

Dédicaces

A MA TRES CHERE MERE zahra essbai

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement
et le respect que je porte pour toi.*

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

*J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les
malheurs passés. Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton coeur, car j'aurais encore
besoin de ton amour.*

Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

*Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est
que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.*

*Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité
exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude,
ma profonde affection et mon profond respect.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et
bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

Je t'aime très fort

A la mémoire de mon père

Berrad Mohamed

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,
L'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu
Pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et
Nuit pour mon éducation et mon bien être.
Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as
Consentis pour mon éducation et ma formation.*

A mon cher mari Taha

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon
chemin.*

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond
attachement m'ont permis de réussir mes études.*

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail

N'aurait vu le jour.

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

A ma petite perle Israe et mon petit ange Omar

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour....

Bref, vous êtes la joie de ma vie.

J'espère que ce travail sera pour vous source de fierté et qu'elle sera un exemple à

Suivre.

Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je

Puisse avoir.

Que Dieu te garde et te protège.

A MA CHÈRE SŒUR MOUNIA

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour

Et l'affection que je porte pour vous.

Mon ange gardien et mon fidèle accompagnant dans

Les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de

Bonheur, de santé et de réussite.

HOMMAGE

A MON MAITRE

MR LE PROFESSEUR Nawfal Mellas

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

REMERCIEMENTS

A MON MAITRE MME. ARIFI SAMIA

*De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs. Vos qualités
scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont*

Profondément marqué et nous servent d'exemple.

*Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère
gratitude.*

Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A MON MAITRE

MMe Zineb Benbrahim

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maître, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE

MME. Karima Oualla et MME Lamiae Amaadour

vosre compétence, vosre dynamisme, vosre modestie, vosre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOS MAITRES

*vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.
vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.
vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse
être.*

*Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.
Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.*

Sommaire

LISTES DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	18
MATERIEL ET METHODES	21
1. Type de l'étude :	22
2. Critères d'inclusion :	22
3. Recueil des données :	22
4. Analyse statistique :	24
RESULTATS	25
1. Les caractéristiques démographiques	26
2. Données cliniques :	27
3. Données pathologiques :	29
4. Données radiologiques :	30
5. Modalités thérapeutiques :	33
6. Réponse au traitement, tolérance et survies :	34
7. Profil de tolérance	39
DISCUSSION	40
1. Epidémiologie et facteurs de risque :	41
1.1. Epidémiologie :	41
1.2. les facteurs de risque :	43
1.3. Population à risque très élevé :	44
2. Aspects thérapeutique :	52
CONCLUSION	85
Résumé	100
Introduction.....	100
Bibliographie	102

LISTES DES ABREVIATIONS

CCRm	: Cancers colorectaux métastatiques
L'EGFR	: Epidermal Growth Factor Réception
SG	: Survie globale
SSP	: Survie sans progression
EI	: Des événements indésirables
RO	: Réponse objective
PS	: Status de performance
PAF	: La polypose adénomateuse familiale
ADK	: adénocarcinome
ADP	: adénopathie
AEG	: altération de l'état général
AMM	: autorisation de mise sur le marché
APC	: Adenomatous Polypsis Coli
CCR	: Cancer Colorectal
CIN	: chromosome instability
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
HE	: Hématéine Eosine
HNPCC	: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
IGFR	: Insulin-Like Growth Factor Receptor
IHC	: Immuno-Histo-Chime
IRM	: Imagerie Par Résonance Magnétique
KRAS	: Kirsten rat sarcoma virus
LOH	: Loss Of Heterozygosity

MAP	: Mitogen-Activated Protein
MAPK	: Mitogen-Activated Preteine Kinase
MMR	: Mismatch Repair
MSI	: Micro Satellite Instability
MSS	: Micro Satellite Stability
NRAS	: Neuroblastome Rat Sarcoma Virus
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAF	: Polypose Adénomateuse Familiale
PDCFR	: Platelet Derived Growth Factor Receptor
PI3K	: Phospho-Inositide 3-kinase
PTEN	: Phosphatase Protein Homolog to Tension
TDM	: Tomodensitométrie
TGFα	: Transforming Growth Factor α
TNM	: Tumor, Nodes, Metastasis
TRG	: Tumor Regression Grade

INTRODUCTION

La prise en charge du cancer du côlon, enjeu majeur de santé publique.

Les avancées moléculaires avec notamment la recherche des mutations RAS sont devenues fondamentales dans la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques (CCRm) Les mutations du gène RAS sont fréquemment retrouvées dans les cancers colorectaux représente 50 à 60% des CCR, Elles conduisent généralement à une activation de la voie de signalisation de l'EGFR. Qui est un récepteur tyrosine kinase important pour le développement des organes, la prolifération cellulaire, l'invasion et l'angiogénèse, plusieurs traitements par anticorps tels que le bévacizumab, le panitumumab et le cétuximab sont utilisés. La présence ou l'absence de mutation des gènes RAS est donc devenue un critère essentiel pour le choix du traitement des patients atteints d'un cancer colorectal au stade métastatique.

L'association d'une thérapie biologique et d'une chimiothérapie améliore la survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (mCRC). Cependant, la séquence de thérapie biologique optimale reste incertaine. Dans cette étude rétrospective, nous avons évalué les résultats cliniques des patients atteints de CCRm traités avec différentes séquences de thérapies biologiques en traitement de première ligne .

L'Objectif de l'étude :

Est de Déterminer si l'ajout de cétuximab ou panitumumab versus le bévacizumab à l'association de chimiothérapie première ligne est supérieur comme traitement de première intention dans le cancer colorectal avancé ou métastatique RAS sauvage.

MATERIEL ET METHODES

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective comparative d'une série de cas de carcinomes colorectal localement avancée et métastatiques, traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II entre juin 2015 et décembre 2019.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients ayant ≥ 18 ans, qui présentent un cancer colorectal avancé ou métastatique naïfs de traitement, et dont le diagnostic a été porté sur l'examen anatomopathologique d'une biopsie par coloproctosigmoidoscopie, ou une pièce opératoire de colectomie, ou une biopsie péritonéale ou autre site métastatique dont les tumeurs étaient RAS sauvage ayant reçu une chimiothérapie de première ligne soit par le cétuximab, panitumumab ou le bévacizumab.

Les patients ayant Indice de performance $<$ ou $=$ à 2, un bilan d'extension qui comprend obligatoirement une TDM TAP. Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3. Recueil des données :

Une base de données Excel a été constituée comportant :

- Les données démographiques, cliniques et paracliniques : âge, sexe, antécédents personnels antécédents familiaux de cancer du colon ou d'un autre cancer.
- Les symptômes
- L'indice de performance
- Le taux des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19-9)
- L'aspect endoscopique
- Le stade de la maladie selon la classification TNM et le site des métastases.

- Les traitements reçus :

Chimiothérapie peropératoire, chimiothérapie palliative.

Chirurgie de la tumeur primitive +/- des métastases, splénectomie ou autre résection associée, traitement post-opératoire : chimiothérapie adjuvante en précisant le type de protocole, radiothérapie exclusive ou radio-chimiothérapie concomitante.

- La SSP a été mesurée depuis le début du traitement jusqu'à la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.
- La SG était définie comme le temps écoulé entre le début de la biochimiothérapie et le décès.
- La réponse au traitement : Clinique et radiologique selon les critères RECIST V1.1 (Annexes 2).

Le suivi :

- La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
- Survie sans progression (SSP) est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de de la progression.
- La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quelque soit sa cause.

4. Analyse statistique :

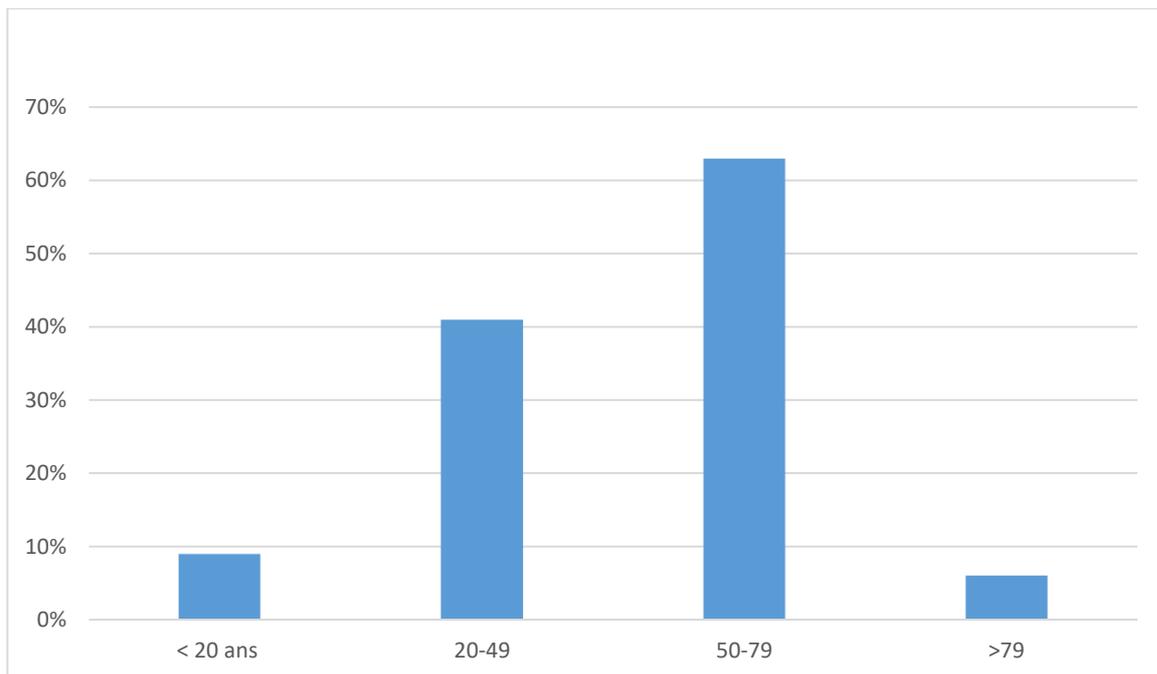
- Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les caractéristiques de ces tumeurs en utilisant la moyenne+/-écart type pour les variables continues et les fréquences pour les variables catégorielles.
- La survie a été calculée par la méthode de Kaplan–Meier. La méthode de Cox a été utilisée pour étudier les facteurs pronostiques.
- Le seuil de signification de tous les tests a été fixé à 0,05.
- L'analyse statistique des résultats a été faite par le logiciel SPSS version 23.

RESULTATS

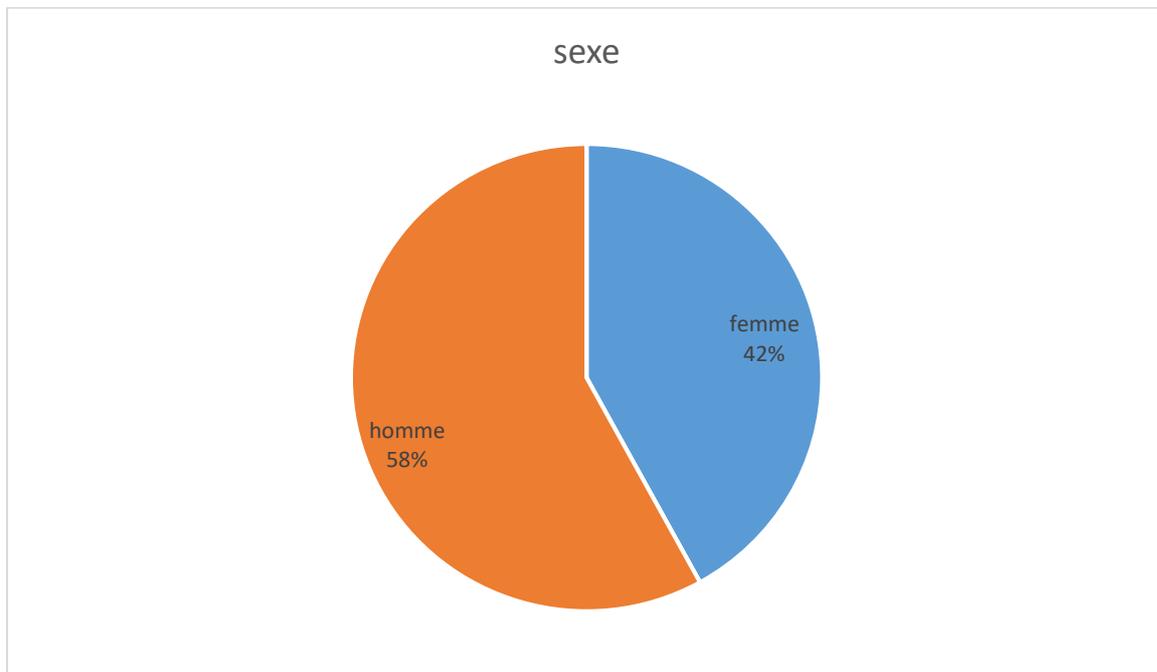
1. Les caractéristiques démographiques

Entre juin 2015 et juin 2019, nous avons inclus 113 patients atteints d'un cancer colorectal avancé ou métastatique avec status RAS sauvage au sein du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

- L'âge moyen de nos patients était de 54 ans [18 -83].
- Le pourcentage des patients ayant un âge supérieur ou égal à 70 ans était de 18.8%.
- La prédominance du sexe était masculine avec un pourcentage de 58 % (sexe ratio 1,3H/F :).



Graphique 1 : Distribution des patients en fonction de la tranche d'âge.

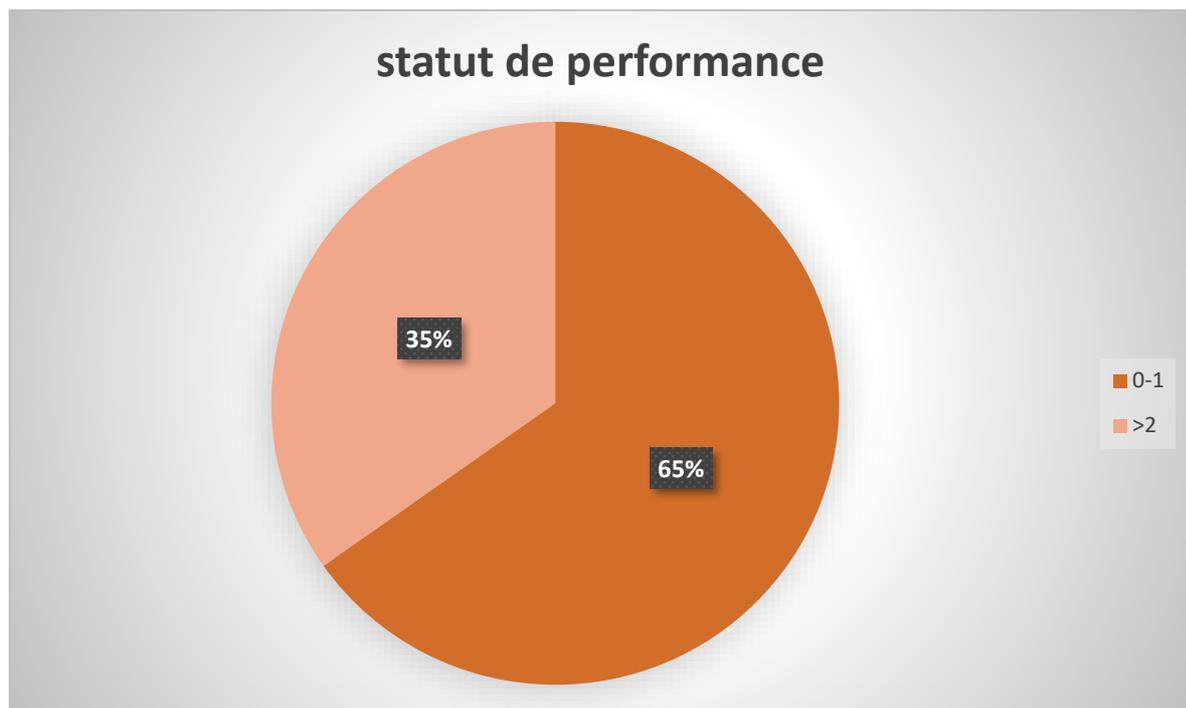


Graphique 2 : Distribution des patients en fonction du sexe.

2. Données cliniques :

Les symptômes cliniques révélateurs les plus fréquemment notés étaient les douleurs abdominales (45%), alternance entre diarrhées constipation (33%), et l'hémorragie digestive (29%) alors que 16% était diagnostiqués dans le cadre d'un syndrome occlusif. 65,2% des patients étaient en bon état général avec un statut de performance score ECOG 0-1 au moment du diagnostic.

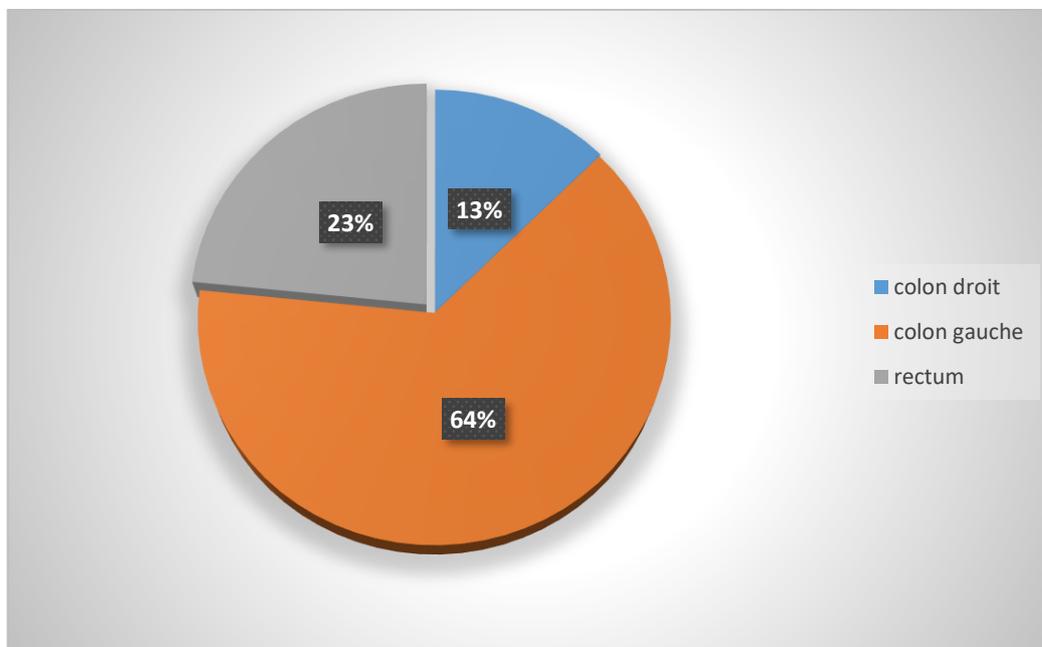
Symptômes	Pourcentage
Douleurs abdominales	45%
Troubles de transit	33%
Hémorragies digestives	29%
Syndrome occlusif	16%



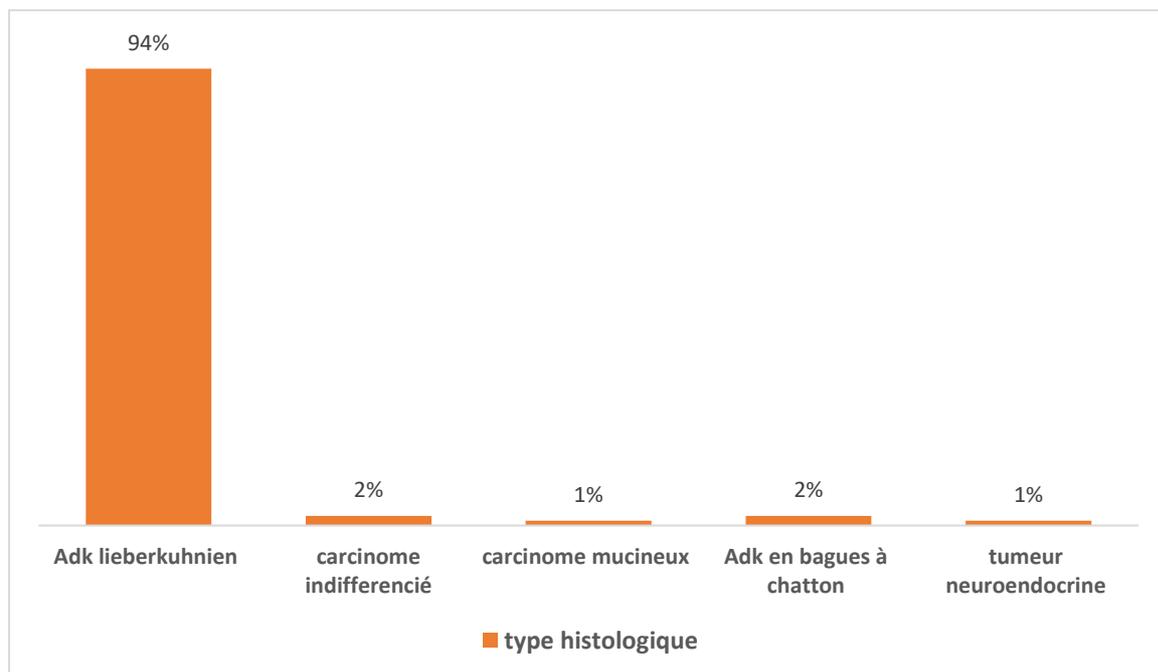
Graphique 3 : Répartition des patients en fonction de l'état général (PS)

3. Données pathologiques :

- La tumeur primaire était localisée dans le colon gauche pour 64% des patients, dans le colon droit pour 12,6% et dans le rectum pour 23,4%.
- Le type histologique était dans 94% l'adénocarcinome lieberkuhnien.
- Selon la classification pTNM, 67,3% des patients étaient classés T4 et T3.
- Le type moyennement différencié était retrouvé dans 49,5 % .



