HAL
open science

Impact de la latéralité de la tumeur primitive chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique traités en 1ère ligne par Cétuximab : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique

Fanny Hugonin-Roulet

To cite this version:

Fanny Hugonin-Roulet. Impact de la latéralité de la tumeur primitive chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique traités en 1ère ligne par Cétuximab : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02092944

HAL Id: dumas-02092944

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02092944v1

Submitted on 8 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HAL
archives-ouvertes.fr

Impact of primary tumor location in patients with metastatic colorectal cancer treated in first-line with Cetuximab: observational, retrospective, and multicenter study

Fanny Hugonin-Roulet

To cite this version:

Fanny Hugonin-Roulet. Impact of primary tumor location in patients with metastatic colorectal cancer treated in first-line with Cetuximab: observational, retrospective, and multicenter study. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02092944

HAL Id: dumas-02092944

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02092944

Submitted on 8 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 **N° 3133**

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 octobre 2018

Par Fanny Hugonin Roulet

Née le 07/04/1990 à Echirolles (38)

Impact de la latéralité de la tumeur primitive chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique traités en 1ère ligne par Cétuximab : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Denis Smith

Rapporteur de thèse : Monsieur le Professeur Alain Ravaud

Jury

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc

Monsieur le Professeur David Laharie

Monsieur le Professeur Christophe Laurent

Monsieur le Docteur Eric Terrebonne

Monsieur le Docteur Denis Smith

Remerciements

Monsieur le Professeur Blanc,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse.
Votre savoir et votre dévouement envers vos patients sont un modèle depuis l'externat. Merci d'être bienveillant et toujours à l'écoute de vos internes, lors de situations parfois difficiles.
Recevez ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur David Laharie,

Vous me faites l'honneur de me juger pour ce travail.
Vous m'avez convaincue que la gastro-entérologie est une formidable spécialité. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances et merci pour vos conseils précieux qui ont guidé mes choix tout au long de ma formation. Veuillez trouver ici la marque de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Christophe Laurent,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury et d'avoir pris du temps pour répondre à mes questions. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

Monsieur le Docteur Eric Terrebonne

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. Vos connaissances et votre humanité envers vos patients sont pour moi un exemple. Recevez ici la marque de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Denis Smith,

Vous m'avez fait l'honneur d'être mon directeur de thèse. Merci de m'avoir accordé votre confiance et d'avoir pris de votre temps pour apporter votre expertise tout au long de l'élaboration de ce travail. Votre patience et vos mots rassurants m'ont beaucoup touchée.

Monsieur le Professeur Alain Ravaud,

Vous m'avez fait l'honneur de relire mon travail. Merci pour le temps que vous y avez accordé.
Veuillez trouver ici ma reconnaissance et mon respect.

Aux personnes qui m'ont aidé à l'élaboration de cette thèse :

A toute l'équipe de pharmacologie de l'Université de Bordeaux, Annie Fourrier pour avoir accepté ce projet, Magali Rouyer et Emmanuelle Bignon qui m'ont aidé pour le recueil de données. Un remerciement tout particulier à Amandine Gouverneur pour son aide précieuse pour les statistiques. Tu as pris de ton temps pour m'expliquer les notions que je ne maitrisais pas et pour répondre à mes nombreuses questions avec patience et bienveillance.

A l'équipe d'hépato-gastro-entérologie de Saint Pierre de la Réunion, le pavillon A, qui m'a accueillie lors de mes premiers pas d'interne.

Au Dr Becquart, votre savoir et votre sens clinique ont marqué ma formation. Aux Dr Sandy Kwiateck, devenue une amie au fil du temps, Dr Anh-Phuc Chuong, pédagogue pour m'apprendre à gérer mon stress, Dr Caroline Danisi, Dr René Delrez et Dr François Estermann. A François et Elodie, mes premiers co-internes, avec qui j'ai découvert l'internat et l'île de La Réunion.

A l'ensemble de l'équipe de gastro-entérologie de Haut Lévêque qui m'a accueilli durant ces 2 ans comme l'une des leurs.

Au Professeur Franck Zerbib, votre rigueur et votre bon sens clinique que j'ai pu apprécier dès mon externat, ont contribué à orienter mon choix vers la gastro-entérologie.

Au Professeur Victor De-Ledinghen, travailler au sein de votre équipe a été un plaisir.

Aux médecins qui m'ont beaucoup appris lors des différents stages.

Aux Dr Florian Poullenot, je te remercie de m'avoir enseignée et accompagnée durant l'ensemble de ma formation, ta vision juste de la pratique de la médecine est un exemple. Un grand merci, surtout, de m'avoir fait découvrir « Manu Le Malin ». Au Dr Julie Ricard, merci pour tes conseils et les moments inoubliables partagés aux endos. Au Dr Faiza Chermak, travailler à tes côtés et dans la bonne humeur a été un plaisir. Aux Dr Edouard Chabrun et Clément Subtil, merci pour vos conseils précieux en endoscopie. Edouard je promets de corriger mes mauvaise habitudes (n'd'accord ?). Aux Dr Pierre-Henri Bernard et Dr Jean-Baptiste Hiriart pour votre gentillesse.

Aux chefs de clinique, qui ont su me former à la gastro-entérologie et avec qui j'ai partagé de très bons moments.

Au Dr Laure De Rosamel, plus qu'une chef de clinique, une complice et un soutien. Aux Dr Audrey Debaillon-Vesque, ma partenaire privilégiée des cours de DESC, Dr Pauline Rivière, ton savoir et ta gentillesse m'impressionneront toujours autant, Dr Sarah Shili et Dr Heinschild merci pour votre disponibilité.

A tous mes co-internes de Haut-Lévêque avec qui j'ai partagé à mon sens bien plus qu'un planning de garde ou d'HDJ. Marianne et Camille mes 2 complices pendant cette période tendue, merci pour votre soutien infaillible et nos nombreux fou-rires (à lire avec l'accent). Margot, une référente et une amie au top, Hélène mon binôme exceptionnel d'endoscopie, Guillaume, Elsa, Doriane, Thomas, Audrey, Gauthier P, Emma, Jasmine, Rheda, Margaux, Caroline, Marie I, Lucie, Tess, Anne, Marie D, Paul, Bérénice, Samira, Clémentine, Bérénice, Gauthier, Victor, Elise, Claire et Blandine.

Aux différentes équipes soignantes, cadres de santé, infirmiers et aides-soignants qui ont croisé ma route et m'ont permis de m'améliorer en tant qu'interne. Un remerciement particulier à l'équipe d'hépato et ses goûters conviviaux.

A mes amis anciens ou récents, de Bordeaux ou de La Réunion.

A Cécile, merci d'être une amie exceptionnelle et attentive, on a tout partagé même l'amour de la gastro-entérologie. A ma Camille loin de moi mais que je n'oublie pas. Laura, Jessie, Marion, des amies en or. Miléna, Paul, Oriane et William, nos réunionnais de coeur. Laurie, Margaux, Sovan, Richard, Tamara, Eddy, Aurore, Chinois, Jerem, Marion et Cyril.

A ma famille.

A ma belle-famille, vous m'avez accompagnée et soutenue du collège à la thèse. J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés.

A mes parents, par votre amour et votre soutien inconditionnels, dans la plus grande discrétion, vous me permettez d'avancer pas à pas dans ma vie.

A mes frères et sœurs que j'aime, je vous remercie de m'avoir supportée durant tout mon parcours.

A mon mari Anthony, toi qui me portes depuis la 4ème et qui as tout vécu avec intelligence et patience, merci de m'avoir offert mes 2 seuls grands rêves : devenir Madame le Docteur Roulet.

Glossaire

CCRm : Cancer Colorectal Métastatique

CCRD : Cancer du Colorectal Droit

CCRG : Cancer Colorectal Gauche

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

MMR : Mismatch Repair

CIN : Chromosomal instability

LOH : Loss of heterozygoty

MSI : MicroSatellite Instability

CIMP : CpG Island Methylator Phenotype

BRAFm : profil tumoral BRAF muté

KRASm : profil tumoral KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral oncogene) muté

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM (classification): Tumoral, Node, Metastas

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

AFS : Adénome Festonné Sessile

CMS : Consensus Molecular System

HR : Hazard Ratio

RR : Risque Relatif

LDH : Lactate Déshydrogénase

PAL : Phosphatases Alcalines

ASAT : Aspartate Aminotransférases

ALAT : Alanine Aminotransférases

TABLE DES MATIERES

Glossaire 5

Introduction 8

Partie I : Généralités 9

1. Épidémiologie générale 10

2. Carcinogenèse colorectale 11

3. Traitement du cancer colorectal métastatique en 2018 14

3.1 Principes généraux du traitement 14

3.2 Formes métastatiques résécables 15

3.3 Formes métastatiques potentiellement résécables 16

3.4 Formes métastatiques jamais résécables 20

4. Thérapie ciblée 23

4.1 Définition 23

4.2 Anti VEGF 23

4.3 Anti EGFR 24

5. Considération de la latéralité de la tumeur primitive 31

5.1 Facteurs pronostiques du CCR 31

5.2 Caractéristiques clinicobiologiques 32

5.3 Impact pronostique 37

Partie II : Patients et méthodes 41

1. Etude EREBUS 42

1.1 Objectifs de l'étude EREBUS 42

1.2 Schéma de l'étude EREBUS 42

1.3 Centres participants 43

1.4 Population étudiée 43

1.5 Recueil des données 44

1.6 Qualité des données 44

1.7 Principaux résultats d'EREBUS 45

2. Notre étude **46**
2.1 Objectifs 46
2.2 Aspects réglementaires 46
2.3 Données recueillies 47
2.4 Critères de jugement 47
3. Analyses statistiques **48**
3.1 Analyse descriptive 48
3.2 Analyse de survie 48

Partie III : Résultats **50**
1. Analyse descriptive **51**
1.1 Caractéristiques de la population KRAS sauvage 52
1.2 Caractéristiques de la population RAS sauvage étendu 54
1.3 Traitements 57
2. Analyse de survie **58**
2.1 Critère de jugement principal 58
2.2 Critères de jugement secondaires 59
2.3 Facteurs pronostiques 61
2.4 Impact de la latéralité selon la résection des métastases 64
2.5 Impact de la latéralité selon la mutation BRAF 67

Partie IV : Discussion **70**
1. Originalités et limites de l'étude **71**
2. Comparaison aux données de la littérature **73**
3. Intérêts pour la pratique clinique **81**
4. Conclusion **83**

Bibliographie **84**
Annexes **94**
Serment d'Hippocrate **102**

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus fréquent chez l'homme, et le 2ème le plus fréquent chez la femme. Il s'agit d'un cancer de pronostic intermédiaire tout stade confondu (c'est-à-dire avec un taux de mortalité avoisinant 50%) .

L'oncogenèse colorectale est complexe et résulte de l'accumulation de nombreuses anomalies génétiques. La compréhension des mécanismes d'oncogenèse a permis de mettre en évidence les principaux facteurs pronostics liés à la tumeur que sont : la profondeur de l'envahissement pariétal, l'envahissement ganglionnaire ou à distance et la présence de mutation BRAF clairement identifiée comme facteur majeur de mauvais pronostic.

Bien que son incidence tende à diminuer depuis la dernière décennie, le cancer colorectal reste un enjeu majeur de santé publique. L'amélioration récente des pratiques de dépistage et de traitement, a permis une diminution du taux de mortalité des patients atteints de cancer colorectal et notamment au stade métastatique.

Actuellement, la stratégie thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) dépend des caractéristiques du patient et de la tumeur et associe selon les cas, chirurgie, chimiothérapie et techniques de destruction locale. Le seul traitement curatif à ce jour reste chirurgical avec la possibilité d'opérer les métastases.

Ces dernières années, le développement des thérapies ciblées (anti-EGFR et anti-VEGF) associées aux chimiothérapies conventionnelles a considérablement amélioré la survie des patients ayant un CCRm. Ces traitements ont aussi permis d'augmenter la réponse tumorale, offrant ainsi la possibilité d'une résection secondaire des métastases chez certains patients qui étaient initialement considérés comme non résécables.

L'identification de facteurs influençant la survie ou l'efficacité des traitements est indispensable pour sélectionner les patients et leur proposer un traitement ajusté.

Récemment, de nombreuses études ont montré que le cancer colique droit et le cancer colique gauche étaient 2 entités bien distinctes. Par leurs caractéristiques épidémiologique, embryologique, histologique, moléculaire et clinique, les cancers localisés au niveau du colon droit diffèrent de ceux localisés au niveau du colon gauche ou du rectum. De plus, les CCRm localisés à droite semblent être de moins bon pronostic que ceux localisés à gauche.

Cependant, les recommandations actuelles ne prennent pas en considération la latéralité de la tumeur primitive dans la stratégie thérapeutique du CCRm. En tenant compte de ces arguments, il est important de mieux comprendre et d'évaluer l'impact de la latéralité de la tumeur primitive chez les patients atteints de CCRm.

Partie I : Généralités

1. Épidémiologie générale

Avec 43 068 nouveaux cas par an en France en 2015, le cancer colorectal (CCR) représente le 3e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 2ème chez la femme.

Son incidence varie considérablement entre chaque pays. Ainsi, les taux d'incidence les plus élevés (de 20 à 45 pour 100 000 habitants) sont observés en Australie, Nouvelle Zélande, Europe et Amérique du Nord et les taux les plus faibles (moins de 10 pour 100 000 habitants/an) en Amérique centrale, Asie centrale et Afrique.

Depuis 2005, son incidence est en constante baisse (-0,3% /an) dans la population générale.
A l'inverse, l'incidence augmente chez les adultes jeunes de moins de 50 ans en particulier pour le cancer du rectum où elle a doublé. [(1)]

Le CCR est un enjeu majeur de santé publique car il représente la 2e cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon avec 17 833 décès estimés en France en 2015. Le taux de mortalité est toutefois en baisse depuis les années 2000 (- 1,2%/an entre 2000 et 2005).

Cette tendance peut être en partie expliquée par l'amélioration de la prise en charge des dernières années. La généralisation du dépistage organisé permet un diagnostic à un stade localisé, la meilleure détection des lésions pré-cancéreuses et les progrès thérapeutiques majeurs en particulier l'avènement des thérapies ciblées ont amélioré la suvie. [(2)]

Majoritairement diagnostiqué après l'âge de 50 ans et chez l'homme (sexe ratio H/F 1,5), le CCR est classé parmi les cancers de pronostic intermédiaire.

La survie à 5 ans tout stade confondu a augmenté durant la dernière décennie pour atteindre 63% quel que soit le sexe. La survie varie en fonction du stade de la maladie, la survie à 5 ans est de 92% pour les stades 0 ou I, 79,7 % pour les stades II, 58,3% pour les stades III et seulement 14 % au stade IV. [(3)]

2. Carcinogenèse colorectale

Parmi les cancers colorectaux, 90% sont des adénocarcinomes dont 95% sont de type liberkhunien.

On distingue les formes héréditaires représentant moins de 10% des cancers colorectaux des formes sporadiques, majoritaires (80%).

Les formes héréditaires comportent principalement :

- La polypose adénomateuse familiale (PAF), de transmission autosomique dominante résultant d'une mutation du gène APC
- Le syndrome HNPCC (ou Lynch), de transmission autosomique dominante due à la mutation constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (ou MMR), principalement MLH1 et MSH2
- La polypose associée à MUTYH, dont la présentation est semblable à la PAF mais de transmission autosomique récessive
- La polypose juvénile familiale dont la particularité réside dans la nature hamartomateuse des polypes.

En ce qui concerne les formes sporadiques, ils se développent dans 80% des cas à partir d'un adénome selon une séquence « adénome-cancer ».

L'oncogenèse colorectale est complexe. Elle résulte de l'accumulation de nombreuses anomalies génétiques à l'origine du développement de cancer.

Initialement l'épithélium colique normal prolifère de façon exagérée pour former des foyers de cryptes aberrantes formant au fur et à mesure des polypes adénomateux, sièges à leur tour de foyers de dysplasie. Progressivement, la dysplasie dégénère en carcinome in situ puis, dépasse la membrane basale pour envahir les couches sous-jacentes. Enfin, le carcinome pourra diffuser à distance sous forme de métastase via les canaux lymphatiques et sanguins.

Cette lente transformation, de 10 - 15 ans en moyenne, est permise par l'acquisition et l'accumulation d'anomalies génétiques au sein des cellules épithéliales coliques. [(4)]

On distingue au moins 2 principaux mécanismes moléculaires à l'origine de la cancérogenèse colorectale :

- L'instabilité chromosomique *(CIN : Chromosomal instability ou LOH : Loss of heterozygoty)* impliquée dans environ 80% des CCR : elle est caractérisée par des pertes alléliques sur le bras long du chromosome 5 et du chromosome 18 et le bras court du chromosome 17. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations fréquentes des gènes suppresseurs de tumeurs (TP53, APC, SMAD 4, DCC...) et des oncogènes (KRAS, PIK3CA...) participant à leur inactivation.
- L'instabilité microsatellite *(MSI : MicroSatellite Instability)* représentant 15 % des tumeurs sporadiques. Ce phénotype, aussi retrouvé dans le syndrome de Lynch, est dû à l'inactivation du système de réparation de l'ADN (MMR) par mutation des gènes MLH1, MSH2. La déficience de ce système est responsable de l'accumulation de mutations touchant des gènes cibles (récepteur TGFB2, gène suppresseur de tumeur BAX...). Enfin il faut noter que ce phénotype est aussi associé à d'autres mutations fréquentes comme BRAF et CTNNB1.

Dernièrement, un nouveau concept a été décrit : l'instabilité épigénétique utilisant la voie CIMP *(CpG Island Methylator Phenotype).* Il concerne 20 à 30% des CCR sporadiques et n'est pas totalement autonome des 2 groupes précédents. Le principe consiste en l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs par hyperméthylation de leurs promoteurs. Parmi ces gènes, on compte souvent le gène MLH1 dont l'inactivation confère un phénotype MSI : les 2 groupes MSI et CIMP sont donc très fréquemment associés (75% des tumeurs MSI sont CIMP).

Les étapes de carcinogenèse ont été bien caractérisées en particulier dans le phénotype CIN, et les principales mutations de ce phénotype interviennent dans un ordre chronologique. *(Fig 1)*

Ainsi les mutations les plus importantes semblent présentes dans les stades précoces : les mutations KRAS (50% des CCR) sont retrouvées dès la formation des foyers de cryptes aberrantes et la mutation du gène APC est présente lors de l'apparition de la dysplasie. Les pertes alléliques 17p et 18q associées respectivement aux mutations des gènes TP53, SMAD 2 et 4 apparaissent lors de la transformation de l'adénome en carcinome.[5]

La mutation BRAF (BRAFm) est présente dans 5 % des CCR et est mutuellement exclusive de la mutation RAS. Elle est associée à un phénotype MSI dans 50 % des cas. En situation métastatique, elle confère à la tumeur un mauvais pronostic.

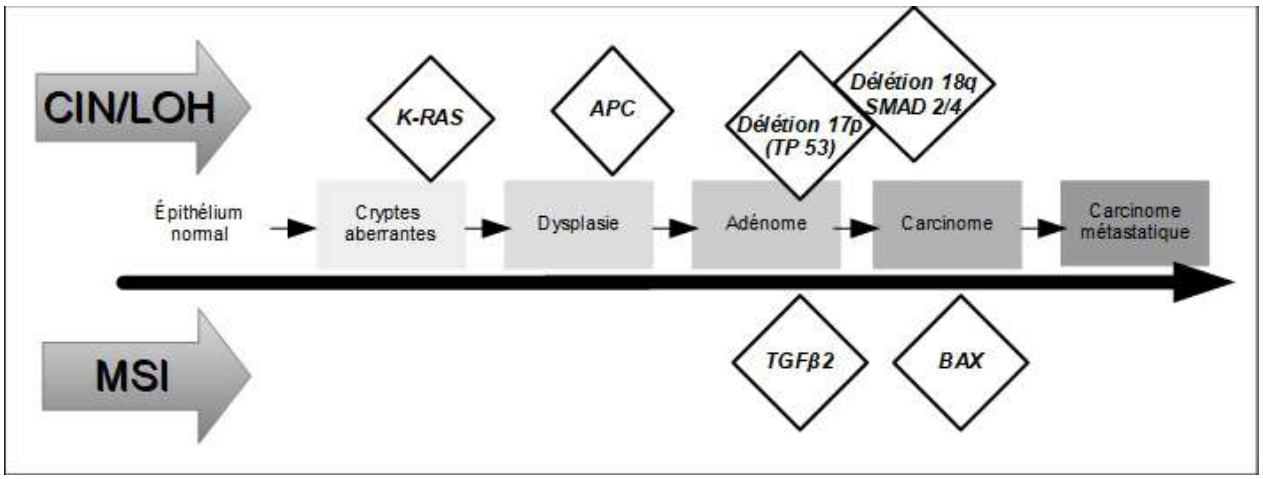


Figure 1. Modèle de cancérogenèse colorectale

3. Traitement du cancer colorectal métastatique en 2018

3.1 Principes généraux du traitement

Parmi les CCR, 40 à 60% développeront des métastases dont 20 à 25% sont synchrones.

Lors du diagnostic de CCR le bilan d'extension doit être exhaustif comprenant au minimum :

- Un examen clinique complet, un bilan biologique standard et le dosage du marqueur tumoral ACE
- Un TDM TAP et une IRM hépatique, qui reste l'examen le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques.
- Un bilan des comorbidités
- Une coloscopie complète (si la dernière a été réalisée il y a plus de 3 ans ou était incomplète)

La détermination du statut tumoral conditionne la prise en charge thérapeutique, il est donc recommandé de rechercher sur matériel tumoral (primitif ou métastases) : les statuts RAS (NRAS et KRAS exons 2,3 et 4), BRAF et MSS/MSI.

Au terme de ce bilan nous pouvons classer les patients ayant un CCR avec métastases résécables, potentiellement résécables ou jamais résécables.

En fonction de cette classification le traitement pourra associer la chirurgie, la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. La chirurgie restant le seul traitement permettant d'obtenir une guérison, elle doit être privilégiée dès que possible et systématiquement discutée en RCP en collaboration avec les chirurgiens, oncologues et radiologues. [6]

3.2 Formes métastatiques résécables

3.2.1 Définition

La majorité (70-80%) des métastases du CCR se localisent au niveau hépatique.

Les métastases hépatiques sont dites résécables si :

- Une exérèse complète est possible (RO ou R1)
- Le volume résiduel de foie sain post hépatectomie représente plus de 25% ou 40 % en cas d'hépatopathie sous-jacente, et le foie restant conserve sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- Le terrain du patient permet une hépatectomie (comorbidités, risque opératoire)

La classification de la difficulté de la chirurgie carcinologique distingue les métastases résécables par une hépatectomie classique (classe I) ou par une hépatectomie complexe ou très large (classe II).[6]
(Annexe 1, Tableau I)

3.2.2 Stratégie thérapeutique

Classiquement, il est recommandé de réaliser la résection des métastases hépatiques 2 à 3 mois après la résection de la tumeur primitive.

En cas de tumeur primitive non compliquée et résécabilité des métastases de classe I, il est possible de réaliser la résection primitive et des métastases dans le même temps. Dans les situations complexes, la stratégie est dite inversée, visant à opérer le foie en premier. [7]

Il est recommandé d'associer une chimiothérapie péri opératoire par FOLFOX 4 simplifié pour une durée totale de 6 mois, préférentiellement 6 cures pré opératoires et 6 post opératoires éventuellement combinée à une radiothérapie de la tumeur primitive dans le cancer du moyen et bas rectum.

En effet, l'essai EORTC 40983 publié en 2008 dans le Lancet montrait un gain significatif de 7,3% de taux de survie sans progression à 3 ans chez les patients traités par FOLFOX comparés aux patients traités par chirurgie seule. [8]

Dans le cas de tumeur primitive compliquée de perforation ou d'occlusion la résection de la tumeur primitive est une priorité sur le traitement des métastases.

