité et la toxicité, en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique, de l'association UFT/LV irinotécan et cetuximab.

Le choix des doses de CPT 11 et d'UFT de ce protocole s'appuie sur les études de phase 1 et 2 qui ont permis le meilleur rapport dose-intensité/toxicité.¹⁸⁻²²

La discussion sur la toxicité et l'efficacité du CETUFTIRI se fera d'une part par rapport aux autres protocoles associant cetuximab, irinotécan et fluoropyrimidines, d'autre part en élargissant la comparaison aux associations fluoropyrimidines avec l'irinotécan (TEGAFIRI) et l'oxaliplatine (TEGAFOX) pour préciser la place de l'UFT dans ces associations par rapport aux autres fluoropyrimidines.

3.1.Comparaison CETUFTIRI versus autres associations CPT11 Cetuximab fluoropyrimidines

Le protocole CETUFTIRI a en général été bien toléré avec des effets secondaires modérés. Le profil de toxicité est conforme à celui attendu, avec principalement des toxicités digestives (diarrhées 12%, nausées-vomissements 12%, mucite 10%) et hématologiques (17% de neutropénie et 5% de neutropénie fébrile).

Le taux de neutropénie et de neutropénie fébrile est comparable à celui observé dans l'étude Crystal²⁴ avec FOLFIRI cetuximab (respectivement 26% et 2,7%). Cependant la toxicité hématologique du CETUFTIRI a causé un décès toxique sur choc septique et neutropénie grade 4 et est responsable de la sortie de l'étude de trois autres patients. La survenue des complications ayant causé le décès a pu être corrélée à un déficit en DPD et à un phénotype 7/7 de l'UGT1A1 chez le même patient.

Le caractère non prévisible des complications de cette gravité pose la question du dépistage préthérapeutique des phénotypes prédisposant aux complications sévères des fluoropyrimidines et du CPT11.

L'absence de limite supérieure d'âge dans les critères d'inclusion a permis de ne pas exclure de cette étude des patients de plus de 75 ans. Cependant quatre des sept patients non évaluables pour cause de sortie précoce d'étude pour toxicité ont plus de 70 ans, posant la question de la pertinence de l'absence de critères d'âge dans les critères d'inclusion des études de phase 2.

Le taux de diarrhée de grade 3 et 4 est comparable à celui observé avec le FOLFIRI cetuximab (10 à 15%)^{13,25}, moindre qu'avec le schéma AIO-CPT11-cetuximab de Folprecht (29%) et comparable avec celui de l'UFT CPT11 sans cetuximab (10 à 25%)¹⁸⁻²². De même le taux de mucites et des nausées vomissements restent comparables à ceux retrouvés avec un protocole FOLFIRI cetuximab (9,5% dans l'étude de Rougier).²⁵

Dans cette étude, les toxicités attribuables au cetuximab sont modérées, en dehors d'une réaction anaphylactique de grade 3 pendant la perfusion ayant conduit à une sortie du protocole. Il est à noter que les réactions anaphylactiques à la perfusion ont permis trois fois sur quatre de poursuivre les injections sous couvert d'une majoration de la prémédication anti-allergique. Le rash acnéiforme de grade 3/4 concerne 12% des cas, ce qui est comparable au taux observé dans les essais associant irinotécan et cetuximab.^{13,24,25} La corrélation entre la toxicité cutanée et les paramètres d'efficacité ne sont pas disponibles pour le protocole CETUFTIRI.

Il est à noter qu'aucun patient n'a présenté de syndrome mains-pied.

	CETUFTIRI	FOLFIRI CETUXIMAB	AIO CPT 11 CETUXIMAB	XELIRI CETUXIMAB
Diarrhées	12%	15%	27%	21%
Nausées	12%	-	0%	-
Vomissements				
Rash cutané	12%	18,7%	13%	16%
neutropénie	17%	26%	0%	11%

Tableau 84. Toxicités grade 3 et 4 des associations fluoropyrimidines CPT11 cetuximab

Concernant les données d'efficacité, le taux de réponse objective est de 47%. Ce taux de réponse est inférieur à celui de 55% jugé intéressant et retenu pour le design de l'étude. Il est cependant comparable à celui retrouvé dans les études de phase 2 de Rougier (45%)²⁵, et dans l'étude de phase 3 de Van Cutsem¹³ (46,9%) pour ce qui est du FOLFIRI cetuximab. L'efficacité est comparable à celle observée dans l'étude associant cetuximab à la capecitabine et à l'irinotécan (XELIRI cetuximab) avec un taux de réponse de 42%.¹²⁷ Les données de survie ne sont pas disponibles pour le CETUFTIRI.

La comparaison aux études de phase 2 associant UFT/AF et irinotécan (TEGAFIRI) retrouve une amélioration nette du taux de réponse grâce à l'adjonction du cetuximab dans ce protocole CETUFTIRI, passant d'un taux de réponse de 33-42%¹⁸⁻²² à 47%, comparable au bénéfice observé dans l'étude CRYSTAL où le taux de réponse objective passe de 38% sous FOLFIRI à 47% sous FOLFIRI cetuximab.¹³

3.2.Comparaison TEGAFIRI versus associations CPT11 autres fluoropyrimidines

L'absence d'alternative validée au FOLFIRI avec un schéma intégrant l'UFT (TEGAFIRI) ou la capecitabine (CAPIRI ou XELIRI), nous conduit à élargir la discussion aux données de toxicités et d'efficacité des protocoles associant fluoropyrimidines et irinotécan, afin de mieux préciser la place de l'UFT dans ces associations.