Graphique 4 : Répartition des patients selon la localisation tumorale



Graphique 5 : Répartition du CCR selon le Type histologique

4. Données radiologiques :

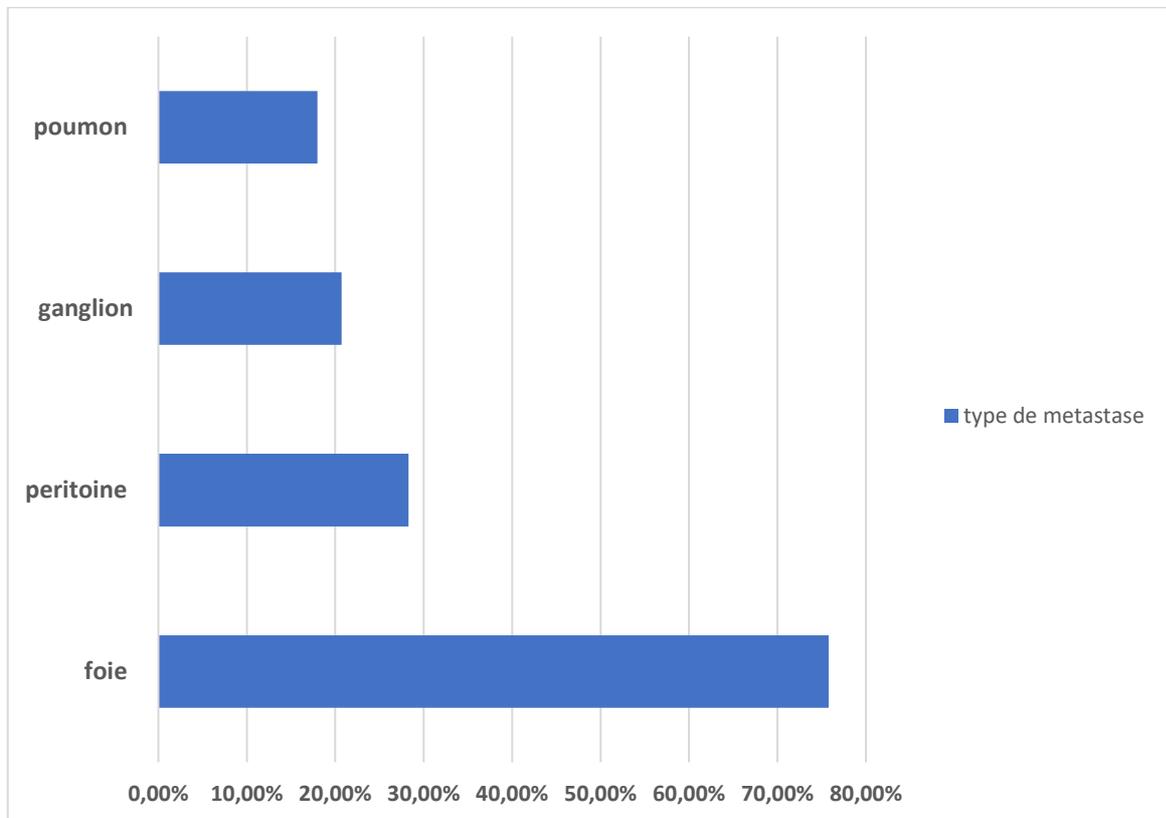
Le délai entre la réalisation du bilan d'extension et la décision thérapeutique doit être le plus court possible. Le bilan doit être adapté au terrain et aux comorbidités éventuelles :

Scanner thoraco–abdomino–pelvien avec injection de produit de contraste.

En cas d'impossibilité de scanner avec injection : IRM hépatique injectée au gadolinium + scanner thoracique sans injection.

- La plupart de nos patients (52,2 %) avaient plus d'un site métastatique objectivé lors du bilan d'extension.
- Il a été constaté que les tumeurs classées T3 T4 présentent 67,3%
- Les métastases étaient essentiellement synchrones avec un pourcentage de 89,4%. Les principales localisations métastatiques retrouvées étaient : le foie (75,8 %), le péritoine (28,3 %), les ganglions (20,7 %), le poumon 18,4%.

- Les métastases hépatiques étaient exclusives dans 33 % des cas.



Graphique 5 : Répartition des patients selon les sites métastatiques

**EFFET DE LA CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE ASSOCIEE AUX ANTI EGFRs OU AUX ANTI VEGFs DES PATIENTS
ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL AVANCE OU METASTATIQUE KRAS SAUVAGE**

Caractéristiques		N (%)
Sexe	Homme	75 (67%)
	Femme	37 (33%)
Age	< 20	10 (9%)
	20-49	47(41%)
	50-79	49 (44%)
	>79	7 (6%)
Type histologique	ADK	108 (96.4%)
	Carcinome muqueux	5 (5.6%)
ECOG P.S	0-1	52 (65%)
	2	34 (35%)
Localisation tumorale	Colon gauche	72 (64%)
	Rectum	25 (23%)
	Colon droit	14 (13%)
Traitement instauré	Chimiothérapie seule	16 (13,9%)
	CMT +anti EGFR	46 (41,4%)
	CMT+ anti angiogénique	50 (44,8%)
Localisation secondaire	Poumon	20 (18%)
	foie	84 (75%)
	ganglion	32 (28%)
	Péritoine	23 (20%)

5. Modalités thérapeutiques :

Les génotypes KRAS ont été séquencés pour tous les patients.

Le traitement de 1ère ligne reposait essentiellement sur la chimiothérapie associée à une biothérapie.

Tous les patients avaient reçu au moins un cycle de chimiothérapie avec une moyenne de 5,8.

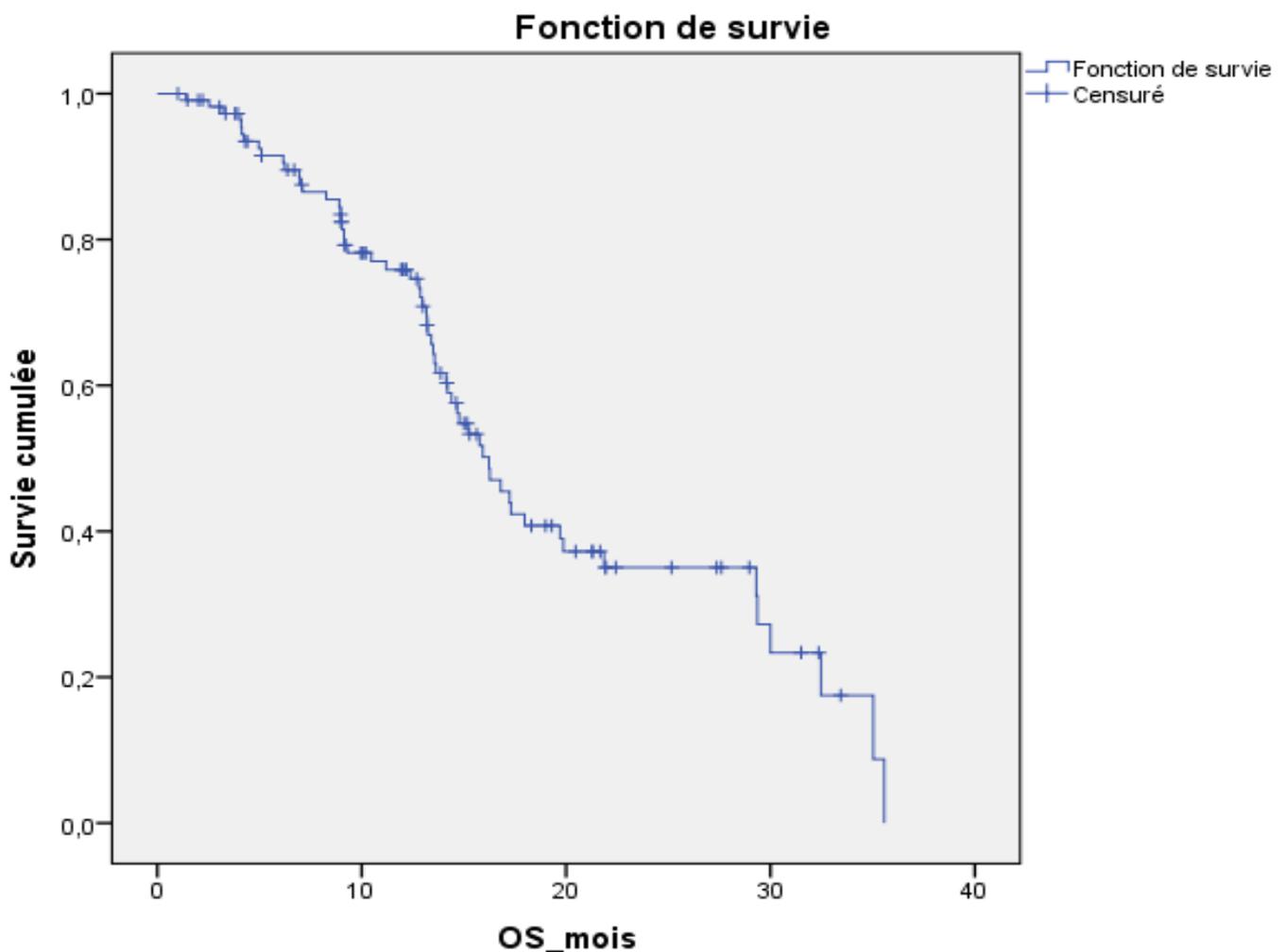
On a noté que 41,4 % des patients inclus ont reçu le protocole mFOLFOX-6, XELOX, ou FOLFIRI en association avec le cétuximab selon les schémas hebdomadaires ou panitumumab bihebdomadaires, et 44,8 % des patients ont pris la chimiothérapie en association avec le bévacizumab 5 mg / kg selon les calendriers bihebdomadaires ou 7,5 mg / kg selon les calendriers tri-hebdomadaires, alors que 13,9% ont reçu une chimiothérapie seul.

6. Réponse au traitement, tolérance et survies :

La survie globale de toute la population était de 19 mois avec IC [17,11–21,9]

a. Survie globale de toute la population

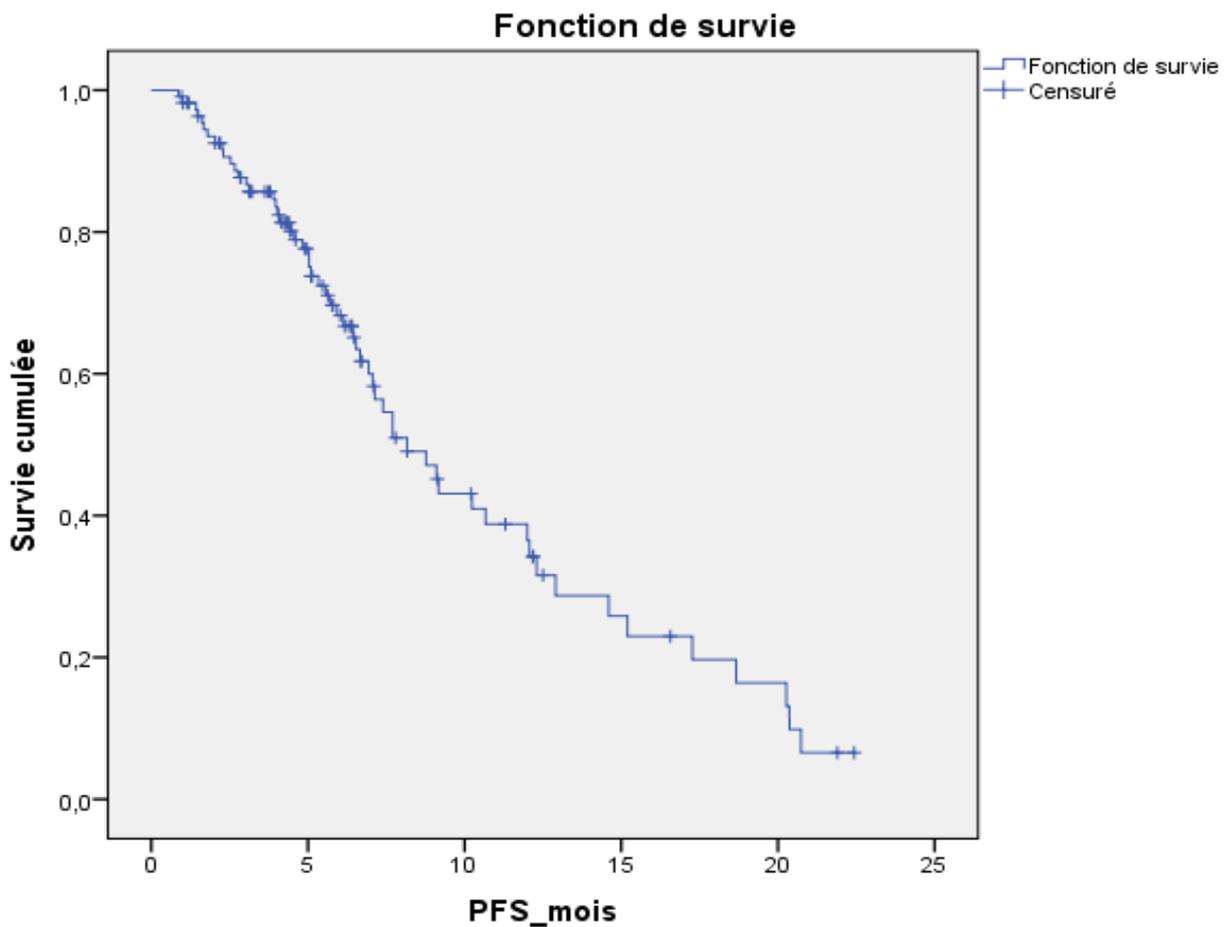
- La survie globale indépendamment de traitement reçu était de 16,2 mois avec un Intervalle de confiance à 95 % [13,9–18,5].



Graphique 7 a : Courbes illustrant la survie globale de toute la population

b. Survie sans progression de toute la population

- Survie sans progression de toute la population selon l'analyse statistique de Kaplan Meir était de 10 mois avec Intervalle de confiance à 95 % [8,6–11,8].



Graphique 7 b : Courbes illustrant la survie sans progression de toute la population .

c. Réponse tumoral selon le type de traitement :

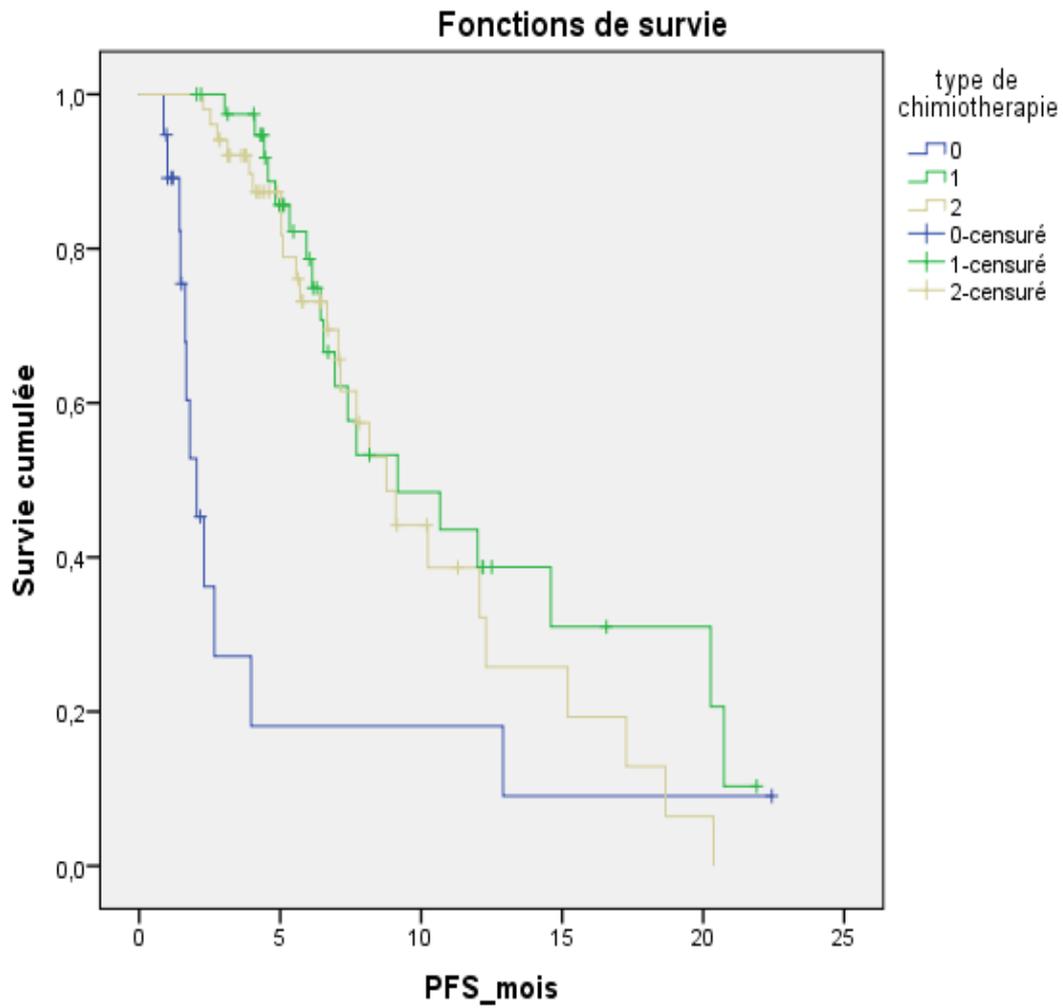
Après un suivi médian de 20,6 mois, La SSP moyenne était de 11,9 mois (IC à 95% 9,2 à 14,5 mois) dans le groupe cétuximab et de 10,1 mois (IC à 95% 8,1 à 12,2 mois) dans le groupe bévacizumab avec $p = 0,001$.