3.2.3 Autres localisations métastatiques

Les métastases pulmonaires peuvent parfois être résécables d'emblée et la prise en charge s'apparente à celles des métastases hépatiques. Dans d'autres cas des traitements locaux par radiofréquence ou radiothérapie peuvent souvent être nécessaires et permettent d'obtenir des résultats équivalents à la chirurgie.

La carcinose péritonéale peut bénéficier dans certains centres experts de résection complète et permet d'obtenir des survies prolongées. Le bénéfice de la chimiothérapie hyperthermique et intra péritonéale reste débattue.

Les localisations ganglionnaires et cérébrales sont rarement résécables.

3.3 Formes métastatiques potentiellement résécables

3.3.1 Définition

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. [9]

3.3.2 Stratégie thérapeutique

Le choix du protocole de chimiothérapie est capital car l'efficacité de la première séquence thérapeutique est souvent plus importante que celle des lignes ultérieures. Il doit être discuté en tenant compte des contre-indications, du profil du patient et du statut tumoral RAS.

Actuellement, il est recommandé d'utiliser une bi- ou tri-chimiothérapie associée à une thérapie ciblée selon le statut RAS afin d'obtenir la réponse tumorale la plus élevée. En effet, Folprecht et collaborateurs ont démontré en 2005, que le taux de réponse tumorale et la localisation hépatique exclusive était prédictifs de leur résécabilité secondaire. [10]

La bi-chimiothérapie par FOLFOX ou FOLFIRI confère des taux réponse tumorale autour de 50%, significativement plus élevés que le LV5FU seul. [11, 12]
Les 2 protocoles ont une efficacité équivalente. Il faut cependant être vigilant quant au risque de neuropathie à l'oxaliplatine dont la persistance à long terme peut altérer la qualité de vie du patient. [13]

L'utilisation d'anti-EGFR en association à une bithérapie est réservée aux tumeurs RAS sauvage, elle est recommandée en première ligne métastatique dans l'objectif d'une résécabilité secondaire des métastases.

L'essai CELIM [14] comparait des patients traités par FOLFOX + Cétuximab à des patients traités par FOLFIRI + Cétuximab. Il montrait que 68% des patients traités par FOLFOX et 57% du groupe FOLFIRI obtenaient une réponse partielle ou complète après chimiothérapie sans différence significative entre les 2 groupes. Parmi l'ensemble des patients, 32% seulement étaient considérés comme résécables à l'initiation du traitement pour atteindre 60% après traitement soit un taux de conversion de 28% ($p<0,0001$). Finalement, 46% bénéficiaient d'une résection secondaire R0 ou R1.

Une étude rétrospective publiée dans l'EJSO en 2015 [15], évaluait l'efficacité du Cétuximab en 1ère ligne chez 60 patients présentant des métastases de localisation exclusivement hépatique non résécables d'emblée. Au total, 29 patients soit 48 % ont bénéficié d'une résection secondaire (28 % de résection R0 et 12% de R1).

Une autre étude rétrospective publiée par Yang et al [16], opposait cette fois ci un traitement par Cétuximab à un traitement par Bévacizumab. Les auteurs retrouvaient un taux de résection secondaire de métastases hépatiques de 43 %. Le taux de conversion en métastases résécables était plus important dans le groupe traité par Cétuximab (39,7 %) que dans le groupe Bévacizumab (20% ; $p= 0,007$).

Plusieurs essais randomisés concernant des patients non sélectionnés sur le résécabilité ont eux aussi montré des taux de réponse objective plus importants en utilisant une thérapie ciblée. Nous détaillerons ces résultats dans le paragraphe dédié aux thérapies ciblées.

Enfin, chez des patients sélectionnés en bon état général, il est possible de recourir à un protocole d'intensification thérapeutique visant à obtenir des meilleurs taux de réponse tumorale.

En effet, en 2013, l'essai français METHEP 2 [17] 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 %).

Dans l'essai OLIVIA [18], qui comparait un traitement par Bévacizumab + FOLFIRINOX et Bévacizumab + FOLFOX les résultats étaient similaires. On retrouvait 61% de résection secondaire dans le bras tri-chimiothérapie contre 49% avec bi-chimiothérapie.

L'essai VOLFI [19] présenté à l'ESMO 2017, comparait le FOLFOXIRI seul au FOLFIXIRI + 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.

3.3.3 Traitement locorégional

❖ Traitements intra-artériels

Ces techniques de traitement vectorisé sont utilisables en cas de maladie à prédominance hépatique non résécable d'emblée avec une fonction hépatique préservée. [6]

La plus ancienne est la chimiothérapie intra-artérielle hépatique. Elle consiste à injecter une chimiothérapie, le plus souvent l'oxaliplatine, directement dans les artères hépatiques nourricières de la tumeur. Elle permet un meilleur taux de réponse (40%) et de résection chirurgicale (30%) et peut-être utilisée en situation néo adjuvante et adjuvante de la résection de métastases hépatiques. [20]

La chimio-embolisation par DEBIRI est une nouvelle technique qui consiste à injecter des billes chargées à l'irinotecan en intra artériel hépatique. Cette méthode combine l'action d'hypoxie et la chimiotoxicité pour détruire les lésions hépatiques. Il n'existe actuellement que des données de phase II sur l'utilisation de la chimioembolisation en situation adjuvante ou néo adjuvante. Elle est recommandée pour une maladie métastatique résistante à la chimiothérapie systémique.

Enfin, la radioembolisation hépatique a prouvé son efficacité en termes de survie sans progression en cas de chimiorésistance d'un CCR métastatique à prédominance hépatique. Elle consiste à injecter en intra artériel hépatique des microsphères d'Yttrium 90 qui émettent un rayonnement β au contact des lésions hépatiques.

- Destruction focalisée

La destruction focalisée peut-être réalisée par radiofréquence, micro-onde ou cryothérapie.

En cas de métastases potentiellement résécables, lorsque leur nombre et leur localisation nécessitent une résection hépatique étendue, une destruction focale peut permettre une résection R0 ou R1.

En cas de métastases hépatiques non résécables, en association à la chimiothérapie systémique, la destruction focale des métastases permet d'allonger la survie. [21]

Dans tous les cas elle est plus efficace si les métastases sont en nombre (< 5) et taille (< 3cm) limités, avec des résultats considérés comme équivalents de la chirurgie pour des tailles de métastases <3 cm. Elle est contre indiquée si les lésions cibles sont au contact de structures vasculaires et biliaires.

- Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie hépatique peut-être proposée à visée curative ou palliative lorsque les métastases hépatiques sont de petite taille. Elle est aussi utile en cas de contre-indication à la radiofréquence (proximité de la capsule hépatique ou des vaisseaux).

- Transplantation hépatique

Actuellement en cours d'inclusion, l'essai français TRANSMET, est une étude de phase III randomisée en ouvert. Il compare la transplantation hépatique après chimiothérapie à la poursuite de la chimiothérapie associée à une thérapie ciblée chez des patients atteints de CCR avec métastases hépatiques non résécables.

3.4 Formes métastatiques jamais résécables

3.4.1 Définition

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 (ou les actes successifs) nécessaire(s) à l'éradication de tous les sites métastatiques
- si elles sont trop nombreuses, sans segment hépatique libre
- si elles sont associées à d'autres localisations non résécables (os, cerveau)
- en cas d'envahissement ganglionnaire massif.

Dans ce cas, un traitement médical par chimiothérapie conventionnelle +/- associée à une biothérapie est la référence, à condition d'un état général suffisant (OMS ≤ 2).

3.4.2 Choix de la chimiothérapie de 1ère ligne

Les recommandations 2018 du TNCD [6] proposent 2 types de stratégie en 1ère ligne métastatique du cancer colorectal :

- La mono-chimiothérapie (5FU seul IV ou capécitabine) +/- associée à une biothérapie type Bévacizumab suivie d'une escalade thérapeutique en cas de progression tumorale
- La poly-chimiothérapie (FOLFOX/FOLFIRI/FOLFIRINOX) +/- adjonction de thérapie d'emblée pour faciliter un allègement thérapeutique voire une pause thérapeutique par la suite.

Actuellement, les données de la littérature sont discordantes sur le choix de l'une ou l'autre de ces stratégies. Dans les années 2000, plusieurs essais de phase III ont mis en évidence la supériorité d'une bi-chimiothérapie par rapport au LV5FU seul dans le traitement de 1ère ligne métastatique.
Ces essais sélectionnaient des patients en bon état général (OMS < 2). La survie sans progression était significativement meilleure (9 mois contre 7 mois), le taux de réponse tumorale plus élevé (50% contre 20 à 30% dans le groupe monothérapie). La survie globale était de 17 à 19 mois avec le protocole FOLFOX ou FOLFIRI comparé à 14 à 15 mois avec LV5FU seul.

Les toxicités de grade 3 ou 4 était évidemment plus fréquentes avec l'utilisation d'une bi-chimiothérapie (neuropathie secondaire à l'oxaliplatine et toxicité digestive consécutive à l'irinotecan). [11, 12, 22]

Parallèlement, d'autres essais de phase III ne montraient pas de différence significative entre ces 2 schémas en ce qui concerne la survie [23]. Ces essais incluaient cette fois des patients avec un état général altéré et un cancer poly-métastatique et s'intéressaient à la séquence thérapeutique de 1ère et 2ème ligne.

Nous pouvons citer l'essai FFCD 2000-05 [24] 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).

Les recommandations actuelles proposent donc une stratégie adaptée aux caractéristiques tumorale et du patient :

- En cas de volume tumoral modéré, de métastases non ou peu symptomatiques, non menaçantes à court terme, chez un patient OMS < 2, ou dont l'état général est altéré du fait de l'âge ou d'une comorbidité les 2 schémas sont donc envisageables. Si l'on choisit une monothérapie à base de 5FU, la seule biothérapie ayant l'indication est actuellement le Bévacizumab.
- En cas de métastases menaçantes, de progression tumorale rapide, d'un syndrome tumoral et/ou d'un état général altéré (score OMS 2) du fait de l'importance de la maladie métastatique, on privilégiera une poly-chimiothérapie associée à la thérapie ciblée.
- En cas de métastases non résécables non menaçantes et d'un état général altéré (OMS 2) du fait de l'âge et/ou de comorbidités importantes, la mono-chimiothérapie associée au Bévacizumab est conseillée.
- En cas de tumeur BRAF mutée, une intensification thérapeutique par tri-chimiothérapie et thérapie ciblée est recommandée si l'état général du patient le permet.
- En cas de phénotype tumoral MSI, le patient pourra bénéficier d'un traitement par immunothérapie dans le cadre d'un protocole de recherche. Plusieurs essais de phase II ont démontré un bénéfice des inhibiteurs de check point immunitaires sur la réponse tumorale et la survie [25 – 27]. Les molécules disponibles sont les anti-PD1 : Pembrolizumab, et Nivolumab et les anti-CTLA4 : Ipilimumab.

3.4.3 Suivi et chimiothérapies en cas de progression

Une réévaluation tous les 2 mois est recommandée : clinique et TDM TAP en utilisant les critères internationaux RECIST.

En cas de réponse tumorale ou stabilité : la chimiothérapie pourra être poursuivie, allégée en traitement d'entretien (5FU +/- une biothérapie) ou interrompue lors d'une une pause thérapeutique.

En cas de progression sous chimiothérapie : un traitement de 2nde ou 3^{éme} ligne devra être discuté en fonction de la chimiothérapie utilisée précédemment, de l'état général du patient et du statut tumoral.
(Annexe 1, Tableaux II et III)

Dans le cas d'une progression sous monothérapie ou bi-chimiothérapie associée à une biothérapie, le traitement de 2nde ligne sera une bi-chimiothérapie différente (FOLFOX si FOLFIRI en première ligne ou inversement) associée à une biothérapie.

Le Régorafénib et Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) peuvent être utilisés en cas de non réponse sous chimiothérapies conventionnelles (associant 5FU, irinotecan et oxaliplatine) associées à une thérapie ciblée. Ces molécules sont disponibles en AMM en 3ème ou 4ème ligne. [28, 29]

4. Thérapie ciblée

4.1 Définition

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'oncogenèse.

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).

4.2 Anti-VEGF

- Le premier anti-VEGF ayant eu l'AMM dans le cancer colorectal métastatique est le Bévacizumab en 2005.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement au VEGF circulant (Vascular Endothelial Growth Factor) empêchant sa fixation au récepteur VEGFR. Ceci a pour effet de bloquer les mécanismes d'angiogenèse indispensables pour le développement tumoral tels que l'augmentation de la perméabilité microcapillaire, la prolifération cellulaire, la migration et l'invasion de cellules endothéliales [30].

L'adjonction de Bévacizumab aux chimiothérapies cytotoxiques a permis une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients atteints de CCR métastatique.

Dans l'essai publié dans le NEJM en 2004 par Hurwitz et collaborateurs [31], 813 patients étaient randomisés pour recevoir soit du Bévacizumab en association à IFL (Irinotecan + Fluorouracil + Leucovorin) soit IFL seul. La survie globale était significativement augmentée dans le bras Bévacizumab (médiane de survie 20,3 mois contre 15,6 mois dans le bras chimiothérapie seule ; HR 0,66, $p<0,001$), la survie sans progression était également améliorée passant de 6,2 mois dans le bras contrôle à 10,6 mois si adjonction de Bévacizumab (HR 0,54, $p< 0,001$).

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 [33] et Capécitabine [34].
L'essai TML publié en 2013 [35], a démontré le bénéfice en survie globale du maintien du Bévacizumab en 2ème 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 [36].

- L'Aflibercept est le 2ème anti-VEGF disponible. Il possède une AMM en association au FOLFIRI en 2ème ligne en cas d'utilisation de FOLFOX +/- Bévacizumab en 1ère ligne [37].

4.3 Anti-EGFR

4.3.1 Mécanismes des anti-EGFR

L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est un récepteur transmembranaire dont l'action principale est la prolifération cellulaire. Lors de la fixation à son ligand, son domaine intra cellulaire est phosphorylé et entraîne une activation en cascade de médiateurs intracellulaires. Plusieurs voies de signalisation sont activées par l'EGFR dont la voie Pi3Kinase et MAP-Kinase impliquées dans la prolifération cellulaire et inhibition de l'apoptose.

La voie des MAP-Kinases fait intervenir successivement :

- La protéine RAS et ses isoformes (codées par les gènes KRAS, NRAS et HRAS)
- La protéine RAF et ses isoformes (dont BRAF)
- MEK
- Et ERK

L'ensemble de cette cascade aboutit à la libération de facteurs de transcription régulant l'expression de gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaires par production de signaux anti-apoptotiques [30].

La protéine RAS est un proto-oncogène présentant une mutation activatrice dans de nombreux cancers colorectaux. Au total, 35 à 40 % des CCR présentent une mutation du gène KRAS (principalement sur l'exon 2, plus rarement les exons 3 et 4) et 5% une mutation du gène NRAS (exons 2 ,3 et 4). Ces mutations ont pour conséquence une activation constitutionnelle de la protéine RAS ainsi que des médiateurs d'aval. Elles surviennent précocement dans la carcinogenèse colique dès le stade d'adénome.

Un autre proto-oncogène, BRAF, intervenant dans cette voie de signalisation peut aussi être porteur d'une mutation activatrice sur le codon 600. La mutation V600E est un facteur de mauvais pronostic du CCRm.

Les anti-EGFR sont des anticorps monoclonaux qui se fixent sur la partie extra cellulaire de l'EGFR empêchant ainsi la fixation du ligand physiologique. Il en résulte une inactivation de l 'EGFR et des voies de signalisation d'aval contribuant à stopper le processus de carcinogenèse.

4.3.2 Anti-EGFR disponibles

En France, on compte actuellement 2 anticorps monoclonaux ayant l'AMM dans le CCR métastatique.
Le Cétuximab est un anticorps chimérique et le Panitumumab, un anticorps entièrement humanisé.

Depuis l'arrivée des anti-EGFR dans l'arsenal thérapeutique des CCRm, de nombreux essais ont cherché à identifier des marqueurs de sensibilité/résistances à ces molécules.

Dans l'étude de Lièvre publiée en 2006 [38], 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 [39] 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 (HR 0,87 ; p =0,04) et la survie sans progression (HR 0,62 ; p<0,001) chez les patients sans aucune mutation RAS du spectre étendu. La présence d'une des mutations était au contraire prédictive de la non-efficacité du traitement par anti EGFR.

Ainsi actuellement en France, le traitement par Anti EGFR est restreint par l'AMM aux patients que l'on surnomme « super wild type » c'est à dire sans mutation du spectre étendu RAS (NRAS et KRAS : exons 2,3 et 4)

4.3.3 Indications des anti-EGFR

Les anti-EGFR peuvent être utilisés en 1ère, 2ème et 3ème ligne de traitement du CCR métastatique de phénotype RAS sauvage.

- ❖ Anti-EGFR en 2ème et 3ème ligne de chimiothérapie.

Deux essais randomisés de phase III (BOND et EPIC) [40, 41] avaient évalué l'association du Cétuximab à l'irinotecan en 2ème ligne métastatique. Les résultats montraient que les patients traités par irinotecan + Cétuximab obtenaient une meilleure réponse tumorale de plus de 10% et un allongement de la survie sans progression d'environ 2 mois. Il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale.

Le Cétuximab utilisé en 3ème ligne chez des patients naïfs d'Anti-EGFR, prolonge leur survie comparée aux soins de support seuls.[42]

L'utilisation du Panitumumab prolonge aussi de manière significative la survie sans progression (HR 0,54% p<0,001) chez des patients ayant résisté au 5FU, oxaliplatine et irinotecan [43].

- ❖ Anti-EGFR en 1ère ligne métastatique du CCR RAS sauvage

- L'étude européenne CRYSTAL [44] comparait l'efficacité d'un traitement par FOLFIRI seul versus FOLFIRI + Cétuximab chez 666 patients.

Les résultats montraient un bénéfice du Cétuximab chez les patients RAS sauvage en termes de survie sans progression (9,9 mois contre 8,4 mois sans Cétuximab, HR 0,696 ; p=0,0012), de survie globale (23,5 vs 20 mois ; HR=0,796 ; p=0,0093) et de taux de résection secondaire (7,9% vs 2%, p<0,05).

- L'essai PRIME [45] publié en 2011 comparait des patients traités par FOLFOX seul (n=331) versus FOLFOX + Panitumumab (n= 325).

Cette étude était positive pour le critère de jugement principal qui était la survie sans progression.
La médiane de survie sans progression était de 10 mois dans le groupe Panitumumab + FOLFOX contre 8,6 mois pour FOLFOX seul (HR 0,80 ; p =0,01).

❖ Choix entre anti-EGFR et anti-VEGF

Avec une efficacité semblant similaire et des profils de toxicité différents, 3 essais majeurs ont comparé l'efficacité des anti-EGFR au Bévacizumab.

- Etude allemande FIRE-3 [46], 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 Bévacizumab + 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 Bévacizumab (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.

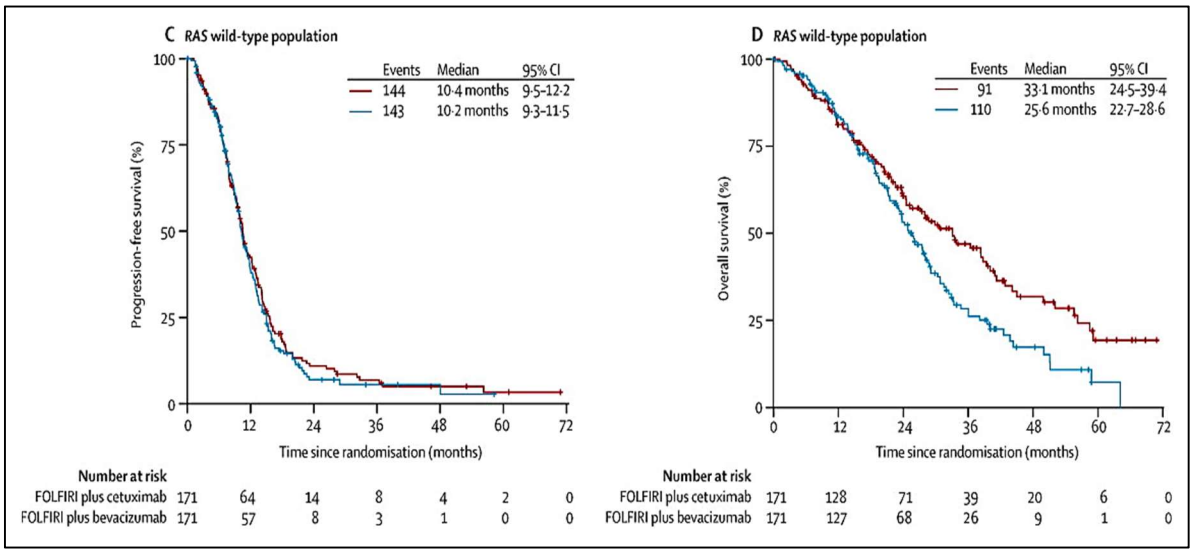


Figure 2. Courbes de survie sans progression (C) et survie globale (D) chez les patients RAS sauvage (WT) traités par Cétuximab (courbe en violet) ou par Bévacizumab (courbe en bleu). Essai FIRE-3[46]

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 [47], 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 Bévacizumab (48,9% vs 32,3 % ; p<0,0001).

- Etude PEAK [48], essai de phase II publié en 2014

Elle comparait un bras traité par FOLFOX+ Panitumumab et un bras traité par FOLFOX + Bévacizumab. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Dans la population RAS sauvage, la médiane de survie sans progression était significativement supérieure dans le groupe Panitumumab comparé au Bévacizumab, respectivement 12,8 vs 10,1 mois (HR 0,65 ; p=0,029). Il existait une tendance à des meilleurs taux de survie globale et de réponse tumorale dans le bras Panitumumab, sans atteindre des valeurs statistiquement significatives [49].

- Etude 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 [50] 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)

Dans l'analyse post-hoc [51] se limitant aux patients non mutés pour RAS étendu, les résultats étaient inchangés.

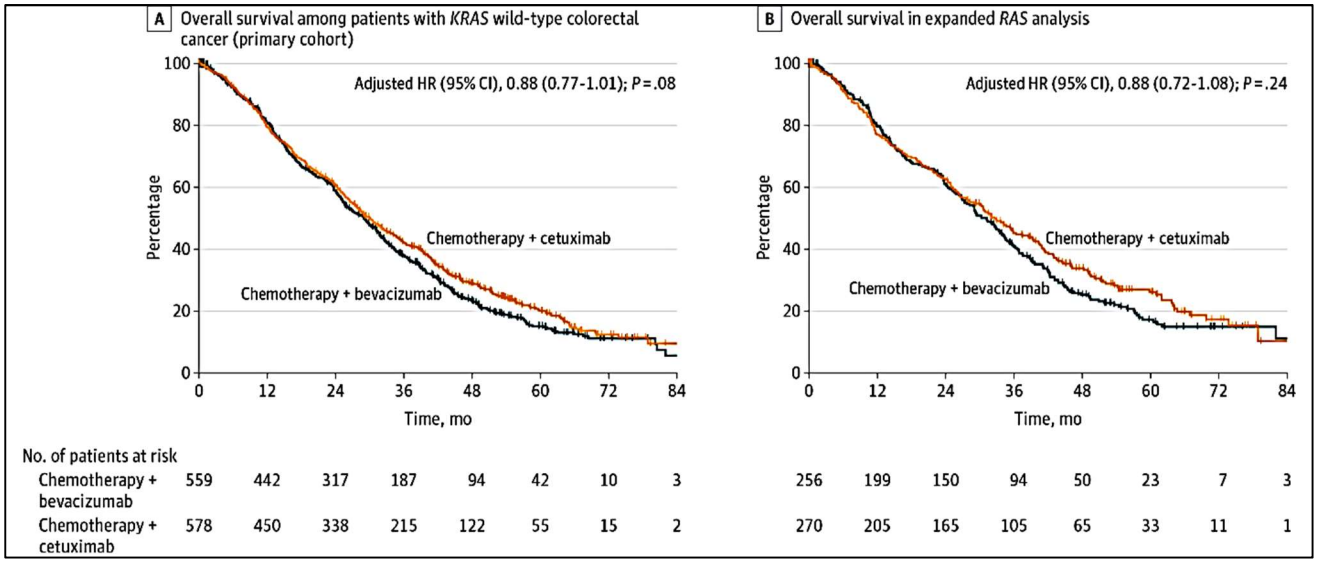


Figure 3. Courbes de survie globale selon randomisation dans la cohorte KRAS sauvage (A) et dans la cohorte RAS étendu sauvage (B). Essai CALGB-80405[51]

Une méta-analyse récente de Heinemann [52] 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 Bévacizumab 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).

