

ANNEE 2022

N°

TITRE DE LA THESE

DETERMINATION DE LA DOSE MAXIMALE TOLEREE D'UN NOUVEAU SCHEMA DE
CHIMIOETHERAPIE COMBINANT UNE DOSE FRACTIONNEE D'IRINOTECAN AU BEVACIZUMAB, A
L'OXALIPLATINE, AU 5-FLUOROURACILE ET A L'ACIDE FOLINIQUE (BFOLFIRINOX-3) CHEZ DES
PATIENTS AYANT UN CANCER COLORECTAL METASTATIQUE CHIMIORESISTANT.

*« PHASE I DOSE-ESCALATION TRIAL OF AN INNOVATIVE CHEMOTHERAPY REGIMEN COMBINING A FRACTIONATED
DOSE OF IRINOTECAN PLUS BEVACIZUMAB, OXALIPLATIN, 5-FLUOROURACIL, AND FOLINIC ACID (BFOLFIRINOX-3)
IN CHEMOREFRACTORY METASTATIC COLORECTAL CANCER »*

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 15 avril 2022

à 18h30

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Hélène BELLIO

Née le 22 avril 1992

A Oloron-Sainte-Marie (64)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourtent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

TITRE DE LA THESE

DETERMINATION DE LA DOSE MAXIMALE TOLEREE D'UN NOUVEAU SCHEMA DE
CHIMIOOTHERAPIE COMBINANT UNE DOSE FRACTIONNEE D'IRINOTECAN AU BEVACIZUMAB, A
L'OXALIPLATINE, AU 5-FLUOROURACILE ET A L'ACIDE FOLINIQUE (BFOLFIRINOX-3) CHEZ DES
PATIENTS AYANT UN CANCER COLORECTAL METASTATIQUE CHIMIORESISTANT.

*« PHASE I DOSE-ESCALATION TRIAL OF AN INNOVATIVE CHEMOTHERAPY REGIMEN COMBINING A FRACTIONATED
DOSE OF IRINOTECAN PLUS BEVACIZUMAB, OXALIPLATIN, 5-FLUOROURACIL, AND FOLINIC ACID (BFOLFIRINOX-3)
IN CHEMOREFRACTORY METASTATIC COLORECTAL CANCER »*

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 15 avril 2022
à 18h30

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Hélène BELLIO
Née le 22 avril 1992
A Oloron-Sainte-Marie (64)

Année Universitaire 2021-2022
au **1^{er} Septembre 2021**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

		Discipline
M.	Jean-Louis	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	Médecine interne
M.	Marc	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	Neurologie
Mme	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	Pneumologie
M.	Alain	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	Immunologie
M.	Olivier	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	Nutrition
M.	Alain	Ophthalmologie
Mme	Mary	Hématologie type biologique
M.	Patrick	Génétique
Mme	Catherine	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	Réanimation
M.	Jean-Christophe	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	Anatomie
M.	Alexandre	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	Urologie
M.	Yves	Cardiologie
M.	Charles	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	Ophthalmologie
M.	Frédéric	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	Médecine interne
Mme	Laurence	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	Chirurgie générale
Mme	Laurence	Génétique médicale
Mme	Patricia	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	Pneumologie
M.	François	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	Pédiatrie
Mme	Agnès	Physiologie
M.	Pierre	Gériatrie
M.	Philippe	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	Histologie
M.	Gabriel	Cardiologie

M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)			
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)			
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie

M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie

M. Gaëtan JEGO Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme Marianne ZELLER Physiologie

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme Marceline EVRARD Anglais
Mme Lucie MAILLARD Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M. Philippe DE LA GRANGE Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M. Mathieu BOULIN Pharmacie clinique
M. François GIRODON Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme Evelyne KOHLI Immunologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme Amélie CRANSAC Pharmacie clinique
M. Philippe FAGNONI Pharmacie clinique
M. Marc SAUTOUR Botanique et cryptogamie
M. Antonin SCHMITT Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT

Monsieur le Professeur Sylvain LADOIRE, service d'Oncologie Médicale du
Centre Georges François Leclerc (CGFL), DIJON

MEMBRES

Monsieur le Professeur François GHIRINGHELLI, service d'Oncologie Médicale
Du Centre Georges François Leclerc (CGFL), DIJON

Madame le Docteur Leila BENGRINE-LEFEVRE, service d'Oncologie Médicale du
Centre Georges François Leclerc (CGFL), DIJON

Madame le Docteur Laurie RAMBACH, service d'Oncologie Médicale du Centre
Hospitalier William Morey, CHALON-SUR-SAONE

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

A Monsieur le Professeur Sylvain Ladoire, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et cette thèse. Je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement et l'énergie que vous déployez pour nous permettre d'assister à des conférences, des cours et des congrès. J'espère pouvoir profiter encore de votre savoir. Soyez assuré de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur François Ghiringhelli, merci de m'avoir permis de réaliser ce sujet de thèse, dans un domaine que j'affectionne particulièrement. J'ai énormément appris durant ce semestre à tes côtés et je te remercie de la confiance que tu m'as accordée, ainsi que de ta disponibilité lors de mes premiers pas en tant que remplaçante. Tu m'as transmis cette passion pour l'oncologie digestive et ce désir de toujours chercher à m'améliorer. J'espère avoir le plaisir de travailler et d'apprendre de nouveau à tes côtés.

A Madame le Docteur Leïla Bengrine-Lefevre, merci d'accepter de juger ce travail. Ta bienveillance durant mon premier semestre au centre, en tant que toute jeune interne, a été un vrai soutien pour moi. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère pouvoir encore profiter de ton enseignement et de tes qualités humaines dès mon retour.

A Madame le Docteur Laurie Rambach, merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'être présente ce jour. J'aime ton dynamisme et ton honnêteté. Axelle et toi avaient grandement participé à développer cette passion pour l'Oncologie lors de mon deuxième semestre avec vous à Chalon et j'apprécie toujours autant de revenir travailler avec vous dans votre service.

A mes collègues et séniors,

Il serait difficile de tous vous citer, car depuis mon premier semestre au Centre Leclerc j'ai côtoyé beaucoup d'équipes. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et pour

m'avoir aidée à devenir le médecin que je suis aujourd'hui. Merci pour votre enseignement, votre confiance et votre patience. Le centre ne serait pas ce qu'il est aujourd'hui sans vous ! Isabelle, j'ai hâte de participer à un nouveau trail avec toi ; Cléa, merci d'être toujours là pour nous, en toutes circonstances ; Sylvie Zanetta, merci pour toutes vos petites anecdotes et conseils dont seule vous avez le secret !

Au service d'Onco-Pneumologie du CHU de Dijon, à vous Pascal Foucher, merci de m'avoir accueillie en ces temps troublés de COVID et de m'avoir initiée à l'Onco-Pneumologie ! Ce fut un plaisir de travailler avec vous, de part vos connaissances et votre rigueur. Ayoub, merci pour ta bienveillance, ta gentillesse et ta disponibilité !

Au service d'Onco-Hématologie de Chalon, à Axelle et Laurie et à toute l'équipe. Mes premiers pas en HDJ et mes premiers (et derniers !) en hématologie ! Un plaisir de travailler avec vous, avec votre enthousiasme et votre accueil. J'apprécie toujours autant venir chez vous. Et pouvoir faire un petit footing à midi, il n'y a rien de plus agréable !

Aux soignants et soignantes du CGFL,

Merci à toutes les équipes que j'ai pu croiser durant mon internat, que ce soit le 3^{ème} EST ou OUEST, l'hôpital de jour, le CSO, la phase 1... Vous avez supporté mes petits coups de gueule, ma ronchonnerie perpétuelle et toujours avec le sourire et la patience ! J'adore travailler avec vous, de nuit comme de jour et j'ai énormément appris à vos côtés. Bruno, merci d'être celui que tu es, de m'avoir épaulé lors de mon premier semestre, merci pour tes madeleines qui nous sauvent la vie quand on meurt de faim à 14h, merci pour ta joie de vivre. Si seulement tu pouvais rester un peu !

A mes copains, copines et co-internes,

Valou, merci d'avoir été mon bras-droit dans ce dur combat qu'a été l'AIHD. Toujours présent, toujours disponible et à deux on a soulevé des montagnes (je crois) ! J'ai hâte d'être de retour à Dijon pour qu'on se retrouve, et enfin voir ton nouvel appartement.

Henri et Loïck, bonne petite équipe et toujours présents pour un petit verre. Merci pour tes conseils Loïck !

Thomas, d'abord comme co-interne et maintenant comme chef, merci d'avoir été présent à mes tous débuts, merci pour ton engagement envers nous petits !

Manon, belle découverte en hôpital de jour, j'adore travailler avec toi et pouvoir discuter des dossiers et de notre petite vie à la fin d'une dure journée. J'aime ta rigueur ! Hâte de pouvoir de nouveau papoter avec toi à Dijon.

Aux copains de Paris, avec qui j'ai perdu quelques points de vie en soirées ! Vianney, Eva, Yachar, Marie... Marie tu resteras à jamais dans le cœur de ma grand-mère, ces vacances dans le sud (Et Mimizan !!!) furent inoubliables. Quelle découverte cette « chèvre sangria » sur la table de ping-pong !

Damien, grand copain de l'externat... Je suis contente que tu sois resté à Dijon et de pouvoir venir prendre l'apéro chez toi. J'ai hâte de voir grandir le petit Mahé, et je vous embrasse fort avec Manon.

A toutes mes copines du Roller Derby, merci de m'avoir fait découvrir ce sport si génial et de m'avoir soutenue pendant mes années d'externat ! Nookie, Pouet, Schiz et Mimine et les autres... Citer toutes les pépites de match et de soirées nécessiterait un roman et pourtant... « Ah bah c'est bien Nils, super pour l'appareil photo ! ». A quand les prochaines vacances en montagne, pour faire du vélo de descente avec Pouet ?

Enfin, Lolo ou Lorraine, qu'est-ce je ferai sans nos éternelles discussions durant nos innombrables moments de panique ! Je ne m'en lasse pas. Tu es devenue une véritable amie à travers ces années et j'espère qu'elle perdurera. Merci de me motiver par ta passion de la course à pied, de me pousser à tenter des trails ! A quand le prochain ?

A ma deuxième famille,

Noé, j'ai passé plus d'années dans ma vie avec toi que seule ! Je n'oublierai jamais cette année de première ou l'on s'est rencontré, nos allers et retours au lycée avec un seul vélo, en chantant et en mangeant des « Monster Munch ». Sans oublier les moments à trainer au Donjon de Chaumont, à siroter de la SMIRNOFF en refaisant le monde. Puis on a grandi, on a vécu des soirées différentes mais toutes aussi drôles (promis un jour tu t'en souviendras) et on a commencé à voyager. Grosse fierté d'avoir réussi l'Annapurna avec toi ! A toutes nos années qu'il nous reste, tous nos voyages, et à cette amitié que je n'échangerais pour rien au monde.

Soledad, Soli ou Solicorne, je pense qu'on devrait un jour vérifier le nombre de messages que l'on a pu s'envoyer sur messenger. Le Roller Derby aura permis notre rencontre, qui n'avait apparemment pas débutée sous les meilleurs astres ! On aura vu chacune l'une et l'autre nos plus beaux et nos plus mauvais côtés, dans les bons et les mauvais moments. La vie est toujours plus jolie avec toi et j'espère continuer encore des années à aller au théâtre, manger des bobuns et faire des randonnées avec Maddy et toi.

Morgan, après tant d'années à le dire nous avons enfin réussi à faire notre petite colocation, à Paris ! En écrivant ces lignes je suis malgré tout triste de partir, même si je préfère largement la vie Dijonnaise à celle de Paris, mais vivre avec toi pendant 6 mois fût vraiment agréable ! Les séances de Sissy Mua et nos moments ronchons vont me manquer. Te connaître au tutorat de la PACES fut vraiment une chance, et après toutes ces années avec toi, les soirées, le Japon, l'UCPA et j'en passe, j'ai hâte de savoir ce que nous ferons par la suite (Los Angeles ?) !

Angélique, je ne sais plus trop exactement quand est-ce qu'on a commencé réellement par se voir mais en tout cas cela nous a mené à une belle amitié et à un premier voyage, dirons-nous mouvementé, à Cuba ! Et je l'espère, pas le dernier. Continue également à nous faire ce très bon ratafia, dont seule toi a le secret, et j'attends avec impatience des boutures de tes plantes dont je ne retiens jamais le nom. Je ne me lasserai jamais de tous nos commérages en tout cas !

Arnaud, fidèle au poste depuis maintenant 10 ans, à la CEMD, en soirées, à Paris et j'en passe ! Je n'oublierai jamais je pense cette soirée sous la tente d'un certain CRIT d'été, qui rattrapé le léger oubli du d'hiver aha. J'ai hâte de revenir à Dijon que l'on puisse un peu plus profiter du temps ensemble et que l'on organise dignement nos 30 ans, avec un weekend qui risque d'être plus que mémorable. Promis je n'annulerai pas au dernier moment !

Claire ma vieille copine, même si je suis sûre que tu profites bien sur ton île à La Réunion, je préférerais quand tu étais à Lyon ! On se rattrapera pour tes 30 ans cet été, avec peut-être autant de souvenirs et de fou-rires que lors de ces vacances mémorables à Mimizan. Plein de bisous à MS et toi !

Perrine, le tout premier souvenir que j'ai de toi c'est l'histoire du maître-nageur. Mémorable. Merci d'avoir été mon binôme en D4, je ne pense pas que j'aurai vécu l'année aussi sereinement sans toi ! Je suis sûre que plein de bons moments nous attendent, avec peut-être de nouveaux séjours à l'UCPA ! Et bien-sûr gros mer** pour ta thèse la semaine prochaine !

Esther mais quelle rencontre cette fameuse soirée à mon appartement, avec cette sombre histoire de plat trop salé... Ou dirions-nous « Estheuuuur » ? Tes histoires sont toujours aussi fantastiques et les moments ensemble inoubliables. Il me fallait une amie artiste, c'est fait !

Lilou, histoire de se rappeler nos années collèges... J'ai hésité à te mettre soit dans la famille soit dans les amis mais bon... A mon plus vieux copain, à ces temps anciens ou nos sms étaient limités à 182 caractères ! J'espère que tu profites loin là-bas au Japon et malgré tout j'ai hâte que tu reviennes dans le Sud.