La SG moyenne était de 20,7 mois (IC à 95% 16,2,7 à 25,1 mois) dans le groupe cétuximab versus 19 mois (IC à 95% 22,7 à 25,5 mois) dans le groupe bévacizumab $p = 0,799$ Figure.

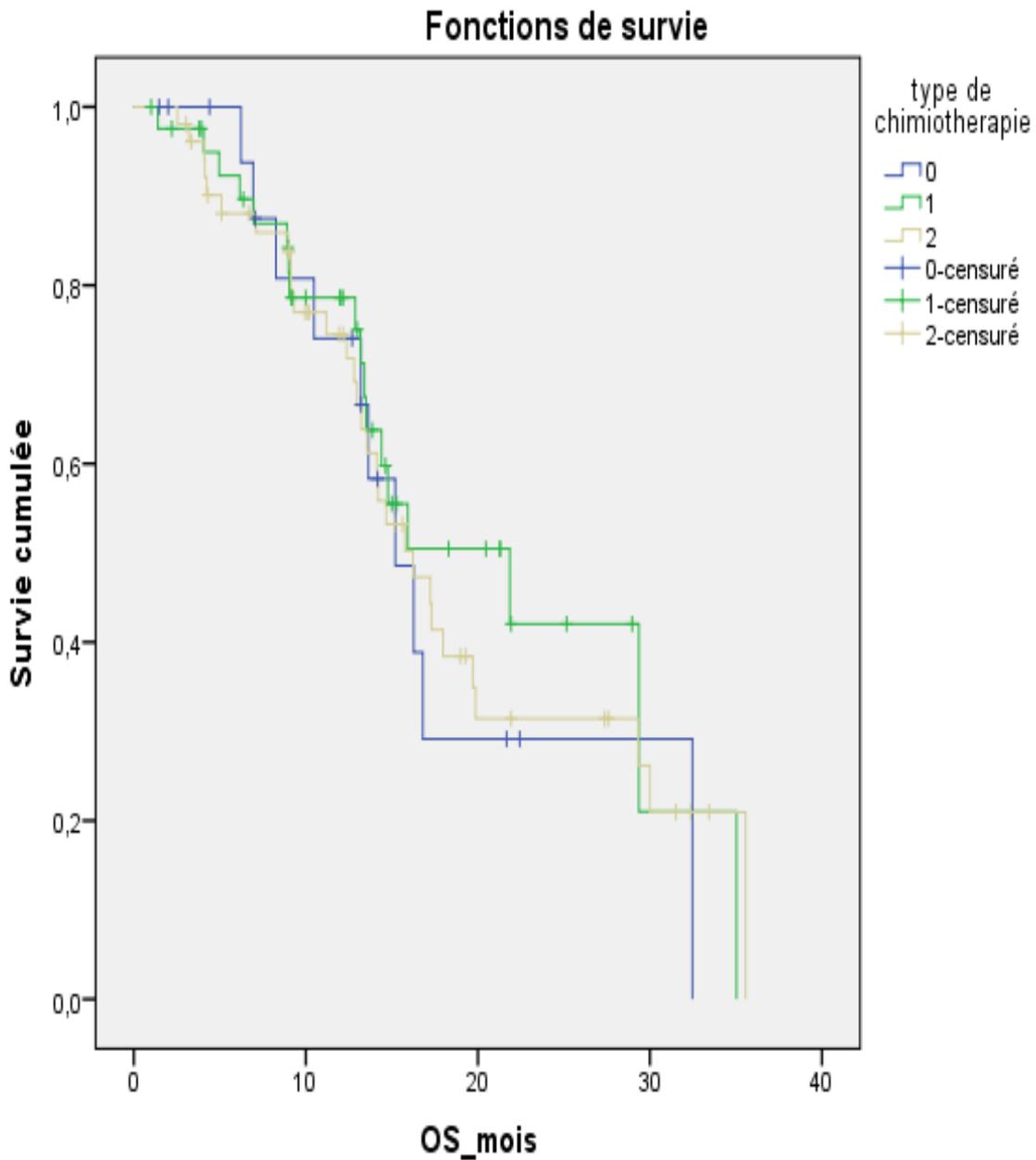
Pour les patients atteints de *KRAS* de type sauvage, aucune différence significative de SG n'a été observée dans les groupes bévacizumab et cétuximab ou pannitumumab.

Le protocole thérapeutique contenant un anti EGFR ont induit des taux de réponse global plus élevé par rapport au bévacizumab (52,7% vs 40,3%, $P = 0,138$).

Les taux de réponse sont aussi plus élevés dans le colon gauche par rapport au colon droit indépendamment (57,1% vs 43,6%, $P = 0,138$).



Graphique 8 a : Courbes illustrant la survie sans progression selon le type de traitement



Graphique 8 b : Courbes illustrant la survie globale selon le type de traitement

7. Profil de tolérance

- L'incidence globale des événements indésirables (EI) de grades 3 à 4 était similaire entre les 2 groupes.
- Les effets secondaires les plus courants étaient la neutropénie (34,8%), et les vomissements (26,3%), avec une incidence comparable dans les 2 groupes, sauf que l'exanthème acnéiforme était plus fréquemment causé par l'administration de cétuximab que le bévacizumab.
- En ce qui concerne les Effets indésirable liée au bévacizumab l'hypertension artériel rapporté chez 14 % des patient ayant reçu le bévacizumab, Cependant, elle a été bien contrôlée avec la prise de médication standard et n'a pas nécessité d'arrêt de traitement ni entraîné de décès, une élévation de la protéinurie de 24 heures qui a nécessité un ajustement de dose avec surveillance du bilan rénal. On n'a pas noté de perforation intestinal associée ni d'évènement hémorragique secondaire aux anti angiogénique.

DISCUSSION

Le cancer du colon présente le troisième cancer en terme d'incidence dans le monde chez les deux sexes et le deuxième cancer responsable de mortalité dans le monde après le cancer du poumon selon les statistiques du globocan 2018 [1]. Au cours de la dernière décennie, avec l'amélioration des stratégies de traitement telles que la mise en œuvre de chimiothérapie et de nouveaux agents biologiques, la survie médiane est passée de 12 à 30 mois pour certains patients atteints de de CCR métastatique (mCRC) [19].

Dans les cancers colorectaux (CCR), le gène KRAS est fréquemment muté (40 à 50 % des cas), le gène NRAS est beaucoup plus rarement porteur de mutations (environ 5 à 8 % des cas) et il n'est pas décrit de mutation du gène HRAS. Au total environ 50 à 60 % des CCR présentent une mutation RAS.

1. Epidémiologie et facteurs de risque :

1.1. Epidémiologie :

Sur le plan national, Le cancer colorectal représentait 6,7% des cas de cancer enregistrés entre 2008 et 2012.

La proportion de femmes était presque la même que celle des hommes (48,2% contre 51,8% des cas). L'atteinte rectale représentait 3% des cas et colique 3,6% des cas[22]

Le cancer colorectal est rare avant l'âge de 50 ans où il ne représente que 6 %[2].

L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge, L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme ce qui rejoint les résultats de notre analyse [3].

Plusieurs séries à travers le monde ont pu démontrer une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5 ceci confirment les resultados de notre étude [2].

EFFET DE LA CHIMIOTHERAPIE DE PREMIERE LIGNE ASSOCIEE AUX ANTI EGFRs OU AUX ANTI VEGFs DES PATIENTS
ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL AVANCE OU METASTATIQUE KRAS SAUVAGE

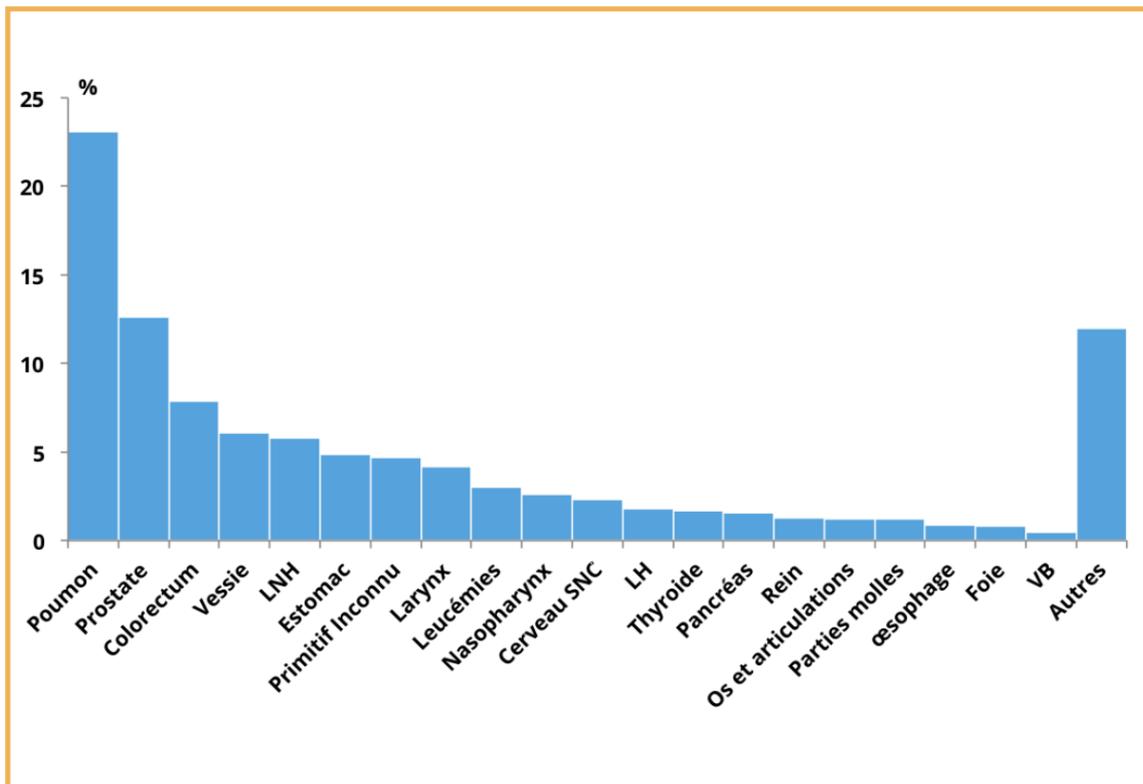


FIGURE 7 : LES LOCALISATIONS LES PLUS FRÉQUENTES CHEZ LE SEXE MASCULIN, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 - 2012.

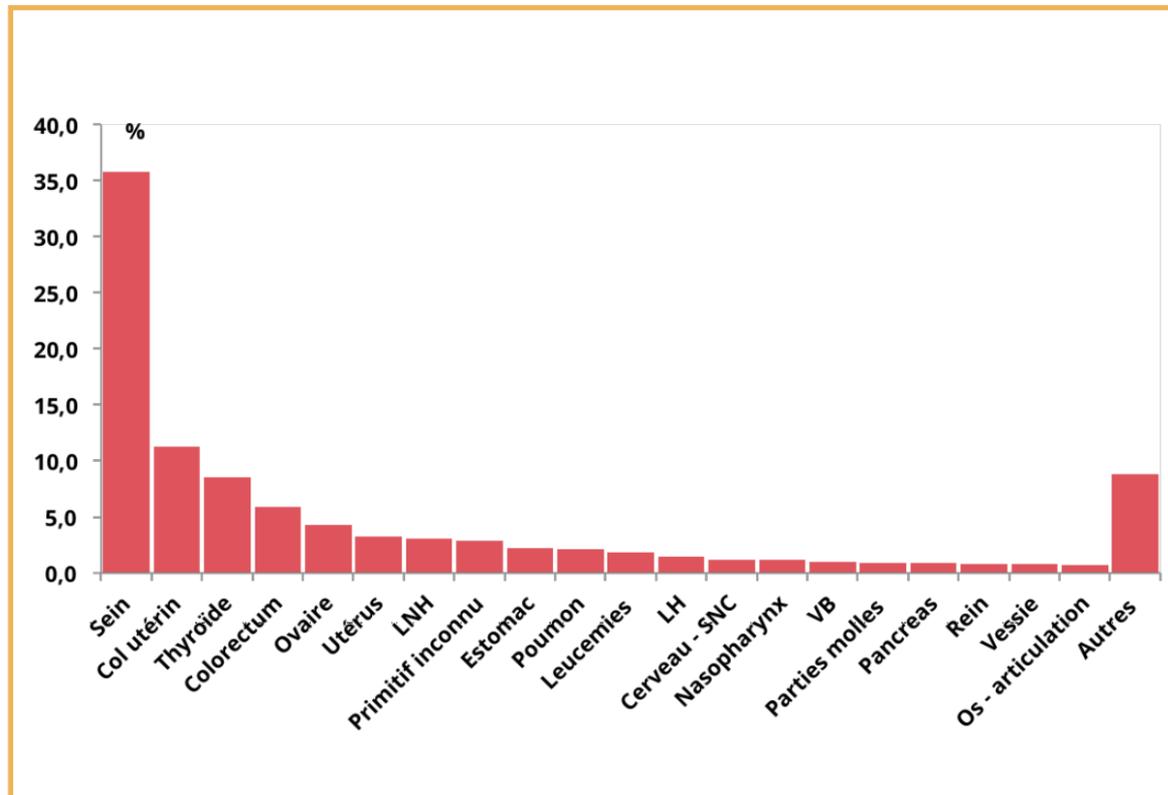


FIGURE 8 : LES LOCALISATIONS LES PLUS FRÉQUENTES CHEZ LE SEXE FÉMININ, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 - 2012.

1.2. Les facteurs de risque :

Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans 5 % des cas.

La connaissance des facteurs étiologiques est nécessaire à la mise en place d'une politique de prévention primaire.

- La responsabilité de l'environnement dans le développement des cancers colorectaux est aujourd'hui un fait bien établi. Les études d'épidémiologie descriptive suggèrent que parmi les facteurs d'environnement, l'alimentation joue un rôle essentiel dans l'étiologie des cancers. [23]
- L'alimentation, l'apport calorique et la sédentarité, les graisses, les protéines et des viandes, des sucres et des hydrates de carbones, Alcool et tabac.

- Autres facteurs sont incriminés dans les cancers sporadiques ; notamment : la cholécystectomie, l'obésité, la sédentarité.
- Finalement, le cancer colorectal est présent surtout dans les pays industrialisés. Ceci est peut-être dû à de meilleurs techniques de détection, par rapport aux pays en voie de développement, mais surtout à une alimentation et à une hygiène de vie déséquilibrée. [24] [25].

1.3. Population à risque très élevé :

Dans 1 à 5% des cas, selon les statistiques, le cancer colique survient dans un contexte d'agrégation familiale, évoquant le rôle d'un facteur génétique. [26] Les maladies prédisposant au cancer colorectal sont des maladies héréditaires, dont la transmission est autosomique dominante, Actuellement plusieurs syndromes héréditaires ont été bien caractérisés au cours des 10 dernières années, mais deux maladies sont associées aux gènes majeurs de susceptibilité du cancer colorectal :

- La polypose adénomateuse familiale (PAF) .
- Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer).
- Les maladies inflammatoire chronique de l'intestin, antécédents personnels et familiaux des cancers colorectaux. [27]

Biologies moléculaire de là carcinogènèse colorectale

Protéine Ras, La voie RAS/MAPK :

La voie RAS/RAF/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire normale qui intervient dans la régulation de la prolifération, de la survie par inhibition de l'apoptose, de la différenciation, de la migration cellulaire et l'angiogènèse, après une cascade de phosphorylations successives. Les principaux récepteurs de facteurs de croissance capables d'activer cette voie de signalisation sont l'EGFR (ou HER1) et les autres membres de la famille HER, l'IGFR et le PDGFR.

La voie de signalisation RAS/MAPK est anormalement activée dans de nombreux cancers, en particulier le CCR. Les mécanismes d'activation de cette voie sont essentiellement l'activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR et les mutations des proto-oncogènes KRAS et BRAF, qui constituent des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes. [34]

L'EGFR est un récepteur surexprimé dans 30 à 80% des CCR sporadiques [34].

Plusieurs mécanismes ont été impliqués :

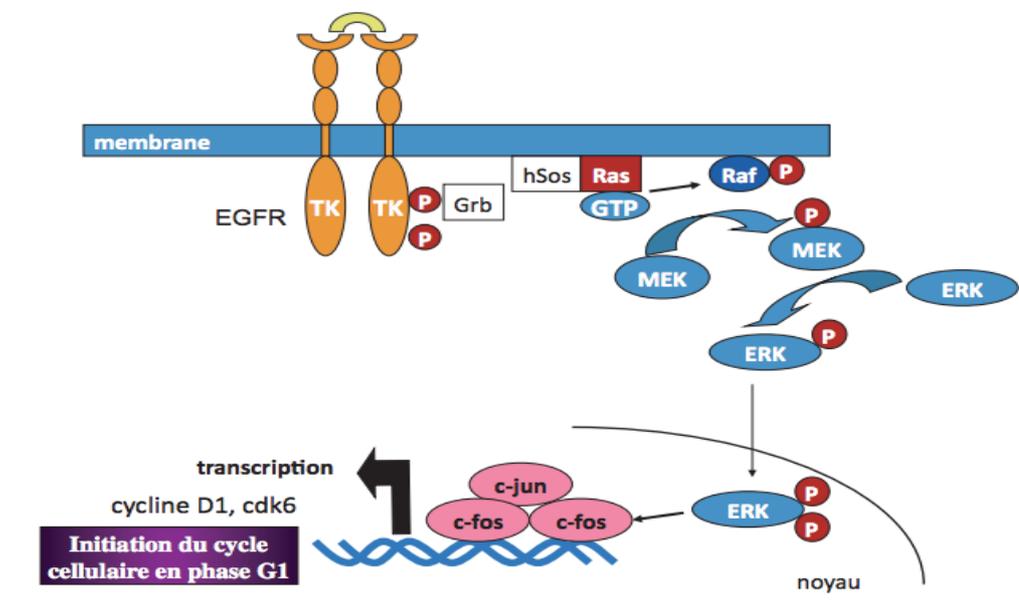
- Une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule, par augmentation de la transcription ou stabilité accrue de la protéine.
- Une amplification du gène de l'EGFR
- Une augmentation de la quantité de ligands de l'EGFR, en particulier le TGF α

Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases. Il en existe 4 isoformes codées par trois gènes différents : KRAS (Kirsten RAS), HRAS (Harvey RAS) et NRAS (Neuroblastoma RAS).

Elles jouent un rôle important dans la transmission, vers le noyau, de signaux extracellulaires provenant de récepteurs membranaires et notamment de l'EGF-R (Epidermal Growth Factor Receptor).[33]

Leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs membranaires dont l'EGFR.

Les protéines RAS ; jouent un rôle « d'interrupteur » au sein des voies de signalisation et oscillent entre deux états : un état actif où elles sont liées au GTP (Guanosine Tri-Phosphate), ce qui permet transitoirement l'interaction de RAS avec d'autres molécules intracellulaires effectrices et l'activation de différentes voies de signalisation (RAS/MAPK, mais aussi PI3K/AKT) et un état inactif où elles sont liées au GDP (Fig. 3) [35]. L'activation des protéines RAS survient lors du remplacement du GDP par le GTP et, inversement, leur inactivation est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP par des protéines de régulation telles que les GAP (GTPase-Activating Proteins), ainsi que par l'activité GTPase intrinsèque de la protéine RAS elle-même



Dans les cancers colorectaux (CCR), le gène KRAS est fréquemment muté (40 à 50 % des cas), le gène NRAS est beaucoup plus rarement porteur de mutations (environ 5 à 8 % des cas) et il n'est pas décrit de mutation du gène HRAS. [35]

L'oncogène BRAF appartient à la famille des gènes RAF et participe à la voie de

signalisation des MAP kinases. La mutation BRAF est présente dans 5 à 10 % des CCR sporadiques. Cette mutation est responsable du changement d'une valine en acide glutamique en position 600. La mutation du gène BRAF représente un facteur de très mauvais pronostic [43]. Elle est exclusivement retrouvée dans les carcinomes sporadiques. L'autre grande voie de signalisation intracellulaire pouvant être activée par l'EGFR est la voie PI3K/AKT. Cette voie peut être activée, soit directement par activation de l'EGFR, soit par l'intermédiaire de la protéine KRAS. Cette voie est normalement contrebalancée par la fonction pro-apoptique de PTEN.