Quatre études de phase 2 ont évaluée le TEGAFIRI en première ligne métastatique. L'étude de Bajetta est une étude de phase 2 randomisée comparant TEGAFIRI au TEGAFOX.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Mackay ¹⁸	n=32	Cycle J1-J21 UFT 250 mg/m ² /jour+LV 90 mg/jour J1-J14 CPT11 250 mg/m ² J1
Alonso ¹⁹	n=45	Cycle J1-J28 UFT 250mg/m ² /jour J1-J21 CPT 11 110 mg/m ² J1-J8-J15
Delord ²⁰	n=56	UFT 250mg/m ² /j LV 90 mg/j CPT 11 250 mg/m ² J1-J21
Mendez ²¹	n=53	UFT 200 mg/j LV 45mg/m ² /j CPT 11 125 mg/m ² J1-J8-J15-J28
Bajetta ²²	n=68	UFT 250 mg/m ² /j+LV 90 mg/j J1-J14+ CPT11 240 mg/m ² J1

Tableau 85. Protocoles des études

	DELORD	MENDEZ	MACKAY	BAJETTA
Diarrhée	25%	11%	16%	16%
Nausées	18%	17%	22%	12%
Vomissements				
Syndrome main-pied	0%	0%	0%	0%
Neutropénie	25%	11%	28%	13%

Tableau 86. Toxicités grade 3 et 4

La comparaison des toxicités de grade 3 et 4 des différentes associations CPT 11 et fluoropyrimidines est résumée dans le tableau suivant.

	TEGAFIRI	XELIRI	FOLFIRI	IFL
Diarrhée	16-25%	26%	14%	28%
Nausées	12-22%	26%	13%	30%
Vomissement		10%		
Syndrome main-pied	-	8%	-	-
Neutropénie	13-28%	5-25%	24%	40%
Neutropénie fébrile	1%	4%	7%	15%

Tableau 87. Toxicités grade 3 et 4 des protocoles à base de CPT 11 et fluoropyrimidines

La toxicité de l'association XELIRI a conduit dans de nombreuses études à une diminution importante des doses de CPT 11 et de capecitabine, compte-tenu de la survenue de toxicités digestives et hématologiques et de décès toxiques (4 dans l'étude de Grothey et al), à hauteur de 160 à 200 mg/m² pour le CPT 11 et 1600 mg/m² pour la capecitabine.

L'association UFT/AF CPT11 montre par contre un profil de tolérance satisfaisant avec un maintien de la dose densité du CPT11 et de la fluoropyrimidine (CPT11 250 mg/m² pour le TEGAFIRI). Le profil de toxicités du TEGAFIRI est globalement comparable à celui du FOLFIRI.

L'UFT pourrait ainsi être la fluoropyrimidine orale de choix en association avec l'irinotécan pour développer une alternative au FOLFIRI, compte-tenu de son profil de toxicité favorable.

Données d'efficacité des associations fluoropyrimidines CPT11.

	DELORD	MENDEZ	MACKAY	ALONSO	BAJETTA
RO	34%	21%	19%	33%	42%
SSP (mois)	5,4	7,9	6	6,5	8
SG (mois)	14,9	18,2	16,5	16,2	19

Tableau 88. Efficacité dans les études TEGAFIRI

	TEGAFIRI ¹⁸⁻²²	XELIRI ¹²⁸	FOLFIRI ²
Réponse objective	19-42%	37,5%	41%
Survie globale(mois)	14,9-20	15,8	17,4

Tableau 89. Efficacité des protocoles à base de CPT 11 et fluoropyrimidines

On voit également que l'efficacité du TEGAFIRI semble globalement équivalente aux autres régimes à base de CPT 11. Malgré la diminution des doses de CPT 11 des protocoles XELIRI, les données d'efficacité sont globalement comparables aux autres protocoles.

3.3. Comparaison TEGAFOX versus associations oxaliplatine autres fluoropyrimidines

La place de l'UFT par rapport aux autres fluoropyrimidines dans les traitements du CCRM nous amène à discuter son association avec l'autre molécule majeure, l'oxaliplatine.

Quatre études de phase 2 ont évalué l'association TEGAFOX (UFT-oxaliplatine).^{129,130,131}

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Rosati ¹²⁹	n=47	Cycle J1-J21 UFT 300 mg/m ² /j+ AF 90 mg J1-J14+oxaliplatine 65 mg/m ² J1-J8
Feliu ¹³⁰	n=84	Cycle J1-J21 UFT 390 mg/m ² (diminuée à 300 mg/m ² après analyse intermédiaire des toxicités digestives)+AF 250 mg/m ² puis 15 mg/m ² J1-J14+ oxaliplatine 85 mg/m ² J1-J14
Bennouna ¹³¹	n=64	Cycle J1-J21 UFT 300 mg/m ² /j+AF 90 mg/j+ oxaliplatine 130 mg/m ²
Bajetta ²²	n=73	UFT 250 mg/m ² /j+AF 90 mg J1-J14+ oxaliplatine 120 mg/m ² J1-J21

Tableau 90. Protocoles des études

	ROSATI	FELIU	BENNOUNA	BAJETTA
RO	51%	35%	34%	39%
SSP (mois)	8	7,3	5,9	8
SG (mois)	14,1	16,8	18,2	20

Tableau 91. Efficacité

	ROSATI	FELIU	BENNOUNA	BAJETTA
Nausées	0%	14%	11%	3%
Vomissements				
Diarrhée	17%	21%	11%	4%
Neurotoxicité	-	15%	15%	
Neutropénie	2%	3%	10%	1%
Thrombopénie	2%	1%	14%	6%

Tableau 92. Toxicité

Quatre études de phase 3 ont comparé un schéma associant capecitabine à l'oxaliplatine à un schéma de référence associant oxaliplatine et 5FU/AF intraveineux en première ligne.