Aux « D4 Power and After » à toutes ces années éprouvantes passées à vos côtés à réviser, rire, espérer. Et à l'après, à nos weekends de retrouvailles, toujours aussi bons et drôles. Margoton, ton rire qui est si contagieux, ta bonne humeur légendaire et ta capacité à nous supporter tous malgré le temps qui passe. J'ai hâte de voir tes progrès en skate avec Shanaz

aha. Merci Shanaz d'avoir un sens de l'organisation qui nous permet de tous se retrouver ! Eliette, Jean, Nathan et Catan j'ai hâte que l'on se revoie tous et qu'on puisse fêter cela ensemble !

Charles, bientôt une grosse année à me supporter. Les 6 mois à Paris furent un peu longs mais je ne doute pas que l'on se rattrapera cet été, avec peut-être un petit séjour en Grèce ? Merci d'avoir été à mes côtés cette année, j'ai hâte que l'on se retrouve.

A ma famille,

Papa et maman, merci d'avoir été ceux que vous êtes pendant toutes ses années, qu'elles aient été houleuses ou calmes. Après quelques années difficiles au lycée, j'espère avoir été plus paisible au quotidien et je ne vous remercierai jamais assez pour votre patience. Même si je ronchonne beaucoup, aucun coup de téléphone n'est aussi rassurant que le vôtre quand je rentre du travail et il n'y a qu'à la maison que chaque occasion est bonne pour boire un verre de champagne ! Je vous aime fort. Prenez bien soin de Milka !

Sophie, je pense que j'ai découvert le goût du voyage lorsque tu m'as offert après la PACES, l'Égypte ! Et probablement aussi celui de la course à pied, même si je suis loin d'avoir encore ton niveau. Merci d'avoir pris le temps de relire ma thèse d'ailleurs. Isabelle, malgré toutes nos disputes au collège et au lycée sans queue ni tête tu es toujours là pour écouter mes soucis et rigoler avec moi. Et manger chinois aussi ! Promis, cet été on retournera courir ou faire du roller.

On se le dit souvent, mais je pense que nous avons de la chance d'être aussi soudées et proches toutes les 3 et j'espère que cela continuera, j'ai hâte de faire de nouveau un SPA ou un week-end avec vous et surtout de voir la tête du nouveau venu !

Jeanine, que dire de la grand-mère (pardon je sais que tu as horreur de ce mot) la plus originale qu'il soit ! Merci pour tous ces fou-rires, ces expressions qui m'étonnent à chaque fois et ton franc-parler. Ton indépendance a été un modèle pour moi et j'espère avoir un jour autant d'énergie que toi à dégager ! Avec une pincée en moins de caractère si possible alors ! Merci



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



également d'être venues, avec Nicole, je sais que ce n'est pas la porte à côté mais j'espère que vous serez fière de moi. Nicole, tu as toujours été un peu la deuxième grand-mère de la famille, avec Kéké vous avez embelli nos moments dans le Sud-Ouest. Et puis sans vous je n'aurai pas rencontré Olivier !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	18
AVANT-PROPOS	19
I. RAPPELS ANATOMIQUES	19
II. LE CANCER COLORECTAL	20
1. <i>Épidémiologie</i>	20
2. <i>Facteurs de risque</i>	22
3. <i>Oncogenèse</i>	22
4. <i>Biomarqueurs principaux dans le cancer colorectal</i>	26
III. PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU COLON AVANCES	29
1. <i>Recommandations concernant la 1^{ère} ligne métastatique</i>	29
2. <i>Recommandations concernant la 2^e ligne et les lignes ultérieures</i>	33
IV. PRINCIPAUX CONCEPTS AYANT MENES A LA REALISATION DE CETTE ETUDE	34
1. <i>Le rechallenge de l'oxaliplatine</i>	35
2. <i>La désynchronisation de l'irinotécan</i>	35
3. <i>Concept de "stop-and-go"</i>	36
4. <i>Maintien du bevacizumab après progression</i>	36
ARTICLE: PHASE I DOSE-ESCALATION TRIAL OF AN INNOVATIVE CHEMOTHERAPY REGIMEN COMBINING A FRACTIONATED DOSE OF IRINOTECAN PLUS BEVACIZUMAB, OXALIPLATIN, 5-FLUOROURACIL, AND FOLINIC ACID (BFOLFIRINOX-3) IN CHEMOREFRACTORY METASTATIC COLORECTAL CANCER.....	38
DISCUSSION DE L'ARTICLE.....	65
REFERENCES (AVANT-PROPOS ET DISCUSSION DE L'ARTICLE)	71

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU	5-Fluorouracile
ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ADC	Antibody drug conjugate
ADN	Acide désoxyribonucléique
AKT	Ak strain transforming
APC	Adenomatous polyposis coli
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ARAF	A-Raf proto-oncogene
BRAF	B-Raf proto-oncogene
CCR	Cancer colorectal
CIMP	CpG island methylator phenotype
CIN	Chromosomal instability
CpG	Cytosine-phosphate-guanine
CRAF	C-Raf proto-oncogene
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
dMMR	Deficient mismatch repair
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ERBB2	Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HRAS	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
KRAS	V-Ki-ras2 human rat sarcoma viral oncogene homolog
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MMR	Mismatch repair
MLH1	MutL protein homolog 1

MSH2	MutS protein homolog 2
MSH6	MutS protein homolog 6
MSI	Microsatellite instability
MSS	Microsatellite stable
NRAS	Neuroblastoma v-ras viral oncogene homolog
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
PAF	Polypose adénomateuse familiale
PD-1	Programmed cell death protein 1
PMS2	PMS1 protein homolog 2
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PS	Personal statement
RAS	Rat sarcoma virus
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
TNM	Tumor (T), nodes (N), metastases (M)
TP53	Tumor protein p53
TRK	Tyrosine receptor kinase

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

DE L'AVANT-PROPOS

FIGURE 1 : ANATOMIE DU COLON ET DU RECTUM	20
FIGURE 2 : TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE EN FRANCE DE 1990 A 2015, SELON L'AGE ET LE SEXE ¹	21
FIGURE 3 : CLASSIFICATION TNM SELON LA 8EME EDITION, PROPOSEE PAR L'AJCC ET L'UICC.	25
FIGURE 4 : VOIE DE SIGNALISATION DES MAPK DANS LE CANCER COLORECTAL, APRES INITIATION DU SIGNAL A LA SUITE DE LA LIAISON DU LIGAND EGFR ²⁰	27
FIGURE 5 : ALTERATIONS MOLECULAIRES DECRITES DANS LES CANCERS COLORECTAUX METASTATIQUES ²⁹	29
FIGURE 6 : COURBE DE KAPLAN-MEIER DE LA SURVIE SANS PROGRESSION CHEZ LES PATIENTS MSI-HIGH AVEC UN CANCER COLORECTAL AVANCE ³³	30
FIGURE 7 : META-ANALYSE « INDIVIDUAL PATIENT DATA META-ANALYSIS OF FOLFIRINOX PLUS BEVACIZUMAB VERSUS DOUBLET PLUS BEVACIZUMAB AS INITIAL THERAPY OF UNRESECTABLE METASTATIC COLORECTAL CANCER » ³⁵ . (A) COURBES DE SURVIE GLOBALE (SG) EN FONCTION DU BRAS DE TRAITEMENT. (B) FOREST PLOT DE LA SG EN FONCTION DES ETUDES.	32
FIGURE 8 : COURBE DE KAPLAN-MEIER DE SURVIE GLOBALE DANS PRODIGE 18 CHEZ DES PATIENTS EN 2EME LIGNE D'UN CANCER COLORECTAL AVANCE ; KRAS, NRAS ET BRAF SAUVAGES ⁵⁸ . LOG-RANK P = 0,37.....	37

DE L'ARTICLE

Tables

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY PATIENTS (N=13).	60
TABLE 2. VARIOUS IRINOTECAN DOSE LEVELS (DL) AND DOSE-LIMITING TOXICITIES (DLTs).....	61
TABLE 3. TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS (TRAEs) LINKED TO FOLFIRINOX 3–BEVACIZUMAB (N = 13).	62

Figures

FIGURE 1. FOLFIRINOX 3–BEVACIZUMAB REGIMEN. A TREATMENT CYCLE CONSISTED OF 14 DAYS OF TREATMENT. A MAXIMUM OF 12 CYCLES WAS ADMINISTERED.....	63
FIGURE 2. WATERFALL PLOT OF THE DISEASE EVALUATION IN bFOLFIRINOX 3 MEASURING THE MAXIMUM PERCENTAGE CHANGE FROM THE BASELINE FOR THE TARGET LESIONS FOR THE 11 EVALUABLE PATIENTS (TWO PATIENTS COULD NOT BE EVALUATED FOR RESPONSE) AFTER 8 AND 16 WEEKS.....	63
FIGURE 3. KAPLAN–MEIER CURVE OF THE PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) FOR ALL OF THE ENROLLED PATIENTS WHO RECEIVED bFOLFIRINOX 3.....	64

AVANT-PROPOS

Ce travail de thèse s'appuie sur la réalisation d'un article scientifique rapportant les résultats d'une étude de phase I réalisée au centre Georges François Leclerc, concernant la tolérance et l'efficacité d'un nouveau protocole de chimiothérapie, le bFOLFIRINOX-3, dans la prise en charge des cancers colorectaux avancés chimiorésistants.

Le cancer colorectal métastatique est l'un des cancers les plus fréquents en France et l'amélioration de sa prise en charge est un enjeu majeur de santé publique. La compréhension et la résolution de la chimiorésistance, mécanisme complexe et multifactoriel, reste un sujet d'actualité.

Nous allons tout d'abord replacer cet article dans son contexte scientifique en rappelant brièvement l'anatomie et l'épidémiologie du cancer colorectal. Nous présenterons ensuite l'oncogénèse et les grands principes de prise en charge des cancers colorectaux avancés.

Nous nous attarderons également sur les principaux concepts ayant mené à la réalisation de cette étude pour enfin discuter et conclure sur le rationnel de cette étude de phase I.

I. Rappels anatomiques

Le colon et le rectum se développent à partir de l'intestin primitif moyen et postérieur dès la 4^{ème} semaine du développement de l'œuf. L'intestin moyen ou « côlon droit » est vascularisé par l'artère mésentérique supérieure tandis que l'intestin postérieur ou « côlon gauche » l'est par l'artère mésentérique inférieure. Cette différence embryologique pourrait en partie expliquer les limites anatomiques et les différences moléculaires entre le côlon droit et gauche (Figure 1).

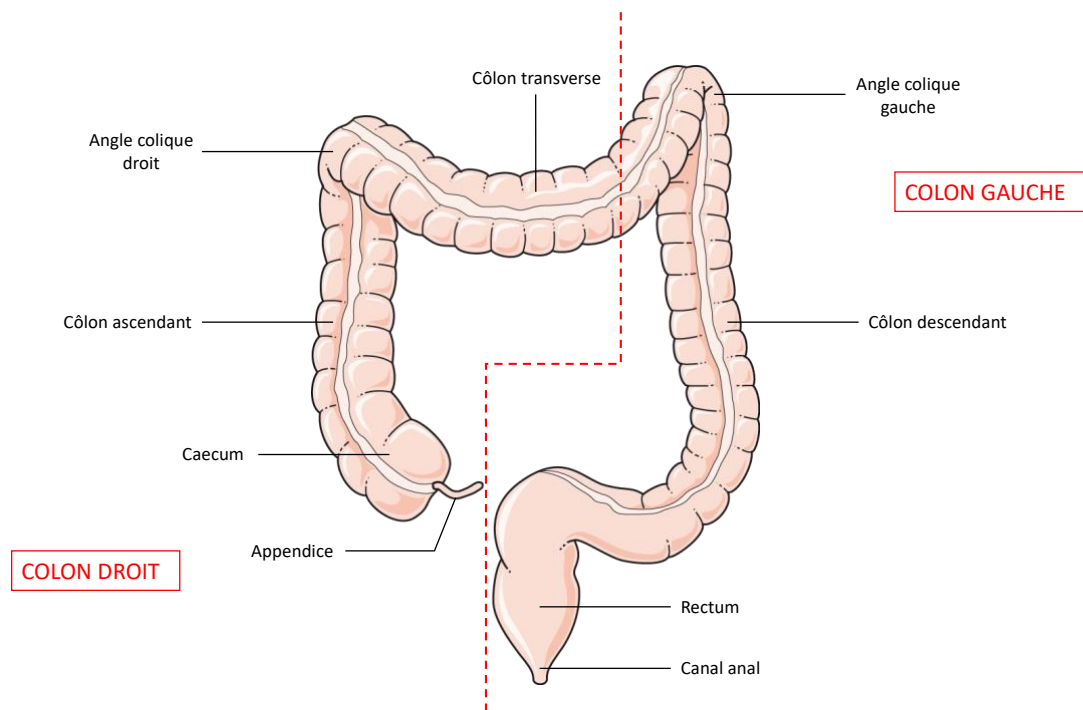


Figure 1 : Anatomie du côlon et du rectum

II. Le cancer colorectal

1. Épidémiologie

Avec 1 931 590 nouveaux cas dans le monde en 2020 le cancer colorectal est le troisième plus fréquent et le deuxième plus meurtrier tous sexes confondus (GLOBOCAN 2020). En France, près de 44 000 personnes ont été atteintes en 2018, avec environ 63% de localisation colique¹, et plus de 17 000 décès. Cela le situe au 3^{ème} rang après le cancer de la prostate et celui du sein.

L'incidence standardisée diminue légèrement chez les hommes (-1,4% par an entre 2010 et 2018) mais reste stable chez les femmes. Cette baisse est expliquée par l'accès massif au dépistage du cancer colorectal, ainsi que la prise en charge précoce des lésions dysplasiques. L'âge médian au diagnostic en France est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme. On observe malheureusement depuis quelques années une augmentation de l'incidence du

cancer colorectal (principalement concernant les cancers du rectum et les cancers du côlon « gauche ») chez les patients de moins de 50 ans². L'âge médian au décès en 2018 est respectivement de 77 et 81 ans chez l'homme et la femme (Figure 2).