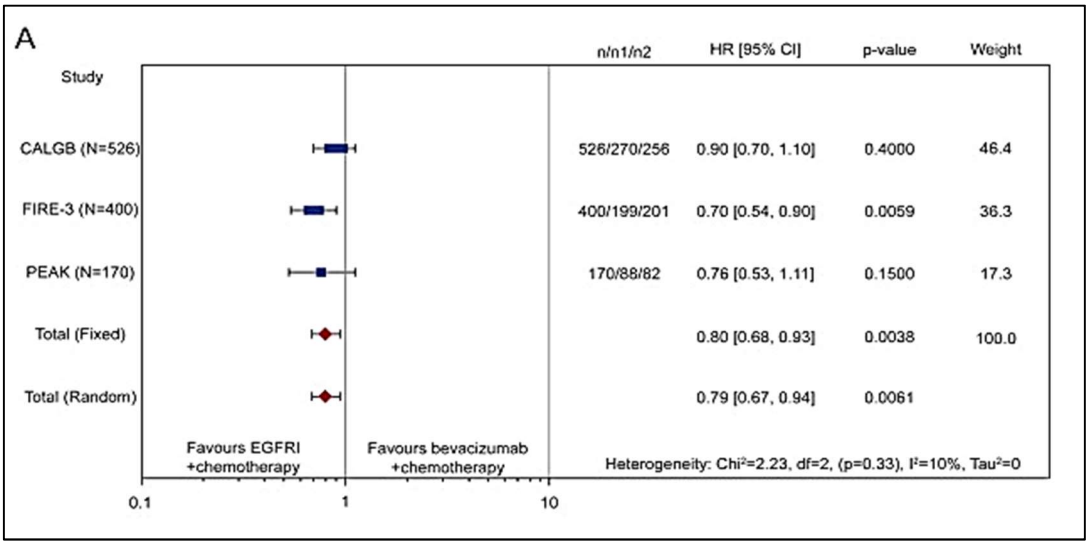


Figure 4. Forest Plot de la survie globale chez les patients RAS étendu sauvage. Selon Heinemann [52]

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.

On relèvera aussi que les traitements de 2ème et de 3ème ligne utilisés étaient différents.
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 [53] portant sur la cohorte FIRE-3 s'est intéressée à ce point. Les résultats suggèrent que la séquence thérapeutique (plus que la molécule utilisée en 1ère ligne) impacte la survie. Les survies globale et sans progression à partir de l'instauration de la 2nde 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).

5. Considération de la latéralité de la tumeur primitive

5.1 Facteurs pronostiques du CCR

Nous l'avons vu, l'évolution de la prise en charge du cancer colorectal a été permise par l'amélioration des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques et moléculaires aboutissant à un perfectionnement des thérapies proposées.

La mise en évidence de facteurs pronostiques est indispensable pour cibler les patients et leur proposer un traitement ajusté.

A l'heure actuelle, plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés dans le cancer colorectal.

- Dans les cancers colorectaux non métastatiques, les facteurs de mauvais pronostic sont : un âge avancé, un grade tumoral peu différencié, la profondeur de l'envahissement pariétal (T), l'envahissement ganglionnaire (N) ou à distance (M). Le phénotype MSI est un facteur de bon pronostic pour la survie chez les patients avec un CCR de stade II.[54,55]
- Dans le cancer colorectal métastatiques, Köhne [56] a démontré que le statut OMS, le nombre de sites métastatiques envahis, les taux de LDH, de plaquettes et de PAL sont des facteurs pronostiques indépendants chez des patients traités par 5FU. Il a élaboré un score permettant d'évaluer la survie selon ces critères. *(Annexe 1, Tableau IV).* La mutation BRAF ainsi que le profil MSI sont aussi des facteurs pronostiques indépendants de la survie. La présence d'une mutation BRAF réduit considérablement la survie (10,4 mois avec la mutation vs 34,7 mois sans mutation BRAF) et un profil MSI raccourci la survie par rapport à une tumeur MSS. [57,58]

En 1990, Buffil et collaborateurs [59] ont montré que les CCR localisés dans le colon droit avaient un pronostic plus sombre que ceux localisés dans le colon gauche.

Malgré cela, la localisation de la tumeur primitive n'était pas un facteur pronostique déterminant dans la gestion du cancer colorectal. Durant la dernière décennie, plusieurs auteurs se sont à nouveau intéressés à l'impact de la localisation de la tumeur colique.

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).

5.2 Caractéristiques clinico- biologiques

5.2.1 Définition et embryologie

- 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 (midgut en anglais). 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.

Il est vascularisé par l'artère mésentérique inférieure, le drainage veineux est assuré par la veine mésentérique inférieure jusqu'au haut rectum et directement par la veine cave inférieure pour le moyen et bas rectum. Il se forme à partir de l'intestin primitif postérieur (ou hindgut). [60]

5.2.2 Epidémiologie

En 2013, la majorité des CCR (41%) étaient localisée à droite, 30 % dans le colon gauche et 28 % au niveau du rectum [61].

Les analyses des dernières données SEER [1] montrent une tendance à la diminution de l'incidence du CCR depuis les années 2000 mais elle est d'autant plus marquée pour le CCRG (variation annuelle de -3,6%). Le CCRD est en constante augmentation depuis les années 1980: passant de de 22% en 1980, 33% en 2000 et à 41% en 2013.

L'incidence du cancer rectal augmente chez les patients de moins de 50 ans (variation annuelle moyenne de + 2%).

	ALL PERSONS		MALE		FEMALE	
	RATE	%	RATE	%	RATE	%
Proximal colon	16.9	41	17.9	37	16.1	46
Distal colon	9.0	22	10.9	24	7.5	21
Rectum	11.5	28	14.5	32	8.9	25
Other	3.2	8	3.6	7	3.0	8
Total colorectum	**40.7**	**100**	**46.9**	**100**	**35.6**	**100**

Tableau 1. Incidence du colorectal et localisation tumorale aux Etats Unis de 2009 à 2013. (*SEER, Siegel et al [1]*)

5.2.3 Profil de la population

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

L'âge médian au diagnostic du CCR est aussi plus élevé lorsqu'il est localisé à droite ; 69 ans contre 64 ans pour le colon gauche (p<0,001) [54]. Selon les données SEER [1], 57% des cancers colorectaux diagnostiqués chez la femme de 80 ans et plus sont localisés à droite. Alors que seulement 26% des cancers colorectaux proximaux sont diagnostiqués chez des hommes de moins de 50 ans.

Enfin chez les moins de 50 ans, la majorité des cancers colorectaux sont situés au niveau du rectum quel que soit le sexe (41% chez l'homme et 36% chez la femme).

5.2.4 Profil tumoral

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). [62– 64]

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%) [65].

Enfin, le site d'envahissement métastatique varie en fonction de la localisation primitive. Les CCR gauches envahissent préférentiellement le poumon et le foie et les CCR droits sont plus fréquemment associés à une carcinose péritonéale [66, 67].

Nous allons aborder quelques particularités du CCRD pouvant en partie expliquer son stade plus avancé au diagnostic.

- La circonstance de découverte :

Par leur localisation distale, les CCR gauches sont détectés plus précocement car le plus souvent symptomatiques au diagnostic (douleur, trouble du transit, hémorragie et occlusion) par rapport aux CCR droits qui sont le plus souvent découverts de manière fortuite ou dans le cadre d'un bilan d'anémie [68].

- Les cancers d'intervalle

Il s'agit de CCR diagnostiqués après une coloscopie considérée comme normale dans un délai inférieur à 3 ou 5 ans selon les études. D'après plusieurs études, ils seraient plus fréquemment localisés dans le colon droit [(69)].

Dans l'étude de Richter publié en 2015 [(70)], parmi l'ensemble des cancers colorectaux d'intervalle, 62% étaient localisés dans le colon droit.

Il s'agit dans plus de la moitié des cas de lésions manquées lors de la première coloscopie [(71)].

Cette disparité peut-être en partie la conséquence de coloscopies incomplètes ou mal préparées au niveau du colon droit, empêchant ainsi la détection de lésion pré néoplasiques.

- Le type de lésion pré néoplasique

Une nouvelle entité de polype, particulièrement difficile à détecter en endoscopie, a été récemment décrite : l'adénome festonné sessile (AFS).

Il est le plus souvent plan ou sessile, de plus de 5 mm et localisé préférentiellement dans le colon proximal. L'AFS présente un fort potentiel dégénératif en comparaison au polype hyperplasique qui est lui principalement retrouvé au niveau du colon gauche ou du rectum [(72)].

Ses caractéristiques morphologiques le rendant plus difficilement repérable en endoscopie, il est donc recommandé d'utiliser la chromoendoscopie et de réaliser 2 passages endoscopiques dans le colon droit pour optimiser leur détection.

5.2.5 Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est défini par l'ensemble des micro-organismes (environ 10^{14}) vivant au sein du tube digestif humain. La répartition de ces micro-organismes se fait selon un gradient de concentration le long du tractus digestif, la densité est ainsi 100 fois plus élevée dans le colon distal par rapport au colon proximal.

La diversité du microbiote intestinal est propre à chaque individu. Il est sous l'influence de facteurs environnementaux pouvant en modifier la composition : c’est la dysbiose.

Des analyses comparatives sur tissus coliques ont permis d'établir des profils de microbiote associés au CCR. La composition du microbiote intestinal du sujet sain ne diffère pas entre colon proximal et colon distal.

Le microbiote du CCR est enrichi en Fusobacterium nucleatum, Bacteroides fragilis et Escherichia Coli et appauvri en Faecalibacterium prausnitzii.

De nombreuses études ont pu démontrer l'action pro inflammatoire de F.nucleatum et le rôle de B.fragilis dans l'activation de facteurs de transcription de proto-oncogène (c-myc, STAT3). F.prausnitzii est quant à lui un facteur protecteur par ses propriétés anti inflammatoires.

On considère à l'heure actuelle 2 types de pathogènes [73] :

- Les bactéries « driver » colonisant le colon sain, sont pro inflammatoire. Elles sont responsables de l'initiation du cancer colorectal.
- Les pathogènes « passenger », bactéries opportunistes colonisant le colon tumoral.

Mima et collaborateurs [74] ont récemment démontré qu'il y avait une plus forte proportion de Fusobacterium nucleatum dans les tissus tumoraux localisés au niveau du colon droit par rapport au colon gauche et rectum selon un gradient de concentration augmentant du rectum vers le caecum.

Enfin, Dejea et al [75] ont prouvé le rôle du biofilm dans la carcinogenèse colique. Le biofilm est un agrégat de bactéries enrobé de matrice polymérique au contact de la muqueuse colique. Il confère un microenvironnement favorable à la survie des bactéries qu'il contient et augmente leur adhésion au sein de la muqueuse adjacente. Le contact direct des bactéries et de la muqueuse colique favorise ainsi l'inflammation et la prolifération des cellules épithéliales à l'origine des mécanismes d'oncogenèse.

Dans leur étude, la majorité des tissus tumoraux localisés dans le colon droit contiennent un biofilm polymicrobien. Ce dernier n'est retrouvé que dans un faible pourcentage des cancers coliques gauches.

5.2.6 Profil moléculaire

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. [67, 76]

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) [67,76, 77]
- Mutation PIK3CA (16 à 25% des CCRD contre 10 à 15% des CCRG) [77]

Le CCRG présente une plus forte incidence de mutation P53 (45% vs 34%) comparé au CCRD. [76]
Il est aussi plus fréquemment associé à une amplification du gène HER 1 et HER 2 (12% des CCCRG), et à une surexpression des ligands de l'EGFR (EREG).[67]

Certaines mutations suivent d'ailleurs un gradient mutationnel du colon proximal au colon distal. Il est démontré que la fréquence des mutations BRAF, et des phénotypes MSI et CIMP augmente du rectum jusqu'au caecum de façon linéaire [67,77].

En 2015, un consortium international d'experts a permis de dégager, à partir de 6 classifications moléculaires, 4 sous-types de cancers colorectaux. Il s'agit de la classification CMS (Consensus Molecular System) [78]. On distingue 4 groupes caractérisés par des facteurs moléculaires, biologiques et cliniques spécifiques.

- Le groupe CMS-1 (Immune, 13%) est caractérisé par des tumeurs préférentiellement localisées à droites. Elles sont de phénotype MSI, souvent CIMP élevé et BRAF mutées. Leur pronostic est bon en l'absence de métastase mais mauvais en cas de CCR métastatique.

- Le groupe CMS-2 (Canonical, 35%) est composé de CCR localisés plutôt à gauche. De phénotype MSS, ils sont marqués par des mutations somatiques fréquentes avec une surexpression de l'EGFR et activation de la voie WNT/MYC fréquentes. Leur pronostic est intermédiaire.

- Le groupe CMS-3 (Metabolic, 11%) composé de tumeurs principalement MSS, fréquemment mutées RAS et avec peu de mutations somatiques. Leur pronostic est intermédiaire et leur répartition est homogène dans le colon.

- Le groupe CMS-4 (Mesenchymal, 20%) est caractérisé par de nombreuses altérations somatiques, une activation fréquente du TGFß et de l'angiogenèse, des tumeurs plus souvent MSI. Ils se situent préférentiellement à gauche et sont de mauvais pronostic en situation métastatique.

Toutefois, 21 % des CCR n'appartiennent à aucun de ces 4 groupes.
Récemment l'étude de Loree [79] a montré que la prévalence de CMS2 augmentait graduellement du colon droit au colon gauche. A l'inverse, la fréquence des tumeurs CMS1 diminuait du colon droit au gauche.
Il n'y avait pas de gradient observé pour les groupes CMS 3 et 4.

5.3 Impact pronostique

5.3.1 Principales études

Depuis le début des années 2000, plusieurs études ont montré que la localisation de la tumeur primitive au niveau du colon droit était un facteur de mauvais pronostique. Le *tableau 2* résume les résultats de certaines.

Nous pouvons citer l'étude rétrospective de Meguid publiée en 2008 [62]. Elle concernait plus de 80 000 patients atteints de CCR tout stade confondu inclus à partir de la base de données SEER de 1988 à 2003. Elle montrait une augmentation de 4,2% du risque de mortalité chez les patients avec un CCRD comparés aux patients avec un CCRG (HR= 1,042 ; p=0,001).

Plus récemment, Qiu et collaborateurs [65] ont publié les derniers résultats tirés de base de données SEER de 2004 à 2013. Sur l'ensemble des patients présentant un CCR, 95847 étaient localisés à droite et 67 385 à gauche. La survie spécifique à 5 ans était significativement plus élevée pour les CCRG (HR=0,87 [0,85-0,89]; p<0,001) par rapport aux CCRD.

C'est en 2016, lors de la conférence annuelle de l'ASCO, que l'équipe de Venook [84] 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).

Tableau 2. Résultats principaux des études de survie comparant la localisation tumorale primitive

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 1ère 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 1ère 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 1ère 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 1ère 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**

5.3.2 Cancer colorectal non métastatique

En ce qui concerne les données sur les CCR de stade précoce, elles sont actuellement contradictoires.

L'étude de Karim et collaborateurs publiée en 2017 concernait des CCR de stade I à III. Elle ne montrait aucune différence significative pour la survie quel que soit le stade [85].

Dans l'analyse en sous-groupe de l'étude de Qiu et al [65], on pouvait observer un effet protecteur de la localisation droite pour les CCR de stade II.

Deux études récentes montraient l'effet bénéfique de la localisation gauche pour les CCR de stades III et IV [86, 87]

Enfin en 2017, une méta-analyse italienne [88] regroupait 66 études comparant la survie globale des CCRD et des CCRG. Elle incluait un total de 1,4 millions de patients atteints de CCR de tout stade confondu. Les patients ayant un cancer localisé à gauche présentait une meilleure survie globale que ceux avec un CCRD (HR : 0,82 ; p< 0,001).

Au total, les patients avec un CCRG bénéficiaient d'une réduction de 19% du risque de mortalité quel que soit le stade. Même si l'effet protecteur de la localisation gauche était significativement meilleur dans les études n'incluant que les stades IV (HR=0,73) par rapport aux études portant sur les stades I-III (HR=0,84).

Il est important de noter que la différence de survie observée entre le CCRD et CCRG est statistiquement indépendante des statuts moléculaire BRAF, MSI et RAS [59].

La figure 5 résume les principales différences connues entre les CCRD et CCRG.

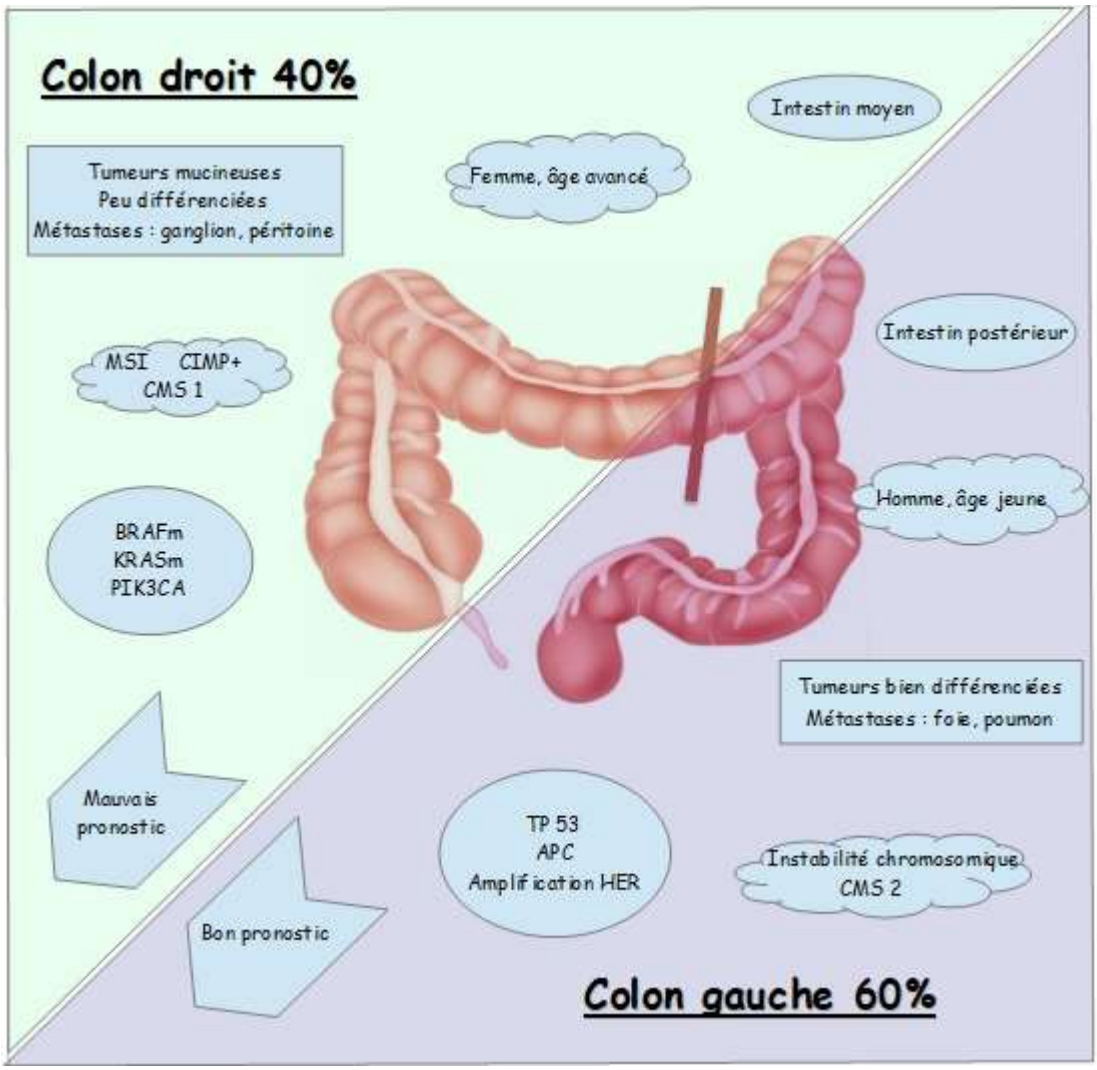


Figure 5. Principales différences entre cancer du colon droit et cancer du colon gauche.

Plus récemment, de nombreuses études se sont intéressées à l'impact prédictif de la localisation de la tumeur primitive chez les patients traités par thérapie ciblée. Les analyses post hoc des essais pivots des thérapies ciblées, suggèrent que l'utilisation des anti-EFGR, particulièrement le Cétuximab, apporte un bénéfice de survie chez les patients atteints de CCRm gauches qui n'est pas retrouvé chez les patients avec un CCRD [89].

A l'heure actuelle, nous connaissons des facteurs pronostiques et prédictifs simples tels que le stade tumoral et les marqueurs biologiques ainsi que des marqueurs plus complexes comme les statuts BRAF, RAS et MSI. Ces facteurs jouent un rôle important dans le choix du protocole thérapeutique. Dans ce contexte, nous nous sommes interrogés sur la place que pouvait occuper la latéralité de la tumeur primitive dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Pour ce travail, nous avons réalisé une analyse post hoc de l'étude EREBUS évaluant le Cétuximab en situation réelle de soins chez des patients traités en 1ère ligne pour un cancer colorectal métastatique. Notre étude visait à évaluer l'impact prédictif et pronostique de la latéralité de la tumeur primitive chez ces patients.

Partie II :
Patients et méthodes

Notre travail avait pour but d'évaluer l'impact de la latéralité dans une cohorte française, prospective de patients traités par Cétuximab en 1ère ligne métastatique d'un cancer colorectal (étude EREBUS), en situation réelle de soins.

1. Etude EREBUS

L'étude EREBUS [90] a évalué l'utilisation, la sécurité d'emploi et l'efficacité du Cétuximab en situation réelle de soins chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique non résécable d'emblée. Les premiers résultats ont été publié en janvier 2018 dans *Clinical Colorectal Cancer.*

1.1. Objectifs de l'étude EREBUS

L'objectif principal était d'évaluer le taux de résection secondaire des métastases à 12 mois chez des patients traités par Cétuximab en 1ère ligne d'un cancer colorectal métastatique.

Les objectifs secondaires chez ces patients étaient les suivants :

- Les modalités d'utilisation du Cétuximab
- La survie globale et sans progression à 12 et 24 mois
- Les taux de réponse du traitement
- La tolérance du traitement

1.2. Schéma de l'étude EREBUS

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle nationale multicentrique réalisée auprès des pharmaciens et de médecins hospitaliers.

Cette étude a été réalisée par le service de Pharmacologie de l'Université de Bordeaux, l'équipe d'oncologie digestive du CHU de Bordeaux et avec le soutien du laboratoire Merck Serono.
Il s'agit d'une étude en situation réelle de soins dont l'originalité est liée au caractère exhaustif de la population étudiée, basée sur les registres des pharmacies hospitalières.

1.3. Centres participants

Par soucis de représentativité de la vie réelle, les centres participants sélectionnés étaient localisés dans la France entière. Selon les données PMSI 2007, l'ensemble des établissements effectuant des séances de chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatiques ont été identifiés. Ils comprenaient des centres experts ou CHU, des centres privés ou des hôpitaux publics régionaux. Une demande d'accord de participation était envoyée aux pharmaciens de ces centres, qui identifiaient à leur tour les patients éligibles pour l'étude.

1.4. Population étudiée

L'ensemble des patients consécutifs atteints de CCRm ayant débuté un traitement par Cétuximab entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2010 ont été identifiés à partir des registres de délivrance nominative des pharmacies hospitalières des centres participants.