Au total environ 50 à 60% des CCR présentent une mutation RAS. Les protéines RAS étant situées en aval de la voie de signalisation de l'EGFR, leurs mutations sont associées à une inefficacité des traitements par anti-EGFR. Seuls les patients ayant une tumeur avec des gènes RAS non-mutés peuvent bénéficier d'un traitement par anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab).

La présence ou l'absence de mutation des gènes RAS est donc devenue un critère essentiel pour le choix du traitement des patients atteints d'un cancer colorectal au stade métastatique.

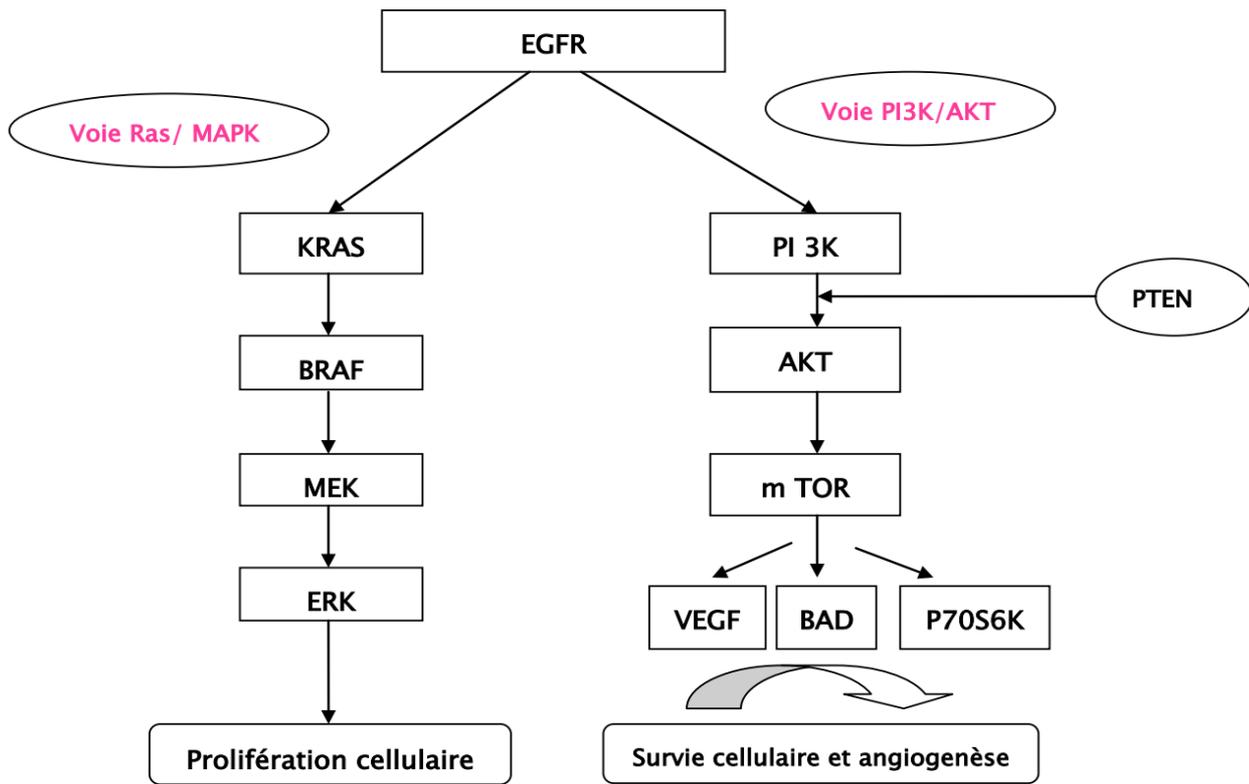


Figure : Voies de signalisation simplifiées des MAP kinase et PI3K/PTEN/AKT

La voie MSI :

Ce second groupe représente 15% des cancers colorectaux sporadiques et 95% du syndrome de Lynch ou syndromes HNPCC. Ces tumeurs sont diploïdes. Elle présente peu de pertes alléliques et sont caractérisées par une instabilité de locus microsatellites liée à un défaut de réparation des mésappariements des bases de l'ADN [36].

Les microsatellites sont des séquences mono à tétra-nucléotidiques répétées du génome particulièrement sujettes aux erreurs de réplication de l'ADN, au cours de la division cellulaire. Elles sont généralement réparées par le système MMR (Système de réparation des mésappariements des bases).

Ce système est composé essentiellement de 4 gènes (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) codant pour des protéines qui fonctionnent sous la forme d'hétéro-dimères. La perte de fonction d'une seule des protéines impliquées dans ce système est responsable de son inactivation, d'une perte de la fidélité de la réplication et d'une accumulation de mutations [37].

Les CCR de phénotype MSI présentent des caractéristiques anatomo-pathologiques et cliniques particulières. Ils sont caractérisés par la prédominance des localisations proximales, Les aspects anatomopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux et leurs facteurs histo-pronostiques - 40 - des aspects histologiques peu différenciés, d'une infiltration lymphocytaire abondante péri-et intra-tumorale et par une fréquence moins élevée des métastases ganglionnaires et viscérales. Ce phénotype semble être associé à l'absence de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU/acide folinique, voire à un effet délétère de cette dernière [38].

La recherche d'instabilité microsatellitaire est réalisée surtout par immuno

histochimie et/ou biologie moléculaire sur prélèvement biopsique ou de pièce opératoire et comprenant la tumeur et l'épithélium non tumoral. La mutation du gène BRAF est observée de manière significativement plus fréquente dans les CCR de phénotype MSI que dans les CCR de phénotype MSS (35% versus 5%) [137].

De façon plus spécifique, les CCR survenant dans le cadre d'un syndrome de Lynch ne présentent que des mutations de KRAS, tandis que les mutations de BRAF surviennent exclusivement et de façon inexpliquée dans des CCR MSI sporadiques présentant une méthylation du gène MLH1. La recherche d'une mutation du gène BRAF pourrait ainsi être utilisée comme test supplémentaire prédictif afin de réduire le nombre d'analyses constitutionnelles des gènes MMR. [36]

Bilan loco-régional et d'extension :

- **Coloscopie + Biopsie** : si incomplète en pré-opératoire, il faut la prévoir dans les 6 mois post-opératoires
- **Opacification radiologique** : si occlusion aiguë, coloscopie incomplète ou problème de repérage (lavement aux hydrosolubles, lavement baryté ou coloscanner)
- **Colo-scanner** : Alternative à la coloscopie, La tumeur se traduit par un épaississement de la paroi colique, ou image d'addition intra luminale.
 - Permet d'explorer le foie, et d'évaluer l'extension locale de la tumeur
- **Scanner thoraco Abdomino -Pelvienne** : avec injection de produit de contraste iodé, multibarettes de préférence.
- **IRM hépatique avec injection de gadolinium** : si scanner avec injection contre-indiqué ou insuffisant pour caractériser les lésions.
- **PBF** : percutanée en cas d'abstention chirurgicale et si doute diagnostique ou si besoin de matériel tumoral pour la détermination du statut RAS en

l'absence de biopsie de la tumeur primitive disponible

▪ **Si exérèse de métastase envisagée :**

- TEP-scanner au 18-FDG :
- Clairance du vert d'indocyanine si hépatopathie sous jacente
- Volumétrie hépatique et tumorale par scanner si doute sur pourcentage de foie sain restant après hépatectomie
- PBF non tumoral si doute sur hépatopathie associée

▪ **Bilan biologique :**

Numération formule sanguin plaquettes, TP, TCA, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines

Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet.

ECG, voire consultation de cardiologie si ECG anormal ou facteurs de risque cardio-vasculaires. Un avis cardiologique est conseillé si chirurgie ou utilisation de fluoropyrimidines. L'échocardiographie évalue la fonction ventriculaire gauche et la cinétique segmentaire, dont les anomalies peuvent orienter vers une ischémie myocardique. Le cardiologue pourra demander un test d'effort, une tomoscintigraphie myocardique d'effort, un coro-scanner voire une coronarographie.

Détermination du statut du gène *RAS* tumoral (KRAS et NRAS) sur tissu de tumeur primitive ou métastases.

Détermination du statut du gène *BRAF* tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) .

Détermination du phénotype MSI afin de pouvoir proposer une 'immunothérapie

(anti-PD1 et anti-PDL1) pour les cancers colorectaux métastatiques, et dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch.

Réalisation d'un questionnaire de dépistage G8 pour déterminer la nécessité du recours au gériatre chez patients de plus de 70 an.

Marqueurs tumoraux : CA 19-9 si ACE normal et maladie non mesurable.

2. Aspects thérapeutique :

But :

L'incidence du cancer colorectal a augmenté ces dernières années, mais parallèlement la mortalité diminue grâce aux progrès de la prise en charge et à la mise en place des stratégies de dépistage. Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas de cancer colorectal (synchrones dans 25 % des cas) [6,7]. Malgré le progrès des chimiothérapies et des thérapies ciblées, seule la résection ou la destruction des lésions par un traitement local peut permettre la rémission complète parfois.

Augmenter le taux de survie globale et de la survie sans progression et de contrôler les symptômes et maintenir une qualité de vie.

Moyens

➤ Chirurgie des métastases

▪ **Métastases hépatique**

❖ Critères de résécabilité et d'opérabilité : [42,43]

Discuté en Réunion de concertation pluridisciplinaire RCP

La Survie à 5 ans arrive jusqu'à 50% pour les patient ayant des métastases hépatiques résécable.

❖ Les critères de résécabilité Pour les méta hépatiques ou pulmonaires sont :

- Terrain : compatible avec anesthésie et résection de métastases.

- **Carcinologiques** : pas de localisation tumorale extra hépatique ou pulmonaire non résécable en totalité.
- **Techniques** : possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25-40% de foie sain, avec préservation d'au moins 1 des 3 VSH avec pédicule portal homolatéral.
- **Marge prévisionnelle** : au mieux 1 cm et minimum 5mm (FFCD)
- **Anatomiques** : en cas d'envahissement vasculaire resection permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son propre drainage biliaire
- **Niveaux de résécabilité** : [44, 45,46]
- ❖ **Résécabilité classe I ou Patients d'emblée résécables** : hépatectomie classique avec atteinte des 4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel, veine cave libre, moins d'une veine sus-hépatique envahie
- ❖ **Résécabilité de classe II ou Potentiellement résécables** : Méta hépatiques bilatérales mais à nette prédominance unilatérale, sans localisation extra hépatiques ou avec méta extra-hépatiques limitées et potentiellement résécables, possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et risquée.
- ❖ **Jamais résécables** : métastases multi nodulaires étendues, localisations extra hépatiques multiples non résécables ; atteinte des deux
- ❖ Pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la VSH controlatérale, atteinte des 3 VSH.
- **Types de résection** :

Soit Anatomiques avec ablation d'un ou plusieurs segments ou Non anatomiques type « wedge résection ». Idéalement les marges de sécurité devraient être

d'environ 1 cm de tissu non tumoral.

Il existe une technique d'hypertrophie du foie restant consiste à

Interrompre l'apport portal des futurs territoires réséqués ce qui engendre une hypertrophie compensatrice des segments non embolisés se fait par Voie chirurgicale ou percutanée sous contrôle radiologique par injection de fluides par exemple colle, agents sclérosants ou de matériel vaso-occlusif. Elle est impérative : si le volume du foie restant est $< 25\%$ et non recommandée : si $> 40\%$. Et à discutée au cas par cas Entre 25 et 40 %. [46,47]

- **Métastases pulmonaires :**

Indications sont les mêmes que pour les métastase hépatiques la chirurgie se fait par Métastasectomie de type wedge ou lobectomie après thoracotomie ou sternotomie, CMT périopératoire est à discuter comme pour les méta hépatique [48]

- **Carcinose péritonéale :**

Une résection complète des lésions suivie de chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermie (CHIP) est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale .En cas de carcinose synchrone à une lésion primitive non menaçante, l'exérèse de la tumeur primitive doit se faire après chimiothérapie et en tout cas dans le même temps que l'exérèse des lésions péritonéales juste avant la CHIP. [49].

- **Des métastases cérébrales :**

En cas de métastase unique moins ou égal à 3 lésions ,associé à une RTH stéréotaxique

- **Chirurgie palliative de la tumeur primitive :**

Par Dérivations internes et anastomose latéro-latérale court-circuitant la tumeur

ou par dérivations externes ou stomies.

Dans la littérature, plusieurs études rétrospectives ont évalué l'impact de la colectomie première sur la survie de patients avec un CCR métastatique avec métastases synchrones non résécables, concluaient à une augmentation significative de la SG lorsque la prise en charge débutait par la résection de la tumeur primitive [39,50,51]

➤ **TTT local non chirurgical :**

- **la prothèse colique en situation palliative** (métastases non résécables, patient non opérable) est une option . Elle réduit le recours à la stomie, la durée d'hospitalisation et la morbidité ; elle permet de commencer plus rapidement une chimiothérapie et pourrait ainsi réduire les coûts. Dans cette situation, la chirurgie est l'autre option, à privilégier chez les patients les plus jeunes ou sans comorbidité importante.[54]
- **Coagulation laser ou plasma argon.** en cas d'hémorragie digestive [54]
- **Cryothérapie ou Radiofréquence :** Pour les Métastases hépatiques : si ne sont pas résécables avec une taille moins de 4 cm et un nombre moins 3 lésions .[53]

➤ **La place de l'immunothérapie dans le cancer du colon métastatique :**

La première publication convaincante a évalué le pembrolizumab en monothérapie dans le traitement de tumeurs colorectales ou non colorectales métastatiques MSI et quelques tumeurs MSS échappant au traitement conventionnel. Un taux de réponse élevé, une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) exceptionnellement longues ont été observés chez les patients avec tumeur MSI, comparés aux patients avec tumeur MSS. [55].

Une autre étude de phase II a évalué un traitement par nivolumab en

monothérapie chez 74 patients atteints d'une tumeur MSI échappant à une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. Il a été observé un taux de réponse de 32 %, un taux de contrôle tumoral à 3 mois de 64 %, une médiane de SSP de 14 mois et un taux de SG à 12 mois de 73 % [56].

Un essai industriel de phase III KEYNOTE 177 randomise un traitement par pembrolizumab versus chimiothérapie en première ligne métastatique 307 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H-dMMR et n'ayant pas reçu de traitement auparavant ont été répartis au hasard, pour recevoir du pembrolizumab à une dose de 200 mg toutes les 3 semaines ou une chimiothérapie,

Les patients recevant une chimiothérapie pouvaient passer au traitement par pembrolizumab après la progression de la maladie. Les deux principaux critères d'évaluation étaient la survie sans progression et la survie globale.[55]

Le pembrolizumab a entraîné une survie sans progression significativement plus longue que la chimiothérapie lorsqu'il était administré en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H-dMMR, avec moins d'effets indésirables liés au traitement.

❖ Métastase potentiellement résécable : [66, 67].

On parle de métastases potentiellement résécables si la résection RO ou R1 est envisageable en cas de réponse à une chimiothérapie ou à un traitement local. Dans la pratique clinique, il s'agit de la situation la plus fréquemment rencontrée, l'enjeu sera alors d'initier un traitement systémique ou local afin de convertir les métastases non résécables d'emblée en secondairement résécables. La résection des métastases hépatiques doit se faire dès qu'elles deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois en respectant un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie. [65]

Stratégie thérapeutique

- Il est recommandé de privilégier, après discussion en RCP, un protocole de chimiothérapie donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire [68,69], tri-Chimiothérapie ou bi chimiothérapie plus biothérapie. Deux essais de phase III ayant inclus des patients non sélectionnés sur la résécabilité secondaire ont objectivé des taux de réponse objective RECIST plus élevés avec une bi-CT associée au cétuximab qu'avec une bi-CT associée au bévacizumab, en l'absence de mutation RAS [66, 67].
- En effet, en 2013, l'essai français METHEP 2 comparait chez 256 patients le protocole standard par bi-chimiothérapie associée à une thérapie ciblée selon le statut RAS à un protocole d'intensification thérapeutique comprenant FOLFIRINOX. Les résultats montraient un taux de résection secondaire des métastases hépatiques plus important dans le bras FOLFIRINOX (57% vs 49% avec FOLFOX). On notait cependant un taux plus élevé de toxicité de grade 3 dans le bras FOLFIRINOX (41% vs 37 %.[71]
- Dans l'essai OLIVIA [72], qui comparait un traitement par Bévacizumab +

FOLFIRINOX et Bévacicumab + FOLFOX les résultats étaient similaires.

- On retrouvait 61% de résection secondaire dans le bras tri-chimiothérapie contre 49% avec bi-chimiothérapie.
- L'essai VOLFI [73] présenté à l'ESMO 2017, comparait le FOLFOXIRI seul au FOLFOXIRI + Panitumumab. Dans le groupe avec Panitumumab le taux de réponse tumorale était significativement meilleur que dans le groupe avec FOLFOXIRI seul (86 % vs 61% respectivement, $p=0,0096$). Le taux de résection secondaire dans le groupe de patients potentiellement opérables passait de 36% à 70% avec l'adjonction de Panitumumab.
- Ces données de la littérature démontrent donc :
 - La supériorité des anti-EGFR par rapport aux anti-VEGF en ce qui concerne le taux de réponse tumorale chez les patients atteints de CCRm RAS sauvages.
 - La supériorité d'une intensification thérapeutique par tri-chimiothérapie associée aux thérapies ciblées par rapport à la bi-chimiothérapie pour espérer une résection secondaire des métastases.
- Il est donc recommandé D'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois de CT (réponse maximum obtenue entre 2 et 4 mois) [74]. Les bilans d'évaluation sont à faire toutes les 8 semaines et les dossiers doivent être rediscutés systématiquement avec ces bilans morphologiques en RCP.
- De respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la CT avant d'opérer [75].

- Pour les patients métastatiques opérés une durée de 6 mois de CT au total pré- et post-opératoire est recommandée **alors que** chez les patients devenus résécables après plus de 6 mois de traitement est une chimiothérapie post-opératoire de 2 à 6 mois selon la toxicité cumulative et les suites postopératoires
- Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour recommander la poursuite en postopératoire d'une thérapie ciblé associé en préopératoire à la chimiothérapie qui a permis la résection.

❖ Métastase jamais résécable :

La caractérisation des métastases qui ne seront jamais résécables est parfois difficile. La non résécabilité doit toujours être définie après discussion en RCP.

Les métastases sont considérées comme « jamais » résécables

chez des patients non opérables du fait de comorbidités ou de leur état général, incapables de supporter l'acte chirurgical nécessaire à l'éradication de tous les sites métastatiques ou si elles sont trop nombreuses, sans segment hépatique libre ou si elles sont associées à d'autres localisations non résécables (os, cerveau) et en cas d'envahissement ganglionnaire massif. Dans ce cas, un traitement médical par chimiothérapie conventionnelle associée à une biothérapie est la référence, [68,70]

La chimiothérapie des cancers colorectaux métastasés a subi de profonds remaniements ces dernières années. Il devient difficile de se souvenir qu'il y a moins d'une quinzaine d'années, les chimiothérapies les plus actives dans cette maladie de type 5-fluoro-uracile (5FU) – acide folinique ou 5FU – méthotrexate donnaient dans des grandes méta-analyses des médianes de survie de l'ordre de 11 mois [76]. Quelques années plus tard seulement, il a été démontré que l'utilisation séquentielle de chimiothérapies combinées 5FU – acide folinique – oxaliplatine (FOLFOX) suivi de

5FU – acide folinique – irinotécan (FOLFIRI) ou du FOLFIRI suivi du FOLFOX pouvait permettre d'obtenir environ 21 mois de médiane de survie [77]

la publication récente des résultats de trois études stratégiques (étude Focus, étude CAIRO et étude FFCD 2000–05) qui ont posé la question de l'intérêt d'une mono-chimiothérapie suivie d'une chimiothérapie combinée par rapport à chimiothérapie combinée d'emblée a relancé l'intérêt des stratégies d'« intensification progressive ». L'étude CAIRO a comparé chez 820 patients, l'administration successive de la capécitabine en monothérapie puis de l'irinotécan et finalement, du XELOX à une stratégie de traitement combiné d'emblée : association capécitabine – irinotécan (XELIRI) suivie de XELOX [78].