ETUDE	EFFECTIF	PROTOCOLE
Diaz-Rubio⁹²	n=348	XELOX oxaliplatine 130 mg/m ² +capecitabine 2000 mg/m ² versus FUFOX oxaliplatine 85 mg/m ² J1-J14-J28+ 5FU 2250 mg/m ² sur 48h J1-J8-J14-21-J28
Ducreux⁹³	n=306	XELOX oxaliplatine 130 mg/m ² + capecitabine 2000 mg/m ² versus FOLFOX 6 modifié oxaliplatine 100 mg/m ² + LV5FU2 simplifié
Cassidy⁹	n=640	XELOX oxaliplatine 130 mg/m ² + capecitabine 2000 mg/m ² versus FOLFOX 4 oxaliplatine 85 mg/m ² + LV5FU2
Porschen⁹⁵	n=474	CAPOX oxaliplatine 70 mg/m ² J1-J8+capecitabine 2000 mg/m ² J1-J14 versus FUFOX oxaliplatine 50 mg/m ² +AF 500 mg/m ² +5FU 2000 mg/m ² sur 22H J1-J8-J15-J21 reprise J36

Tableau 93. Protocoles des études

	Diaz-Rubio		Ducreux		Cassidy		Porschen	
	XELOX	FUFOX	XELOX	FOLFOX	XELOX	FOLFOX	CAPOX	FUOX
RO	37%	46%	42%	41%			48%	54%
	(p=0,539)							
SSP	8,9	9,5	9,1	9,7	7,3	7,7	7,1	8
(mois)	(p=0,153)		(p=0,702)		(OR=0,93)		(p=0,117)	
SG	18,1	20,8	19,5	18,8	17,1	17,5	16,8	18,8
(mois)	(p=0,145)		(p=0,891)		(p=0,26)			

Tableau 94. Efficacité

	Diaz-Rubio		Ducreux		Porschen	
	XELOX	FUFOX	XELOX	FOLFOX	CAPOX	FUOX
Diarrhée	14%	24%	12%	7%	15%	13%
	(p<0,05)		ns			
Syndrome main-pied	2%	1%	3%	0%	10%	4%
	(p=0,21)		(p=0,028)			
Neurotoxicité	18%	16%	8%	19%	25%	27%
	(p=0,003)		ns			
Neutropénie	7%	11%	-	-	-	-
Neutropénie fébrile	-	-	0%	6%	-	-
			(p=0,001)			

Tableau 95. Toxicités grade 3 et 4

Les études de Ducreux et Cassidy montrent la non infériorité, en première ligne métastatique, du XELOX et du schéma de référence, FOLFOX 4 et FOLFOX6, avec une toxicité comparable.

Par ailleurs il diminue la consommation de ressources hospitalières du fait d'un moindre coût d'hospitalisation par cycle de chimiothérapie. Le coût moyen par cycle et par patient calculé dans l'étude de Ducreux et al s'élève à 608±446 euros pour le XELOX et à 1043±787 euros pour le FOLFOX 6. ⁹⁶

	TEGAFOX	XELOX	FOLFOX
Diarrhée	4-21%	18%	12%
Nausées	3-14%	14%	10%
vomissements			
syndrome	3%	6-8%	-
main-pied			
neurotoxicité	6-15%	18%	18%
Neutropénie	1-10%	7%	42%
Neutropénie fébrile	-	-	1%

Tableau 96. Toxicités des protocoles à base d'oxaliplatine et fluoropyrimidines

	TEGAFOX ¹²⁹⁻¹³¹	XELOX ⁹⁶⁻⁹⁷	FOLFOX ^{5,6}
Réponse objective	34-51%	42-55%	45%
Survie globale (mois)	14,1-19	19,5	19,5

Tableau 97. Efficacité des protocoles à base d'oxaliplatine et fluoropyrimidines

L'association des fluoropyrimidines orales avec l'oxaliplatine présente un profil de toxicités largement plus favorable qu'avec l'irinotécan, sans toxicités digestives problématiques ni de nécessité de diminution des doses d'oxaliplatine.

Là encore on voit que le profil de toxicités avec l'UFT est comparable aux autres associations, de même que l'efficacité.

L'UFT en association avec l'oxaliplatine et l'irinotécan semble donc se positionner avec un rapport efficacité/toxicité intéressant parmi toutes les fluoropyrimidines. Cependant ces associations n'ont pas été comparées aux bras de référence dans une étude de phase 3, qui permettrait de valider définitivement ces alternatives avec l'UFT. Avec l'émergence des thérapies ciblées et la rapidité d'évolution des schémas thérapeutiques, il est peu probable qu'une étude de phase 3 vienne valider définitivement l'équivalence TEGAFIRI versus FOLFIRI et TEGAFOX versus FOLFOX.

L'efficacité et la toxicité du CETUFTIRI semblent donc comparable au FOLFIRI cetuximab utilisé dans une grande étude multicentrique incluant plus de 1200 patients.¹³

Le protocole CETUFTIRI présente par ailleurs les avantages d'une chimiothérapie orale: moins de complications liées aux perfusions continues de 5FU sur dispositif veineux implantable (extravasation, thrombose), absence de port de pompe portable et de sa surveillance pendant 48h à domicile.

Cette étude permet de positionner l'association UFT CPT11 et cetuximab comme une alternative au FOLFIRI cetuximab. Le passage potentiel en première ligne de cette dernière association après l'étude CRYSTAL posera la question d'un schéma intégrant une fluoropyrimidine orale avec les avantages d'une chimiothérapie orale déjà démontrés (toxicités, efficacité, préférence des patients, coût). L'utilisation à plus large échelle de ce protocole passera toutefois par une étude de phase trois randomisée de grand effectif comparant ces deux protocoles dans un design de non infériorité.

CONCLUSION

Après des décennies d'utilisation quasiment exclusive du 5 fluorouracile, des progrès majeurs ont modifié les modalités de prise en charge du cancer colorectal métastatique.