Les critères d'éligibilité dans l'étude étaient les suivants :

- patient atteint de CCRm débutant un traitement par Cétuximab en 1ère ligne entre le 1/01/2009 et le 31/12/2010
- de statut KRAS sauvage
- naïf de Cétuximab ou d'autre chimiothérapie de 1ère ligne métastatique
- ayant des métastases non résécables d'emblée avant initiation du traitement. La résécabilité était validée en RCP avec la présence d'un chirurgien hépatique
- n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante du cancer primitif ou métastatique, ou délai d'au moins 6 (cancer primitif) ou 12 mois (cancer métastatique) entre cette dernière et l'initiation du Cétuximab.

Les patients participant déjà à un essai clinique ou s'opposant au recueil de données les concernant étaient exclus de l'étude.

1.5. Recueil des données

L'ensemble des données ont été recueillies par des attachés de recherche clinique à l'aide d'un cahier d'observation électronique à partir des dossiers médicaux.

- les caractéristiques socio-démographiques des patients : âge, sexe, IMC, statut OMS.
- les données clinico- biologiques : hémoglobine, ASAT, ALAT, PAL et ACE.
- les caractéristiques du cancer : stade au diagnostic initial, grade de différentiation, type et localisation des métastases.
- les caractéristiques du traitement anti-cancéreux : durée de traitement, type de chimiothérapie conventionnelle associée, traitement de 2nde ligne, traitement chirurgical traitement chirurgical, modalités de la chirurgie et complications post-opératoires.
- l'évaluation tumorale et bilan de fin de première ligne de traitement : réponse tumorale, progression de la maladie et décès.
- les évènements indésirables des traitements selon la classification NCI-CTCAE [91].

Le critère de jugement principal était le taux de résection secondaire des métastases à 12 mois, c'est-à-dire les patients ayant bénéficié d'une chirurgie des métastases avec résection R0-R1 au global.

L'étude a fait l'objet d'une demande d'avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), puis d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

1.6. Qualité des données

Un conseil scientifique a été constitué pour l'étude, il était composé du Dr Denis Smith (oncologue digestif au CHU de Bordeaux), du Pr Antonio Sa Cunha (chirurgien digestif à l'Hôpital Paul Brousse),du Dr Alain Monnereau (médecin épidémiologiste à l'institut Bergonié, centre de lutte contre le cancer de Bordeaux) et du Dr Éric François (oncologue digestif au centre Antoine Lacassagne, centre de lutte contre le cancer de Nice). Le conseil se réunissait régulièrement au cours de l'étude afin de valider scientifiquement la conception de l'étude et le plan d'analyse statistique. Il avait aussi pour rôle de relire les dossiers des patients opérés en présence d'un chirurgien digestif afin de s'assurer de la non résécabilité des métastases à l'initiation du traitement.

1.7. Principaux résultats d'EREBUS [81]

Parmi les 1265 patients traités pour un cancer colorectal métastatique identifiés par 92 pharmacies hospitalières, 389 patients de 65 centres ont été inclus dans la cohorte EREBUS entre janvier 2009 et décembre 2010. Parmi les 65 centres de France, 48,8% étaient des centres experts (CHU ou centre de lutte contre le cancer) et 51,2% étaient des centres privés ou des hôpitaux publics régionaux.

Parmi les 389 patients inclus, 106 (27,2%) ont bénéficié d'une résection secondaire des métastases, et parmi eux, 62,3% avaient eu une rémission complète R0, R1 ou après ablation par radiofréquence (RC RFq).

- Les patients ayant bénéficié d'une résection présentaient le plus souvent des métastases exclusivement hépatiques (41% des patients réséqués contre 22,1% non exclusivement hépatique et 13,8% de métastases extra-hépatiques).
- La médiane de survie sans progression était de 9,2 mois pour la totalité de la cohorte, 13 mois chez les patients réséqués et 7,2 mois chez les patients non réséqués.
- La médiane de survie globale était de 23 mois pour la cohorte totale, elle n'était pas atteinte à 36 mois chez les patients réséqués et de 16,8 mois chez les patients non réséqués. La probabilité de survie à 36 mois chez les patients réséqués était de 76,7% [IC 95% , 64,3- 85,3] et de 19,2% chez les patients non réséqués [IC 95%, 14,7-24,1].
- Le plus robuste des facteurs associés à une meilleure survie était la résection de métastases avec rémission complète (HR 0,41 ; [IC 95%, 0,19-1,88]).

2. Notre étude

En 2015, après l'identification de nouvelles mutations KRAS et NRAS (exons 2,3,4) prédictives de non efficacité des anti-EGFR [38], la cohorte EREBUS a fait l'objet d'une étude ancillaire. Une réanalyse des tissus tumoraux a été nécessaire afin d'identifier les nouvelles mutations RAS et les mutations BRAF. Ces résultats n'ont pas encore été publiés.

Notre travail consistait à évaluer l'impact de la latéralité de la tumeur primitive dans la cohorte EREBUS RAS sauvage étendu.

2.1. Objectifs

Nous avons réalisé une étude ancillaire de la cohorte EREBUS en stratifiant les données sur la latéralité de la tumeur primitive.

L'objectif principal était d'évaluer la survie globale à 36 mois selon la localisation de la tumeur primitive chez des patients traités par Cétuximab en 1ère ligne d'un cancer colorectal métastatique, en situation réelle de soins.

Les objectifs secondaires chez ces mêmes patients étaient les suivants :

- évaluer le taux de réponse tumorale
- évaluer le taux de résection secondaire des métastases
- décrire les facteurs pronostics des survies sans progression et globale
- décrire les traitements des lignes ultérieures

2.2. Aspects réglementaires

Après vérification auprès de la CNIL, notre étude ne nécessitait pas d'obtenir une autorisation complémentaire de celle délivrée au préalable pour l'étude EREBUS.

2.3. Données recueillies

Pour notre travail, nous avons procédé à un recueil de données complémentaires auprès des cahiers d'observation existants, ou auprès des centres participants en recherchant dans les dossiers médicaux des patients dont certaines données manquaient.

- La localisation de la tumeur primitive était recherchée et vérifiée par comparaison des informations à l'aide de multiples supports : compte-rendu de RCP, de coloscopie, compte-rendu opératoire et d'anatomo-pathologique.
- Une vérification des compte-rendu anatomo-pathologique des pièces opératoires ou biopsie pour les mutations BRAF et RAS, étendues à NRAS et KRAS.

Les cancers du colon droit (ou CCRD) étaient définis par leur situation au niveau du caecum, colon ascendant, empreinte hépatique ou colon transverse. Ils étaient définis comme colon gauche ou rectum s'ils étaient situés au niveau de l'empreinte splénique, du colon descendant, sigmoïde (à plus de 15 cm de la marge anale) ou du rectum (à moins de 15 cm de la marge anale). [60]

Les patients dont la localisation tumorale était inconnue ou double (colon droit ET gauche) étaient exclus de l'étude (n=3).

Les patients avec un statut NRAS ou KRAS muté étaient exclus de l'analyse de survie (n=138).

2.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale à 36 mois après l'initiation de la 1ère ligne de traitement par Cétuximab.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie sans progression à 12 mois
- Le taux de réponse globale à 24 mois défini par une réponse complète ou partielle selon les critères radiologiques internationaux RECIST [92] selon l'investigateur.
- Le taux de résection secondaire globale des métastases défini par une résection des métastases complète (R0-R1 ou après radiofréquence locale RC RFq) ou partielle.

3. Analyses statistiques

3.1. Analyse descriptive

Une analyse descriptive était réalisée sur l'ensemble des patients dont la localisation de la tumeur primitive était connue quel que soit le statut RAS (muté/sauvage/indéterminé), soit chez 386 patients.

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales présente l'effectif et la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives présente l'effectif, la moyenne et les valeurs extrêmes.

Pour les comparaisons des données observées entre échantillons indépendants, les tests suivants ont été utilisés :

- le test du Chi-2 de Pearson ou le test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient inférieurs à cinq pour les variables qualitatives ;
- le test de Student pour comparer les variables quantitatives de deux groupes indépendants, lorsque les hypothèses de normalité des distributions des variances étaient validées, ou le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon dans le cas contraire.

Pour l'ensemble des tests statistiques réalisés, le seuil de significativité a été fixé à 5 % en formulation bilatérale.

3.2. Analyse de survie

L'analyse de survie a été effectuée uniquement chez les patients ayant une tumeur de statut RAS sauvage étendu, soit chez 248 patients.

L'analyse des critères de jugement relatifs à la survie (décès à 36 mois, progression à 12 mois) a été réalisée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats ont été exprimés en probabilité de survie (taux cumulé et IC 95 %), nombre d'événements survenus et durée médiane de survie

Les probabilités de survie estimées dans chaque groupe ont été comparées à l'aide du test du Log-rank.

Une étude des facteurs associés à la survenue d'un événement au cours du temps (décès à 36 mois ou progression à 12 mois) a été réalisée en utilisant le modèle des risques proportionnels de Cox.

L'hypothèse de proportionnalité des risques au cours du temps a été vérifiée pour chaque variable explicative.

La stratégie de modélisation pour la sélection des variables à inclure dans le modèle final a été effectuée en utilisant une procédure pas à pas descendante. Ainsi, n'ont été conservées dans le modèle final que les variables associées à un seuil inférieur ou égal à 5 %, ainsi que des variables considérées comme cliniquement pertinentes (âge et sexe).

L'analyse statistique a été réalisée après le gel de la base de données, avec le logiciel SAS® (SAS Institute, North Carolina, USA, version 9.4).

Partie III : Résultats

1. Analyse descriptive

Nous avons réalisé 2 analyses descriptives successives.

La première concerne les patients de la cohorte EREBUS, KRAS sauvage et dont la localisation de la tumeur primitive était connue (N=386). L'intérêt, était de réaliser une analyse sur un effectif plus grand, plus représentatif de la population.

La 2nde analyse concerne uniquement les patients RAS sauvage étendu et dont la localisation primitive était connue (N=248). Notre hypothèse était que cette population restreinte présentait des caractéristiques particulières, intéressantes pour la comparaison des patients ayant un CCRD à ceux avec un CCRG.

Le diagramme de flux de l'étude est représenté sur la figure 6.

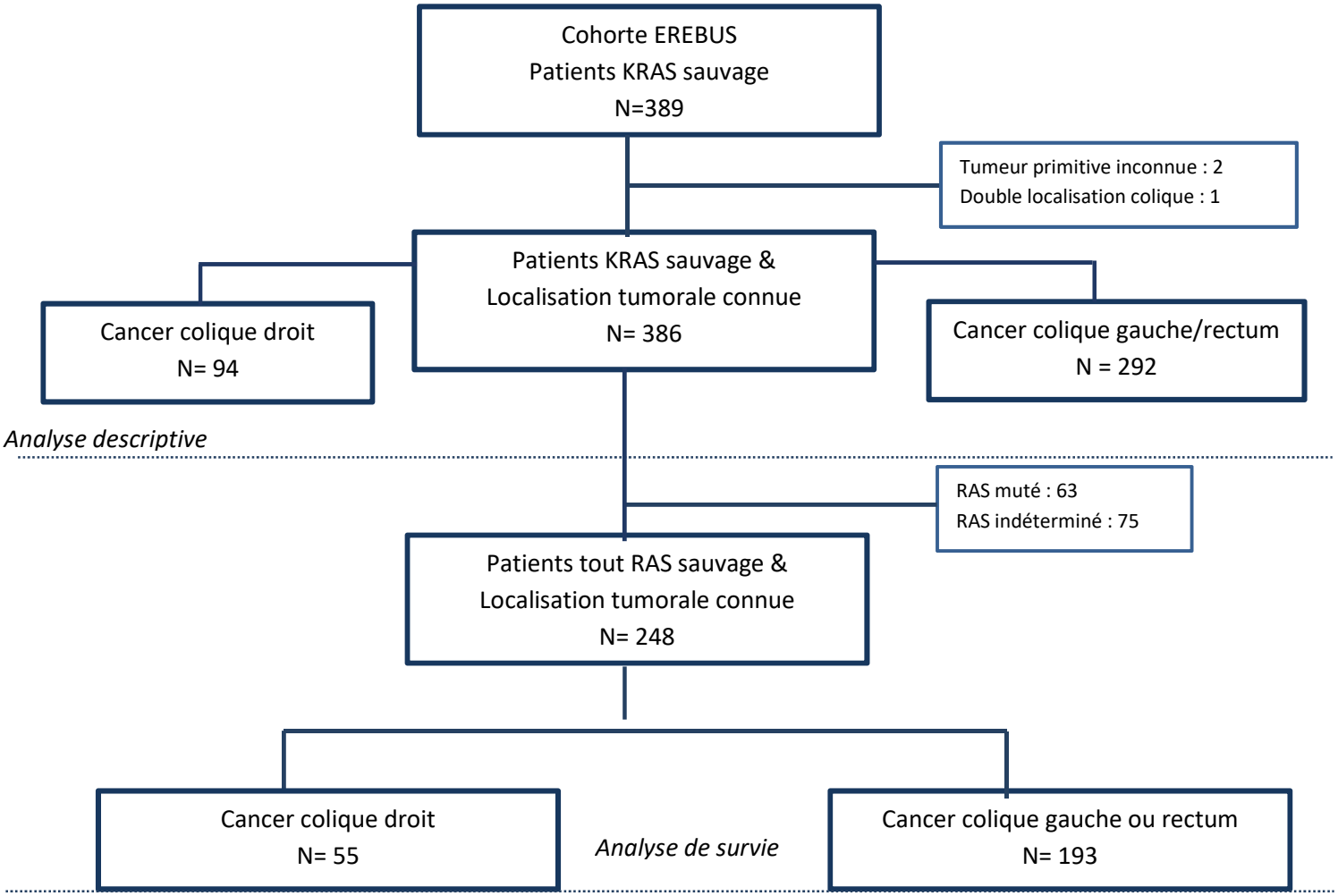


Figure 6. Diagramme de flux de l'étude

1.1. Caractéristiques de la population KRAS sauvage

La population de l'étude KRAS sauvage comprenait 386 patients, 94 (24,4 %) présentant une tumeur primitive au niveau du colon droit et 292 (75,6%) présentant une tumeur primitive au niveau du colon gauche (N= 199 soit 51,6%) ou du rectum (N= 93 soit 24%). A noter que 49,3% (144 patients) des cancers du colon gauche ou rectum se situaient au niveau du colon sigmoïde.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes colon droit et colon gauche/rectum pour l'âge, le sexe, l'IMC et le score OMS. L'âge médian était de 64 ans et le score OMS était principalement compris entre 0 et 1 (78,2%). *(Tableau 3)*

Tableau 3. Caractéristiques générales de la population KRAS sauvage

	Total, n = 386	**Colon droit, n = 94**	**Colon gauche / rectum, n = 292**	***p***
Age, ans				0,4748
Effectif	386	94	292	
Médiane	64,0	64,0	64,0	
[Min - max]	[27,0 - 88,0]	[38,0 - 88,0]	[27,0 - 87,0]	
Age				0,8719
< 65 ans	204 (52,8)	49 (52,1)	155 (53,1)	
≥ 65 ans	182 (47,2)	45 (47,9)	137 (46,9)	
Sexe				0,0643
Homme	260 (67,4)	56 (59,6)	204 (69,9)	
Femme	126 (32,6)	38 (40,4)	88 (30,1)	
Indice de Masse Corporelle				0,7106
Non renseigné	25 (6,5)	4 (4,3)	21 (7,2)	
Dénutrition	21 (5,4)	6 (6,4)	15 (5,1)	
Normal	169 (43,8)	46 (48,9)	123 (42,1)	
Surpoids	116 (30,1)	25 (26,6)	91 (31,2)	
Obésité	55 (14,3)	13 (13,8)	42 (14,4)	
Score OMS				0,1448
Non renseigné	16 (4,1)	5 (5,3)	11 (3,8)	
0 - 1	302 (78,2)	68 (72,3)	234 (80,1)	
≥ 2	68 (17,6)	21 (22,3)	47 (16,1)	

Les cancers du colon droit étaient significativement plus souvent mutés BRAF (p = 0, 041) et leurs métastases étaient significativement plus souvent extra hépatiques exclusives, notamment de localisation péritonéale (p< 0,0001). Les cancers du colon gauche ou rectum étaient plus souvent BRAF sauvage et associés à des métastases hépatiques (p=0,0135). Les métastases des CCRG étaient le plus souvent hépatiques exclusives (41,8%).

On ne notait pas de différence significative en ce qui concerne le grade de différenciation tumorale, le stade au diagnostic ou le statut RAS. *(Tableau 4)*

La seule donnée biologique différente entre les 2 groupes était le taux d'hémoglobine avant le début de traitement. Dans le groupe colon droit, 67% des patients présentait une anémie (hémoglobine anormale <10g/dL) contre seulement 48,3 % dans le groupe colon gauche/rectum (p=0,048). *(Annexe 2, Tableau V)*

Tableau 4. Caractéristiques du cancer de la population KRAS sauvage

	Total, n = 386	**Colon droit, n = 94**	**Colon gauche / rectum, n = 292**	***p***
Stade au diagnostic initial				0,4801
Non renseigné	5 (1,3)	1 (1,1)	4 (1,4)	
Stade I/II	36 (9,3)	6 (6,4)	30 (10,3)	
Stade III	47 (12,2)	13 (13,8)	34 (11,6)	
Stade IV	298 (77,2)	74 (78,7)	224 (76,7)	
Type de métastases				0,6860
Synchrones	298 (77,2)	74 (78,7)	224 (76,7)	
Métachrones	88 (22,8)	20 (21,3)	68 (23,3)	
Grade de différenciation				0,5813
Non renseigné	33 (8,5)	11 (11,7)	22 (7,5)	
Peu différencié	27 (7,0)	8 (8,5)	19 (6,5)	
Moyennement différencié	193 (50,0)	47 (50,0)	146 (50,0)	
Bien différencié	133 (34,5)	28 (29,8)	105 (36,0)	
Mutation gène RAS				0,5867
RAS indéterminé	75 (19,4)	23 (24,5)	52 (17,8)	
RAS sauvage	248 (64,2)	55 (58,5)	193 (66,1)	
RAS muté	63 (16,3)	16 (17,0)	47 (16,1)	
Mutation gène BRAF				**0,0041**
BRAF indéterminé	47 (12,2)	17 (18,1)	30 (10,3)	
BRAF sauvage	303 (78,5)	62 (66,0)	241 (82,5)	
BRAF muté	36 (9,3)	15 (16,0)	21 (7,2)	
Localisation des métastases*				
Hépatique	295 (76,4)	63 (67,0)	232 (79,5)	**0,0135**
Pulmonaire	97 (25,1)	18 (19,1)	79 (27,1)	0,1243
Péritonéale	97 (25,1)	42 (44,7)	55 (18,8)	**< 0,0001**
Ganglionnaire	98 (25,4)	24 (25,5)	74 (25,3)	0,9707
Autres	50 (13,0)	11 (11,7)	39 (13,4)	0,6779
Type de métastases				**0,0046**
Hépatiques exclusivement	145 (37,6)	23 (24,5)	122 (41,8)	
Hépatiques et extra-hépatiques	150 (38,9)	40 (42,6)	110 (37,7)	
Extra-hépatiques exclusivement	91 (23,6)	31 (33,0)	60 (20,5)	

*Plusieurs réponses possibles

1.2. Caractéristiques de la population RAS sauvage étendu

- La population RAS sauvage étendu (KRAS et NRAS sauvage) comprenait 248 patients, 55 (22,2%) avec une tumeur localisée à droite et 193 (77,8%) avec une tumeur localisée au niveau du colon gauche ou rectum. L'âge médian de la population était de 63 ans. Le score OMS était majoritairement compris entre 0 et 1 (78,2%). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'âge, le sexe , l'IMC et le score OMS. *(Tableau 5)*

Tableau 5. Caractéristiques de la population RAS sauvage étendu

	Total, n = 248	**Colon droit, n = 55**	**Colon gauche / rectum, n = 193**	**p**
Age, ans				0,1273
Effectif (manquant)	248 (0)	55 (0)	193 (0)	
Médiane	63,0	63,0	64,0	
Age				0,3473
< 65 ans	140 (56,5)	28 (50,9)	112 (58,0)	
≥ 65 ans	108 (43,5)	27 (49,1)	81 (42,0)	
Sexe				0,2230
Homme	170 (68,5)	34 (61,8)	136 (70,5)	
Femme	78 (31,5)	21 (38,2)	57 (29,5)	
Indice de Masse Corporelle				0,6131
Non renseigné	16 (6,5)	3 (5,5)	13 (6,7)	
Dénutrition	10 (4,0)	2 (3,6)	8 (4,1)	
Normal	107 (43,1)	28 (50,9)	79 (40,9)	
Surpoids	78 (31,5)	14 (25,5)	64 (33,2)	
Obésité	37 (14,9)	8 (14,5)	29 (15,0)	
Score OMS				0,1288
Non renseigné	8 (3,2)	2 (3,6)	6 (3,1)	
0 – 1	194 (78,2)	39 (70,9)	155 (80,3)	
≥ 2	46 (18,5)	14 (25,5)	32 (16,6)	

- Le taux d'hémoglobine au diagnostic était significativement différent entre les 2 groupes avec plus d'anémie chez les patients présentant un CCRD 72,7 % contre 47,7% dans le groupe colon gauche/rectum (p=0,027). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour les ASAT, ALAT, PAL et ACE. *(Tableau 6)*

Tableau 6. Analyses biologiques au diagnostic de la population RAS sauvage étendu

	Total, n = 248	**Colon droit, n = 55**	**Colon gauche / rectum, n = 193**	***p***
Résultat de l'hémoglobine				**0,0027**
Non renseigné	19 (7,7)	2 (3,6)	17 (8,8)	
Normal	97 (39,1)	13 (23,6)	84 (43,5)	
Anormal	132 (53,2)	40 (72,7)	92 (47,7)	
Résultat des ASAT				0,6471
Non renseigné	48 (19,4)	9 (16,4)	39 (20,2)	
Normal	138 (55,6)	33 (60,0)	105 (54,4)	
Anormal	62 (25,0)	13 (23,6)	49 (25,4)	
Résultat des ALAT				0,3516
Non renseigné	45 (18,1)	7 (12,7)	38 (19,7)	
Normal	164 (66,1)	41 (74,5)	123 (63,7)	
Anormal	39 (15,7)	7 (12,7)	32 (16,6)	
Résultat des PAL				0,4639
Non renseigné	56 (22,6)	9 (16,4)	47 (24,4)	
Normal	105 (42,3)	23 (41,8)	82 (42,5)	
Anormal	87 (35,1)	23 (41,8)	64 (33,2)	
Résultat de l'ACE				0,1670
Non renseigné	67 (27,0)	16 (29,1)	51 (26,4)	
Normal	45 (18,1)	13 (23,6)	32 (16,6)	
Anormal	136 (54,8)	26 (47,3)	110 (57,0)	

Le stade tumoral et le grade de différenciation étaient similaires entre les 2 groupes.
Le groupe colon droit avaient significativement plus souvent de mutation BRAF (23,6%) que le groupe colon gauche/rectum (10,4% ; p=0,0093). La localisation des métastases était significativement différente entre les 2 groupes. Il y avait significativement plus de métastases hépatiques dans le groupe colon gauche/rectum (82,9%) et plus de métastases péritonéales dans le groupe colon droit (50,9%). Les cancers du colon gauche ou rectum avaient le plus souvent des métastases hépatiques exclusives (43% vs 23,6% dans le groupe colon droit) alors que les cancers du colon droit avaient significativement plus de métastases extra-hépatiques (36,4%), que les cancers du colon gauche/rectum (17% ; p= 0,0031). *(Tableau 6)*