L'essai FOCUS comportait trois stratégies : monothérapie par 5FU ou par irinotécan suivie d'une chimiothérapie combinée ou stratégie combinée d'emblée [79]. Les deux stratégies évaluées dans l'étude de la FFCD étaient les suivantes : chimiothérapie première de type LV5FU2 suivie de FOLFOX puis de FOLFIRI versus chimiothérapie combinée d'emblée par FOLFOX suivie de FOLFIRI et finalement, de capécitabine ou d'un autre traitement (y compris le cétuximab pour les derniers patients inclus) [80]. L'ensemble de ces études ne montre aucun bénéfice en faveur de la chimiothérapie combinée d'emblée et la toxicité était significativement diminuée au cours de la mono-chimiothérapie, ce qui justifie son utilisation en première ligne chez les patients pour lesquels l'enjeu n'est pas l'obtention d'une réponse tumorale importante en vue d'une résection.

L'essai FFCD 2000–05 [81] qui incluait 410 patients randomisés en 2 groupes : un groupe de traitement combiné (FOLFOX en 1ère ligne puis FOLFIRI en 2nde ligne) et un groupe de traitement séquentiel (LV5FU seul en 1ère ligne, puis FOLFOX en 2ème ligne et FOLFIRI en 3ème ligne). Il n'y avait aucune différence significative entre les bras

après 2 lignes de traitement pour la survie sans progression (10 mois dans les 2 groupes) ou la survie globale (16 mois). Toutefois, la toxicité était significativement plus fréquente et grave dans le groupe de traitement combiné (décès, hématotoxicité de grade 3 ou 4).

À l'inverse de démarche « désescalade », il apparaît utile en cas de volume tumoral important et maladie très symptomatique d'intensifier les traitements afin d'améliorer le taux de réponse ,Il apparaît possible de proposer à des patients sélectionnés une combinaison de trois agents cytotoxiques et d'une biothérapie de type bévacizumab ou cétuximab. Ces traitements intensifs apparaissent faisables chez des patients sélectionnés, avec des taux de réponse tumorale supérieurs à 70 % et des taux de contrôle tumoral atteignant presque 100 %, au prix cependant d'une toxicité non négligeable type diarrhée fréquente avec les quadrithérapies comportant du cétuximab. [82–83].

➤ **Thérapie ciblée.**

A partir de 2005, les thérapies ciblées associées aux chimiothérapies à base de fluoropyrimidine ont obtenues une indication en traitement de 1ère ligne. Le Bévacizumab a obtenu son AMM en 1ère puis 2ème ligne, alors que les Anti-EGFR ont d'abord obtenu leur AMM en 3ème ligne avant d'être utilisé en 2ème puis 1ère ligne.

Le terme de thérapie ciblée qualifie l'ensemble des traitements ayant pour cible un ou plusieurs agents de voies biologiques impliquées dans l'oncogénèse. A l'heure actuelle on oppose 2 classes de thérapie ciblée. Celles ciblant la voie angiogénique, composées principalement d'anticorps monoclonaux (Bévacizumab, Ramucirumab et Aflibercept) et un inhibiteur de tyrosine kinase (Regorafenib), et celles ciblant la voie des MAP-Kinases composées des Anti-EGFR (Cétuximab et Panitumumab).[9,16]

Anti-VEGF : Le bévacizumab :

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombina nt qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain et en neutralise l'activité biologique (10). Il inhibe la liaison du VEGF et de ses récepteurs (VEGFR-1 (Flt-1) et VEGFR-2 (KDR, flk-1))[11]. Le VEGF est le facteur angiogénique le plus puissant et le plus spécifique et est un régulateur crucial de l'angiog nese normale et pathologique [11, 12]. En plus d'agir au niveau de l'angiog nese, le bévacizumab altérerait la vascularisation tumorale et diminuerait la pression interstitielle normalement élevée dans les tumeurs, ce qui permettrait aux agents de chimiothérapie de rejoindre plus facilement les cellules tumorales [13, 14]. En février 2004, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le bévacizumab et Santé Canada lui a emboîté le pas le 9 septembre 2005 en lui accordant un avis de conformité [15, 16]. Le bévacizumab est approuvé en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum [16].

o Posologie et mode d'administration

Cancer colorectal métastatique (CCRm) Avastin est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

En cas de mutation ras Le bévacizumab ,un anticorps monoclonal humanisé recombina nt qui cible le VEGF et inhibe l'angiog nese tumorale a montré un bénéfice en matière de survie global et de survie sans progression ainsi que les taux de réponse en se basant sur plusieurs études. Etude Slatz qui a évalué l'intérêt de l'ajout de AVASTIN à la chimiothérapie (irinotécan ou oxaliplatine + 5FU administré en bolus +

acide folinique) versus cette même chimiothérapie administrée seule, la médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été prolongée de près de 5 mois dans le groupe AVASTIN en association à une chimiothérapie : 20,3 mois versus 15,6 mois, $p < 0,0001$ [13] . L'essai AVF2107 a prouvé que l'irinotécan associé au bevacizumab pouvait augmenter la SG médiane de 15,6 à 20,3 mois $p = 0,001$ [14].

Depuis, de nombreux essais randomisés comparant la chimiothérapie seule vs combinée au Bévacizumab ont confirmé le gain de survie sans progression de cette biothérapie.

L'efficacité est démontrée en association avec FOLFIRI, FOLFOX (32), FOLFIRINOX [84] et Capécitabine [85] . L'essai TML publié en 2013 (35), a démontré le bénéfice en survie globale du maintien du Bévacizumab en 2 ème ligne. L'intérêt est de maintenir la pression anti-angiogénique entre les 2 lignes. Son efficacité a aussi été démontré en maintenance thérapeutique associée à une chimiothérapie .

Par conséquent en 2004, le bevacizumab a été accepté comme traitement de première intention du CCRm par la FDA. Une vaste étude de cohorte rétrospective de 1739 patients atteints de CCRm a rapporté que le bevacizumab était associé à des taux plus élevés de SG, de survie sans progression (SSP) et de métastasectomie du traitement de première intention du CCRm [15].

Anti-EGFR : Cétuximab Mode d'administration :

○ Posologie

Erbix 5 mg/mL est administré par voie intraveineuse en utilisant soit une pompe à perfusion, soit un goutte-à-goutte, soit une pompe à seringue (pour les instructions de manipulation, voir rubrique 6.6). La dose initiale doit être administrée lentement et la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg/minute (voir rubrique 4.4). La durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les doses

hebdomadaires ultérieures, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/minute.

○ Mécanisme d'action :

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Les voies de signalisation de l'EGFR sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogenèse, de la migration et de l'invasion cellulaires et du potentiel métastatique des cellules. Le cétuximab se lie à l'EGFR avec une affinité qui est approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes. Le cétuximab bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, ce qui peut entraîner une régulation négative de l'EGFR. Le cétuximab recrute également les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps – ADCC). Le cétuximab ne se lie pas aux autres récepteurs de la famille HER (facteur de croissance épidermique humain). La protéine produite par le proto-oncogène RAS (rat sarcoma) joue un rôle central dans la transduction des signaux de l'EGFR en aval. Au sein des tumeurs, l'activation des gènes RAS par l'EGFR contribue à l'augmentation de la prolifération, de la survie et de la production des facteurs angiogéniques favorisée par l'EGFR.

Panitumumab :

○ Posologie

Le traitement par Vectibix doit être contrôlé par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux. La détermination du statut RAS (KRAS et NRAS) type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement par Vectibix. Le statut

mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des tests validés de détection des mutations KRAS (exons 2, 3 et 4) et NRAS (exons 2, 3 et 4).

Posologie La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines.

- **Mode d'administration**

Vectibix doit être administré par perfusion intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion. Avant la perfusion, Vectibix doit être dilué dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), la concentration finale ne devant pas dépasser 10 mg/mL (pour les instructions de préparation, se référer à la rubrique 6.6). Vectibix doit être administré en utilisant un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 ou 0,22 micron, par une voie d'abord périphérique ou un cathéter tunnelisé. La durée de perfusion recommandée est de 60 minutes environ. Si la première perfusion est tolérée, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 à 60 minutes. Les doses supérieures à 1 000 mg doivent être administrées pendant une durée approximative de 90 minutes (pour les instructions de manipulation, voir rubrique 6.6). Le cathéter doit être rincé avec une solution de chlorure de sodium avant et après l'administration de Vectibix afin d'éviter toute interaction avec d'autres médicaments ou d'autres solutions intraveineuses.

- **Mécanisme d'action**

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire, membre d'une sous-famille de récepteurs à tyrosine kinase de type I comprenant l'EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, et HER4. L'EGFR favorise le développement cellulaire des tissus épithéliaux normaux, tels que la peau

et les follicules pileux, et est exprimé sur un grand nombre de cellules tumorales. Le panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR. La fixation du panitumumab à l'EGFR a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine 8 et du facteur de croissance endothélial vasculaire.

Depuis l'arrivée des anti-EGFR dans l'arsenal thérapeutique des CCRm, de nombreux essais ont cherché à identifier des marqueurs de sensibilité et de résistances à ces molécules. Dans l'étude de Lièvre publiée en 2006 [87].

la présence de la mutation KRAS sur l'exon 2 avait un effet prédictif de résistance aux anti-EGFR. Leur utilisation a donc été limitée aux patients sans mutation du gène KRAS.

En 2013, d'autres mutations plus rares sur les gènes KRAS et NRAS ont été découvertes. La méta-analyse de Sorich et collaborateurs [90] a repris les résultats de 9 essais cliniques étudiant l'efficacité des anti-EGFR. 20 % des patients sans mutation KRAS exon 2 possédait une autre mutation du statut RAS étendu. L'utilisation d'un anti-EGFR augmentait de manière significative la survie globale et la survie sans progression

❖ Le choix de la biothérapie

Cependant lorsque CCRm *RAS* sauvage, aucun traitement biologique de première intention préférable n'a été clairement illustré, l'essai Opus phase II rétrospective qui a comparé la chimiothérapie par folfox seule à l'association folfox cetuximab en 1^{ère} ligne thérapeutique dans le CCRm l'étude a montré un bénéfice en SSP 7,7 mois versus 7,2 p 0.002 ,RO 61% versus 37 % p 0.01 , la survie global était similaire entre les deux groupes [16,17].

Les résultats de l'étude **CRYSTAL** un essai multicentrique de phase III suggère Il n'y avait pas de différence significative dans la survie globale entre les deux groupes de traitement, Il y avait une corrélation significative entre le type de traitement et le statut de mutation *KRAS* pour la réponse tumorale qui était important pour folfiri cetuximab chez les patient CCRm RAS sauvage, mais pas pour la survie sans progression (P = 0,07) ou la survie globale (P = 0,44) [18].

En l'absence d'une mutation des gènes RAS, la stratégie n'est pas clairement établie sur le type de thérapie ciblée à proposer, en association à la chimiothérapie, à savoir soit inhibiteur de l'angiogenèse (AVASTIN), soit un anti-EGFR (ERBITUX ou VECTIBIX).

Etude allemande FIRE-3 , essai de phase III publié en 2014 Elle incluait 592 patients traités en 1ère ligne métastatique d'un CCRm KRAS sauvage. Les patients étaient randomisés dans le bras Cétuximab + FOLFIRI ou Bévacicumab + FOLFIRI. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective. L'analyse montrait une amélioration de la survie globale dans le groupe traité par Cétuximab : passant à 33,1 mois dans le groupe Cétuximab contre 25,6 mois dans le groupe Bévacicumab (HR 0,70 ; p=0,011). Aucune différence significative n'était observée concernant le taux de réponse objective (malgré une tendance en faveur des Anti-EGFR), de survie sans progression ou de taux de résection secondaire. [19]. Les raisons de l'augmentation de survie observée dans FIRE-3 ne sont pas bien comprises et parmi les hypothèses possibles, la profondeur de réponse tumorale pourrait être un critère de meilleure survie. En effet, dans l'analyse finale de FIRE-3 , les auteurs ont montré une corrélation entre la profondeur de la réponse tumorale et une meilleure survie. Les patients traités en première intention par Cétuximab ont obtenu une profondeur de réponse médiane significativement meilleure que ceux traités par Bévacicumab .

EFFET DE LA CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE ASSOCIEE AUX ANTI EGFRs OU AUX ANTI VEGFs DES PATIENTS
 ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL AVANCE OU METASTATIQUE KRAS SAUVAGE

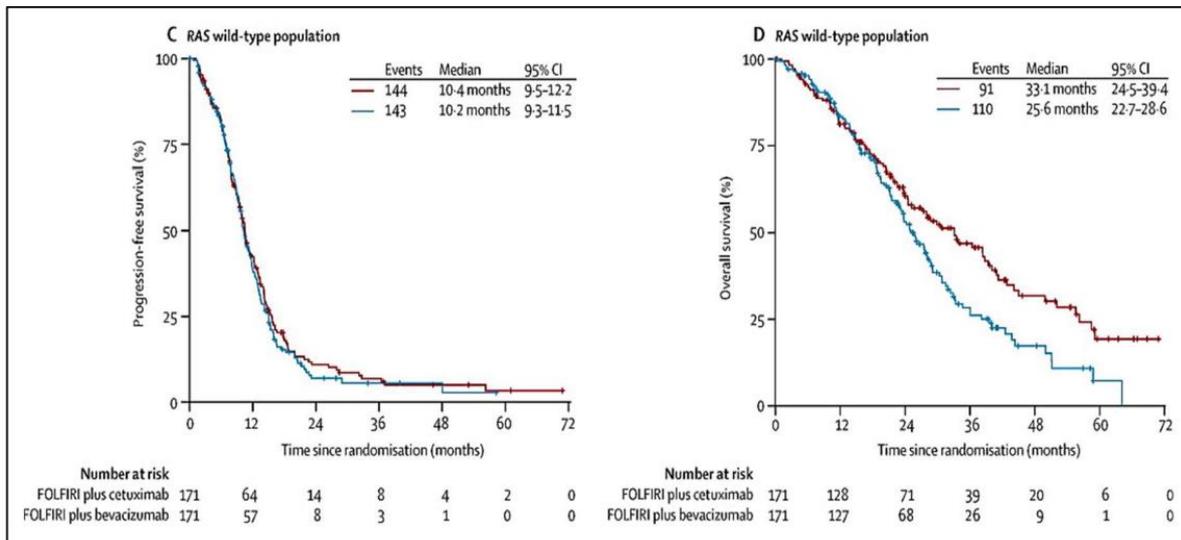


Figure . Courbes de survie sans progression (C) et survie globale (D) chez les patients
RAS sauvage

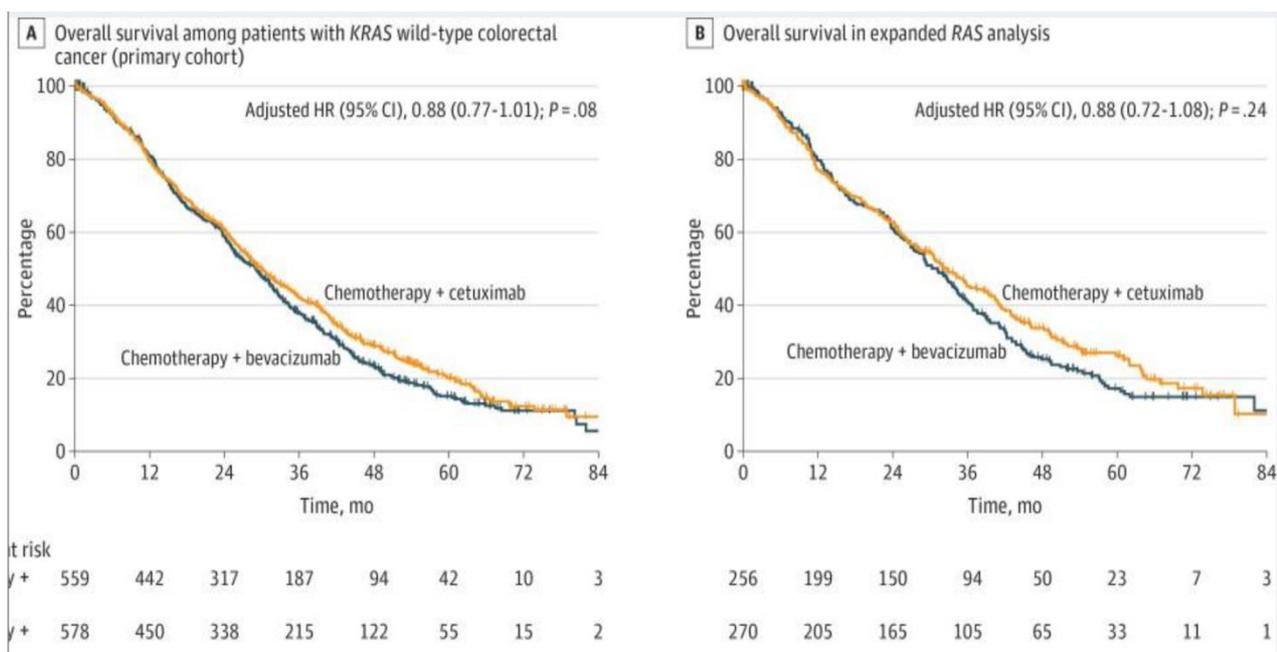
Tableau 1 : Résultats de l'étude randomisée de phase III FIRE 3

	FOLFIRI plus cetuximab	FOLFIRI plus bevacizumab
Intention-to-treat population	297	295
Objective response	184 (62%; 56.2–67.5)	171 (58%; 52.1–63.7)
Complete response	13 (4%)	4 (1%)
Partial response	171 (58%)	167 (57%)
Stable disease	53 (18%)	85 (29%)
Progressive disease	21 (7%)	16 (5%)
Not evaluable	39 (13%)	23 (8%)
RAS wild-type subgroup	171	171
Objective response	112 (65%; 57.9–72.6)	102 (60%; 51.9–67.1)
Complete response	9 (5%)	2 (1%)
Partial response	103 (60%)	100 (58%)
Stable disease	26 (15%)	50 (29%)
Progressive disease	10 (6%)	8 (5%)
Not evaluable	23 (13%)	11 (6%)
RAS mutant* subgroup	34	31
Objective response	13 (38%; 22.2–56.4)	18 (58%; 39.1–75.5)
Complete response	0	2 (6%)
Partial response	13 (38%)	16 (52%)
Stable disease	12 (35%)	9 (29%)
Progressive disease	5 (15%)	1 (3%)
Not evaluable	4 (12%)	3 (10%)

Data are n, n (%; 95% CI) or n (%), unless otherwise specified. FOLFIRI=fluorouracil, folinic acid, and irinotecan. *KRAS exon 2 wild-type; other RAS mutation in KRAS exon 3 or 4 or NRAS exon 2, 3, or 4.