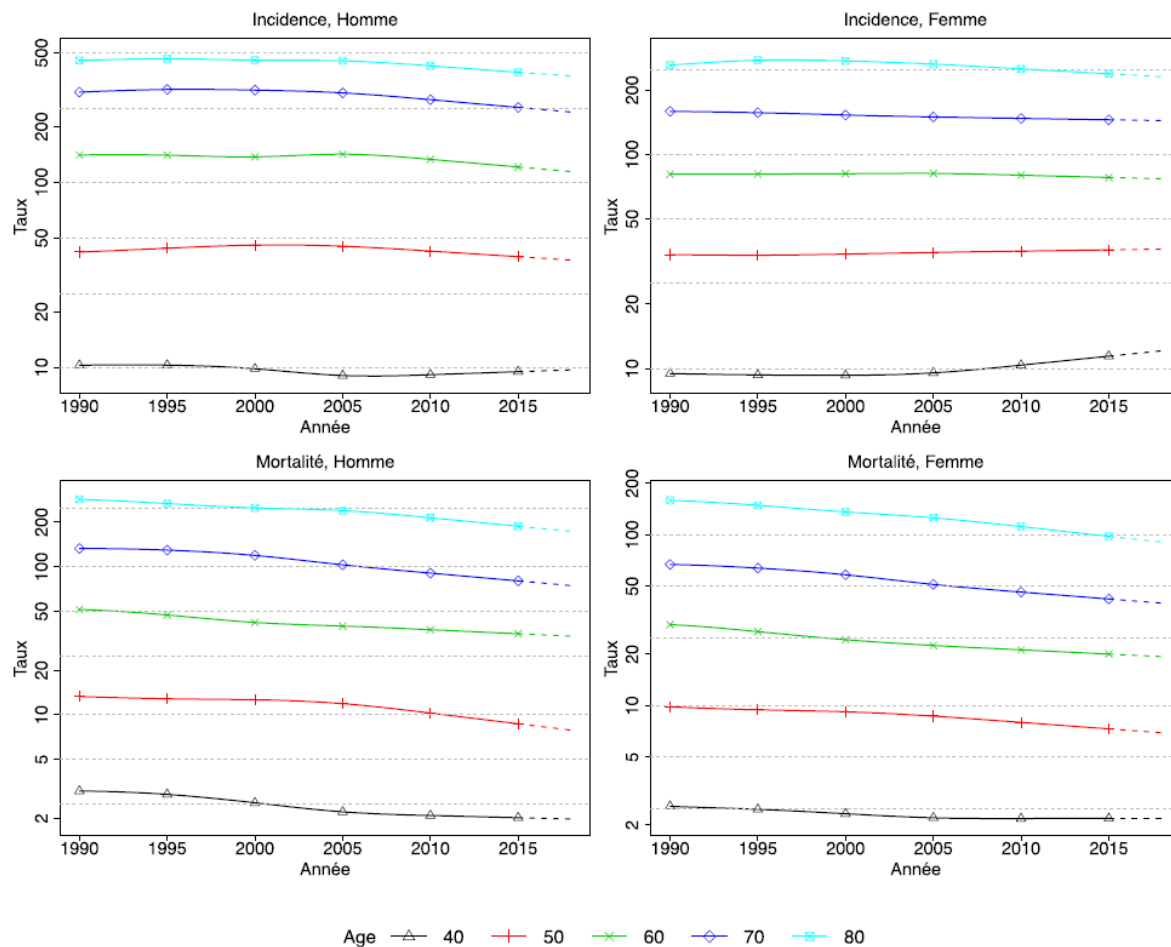


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité en France de 1990 à 2015, selon l'âge et le sexe¹.

D'après une étude réalisée via les registres des cancers du réseau FRANCIM sur la période 2009 – 2012, il a été montré que près de 44% des cancers colorectaux étaient au stade localisé au diagnostic, 23% au stade d'extension régionale et 33% au stade avancé. Les cancers de stades avancés étaient plus fréquents chez les moins de 40 ans et les plus de 75 ans.

Le pronostic des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dépend à la fois du statut moléculaire, des comorbidités présentes et de l'état général global du patient. Mais depuis l'avènement des poly-chimiothérapies et des thérapies ciblées, celui-ci a évolué d'une dizaine de mois à près de 35 mois dans les dernières études³.

2. Facteurs de risque

L'âge, la génétique, les maladies inflammatoires du côlon, les antécédents personnels et familiaux ainsi que les facteurs environnementaux et les habitudes de vie jouent un rôle prépondérant dans la survenue des cancers colorectaux⁴.

3. Oncogenèse

Le cancer colorectal est la conséquence d'une accumulation de mutations activatrices d'oncogènes et inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs, décrite initialement comme le modèle de carcinogénèse multi-étapes par Fearon et Volgestein⁵.

Aujourd'hui, l'analyse de plus de 250 tumeurs colorectales par le *Cancer Genome Network Atlas* a permis de séparer les cancers colorectaux en deux catégories majeures : les tumeurs hypermutées (plus de 12 mutations par 106 bases) et les non hypermutées (moins de 8,21 mutations par 106 bases). Sur la base des profils d'expression génétique, ils ont ainsi déterminé 4 sous-types moléculaires, via la classification CMS (*Consensus Molecular Subtype*)⁶.

Malgré une forte hétérogénéité sur le plan génétique, trois principaux modèles de carcinogénèse sont maintenant décrits⁷ :

- la voie des instabilités chromosomiques ou CIN (*chromosomal instability*) ;
- la voie des instabilités microsatellitaires ou MSI (*microsatellite instability*) ;
- le phénotype méthylateur des îlots CpG ou CIMP (*CpG island methylation phenotype*).

CIN

La voie CIN est la plus fréquente, présente dans environ 65% des cancers colorectaux sporadiques. Elle est principalement caractérisée par des modifications chromosomiques secondaires à des aneuploïdies, délétions, amplifications ou pertes d'hétérozygotie. Cette voie est classiquement considérée comme non hypermutée. En parallèle, il existe des mutations des gènes suppresseurs de tumeur, telles que l'inactivation du gène APC (adenomatous polyposis coli), qui est souvent considérée comme l'évènement inducteur de la carcinogénèse colorectale⁸. En effet, il a été montré que les mutations d'APC sont retrouvées dès le stade d'adénome⁸. Lorsqu'il existe une mutation germinale du gène APC, on parle alors de Polypose Adénomateuse Familiale ou PAF, une des maladies génétiques responsables de formes familiales de cancers colorectaux. D'autres gènes suppresseurs de tumeurs sont également impliqués, tels que TP53. D'autres mécanismes altérés participent à cette instabilité chromosomique, comme les mutations activatrices de KRAS.

MSI

Le phénotype MSI est observé dans environ 15% des cancers colorectaux sporadiques localisés et dans environ 5% des cancers colorectaux avancés. En effet, l'instabilité des microsatellites est associée à un pronostic favorable lorsqu'elle est présente dans les formes localisées⁹. Elle est la conséquence de mutations au niveau des gènes de réparation des mésappariements, le système MMR (*MisMatch Repair*) de l'ADN. Lorsque ce système est défaillant ; on parle alors de dMMR (*deficient MisMatch Repair*) ou de MSI-High (MSI-H), les régions microsatellitaires vont accumuler des erreurs qui ne seront pas corrigées, provoquant une instabilité génomique.

Les quatre gènes majeurs de ce système sont :

- mut L homologue 1 (MLH1) ;
- mut S homologue 2 (MSH2) ;
- mut S homologue 6 (MSH6) ;
- *postmeiotic segregation increased 2* (PMS2).

Lorsqu'une mutation germinale est décelée dans le système MMR, on parle alors de syndrome HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*), anciennement nommé syndrome de Lynch, autre cause majeure de forme héréditaire de cancer colorectal. Dans le cas des cancers colorectaux sporadiques, il s'agit le plus souvent d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1.

CIMP

La voie du CIMP, ou *CpG island methylation phenotype*, est un mécanisme épigénétique qui est responsable d'une inactivation d'un gène chez les mammifères. Il s'agit principalement dans la tumorigenèse de l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs par méthylation des îlots CpG ; régions riches en cytosine et guanine particulièrement présentes au niveau des promoteurs de gènes¹⁰. Une importante étude menée par Weisenberger et al a permis de distinguer des phénotypes de méthylations différents : CIMP-high (CIMP+) et CIMP-low en fonction du nombre de gènes méthylés¹¹. Ainsi, le phénotype CIMP+ est présent dans près de 20% des cancers colorectaux et est associé assez fréquemment à une mutation BRAF^{V600E} et à un phénotype MSI, via l'hyperméthylation de MLH1¹¹. Il en résulte dans les tumeurs sporadiques par cette hyperméthylation de la région promotrice de MLH1 un double phénotype CIMP+ et MSI+.

Ces différences génétiques et épigénétiques permettent aujourd'hui d'adapter et de personnaliser à l'échelle individuelle la prise en charge du cancer colorectal avancé. Le compte-rendu de l'anatomopathologiste doit être le plus exhaustif possible avec en complément du type histologique et du stade pTNM, la détermination du statut MMR (soit par immunohistochimie soit par biologie moléculaire) et l'étude des biomarqueurs, RAS et BRAF en biologie moléculaire *a minima* (Figure 3).

Tis	carcinome <i>in situ</i> , tumeur intra-muqueuse envahissant la <i>lamina propria</i> (chorion) sans extension à travers la musculaire muqueuse à la sous-muqueuse
T1	tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	tumeur envahissant la musculature
T3	tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques et péri-rectaux non péritonéalisés
T4	tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : tumeur envahissant directement des autres organes ou structures de voisinage
Nx	renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux N1c : nodule(s) (ou) dépôt(s) tumoral(aux) « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonéalisés, sans ganglion métastatique régional
N2	métastases ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux N2a : métastases dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : métastases dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux
M0	pas de métastase(s) à distance
M1	Métastase(s) à distance M1a : métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux) sans métastase péritonéale M1b : métastases atteignant plusieurs organes sans métastase péritonéale M1c : métastase(s) péritonéale(s) avec ou sans métastases d'autres organes

NB - Micro-métastases et cellules tumorales isolées :

- Les micro-métastases correspondent à des foyers tumoraux dont la taille est comprise entre 0,2 mm et 2 mm et sont classés pN1. L'addition de « (mi) » est optionnelle.
- Les cellules tumorales isolées (CTI) sont des cellules tumorales uniques ou de petits amas mesurant < 0,2 mm, pouvant être détectés par méthodes morphologiques (colorations de routine ou immunohistochimie) ou non morphologiques. Les cas de CTI dans les ganglions lymphatiques ou à distance doivent être classés N0.

Figure 3 : Classification TNM selon la 8ème édition, proposée par l'AJCC et l'UICC.

4. Biomarqueurs principaux dans le cancer colorectal

RAS et la voie de l'EGF (Epidermal Growth Factor)

Les protéines RAS font partie de la grande famille de protéines G codées par 3 gènes correspondants : KRAS, HRAS et NRAS. Ces protéines jouent un rôle majeur dans la transduction du signal intracellulaire et sont impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire. Première fois mise en évidence par B. Vogelstein en 1987¹², la mutation KRAS est une des mutations les plus précoces de la carcinogénèse colorectale et elle est présente dans près de 40% des cancers colorectaux¹³. Ces mutations dites activatrices, c'est-à-dire responsables d'une modification conformationnelle de la protéine au niveau de son site de liaison nucléotidique, sont principalement retrouvées au niveau des codons 12, 13 et 61¹². La protéine mutée KRAS devient alors constitutivement active et déclenche en aval les voies de signalisation telles que RAS/MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) et PI3K/AKT (Figure 4). Cette activation indépendante de la fixation du ligand au récepteur transmembranaire EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) est responsable d'une résistance aux anti-EGFR¹⁴. La présence de cette mutation restreint donc aujourd'hui l'utilisation du cetuximab et du panitumumab, deux anticorps anti-EGFR, aux patients ayant une tumeur RAS sauvage. La recherche d'une mutation RAS (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) est donc maintenant systématique en biologie moléculaire.

BRAF

La protéine sérine/thréonine RAF (ARAF, BRAF et CRAF) agit en aval de la protéine RAS dans la voie des MAPK et lors de son activation elle entraîne la phosphorylation et l'activation des protéines MEK1/2 qui vont ensuite phosphoryler et activer les protéines ERK. Les mutations BRAF sont responsables d'une activation constitutive de la voie des MAPK, voie essentielle dans la carcinogénèse de nombreux cancers (Figure 4).

La mutation de l'oncogène BRAF est considérée comme un « driver » oncogénique et est retrouvée dans près de 8% à 12% des cancers colorectaux métastatiques¹⁵, avec plus de 90% de mutation BRAF^{V600E}. Responsables de ce que l'on appelle les tumeurs de la voie festonnée,

les mutations BRAF sont caractérisées par une instabilité épigénétique, dite CIMP+, et sont associées dans 60% des cas au phénotype MSI+ sporadique par hyperméthylation de MLH1¹⁶. D'autre part, les cancers colorectaux présentant une mutation BRAF semblent avoir un phénotype particulier, touchant plus souvent des femmes âgées, de localisation plutôt proximale avec plus d'atteintes secondaires péritonéales et moins d'atteintes pulmonaires et hépatiques¹⁷. Plusieurs études ont montré le rôle pronostic péjoratif des mutations BRAF aux stades localisé et métastatique^{18,19}. Des thérapies ciblant BRAF ayant vu le jour, la recherche d'une mutation BRAF^{V600E} est donc aujourd'hui systématique en biologie moléculaire.