L'arrivée de l'oxaliplatine et de l'irinotécan en association avec le 5 fluorouracile d'une part, l'introduction toute récente des thérapeutiques ciblées d'autre part, ont considérablement amélioré la survie des patients.

Les associations 5 fluorouracile-acide folinique-irinotécan ont montré avec le bevacizumab, et plus récemment avec le cetuximab, une amélioration significative des paramètres d'efficacité en première ligne de traitement, avec une toxicité acceptable.

L'équivalence d'efficacité, le meilleur profil de tolérance des fluoropyrimidines orales comparé au 5 fluorouracile administré en intra-veineux conduisent à explorer ces nouvelles alternatives dans les associations polychimiothérapie-thérapeutiques ciblées.

Dans la présente étude, le protocole CETUFTIRI donne en terme d'efficacité et de toxicité des résultats comparables à ceux du FOLFIRI-cetuximab en première ligne de traitement, avec les avantages théoriques de la chimiothérapie orale. Cette association représente donc une alternative au FOLFIRI-cetuximab, qui reste cependant à valider par une étude randomisée.

La validation de l'association XELIRI bevacizumab versus FOLFIRI bevacizumab fait l'objet d'une étude de phase 3 (Mexico Accord 13) et permettra peut-être de valider une alternative orale au 5 FU en association avec l'irinotécan.

L'essai FUTURE, phase 2 randomisée comparant le TEGAFOX cetuximab versus FOLFOX cetuximab permettra peut-être également de valider l'UFT comme une alternative au 5 FU en association avec l'oxaliplatine et le cetuximab.

BIBLIOGRAPHIE

1. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Mace-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schvartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7. Erratum in: *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372.
3. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):905-14.
4. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Ruckle-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Muller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4856-65.
5. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Levi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):136-47.
6. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):2938-47.
7. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229-37.
8. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, Vincent MD, Lembersky BC, Thompson S, Maniero A, Benner SE. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3605-16.
9. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, Skovsgaard T, Munier S, Martin C. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3617-27.
10. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF, Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper P; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 1;19(21):4097-106.
11. Paulo M, Hoff, Rafat Ansari, Gerald Batist, John Cox, Walter Kocha, Mario Kuperminc, Jean Maroun, David Walde, Charles Weaver, Evelyn Harrison, Hans U. Burger, Bruno Osterwalder, Alfred O. Wong, Ralf Wong. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study *JCO* Apr 15 2001: 2282-2292.

12. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337-45.
13. E. Van Cutsem, M. Nowacki, I. Lang, S. Cascinu, I. Shchepotin, J. Maurel, P. Rougier, D. Cunningham, J. Nippgen, C. Köhne Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4000.
14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
15. Fuchs, J. Marshall, E. Mitchell, R. Wierzbicki, V. Ganju, M. Jeffery, J. Schultz, D. A. Richards, R. Soufi-Mahjoubi, J. Barrueco Updated results of BICC-C study comparing first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in mCRC: Updated efficacy data ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4027
16. Bruce J. Giantonio, Paul J. Catalano, Neal J. Meropol, Peter J. O'Dwyer, Edith P. Mitchell, Steven R. Alberts, Michael A. Schwartz, Al B. Benson, Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 JCO Apr 20 2007: 1539-1544.
17. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, Greim G, Peters GJ, van der Born K, Wanders J, de Boer RF, Martin C, Fumoleau P. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002 Feb;38(3):349-58.
18. Mackay HJ, Hill M, Twelves C, Glasspool R, Price T, Campbell S, Massey A, Macham MA, Uzzel M, Bailey SM, Martin C, Cunningham D. A phase I/II study of oral uracil/tegafur (UFT), leucovorin and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2003 Aug;14(8):1264-9.
19. Alonso V, Escudero P, Zorilla M. Phase I trial of Weekly irinotecan combined with UFT as second line treatment for advanced colorectal c. *Eur J Cancer* 37: 2385-91.
20. Delord JP, Bennouna J, Artru P, Perrier H, Hussein F, Desseigne F, Francois E, Faroux R, Smith D, Piedbois P, Naman H, Douillard JY, Bugat R. Phase II study of UFT with leucovorin and irinotecan (TEGAFIRI): first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2007 Jul 31;97(3):297-301.
21. Mendez M, Alfonso PG, Pujol E, Gonzalez E, Castanon C, Cerezuela P, Lopez-Mateos Y, Cruz JJ. Weekly irinotecan plus UFT and leucovorin as first-line chemotherapy of patients with advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2005 Jun;23(3):243-51.
22. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Zilembo N, Ferrario E, Lo Vullo S, Aitini E, Isa L, Barone C, Jacobelli S, Recalcin E, Pinotti G, Iop A. Uracil/tegafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer*. 2007 Feb 12;96(3):439-44.
23. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1201-8.
24. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, Köhne CH. 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*. 2006 Mar;17(3):450-6.
25. Rougier P, Raoul JL, Van Laethem JL et al. Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: (Abstr 3513).
26. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Morel A. Detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency before treatment by fluoropyrimidines. *Thérapie*. 2007 Mar-Apr;62(2):99-103.