Cependant, les SSP et les réponses objectives étaient similaires, FIRE-3 était un essai négatif sur le critère d'évaluation principal (ORR) [19]. L'étude américaine CALGB-80405, essai de phase III publié en 2017 Elle incluait 1137 patients KRAS sauvage randomisés en 2 groupes : FOLFOX/FOLFIRI + Cétuximab ou FOLFOX/FOLFIRI + Bévacizumab. Le choix de la chimiothérapie conventionnelle était laissé à l'investigateur. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les résultats publiés en 2014 montraient des taux de survie globale comparables dans les 2 groupes : 29.9 mois dans le groupe Cétuximab contre 29 mois dans le groupe Bévacizumab (HR 0,88 ; p=0,08). Il n'y avait pas non plus de différence significative pour la survie sans progression (10,5 mois vs 10,6 mois ; p=0,45) ni pour le taux de réponse objective (59,6 % vs 55,2 ; p =0,13) [20]. ce qui rejoint les résultats de notre étude avec SSP était meilleurs dans le groupe avec anti EGFR alors que la survie globale était superposable entre les deux groupes

Tableau 1 : Résultats de l'étude randomisée de phase III GALGB 80405 :



Une méta-analyse récente de Heinemann [57] a regroupé l'ensemble des données de ces 3 études portant uniquement sur les patients RAS étendu non muté. Ses résultats sont en faveur d'un bénéfice des anti EGFR par rapport au Bévacicumab en ce qui concerne la survie globale (HR 0,80

[IC 95% 0,68–0,93]), le taux de réponse objective (HR 0,57 [IC 95% 0,42–0,76]) et le taux de réponse précoce (HR 0,48 [IC 95% 0,33–0,71]). Il n'y avait pas de différence significative pour la survie sans progression et le taux de résection secondaire (intervalle de confiance comprenant 1). Ce qui contrarie avec nos résultats, ce qui peut être expliqué par la taille de l'échantillon qui est plus étroite dans notre analyse.

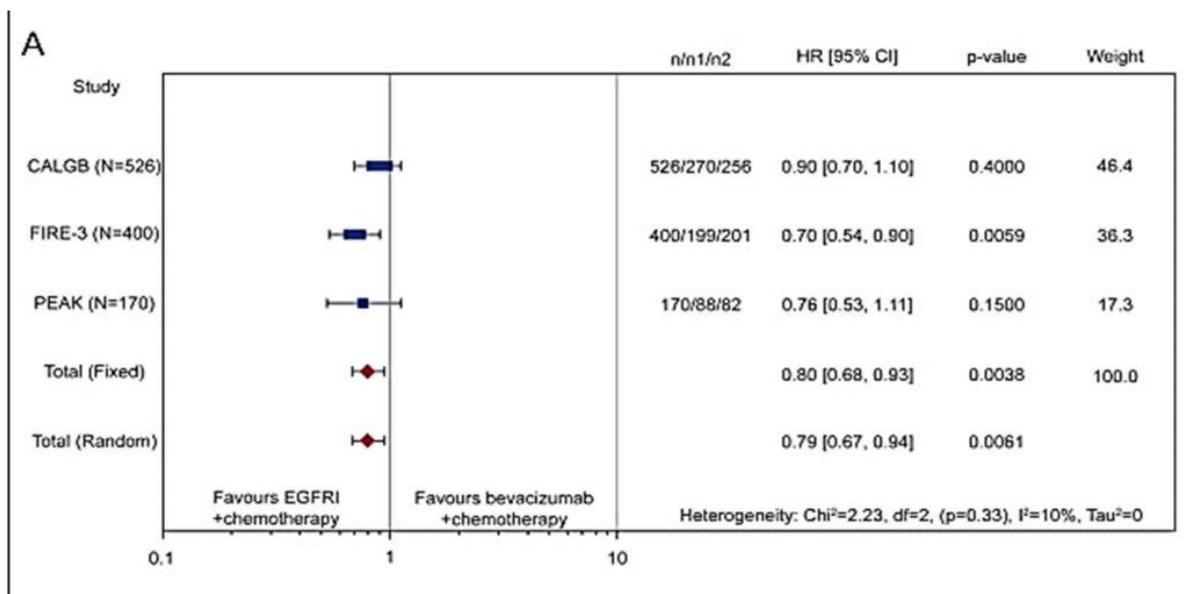


Figure. Forest Plot de la survie globale chez les patients RAS étendu sauvage. Selon Heinemann

En outre l'essai PEAK Le panitumumab de première intention + mFOLFOX6 augmente la SSP par rapport au bevacizumab + mFOLFOX6 chez les patients atteints de RASWT mCRC. Ceci est également confirmé aux résultats de notre étude où on a noté une amélioration de la SSP dans le groupe anti EGFR par rapport au bras [21].

Cependant la différence non significative de la survie globale peut s'expliquer par la taille de l'échantillon, l'analyse de rétrospective de l'étude.

En conclusion, il faut noter que les designs de ces 3 études sont très hétérogènes. On note par exemple, que les critères de jugement principaux sont différents. Ainsi, l'étude FIRE 3 avait, de manière surprenante pour un essai de phase III, choisi le taux de réponse objective comme critère de jugement principal. Cette étude était négative pour le critère principal et bien qu'un bénéfice ait été démontré pour la survie globale, le design de l'étude rendait difficile l'extrapolation des résultats finaux. De plus, les critères d'inclusion étaient très sélectifs pour FIRE-3 à l'opposé de CALGB qui tendait à s'approcher d'une population de vie réelle, avec de ce fait un effectif plus grand. Dans PEAK et FIRE 3, parmi les patients n'ayant pas reçu d'anti-EGFR en 1ère ligne, 38% et 48% respectivement en ont reçu ultérieurement. Les traitements de 2ème ou 3ème ligne n'étaient pas rapportés dans CALGB. Ceci pourrait être une des raisons pour expliquer les différences de survie observées dans chaque groupe.

L'étude de Modest [58] portant sur la cohorte FIRE-3 s'est intéressée à ce point. Les résultats suggèrent que la séquence thérapeutique impacte la survie. Les survies globales et sans progression à partir de l'instauration de la deuxième ligne étaient significativement meilleures dans le bras traité initialement par anti-EGFR par rapport à l'autre bras. Cependant cette analyse ne détaille pas le type de chimiothérapie associée à la biothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI), ce qui peut aussi en partie expliquer cette différence. Le choix de la thérapie ciblée de 1ère ligne métastatique chez les patients RAS sauvage est donc complexe et doit prendre en compte d'autres facteurs individuels comme l'état général du patient ou l'objectif à atteindre (résection secondaire ou non).

❖ Le profil de tolérance

DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES (BÉVACIZUMAB) ET LEURS PRISE EN CHARGE .

Dans tous les cas, il faut être attentif aux contre-indications et précautions d'emploi du bÉvacizumab, en particulier en cas d'athÉrosclÉrose. Il faut informer les patients des risques du traitement : HTA, hÉmorrhagies, perforations digestives ou accidents thromboemboliques artÉriels

PrÉcautions d'emploi

- DÉbut de traitement au moins 28 j aprÈs chirurgie et aprÈs cicatrisation complÈte de la plaie chirurgicale
- ArrÊt du traitement au moins 4 à 5 semaines avant une intervention chirurgicale, une extraction dentaire ou une polypectomie endoscopique planifiÉe
- Risque accru de perforation gastro-intestinale si diverticulite, ulcÈre gastro-intestinal, tumeur en place, carcinose pÉritonÉale ou antécédent de radiothÉrapie abdominale ou pelvienne [59]
- Risque accru d'ischÉmie colique si antécédent de radiothÉrapie abdominale ou pelvienne [60]
- Risque accru d'accident thrombo-embolique artÉriel si Âge > 65 ans et/ou antécédent d'accident thrombo-embolique artÉriel

– Hypertension ArtÉrielle

Mesure de la PA au mieux en ambulatoire par le mÉdecin traitant et/ou par auto-mesure à domicile par un appareil validÉ

Prise de PA aprÈs au moins 5 minutes de repos.

- Le « schÉma des 3 » édictÉ par l'HAS est conseillÉ : 3 prises de la PA le matin au rÉveil à 5 minutes d'intervalle, 3 prises de la PA le soir au coucher à cinq

minutes d'intervalle, 3 jours de suite

- HTA est définie par PA systolique > 140mmHg et/ou PA diastolique > 90mmHg (en ambulatoire PA systolique > 135mmHg et/ou PA diastolique > 85mmHg)
- Si PA systolique > 140mmHg et/ou PA diastolique > 90mmHg reprendre après 5 nouvelles minutes de repos
- La prise en charge se fera au mieux par un travail en réseau comprenant médecin généraliste, oncologue, cardiologue et néphrologue avec carnet de suivi
- Les objectifs seront d'éviter, d'une part, un arrêt inapproprié du bévacizumab, et d'autre part, une complication grave de l'HTA
- Seule une « urgence hypertensive HTA maligne, HTA avec insuffisance cardiaque, dissection aortique, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, ou leuco-encéphalopathie postérieure nécessite un arrêt définitif du traitement.

– [Protéinurie urinaire](#)

En cas de protéinurie bandelette urinaire 2+ ou 3+ on doit réaliser avant la cure suivante une protéinurie de 24 heures un échantillon matinal avec une créatinémie, si on a un syndrome néphrotique avec Protéinurie de 24 heures > 3 g/24 h et albumine < 30 g/l l'anti angiogénique est contre indiqué.[54]

Si le patient est sous un anticoagulant traitement à dose préventive l'association est possible à l'Avastin® d' aspirine < 325mg/j si AVK ou HBPM = prudence avec surveillance par bilan de coagulation avant chaque cure

Si accident thrombo-embolique artériel indication à un arrêt définitif de l'Avastin®

Si accident thrombo-embolique veineux ,on fait une suspension 2 semaines puis reprise si anti-coagulation stable

Avec surveillance coagulation chaque 2 jours première semaine, puis 2 fois par semaines ., puis si stable au moins avant chaque cure.

DES EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE L'EGFR (CÉTUXIMAB, PANITUMUMAB) ET LEURS PRISE EN CHARGE [61, 62,63]].

– **Xérose :**

- Maintien bonne hydratation cutanée par émoullients ; exemples de produits remboursés : Dexeryl® crème 2 applications par jour après toilette ou préparation magistrale avec la mention « prescription médicale à visée thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible ».
- Antihistaminiques si prurit . [61]

– **Éruption acnéiforme :**

Facteurs aggravants sont l'exposition solaire excessive ,radiothérapie concomitante ,hydratation cutanée insuffisante et les gels ou lotions avec excipient alcoolique irritant [62]

Traitements préventifs

Un essai randomisé a montré qu'un traitement préventif systématique diminuait significativement la fréquence et l'intensité de la toxicité cutanée [64] :

- Émoullients le matin, toilette avec pain dermatologique,

- Crème solaire protectrice, éviction solaire
- Tétracycline de type doxycycline
- Crème à l'hydrocortisone à 1 % le soir sur la face, les mains, les pieds, la nuque, le dos et le torse

– **Asthénie et paresthésies [61,64]**

- Dosage de la magnésémie et de la calcémie avant traitement puis régulièrement (toutes les 2 semaines sous panitumumab)
- Supplémentation intra-veineuse si hypomagnésémie <1,2 mg/dL et/ou symptomatique par sulfate de magnésium :

Le profil de tolérance du bévacizumab documenté dans notre étude était similaire à celui observé dans les essais cliniques précédents , et les grandes études observationnelles .Les principales différences de tolérance étaient dues aux effets de classe moléculaire de ces traitements, par exemple éruptions cutanées et les toxicités et hypomagnésémie avec les anti EGFR et thrombose veineuse profonde et hypertension avec le bevacizumab ceci est également rapporte dans l'essai PEAK .[21]

❖ **Considération de la latéralité de la tumeur primitive :**

En 1990, Buffil et collaborateurs [91] ont montré que les CCR localisés dans le colon droit avaient un pronostic plus sombre que ceux localisés dans le colon gauche.

Le CCR droit ou proximal est constitué du caecum, du colon ascendant, de l'empreinte hépatique et des 2/3 proximaux du colon transverse. Il dérive embryologiquement de l'intestin primitif moyen .Il est vascularisé par l'artère mésentérique supérieure et drainé par la veine mésentérique supérieure. ∞ Le CCR gauche ou distal comprend le 1/3 distal du colon transverse, l'empreinte splénique, le colon descendant, le colon sigmoïde, le rectum et les 2/3 supérieurs du canal anal. En 2013, la majorité des CCR (41%) étaient localisée à droite, 30 % dans le colon gauche

et 28 % au niveau du rectum [92] .

Le CCRD touche majoritairement les femmes (54%) alors que le CCRG est significativement plus fréquent chez l'homme (54%).

Nous allons développer dans cette dernière partie les connaissances actuelles sur les différences existantes entre le cancer colorectal du colon droit (CCRD) et celui du colon gauche (CCRG).

Dans l'ensemble des études comparant le CCR droit et gauche, il est clairement identifié que les cancers du côlon droit sont plus agressifs. D'un point de vue histologique il y a plus fréquemment de tumeurs peu différenciées et de tumeurs mucineuses dans le colon droit. Les tumeurs du colon droit sont diagnostiquées à un stade plus avancé (stade II ou III) que celles localisées dans le colon gauche (fréquence plus élevée de cancer stade I). [93] Paradoxalement il n'y a pas de différence significative concernant la présence de métastases au diagnostic selon la localisation. Dans l'étude récente des données épidémiologiques SEER le nombre de CCR au stade IV de localisation gauche était même sensiblement supérieur à celui de localisation droite (19 % vs 17%) [94].

A l'aide de nouvelles techniques comme le séquençage nouvelle génération, de nombreuses études ont permis d'établir des profils moléculaires distincts entre CCRD et CCRG à partir de pièce opératoire ou de biopsies de tissu tumoral. De façon générale le mécanisme de carcinogenèse semble être différent. Parmi les CCRD, 20 à 30 % sont porteurs de phénotype MSI-H contre 5 à 10% chez les patients avec un CCRG. De plus, les CCRD sont plus fréquemment associés au phénotype CIMP+ (20 à 30 % des CCRD contre moins de 5% des CCRG). Inversement, on estime que 55% des CCRG comportent des instabilités chromosomiques (CIN +) contre 40% des CCRD. [95,96]

En termes de profil mutationnel, le CCRD est associé à une plus forte incidence

de mutation des MAP Kinases: • Mutation BRAF (15 à 25% des CCRD contre moins de 5% des CCRG) • Mutation KRAS (55% des CCRD contre 30% des CCRG) [95,96] • Mutation PIK3CA (16 à 25% des CCRD contre 10 à 15% des CCRG)

C'est en 2016, lors de la conférence annuelle de l'ASCO, que l'équipe de Venook [97] a retenu l'attention sur l'importance de la latéralité dans le CCR métastatique. Il présentait une analyse rétrospective de l'impact de la latéralité dans la cohorte CALGB/SWOG 80405. La survie globale était significativement inférieure chez les patients atteints de CCRD : 19,4 mois contre 34,2 mois chez les patients avec un CCRG (HR= 1,56, $p < 0,001$). La survie sans progression était également significativement inférieure : 8,9 mois vs 11,5 mois pour le CCRD et le CCRG respectivement (HR= 1,25 ; $p=0,002$).

**EFFET DE LA CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE ASSOCIEE AUX ANTI EGFRs OU AUX ANTI VEGFs DES PATIENTS
ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL AVANCE OU METASTATIQUE KRAS SAUVAGE**

Etude	Population	Critère de jugement principal	Effectif CCRD/CCRG	Survie globale (mois)	Survie sans progression (mois)
Meguid ** (62)	Etude observationnelle rétrospective Base de données américaine (SEER)	Survie globale	Total: 82 750 CCRD: 44544 CCRG: 33434	CCRD: 78 CCRG: 89 p<0,001	
Modest (80)	Analyse rétrospective de FIRE-1 FuFIRI vs mIROX	Taux de réponse objective	Total 423 CCRD: 82 CCRG: 341	CCRD: 13,6 CCRG: 21,8 HR* 0,65	CCRD: 6 CCRG: 8,2 HR* 0,75
Price (81)	Etude observationnelle rétrospective Registre des cancers australien	Survie globale	Total: 2972 CCRD: 1046 CCRG: 1926	CCRD: 9,7 CCRG: 20,3 HR* 1,25	
Provetta (82)	Etude pharmaceutique FOLFIRI + Bévacizumab En 1 ^{ère} ligne métastatique	Survie globale	Total: 200 CCRD: 56 CCRG: 144	CCRD: 24,8 CCRG: 42 HR* 0,44	CCRD: 9,9 CCRG: 12,1 HR* 0,52
AVF 2107g (82)	Essai phase III randomisé IFL + Bévacizumab vs placebo En 1 ^{ère} ligne métastatique	Survie globale	Total:559 CCRD:206 CCRG:353	CCRD:14,6 CCRG:20,4 HR* 0,55	CCRD: 7,1 CCRG: 8,5 HR* 0,68
NO16966 (82)	Essai de non infériorité FOLFOX/XELOX +/- Bévacizumab	Survie globale	Total:1268 CCRD:333 CCRG:935	CCRD:18 CCRG:23 HR* 0,71	CCRD:7,6 CCRG:8,9 HR 0,90 (NS)
FIRE-3 (83)	Essai de phase III randomisé FOLFIRI + Cétuximab vs FOLFIRI +Bévacizumab En 1 ^{ère} ligne métastatique	Taux de réponse objective	Total:394 CCRD:88 CCRG:306	CCRD:18,3 CCRG:38,3 HR* 2,84	CCRD:7,6 CCRG:10,3 HR* 2
CALGB 80405 (84)	Essai de phase III randomisé FOLFOX/IRI + Bévacizumab vs FOLFOX/IRI + Cétuximab En 1 ^{ère} ligne métastatique	Survie globale	Total:1031 CCRD: 342 CCRG:689	CCRD: 19,4 CCRG: 34,2 HR* 1,56	CCRD: 8,9 CCRG: 11,5 HR* 1,25

*p< 0,0001 ** seule étude incluant des patients tout stade confondu, les autres étant des cohortes de CCR métastatiques NS : non significatif

Résultats principaux des études de survie comparant la localisation tumorale primitive

Concernant la thérapie ciblée plusieurs études ont montré que la latéralité du cancer était un facteur pronostic indépendant du statut mutationnel dans le CCRm, avec un pronostic péjoratif pour les cancers du côlon droit [8,9].

Les données actuelles concernant l'influence de la localisation tumorale (côlon droit/gauche) dans le choix thérapeutique suggèrent un effet prédictif d'efficacité des anti-EGFR en termes de réponse, SG et de SSP pour les cancers du côlon gauche et à l'inverse un effet prédictif d'efficacité du bévacizumab pour les cancers du côlon droit [10, 11]. Cependant la latéralité de la tumeur primitive ne pourra donc pas être le critère principal du choix de la thérapie ciblée en 1ère ligne du CCRM vu que le degré de preuve faible.

Il est recommandé de réaliser le test moléculaire pour le mCRC pour recherche des mutations de full RAS, si le RAS n'est pas muté il est recommandé de chercher le statut BRAF, à la recherche de la mutation de BRAF V600. Le statut MSI doit être aussi recherché pour éventuelle immunothérapie [12].

En cas d'utilisation d'un biomédicament, l'impact de la latéralité a un rôle très important selon plusieurs études qui ont montré que la latéralité du cancer était un facteur pronostic indépendant du statut mutationnel dans le cancer du côlon métastatique, avec un pronostic péjoratif pour les cancers du côlon droit [98].

Les données actuelles concernant l'influence de la localisation tumorale côlon droit ou colon gauche dans le choix thérapeutique suggèrent un effet prédictif d'efficacité des anti-EGFR en termes de réponse, SG et de SSP pour les cancers du côlon gauche et à l'inverse un effet prédictif d'efficacité du bévacizumab pour les cancers du côlon droit [97].

Cependant Le degré de preuve apparait actuellement trop faible selon des études poêlées de sous-groupes non pré-spécifiées, peu pertinentes.