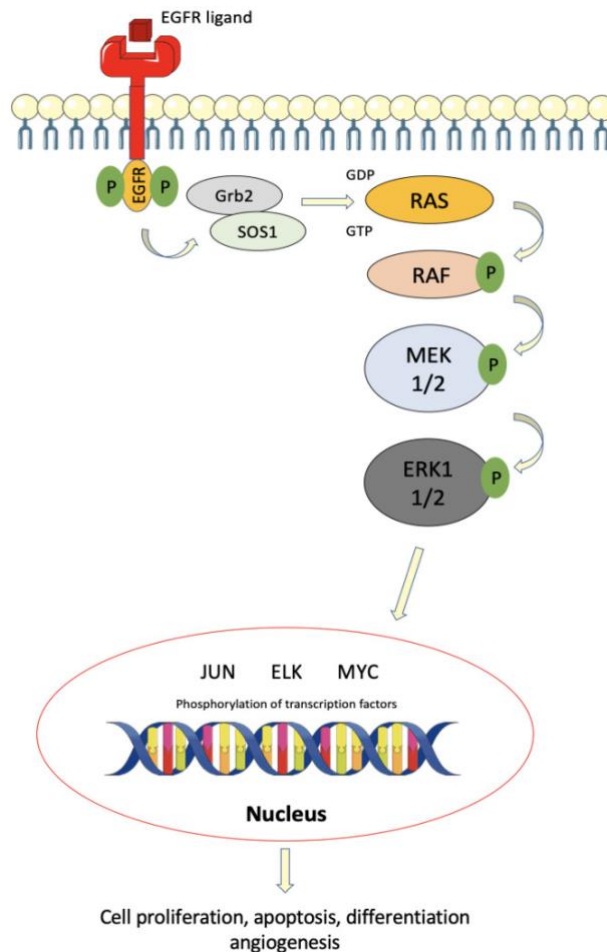


Figure 4 : Voie de signalisation des MAPK dans le cancer colorectal, après initiation du signal à la suite de la liaison du ligand EGFR²⁰.

Autres biomarqueurs

HER2 (*Human epidermal growth factor receptor 2*) ou ERBB2 est un membre de la famille EGF et à la différence des autres récepteurs de cette famille, son activation se fait par hétérodimérisation avec un autre récepteur tels que HER3, EGFR ou parfois HER4, et non par sa liaison avec un ligand²¹. Le rôle oncogénique de HER2, via l'amplification du gène, est un mécanisme bien connu et décrit dans les cancers du sein et de l'estomac. Cette surexpression de HER2 est présente dans environ 2 à 8% des cancers colorectaux²². Plusieurs études suggèrent aujourd'hui le rôle prédictif de l'activation d'HER dans la résistance aux anti-EGFR²³⁻²⁵. Le diagnostic de la surexpression d'HER2 se fait par immunohistochimie et par la recherche d'amplification par technique FISH (*fluorescent in situ hybridization*), mais les critères diagnostiques ne sont pas encore totalement standardisés, à l'inverse du cancer du sein. Des thérapies ciblées étant en cours d'étude avec pour certaines des résultats prometteurs, la recherche de la surexpression d'HER2 devrait prochainement devenir systématique dans les comptes rendus anatomopathologiques des formes métastatiques, *a minima*.

La découverte récente des inhibiteurs de TRK (*Tropomyosin-receptor kinase*) dans la prise en charge des fusions NTRK (*Neurotrophic tyrosine kinase receptor*) a permis une grande avancée en oncologie médicale, les fusions NTRK étant présentes dans près de 1% des cancers²⁶. Véritables « drivers » oncogéniques, les fusions NTRK sont retrouvées dans seulement 0,30% des cancers colorectaux²⁷. De plus, elles sont très fréquemment associées à un phénotype MSI-H et sont mutuellement exclusives des mutations BRAF^{V600E} et RAS²⁸. Leur recherche en pratique clinique n'est donc pour le moment pas systématique mais doit être évoquée dans le cadre d'essais cliniques.

Ainsi, le paysage du cancer colorectal métastatique s'est sans conteste agrandi ces dernières années avec la découverte de plusieurs cibles moléculaires telles que RAS, BRAF^{V600E}, HER2 ou les fusions NTRK (Figure 5). Ces biomarqueurs représentent des outils majeurs pour les stratégies thérapeutiques personnalisées. Petit à petit, l'utilisation à plus grande échelle des tests moléculaires prédictifs ouvre la voie à de nouvelles perspectives.

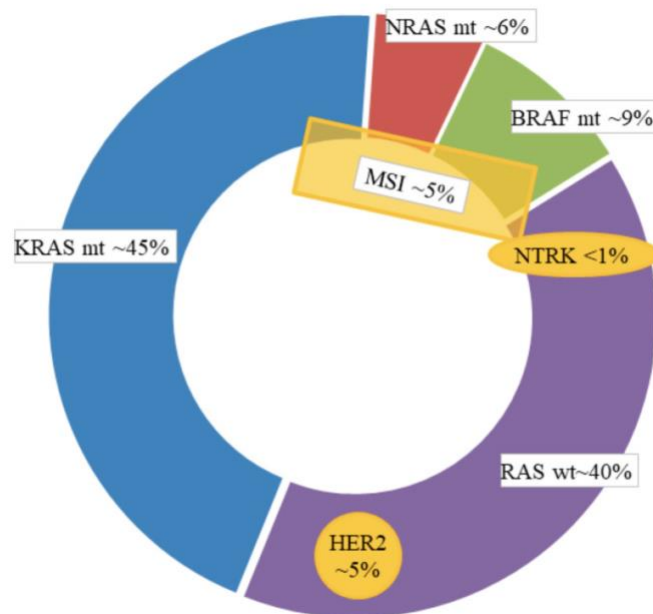


Figure 5 : Altérations moléculaires décrites dans les cancers colorectaux métastatiques²⁹.

III. Principes de la prise en charge des cancers du côlon avancés

1. Recommandations concernant la 1^{ère} ligne métastatique

La prise en charge des patients ayant un cancer du côlon avancé est aujourd'hui multidisciplinaire et implique de plus en plus fréquemment les chirurgiens, les radiologues interventionnels et les radiothérapeutes. L'objectif étant toujours de prolonger la survie en maintenant la meilleure qualité de vie qu'il soit, on peut toutefois espérer dans certains cas obtenir un résultat curatif. Notre travail concernant les patients ayant un cancer du côlon métastatique « non résécable », nous ne détaillerons pas la prise en charge en cas de formes métastatiques dites « résécables ».

Le choix de la première séquence thérapeutique est important dans la prise en charge des cancers colorectaux avancés, en termes de contrôle de la maladie et de soulagement des symptômes et pour un petit pourcentage de patients en termes de guérison.

Il convient dans un premier temps de repérer dès la première ligne les patients présentant un phénotype MSI-H afin de proposer un traitement par immunothérapie. Enfin le choix entre les différents traitements se fera ensuite en fonction de la biologie moléculaire, de l'état général du patient, de son âge physiologique, des toxicités et des contre-indications présentes.

Patients MSI-High

Plusieurs études de phase II ont montré des résultats surprenants avec l'utilisation d'anti-PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*) que ce soit en monothérapie ou en association avec un anti-CTLA4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*) chez des patients ayant progressé après les protocoles de chimiothérapies conventionnels³⁰⁻³².

L'essai international de phase III KEYNOTE-177 confirme ces données préliminaires avec l'utilisation en 1^{ère} ligne du PEMBROLIZUMAB, un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-1, qui devient le standard thérapeutique chez les patients présentant un cancer colorectal avancé non résecable avec un phénotype MSI-H³³.

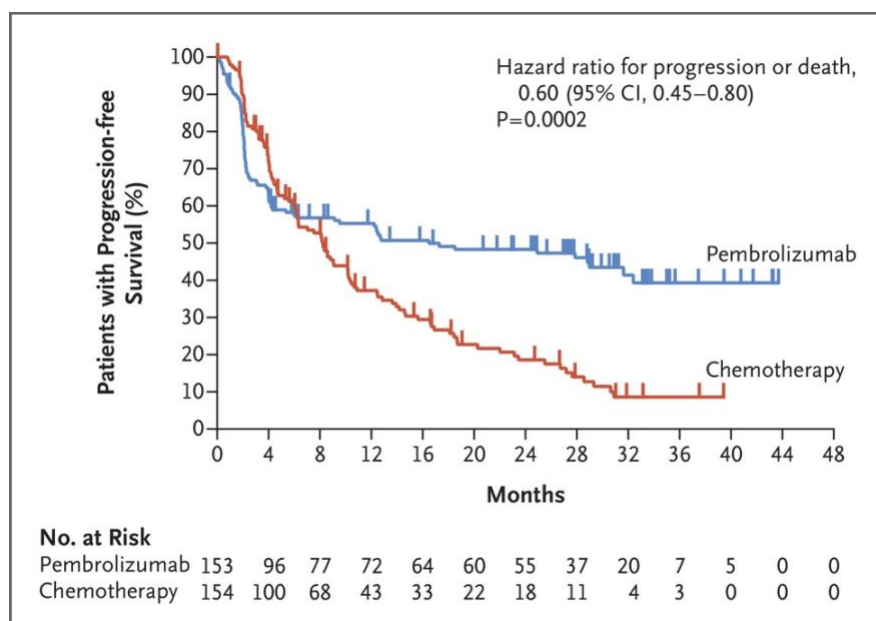


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Sans Progression chez les patients MSI-High avec un cancer colorectal avancé³³.

Patients MSI-Low

Jusqu'à très récemment la question principale chez les patients non MSI était l'utilisation d'emblée d'une poly-chimiothérapie (bithérapie) associée à une biothérapie ou l'utilisation d'une monothérapie associée à une biothérapie avec intensification en cas de progression ou de bonne tolérance. Les principaux cytotoxiques employés dans le cancer colorectal étant le 5-Fluorouracile, l'oxaliplatine et l'irinotécan. Les deux biomédicaments les plus utilisés dans le cancer colorectal avancé sont le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), et le cetuximab, un anticorps monoclonal anti-EGFR.

Une récente méta-analyse menée par l'équipe de Chiara Cremolini, à la suite des résultats de l'étude de phase III TRIBE³⁴, confirme la supériorité de la tri-chimiothérapie FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (5-fluorouracile plus acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) associée au bevacizumab *versus* une bi-chimiothérapie associée au bevacizumab, chez des patients non prétraités pour leur maladie métastatique³⁵. Les patients qui semblent le plus tirer bénéfice de cette tri-chimiothérapie sont ceux présentant une maladie agressive, avec une mutation RAS ou ayant un cancer « droit » (Figure 7).

En effet l'impact de la latéralité en tant que facteur pronostic dans le cancer colorectal est depuis longtemps démontré, avec un pronostic plus péjoratif pour les tumeurs du côlon droit³⁶. Ainsi, les tumeurs du côlon « droit » semblent avoir un effet prédictif sur l'efficacité du bevacizumab tandis que les tumeurs du côlon « gauche » semblent avoir un effet prédictif sur l'efficacité du cetuximab^{37,38}.

Enfin, les anti-EGFR peuvent également aujourd'hui être associés au triplet de chimiothérapie concernant les tumeurs RAS et BRAF *wild-type*, au prix d'une certaine toxicité à ne pas négliger³⁹.

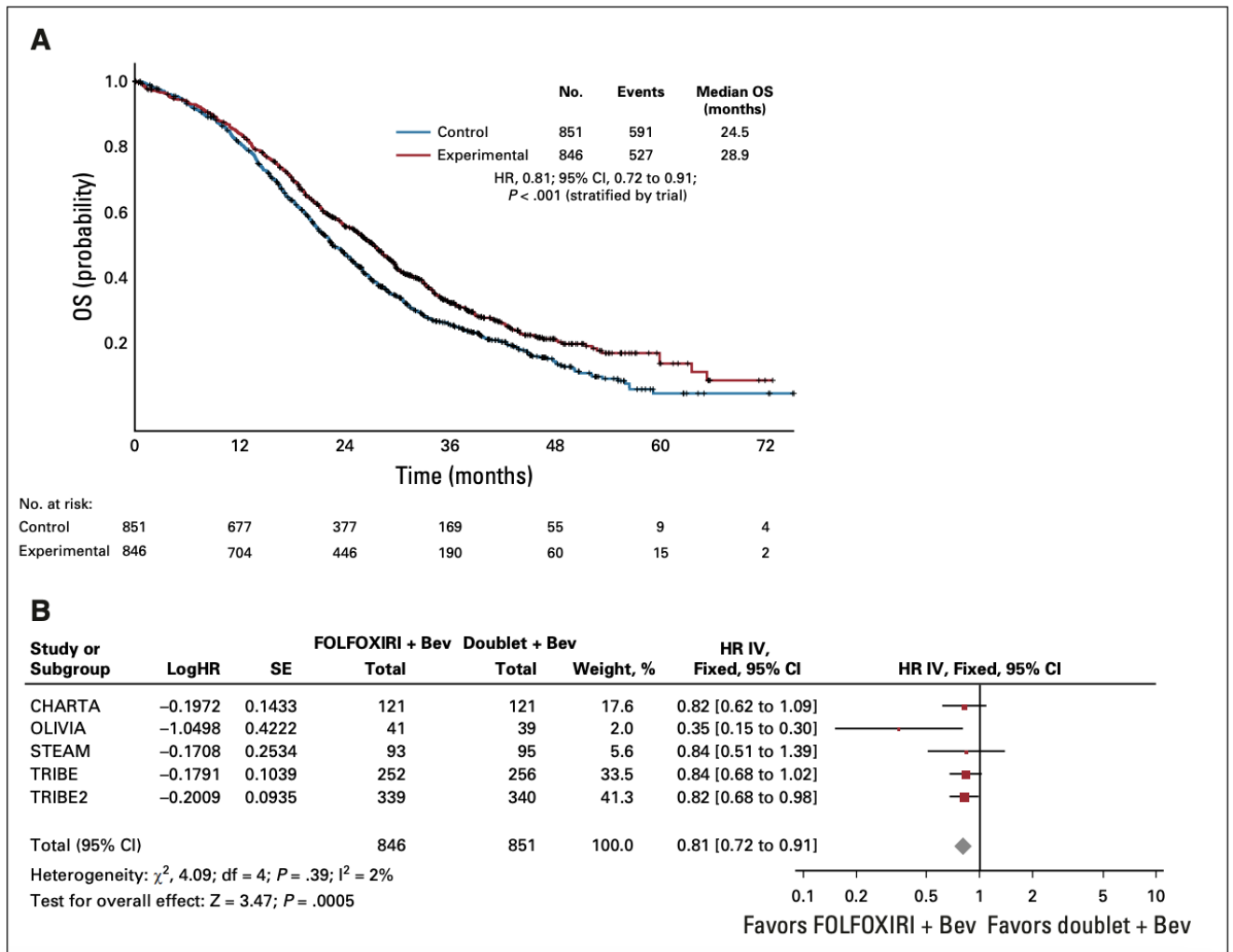


Figure 7 : Méta-analyse « Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer »³⁵.

(A) Courbes de survie globale (SG) en fonction du bras de traitement. (B) Forest plot de la SG en fonction des études.