Tableau 6. Caractéristiques tumorales de la population RAS sauvage étendu

	Total, n = 248	**Colon droit, n = 55**	**Colon gauche / rectum, n = 193**	**p**
Stade				0,4409
Non renseigné	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	
Stade I/II	18 (7,3)	2 (3,6)	16 (8,3)	
Stade III	26 (10,5)	7 (12,7)	19 (9,8)	
Stade IV	203 (81,9)	46 (83,6)	157 (81,3)	
Grade de différenciation				0,7438
Non renseigné	18 (7,3)	6 (10,9)	12 (6,2)	
Peu différencié	19 (7,7)	5 (9,1)	14 (7,3)	
Moyennement différencié	122 (49,2)	27 (49,1)	95 (49,2)	
Bien différencié	89 (35,9)	17 (30,9)	72 (37,3)	
Mutation gène BRAF				**0,0093**
BRAF indéterminé	2 (0,8)	1 (1,8)	1 (0,5)	
BRAF sauvage	213 (85,9)	41 (74,5)	172 (89,1)	
BRAF muté	33 (13,3)	13 (23,6)	20 (10,4)	
Localisation des métastases*				
Hépatique	195 (78,6)	35 (63,6)	160 (82,9)	**0,0021**
Pulmonaire	60 (24,2)	8 (14,5)	52 (26,9)	0,0582
Péritonéale	57 (23,0)	28 (50,9)	29 (15,0)	**<0,0001**
Ganglionnaire	67 (27,0)	16 (29,1)	51 (26,4)	0,6945
Autres	35 (14,1)	7 (12,7)	28 (14,5)	0,7379
Type de métastases				**0,0031**
Hépatiques exclusivement	96 (38,7)	13 (23,6)	83 (43,0)	
Hépatiques et extra-hépatiques	99 (39,9)	22 (40,0)	77 (39,9)	
Extra-hépatiques exclusivement	53 (21,4)	20 (36,4)	33 (17,1)	

* Plusieurs réponses possibles

1.3. Traitements

Le type de chimiothérapie conventionnelle administrée en association au Cétuximab était similaire entre les 2 groupes. Les patients recevaient en moyenne 11 cycles de Cétuximab. Les patients du groupe colon gauche/rectum ont eu dans 79,3% des cas au moins une réduction de dose pendant le traitement contre seulement 63,6% des cas dans le groupe colon droit. Le groupe colon gauche comptait significativement plus de patients ayant reçu une 2nde ligne de traitement par rapport au groupe colon droit (63,7 % vs 45,5% respectivement ; p=0,0148). Il n'y avait pas de différence significative entre le type de protocole administré en 2nde ligne de traitement. *(Tableau 7)*

Tableau 7. Caractéristiques du traitement de la population RAS sauvage étendu

	Total, n = 248	**Colon droit, n = 55**	**Colon gauche / rectum, n = 193**	***p***
Chimiothérapie conventionnelle associée au cétuximab				0,1176
A base d'oxaliplatine	98 (39,5)	19 (34,6)	79 (40,9)	
A base d'irinotecan	130 (52,4)	31 (56,4)	99 (51,3)	
A base d'oxaliplatine + irinotecan	7 (2,8)	0 (0,0)	7 (3,6)	
A base de fluoropyrimidine seule	10 (4,0)	5 (9,1)	5 (2,6)	
Pas de chimiothérapie associée	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,6)	
Nombre de cycles de traitement				0,5885
Effectif (manquant)	248 (0)	55 (0)	193 (0)	
Médiane	11,5	10,0	12,0	
Moyenne	11,0	10,5	11,1	
Au moins une réduction de dose pendant le traitement				**0,0169**
Non	60 (24,2)	20 (36,4)	40 (20,7)	
Oui	188 (75,8)	35 (63,6)	153 (79,3)	
Présence d'une 2nde ligne de traitement				**0,0148**
Non	100 (40,3)	30 (54,5)	70 (36,3)	
Oui	148 (59,7)	25 (45,5)	123 (63,7)	
Protocole administré pendant la 2nde ligne de traitement*				0,9582
A base de bévacizumab	58 (39,2)	11 (44,0)	47 (38,2)	
A base de cétuximab	46 (31,1)	7 (28,0)	39 (31,7)	
A base de panitumumab	21 (14,2)	3 (12,0)	18 (14,6)	
Chimiothérapie conventionnelle seule	19 (12,8)	4 (16,0)	15 (12,2)	
Autre	3 (2,0)	0 (0,0)	3 (2,4)	

*Parmi les patients ayant eu une 2nde ligne de traitement

En ce qui concerne la tolérance du traitement, 57,3% de la population étudiée ont présenté au moins un évènement indésirable de grades 3 ou 4, principalement d'origine hématologique (24,2 %), digestive (16,1%) et cutanée (14,9%). On n'observait pas de différence entre les 2 groupes pour la survenue d'évènements indésirables. *(Annexe 2, Tableau VI)*

2. Analyse de survie

Pour l'analyse de survie la cohorte était restreinte aux patients avec statut RAS sauvage étendu (N=248).

2.1. Critère de jugement principal

La médiane de survie globale était de 26,3 mois [IC 95% 22,7-30,2]. La médiane de survie était significativement plus courte dans le groupe colon droit que dans le groupe colon gauche/rectum (15,7 mois contre 29,1 mois respectivement, p=0,0007). *(Tableau 8 et Figure 7)*.
A 36 mois, 43,4% des patients étaient vivants dans le groupe colon gauche/rectum, contre seulement 22,7% dans le groupe colon droit.

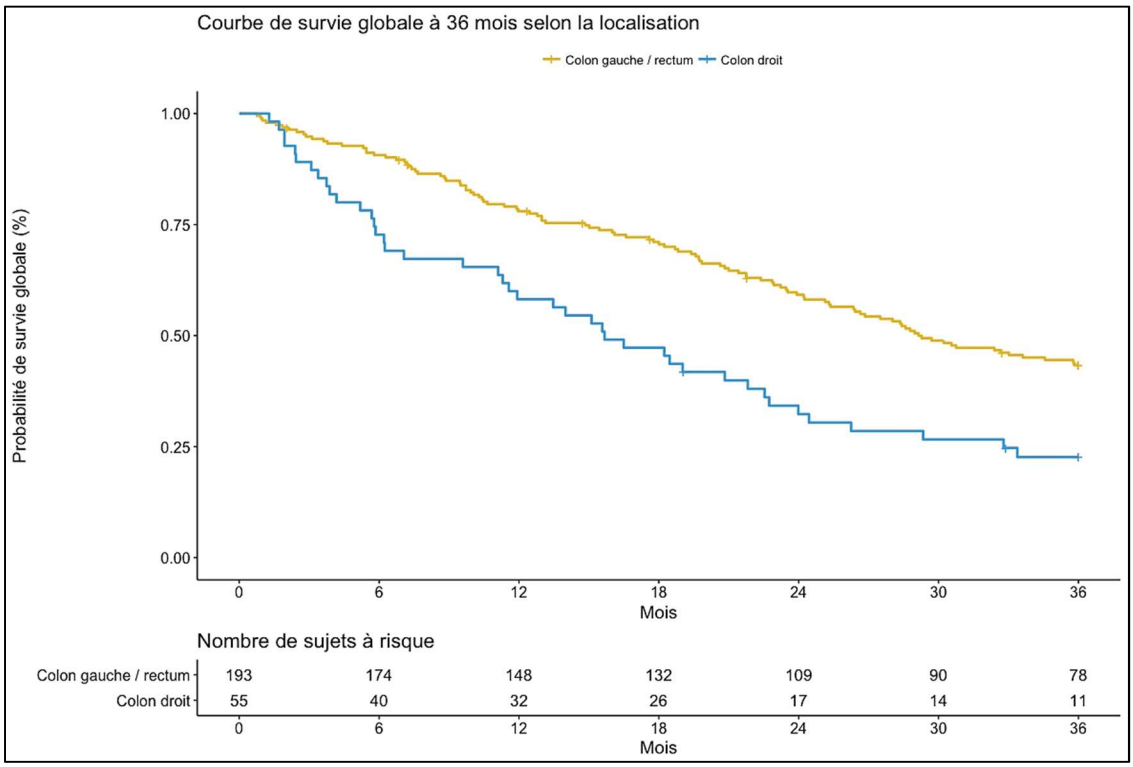


Figure 7. Courbes de survie globale à 36 mois selon la localisation tumorale

Tableau 8. Résultats de Kaplan-Meier, survie globale à 36 mois

	Total, n = 248	**Colon droit, n = 55**	**Colon gauche / rectum, n = 193**	***p (test du logrank)***
Survie globale				
Probabilité de survie à 36 mois, % [95% CI]	38,8 [32,6 - 44,9]	22,7 [12,6 - 34,6]	43,4 [36,2 - 50,4]	**0,0007**
Médiane de survie, en mois [95% CI]	26,3 [22,7 - 30,2]	15,7 [11,1 - 22,5]	29,1 [25,3 - NA]	**0,0007**

NA : non atteint

2.2. Critères de jugement secondaires

❖ Survie sans progression à 12 mois

La médiane de survie sans progression était de 9.7 mois. Elle était plus courte de 2 mois chez les patients atteints de cancer du colon droit comparé aux patients avec un cancer du colon gauche ou rectum (8,1 mois contre 10,1 mois respectivement), sans différence statistiquement significative (p= 0,0923).

(*Figure 8 et Tableau 9)*

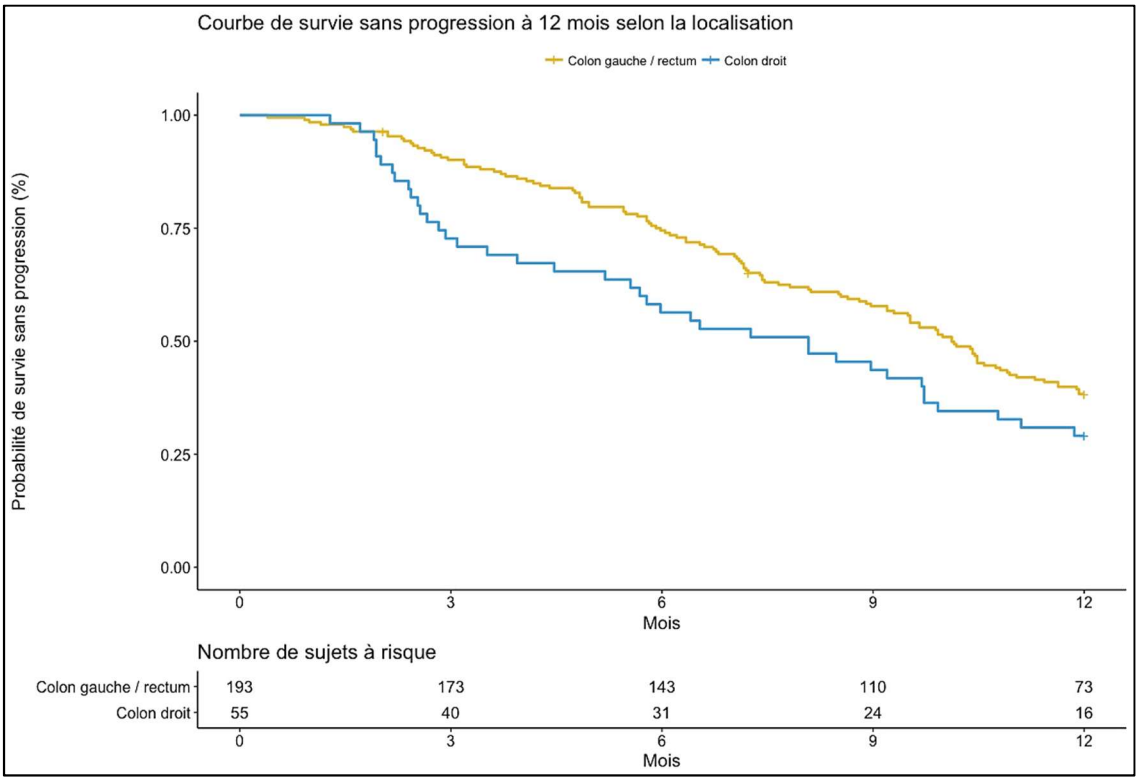


Figure 8. Courbes de survie sans progression à 12 mois selon la localisation tumorale

Tableau 9. Résultats de Kaplan-Meier, survie sans progression à 12 mois

	Total, n = 248	**Colon droit, n = 55**	**Colon gauche / rectum, n = 193**	***p (test du logrank)***
Survie sans progression				
Probabilité de survie à 12 mois, % [95% CI]	36,3 [30,3 - 42,3]	29,1 [17,8 - 41,36]	38,3 [31,5 - 45,2]	0,0923
Médiane de survie, en mois [95% CI]	9,7 [8,6 - 10,5]	8,1 [5,2 - 9,7]	10,1 [9,2 - 10,9]	0,0923

NA : non atteint

❖ Taux de réponse globale à 24 mois

A 24 mois, 57,7% des patients de l'étude ont obtenu une réponse globale. Les patients du groupe colon gauche/rectum avaient un taux de réponse globale significativement plus élevé que le groupe avec un cancer du colon droit (66,8 % colon gauche/rectum contre 25,5% colon droit, p<0,0001).*(Tableau 10)*

❖ Taux de résection globale des métastases

Au total, 31,1% des patients bénéficiait d'une résection des métastases dont 89,6% de résection complète. Dans le groupe colon gauche ou rectum le taux de résection globale était significativement plus élevé que dans le groupe colon droit (35,8% contre 14,6% respectivement, p=0,0027).
Parmi les patients opérés, le taux de résection complète et le site de métastases réséquées n'était pas significativement différents entre les 2 groupes. Les métastases réséquées étaient préférentiellement hépatiques (71,4%). *(Tableau 10)*
Le délai moyen entre l'initiation du Cétuximab et la première chirurgie des métastases était de 6,1 mois dans la population totale, sans différence significative entre les deux groupes.

Tableau 10. Critères de jugement principal et secondaires

	Total, n = 248	**Colon droit, n = 55**	**Colon gauche / rectum, n = 193**	***p***
Décès à 36 mois				**0,0042**
Non	100 (40,3)	13 (23,6)	87 (45,1)	
Oui	148 (59,7)	42 (76,4)	106 (54,9)	
Progression à 12 mois				0,1848
Non	91 (36,7)	16 (29,1)	75 (38,9)	
Oui	157 (63,3)	39 (70,9)	118 (61,1)	
Taux de réponse globale à 24 mois				**< 0,0001**
Non renseigné	3 (1,2)	2 (3,6)	1 (0,5)	
Non	102 (41,1)	39 (70,9)	63 (32,6)	
Oui	143 (57,7)	14 (25,5)	129 (66,8)	
Taux de résection global secondaire des métastases				**0,0027**
Non	171 (69,0)	47 (85,5)	124 (64,3)	
Oui	77 (31,1)	8 (14,6)	69 (35,8)	
Au moins une résection complète des métastases (R0, R1 ou RC RFq)*				1
Non renseigné	4 (5,2)	1 (12,5)	3 (4,3)	
Non	4 (5,2)	0 (0,0)	4 (5,8)	
Oui	69 (89,6)	7 (87,5)	62 (89,9)	
Site des métastases réséquées*				
Foie	55 (71,4)	4 (50,0)	51 (73,9)	0,2150
Péritoine	6 (7,8)	2 (25,0)	4 (5,8)	0,1152
Poumon	10 (13,0)	1 (12,5)	9 (13,0)	1
Autre	6 (7,8)	1 (12,5)	5 (7,3)	0,4944

* Parmi les patients ayant eu au moins une résection des métastases

2.3. Facteurs pronostiques

En analyse univariée, les facteurs associés à une moins bonne survie globale à 36 mois *(Tableau 11)* et survie sans progression à 12 mois *(Annexe 2, Tableau VII)* étaient similaires.
Les facteurs de mauvais pronostics étaient : un score OMS ≥ 2, une anémie, la localisation tumorale droite (RR= 1,95 ; p=0,0003), une tumeur peu différenciée, la mutation BRAF, des métastases de localisation hépatique non exclusive ou de localisation extra hépatique exclusivement et l'absence de chirurgie des métastases. En ce qui concerne la survie globale, d'autres facteurs étaient associés comme l'absence de chirurgie du cancer primitif et les PAL anormales.

En analyse multivariée, un score OMS ≥2 (RR = 2,76), une anémie (RR = 1,91), une tumeur peu différenciée (RR= 3,5), la mutation BRAF (RR= 3,43), l'absence de chirurgie des métastases (RR= 4,17) et une seconde ligne de traitement (RR = 1,61) étaient associées à une moins bonne survie globale à 36 mois. *(Tableau 12)*

En analyse multivariée, la localisation de la tumeur primitive n'était pas associée de manière statistiquement significative avec la survenue du décès à 36 mois.

Tableau 11. Facteurs associés à la survenue du décès à 36 mois après l'initiation de la première ligne de traitement (modèle de Cox) : analyse univariée

	Total N = 248	Patients vivants n = 100	Patients décédés n = 148	Décédés vs vivants RR [IC 95 %]	*p*
Sexe					0,5920
Homme	170 (68,5)	67 (67,0)	103 (69,6)	1	
Femme	78 (31,5)	33 (33,0)	45 (30,4)	0,91 [0,64 - 1,29]	
Age					0,9907
< 65 ans	140 (56,5)	56 (56,0)	84 (56,8)	1	
≥ 65 ans	108 (43,5)	44 (44,0)	64 (43,2)	1,0 [0,72 - 1,39]	
Score OMS					
Non renseigné	8 (3,2)	6 (6,0)	2 (1,4)		**< 0,0001**
0 - 1	194 (78,2)	90 (90,0)	104 (70,3)	1	
≥ 2	46 (18,5)	4 (4,0)	42 (28,4)	3,64 [2,52 - 5,24]	
IMC					0,1886
Non renseigné	16 (6,5)	8 (8,0)	8 (5,4)		
Normal - dénutrition	117 (47,2)	45 (45,0)	72 (48,6)	1	
Surpoids - obésité	115 (46,4)	47 (47,0)	68 (45,9)	0,80 [0,57 - 1,12]	
Résultat de l'hémoglobine					**< 0,0001**
Non renseigné	19 (7,7)	4 (4,0)	15 (10,1)		
Normal	97 (39,1)	56 (56,0)	41 (27,7)	1	
Anormal	132 (53,2)	40 (40,0)	92 (62,2)	2,38 [1,64 - 3,44]	
Résultat des PAL*					**0,0011**
Non renseigné	56 (22,6)	24 (24,0)	32 (21,6)		
Normal	105 (42,3)	51 (51,0)	54 (36,5)	1	
Anormal	87 (35,1)	25 (25,0)	62 (41,9)	1,83 [1,28 - 2,65]	
Localisation du cancer primitif					**0,0003**
Colon gauche/Rectum	193 (77,8)	87 (87,0)	106 (71,6)	1	
Colon droit	55 (22,2)	13 (13,0)	42 (28,4)	1,95 [1,36 - 2,79]	
Type de métastases					0,7464
Synchrones	203 (81,9)	81 (81,0)	122 (82,4)	1	
Métachrones	45 (18,1)	19 (19,0)	26 (17,6)	0,93 [0,61 - 1,42]	
Grade de différenciation					**< 0,0001**
Non renseigné	18 (7,3)	5 (5,0)	13 (8,8)		
Peu différencié	19 (7,7)	2 (2,0)	17 (11,5)	1	
Moyennement différencié	122 (49,2)	55 (55,0)	67 (45,3)	0,30 [0,17 - 0,51]	
Bien différencié	89 (35,9)	38 (38,0)	51 (34,5)	0,31 [0,18 - 0,54]	
Mutation gène BRAF					**< 0,0001**
BRAF indéterminé	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,4)		
BRAF sauvage	213 (85,9)	95 (95,0)	118 (79,7)	1	
BRAF muté	33 (13,3)	5 (5,0)	28 (18,9)	3,50 [2,30 - 5,35]	
Type de métastases					**0,0030**
Hépatiques exclusivement	96 (38,7)	52 (52,0)	44 (29,7)	1	
Métastases hépatiques et non hépatiques	99 (39,9)	34 (34,0)	65 (43,9)	1,66 [1,13 - 2,44]	
Métastases hépatiques non exclusives	53 (21,4)	14 (14,0)	39 (26,4)	2,05 [1,33 - 3,17]	
Nombre de sites métastatiques					0,2271
1	132 (53,2)	63 (63,0)	69 (46,6)	1	
2	77 (31,0)	29 (29,0)	48 (32,4)	1,17 [0,81 - 1,67]	
≥3	39 (15,7)	8 (8,0)	31 (20,9)	1,52 [0,93 - 2,48]	
Chirurgie du cancer primitif					**0,0049**
Pas de chirurgie				1	
Chirurgie avant initiation				0,62 [0,44 - 0,87]	
Chirurgie après initiation				0,46 [0,24 - 0,85]	
Chirurgie des métastases	**Effectifs dynamiques au cours du temps**				**< 0,0001**
Pas de chirurgie				1	
Chirurgie				0,25 [0,16 - 0,41]	
2ème ligne de traitement					**< 0,0001**
Pas de 2ème ligne				1	
2ème ligne				2,68 [1,83 - 3,94]	

* Entre 10 % et 50 % de données manquantes : imputation des données manquantes

Tableau 12. Facteurs associés à la survenue du décès à 36 mois après l'initiation de la première ligne de traitement (modèle de Cox) : analyse multivariée

	Décédés vs vivants, RR [IC 95 %]*	***p***
Sexe		0,1526
Homme	1	
Femme	1,31 [0,89 - 1,94]	
Age		0,1738
< 65 ans	1	
≥ 65 ans	0,76 [0,53 - 1,10]	
Score OMS		**< 0,0001**
0 - 1	1	
≥ 2	2,76 [1,79 - 4,25]	
Grade de différenciation		**0,0002**
Peu différencié	1	
Moyennement différencié	0,28 [0,15 - 0,52]	
Bien différencié	0,30 [0,16 - 0,56]	
Mutation gène BRAF		**< 0,0001**
BRAF sauvage	1	
BRAF muté	3,43 [2,14 - 5,49]	
Résultat de l'hémoglobine		**0,0046**
Normal	1	
Anormal	1,91 [1,22 - 2,99]	
Chirurgie des métastases		**0,0005**
Pas de chirurgie	1	
Chirurgie	0,24 [0,11 - 0,54]	
Deuxième ligne de traitement		**0,0349**
Pas de deuxième ligne	1	
Deuxième ligne	1,61 [1,03 - 2,50]	
Chirurgie du cancer primitif**		0,2777
Pas de chirurgie	1	
Chirurgie avant initiation	0,97 [0,66 - 1,42]	
Chirurgie après initiation	2,20 [0,77 - 6,30]	

* N = 206 patients : 124 décès et 82 vivants,
** variable gardée dans le modèle car faisait varier le RR de la chirurgie des métastases de 40 %

2.4. Impact de la latéralité selon la résection des métastases

Nous avons analysé les sous-groupes de patients en fonction de la localisation tumorale et de la résection des métastases. Les patients présentant un cancer colique localisé à gauche ou au rectum et ayant bénéficié d'une résection chirurgicale des métastases obtenaient une probabilité de survie globale à 36 mois statistiquement supérieure aux 2 groupes de patients non opérés (73,3 % ; p<0,0001), la différence de survie avec les patients ayant un CCRD et des métastases réséquées n'était pas significative.
Ceux ayant un cancer du colon droit et des métastases non réséquées avaient le plus mauvais pronostic avec une médiane de survie globale de 13,5 mois. Les meilleures survies sans progression étaient observées chez les patients réséqués atteignant 13 mois. *(Tableau 13)*

Tableau 13. Survies selon latéralité et résection des métastases (résultats de Kaplan-Meier)