Pour que le sous-groupe se positionne sur des recommandations d'utilisation d'un anti-EGFR ou d'un anti-VEGF. Il est nécessaire d'attendre des données biologiques complémentaires et « faisables en routine ». La latéralité de la tumeur primitive ne pourra donc pas être le critère principal du choix de la thérapie ciblée en 1^{ère} ligne du CCRm.

Conformément aux résultats de notre analyse. Plusieurs études ont démontré que le colon distal (colon descendant et sigmoïde) était le plus touché, suivi du rectum et en dernier lieu le colon proximal (caecum et colon ascendant) [4, 5].

Les tumeurs du côlon du côté droit ont une incidence plus faible, sont plus fréquentes chez les femmes, portent plus fréquemment des mutations *BRAF*, ont un stade tumoral / ganglions / métastases plus élevé à la présentation et sont associées à un pronostic plus mauvais que les tumeurs colorectales du côté gauche [28-29].

Une explication possible de ces différences est l'origine embryologique différente des parties proximale et distale du côlon et du rectum.

Les deux parties sont jointes au niveau des deux tiers proximaux et distal du tiers du côlon transverse et présentent des apports sanguins, des innervations et des drainages lymphatiques différents [28].

De plus, l'aspect latéral de la tumeur est en corrélation avec différentes caractéristiques biologiques et moléculaires [28,30]. Il y a eu des communications rapportant l'efficacité des agents biologiques dans le mCRC en fonction de l'aspect primaire de la tumeur [30-31].

Notamment des analyses rétrospectives des deux études de première intention comparant la chimiothérapie plus le cetuximab à la chimiothérapie plus le bevacizumab

ont rapporté de meilleurs résultats pour le cetuximab chez les patients atteints de tumeurs du côté gauche [32–31].

En revanche, les patients atteints de tumeurs du côté droit semblent généralement bénéficier davantage de la chimiothérapie associée au bevacizumab. Aucune publication à ce jour n'a étudié l'effet de l'aspect latéral de la tumeur sur l'efficacité du panitumumab. [32]

❖ INDICATIONS

EN CAS DE METASTASES POTENTIELLEMENT RESECABLES :

- Privilégier, après RCP, un protocole donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire.
- FOLFIRI (ou FOLFOX) – cetuximab (Erbix[®]) ou panitumumab (Vectibix[®]) chez les patients avec une tumeur RAS non mutés (recommandation : grade B) avec nouvelle discussion de la résécabilité en RCP après 4 à 6 cures [61,67,76] .
- FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (5FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) +/- bévacizumab (Avastin[®]) (recommandation : grade B) chez des patients sans comorbidité importante avec nouvelle discussion de la résécabilité en RCP après 4 à 6 cures. Ce schéma est à privilégier pour les tumeurs BRAF mutée.[61,72]
- FOLFIRI ou FOLFOX (XELOX) + bévacizumab (recommandation:grade C)[66,71,72]
- FOLFOXIRI (ou FOLFIRINOX) – cetuximab ou panitumumab chez les patients avec une tumeur RAS non mutés (recommandation : grade C) [66,72,74,75] avec nouvelle discussion de la la résécabilité en RCP après 4 à 6 cures
- Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines si tumeur dMMR et MSI (en

cas de contrôle de la maladie à 35 cycles un arrêt du traitement est à discuter) (recommandation grade B).

EN CAS DE MÉTASTASES JAMAIS RÉSÉCABLES

Options :

- Bi-CT +/- cétuximab ou panitumumab (RAS WT) (recommandation : grade B).
- Tri-CT par FOLFOXIRI (ou FOLFIRINOX) +/- bévacizumab (recommandation : grade B).
- Si patients avec mutation BRAF : intensification de la chimiothérapie avec tri-chimiothérapie +/- bévacizumab (recommandation : grade C) ou tri-CT +/- anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) (accord d'experts) [99,100].
- Bi-CT +/- bévacizumab (recommandation grade B).
- Tri-CT + cétuximab ou panitumumab (RAS WT) (recommandation : grade C).
- En cas de métastases non résécables non menaçantes et d'un état général altéré (OMS 2) du fait l'âge et/ou de comorbidités importantes : on privilégiera une monochimiothérapie (5FU/capecitabine) +/- bévacizumab compatible avec l'état général du patient (recommandation grade B) ou +/- anti-EGFR (si RAS WT) ((recommandation grade C)) [100].
- Une bi-CT +/- anti-EGFRs (si RAS WT) ou bévacizumab avec des doses ajustées de CT cytotoxique (ou suppression du bolus de 5FU à J1) pourra être discutée [100] (accord d'experts).

- Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines (durée maximale de 35 cycles) si tumeur dMMR et MSI (recommandation grade B). AMM en attente.
[41]

Situations particulières :

- Métastases hépatiques exclusives : CT intra-artérielle hépatique par 5FU [101] (recommandation : grade B) ou oxaliplatine (recommandation : grade C) dans un centre expert.
- Radiothérapie stéréotaxique si métastases cérébrales et à discuter si métastases incomplètement réséquées et reliquat tumoral minime, ou si récurrence locale non résécable ou à titre symptomatique (accord d'experts).

CONCLUSION

Le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus fréquent au Maroc et dans le monde. Il existe de grandes disparités de son incidence dans les différentes régions du monde. Les habitudes alimentaires, le mode de vie et la prédisposition héréditaire ont été invoqués pour expliquer sa survenue.

Le pronostic du cancer colorectal s'est nettement amélioré ces dernières années aux pays développés grâce à un diagnostic plus précoce, mais il reste toujours sombre dans notre contexte vu le retard diagnostic, d'où l'intérêt du dépistage chez toutes les personnes à risque. Pour les cancers colorectaux métastatiques patients la recherche de mutation RAS est primordial, Ainsi, la thérapie ciblée optimale de première ligne préférable pour les patients atteints de *RAS* mCRC de type sauvage n'a été clairement illustré, notre étude a suggéré que Par rapport au triplet à base de bévacizumab, le triplet à base de cétuximab en tant que traitement de première intention du cancer colorectal métastatique a été associé à une meilleure survie sans progression chez les patients atteints CCRm ,alors que la différence n été pas significatif pour la survie global ,avec un profil de tolérance acceptable dans les deux groupe de traitement .



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021
Colon Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for Colon Cancer 8th ed., 2017

Table 1. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor	N	Regional Lymph Nodes
TX	Primary tumor cannot be assessed	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	N0	No regional lymph node metastasis
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)	N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥ 0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)	N1a	One regional lymph node is positive
T2	Tumor invades the muscularis propria	N1b	Two or three regional lymph nodes are positive
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues	N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic, or perirectal/mesorectal tissues
T4	Tumor invades* the visceral peritoneum or invades or adheres** to adjacent organ or structure	N2	Four or more regional lymph nodes are positive
T4a	Tumor invades* through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)	N2a	Four to six regional lymph nodes are positive
T4b	Tumor directly invades* or adheres** to adjacent organs or structures	N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive
		M	Distant Metastasis
		M0	No distant metastasis by imaging, etc.; no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists)
		M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified
		M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis
		M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis
		M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases



National
 Comprehensive
 Cancer
 Network®

NCCN Guidelines Version 1.2021
Colon Cancer

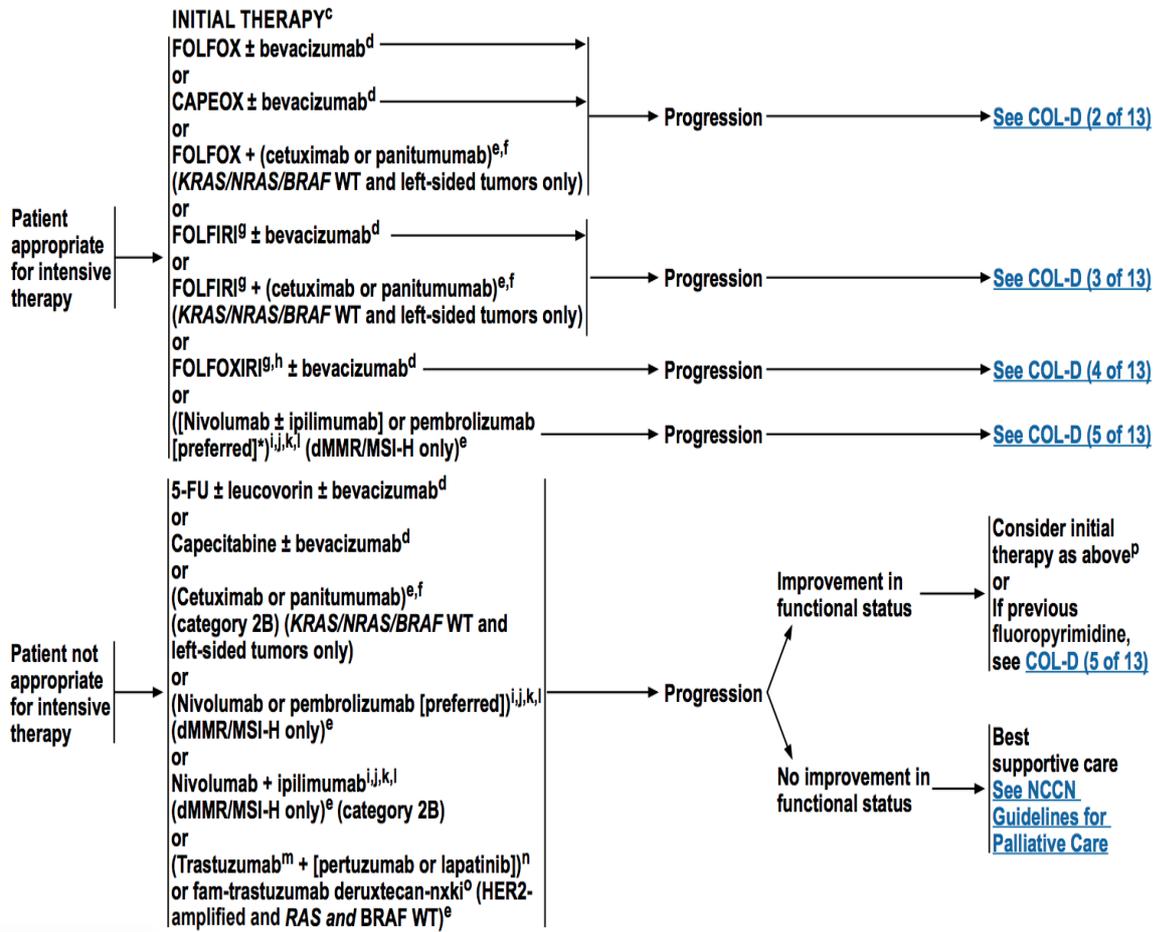
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
 TNM Staging System for Colon Cancer 8th ed., 2017

Table 2. Prognostic Groups

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stage IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Stage IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b
Stage IVC	Any T	Any N	M1c

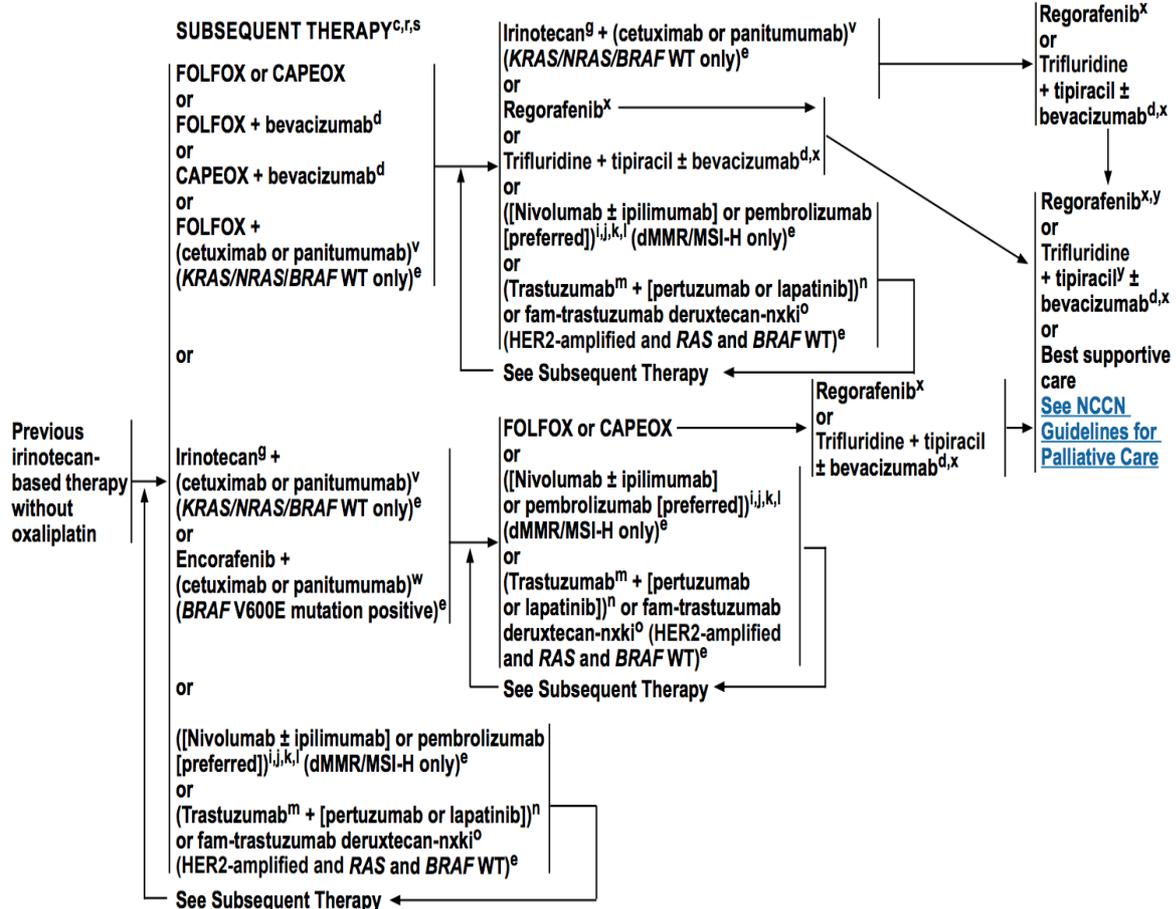
CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}



^aPatients should be followed closely for 10 weeks to assess for response.

See footnotes on COL-D (7 of 13)

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,q}



See footnotes on [COL-D \(7 of 13\)](#)

Annexe B : Les critères de réponse RECIST V1.1

1- Lésion cible mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de toutes les lésions cibles Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement



2- Lésion cible non mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> ▪ Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> ▪ Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> ▪ Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

EFFET DE LA CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE ASSOCIEE AUX ANTI EGFRs OU AUX ANTI VEGFs DES PATIENTS
ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL AVANCE OU METASTATIQUE KRAS SAUVAGE

<u>Résécabilité</u> de classe I	Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel)
<u>Résécabilité</u> de classe II	Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire)
<u>Résécabilité</u> impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus- <u>hépatique</u> contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

ANNEXE (protocoles) :

FUFOL faible = AF 20 mg/m²/j (bolus IV de 10 min), puis 5FU 425 mg/m²/j (bolus IV de 3 min) dans du sérum physiologique de J1 à J5 tous les 28 jours.
Option : diminution du 5FU à 375 mg/m² chez les patients fragiles ou âgés (> 75 ans) pour le premier cycle

LV5FU2 = AF 200 mg/m² en 2 h (dans 250 ml G 5 %, rincer) puis 5FU 400 mg/m² (en 10 min dans 100 ml de G5 %), puis 5FU 1 200 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G5 % dans infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse-seringue portable ; à J2, clamber infuseur de H24 à H26 pour passer AF en 2H et 5FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours.

FOLFOX 4 = LV5FU2 + Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5% / 2 semaines (12 cycles)

Capécitabine (Xeloda®) = 2500 mg/m²/j (1250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (8 cycles=24 semaines)

Tegafur-uracile (UFT®) = 300 mg/m² de Tegafur en 3 prises (de 3 à 6 gél/j en fonction de la surface corporelle), associé à 90mg/j d'acide folinique, en 3 prises. (ex : Osfolate® ou Folinoral®, gél à 25 et 5mg, Lederfoline cp à 15mg). Traitement pendant 4 semaines sur 5.

XELOX = oxaliplatine 130 mg/m² (en 2 h dans 250 ml de G 5%) puis capécitabine 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3. /3 semaines

XELIRI = irinotécan 240 mg/m² (en 90 min dans 250 ml de G 5%) puis capécitabine 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3. /3 semaines

FOLFIRI = LV5FU2 + irinotécan = 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5% + LV5FU2 /14 jours

**Stratégie CCRM RASWT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et BRAF V600EWT
 t non MSI-H et grades (Gr) de recommandation**

D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résecables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>cetux</u> ou <u>pani</u> (Gr B) FOLFOXIRI +/- <u>beva</u> ou +/- <u>cetux</u> ou <u>pani</u> (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>beva</u> (Gr C) Option : - CIAH (Gr C)	FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>cetux</u> ou <u>pani</u> (Gr B) FOLFOXIRI +/- <u>cetux</u> ou <u>pani</u> (Gr C) FOLFOX / FOLFIRI / FOLFOXIRI +/- <u>beva</u> (Gr B)	5FU ou <u>Capecitabine</u> +/- <u>beva</u> (Gr B) ou +/- <u>antiEGFR</u> (Gr C) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	5FU ou <u>Capecitabine</u> +/- <u>beva</u> (Gr B) ou +/- <u>antiEGFR</u> (Gr C) FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>cetux</u> ou <u>Pani</u> ou <u>beva</u> (dose CT adaptée) (Avis d'experts))
Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- <u>beva</u> (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)				

**Stratégie CCRM BRAFV600E Muté et non MSI-H
 et grades (Gr) de recommandation**

D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résecables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Avis d'experts) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOXIRI +/- <u>beva</u> (Gr C) FOLFOXIRI + <u>anti-EGFR</u> (Avis d'experts) Option : - CIAH (Gr C) FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>beva</u> ou <u>cetux</u> ou <u>Pani</u> (Accord d'expert)			5FU ou <u>capecitabine</u> +/- <u>beva</u> ou <u>antiEGFR</u> (Avis d'experts) FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>cetux</u> ou <u>Pani</u> ou <u>beva</u> (dose CT adaptée) (Avis d'experts)
Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- <u>beva</u> (Avis d'experts) Ou pause (si réponse majeure) (Avis d'experts)				

EFFET DE LA CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE ASSOCIEE AUX ANTI EGFRs OU AUX ANTI VEGFs DES PATIENTS
 ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL AVANCE OU METASTATIQUE KRAS SAUVAGE

**Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et non MSI-H
 et grades (Gr) de recommandation**

D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résecables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C)	FOLFOX / FOLFIRI / FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)	5FU ou Capecitabine +/- beva (Gr B) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	5FU ou Capecitabine +/- beva (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Avis d'experts)
	Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)			

**Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et non MSI-H
 et grades (Gr) de recommandation**

D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résecables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C)	FOLFOX / FOLFIRI / FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)	5FU ou Capecitabine +/- beva (Gr B) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	5FU ou Capecitabine +/- beva (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Avis d'experts)
	Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)			