Patients BRAF^{V600E}

Concernant les tumeurs BRAF^{V600E}, les derniers résultats semblent également orienter vers l'utilisation d'une tri-chimiothérapie plus un anti-VEGF, probablement du fait d'une maladie

d'emblée très agressive^{35,40}. Cependant, certaines données sont encore immatures et nécessitent d'être confirmés avec de plus grands échantillons.

Finalement, le choix de la stratégie thérapeutique en première ligne n'est pas encore totalement codifié. Celui-ci dépendra d'une discussion collégiale, en fonction de l'état général du patient, de son statut moléculaire, de la charge tumorale et de l'agressivité initiale de sa maladie et éventuellement de la latéralité de sa tumeur primitive.

2. Recommandations concernant la 2^e ligne et les lignes ultérieures

En cas de progression sous tri-chimiothérapie et thérapie ciblée, la séquence thérapeutique suivante dépend dans un premier temps du statut RAS et BRAF, puis de certaines autres anomalies moléculaires. Il est communément admis que dans l'histoire métastatique d'un cancer colorectal, toutes les thérapeutiques possibles doivent être proposées au patient, afin d'augmenter autant que possible la survie globale⁴¹.

RAS muté

En présence d'une mutation RAS, la deuxième ligne comprendra soit du régorafénib, un inhibiteur de plusieurs tyrosine-kinases, en monothérapie⁴² soit du trifluridine/tipiracil ou TAS-102 en monothérapie⁴³.

Une récente étude « basket » de phase I/IIb a évalué l'adagrasib, un inhibiteur sélectif de KRAS^{G12C}. Une réponse partielle avec une durée de réponse de 4,2 mois a été décrite pour deux patients atteints d'un cancer colorectal avancé⁴⁴. Ces résultats sont encore très préliminaires et ne pourront s'appliquer qu'à une minorité de patients, la mutation de KRAS la plus fréquente dans le cancer colorectal étant la mutation G12D⁴⁵.

RAS non muté

En l'absence de mutation RAS, si le bevacizumab a été associé à la tri-chimiothérapie, il est peut-être intéressant d'utiliser dans un second temps un anti-EGFR, tel que panitumumab ou

cetuximab, en association avec de l'irinotécan⁴⁶. Puis en cas de nouvelle progression, l'enchaînement du régorafénib et du TAS-102 sera à proposer.

En cas de bi-chimiothérapie associée au bevacizumab, les résultats de l'étude PRODIGE 18 ont montré un intérêt à maintenir l'anti-angiogénique en 2^e ligne, tout en modifiant le schéma de chimiothérapie⁴⁷.

BRAF^{V600E} muté

Une autorisation temporaire d'utilisation ou ATU a été donnée en 2021 pour l'utilisation en 2^e ligne des cancers colorectaux de l'encorafénib en association au cetuximab. L'encorafénib est un inhibiteur de BRAF, déjà utilisé dans le mélanome, qui a démontré son efficacité en association avec un anti-EGFR dans l'étude BEACON, en seconde ligne⁴⁸. Il s'agit d'une première avancée dans ces sous-types de cancers colorectaux de mauvais pronostic.

Autres biomarqueurs

En présence d'autres cibles moléculaires, telles que HER2 ou NTRK, il est conseillé d'essayer autant que possible de proposer des essais thérapeutiques à ces patients. Plusieurs thérapies sont en cours d'évaluation, comme des ADC ou *antibody drug conjugate* dans les cancers colorectaux sur-exprimant HER2⁴⁹ ; ou des inhibiteurs de TRK tel que le larotrectinib, dans les tumeurs du côlon présentant des fusions NTRK⁵⁰.

La participation à des essais cliniques doit être envisagée de façon systématique, en fonction de l'état général du patient.

IV. Principaux concepts ayant menés à la réalisation de cette étude

L'essai de phase I décrit dans la suite de ce travail se base sur plusieurs concepts importants démontrés dans de précédents essais cliniques, chez des patients lourdement prétraités :

- le rechallenge de l'oxaliplatine ;
- le bi-fractionnement de l'irinotécan au jour 1 et au jour 3 du protocole de chimiothérapie ;

- le concept de “*stop-and-go*” afin de préserver les patients d’une toxicité irréversible de certains traitements ;
- la poursuite du bevacizumab même après progression sous anti-VEGF.

L’objectif de toutes ces études étaient de lever la chimiorésistance qui inévitablement s’installe chez ces patients métastatiques, traités pendant plusieurs années par de multiples protocoles de chimiothérapies.

1. Le rechallenge de l’oxaliplatine

La réintroduction de molécules chez des patients ayant initialement répondu à ces mêmes molécules a toujours été une option dans la prise en charge séquentielle des patients ayant un cancer colorectal métastatique. En effet, la neurotoxicité cumulative de l’oxaliplatine impose assez fréquemment l’arrêt de cette molécule avant même l’apparition d’une chimiorésistance.

Deux études se sont principalement intéressées au rechallenge de l’oxaliplatine. L’essai RE-OPEN testait l’oxaliplatine chez des patients qui avaient initialement répondu et avaient progressé plus de six mois après la dernière injection d’oxaliplatine⁵¹. Malgré un faible nombre de patients (18), les résultats à 12 semaines étaient assez encourageants avec près de 40% de taux de contrôle de la maladie et 6% de réponse partielle⁵¹.

REOX, réalisée au Brésil, a analysé de façon rétrospective l’efficacité d’une deuxième introduction d’oxaliplatine chez des patients suivis pour un cancer colorectal métastatique, lourdement prétraités pour la plupart. Plus de 50% des patients avaient une maladie contrôlée avec environ 22% de réponse partielle et 3,6% de réponse complète. De nouveau, il semble apparaître un signal d’efficacité quant au rechallenge de l’oxaliplatine⁵², tout en conservant un profil de toxicité tolérable.

2. La désynchronisation de l’irinotécan

Plusieurs équipes se sont penchées sur la meilleure séquence d’utilisation de l’irinotécan. Certaines ont suggéré *in vivo* une synergie entre le 5-FU et l’irinotécan lorsque que ce dernier

était administré avant le 5-FU⁵³, d'autres ont montré dans une étude de phase II une augmentation de la cytotoxicité de l'irinotécan quand il était administré après le 5-FU, mais au prix d'une toxicité trop importante⁵⁴. Le schéma de chimiothérapie FOLFIRI-3 (acide folinique 200mg/m², 5-FU 2000mg/m² sur 46h sans bolus, irinotécan 100mg/m² avant et après la perfusion de 5-FU) a été une première fois présenté dans le cancer colorectal avancé, avec une demi-dose d'irinotécan avant le 5-FU et une demi-dose d'irinotécan après le 5-FU. Les résultats étaient prometteurs en termes de taux de contrôle de la maladie et présentaient une tolérance correcte⁵⁵.

3. Concept de "stop-and-go"

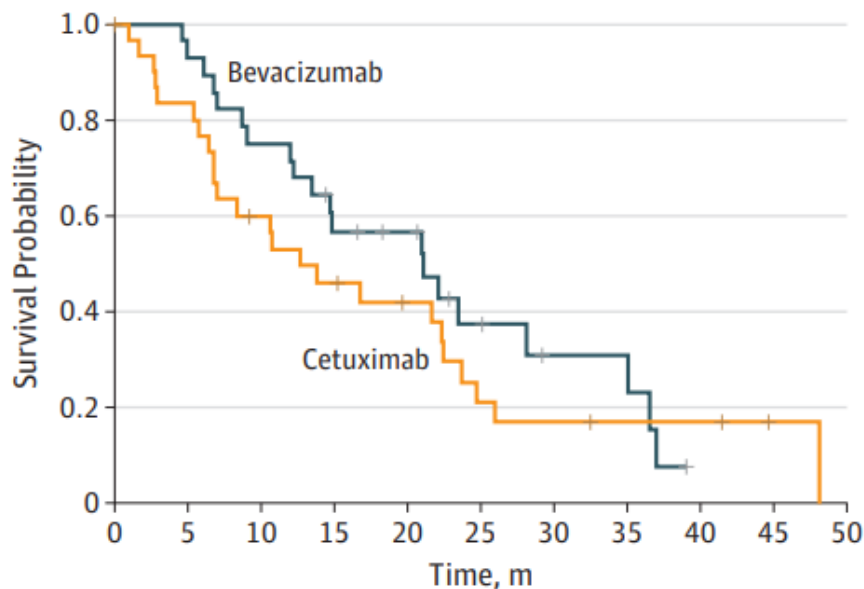
L'emploi de protocoles agressifs et intensifs chez des patients en état de le recevoir permet d'augmenter la phase de maintenance sans traitement oncologique chez les patients bons répondeurs, retardant ainsi la nouvelle rechute. Ces stratégies "stop-and-go" sont de plus en plus utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique, et permettent le plus souvent de maintenir une bonne qualité de vie, de récupérer de certaines toxicités et de diminuer la chimiorésistance du fait de ces périodes d'intervalle libre sans traitement⁵⁶. Cette recherche de l'allègement thérapeutique après une chimiothérapie d'induction est donc devenue une priorité dans la prise en charge des cancers colorectaux avancés.

OPTIMOX1 avait déjà, il y a plusieurs années, démontré la possibilité de stopper l'oxaliplatine après 6 cycles de FOLFOX et de maintenir un entretien par 5-FU seul⁵⁷.

4. Maintien du bevacizumab après progression

Les anti-angiogéniques tels que le bevacizumab, le panitumumab ou l'aflibercept sont validés en 2^e ligne en association avec une chimiothérapie. Une récente étude menée par UNICANCER, PRODIGE 18, a montré un bénéfice en termes de survie sans progression (SSP) et de SG via la poursuite du bevacizumab plus un changement de chimiothérapie en 2^e ligne après progression sous bevacizumab⁵⁸, dans le cas des tumeurs RAS et BRAF *wild-type*. Il

semble donc important, même lors de la progression, de maintenir un contrôle de la néo-angiogenèse tumorale dans les cancers colorectaux métastatiques (Figure 8).



No. at risk		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Bevacizumab	36	26	21	15	13	7	4	4	0			
Cetuximab	37	25	17	13	10	5	4	3	3	1	0	

Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de Survie Globale dans PRODIGE 18 chez des patients en 2ème ligne d'un cancer colorectal avancé ; KRAS, NRAS et BRAF sauvages⁵⁸. Log-rank P = 0,37.

Pour faire suite à ces différents concepts, il a en résulté l'idée de l'utilisation chez des patients avancés dans leur maladie d'un protocole de chimiothérapie « intensifié » combinant du 5-FU, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan bi-fractionné associés à du bevacizumab, le bFOLFIRINOX-3. Cela afin de tenter de contrer cette chimiorésistance, d'obtenir des taux de réponses importants et de pouvoir ainsi par la suite proposer aux patients un intervalle libre sans traitement le plus long possible.

Article: Phase I dose-escalation trial of an innovative chemotherapy regimen combining a fractionated dose of Irinotecan plus Bevacizumab, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Folinic Acid (bFOLFIRINOX-3) in chemorefractory metastatic colorectal cancer

Abstract

Purpose

The care of metastatic colorectal cancers is based on combination chemotherapies including 5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan, and monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor or vascular endothelial growth factor. The regimen is determined based on the patient's molecular biology and general condition. Irinotecan bifractionation showed efficacy in chemorefractory patients in a previous study, FOLFIRI-3, but a desynchronized triplet has never been tested. The aim of bFOLFIRINOX-3 is to determine the safety, tolerance, and efficacy of a new regimen (FOLFIRINOX-3 bevacizumab) in chemorefractory patients.

Patients and methods

The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of FOLFIRINOX-3 bevacizumab in chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC). A standard phase I, "3 + 3" design study was performed. The standard protocol comprised simplified FOLFOX 4 (folinic acid 400 mg/m²), 5-fluorouracil (2400 mg/m² for 46 h without the bolus), oxaliplatin (85 mg/m²) and irinotecan (administered before and after 5-fluorouracil infusion), plus bevacizumab (5 mg/kg). In a "3 + 3" design, three different doses of irinotecan were tested: 60, 70 and 90 mg/m². The primary endpoint was the maximum tolerable dose (MTD) of irinotecan. The

secondary endpoints included the objective response (at 8 and 16 weeks) according to the RECIST 1.1 criteria and progression free survival.

Results

Thirteen patients were enrolled, and twelve patients were finally evaluated for dose-limiting toxicity (DLT). The dose level defined was 70 mg/m² irinotecan. A total of three DLTs were observed (grade 3 diarrhea): two DLTs at the 90 mg/m² dose level and one at the 70 mg/m² dose level. The most frequently described adverse events were asthenia (93%), diarrhea (77%), nausea (62%) and peripheral sensory neuropathy (46%). The most frequent biological event was thrombopenia (54%). Regarding efficacy, among the 11 evaluable patients, no progression was observed at 8 weeks, and the partial response rate was 18.2%. At 16 weeks, a partial response rate of 27.3% was observed, and six patients had a stable disease.

Conclusion

The new regimen of bFOLFIRINOX-3 with irinotecan at 70 mg/m² was well tolerated. In chemorefractory patients, this protocol shows a high response rate.

**PHASE I DOSE-ESCALATION TRIAL OF AN INNOVATIVE CHEMOTHERAPY
REGIMEN COMBINING A FRACTIONATED DOSE OF IRINOTECAN PLUS
BEVACIZUMAB, OXALIPLATIN, 5-FLUOROURACIL, AND FOLINIC ACID
(BFOLFIRINOX-3) IN CHEMOREFRACTORY METASTATIC COLORECTAL CANCER**

Hélène Bellio 1,2,3*, Aurélie Bertaut 1,2,3, Alice Hervieu 1,2,3, Sylvie Zanetta 1,2,3, Audrey Hennequin 1,2,3, Julie Vincent 1,2,3, Rémi Palmier 1,2,3, Leila Bengrine-Lefevre 1,2,3, François Ghiringhelli 1,2,3,4 and Jean-David Fumet 1,2,3*

1. Platform of Transfer in Biological Oncology, Georges François Leclerc Cancer Center—UNICANCER, 1 rue du Professeur Marion, 21000 Dijon, France
2. Department of Medical Oncology, Georges François Leclerc Cancer Center—UNICANCER, 1 rue du Professeur Marion, 21000 Dijon, France
3. Maison de L'université Esplanade Erasme, University of Burgundy-Franche-Comté, 21000 Dijon, France
4. UMR INSERM 1231, 7 Boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France

*Correspondence: bellio.helene@gmail.com (H.B.); jdfumet@cgfl.fr (J.-D.F.)