	Colon droit		**Colon gauche/rectum**		
	Métastases réséquées, n = 8	**Métastases non réséquées, n = 47**	**Métastases réséquées, n = 69**	**Métastases non réséquées, n = 124**	**p (test du logrank)**
Survie globale					
Probabilité de survie à 36 mois, %	62,5 [22,9 - 86,1]	15,6 [6,8 - 27,7]	73,3 [61,0 - 82,3]	26,4 [18,8 - 34,6]	**< 0,0001**
Médiane de survie, mois	NA [18,5 - NA]	13,5 [6,2 - 18,2]	NA [NA - NA]	21,4 [17,8 - 26,3]	**< 0,0001**
Survie sans progression					
Probabilité de survie à 12 mois, %	75,0 [31,5 - 93,1]	21,3 [11,0 - 33,8]	58,0 [45,5 - 68,6]	27,3 [19,7 - 35,4]	**< 0,0001**
Médiane de survie, mois	13,5 [8,1 - NA]	6,0 [3,5 - 9,0]	13,6 [11,4 - NA]	8,5 [6,8 - 9,9]	**< 0,0001**

[IC 95%] ; NA : non atteint

A 36 mois, plus de 50% des patients étaient vivants s'ils avaient bénéficié d'une résection des métastases quelle que soit la localisation tumorale. *(Figure 9)*

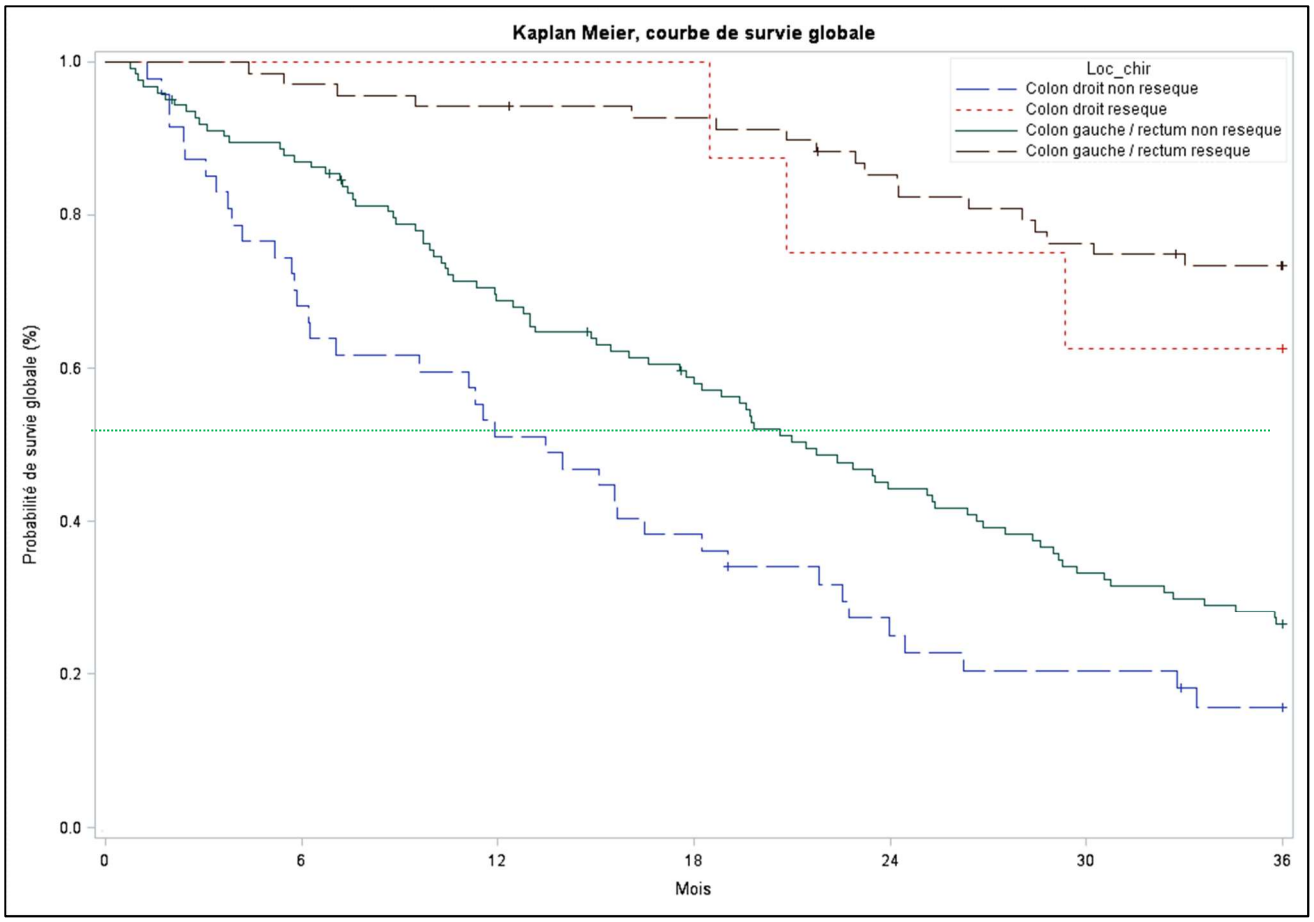


Figure 9. Courbes de survie globale selon la localisation et la résection des métastases

Médiane de survie

Il faut noter que les patients ayant bénéficié d'une résection avaient dans plus de 60% des cas moins de 65 ans, quelle que soit la latéralité de la tumeur primitive. De plus, chez les patients réséqués, seulement 1 patient dans le groupe colon droit et 2 patients dans le groupe colon gauche/rectum avaient un score OMS≥2. Enfin, les groupes ayant bénéficié d'une résection des métastases étaient composé de seulement 2 patients ayant une mutation BRAF (1 dans le groupe colon droit, 1 dans le groupe colon gauche/rectum).

En ce qui concerne les localisations des métastases, il y avait une différence entre ceux réséqués et ceux non réséqués. Parmi les patients ayant un cancer colique gauche, les patients réséqués avaient des métastases préférentiellement de localisation exclusivement hépatique (62,3%) par rapport à ceux non réséqués comptant seulement (32,3%) de métastases hépatiques exclusives. Parmi les patients atteints de CCRD, les métastases étaient moins souvent de type péritonéal chez les patients réséqués (37,5%) que chez les patients non réséqués (53,2%). Les métastases réséquées étaient majoritairement hépatiques (50% pour les CCRD et 73,9% pour les CCRG) quelle que soit la latéralité de la tumeur primitive. *(Tableau 14)*

Les différences de caractéristiques entre ces 4 sous-groupes n'étaient pas significativement prouvées principalement en raison de trop faibles effectifs.

Tableau 14 – Caractéristiques de la population selon la latéralité et la résection des métastases

	Colon droit		Colon gauche/rectum	
	Métastases réséquées, n = 8	**Métastases non réséquées, n = 47**	**Métastases réséquées, n = 69**	**Métastases non réséquées, n = 124**
Age, ans				
Effectif (manquant)	8 (0)	47 (0)	69 (0)	(0)
Médiane	62,0	65,0	62,0	64,0
Moyenne	64,5	65,3	60,7	63,8
Age				
< 65 ans	5 (62,5)	23 (48,9)	46 (66,7)	66 (53,2)
≥ 65 ans	3 (37,5)	24 (51,1)	23 (33,3)	58 (46,8)
Sexe				
Homme	6 (75,0)	28 (59,6)	46 (66,7)	90 (72,6)
Femme	2 (25,0)	19 (40,4)	23 (33,3)	34 (27,4)
Indice de Masse Corporelle				
Non renseigné	0 (0,0)	3 (6,4)	7 (10,1)	6 (4,8)
Dénutrition	0 (0,0)	2 (4,3)	4 (5,8)	4 (3,2)
Normal	3 (37,5)	25 (53,2)	29 (42,0)	50 (40,3)
Surpoids	5 (62,5)	9 (19,1)	22 (31,9)	42 (33,9)
Obésité	0 (0,0)	8 (17,0)	7 (10,1)	22 (17,7)
Score OMS				
Non renseigné	0 (0,0)	2 (4,3)	4 (5,8)	2 (1,6)
0 - 1	7 (87,5)	32 (68,1)	63 (91,3)	92 (74,2)
≥ 2	1 (12,5)	13 (27,7)	2 (2,9)	30 (24,2)
Stade				
Non renseigné	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Stade I/II	1 (12,5)	1 (2,1)	9 (13,0)	7 (5,6)
Stade III	1 (12,5)	6 (12,8)	3 (4,3)	16 (12,9)
Stade IV	6 (75,0)	40 (85,1)	57 (82,6)	100 (80,6)
Grade de différenciation				
Non renseigné	0 (0,0)	6 (12,8)	3 (4,3)	9 (7,3)
Peu différencié	0 (0,0)	5 (10,6)	3 (4,3)	11 (8,9)
Moyennement différencié	6 (75,0)	21 (44,7)	38 (55,1)	57 (46,0)
Bien différencié	2 (25,0)	15 (31,9)	25 (36,2)	47 (37,9)
Mutation gène BRAF				
BRAF indéterminé	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (0,8)
BRAF sauvage	7 (87,5)	34 (72,3)	68 (98,6)	104 (83,9)
BRAF muté	1 (12,5)	12 (25,5)	1 (1,4)	19 (15,3)
Localisation des métastases*				
Hépatique	6 (75,0)	29 (61,7)	62 (89,9)	98 (79,0)
Pulmonaire	1 (12,5)	7 (14,9)	11 (15,9)	41 (33,1)
Péritonéale	3 (37,5)	25 (53,2)	7 (10,1)	22 (17,7)
Ganglionnaire	2 (25,0)	14 (29,8)	10 (14,5)	41 (33,1)
Autres	0 (0,0)	7 (14,9)	4 (5,8)	24 (19,4)
Site des métastases réséquées**				
Foie	4 (50,0)	0 (0,0)	51 (73,9)	0 (0,0)
Péritoine	2 (25,0)	0 (0,0)	4 (5,8)	0 (0,0)
Poumon	1 (12,5)	0 (0,0)	9 (13,0)	0 (0,0)
Autre	1 (12,5)	0 (0,0)	5 (7,3)	0 (0,0)
Type de métastases				
Hépatiques exclusivement	2 (25,0)	11 (23,4)	43 (62,3)	40 (32,3)
Hépatiques et extra-hépatiques	4 (50,0)	18 (38,3)	19 (27,5)	58 (46,8)
Extra-hépatiques exclusivement	2 (25,0)	18 (38,3)	7 (10,1)	26 (21,0)

* Plusieurs réponses possibles

** Chez les patients ayant eu au moins une résection de métastases, plusieurs réponses possibles par patient

2.5. Impact de la latéralité selon le statut BRAF

Nous avons différencié les patients selon leur localisation tumorale et la présence ou non de la mutation BRAF. Nous avons observé que la courbe de survie du groupe de patients ayant une tumeur colique gauche/BRAF sauvage se détachait nettement *(Figure 10),* ce groupe avait une survie globale médiane significativement meilleure comparée aux 3 autres groupes, atteignant 33,6 mois (p<0,0001). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes droit/BRAFm, droit/BRAFs et gauche/BRAFm. *(Tableau 15)*

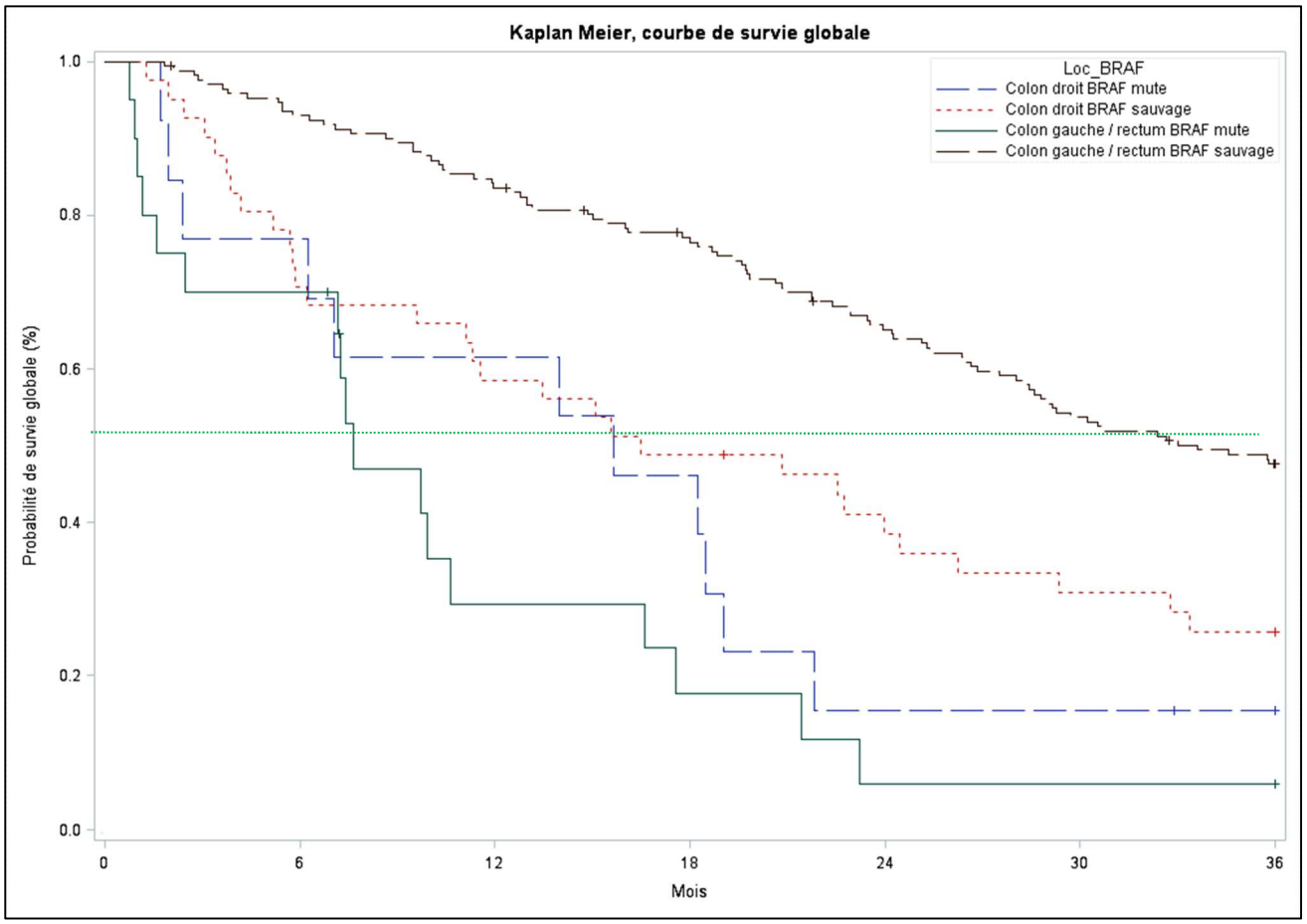


Figure 10. Courbes de survie globale selon la localisation et le statut BRAF

Médiane de survie

Les patients ayant une tumeur colique droite de statut BRAF sauvage obtenaient une survie sensiblement proche des patients BRAF muté jusqu'à 18 mois *(Figure 10).* La médiane de survie globale chez les patients atteints de CCRD était de 16,5 mois chez les patients RAS sauvage et 15,7 mois chez les patients BRAF muté. *(Tableau 15)*

Enfin, les patients ayant une mutation BRAF présentaient une moins bonne survie quelle que soit la localisation tumorale avec une survie globale paradoxalement significativement meilleure dans le groupe colon droit par rapport au groupe colon gauche/rectum (15,7 mois vs 7,7 mois p<0,0001).

Des résultats similaires ont été retrouvés pour la survie sans progression. *(Tableau 15)*

Tableau 15. Survies selon latéralité et mutation BRAF (résultats de Kaplan-Meier)

	Colon droit BRAF sauvage, n = 41	**Colon droit BRAF muté, n = 13**	**Colon gauche/rectum BRAF sauvage, n = 172**	**Colon gauche/rectum BRAF muté, n = 20**	***p (test du logrank)***
Survie globale					
Probabilité de survie à 36 mois, %	25,7 [13,4 - 39,8]	15,4 [2,3 - 38,8]	47,6 [39,9 - 54,9]	5,9 [0,4 - 23,4]	-
Médiane de survie, mois	16,5 [9,6 - 26,3]	15,7 [2,4 - 19,0]	33,6 [28,4 - NA]	7,7 [1,6 - 16,6]	**< 0,0001**
Survie sans progression					
Probabilité de survie à 12 mois, %	34,1 [20,3 - 48,5]	15,4 [2,5 - 38,8]	41,5 [34,1 - 48,8]	13,3 [2,6 - 32,7]	-
Médiane de survie, mois	7,3 [4,5 - 11,1]	8,1 [1,9 - 9,7]	10,5 [9,9 - 11,9]	5,2 [1,5 - 6,8]	**0,0012**

NA : non atteint

En ce qui concerne les caractéristiques des patients avec une mutation BRAF, il s'agit de tumeurs plus souvent peu différenciées que les tumeurs BRAF sauvage (15 à 23% dans les groupes BRAF muté contre 4,9 à 6,4 % dans les groupes BRAF sauvage). Les cancers BRAF muté étaient plus souvent au stade IV dès le diagnostic initial (85 à 100%) comparés aux cancers sans mutation BRAF (78 à 80,8%). De plus, on observait un taux de résection secondaire des métastases inférieur chez les patients BRAF muté (5 à 7,7%) par rapport aux cancers sans mutation BRAF. Le groupe présentant le taux le plus important de résection secondaire des métastases était le groupe CCRG/BRAF sauvage (39,5%). *(Tableau 16)*

Les différences n'étaient cependant pas statistiquement significatives en raison du faible effectif de chaque sous-groupe.

Tableau 16. Caractéristiques de la population selon la latéralité et la mutation BRAF

	Colon droit		Colon gauche/rectum	
	BRAF sauvage, n = 41	**BRAF muté, n = 13**	**BRAF sauvage, n = 172**	**BRAF muté, n = 20**
Age, ans				
Effectif (manquant)	41 (0)	13 (0)	172 (0)	20 (0)
Médiane	65,0	64,0	63,0	64,0
Moyenne	64,2	68,4	62,6	63,4
Age				
< 65 ans	20 (48,8)	7 (53,8)	99 (57,6)	12 (60,0)
≥ 65 ans	21 (51,2)	6 (46,2)	73 (42,4)	8 (40,0)
Sexe				
Homme	26 (63,4)	7 (53,8)	121 (70,3)	14 (70,0)
Femme	15 (36,6)	6 (46,2)	51 (29,7)	6 (30,0)
Indice de Masse Corporelle				
Non renseigné	3 (7,3)	0 (0,0)	13 (7,6)	0 (0,0)
Dénutrition	1 (2,4)	1 (7,7)	6 (3,5)	2 (10,0)
Normal	17 (41,5)	10 (76,9)	71 (41,3)	8 (40,0)
Surpoids	13 (31,7)	1 (7,7)	57 (33,1)	6 (30,0)
Obésité	7 (17,1)	1 (7,7)	25 (14,5)	4 (20,0)
Score OMS				
Non renseigné	2 (4,9)	0 (0,0)	6 (3,5)	0 (0,0)
0 - 1	29 (70,7)	10 (76,9)	139 (80,8)	15 (75,0)
≥ 2	10 (24,4)	3 (23,1)	27 (15,7)	5 (25,0)
Stade				
Non renseigné	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Stade I/II	2 (4,9)	0 (0,0)	14 (8,1)	2 (10,0)
Stade III	7 (17,1)	0 (0,0)	18 (10,5)	1 (5,0)
Stade IV	32 (78,0)	13 (100,0)	139 (80,8)	17 (85,0)
Grade de différenciation				
Non renseigné	3 (7,3)	3 (23,1)	12 (7,0)	0 (0,0)
Peu différencié	2 (4,9)	3 (23,1)	11 (6,4)	3 (15,0)
Moyennement différencié	22 (53,7)	4 (30,8)	83 (48,3)	11 (55,0)
Bien différencié	14 (34,1)	3 (23,1)	66 (38,4)	6 (30,0)
Localisation des métastases*				
Hépatique	26 (63,4)	8 (61,5)	145 (84,3)	14 (70,0)
Pulmonaire	7 (17,1)	0 (0,0)	46 (26,7)	6 (30,0)
Péritonéale	22 (53,7)	6 (46,2)	24 (14,0)	5 (25,0)
Ganglionnaire	10 (24,4)	5 (38,5)	44 (25,6)	6 (30,0)
Autres	6 (14,6)	1 (7,7)	22 (12,8)	5 (25,0)
Type de métastases				
Hépatiques exclusivement	9 (22,0)	4 (30,8)	76 (44,2)	7 (35,0)
Hépatiques et extra-hépatiques	17 (41,5)	4 (30,8)	69 (40,1)	7 (35,0)
Extra-hépatiques exclusivement	15 (36,6)	5 (38,5)	27 (15,7)	6 (30,0)
Taux de résection global secondaire des métastases				
Non	34 (82,9)	12 (92,3)	104 (60,5)	19 (95,0)
Oui	7 (17,1)	1 (7,7)	68 (39,5)	1 (5,0)
Site des métastases réséquées**				
Foie	3 (42,9)	1 (100,0)	50 (73,5)	1 (100,0)
Péritoine	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (5,9)	0 (0,0)
Poumon	1 (14,3)	0 (0,0)	9 (13,2)	0 (0,0)
Autre	1 (14,3)	0 (0,0)	5 (7,4)	0 (0,0)

* Plusieurs réponses possibles

** Chez les patients ayant eu au moins une résection de métastases, plusieurs réponses possibles par patient

Partie IV : Discussion

Dans notre étude portant sur des patients atteints de CCRm traités en 1ère ligne métastatique par Cétuximab, nous observons que les CCRG comparés aux CCRD obtiennent une survie globale significativement prolongée de 13,4 mois (médiane de survie 29,1 mois vs 15,7 mois respectivement ; p=0,0007), un meilleur taux de réponse à 24 mois (66,8% vs 25,5%, p<0,0001) et un taux de résection secondaire des métastases plus élevé (35,8% vs 14,6%, p=0,0027). Néanmoins, en analyse multivariée la latéralité de la tumeur primitive ne ressort pas comme facteur pronostique indépendant.
Quels sont les éléments explicatifs de cette discordance avec les données antérieures de la littérature ?

1. Originalités et limites de l'étude

1.1. Etude EREBUS

L'étude EREBUS [90] est l'une des premières études de cohorte évaluant en situation réelle de soins, l'efficacité du Cétuximab en 1ère ligne métastatique sur la résection secondaire des métastases chez des patients atteints de CCRm KRAS sauvage.

Sa population est représentative de la population générale puisqu'elle porte sur des patients traités dans tout type de centre (65 centres experts ou non), de la France entière et inclus de manière consécutive et exhaustive à partir des registres de pharmacies hospitalières. De ce fait, les patients inclus présentaient des métastases de localisations multiples et pas seulement hépatiques exclusives contrairement aux essais pivots.

Les survies observées sont proches de celles retrouvées dans la littérature : supérieure à 36 mois chez les patients réséqués et 16.8 mois pour les patients n'ayant pas eu de résection secondaire. Dans CELIM [93], la survie atteignait 51 mois chez les patients réséqués de métastases hépatiques exclusives et 21 mois chez les patients non opérés. De la même manière, le taux de résection des métastases chez les patients présentant des métastases hépatiques exclusives était similaire entre ces 2 études : 41% dans l'étude EREBUS, 46% dans CELIM. Ces résultats ont donc permis de confirmer l'efficacité du Cétuximab utilisé par les médecins de centres français en vie réelle.

1.2. Notre étude

Notre étude visait à étudier l'impact de la latéralité de la tumeur primitive dans la cohorte EREBUS limitée aux patients RAS sauvage étendu. Nos résultats confortent ceux observés dans EREBUS sur l'efficacité du Cétuximab sur la résection secondaire des métastases dans la population RAS sauvage étendu, offrant un taux de résection de 31% et une survie prolongée (> 36 mois) chez les patients réséqués. Comme nous l'avons expliqué dans les généralités, la localisation tumorale droite est reconnue comme étant un facteur de mauvais pronostic dans de nombreuses études rétrospectives. L'hypothèse initiale de notre étude était que la localisation tumorale, une caractéristique objective et simple à rechercher en pratique, pouvait jouer un rôle pronostique et prédictif sur l'efficacité du traitement. Nous avons montré que la localisation de la tumeur primitive a un impact significatif sur la survie des patients, la localisation colique droite étant de moins bon pronostic que la localisation colique gauche.