27. Peters GJ, Backus HH, Freemantle S et al. Induction of thymidilate synthase as a 5 fluorouracil resistance mechanism. *Biochem. Biophys. acta* 1587: 194-205, 2002
28. Etienne MC, Ilc K, Formento JL, Laurent-Puig P, Formento P, Cheradame S, Fischel JL, Milano G. Thymidilate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: relationships with 5-fluorouracil sensitivity. *Br J Cancer*. 2004 Jan 26;90(2):526-34.
29. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. *Nat Genet*. 1994 Aug;7(4):551.
30. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998 Jul;64(3):169-72.
31. Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project: modulation of fluorouracile by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of reponse rate. *Journal of clin. Oncol*, vol 10, 1992: 896-903
32. Meta-analysis group in cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J clin. Oncol*. 1998;13, 301-308
33. A De Gramont, JF Bosset, C Milan, P Rougier, O Bouché, PL Etienne, F Morvan, C Louvet, T Guillot, E Francois, L Bedenne. Randomized trial comparing monthly low dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *JCO* 1997: 808-815
34. Hsiang YH, Liu LF. Identification of mammalian DNA topoisomerase I as an intracellular target of the anticancer drug camptothecin. *Cancer Res*. 1988 Apr 1;48(7):1722-6.
35. Iyer L, King CD, Whittington PF, Green MD, Roy SK, Tephly TR, Coffman BL, Ratain MJ. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest*. 1998 Feb 15;101(4):847-54.
36. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, Guerin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 1;10(15):5151-9.
37. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, Navarro M, Morant R, Bleiberg H, Wils J, Awad L, Herait P, Jacques C. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1407-12. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 14;352(9140):1634.
38. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1413-8.
39. Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, Mester J, Cvitkovic E, Allain P, Louvet C, Gespach C. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidilate synthase inhibitor AG337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs*. 1997 Oct;8(9):876-85.
40. Viguier J, Boige V, Miquel C, Pocard M, Giraudeau B, Sabourin JC, Ducreux M, Sarasin A, Praz F. ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 Sep 1;11(17):6212-7.
41. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670-6.

- 42.Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):798-805.
- 43.Référentiel de bon usage hors GHS cancers digestifs.décembre 2006 INCA.
- 44.Coffey RJ Jr, Goustin AS, Soderquist AM, Shipley GD, Wolfshohl J, Carpenter G, Moses HL. Transforming growth factor alpha and beta expression in human colon cancer lines: implications for an autocrine model. *Cancer Res*. 1987 Sep 1;47(17):4590-4.
- 45.Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*. 1990 May 15;265(14):7709-12. Review.
- 46.Ciardello F, Tortora G A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*. 2001 Oct;7(10):2958-70. Review.
- 47.Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer*. 2001 Sep 1;92(5):1331-46.
- 48.Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, Ellis LM, Waksal HW, Hicklin DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res*. 2002 May;8(5):994-1003.
- 49.Radinsky R, Risin S, Fan D, Dong Z, Bielenberg D, Bucana CD, Fidler IJ. Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells.*Clin Cancer Res*. 1995 Jan;1(1):19-31.
- 50.Saeki T, Salomon DS, Johnson GR, Gullick WJ, Mandai K, Yamagami K, Moriwaki S, Tanada M, Takashima S, Tahara E Association of epidermal growth factor-related peptides and type I receptor tyrosine kinase receptors with prognosis of human colorectal carcinomas. *Jpn J Clin Oncol*. 1995 Dec;25(6):240-9.
- 51.Moorghen M, Ince P, Finney KJ, Watson AJ, Harris AL. Epidermal growth factor receptors in colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 1990 May-Jun;10(3):605-11.
- 52.Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R, Attar A, Benichou J, Martin A, Morere JF, Raphael M, Penault-Llorca F, Breau JL, Fagard R, Khayat D, Wind P. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol*. 2005 Jan;16(1):102-8.
- 53.Karameris A, Kanavaros P, Aninos D, Gorgoulis V, Mikou G, Rokas T, Niotis M, Kalogeropoulos N. Expression of epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in gastric and colorectal carcinomas. An immunohistological study of 63 cases. *Pathol Res Pract*. 1993 Mar;189(2):133-7.
- 54.Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra DS, Fridman D, Kelsen DP, Saltz LB. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1803-10.
- 55.Shia J, Klimstra DS, Li AR, Qin J, Saltz L, Teruya-Feldstein J, Akram M, Chung KY, Yao D, Paty PB, Gerald W, Chen B. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Mod Pathol*. 2005 Oct;18(10):1350-6.
- 56.Sauer T, Guren MG, Noren T, Dueland S. Demonstration of EGFR gene copy loss in colorectal carcinomas by fluorescence in situ hybridization (FISH): a surrogate marker for sensitivity to specific anti-EGFR therapy? *Histopathology*. 2005 Dec;47(6):560-4.

57. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapese G, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Gambacorta M, Siena S, Bardelli A. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2005 May;6(5):279-86.
58. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst.* 1998 May 6;90(9):675-84.
59. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Cote JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006 Apr 15;66(8):3992-5.
60. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, Bastit L, Killian A, Sesboue R, Tuech JJ, Queuniet AM, Paillot B, Sabourin JC, Michot F, Michel P, Frebourg T. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer.* 2007 Apr 23;96(8):1166-9.
61. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, Mirtsching B, Cohn AL, Pippas AW, Azarnia N, Tsuchihashi Z, Mauro DJ, Rowinsky EK. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4914-21.
62. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):337-45.
63. S. Tejpar, M. Peeters, Y. Humblet, H. Gelderblom, J. Vermorken, F. Viret, B. Glimelius, F. Ciardiello, O. Kisker, E. Van Cutsem Phase I/II study of cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic (PK), Pharmacodynamic (PD) and efficacy data ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4037.
64. G. Colucci, F. Giuliani, R. Mattioli, C. Garufi, R. Mallamaci, G. Pezzella, M. Lopez, E. Maiello FOLFOX-4 + cetuximab in untreated patients with advanced colorectal cancer. A phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (prot. GOIM 2402) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 3559.
65. T. Andre, J. Tabernero, E. Van Cutsem, E. Diaz-Rubio, A. Cervantes, Y. Humblet, J. Van Laethem, P. Soulié, A. Zubel, A. De Gramont phase II study with cetuximab plus FOLFOX-4 in first-line setting for epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results asco gi 2007
66. S. Dakhil, T. Cosgriff, D. Headley, International Oncology Network, R. V. Boccia, S. Badarinath Cetuximab + FOLFOX6 as first line therapy for metastatic colorectal cancer (An International Oncology Network study, I-03-002) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 3557.
67. C. Bokemeyer, I. Bondarenko, A. Makhson, J. T. Hartmann, J. Aparicio, M. Zampino, S. Donea, H. Ludwig, A. Zubel, P. Koralewski Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4035.
68. J. Berlin, M. Neubauer, P. Swanson, W. G. Harker, H. Burris, J. R. Hecht, L. Navale Panitumumab antitumor activity in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing $\geq 10\%$ epidermal growth factor receptor (EGFr) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 3548.
69. E. P. Mitchell, J. R. Hecht, J. Baranda, I. Malik, D. Richards, M. Reiner, S. Stout, Panitumumab activity in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) with low or negative tumor epidermal growth factor receptor (EGFr) levels: An updated analysis ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4082.
70. Malik, J. R. Hecht, A. Patnaik, A. Venook, J. Berlin, G. Croghan, L. Navale, M. MacDonald, S. Jerian, N. J. Meropol Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) ASCO Meeting Abstracts Jun 1 2005: 3520