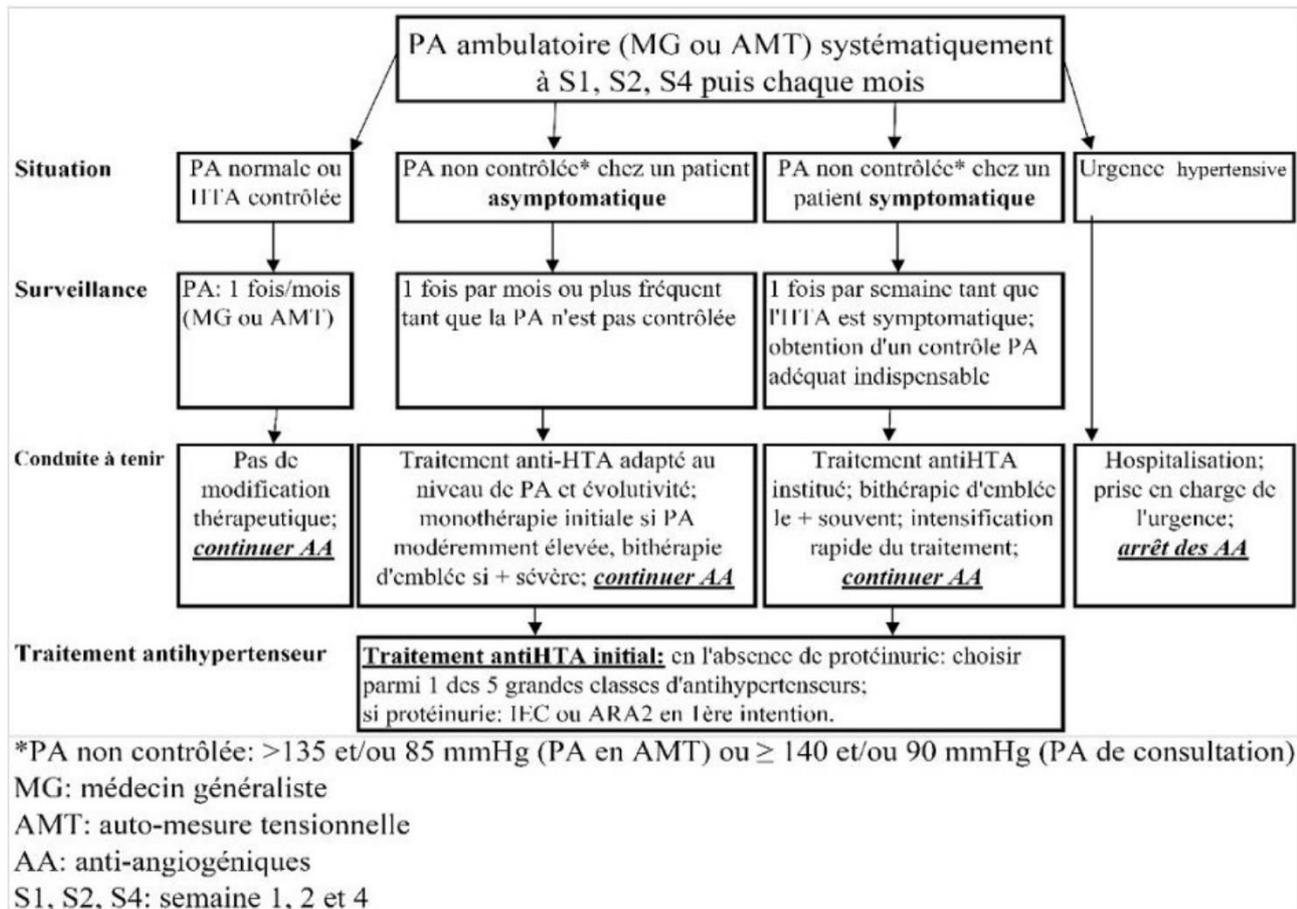
Stratégie CCRM MSI-H (quelque soit le statut RAS et BRAF) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résecables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Options: <u>Folfox Périop</u> (Gr B) chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>cetux*</u> ou <u>pani*</u> (Gr B) FOLFOXIRI +/- <u>beva</u> ou +/- <u>cetux*</u> ou <u>pani*</u> (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>beva</u> (Gr C) Option : - CIAH (Gr C)	Pembrolizumab (Gr B)		5FU ou <u>Capecitabine</u> +/- <u>beva</u> (Gr B) ou +/- <u>antiEGFR*</u> (Gr C)
	L>2 Pembrolizumab (Avis Expert)	FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>cetux*</u> ou <u>pani*</u> (Gr B) FOLFOXIRI +/- <u>cetux*</u> ou <u>pani*</u> (Gr C) FOLFOX / FOLFIRI / FOLFOXIRI +/- <u>beva</u> (Gr B)	FOLFOX / FOLFIRI +/- <u>beva</u> (Gr B)	

- Si échec de l'immunothérapie : reprise de la chimiothérapie +/- thérapie ciblée de L1 puis lignes suivantes

- Si naïf d'immunothérapie : inclusion dans un essai d'immunothérapie évaluant une immunothérapie ou immunothérapie de type pembrolizumab ou nivolumab +/- ipilimumab hors AMM

* Seulement si RAS WT

EFFET DE LA CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE ASSOCIEE AUX ANTI EGFRs OU AUX ANTI VEGFs DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL AVANCE OU METASTATIQUE KRAS SAUVAGE



Résumé

Introduction

La combinaison d'anticorps monoclonaux ciblant soit le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), soit le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ont été ajoutés à l'arsenal thérapeutique apporte un bénéfice clinique aux patients atteints d'un cancer colorectal avancé ou métastatique, mais le choix optimal du traitement biologique initial chez les patients non traités auparavant reste incertaine. L'Objectif de l'étude est de Déterminer si l'ajout de cetuximab ou panitumumab versus le bevacizumab à l'association de chimiothérapie est supérieur comme traitement de première intention dans le cancer colorectal avancé ou métastatique RAS sauvage.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative analytique menée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès au Maroc, sur une période de 4 ans allant du juin 2015 au juin 2019. Ayant inclus 113 patients suivi pour un cancer colorectal avancé ou métastatique naïfs de traitement dont les tumeurs étaient RAS sauvage ayant reçu une chimiothérapie de première ligne soit par le cétuximab, panitumumab ou le bévacizumab . La survie a été calculée par la méthode de Kaplan–Meier. Le seuil de signification de tous les tests a été fixé à 0,05.

Résultats

113 patients ont été inclus dans l'étude. Les principales caractéristiques étaient : 67,4 % d'hommes, âge médian 64 ans, 77,9 % score ECOG 0–1. Les principales localisations de métastases étaient : foie (75,8 %), péritoine (28,3 %), ganglions (20,7 %), poumon (26,5 %), avec multiples sites métastatiques pour 48,2 % et 33 % des

métastases hépatiques exclusives. La tumeur primitive était localisée au niveau du côlon gauche pour 54% des patients, colon droit pour 11,6% et au niveau du rectum pour 21,3%. Les métastases étaient essentiellement synchrones (89,4%). Tous les patients avaient reçu au moins un cycle de chimiothérapie avec une médiane de 5,8 mois. 41,4 % des patients inclus ont reçu mFOLFOX-6, XELOX, ou FOLFIRI en association avec le cetuximab ou panitumumab, et 44,8 % en association avec le bevacizumab, alors que 13,9% ont reçu une chimiothérapie seule. Après un suivi médian de 20,6 mois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes cetuximab ou panitumumab versus bevacizumab en termes de survie médiane sans progression (SSP) (13,7 vs 10,7 mois, $P = 0,001$), de survie globale médiane (SG) (20,7 vs 19,1 mois, $P = 0,799$), ou taux de réponse global (48,3% vs 39,7%, $P = 0,138$).

L'incidence globale des événements indésirables (EI) de grades III à IV était similaire entre les 2 groupes, Les plus courants étaient la neutropénie (34,8%) et les vomissements (26,3%), avec une incidence comparable dans les 2 groupes, sauf que l'exanthème acnéiforme était plus fréquemment causée par l'administration de cetuximab que le bevacizumab.

Conclusion

Notre étude suggère qu'il n'y avait pas de différence significative dans la survie globale ou la survie sans progression entre l'ajout du cetuximab vs bevacizumab à la chimiothérapie comme traitement biologique initial en première ligne. Des études prospectives plus importantes sont nécessaires pour étudier le rôle de la thérapie anti-EGFR dans le CCRm RAS sauvage.

Bibliographie

- [1]. Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries
- [2]. Rougier, P. (2004). Cancers du côlon et du rectum. Mieux les dépister et mieux les traiter. *La Revue du praticien*, 54, 133–142.
- [3]. Viguier, J., Bourlier, P., Karsenti, D., et al. Cancer du côlon. *Encycl méd Chir, Gastro-entérologie*, 2003.
- [4]. Menegoz, F., Black, R. J., Arveux, P., Magne, V., Ferlay, J., Buemi, A., ... & Grosclaude, P. (2000). Cancer incidence and mortality in France in 1975–95. *European journal of cancer Prevention*, 36(5), 442–466.
- [5]. Gao, J. D., Shao, Y. F., & Shan, Y. (2004). [Clinical analysis of surgery for rectal cancer in 122 elderly patients]. *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer*, 23(3), 296–298.
- [6]. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Kohne CH, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(14):2212–21.
- [7]. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):104–17
- [8]. Fausto Petrelli, MD1; Gianluca Tomasello, MD2; Karen Borgonovo, MD1; et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211–219.

- [9] Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1862–1868 Heinemann V,
- [10] Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3504
- [11] Dominik Modest DP, Von Weikersthal LF et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cétuximab or bévacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3600).
- [12] Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S et al. Cétuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor RAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011–9.
- [13] Saltz LB et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013–19
- [14] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335–42.
- [15] Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Battat E, Feldhamer I, Bitterman H, Brenner B. The 'real-life' impact of adding bevacizumab to first-line therapy in metastatic

colorectal cancer patients: a large Israeli retrospective cohort study. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2015;54(2):164–70.

- [16] Statut KRAS et efficacité du traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (mCRC) avec FOLFOX avec ou sans cetuximab: l'expérience OPUS.
- [17] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacité selon le statut de biomarqueur du cetuximab plus FOLFOX–4 comme traitement de première intention du cancer colorectal métastatique : l'étude OPUS. *Ann Oncol*. 2011 ; 22 (7): 1535–46.
- [18] Eric Van Cutsem, Claus–Henning Köhne., Erika Hitre, Jerzy Zaluski, Chung–Rong Chang Chien, Anatoly Makhson, Geert D'Haens, Tamás Pintér Robert Lim, M.B and al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.
- [19] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling–Kaiser U, Al–Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first–line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE–3): a randomised, open–label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1065–75.
- [20] Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of first–line chemotherapy combined with Cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild–type advanced or metastatic colorectal Cancer: a randomized clinical trial. *Jama*. 2017;317(23):2392–401
- [21] Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first–line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Color Dis*. 2017;32(8):1179–90

- [22] REGISTRE DES CANCERS — de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 – 2012
- [23] Jacobs, Elisabeth T, Thompson, Patria Diet, gender and colorectal neoplasia *Journ clin gastroenterol* 2007 ; 41(8) : 731–46
- [24] Hamilton R, Aaltonen L Tumours of the colon and rectum WHO, pathology and genetics of tumours of the digestive system 2000; 6: 103–143.
- [25] Frebourg T, Mauillon J, Thomas G, Olschwang S Le cancer colorectal héréditaire non polyposique: définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale *Gastroenterol clin biol* 2003; 27: 708–714
- [26] C. Richard Boland, M.D. Decoding Hereditary Colorectal Cancer *N Engl J Med* , 2006, 354;26 , 2815–2817
- [27] Laurent–Puig P, Carayol J, Zinzindouhoue F, Cugnenc P H Les formes familiales de cancer du côlon, PAF, HNPCC et les autres *Gastroenterol clin Biol* ,2002 , 26 ,sup 5, 74–77 .
- [28] Lee GH, Malietzis G, Askari A. et al. Is right–sided colon cancer different to left–sided colorectal cancer A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 300–308. [PubMed] [Google Scholar]
- [29] Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P. et al. Colon carcinoma – classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite? Analysis of 29,568 patients. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 134–139. [PubMed] [Google Scholar]
- [30] Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G. et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014; 25: 1995–2001. [PubMed] [Google Scholar]
- [31] Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F. et al. Impact of primary tumor location on overall survival and progression–free survival in patients with metastatic colorectal

cancer: analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 2016; 34(Suppl):
abstr 3504. (30 March 2017, date last accessed). [[Google Scholar](#)]

[32] Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F. et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. JAMA Oncol 2017; 3: 194-201. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[33] Cohen SJ, Cohen RB and Meropol NJ. Targeting signal transduction pathways in colorectal cancer--more than skin deep. J Clin Oncol 2005 ;23 :5374-85.

[34]. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer : a review. Cancer Res 1989 ;49:4682-9.

[35]. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent predictive and prognostic factor in patients with advanced colorectal

[36]Référentiel de biologie moléculaire Version 3.1 – Mai 2014

[37] BUECHER B. PAUW A. FRENEAUX P. ROULEAU E Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux Cancéro dig 3 ; 200-203. 2011.

[38] KLOUR M. STAFFA L. AHADOVA. VON KNEBEL. DOEBERITZ M Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer Langen becks Arch Surg. 2013 Sep 19

[39] de Mestier L, Manceau G, Neuzillet C, Bachet JB, Spano JP, Kianmanesh R, Vaillant JC, Bouché O, Hannoun L, Karoui M. Primary tumor resection in colorectal cancer with unresectable synchronous metastases: A review. World J Gastrointest Oncol. 2014 Jun 15;6(6):156-69. doi: 10.4251/wjgo.v6.i6.156. PMID: 24936226; PMCID: PMC4058723.

[40] Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. BMJ. 1993 Mar

20;306(6880):752–5. doi: 10.1136/bmj.306.6880.752. PMID: 7683942; PMCID: PMC1677246.

- [41] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE–042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD–L1–expressing, locally advanced or metastatic non–small–cell lung cancer (KEYNOTE–042): a randomised, open–label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819–1830. doi: 10.1016/S0140–6736(18)32409–7. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30955977.
- [42].FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003 ? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 1ère partie. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;26:1140–64.
- [43].Adenis A, Conroy T, Lasser P, Merrouche Y, Monges G, Rivoire M, et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon. In: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le cancer ed. *Recommandations pour la pratique clinique en cancérologie [CD-ROM]*. 2nd ed. Paris: FNCLCC, John Libbey EUROTEXT, 1998. SOR
- [44] Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:B1–B104.
- [45]Chiche L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27 (suppl2):B41–B62
- [46] Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer* 1996;77:1254–62.

- [47] .Rahbari NN, Koch M, Mehrabi A, Weidmann K, Motschall E, Kahlert C, et al. Portal triad clamping versus vascular exclusion for vascular control during hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:558-68
- [48] Holch, J.W., Ricard, I., Stintzing, S., Modest, D.P., Heinemann, V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal [cancer](#): a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87-98.
- [49] Si-Ming Xie, Jun-Jie Xiong, Xue-Ting Liu et al. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Nature Scientific Reports* 2017. Article number: 1012.
- [50] Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, Baumel H et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal [cancer](#). *Fondation Francaise de Cancérologie Digestive. Br J Surg* 1995;82:1397-400.
- [51] Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouché O, Louafi S et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal [cancer](#) and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomised trial FFCD 96-01. *Eur J Cancer* 2013;49:90-97
- [52] Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases. [Cancer](#). 2011 Sep 1;117(17):4060-9.
- [53].Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol*. 2013 Jun 1;52(5):971-7.
- [54] Cotte E, Artru P, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Legoux JL, Hoeffel C, Léonard D, Meillan N, Paix A, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendrely V. « Cancer

- du rectum ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Mars 2019,
- [55] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20. doi:10.1056/NEJMoa1500596
- [56] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-91. doi:10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- [57] Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2016 ; (67) :11-20
- [58] Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, et al. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS WildType Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 2015 ; 32 : 3718-3726
- [59] Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J, Badarinath S, Cohn A, Flynn P et al. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal [cancer](#) receiving bévacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl 18S):3535a.
- [60] Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sandler A, Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bévacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1295-8.
- [61] Bouché O, Scaglia E, Reguiat Z, Singha V, Brixi-Benmansour H, Lagarde S. Biothérapies ciblées en cancérologie digestive : prise en charge de leurs effets secondaires. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:306-22

- [62] Bachmeyer C, Reguiaï Z, Peuvrel L, Bachet JB, Bensadoun RJ, Ychou M et al. Cutaneous adverse reactions of EGFR (epidermal growth factor receptor)-inhibitors: therapeutic algorithm of the French PROCUR group. Bull [Cancer](#). 2013;100:417–26.
- [63] Reguiai Z, Bachet JB, Bachmeyer C, Peuvrel L, Beylot-Barry M, Bezier M et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. Support Care [Cancer](#) 2012 ;20:1395–404.
- [64] Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Xu F, Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal [cancer](#). J Clin Oncol 2010;28:1351–7.
- [65] White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. J Surg Oncol 2008;97:601–4
- [66] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wild type metastatic colorectal [cancer](#): German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). Lancet Oncol 2014; 15:1065–75.
- [67] Venook AP, Donna Niedzwiecki D, Heinz-Josef Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)

- [68] Conroy T, Gory-Delabaere G, Adenis A, Bosquet L, Bouché O, Louvet C, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Mise à jour 2003 des Standards,
- [69] Options et Recommandations pour la prise en charge par chimiothérapie palliative de première ligne des patients atteints d'un [cancer](#) colorectal métastatique (mise à jour 2003). Gastroenterol Clin Biol 2004;28:E1-E71.
- [70] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ. Improved survival in metastatic colorectal [cancer](#) is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:3677.
- [71] Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially nonresectable: a phase II randomized study – Prodigé 14 – ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial. J Clin Oncol.2016;34:abstr 3512 .
- [72] Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. Annals of Oncology 2015. 26: 702-708
- [73]. Geissler M, Martens U.M, Knorrenschild R, et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). Annals of Oncology, Vol 28, Issue suppl_5, 1 Sept 2017.
- [74] White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. J Surg Oncol 2008;97:601-4
- [75] Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver

metastases. *Ann Surg* 2006;243:1–7.

- [76] Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma: a randomized trial. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1437–46.
- [77] Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project [see comments]. *J Clin Oncol* 1992;10: 896–903.
- [78] Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, Van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135–42.
- [79] Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143–
- [80] Ducreux M, Castaing M, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Bedenne L, Rougier P, Gargot D, Gasmi M, Bouche O. Essai stratégique de chimiothérapie des cancers colorectaux métastasés (étude FFCD 2000–05). Résultats préliminaires. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:A25. Abstract.
- [81] Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer
-

(FFCD 2000–05): an open–label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1032–1044

[82] Valentin T, Bonnet D, Guimbaud R. Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti–EGFR et des anti–VEGF. *Hepato Gastro* 2011 ; 18 : S4–S17.

[83] Saltz LB, Clarke S, Diaz–Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin–based chemotherapy as firstline therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013–9.

[84] Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1077–85.

[85] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E et al. Continuation of Bévacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37

[86] Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ et al. Maintenance treatment with capecitabine and bévacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385:184352.

[87] Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF et al. KRAS mutation status is predictive of response to cétuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992–5.

[90] Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti–EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta–

- analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015 Jan;26(1):13– 21
- [91] Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113:779–88.
- [92] Ansa BE, Coughlin SS, Alema–Mensa E, et al. Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000–2014). *J Clin Med* 2018 ; 7(2) :22.
- [93] Ansa BE, Coughlin SS, Alema–Mensa E, et al. Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000–2014). *J Clin Med* 2018 ; 7(2) :22
- [94] Qiu MZ, Pan WT, Lin JZ, et al. Comparison of survival between right-sided and left-sided colon cancer in different situations. *Cancer Medicine* 2018 ; 4 :1141–1150
- [95] Missiaglia E, Jacobs B, D’Ario G, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol.* 2014 ; 10 :1995–2001
- [96] Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right–sided and leftsided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015; 21 : 6470–6478
- [97] Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression–free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *JCO* 2016; 15 suppl : 3504–3504
- [98] Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal [cancer](#): results from two randomized first–line panitumumab studies. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1862–1868
- [99] Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bévacizumab for metastatic colorectal [cancer](#). *N Engl J Med* 2014;371:1609–1618

- [100]. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal [cancer](#) (mCRC): A meta-analysis of individual patient data (IPD) from five randomized trials. J Clin Oncol 2020 ;38 suppl 15 : 4015
- [101]Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal [cancer](#) liver metastases: a multicentre randomized trial. Lancet 2003;361:368-73.