1.3. Limites de notre étude

Notre étude présente plusieurs limites méthodologiques à considérer pour l'interprétation des résultats.

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective non randomisée, ne permettant pas de comparer l'efficacité du Cétuximab à un autre traitement mais d'évaluer son efficacité en situation de vie réelle.

La cohorte EREBUS initiale a été restreinte aux patients RAS sauvage étendu pour notre étude, comme dans la plupart des essais pivots étudiant les anti-EGFR. Le faible effectif qui en résulte participe au manque de puissance des résultats.

De plus, le statut MSI n'a pas été recherché pour les patients de la cohorte, or plusieurs études [57,58] ont montré qu'il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic dans le CCRm fortement lié au statut BRAF muté. Ce manque de données peut-être à l'origine d'un biais de confusion dans l'évaluation de la survie, d'autant qu'il est plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de CCRD.

Même si les critères de résécabilité des métastases ont été vérifiés par un comité scientifique indépendant, l'évaluation de la réponse tumorale a été effectuée par l'investigateur du centre participant et n'était pas contrôlée par un centre indépendant, ce qui peut être à l'origine de biais d'évaluation.

2. Comparaison aux données de la littérature

2.1. Selon les caractéristiques de la population

- Proportion de CCRD dans la population

Même si la proportion de CCRD dans la population générale est de 40% [1], dans les études pivotales évaluant les anti-EGFR dans une population métastatique RAS sauvage [83,94] la proportion de CCRD est de 19%. Cela concorde avec la population de notre étude qui comprend 22,2 % de CCRD. Comme dit précédemment, les mutations RAS sont plus fréquentes dans les cancers du colon droit ce qui explique cette différence d'effectif.

- Sexe

Les CCRD touchent habituellement majoritairement les femmes (54%) par rapport aux CCRG touchant majoritairement les hommes (54%) [54] . Dans notre étude le groupe de CCRD comporte seulement 38,2% de femmes ce qui est comparable à la proportion de femmes dans le groupe de CCRD de l'étude FIRE-3. Cette différence peut être expliquée par un biais de sélection imputable au Cétuximab. Cette thérapie ciblée ayant une toxicité cutanée invalidante, elle pourrait en pratique être moins prescrite aux femmes en 1ère ligne pour des soucis esthétiques.

- Age

Contrairement aux données de la littérature et de l'étude FIRE-3 montrant que les patients atteints de CCRD sont plus âgés que les patients atteints de CCRG (68 ans vs 64 ans respectivement) [54, 94], les âges médians des 2 groupes de notre cohorte sont similaires (63 ans pour les CCRD et 64 ans pour les CCRG).

- Localisation des métastases

La localisation des métastases est différente selon la localisation tumorale primitive dans notre étude. Les métastases des CCRG sont majoritairement exclusivement hépatiques pour 43% contre seulement 23,6 % des CCRD (p=0,0031). Les métastases des CCRD sont plus souvent localisées au niveau péritonéal comparées aux CCRG (50,9% vs 15,0% respectivement. p<0,0001). Ces résultats concordent avec la cohorte de CALGB 80405 [94], où les métastases des cancers coliques gauches étaient aussi préférentiellement exclusivement hépatiques 37,4% contre seulement 28,8 % dans le groupe colon droit. Cette notion est importante à prendre en compte car dans le CCRm la survie des patients est conditionnée par la localisation des métastases.

En effet, les meilleures survies sont observées pour les CCRm ayant des métastases de localisation pulmonaire (médiane de survie de 30 à 40 mois) suivis par les métastases hépatiques (médiane de survie de 20 à 30 mois). Les sites métastatiques de moins bon pronostic sont la carcinose péritonéale (médiane de survie de 12 mois), l'os (médiane de survie de 6,7 mois) et le cerveau (médiane de survie de 5,8 mois) [95].

- Mutation BRAF

Les CCRD présentent significativement plus de mutation BRAF que les CCRG (23,6% vs 10,4% respectivement, p=0,0093), comme dans l'étude PRIME [94] évaluant le Panitumumab, où la proportion de mutation BRAF atteignait 32.7% chez les patients avec un CCRD contre seulement 5% chez les patients avec un CCRG.

Tableau 17. Caractéristiques de la population RAS_{WT} d'EREBUS, FIRE-3 et CALGB 80405 [94]

	EREBUS		**FIRE-3***		**CALGB 80405****	
	CCRD N = 55	CCRG N =193 ()	CCRD N=38()	CCRG N=157 ()	CCRD N= 149 ()	CCRG N= 325()
Age médian, ans	63	64	68	64	61,7	57,1
Sexe, % d'hommes	61,8	70,5	63	76	48,9	70,1
Métastases exclusivement hépatiques, %	23,6	43	32	38	28,8	37,4
Mutation BRAF, %	23,6	10,4	NC	NC	NC	NC

***** parmi le groupe traité par Cétuximab + FOLFIRI uniquement
****** parmi les 2 groupes de traitement (Cétuximab ou Bévacizumab)
NC : non connu

2.2. Impact pronostique de la latéralité

Notre étude a confirmé que la survie globale est significativement raccourcie chez les patients ayant CCRD par rapport à ceux ayant un CCRG. La survie globale des patients passe de 15,7 mois pour les CCRD à 29,1 mois pour les CCRG, ce qui concorde avec les résultats de FIRE-3 et CALGB [83, 84] retrouvant une médiane de survie globale de 18,3 et 19,4 mois pour les CCRD contre 38,3 et 34,2 mois pour les CCRG. Dans notre étude, la survie sans progression tend à être plus longue pour les CCRG : 10,1 mois vs 8,1 pour les CCRD, sans différence significative. Les études FIRE-3 et CALGB [83, 84] montraient une différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour la survie sans progression malgré des valeurs proches (7,6 mois vs 10,2 mois pour FIRE-3 et 8,5 mois vs 11,5 mois pour CALGB). Le manque de significativité de nos résultats peut être imputé au faible effectif de la cohorte.

2.2.1. Sous-représentation des CCRD dans la population

Notre cohorte de patients RAS sauvage étendu ne comporte que 55 patients atteints de CCRD contre 193 dans le groupe colon gauche/rectum et représente donc moins d'un quart de la cohorte totale. En effet, le protocole de l'étude initiale n'ayant pas été élaboré pour comparer la localisation de la tumeur primitive, la comparaison statistique de ces 2 groupes comporte des limites.

2.2.2. Facteurs pronostiques confondants

Les facteurs pronostiques indépendants mis en évidence dans notre étude sont similaires à ceux habituellement décrits dans la littérature [56] : score OMS, mutation BRAF, grade de différenciation, anémie et résection secondaire des métastases. Toutefois, la localisation de la tumeur primitive ne figure pas comme un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée dans notre étude.

La discordance entre nos résultats et ceux des données antérieures de la littérature peut être expliquée par divers facteurs confondants que nous allons à présent développer.

- Anémie

Dans notre étude, la présence d'une anémie au diagnostic initial de cancer est associée à un mauvais pronostic (RR = 1,91) et est significativement plus fréquente chez les patients atteints de CCRD (72,7% vs 47,7% dans le groupe CCRG ; p=0,0027). L'impact pronostique négatif de l'anémie dans le cancer colorectal a été largement démontré par les études antérieures [94, 96].

L'anémie peut être d'origine ferriprive par saignement occulte de la tumeur ou inflammatoire dans le contexte tumoral. L'anémie et la localisation tumorale primitive sont fortement liées, probablement en raison de l'histoire naturelle du cancer. En effet, les CCRD sont plus fréquemment compliqués de saignement alors que les CCRG se compliquent préférentiellement de perforation ou d'occlusion [68].

- Mutation BRAF

La mutation BRAF est un facteur de mauvais pronostic (HR=3,43) dans notre étude. Ces résultats sont concordants avec ceux de 2 méta-analyses [97,98] montrant que la survie globale des patients traités par anti-EGFR était plus courte chez les patients BRAF muté (11,2 et 14,1 mois) par rapport à ceux BRAF sauvage dont la survie atteignait 24,8 à 33 mois.

De plus, la mutation BRAF est un facteur de mauvais pronostic plus marqué que la localisation tumorale, comme le montrait les résultats d'une étude récente [99] où la mutation BRAF obtenait un HR= 3,16 alors que la localisation tumorale primitive obtenait un HR=1,28, en analyse multivariée. Ces chiffres concordent avec nos résultats retrouvant un HR=3,43 pour la mutation BRAF et un HR=1,95 pour la localisation tumorale.

- Seconde ligne de traitement

Dans notre étude, le fait de recevoir une 2nde ligne de traitement, quel que soit le protocole administré, est un facteur de mauvais pronostic (HR 1,61, p= 0,0349). Cela s'explique par le fait que les patients recevant une 2nde ligne de chimiothérapie sont ceux qui présentent une récidive ou une progression de la maladie. Leur tumeur est donc plus agressive et de moins bon pronostic. Paradoxalement, les patients avec un CCRD reçoivent statistiquement moins souvent de traitement de 2nde ligne comparés aux CCRG (45,5% vs 63,7% respectivement ; p=0,0148).

- Résection des métastases

Dans le CCRm, l'impact de la résection des métastases sur la survie des patients a été clairement démontrée. L'étude originale EREBUS [90] a montré un allongement de la médiane de survie globale chez les patients réséqués de leurs métastases par rapport à ceux n'ayant pas eu de résection (16,8 mois chez les patients non réséqués vs une médiane de survie non atteinte à 36 mois chez les patients réséqués). Dans CELIM [93], la survie atteignait 51 mois chez les patients réséqués de métastases hépatiques exclusives contre 21 mois chez les patients non opérés.

De récentes études se sont intéressées à l'impact pronostique de la latéralité chez les patients ayant bénéficié d'une résection des métastases hépatiques. Dans cette population restreinte les résultats sont contradictoires.

Les résultats de l'étude de Wang [100] montraient des survies globales et sans progression similaires chez les patients avec un CCRG ou un CCRD ayant bénéficié d'une résection des métastases. Sasaki [101] observait que la localisation tumorale gauche offrait une meilleure survie globale (HR 0,71) alors que la localisation tumorale droite offrait une meilleure survie sans récidive (HR 0,75).

Au contraire, Creasy [102] et Dupré [103] montraient que chez les patients ayant bénéficié d'une résection des métastases, la localisation tumorale droite était un facteur de mauvais pronostic pour la survie globale (HR 1,22 à 1,9) mais pas pour la survie sans progression.

Une étude Australienne [81] a relevé des taux de résection secondaire des métastases plus importants chez les patients avec un CCRG que ceux avec un CCRD (16% vs 10,2% respectivement). De la même manière dans notre étude, le taux de résection secondaire des métastases est significativement plus élevé dans le groupe « colon gauche/rectum » (35,8% contre 14,6% dans le groupe colon droit, p=0,027). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence puisque seulement 8 patients avaient eu une résection des métastases dans le groupe colon droit (4 de métastases hépatiques, 2 de métastases pulmonaires, 1 de métastases péritonéales et 1 de localisation autre). Cette différence entre les 2 groupes a certainement fortement contribué aux meilleurs résultats de survie observés.

En effet, les patients ayant eu une résection des métastases ont une survie significativement prolongée (survie médiane > 36 mois), quelle que soit la localisation de la tumeur primitive par rapport à ceux n'ayant pas eu de résection des métastases (13,5 mois pour les CCRD et 21,4 mois pour les CCRG).

Ainsi, l'analyse multivariée de notre étude inclut de multiples variables ayant un poids significatif sur la survie (âge, sexe, OMS, BRAFm, anémie, grade de différenciation, résection chirurgicale des métastases et 2nde ligne de traitement). Dans les différentes études ayant montré que la latéralité était un facteur pronostic indépendant, les risques relatifs étaient ajustés sur l'âge, le sexe, le statut OMS et parfois le statut BRAF mais pas sur la résection des métastases qui est un facteur confondant majeur. [81,82,104]

Tableau 18. Résultats principaux des études de survie comparant la localisation tumorale primitive

Etude	Population	Critère de jugement principal	Effectif CCRD/CCRG	Survie globale (mois)	Survie sans progression (mois)
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**
Provetta [82]	Etude pharmaceutique FOLFIRI + Bévacizumab En 1ère 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 1ère 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 1ère 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 1ère 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**
EREBUS	Etude observationnelle Situation réelle de soins Chimiothérapie + Cétuximab En 1ère ligne métastatique	Survie globale	Total:248 CCRD: 55 CCRG:193	CCRD: 15,7 CCRG: 29,1 **p= 0,0007**	CCRD: 8,1 CCRG: 10,1 **p=0,0923**

En conclusion, nos résultats démontrent qu'il existe une différence statistiquement significative de survie globale entre CCRD et CCRG ainsi qu'une différence statistiquement significative du taux de résécabilité secondaire des métastases. Toutefois, les patients avec un CCRD opérés de leurs métastases semblent retrouver une survie similaire aux patients avec un CCRG opérés de leurs métastases. L'impact péjoratif initial de la localisation tumorale droite semble être moins important que l'impact de la résection secondaire des métastases offrant un gain de survie considérable. Si cette hypothèse ne peut être affirmée par nos résultats en raison de leur manque de puissance, il est clair que la localisation de la tumeur primitive est un facteur de stratification intéressant à prendre en compte dans les futures études pronostiques et prédictives du CCRm.

2.3. Impact prédictif de la latéralité

En considérant l'impact pronostique de la localisation tumorale primitive, qu'en est-il de son rôle prédictif ?

❖ Données de la littérature

De nombreux auteurs se sont récemment intéressés à l'impact prédictif de la latéralité de la tumeur primitive sur la survie des patients traités par thérapie ciblée en 1ère ligne métastatique.

Arnold et collaborateurs [94] ont réalisé une analyse poolée de 6 grandes études étudiant l'efficacité des thérapies ciblées (CRYSTAL, PRIME, PEAK, FIRE-3, CALGB 80405 et 20050181). Il s'agit d'études randomisées comparant des patients traités par chimiothérapie et anti-EGFR à des patients traités par chimiothérapie conventionnelle seule ou avec anti-VEGF.
Parmi les patients avec un CCRG, ceux traités par anti-EGFR avaient une survie prolongée par rapport aux patients traités par Bévacizumab ou chimiothérapie seule ; (survie globale : HR 0,75 ; p<0,001 ; survie sans progression HR 0,78 ; p<0,001). Ils observaient aussi un meilleur taux de réponse objective dans le groupe traité par anti-EGFR (HR 2,12 ; p<0,001).
De façon intéressante, la même analyse réalisée chez les patients avec CCRD, ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les patients traités par anti-EGFR et ceux traités par Bévacizumab ou chimiothérapie seule pour l'ensemble des critères : survie globale HR= 1.12 (IC 95% 0.87–1.45), survie sans progression HR= 1.12 (IC 95% 0.87–1.46), taux de réponse objective HR= 1.47 (IC 95% 0.94–2.29).

Pour exemple, dans CRYSTAL l'addition de Cétuximab à la chimiothérapie conventionnelle augmentait significativement la survie globale (21,7 mois vs 28,7 mois ; p=0,002) et la survie sans progression (8,9 mois vs 12 mois ; p<0,001) dans le groupe des CCRG mais la différence n'était pas significative (p>0,05) dans le groupe des CCRD [94].

La méta-analyse de Holch [105] retrouvait un bénéfice des anti-EGFR chez les patients atteints de cancer du colon gauche qui n'était pas retrouvé chez les patients atteints de CCRD. Au contraire, le Bévacizumab offrait une meilleure survie sans progression que les anti-EGFR chez les patients avec un CCRD (HR 1,53; p= 0,003).

Enfin, l'équipe australienne de Wong [106] avait aussi montré que la survie sans progression était significativement meilleure dans le groupe traité par Bévacizumab comparée au groupe avec chimiothérapie conventionnelle seule, quelle que soit la localisation. Cependant l'efficacité était plus marquée chez les patients avec un CCRD (HR 0,46 ; p<0,001) que chez ceux avec un CCRG (HR 0,71 ; p= 0,006).

- Données de notre étude

L'impact prédictif de la latéralité sur l'efficacité du traitement par anti-EGFR ne peut être clairement établi par notre étude puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective non contrôlée.

Toutefois on peut noter que le taux de réponse tumorale, témoin de l'efficacité du traitement, est significativement plus élevé dans le groupe de patients ayant un cancer du colon gauche ou rectum (66,8% vs 25,5% dans le colon droit, p<0,0001). Cette différence était aussi retrouvée chez les patients traités par Cétuximab dans l'étude CALGB [94] (taux de réponse objective 42,3% pour les CCRD vs 69,4% pour le CCRG ; p<0,0001). Ces résultats suggèrent que l'efficacité du Cétuximab sur la réduction tumorale est plus importante chez les patients ayant un CCRG que chez ceux ayant un CCRD.

- Facteurs explicatifs de différence d'efficacité des anti-EGFR

Cette différence d'efficacité des anti-EGFR selon la latéralité peut être expliquée par des facteurs de résistance différemment répartis sur l'ensemble du colon.

Par exemple, la surexpression des ligands de l'EGFR [107,108] et la surexpression des récepteurs EGFR (HER1)[67,109] sont prédictifs d'une meilleure efficacité des anti-EGFR chez les patients RAS sauvage pour la survie globale et la survie sans progression. Or, ces mutations sont principalement retrouvées sur les CCRG. De même, la mutation de l'exon 20 PIK3CA préférentiellement retrouvée au niveau des CCRD, semble être un facteur de résistance aux anti-EGFR [110,111]. L'étude de Mao [110] objectivait des médianes de survie significativement plus courtes et des taux de réponse objective plus faibles chez les patients présentant cette mutation.

Théoriquement, la mutation BRAF est capable d'induire une activation constitutive de la voie des MAP Kinases. Cependant son rôle dans l'efficacité des anti-EGFR est encore discutée [111-113].

3. Intérêts pour la pratique clinique

Les résultats de notre étude suggèrent que la latéralité de la tumeur primitive a un impact sur l'efficacité des traitements utilisés dans le CCRm, notamment sur l'éventuelle résection secondaire des métastases. La résection des métastases dans le cancer colorectal est à l'heure actuelle l'objectif à atteindre pour espérer prolonger la survie des patients. De ce fait, la latéralité devrait être prise en compte dans la décision thérapeutique en RCP comme le sont déjà le score OMS et les statuts RAS et BRAF.

En France, selon la dernière mise à jour du TNCD publiée en mars 2018 [6], la localisation tumorale n'est pas prise en compte pour le choix du protocole de 1ère ligne en raison de données de la littérature jugées encore insuffisantes. Les recommandations européennes [114] quant à elles, précisent que la localisation tumorale droite est considérée comme un facteur pronostique parmi d'autres (métastases limitées au foie, OMS ≤ 2, âge jeune, statut BRAFm) pouvant justifier d'une intensification thérapeutique (tri-chimiothérapie + Bévacizumab) chez les patients dont l'objectif est la réduction tumorale.

L'intensification thérapeutique par tri-chimiothérapie (FOLFIRINOX) associée à une thérapie ciblée est une option en 1ère ligne du CCRm chez des patients sélectionnés (c'est-à-dire avec OMS ≤ 2) ayant une tumeur de mauvais pronostic BRAFm.[6]

La méta-analyse de Zhou [115] publiée en 2017 incluait plusieurs essais randomisés contrôlés comparant la tri-chimiothérapie (FOLFIRINOX) associée une thérapie ciblée à la bi-chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) associée à une thérapie ciblée. Elle montrait une meilleure efficacité de la tri-chimiothérapie + thérapie ciblée comparée à la bi-chimiothérapie + thérapie ciblée en ce qui concerne la survie globale (HR = 0,81), la survie sans progression (HR = 0,71), le taux de résection secondaire R0 (HR = 2,66), et le taux de réponse globale (RR = 1,66).

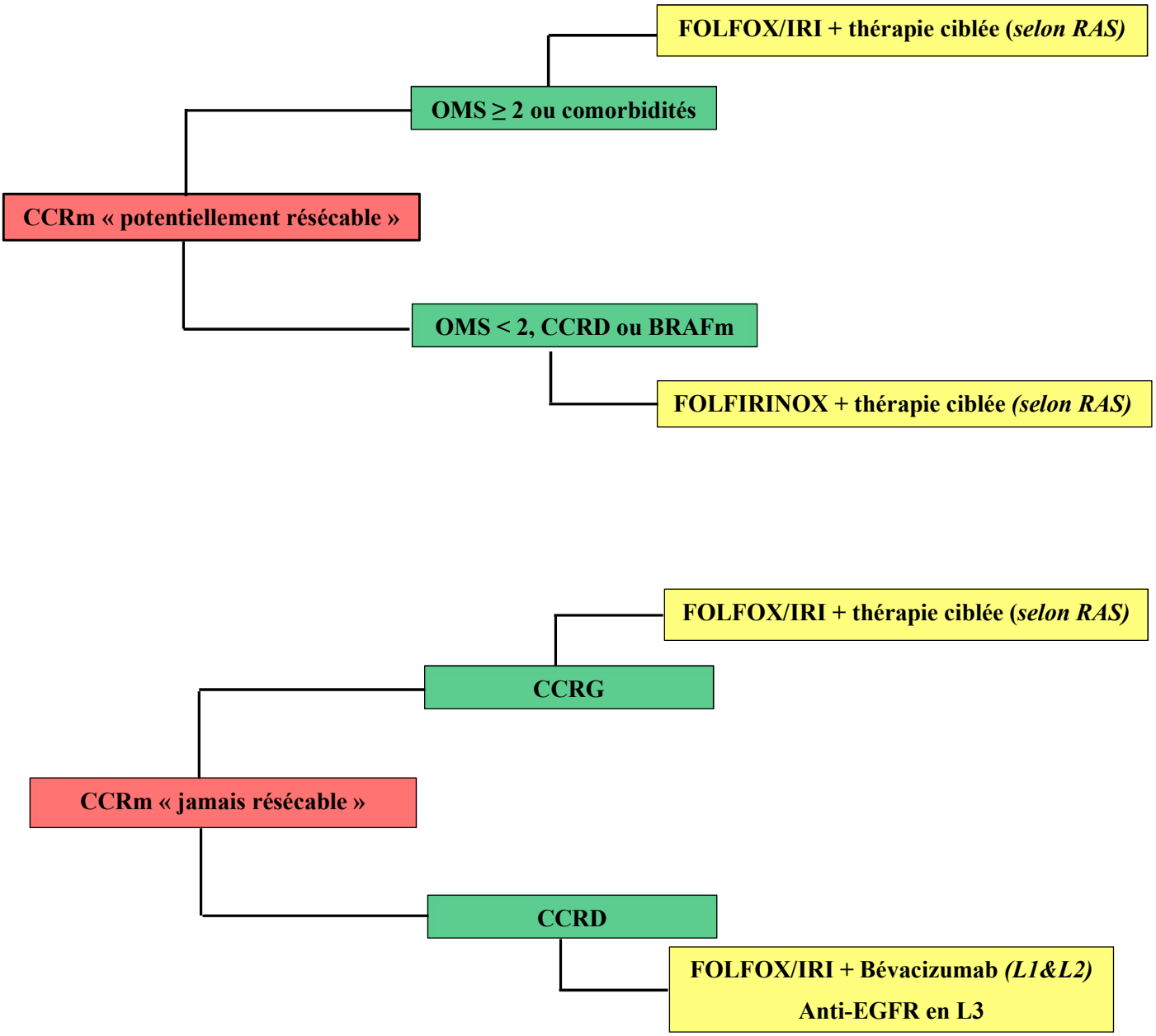
Une analyse rétrospective des données de l'essai TRIBE a été publiée en avril 2018 dans Annals of Oncology [116]. Elle comparait des patients traités par FOLFIRI + Bévacizumab à des patients traités par FOLFIRINOX + Bévacizumab (intensification thérapeutique). Les patients avec un CCRD obtenaient 6 mois en gain de survie globale (HR = 0,56) avec l'intensification thérapeutique contre seulement 3 mois pour les CCRG (HR = 0,99) chez qui la différence n'était pas significative entre les 2 protocoles.