71. Eric Van Cutsem, Marc Peeters, Salvatore Siena, Yves Humblet, Alain Hendlisz, Bart Neyns, Jean-Luc Canon, Jean-Luc Van Laethem, Joan Maurel, Gary Richardson, Michael Wolf, Rafael G. Amado Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer JCO May 1 2007: 1658-1664.
72. Rak JW, St Croix BD, Kerbel RS. Consequences of angiogenesis for tumor progression, metastasis and cancer therapy. *Anticancer Drugs*. 1995 Feb;6(1):3-18. Review.
73. Kumar H, Heer K, Lee PW, Duthie GS, MacDonald AW, Greenman J, Kerin MJ, Monson JR. Preoperative serum vascular endothelial growth factor can predict stage in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 1998 May;4(5):1279-85.
74. F. Sobrero, S. Young, M. Balcewicz, S. Chiarrà, R. Perez Carrion, P. Mainwaring, J. Gapski, S. Clarke, B. Langer, S. Ackland Phase IV study of first-line bevacizumab plus irinotecan and infusional 5-FU/LV in patients with metastatic colorectal cancer: AVIRI ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4068.
75. Fairouz F. Kabbinavar, Julie Hambleton, Robert D. Mass, Herbert I. Hurwitz, Emily Bergsland, Somnath Sarkar Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer JCO Jun 1 2005: 3706-3712
76. Fairouz F. Kabbinavar, Joseph Schulz, Michael McCleod, Taral Patel, John T. Hamm, J. Randolph Hecht, Robert Mass, Brent Perrou, Betty Nelson, William F. Novotny Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial JCO Jun 1 2005: 3697-3705.
77. H. S. Hochster, L. L. Hart, R. K. Ramanathan, J. D. Hainsworth, E. E. Hedrick, B. H. Childs Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 3510.
78. L. Saltz, S. Clarke, E. Diaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T. Yang, J. Cassidy Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4028
79. J. Cassidy, S. Clarke, E. Diaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T. Yang, L. Saltz XELOX compared to FOLFOX4: Survival and response results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4030.
80. H. X. Chen, M. Mooney, M. Boron, L. Grochow, J. Zwiebel, D. Vena, K. Mosby, C. Grandinetti, R. S. Kaplan Bevacizumab (BV) plus 5-FU/leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard chemotherapies: An NCI Treatment Referral Center trial (TRC-0301) ASCO Meeting Abstracts Jul 15 2004: 3515
81. L. B. Saltz, H.-J. Lenz, H. Hochster, S. Wadler, P. Hoff, N. Kemeny, E. Hollywood, M. Gonen, S. Wetherbee, H. Chen Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer ASCO Meeting Abstracts Jun 1 2005: 3508.
82. E. Hedrick, M. Kozloff, J. Hainsworth, S. Badarinath, A. Cohn, P. Flynn, W. Dong, S. Suzuki, M. Sugrue, A. Grothey Safety of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated results from a large observational registry in the US (BrTE) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 3536.
83. S. R. Berry, D. Cunningham, M. Michael, M. Dibartolomeo, F. Rivera, A. Kretschmar, M. Mazier, B. Lutiger, E. Vancutsem, on behalf of the First BEAT investigators Preliminary safety of bevacizumab with first-line Folfex, Capox, Folfiri and capecitabine for mCRC—First B.E.A. Trial ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 3534.