Keywords: 5-fluorouracil; irinotecan; oxaliplatin; bevacizumab; chemotherapy metastatic colorectal cancer

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CCR) is a common disease, with about 2 million new incident cases worldwide per year (GLOBOCAN 2021). It is the third most common cancer worldwide and is responsible for approximately half a million deaths each year [1]. Approximately 30% of colorectal cancer patients have a synchronous metastatic disease [2,3], and about 40% of patients will develop metastases after surgery on the primary tumor [4].

When curative treatment is not feasible, metastatic, or locally advanced colorectal cancers are treated with a first line combination of chemotherapies and targeted therapies, which have been shown to increase the rates of progression-free (PFS) and overall survival (OS) [5,6]. The most recent data for palliative chemotherapy show an overall survival of up to 30 months [7,8]. Palliative chemotherapy is currently based on various combinations of different chemotherapy molecules, combined with targeted anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor; panitumumab and cetuximab) or anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor; bevacizumab or aflibercept) monoclonal antibody therapies. The standard first-line treatments include fluorouracil (5-FU) and irinotecan (FOLFIRI), and/or oxaliplatin (mFOLFOX6) alone [9,10] or in combination with bevacizumab [5,6] or an anti-EGFR agent, according to the RAS and RAF status [11,12]. For patients with a good performance status, double or triple chemotherapies with target therapy in the first line have become the standard of care [13]. In recent years, triplet therapy, termed FOLFOXIRI plus bevacizumab, comprising the concurrent administration of fluorouracil, oxaliplatin, and irinotecan as a first-line therapy, has shown better antitumor activity than a doublet regimen using FOLFOX bevacizumab [14].

After the failure of 5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan, and target therapies (bevacizumab, cetuximab, and panitumumab), few options are currently available [15,16]. Regorafenib, an oral multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, has shown a modest improvement in OS compared with a placebo (alone), with a median overall survival of 6.4 months [17]. TAS-102 has also shown efficacy versus a placebo in this indication [18]. In a phase III study, TAS-102 yielded an overall survival of about 8 months [19]. However, the objective response rate remains very low, and the gain in terms of survival remains moderate.

A rechallenge of previously used chemotherapies has also been described as a powerful strategy [20,21,22]. Oxaliplatin reintroduction or rechallenge yields PFS between 3 and 6 months, as reported in a recent systematic review [23]. Similarly, our group reported the

efficacy of FOLFIRINOX chemotherapy (5-FU + folinic acid + irinotecan + oxaliplatin) in combination with bevacizumab as a rechallenge therapy in patients pretreated with FOLFOX and FOLFIRI [24]. Triple therapy could reverse chemotherapy resistance and yield a response rate of around 20%, a PFS of 6 months, and a survival of 12 months [24]. Another strategy is to optimize the FOLFIRI (5-FU + irinotecan) regimen. Irinotecan is an inhibitor of topoisomerase I, a helicase involved in DNA repair. Blocking topoisomerase when DNA damage is already present prevents the repair of these lesions and induces cell apoptosis. This rationale provides arguments in favor of the rapid re-administration of irinotecan. Indeed, preclinical data underline that re-administration with an interval of 3 days increases its efficacy [25]. Based on this rationale, the FOLFIRI regimen could be optimized by administering a half-dose of irinotecan on day 1 (before 5-FU) and a half-dose of irinotecan on day 3 (after 5-FU) in a desynchronized regimen called FOLFIRI3 [26]. The response rate was higher than that reported for a standard FOLFIRI-like regimen. Moreover, several previous studies have reported the benefit of re-challenge with oxaliplatin in the third or fourth line [27,28]. In the REOX study, after the reintroduction of oxaliplatin, almost 57% of the study patients showed disease control (complete + partial + stable disease) at twelve weeks, with a median time to treatment failure of 6 months in heavily pretreated patients [29]. The RE-OPEN study also assessed the effectiveness of reintroducing oxaliplatin in patients who had received prior chemotherapy including oxaliplatin and irinotecan, which achieved a response or stable disease, followed by confirmed disease progression ≥ 6 months previously during prior oxaliplatin-based therapy [28]. After twelve weeks of treatment, the disease control rate was 39.4% [28]. The addition of bevacizumab or aflibercept to FOLFIRI3 therapy also appears to improve its efficacy, with a PFS of 7 months [30].

However, the combination of oxaliplatin rechallenge with irinotecan desynchronization has never been tested. The objective of this study is thus to evaluate the safety of oxaliplatin rechallenge and irinotecan desynchronization using a new FOLFIRINOX-3 protocol in

combination with bevacizumab in patients treated for metastatic colorectal cancer (mCRC) after 5 FU, oxaliplatin, and irinotecan.

MATERIALS AND METHODS

Patient selection

This phase I trial was an open-label study conducted at the Georges Francois Leclerc Centre, in Dijon, France. The trial was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines. The study received approval from the Ethics Committee “CPP Sud-Est 1” (Saint Etienne, France) under the number 2018-38. The study was registered on ClinicalTrials.gov under the number NCT03795311, and with EudraCT under the number 2018-001452-36. All the patients provided written informed consent before starting the trial.

Patients with advanced colorectal cancer who failed prior therapy by oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF and anti-EGFR (if indicated), or for whom no standard treatment options existed, were eligible for this study.

Patients aged 18 years or over were eligible if they had histologically confirmed mCRC; an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale performance status (PS) of 0 or 1; were a fit for bFOLFIRINOX; and had an adequate hematological (absolute neutrophil count $> 1.5 \cdot 10^9/L$, hemoglobin level > 9 g/dL, platelet count $> 150 \cdot 10^9/L$), liver (total bilirubin level $< 1.5 \times$ upper limit normal (ULN), aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) $< 5 \times$ ULN, lactate dehydrogenase (LDH) $< 5 \times$ ULN) and renal (creatinine $< 1.5 \times$ ULN and calculated glomerular filtration rate (GFR) > 60 mL/min/1.73 m²) function. A tumor assessment was required at baseline, with at least one measurable lesion according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) version 1.1.

The exclusion criteria were the presence of any of the following: a diagnosis of additional malignancy within 5 years prior to inclusion (except curatively treated basal cell carcinoma of

the skin and/or in situ cervical cancer); the presence of brain metastases; a life expectancy of less than 3 months; a medical contraindication incompatible with bevacizumab (major surgery during the last 28 days, a high risk of hemorrhage, a high risk of arterial thrombosis, or phlebitis without effective treatment); significant concomitant systemic disorders incompatible with the study; the demonstration of a dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) and/or UDP-glucuronosyltransferase 1-1 (UGT1A) mutation (e.g., no evidence of homozygote UGT1A1*28 variants, and the plasma concentrations of uracil (U) should be lower than 16 ng/mL). Finally, pregnant and breastfeeding women were excluded from the study.

Treatment plan and the study design

FOLFIRINOX was administered as per the standard procedures every 14 days, as follows: oxaliplatin 85 mg/m² on day 1 as an intravenous (IV) infusion over 2 h, followed by folinic acid 400 mg/m² as a 2 h IV infusion, with the addition of irinotecan 60, 70 or 90 mg/m² according to the dose-level, given over 90-min IV, and followed by 5-fluorouracil 2400 mg/m² as a continuous infusion over 46 h, without an IV bolus of 5-fluorouracil. This procedure was followed at the end of the 5-FU infusion by irinotecan 60, 70 or 90 mg/m². Bevacizumab is administered every 14 days at a dose of 5 mg/kg as a 30-min IV infusion, before the oxaliplatin infusion (Figure 1).

The patients were planned to receive FOLFIRINOX 3–bevacizumab for a maximum of 12 cycles, until disease progression, unacceptable toxicity, or the patient refused to continue. Each patient was to be treated with pegfilgrastim support after each cycle.

The patients were treated with increasing doses of irinotecan according to a “3 + 3 design”. Three dose levels (DLs) of irinotecan were planned (DL –1 to DL1): 60, 70 and 90 mg/m². In brief, the inclusion started at DL0 (irinotecan 70 mg/m²). Two patients were enrolled. Dose limiting toxicities (DLTs) were observed for the first 2 cycles.

If no DLT was observed during the first 2 cycles, then one additional patient was treated at the same DL. If no DLT was observed for these first 3 patients, then the next 3 patients were included in a similar manner. If there was no DLT, or only one DLT was observed, then DL1 was investigated using the same model.

If one among the first three patients presented a DLT at any given DL, then three more patients had to be treated at the same DL. If a DLT occurred in this DL, then the dose escalation was fixed, and the next three patients enrolled into the treatment cohort were treated at the next lowest DL (e.g., DL-1). The unacceptable dose corresponded to the dose at which at least 33% (or 2/6) of the patients presented DLT.

DLT was defined as any of the following adverse events occurring during cycles 1 and 2: grade 4 thrombocytopenia or grade 3 thrombocytopenia associated with bleeding; febrile neutropenia; grade 4 diarrhea or grade 3 diarrhea without resolution after anti-diarrheal treatment; any drug-related non-hematological toxicity grade >3 (except alopecia, fatigue, nausea and adverse events during infusion quickly controlled by adaptive treatment).

A Data Safety Monitoring Board (DSMB) reviewed the results and safety data of this study, and prior approval from the DSMB was obtained before proceeding with the dose escalation.

Data collection

For each cycle of FOLFIRINOX 3-bevacizumab administration, vital signs (body weight, temperature, blood pressure and heart rate (HR)), adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs), a physical examination, and ECOG PS were collected on a regular basis, with a data cutoff 30 July 2021.

Every two weeks, a full biological assessment was performed, including a full blood count and complete biochemistry, renal function, and full liver function tests. Every two cycles, the laboratory evaluations also included angiotensin-converting enzyme (ACE) and carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9).

For all the patients, an electrocardiogram was performed at the baseline (prior to the first dose) and at the end of the study (a maximum of 14 days after the end).

The first tumor evaluation was performed at inclusion (prior to the first dose), and then every 8 weeks using the RECIST 1.1 criteria if there was at least one measurable lesion at the baseline.

Written informed consent was obtained from each patient before any screening or inclusion procedures. The patients remained on the study until one of the following conditions occurred: study withdrawal, treatment discontinuation, the study's end, or death.

Statistical analysis

A minimum of 12 and a maximum of 18 patients were to be included in phase I, and there was no statistical hypothesis to determine the sample size. All of the clinical and laboratory data are summarized by DL and overall. Safety analyses were performed on all of the patients enrolled and treated. The National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03, was employed to grade the AEs. All of the treatment-emergent AEs (TEAEs) and related TEAEs that were considered as probably, possibly or definitely related to FOLFIRINOX 3–bevacizumab are summarized in the tables, according to DL and overall.

The secondary endpoints, including Best Overall Response and Progression Free Survival (PFS, defined as the time from assignment to disease progression or death from any cause) were reported descriptively and were summarized using the Kaplan-Meier method.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 13 patients were enrolled between 6 November 2018, and 16 December 2020. One of them was not included in the final analysis because the patient did not receive the second cycle of treatment, and DLT could not be evaluated.

The study population comprised 13 patients, and among them 54% are females, with a median age of 63 years (range 40 to 74). The main tumor location was the right side (31%), followed by the sigmoid and rectum (23% each). Most (9/13, 70%) of the patients had KRAS mutations. All of the patients underwent surgery on the primary tumor, and six (46%) patients had received adjuvant chemotherapy in the past. The adjuvant chemotherapy regimen was FOLFOX in all six patients and may explain why two patients did not receive oxaliplatin in the subsequent metastatic management. All of the patients previously received irinotecan and a target therapy for the treatment of metastatic disease.

The median time from the metastatic diagnosis to enrollment was 24 months, with a mean of 2.3 prior lines.

The patients' characteristics are summarized in Table 1.

Dose-limiting toxicities

Twelve of the 13 treated patients were evaluable for DLT determination, and three DLTs occurred during the study (Table 2).

No DLT was observed for the first two patients at DL0, enabling the enrolment of one additional patient at DL0. One DLT (diarrhea) during cycle 1 was observed for patient 003 at DL0. Thus, three additional patients were treated at the same DL, with no further occurrence of any DLT.

According to the "3 + 3 design", the next three patients were enrolled at DL1. One DLT (diarrhea) was observed for patient 009 during cycle 1. According to the protocol, three new patients were inserted at the same DL, but another DLT was observed in patient 013 (diarrhea) during cycle 2. At least 33% of the patients had a DLT at DL1, rendering this dose unacceptable.

One patient could not be evaluated for DLT due to a serious adverse event attributed to the treatment, grade 3 diarrhea, but this was not considered as a DLT because it lasted less than 3 days, with optimal symptomatic treatment. This 63-year-old female, diagnosed with left

colorectal cancer and liver, lung, ovarian and peritoneal metastases, could not undergo cycle 2 due to the withdrawal of consent after this adverse event.

In conclusion, the dose level retained for phase II was DL0, i.e., 70 mg/m².

Treatment-Related Adverse Events (TRAEs) and Biological Evaluation

In this study, patients received on average 9 cycles of FOLFIRINOX 3-bevacizumab, and 7 patients were able to benefit from a full treatment with 12 cycles.

TRAEs were reported in 13 (100%) patients, and all were related to the study drug. Among them, 11 were grade 3, and were related to FOLFIRINOX 3–bevacizumab, namely five diarrhea (two were not considered as DLT because they resolved quickly or happened after cycle 2), two high blood pressure, one peripheral sensory neuropathy, one anemia and two neutropenia. No grade 4 or 5 TRAEs were reported during the study treatment. One patient discontinued the study treatment due to a non-fatal adverse event (as described above) (Table 3).

The most frequently described TRAEs were as follows: asthenia (92%), diarrhea (77%), nausea (62%) and peripheral sensory neuropathy (46%), followed by thrombopenia (54%) and anemia (31%).

One patient presented a grade 2 hypersensitivity reaction during the oxaliplatin infusion at cycle 2. Allergic testing secondarily confirmed a hypersensitivity to oxaliplatin, constituting a contraindication to this treatment.