Ces données pourraient nous inciter à prendre en considération la localisation tumorale droite autant que la mutation BRAF et à proposer une prise en charge adaptée à l'objectif fixé en RCP.

- En cas de CCRm potentiellement résécable chez un patient en bon état général, l'objectif est d'obtenir la meilleure réponse tumorale. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une bi-chimiothérapie + thérapie ciblée adaptée au statut RAS ou une intensification thérapeutique par tri-chimiothérapie + thérapie ciblée selon RAS. L'intensification devrait être privilégiée pour les tumeurs de mauvais pronostic : les CCRD, et les tumeurs BRAF mutées.

- En situation palliative, l'objectif est d'obtenir une survie prolongée. Nous pouvons envisager un protocole par bi-chimiothérapie + thérapie ciblée adaptée au statut RAS et à la localisation de la tumeur primitive. Pour les CCRG, en cas de tumeur RAS sauvage l'anti-EGFR est à privilégier. Pour les CCRD, en considérant la toxicité connue des anti-EGFR et leur impact sur la survie potentiellement limité, le Bévacizumab devrait être utilisé en 1ère ligne quel que soit le statut RAS. Il devrait aussi être maintenu en 2ème ligne afin de maintenir la pression anti-angiogénique [35] et les anti-EGFR seraient alors réservés à l'utilisation en 3ème ligne.

Figure 11. Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du cancer colorectal métastatique



4. Conclusion

La localisation de la tumeur primitive chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique influence le pronostic et semble avoir un impact sur l'efficacité du Cétuximab en 1ère ligne métastatique. Elle doit être considérée comme un facteur de stratification à prendre en compte dans les futures études cliniques.

Néanmoins, si le caractère pronostique semble bien établi, l'efficacité thérapeutique selon la latéralité et la thérapie ciblée utilisée nécessite d'être évaluée de manière prospective dans de futurs essais thérapeutiques.

Ainsi à l'avenir, la latéralité de la tumeur primitive et la recherche de nouveaux marqueurs biomoléculaires tendent à devenir des critères de choix pour nous orienter dans la décision thérapeutique des CCRm.

BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 6 mai 2017;67(3):177-93.

2. Le cancer colorectal - Les cancers les plus fréquents | Institut National Du Cancer .
Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal

3. Rapport INCa 2010 : Survie attendue des patients atteints de cancer en France : état des lieux.

4. Ferron M, Praz F, Pocard M. Génétique du cancer colorectal. Annales de Chirurgie. déc 2005; 130(10):602-7.

5. Laurent-Puig P, Agostini J, Maley K. Oncogenèse colorectale. Bulletin du Cancer. 1 nov 2010; 97(11):1311-21.

6. Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, Christou N, Desolneux G, Dupré A, Léonard D, Michel P, Penna C, Rousseaux B, Tougeron D, Tournigand C. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Février 2018, [En ligne] [http://www.tncd.org]

7. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, et al . Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. Novembre 2015;41(9):729-41

8. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008 Mar 22; 371(9617): 1007–1016.

9. 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

10. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Annals of Oncology 2005 ; 16: 1311–1319

11. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-47.

12. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000 ; 355 : 1041-7

13. Kalofonos H.P, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. Annals of Oncology 2005 ; 16: 869–877, 200

14. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2010 Jan;11(1):38-47

15. Malik H, Khan A.Z, Berry D.P, et al. Liver resection rate following downsizing chemotherapy with cetuximab in metastatic colorectal cancer: UK retrospective observational study. EJSO 2015; 41(4): 499-505

16. Yang Y.H, Lin J.Y, Chen W.S, et al. Comparison of cetuximab to bevacizumab as the first-line bio-chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: Superior progression-free survival is restricted to patients with measurable tumors and objective tumor response—a retrospective study. J Cancer Res Clin Oncol 2014 ; 140:1927–1936

17. 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 - Prodige 14 - ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial. J Clin Oncol.2016;34:abstr 3512

18. 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

19. Geissler M, Martens U.M, Knorrenschield 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

20. Levi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D,Lepere C, Focan C, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cétuximab in multicenter trial OPTILIV. Ann Oncol 2016;27(2):267–74

21. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 01;109(9)

22. Chen ML, Fang CH, Liang LS, Dai LH, et al. A meta-analysis of chemotherapy regimen Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin Compared with Fluorouracil/Leucovorin in treating advanced colorectal cancer. Surg Oncol. 2010 ; 19(1):38-45.

23. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL et al. 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.

24. 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

25. Diaz LA, Marabelle A, Kim TW, et al. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. Ann Oncol 2017 ; 28 (suppl 5 ; abstr 386P)

26. 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 18:1182-1191, 2017

27. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2018 ; 36:773-779

28. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:303-12

29. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015;372:1909-19

30. 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.

31. Hurwitz H, Fehrebacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350:2335-2342

32. 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.

33. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014;371(17):1609–18.

34. 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.

35. 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

36. 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.

37. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30:3499-506

38. 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.

39. 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

40. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2008 May ; 26:2311-2319

41. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, et al. Cétuximab monotherapy and cétuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351:337-45.

42. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker D, et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer . N Engl J Med 2008; 359:1757-1765

43. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2007 May; 25:1658-1664.

44. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, 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;29:20119.

45. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 31:4697-4705

46. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cétuximab versus FOLFIRI plus bévacizumab as first-line treatment of KRAS-wild type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). Lancet Oncol 2014; 15:1065-75.

47. Heinemann V, Strintzing S, Modest DP, et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). European Journal of Cancer 2015; 14:1927-1936.

48. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2014 ;21 :2240-2247.

49. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, 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 Colorectal Dis 2017 ; 32:1179–1190

50. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bévacizumab (BV) or cétuximab (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)

51. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, 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. JAMA 2017 ; 23 : 2392-2401

52. 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

53. 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 Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. JCO 2015 ; 32 : 3718-3726

54. Benatti P, Gafa R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. Clin Cancer Res. 2005;11:8332–8340,

55. Merok M.A, Ahlquist T, Røyrvik E.C, et al. Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. Ann Oncol. 2013 May; 24(5): 1274–1282

56. Köhne C-H, Cunningham D, Di Costanzo F, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. Ann. Oncol 2002 ;2 :308-317

57. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF Mutation and Microsatellite Instability on the Pattern of Metastatic Spread and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer. Cancer 2011 ; 20 :4623-4632

58. Lin C-C, Lin J-K, Lin T-C, et al. The prognostic role of microsatellite instability, codon-specific KRAS, and BRAF mutations in colon cancer. Journal of Surgical Oncology 2014 ;4 : 451-457

59. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. Ann Intern Med 1990; 113:779–88.

60. Chap 4- Les fondamentaux de la pathologie digestive © cdu-hge/Editions Elesevier-Masson - Octobre 2014. Disponible sur https://www.snfge.org/

61. 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

62. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL et al. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? Ann Surg Oncol 2008; 15(9): 2388–2394.

63. Hemminki K, Santi I, Weires M, et al. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. BMC Cancer 2010 ; 10 :688

64. Gao XH, Yu GY, Gong HF, et al. Differences of protein expression profiles, KRAS and BRAF mutation, and prognosis in right-sided colon, left-sided colon and rectal cancer. Sci Rep 2017 ; 7

65. 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

66. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, et al. Variations in Metastasis Site by Primary Location in Colon Cancer. Journal of Gastrointestinal Surgery 2015 ;8 :1522-1527

67. 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

68. Gervaz P, Usel M, Rapiti E, et al. Right colon cancer: left behind. EJSO 2016 ; 42 :1343-1349

69. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, et al. Reduced Risk of Colorectal Cancer Up to 10 Years After Screening, Surveillance, or Diagnostic Colonoscopy. Gastroenterology 2014;146:709–717

70. Richter JM, Campbell EJ, Chung DC, et al. Interval Colorectal Cancer After Colonoscopy. Clinical Colorectal Cancer 2015 ; 1 : 46-51

71. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. Gut 2014;63:949–956

72. Palazzo M. Polypes et polyposes festonnés. Post'U 2018

73. Bruneau A, Baylatry MT, Joly AC, et al. Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal ? Bull Cancer 2018; 105: 70–80

74. Mima K, Cao Y, Chan AT, et al. Fusobacterium nucleatum in Colorectal Carcinoma Tissue According to Tumor Location. Clin Transl Gastroenterol 2016; 11 : e200

75. Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM, et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 51 : 18321-18326.

76. Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. World J Gastroenterol 2015; 21 : 6470-6478

77. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. Gut 2012; 6 : 847-854

78. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. Nat Med 2015; 11 : 1350-1356.

79. Loree JM, Kopetz S. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. Ther Adv Med Oncol 2017; 8: 551-564

80. Modest DP, Schulz C, von Weikersthal LF, et al. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). Anti-Cancer Drugs 2014 ; 2 :212

81. Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? Cancer 2015 ; 6 :830-835

82. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. JNCI 2015 ; (107) 3

83. Tejpar S, Strintzing 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 Oncology 2016 ; 2374-2445

84. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1º) 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

85. Karim S, Brennan K, Nanji S, et al. Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer. JAMA Oncology 2017 ; 10 : 1386

86. Nitsche U, Stögbauer F, Späth C, et al. Right Sided Colon Cancer as a Distinct Histopathological Subtype with Reduced Prognosis. Digestive Surgery 2016 ; 2 : 157-163

87. Schrag D, Weng S, Brooks G, et al. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. JCO 2016 ; 15 suppl : 3505-3505

88. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncology 2017 ; 2 :211

89. Strintzing S, Tejpar S, Gibbs P, et al. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. European Journal of Cancer 2017 ; 84 : 69-80

90. Rouyer M, François E, Cunha AS, et al. Effectiveness of Cetuximab as First-Line Therapy for Patients With Wild-Type KRAS and Unresectable Metastatic Colorectal Cancer in Real-Life Practice: Results of the EREBUS Cohort. Clin Colorectal Cancer 2018 Jun;17(2):129-139

91.NCI-CTCAE v3.0. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 [Internet]. 2006 [cited 2017 May 30]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf

92. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaertz J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur.J.Cancer 2009 ; 2 :228-247

93.Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study)†. Ann. Oncol. 2014 ; 5 : 1018-1025

94. Arnold D, Lueza B, Douilard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann. Oncol. 2017 ; 8 :1713-1729

95. Prasanna T, Karapetis CS, Roder D, et al. The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. Acta Oncologica, 2018 : 1-7

96. Zacharakis M, Xynos LD, Lazaris A, et al. Predictors of Survival in Stage IV Metastatic Colorectal Cancer. Anticancer research 2010 ;2 :653-660

97. Bokemeyer C, van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur. J. Cancer 2012 ;10 :1466-1475

98. Yuan Z-X, Wang X-Y, Qin Q-Y, et al. The Prognostic Role of BRAF Mutation in Metastatic Colorectal Cancer Receiving Anti-EGFR Monoclonal Antibodies: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2013(6)

99. Hegewisch-Becker S, Nöpel-Dünnebacke S, Hinke A, et al. Impact of primary tumour location and RAS/BRAF mutational status in metastatic colorectal cancer treated with first-line regimens containing oxaliplatin and bevacizumab: Prognostic factors from the AIO KRK0207 first-line and maintenance therapy trial. Eur. J. Cancer 2018 ; 101 :105-113

100. Wang K, Xu D, Yan X-L, et al. The impact of primary tumour location in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. EJSO 20 jun 18 ; 6 :771-777

101. Sasaki K, Andreatos N, Margonis GA, et al. The prognostic implications of primary colorectal tumor location on recurrence and overall survival in patients undergoing resection for colorectal liver metastasis. Journal of Surgical Oncology 2016 ; 7 :803-809

102. Creasy JM, sadot E, Koerkamp BG, et al. The Impact of Primary Tumor Location on Long-Term Survival in Patients Undergoing Hepatic Resection for Metastatic Colon Cancer. Annals of Surgical Oncology, feb 2018 ; 2 : 431-438

103. Dupré A, Malik HZ, Jones RP, et al. Influence of the primary tumour location in patients undergoing surgery for colorectal liver metastases. EJSO Jan 2018 ; 1 :80-86

104. Venook A.P, Ou F-S, Lenz H-J, et al. Primary tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). Présentation à l'ASCO, juin 2017. Abstract disponible sur https://meetinglibrary.asco.org/record/147170/abstract

105. Holch JW, Ricard I, Strintzing S, et al. 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

106. Wong H-L, Lee B, Field K, et al. Impact of Primary Tumor Site on Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer 2016 ;2 : e9-e15

107 . Jonker DJ, Karapetis CS, Harbison C, et al. Epiregulin gene expression as a biomarker of benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2014;110(3):648-655.

108. Seligmann JF, Elliott F, Richman SD, et al. Combined Epiregulin and Amphiregulin Expression Levels as a Predictive Biomarker for Panitumumab Therapy Benefit or Lack of Benefit in Patients With RAS Wild-Type Advanced Colorectal Cancer. JAMA Oncology 2016

109. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J. Clin. Oncol. 2009 ; 35 : 5924-5930

110. Mao C, Yang ZY, Hu XF, et al. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2012 ; 6 : 1518-1525

111. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al .Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. The Lancet Oncology 2010 ; 8 : 753-762

112. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2015 Jun 9;112(12):1888-94

113. Zhao B, Wang L, Qiu H, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer Oncotarget. 2017 Jan 17; 8(3): 3980–4000

114. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R,et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 2016 ; 27: 1386–1422

115. Zhou M, Yu P, Hernick Davin DB, et al. Is FOLFOXIRI alone or combined with targeted therapy administered as first-line treatment a reasonable choice for most patients with mCRC? Systematic review and network meta-analysis. Oncotarget 2017 ; 37 : 62339-62348

116. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. Ann. Oncol. Apr 2018

Annexes

Annexes 1 : Généralités

Tableau I - Niveaux de difficulté de résécabilité des métastases hépatiques et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs, *selon TNCD* [6]

Résécabilité de classe I	Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel)
Résécabilité 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)
Résécabilité impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

Tableau II - Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS sauvage (WT) ***selon TNCD*** [6]

Stratégie CCRM RAS WT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation

	D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant ou BRAFM	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant		Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1	Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) (1ère intention si BRAFM) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C) - Folfoxiri + antiEGFR (Gr C)		FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)	5FU+/-beva (Gr A) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani ou beva (dose CT adaptée) (Gr B)
		Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)				
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) ou cetux ou Pani (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1)). La place des antiEGFR dans cette situation n'est pas optimale (Avis d'experts) Si anti-EGFR L1 : Switch CT +/- beva (Gr B) ou afli (Gr B si FOLFOX L1) Switch CT : - FOLFOX ←→ FOLFIRI - LV5FU2 ←→ FOLFIRI ou FOLFOX					
L>3	Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : Cetux ou Pani +/- Irinotecan (Gr B)					
	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) Cetux ou Pani +/- Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2) (Gr B) Option : Rechallenge antiEGFRs (Gr C) BSC (si OMS > 2)					

Tableau III - Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS muté ***selon TNCD*** [6]

Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation

	D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant		Jamais Résécables 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 +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression)	5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)
		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)				
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou Trifluridine/Tipiracil (OMS 0-1) (Gr A)					
L≥3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) BSC (si OMS > 2)					

Switch CT : - FOLFOX ←→ FOLFIRI
- *LV5FU2* ←→ FOLFIRI *ou* FOLFOX

Tableau IV – Facteurs pronostics de survie en cas de cancer colorectal métastatique selon Köhne [56]

Risque	Fréquence	Définition	Médiane de survie
Faible	44%	OMS 0-1, 1 site envahi	14,7 mois
Intermédiaire	35%	0MS 0-1, plus d'1 site et phosphatases alcalines <300 U/L ou OMS >1, Globules blancs < 10.109/L, 1 Seul site envahi	10,5 mois
Haut	21%	OMS 0/1, plus d'1 site, et phosphatases alcalines > 300 U/L ou OMS > 1, plus d'1 site envahi Ou Globules blancs >10.109 /L	6,4 mois

Annexes 2 : Résultats de l'étude

Tableau V- Résultats d'analyses biologiques au diagnostic de la population KRAS sauvage

	Total, n = 386	**Colon droit, n = 94**	**Colon gauche / rectum, n = 292**	***p***
Résultat de l'hémoglobine				**0,0048**
Non renseigné	30 (7,8)	4 (4,3)	26 (8,9)	
Normal	152 (39,4)	27 (28,7)	125 (42,8)	
Anormal	204 (52,8)	63 (67,0)	141 (48,3)	
Résultat des ASAT				0,9819
Non renseigné	63 (16,3)	13 (13,8)	50 (17,1)	
Normal	215 (55,7)	54 (57,4)	161 (55,1)	
Anormal	108 (28,0)	27 (28,7)	81 (27,7)	
Résultat des ALAT				0,0860
Non renseigné	59 (15,3)	11 (11,7)	48 (16,4)	
Normal	258 (66,8)	71 (75,5)	187 (64,0)	
Anormal	69 (17,9)	12 (12,8)	57 (19,5)	
Résultat des PAL				0,8312
Non renseigné	77 (19,9)	15 (16,0)	62 (21,2)	
Normal	165 (42,7)	43 (45,7)	122 (41,8)	
Anormal	144 (37,3)	36 (38,3)	108 (37,0)	
Résultat de l'ACE				0,1906
Non renseigné	100 (25,9)	26 (27,7)	85 (29,1)	
Normal	68 (17,6)	58 (61,7)	180 (61,6)	
Anormal	218 (56,5)	10 (10,6)	27 (9,2)	

Tableau VI - Evénements indésirables de grades 3 ou 4 dans la population RAS sauvage étendu

	Total, n = 248	**Colon droit, n = 55**	**Colon gauche / rectum, n = 193**	***p***
Survenue d'au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4	142 (57,3)	32 (58,2)	110 (57,0)	0,8753
Evénement hématologique	60 (24,2)	12 (21,8)	48 (24,9)	0,6410
Anémie	9 (3,6)	3 (5,5)	6 (3,1)	0,4197
Thrombopénie	7 (2,8)	2 (3,6)	5 (2,6)	0,6527
Neutropénie	48 (19,4)	8 (14,5)	40 (20,7)	0,3061
Evénement digestif	40 (16,1)	10 (18,2)	30 (15,5)	0,6389
Nausée	6 (2,4)	1 (1,8)	5 (2,6)	1
Vomissement	6 (2,4)	1 (1,8)	5 (2,6)	1
Diarrhée	24 (9,7)	5 (9,1)	19 (9,8)	0,8675
Mucite	13 (5,2)	2 (3,6)	11 (5,7)	0,7387
Anorexie	4 (1,6)	0 (0,0)	4 (2,1)	0,5782
Evénement métabolique	22 (8,9)	6 (10,9)	16 (8,3)	0,5915
Asthénie	18 (7,3)	6 (10,9)	12 (6,2)	0,2444
Evénement dermatologique	37 (14,9)	7 (12,7)	30 (15,5)	0,6050
Evénement neurologique	12 (4,8)	2 (3,6)	10 (5,2)	1
Evénement infectieux	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	1
Evénement hépatique	3 (1,2)	1 (1,8)	2 (1,0)	0,5303
Evénement cardiovasculaire	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	1
Evénement respiratoire	3 (1,2)	2 (3,6)	1 (0,5)	0,1246

Tableau VII - Facteurs associés à la survenue d'une progression à 12 mois après l'initiation de la première ligne de traitement (modèle de Cox) : analyse univariée

	Total, n = 248	Patients ne progressant pas n = 91	Patients progressant n = 157	Progressant vs non progressant RR [IC 95 %]	*p*
Sexe					0,9266
Homme	170 (68,5)	62 (68,1)	108 (68,8)	1	
Femme	78 (31,5)	29 (31,9)	49 (31,2)	1,02 [0,73 - 1,42]	
Age					0,8479
< 65 ans	140 (56,5)	51 (56,0)	89 (56,7)	1	
≥ 65 ans	108 (43,5)	40 (44,0)	68 (43,3)	1,03 [0,75 - 1,41]	
Score OMS					
Non renseigné	8 (3,2)	4 (4,4)	4 (2,5)		**< 0,0001**
0 - 1	194 (78,2)	78 (85,7)	116 (73,9)	1	
≥ 2	46 (18,5)	9 (9,9)	37 (23,6)	2,48 [1,71 - 3,61]	
IMC					0,3582
Non renseigné	16 (6,5)	4 (4,4)	12 (7,6)		
Normal - dénutrition	117 (47,2)	42 (46,2)	75 (47,8)	1	
Surpoids – obésité	115 (46,4)	45 (49,5)	70 (44,6)	0,86 [0,62 - 1,19]	
Résultat de l'hémoglobine					**0,0102**
Non renseigné	19 (7,7)	5 (5,5)	14 (8,9)		
Normal	97 (39,1)	43 (47,3)	54 (34,4)	1	
Anormal	132 (53,2)	43 (47,3)	89 (56,7)	1,56 [1,11 - 2,19]	
Résultat des PAL					0,1412
Non renseigné	56 (22,6)	21 (23,1)	35 (22,3)		
Normal	105 (42,3)	42 (46,2)	63 (40,1)	1	
Anormal	87 (35,1)	28 (30,8)	59 (37,6)	1,31 [0,92 - 1,86]	
Localisation du cancer primitif					**0,0482**
Colon droit	55 (22,2)	16 (17,6)	39 (24,8)	1	
Colon gauche/Rectum	193 (77,8)	75 (82,4)	118 (75,2)	0,69 [0,48 - 1,00]	
Type de métastases					0,4428
Synchrones	203 (81,9)	78 (85,7)	125 (79,6)	1	
Métachrones	45 (18,1)	13 (14,3)	32 (20,4)	1,16 [0,79 - 1,72]	
Grade de différenciation					**0,0009**
Non renseigné	18 (7,3)	6 (6,6)	12 (7,6)		
Peu différencié	19 (7,7)	2 (2,2)	17 (10,8)	1	
Moyennement différencié	122 (49,2)	49 (53,8)	73 (46,5)	0,38 [0,22 - 0,64]	
Bien différencié	89 (35,9)	34 (37,4)	55 (35,0)	0,38 [0,22 - 0,66]	
Mutation gène BRAF					**< 0,0001**
BRAF indéterminé	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,3)		
BRAF sauvage	213 (85,9)	86 (94,5)	127 (80,9)	1	
BRAF muté	33 (13,3)	5 (5,5)	28 (17,8)	2,69 [1,78 - 4,07]	

Tableau VII (suite) - Facteurs associés à la survenue d'une progression à 12 mois après l'initiation de la première ligne de traitement (modèle de Cox) : analyse univariée

	Total, n = 248	Patients ne progressant pas n = 91	Patients progressant n = 157	Progressant vs non progressant RR [IC 95 %]	*p*
Type de métastases					**0,0019**
Hépatiques exclusivement	96 (38,7)	48 (52,7)	48 (30,6)	1	
Métastases hépatiques et non hépatiques	99 (39,9)	32 (35,2)	67 (42,7)	1,58 [1,09 - 2,28]	
Métastases hépatiques non exclusives	53 (21,4)	11 (12,1)	42 (26,8)	2,09 [1,38 - 3,17]	
Nombre de sites métastatiques					0,3238
Un seul site	132 (53,2)	56 (61,5)	76 (48,4)	1	
Deux sites	77 (31,0)	27 (29,7)	50 (31,8)	1,14 [0,80 - 1,62]	
Trois sites et plus	39 (15,7)	8 (8,8)	31 (19,7)	1,43 [0,89 - 2,30]	
Chirurgie du cancer primitif					**0,0321**
Pas de chirurgie				1	
Chirurgie avant initiation				0,86 [0,62 - 1,21]	
Chirurgie après initiation				0,45 [0,25 - 0,82]	
Chirurgie des métastases	***Effets dynamiques au cours du temps***				**< 0,0001**
Pas de chirurgie				1	
Chirurgie				0,34 [0,23 - 0,51]	
Deuxième ligne de traitement					0,7471
Pas de deuxième ligne				1	
Deuxième ligne				1,06 [0,76 - 1,46]	

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.