84. J. R. Skillings, D. H. Johnson, K. Miller, F. Kabbinavar, E. Bergsland, E. Holmgren, S. N. Holden, H. Hurwitz, F. Scappaticci. Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. ASCO Meeting Abstracts Jun 1 2005: 3019
85. M. M. Sugrue, J. Yi, D. Purdie, W. Dong, A. Grothey, M. Kozloff, and the BRiTE Study Investigators. Serious arterial thromboembolic events (sATE) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with bevacizumab (BV): Results from the BRiTE registry. ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4136.
86. M. Sugrue, M. Kozloff, J. Hainsworth, S. Badarinarath, A. Cohn, P. Flynn, R. Steis, W. Dong, S. Sarkar, A. Grothey. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 3535.
87. Au JL, Sadee W. Activation of Ftorafue [R,S-1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil] to 5-fluorouracil and gamma-butyrolactone. *Cancer Res.* 1980 Aug;40(8 Pt 1):2814-9. .
88. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, Ishitsuka H. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer.* 1998 Jul;34(8):1274-81.
89. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, Utoh M, Mori K, Weidekamm E, Reigner B. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45(4):291-7.
90. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Burger U, Garin A, Graeven U, McKendric J, Maroun J, Marshall J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schilsky RL; Capecitabine Colorectal Cancer Study Group. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol.* 2002 Apr;13(4):566-75.
91. Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Weitzel C, Barker C, Osterwalder B, Jamieson C, Hieke K; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer.* 2001 Mar;37(5):597-604.
92. Eduardo Díaz-Rubio, Jose Tabernero, Auxiliadora Gómez-España, Bartomeu Massutí, Javier Sastre, Manuel Chaves, Alberto Abad, Alfredo Carrato, Bernardo Queralt, Juan José Reina, Joan Maurel, Encarnación González-Flores, Jorge Aparicio, Fernando Rivera, Ferrán Losa, Enrique Aranda. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus 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. JCO Jun 4 2007.
93. Ducreux, J. Bannoun, M. Hebbar, M. Ychou, G. Lledo, T. Conroy, A. Adenis, R. Faroux, C. Rebischung, J. Douillard. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCR) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007
94. J. Cassidy, S. Clarke, E. Diaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T. Yang, L. Saltz. XELOX compared to FOLFOX4: Survival and response results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCR) ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 4030
95. Rainer Porschen, Hendrik-Tobias Arkenau, Stephan Kubicka, Richard Greil, Thomas Seufferlein, Werner Freier, Albrecht Kretschmar, Ullrich Graeven, Axel Grothey, Axel Hinke, Wolff Schmiegel, Hans-Joachim Schmoll. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Leucovorin Plus Oxaliplatin: A Randomized Comparison in Metastatic Colorectal Cancer--A Final Report of the AIO Colorectal Study Group. JCO Jul 11 2007
96. G. Perrocheau, J. Bannoun, M. Ducreux. Cost minimization of a phase III study of capecitabine+oxaliplatin vs infusional 5FU/LV+oxaliplatin as first line treatment for metastatic colorectal cancer. ASCO meeting abstracts JUN 20 2007

97. Axel Grothey, Daniel Sargent Overall Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer Correlates With Availability of Fluorouracil, Irinotecan, and Oxaliplatin Regardless of Whether Doublet or Single-Agent Therapy Is Used First Line JCO Dec 20 2005: 9441-9442
98. Richard M. Goldberg, Daniel J. Sargent, Roscoe F. Morton, Charles S. Fuchs, Ramesh K. Ramanathan, Stephen K. Williamson, Brian P. Findlay, Henry C. Pitot, Steven R. Alberts A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer JCO Jan 1 2004: 23-30.
99. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, Andre T, Carola E, Mabro M, Artru P, Louvet C, de Gramont A. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004 Aug;15(8):1210-4.
100. Christophe Tournigand, Andres Cervantes, Arie Figer, Gérard Lledo, Michel Flesch, Marc Buyse, Laurent Mineur, Elisabeth Carola, Pierre-Luc Etienne, Fernando Rivera, Isabel Chirivella, Nathalie Perez-Staub, Christophe Louvet, Thierry André, Isabelle Tabah-Fisch, Aimery de Gramont OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study JCO Jan 20 2006: 394-400.
101. F. Maindrault-Goebel, G. Lledo, B. Chibaudel, L. Mineur, T. Andre, M. Bennamoun, M. Mabro, P. Artru, C. Louvet, A. de Gramont :Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. *ASCO Meeting Abstracts* Jun 20 2007: 4013.
102. R. Labianca, I. Floriani, E. Cortesi, L. Isa, A. Zaniboni, M. Marangolo, L. Frontini, S. Barni, G. D. Beretta, A. Sobrero, Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. Alternating versus continuous "FOLFIRI" in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized "GISCAD" trial. *ASCO Meeting Abstracts* Jun 20 2006: 3505.
103. Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA Cancer J Clin.* 1999 Jul-Aug;49(4):231-55.
104. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1254-62.
105. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 318-21.
106. R. Adam, T. Aloia, J. Figueras, L. Capussotti, G. Poston, G. Mentha, M. Selzner, the LiverMetSurvey Scientific Committee. LiverMetSurvey: Analysis of clinicopathologic factors associated with the efficacy of preoperative chemotherapy in 2,122 patients with colorectal liver metastases *ASCO Meeting Abstracts* Jun 20 2006: 3521
107. Gonen M, Hummer A, Zervoudakis A, et al: Thymidylate synthase expression in hepatic tumors is a predictor of survival and progression in patients with resectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:406–412, 2003
108. Julien Dômont, Timothy M. Pawlik, Valérie Boige, Mathieu Rose, Jean-Christophe Weber, Paulo M. Hoff, Thomas D. Brown, Daria Zorzi, Luc Morat, Jean-Pierre Pignon, Asif Rashid, Daniel Jaeck, Laure Sabatier, Dominique Elias, Thomas Tursz, Jean-Charles Soria, Jean-Nicolas Vauthey . Catalytic Subunit of Human Telomerase Reverse Transcriptase Is an Independent Predictor of Survival in Patients Undergoing Curative Resection of Hepatic Colorectal Metastases: A Multicenter Analysis JCO May 1 2005: 3086-3093.
109. Shoji Y, Yoshinaga K, Inoue A, et al: Quantification of telomerase activity in sporadic colorectal carcinoma: Association with tumor growth and venous invasion. *Cancer* 88:1304–1309, 2000
Wei R, Younes M: Immunohistochemical detection of telomerase reverse transcriptase in colorectal adenocarcinoma and benign colonic mucosa. *Hum Pathol* 33:693–696, 2002

110. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux. Gastroentérologie clinique et biologique. Volume 27, janvier 2003.
111. Lygidakis NJ, Ziras N, Parissis J: Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy-immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. A new look at an old problem. Hepatogastroenterology 42:155-161, 1999
112. Asahara T, Kikkawa M, Okajima M, et al: Studies of postoperative transarterial infusion chemotherapy for liver metastasis of colorectal carcinoma after hepatectomy. Hepatogastroenterology 45:805-811, 1998
113. Kemeny NE, Gonen M: Hepatic arterial infusion after liver resection. N Engl J Med 352:734-735, 2005
114. Rudroff C, Altendorf-Hoffmann A, Stangl R, et al: Prospective randomised trial on adjuvant hepatic-artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg 384:243-249, 1999
115. Lorenz M, Muller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2000 Jan;18(2):243-54.
116. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24(31):4976-82.
117. Anger B, Bleiberg H, Labianca R, et al: Fluorouracil (FU) plus I-leucovorin (I-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): Results of the ENG (EORTC/NCIC/CTG/GIVIO) randomized trial. Proc. Am Soc Clin Oncol 21:149a, 2002 (abstract 592)
118. B. Nordlinger, H. Sorbye, L. Collette, B. Glimelius, G. J. Poston, P. M. Schlag, P. Rougier, W. Bechstein, E. Walpole, T. Gruenberger . Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 5.
119. Adam R, Avisar E: 5 year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for non resectable colorectal liver metastases. Ann. Surg. Oncol. Vol 8 n°4 2001.
120. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3939-45.
121. Elias D, Youssef O, Sideris L, et al: Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. J Surg Oncol 86: 4-9, 2004
122. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol. 2005 Aug;16(8):1311-9. Epub 2005 May 3.
123. Alberts SR, Donohue JH, Mahoney MR et al. Liver resection after 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) limited to the liver: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 263.
124. Pozzo C, Basso M, Cassano A et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol 2004; 15: 933–939

125. de la Camara J, Rodriguez J, Rotellar F et al. Triplet therapy with oxaliplatin, irinotecan, 5-fluorouracil and folinic acid within a combined modality approach in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: (Abstr 3593).
126. Quenet F, Nordlinger B, Rivoire M et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer (LMCRC) after chemotherapy (CT) with CPT-11/L-OHP/LV5FU (Folfinirox): A prospective phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: (Abstr 3613).
127. V. Heinemann, L. Fischer Von Weikersthal, N. Moosmann, U. Vehling-Kaiser, M. Stauch, D. Oruzio, M. Schulze, J. Walther, J. Weiss, H. Dietzfelbinger. Cetuximab + capecitabine + irinotecan (CCI) versus cetuximab + capecitabine + oxaliplatin (CCO) as first line therapy for patients with metastatic colorectal cancer (CRC): Preliminary results of a randomized phase II trial of the AIO CRC Study Group ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 3550
128. A. Grothey, K. Jordan, O. Kellner, C. Constantin, G. Dietrich, H. Kroening, L. Mantovani, C. Schlichting, H. Forstbauer, H.-J. Schmoll. Capecitabine/ irinotecan (CapIri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after failure of first-line combination therapy: Results of a randomized phase II study ASCO Meeting Abstracts Jul 15 2004: 3534.
129. Rosati G, Cordio S, Tucci A, Blanco G, Bordonaro R, Reggiardo G, Manzione L. Phase II trial of oxaliplatin and tegafur/uracil and oral folinic acid for advanced or metastatic colorectal cancer in elderly patients. *Oncology*. 2005;69(2):122-9. Epub 2005 Aug 23.
130. Feliu J, Vicent JM, Garcia-Giron C, Constela M, Fonseca E, Aparicio J, Lomas M, Anton-Aparicio L, Dorta FJ, Gonzalez-Baron M; Oncopaz Cooperative Group and Associated Hospitals. Phase II study of UFT and oxaliplatin in first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004 Nov 15;91(10):1758-62.
131. Bennouna J, Perrier H, Paillot B, Priou F, Jacob JH, Hebbar M, Bordenave S, Seitz JF, Cvitkovic F, Dorval E, Malek K, Tonelli D, Douillard JY. A phase II study of oral uracil/ftorafur (UFT) plus leucovorin combined with oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2006 Jan 16;94(1):69-73.

PLACE DES THERAPEUTIQUES CIBLEES DANS LA PRISE EN CHARGE DES
CANCERS COLORECTAUX METASTATIQUES: ETUDE DE PHASE 2 AVEC UN
ANTICORPS ANTI-EGFR ET REVUE DE LA LITTERATURE.

Cette étude de phase 2 évalue l'efficacité et la tolérance de la combinaison Tegafur-Uracile (UFT), leucovorin(LV), irinotécan et cetuximab (CETUFTIRI), administrée en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique non résécable. 61 patients ont été inclus de décembre 2005 à décembre 2006. Le traitement reçu comportait UFT 250 mg/m²/jour et LV 90 mg/j de J1 à J14, irinotécan 250 mg/m²/jour à J1, Cetuximab 250 mg/m²/jour à J1 J8 et J15 après une dose de charge de 400 mg/m². Les cycles étaient répétés tous les 21 jours. 53 patients sont évaluable pour le taux de réponse, 61 pour la toxicité. Le taux de réponse objective est de 47% sur la population évaluable. Les données de survie ne sont pas encore disponibles.

Les principales toxicités de grade 3 et 4 (NCI CTC v2.0) sont: nausées-vomissements 12%, diarrhée 12%, mucite 10%, rash acnéiforme 12%, neutropénie 17%, neutropénie fébrile 5%. Il y a eu un décès toxique avec choc septique et neutropénie de grade 4. L'association UFT/LV/irinotécan et cetuximab est donc efficace et globalement bien tolérée et peut représenter une alternative au 5 FU en combinaison avec le CPT 11 et le cetuximab en première ligne.

MOTS CLES

CANCER COLORECTAL METASTATIQUE, ANTICORPS ANTI EGFR,
FLUOROPYRIMIDINES ORALES.