Antitumoral Activity

In this bFOLFIRINOX phase I trial, the evaluation of antitumor activity reported here was by investigator review and included 11 evaluable patients.

The best overall response in the 11 patients was a partial response in two patients (18.2%) at 8 weeks, with an additional nine patients with stable disease (81.8%) (Figure 2). No

progressive disease was observed at 8 weeks. The response could not be evaluated in two patients: one due to toxicity (DLT) and one who had withdrawn from the study during cycle 1. After 16 weeks, corresponding to the second assessment, three patients showed a partial response (27%), six patients had a stable disease (54%), and two patients had progressive disease (one death, and the other had a new suspect lesion).

At the time of the cutoff, after a median follow-up of 9.1 months, the median PFS was 11.1 months (2.4–30.9) (Figure 3).

DISCUSSION

In this report, we presented the results of a phase I study that assessed the tolerability and efficacy of the FOLFIRINOX 3–bevacizumab regimen in patients with mCRC previously treated with standard therapies. Our results highlight the safety of this regimen in heavily pretreated patients and support a recommended irinotecan dose of 70 mg/m², given on days 1 and 3. The main toxic effect was diarrhea, present on average in 77% of the patients, of which 38.5% were grade 3. The dose escalation of irinotecan was limited by diarrhea toxicity in this phase 1 study during the DLT period, which was defined as the first 2 cycles of the FOLFIRINOX 3–bevacizumab regimen. These findings are unsurprising, and previous reports of FOLFIRI3 have described grade 3–4 diarrhea toxicity in around 30% of patients [30,31,32]. Other major adverse events included asthenia in 92% of cases, and grade 1–2 nausea/vomiting in 61.5%. Most of these side effects are classical with such chemotherapeutic regimens, and do not seem to be amplified in comparison with those observed using double or triple chemotherapies for mCRC. These adverse events were managed with routine supportive care according to the general practice guidelines [33].

Concerning hematotoxicity, 15.4% of our patients experienced grade 2 neutropenia, but no patient developed febrile neutropenia. The systematic use of pegfilgrastim support probably explains the few adverse events, contrasting with previous reports of grade 3–4 neutropenia

with FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer (45.7%), or in the TRIBE2 study with FOLFOXIRI-bevacizumab for mCRC (50%) [34]. There was no case of grade 3 thrombopenia in our study.

Until recently, after the first-line failure of fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan and targeted therapies, very few treatments were available to improve patient outcomes. Most studies of patients in the third line of treatment report an overall survival of less than 6 months [35]. Recently, oral therapies, including TAS-102 and regorafenib, have shown a modest improvement in overall survival, with a survival gain of 2 months versus the placebo [17,19], although this treatment yields very few objective responses, and even though most patients who were initially stabilized by such a treatment rapidly failed. Thus, there is yearning for more aggressive therapies for patients presenting a good performance status and a bulky disease that could rapidly become life-threatening. Our group previously reported a retrospective series of triplet chemotherapy (FOLFIRINOX bevacizumab) given in chemorefractory patients with a good performance status. The treatment compared favorably with oral monotherapy, with a median overall survival of 11.9 months and an overall response rate of 18% [24]. However, there may have been some potential for patient selection bias. The efficacy of irinotecan in second- and third-line therapy is well described. The FOLFIRI3-bevacizumab protocol seems to provide a promising response rate, with 22% objective partial response in patients treated with one or two lines of chemotherapy [30]. The median survival seems similar to that observed with FOLFIRINOX, at around 12 months [30]. This study confirms the synergism between irinotecan and fluorouracil, with higher cytotoxicity when irinotecan is administered after fluorouracil [36]. Thus, the desynchronization of irinotecan enables a decrease in toxicity. Moreover, re-challenge with oxaliplatin is now considered as a third- or fourth-line treatment option in patients with mCRC [27,28], especially in patients who experienced a response or stable disease for at least 6 months after prior oxaliplatin-based therapy.

In the present study, no progression was observed at 8 weeks, and there was a partial response rate of 18.2% (2/11). At 16 weeks, among the 11 evaluable patients, three showed a partial response (27% partial response rate) and six showed a stable disease. Only two disease progressions, including one death, were reported. PFS reached 11 months. The patients were selected based on their general condition (PS 0 or 1) and their good tolerance of previous chemotherapeutic regimens, with a high percentage of fit patients (77% PS 0). These selection criteria underline that the FOLFIRINOX3 protocol cannot be applied to a general population, which is often much more impaired after several lines of chemotherapy. The patients included in this phase I trial had received an average of 2.3 prior lines of chemotherapy, and half of them had received regorafenib or TAS-102 [37]. Although disease activity was not the main endpoint of the study, encouraging efficacy in heavily pretreated CRC patients was observed. These results must be tempered because of the small number of patients and the inherent patient selection bias observed in phase I clinical trials. In addition, the patients were strictly selected, with a lower median age than the general metastatic colorectal population and a highly preserved general condition [38]. In addition, with a median overall survival of 20 months in stage IV colorectal cancer patients [39], the patients in our study could be considered as being heavily pretreated, with a median time from metastatic diagnosis to enrollment of 24 months. However, these clinical results provide an efficacy signal that warrants confirmative studies.

CONCLUSION

This phase I dose-escalation study of bFOLFIRINOX-3 with irinotecan at a dose of 70 mg/m² (i.e., 70 mg/m² at day 1 and 70 mg/m² at day 3) presented an acceptable toxicity profile and showed a very encouraging efficacy signal in the selected and fit patients. Indeed, the median PFS was 11.1 months after a median follow-up of 9.1 months in patients with a mean of 2.3 prior lines. A phase II study is ongoing to confirm these results.

Author Contributions

Conceptualization, J.-D.F. and F.G.; formal analysis, H.B., F.G. and J.-D.F.; funding acquisition, J.-D.F.; methodology, J.-D.F., F.G., A.B.; patient inclusion, F.G., J.-D.F., S.Z., J.V., R.P., A.H. (Alice Hervieu), A.H. (Audrey Hennequin); supervision, F.G. and J.-D.F.; validation, H.B., F.G. and J.-D.F.; writing—original draft, H.B., F.G. and J.-D.F.; writing—review and editing H.B., F.G., L.B.-L. and J.-D.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research was funded by the ARCAD foundation.

Institutional Review Board Statement

The study received approval from the Ethics Committee “CPP Sud-Est 1” (Saint Etienne, France) under the number 2018-38, and was conducted in accordance with the ICH (Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice) and the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all of the participants. The trial was registered on ClinicalTrials.gov under the number NCT03795311 and with EudraCT under the number 2018-001452-36.

Informed Consent Statement

Informed consent was obtained from all of the subjects involved in the study.

Data Availability Statement

The data are available on request due to restrictions, e.g., privacy or ethics. The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to restrictions of privacy.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



Footnotes

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

REFERENCES

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005;55:74–108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Hackl C., Neumann P., Gerken M., Loss M., Klinkhammer-Schalke M., Schlitt H.J. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: A ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2014;14:810. doi: 10.1186/1471-2407-14-810. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Engstrand J., Nilsson H., Stromberg C., Jonas E., Freedman J. Colorectal cancer liver metastases— A population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018;18:78. doi: 10.1186/s12885-017-3925-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Jones R.P., Jackson R., Dunne D.F., Malik H.Z., Fenwick S.W., Poston G.J., Ghaneh P. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2012;99:477–486. doi: 10.1002/bjs.8667. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:2335–2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E., Scheithauer W., Figer A., Wong R., Koski S., Lichinitser M., Yang T.S., Rivera F., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:2013–2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., Taberero J., Burkes R., Barugel M., Humblet Y., Bodoky G., Cunningham D., Jassem J., et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1023–1034. doi: 10.1056/NEJMoa1305275. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C., Lupi C., Sensi E., Lonardi S., Mezi S., Tomasello G., Ronzoni M., Zaniboni A., et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular

- subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1306–1315. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Tournigand C., Andre T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:229–237. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 10. Tournigand C., Cervantes A., Figer A., Lledo G., Flesch M., Buyse M., Mineur L., Carola E., Etienne P.L., Rivera F., et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—A GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:394–400. doi: 10.1200/JCO.2005.03.0106. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 11. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J.T., de Braud F., Schuch G., Zobel A., Celik I., Schlichting M., Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann. Oncol.* 2011;22:1535–1546. doi: 10.1093/annonc/mdq632. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 12. Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E., Zaluski J., Chang Chien C.R., Makhson A., D’Haens G., Pinter T., Lim R., Bodoky G., et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1408–1417. doi: 10.1056/NEJMoa0805019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 13. Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., Arnold D., Group E.G.W. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014;25((Suppl. 3)):iii1–iii9. doi: 10.1093/annonc/mdu260. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 14. Falcone A., Ricci S., Brunetti I., Pfanner E., Allegrini G., Barbara C., Crino L., Benedetti G., Evangelista W., Fanchini L., et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:1670–1676. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 15. Kim T.W., Elme A., Kusic Z., Park J.O., Udrea A.A., Kim S.Y., Ahn J.B., Valencia R.V., Krishnan S., Bilic A., et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2016;115:1206–1214. doi: 10.1038/bjc.2016.309. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S., Humblet Y., Hendlisz A., Neyns B., Canon J.L., Van Laethem J.L., Maurel J., Richardson G., 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;25:1658–1664. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1620. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., Siena S., Falcone A., Ychou M., Humblet Y., Bouche O., Mineur L., Barone C., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303–312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Mayer R.J., Van Cutsem E., Falcone A., Yoshino T., Garcia-Carbonero R., Mizunuma N., Yamazaki K., Shimada Y., Taberero J., Komatsu Y., et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1909–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Xu J., Kim T.W., Shen L., Sriuranpong V., Pan H., Xu R., Guo W., Han S.W., Liu T., Park Y.S., et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:350–358. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3245. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Peixoto R.D., Kumar A., Lim H.J. Palliative oxaliplatin-based chemotherapy after exposure to oxaliplatin in the adjuvant setting for colon cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015;6:487–491. doi: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.753. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Tonini G., Imperatori M., Vincenzi B., Frezza A.M., Santini D. Rechallenge therapy and treatment holiday: Different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2013;32:92. doi: 10.1186/1756-9966-32-92. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Townsend A.R., Bishnoi S., Broadbridge V., Beeke C., Karapetis C.S., Jain K., Luke C., Padbury R., Price T.J. Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 2013;36:49–52. doi: 10.1097/COC.0b013e31823fe40e. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23. Mauri G., Gori V., Bonazzina E., Amatu A., Tosi F., Bencardino K., Ruggieri L., Patelli G., Arena S., Bardelli A., et al. Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer: Systematic review and future research opportunities. *Cancer Treat. Rev.* 2020;91:102112. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102112. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Chaix M., Vincent J., Lorgis V., Ghiringhelli F. FOLFIRINOX bevacizumab is a promising therapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer. *Oncology.* 2014;87:148–158. doi: 10.1159/000361031. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Mullany S., Svingen P.A., Kaufmann S.H., Erlichman C. Effect of adding the topoisomerase I poison 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) to 5-fluorouracil and folinic acid in HCT-8 cells: Elevated dTTP pools and enhanced cytotoxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998;42:391–399. doi: 10.1007/s002800050835. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Mabro M., Artru P., Andre T., Flesch M., Maindault-Goebel F., Landi B., Lledo G., Plantade A., Louvet C., de Gramont A. A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer.* 2006;94:1287–1292. doi: 10.1038/sj.bjc.6603095. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Chambers A.E., Frick J., Tanner N., Gerkin R., Kundranda M., Dragovich T. Chemotherapy re-challenge response rate in metastatic colorectal cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 2018;9:679–686. doi: 10.21037/jgo.2018.04.08. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Suenaga M., Mizunuma N., Matsusaka S., Shinozaki E., Ozaka M., Ogura M., Yamaguchi T. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015;9:3099–3108. doi: 10.2147/DDDT.S85567. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Costa T., Nunez J., Felismino T., Boente L., Mello C. REOX: Evaluation of the Efficacy of Retreatment With an Oxaliplatin-containing Regimen in Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Single-center Study. *Clin. Colorectal Cancer.* 2017;16:316–323. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Ghiringhelli F., Vincent J., Guiu B., Chauffert B., Ladoire S. Bevacizumab plus FOLFIRI-3 in chemotherapy-refractory patients with metastatic colorectal cancer in the era of biotherapies. *Investig. New Drugs.* 2012;30:758–764. doi: 10.1007/s10637-010-9575-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Carola C., Ghiringhelli F., Kim S., Andre T., Barlet J., Bengrine-Lefevre L., Marijon H., Garcia-Larnicol M.L., Borg C., Dainese L., et al. FOLFIRI3-aflibercept in previously treated patients with metastatic colorectal cancer. *World J. Clin. Oncol.* 2018;9:110–118. doi: 10.5306/wjco.v9.i5.110. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Kim S., Dobi E., Jary M., Monnier F., Curtit E., Nguyen T., Lakkis Z., Heyd B., Fratte S., Cleau D., et al. Bifractionated CPT-11 with LV5FU2 infusion (FOLFIRI-3) in combination with bevacizumab: Clinical outcomes in first-line metastatic colorectal cancers according to plasma angiopoietin-2 levels. *BMC Cancer.* 2013;13:611. doi: 10.1186/1471-2407-13-611. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Fox P., Darley A., Furlong E., Miaskowski C., Patiraki E., Armes J., Ream E., Papadopoulou C., McCann L., Kearney N., et al. The assessment and management of chemotherapy-related toxicities in patients with breast cancer, colorectal cancer, and Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: A scoping review. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2017;26:63–82. doi: 10.1016/j.ejon.2016.12.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Eraslan E., Yildiz F., Tufan G., Aslan F., Demirci U., Oksuzoglu O.B. First line modified Folfirinix versus gemcitabine for advanced pancreatic cancer: A single institution retrospective experience. *J. Oncol. Sci.* 2019;5:449. doi: 10.1016/j.jons.2019.03.002. [CrossRef] [Google Scholar]
35. Walter T., Hawkins N.S., Pollock R.F., Colaone F., Shergill S., Ross P.J. Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2020;146:2575–2587. doi: 10.1007/s00432-020-03315-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Falcone A., Di Paolo A., Masi G., Allegrini G., Danesi R., Lencioni M., Pfanner E., Comis S., Del Tacca M., Conte P. Sequence effect of irinotecan and fluorouracil treatment on pharmacokinetics and toxicity in chemotherapy-naïve metastatic colorectal cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:3456–3462. doi: 10.1200/JCO.2001.19.15.3456. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Tampellini M., Di Maio M., Baratelli C., Anania L., Brizzi M.P., Sonetto C., La Salvia A., Scagliotti G.V. Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Scenario: Probability of Receiving Second and Further Lines of Therapy and Description of Clinical Benefit. *Clin. Colorectal Cancer.* 2017;16:372–376. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Siegel R.L., Miller K.D., Goding Sauer A., Fedewa S.A., Butterly L.F., Anderson J.C., Cercek A., Smith R.A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020;70:145–164. doi: 10.3322/caac.21601. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Liu Z., Xu Y., Xu G., Baklaushev V.P., Chekhonin V.P., Peltzer K., Ma W., Wang X., Wang G., Zhang C. Nomogram for predicting overall survival in colorectal cancer with distant metastasis. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:103. doi: 10.1186/s12876-021-01692-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of the study patients (N=13).

Characteristic	Total (N = 13)
Age (years)	
Median (SD)	63 (9.8)
Range	40–74
Sex (<i>n</i> ; %)	
Female	7 (54)
Male	6 (46)
ECOG PS (<i>n</i> ; %)	
0	10 (77)
1	3 (23)
Tumour location (<i>n</i> ; %)	
Right side	4 (31)
Left side	2 (15)
Sigmoid	3 (23)
Rectum	3 (23)
Transverse	1 (8)
Initial stage	
Local	6 (46)
Metastatic	7 (54)
KRAS, NRAS, BRAF mutation (<i>n</i> ; %)	
RAS and BRAF wild type	4 (30)
KRAS	9 (70)
NRAS	0 (0)

BRAF	0 (0)
Surgery on the primary tumor (<i>n</i> ; %)	
Yes	13 (100)
Previous adjuvant chemotherapy *	
Yes	6 (46)
No	7 (54)
Previous therapy for metastatic colorectal cancer (<i>n</i> ; %)	
Fluorouracil	13 (100)
Oxaliplatin	11 (85)
Irinotecan	13 (100)
Anti-EGFR therapy	4 (31)
Anti-VEGF therapy	10 (77)
Others **	5 (39)
Time from metastatic diagnosis to enrollment (days)	
Median (SD)	717 (544)
Range	(413–2338)

Table 2. Various irinotecan dose levels (DL) and dose-limiting toxicities (DLTs).

Irinotecan Dose Level, mg/m ²	Total Number of Patients Treated	Patient Enrollment and Decision	Number of Patients with DLT
70	7	3 patients 3 additional patients	1 DLT (diarrhea)
90	6	6 patients	1 DLT (diarrhea) 1 DLT (diarrhea)

DL, dose level; DLT, dose-limiting toxicity.

Table 3. Treatment-related adverse events (TRAEs) linked to FOLFIRINOX 3–BEVACIZUMAB (N = 13).

System Organ Disorder	All Grades N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	10 (76.9)	3 (23.1)	2 (15.4)	5 (38.5)
Nausea	8 (61.5)	4 (30.8)	4 (30.8)	0 (0)
Anorexia	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)
Mucitis	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)
Nervous system disorders				
Peripheral sensory neuropathy	6 (46.1)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)
General disorders				
Asthenia	12 (92.3)	7 (53.8)	5 (38.5)	0 (0)
Vascular disorders				
Hypertension	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)	2 (15.4)
Immune system disorders				
Allergic reaction	1 (7.7)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1 (7.7)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders				
Anemia	4 (30.8)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
Neutropenia	2 (15.4)	0 (0)	0 (0)	2 (15.4)
Thrombopenia	7 (53.8)	7 (53.8)	0 (0)	0 (0)
Liver function test disorders				
Alanine aminotransferase increased	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)
Alkaline phosphatase increased	3 (23.1)	3 (23.1)	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders				
Hypokalemia	1 (7.7)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)
Hypomagnesemia	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)

FIGURES

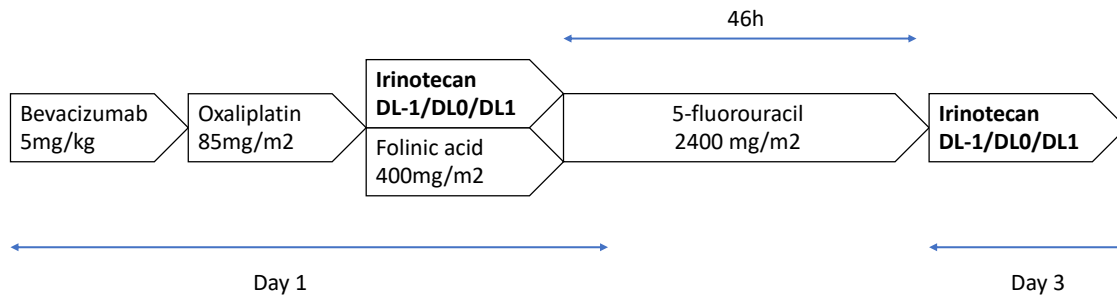


Figure 1. FOLFIRINOX 3–bevacizumab regimen. A treatment cycle consisted of 14 days of treatment. A maximum of 12 cycles was administered.

DL-1 = 60mg/m² ; DL0 = 70mg/m²; DL1 = 90mg/m².

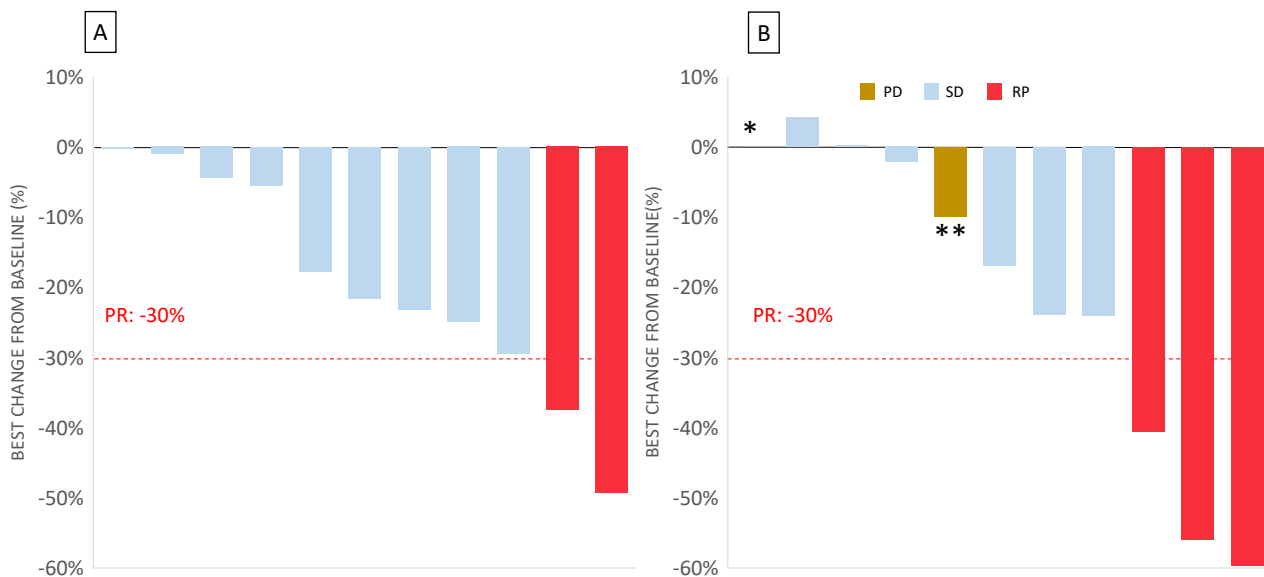


Figure 2. Waterfall plot of the disease evaluation in bFOLFIRINOX 3 measuring the maximum percentage change from the baseline for the target lesions for the 11 evaluable patients (two patients could not be evaluated for response) after 8 and 16 weeks.

(A) Waterfall plot of the best change over the baseline at 8 weeks. (B) Waterfall plot of the best change over the baseline at 16 weeks. In one patient (*), the response was not evaluable because of their death before the next evaluation. In one patient (**), the evaluation

according RECIST 1.1 showed an overall decrease but was classed as progressive disease due to the development of new lesions.

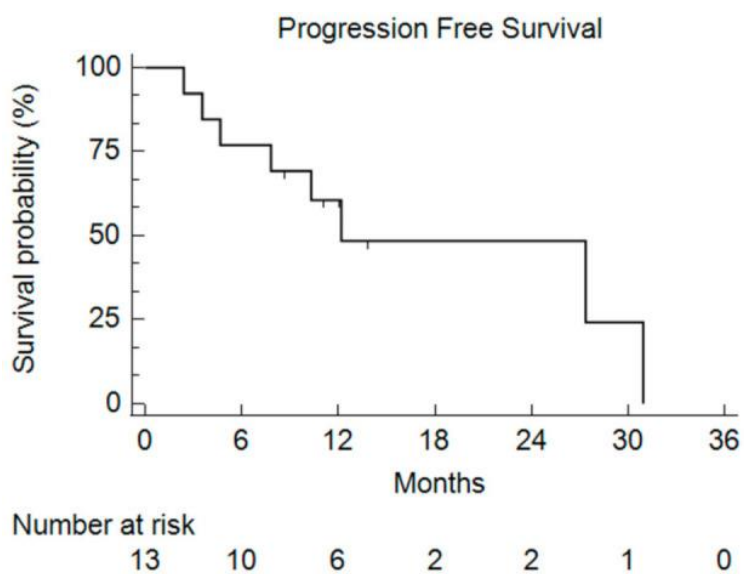


Figure 3. Kaplan–Meier curve of the Progression-Free Survival (PFS) for all of the enrolled patients who received bFOLFIRINOX 3.

DISCUSSION DE L'ARTICLE

Au cours des deux dernières décennies, des progrès remarquables ont eu lieu dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. En plus des avancées dans le traitement local des métastases ; comme la métastasectomie chirurgicale, la radiofréquence voire la radiothérapie, l'utilisation concomitante ou séquentielle d'un large panel de traitements oncologiques a permis une augmentation de la survie globale de ces patients de 20 mois à près de 35 mois^{35,59}. D'autre part, l'utilisation des checkpoints inhibiteurs dans les tumeurs MSI-H a radicalement transformé le devenir de ces tumeurs initialement de mauvais pronostic³³.

La prise en charge des cancers colorectaux métastatiques semble de plus en plus tendre vers un traitement initial agressif. Elle y associe plusieurs molécules, afin d'obtenir une réponse rapide et importante qui perdure dans le temps, permettant à ces patients de bénéficier d'intervalle libre sans traitement avant une éventuelle rechute voire de réaliser chez certains des traitements locaux à but curatif. On parle alors de stratégie "*stop-and-go*" et l'utilisation de la meilleure thérapie d'induction devient donc une priorité.

Cependant, la chimiorésistance reste un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients et après échec des chimiothérapies conventionnelles, les molécules proposées lors des lignes ultérieures rapportent des résultats très modestes^{42,43}. Comme mentionnés précédemment, le rechallenge de l'oxaliplatine, la désynchronisation de l'irinotécan et le maintien de thérapie ciblées sont des pistes très intéressantes dans la levée de la chimiorésistance du cancer colorectal métastatique et c'est ce qui nous a amené à réaliser ce travail.

Dans cette étude de phase I, nous avons tout d'abord déterminé la dose limitante toxique de l'irinotécan d'un nouveau protocole, le bFOLFIRINOX-3, chez 13 patients lourdement prétraités pour un cancer colorectal métastatique, puis nous avons rapporté son efficacité en termes de meilleur taux de réponse et de survie sans progression. La dose retenue

d'irinotécan est de $70\text{mg}/\text{m}^2$, avec une première injection au jour 1 avant le 5-FU puis une deuxième injection au jour 3 après le 5-FU.

Les toxicités sont similaires à celles décrites dans la littérature^{34,35}, avec une prédominance de la fatigue et de la diarrhée, sans qu'il n'y ait de grade 4 ou 5 décrit. Seules 15% de neutropénies de grade 3 ont été décrites, du fait de l'utilisation systématique de pegfilgrastim après chaque cycle. Avec des mesures symptomatiques correctes, le traitement est donc bien toléré et en moyenne 9 cures ont été administrées aux patients durant cette étude.

Concernant l'efficacité antitumorale, un signal intéressant semble apparaître chez ses patients non naïfs de chimiothérapies avec un taux de réponse globale à 8 semaines de 100% avec deux réponses partielles et à 16 semaines de 72% avec trois réponses partielles et six maladies stables. Il ne s'agit que de résultats préliminaires qui nécessitent d'être confirmés dans des études de plus grande envergure, avec randomisation, mais cette combinaison semble pouvoir contrer la chimiorésistance installée malgré plusieurs lignes de traitement antérieurs. Cependant, les patients sélectionnés étaient en très bon état général ; avec un PS (*personal statement*) entre 0 et 1 et avaient une moyenne d'âge de 63 ans. Aucun patient n'avait plus de 74 ans au moment de l'inclusion. Comme beaucoup d'études de phase I, les patients sont sur-sélectionnés et certains résultats ne peuvent parfois s'appliquer à la population générale. Il est intéressant de noter que chez deux patients, ce traitement intensif a pu permettre à l'issue de plusieurs cures (8) une pause thérapeutique prolongée de près de 6 mois, avec une maladie stable durant cet intervalle. Dans les deux cas, le traitement a été repris au moment de la réactivation de la maladie. Ainsi malgré plusieurs lignes de traitements antérieurs, l'intensification thérapeutique chez des patients sélectionnés pourrait permettre un intervalle thérapeutique non négligeable sans traitement, afin de récupérer des toxicités précédentes et limiter l'installation d'une chimiorésistance.

Au moment de la rédaction de ce travail, nous avons pu actualiser les données d'efficacité, avec une nouvelle date butoir au 22 février 2022. La médiane de suivi est toujours de 9,1 mois

mais la médiane de SSP est maintenant légèrement plus élevée à 12,2 mois. Concernant les données en survie globale, la médiane est de 18 mois. En reprenant les données des études en 3^{ème} ligne des cancers colorectaux avancés⁶⁰ ; c'est-à-dire celles évaluant le régorafénib ou le TAS-102, les médianes en survie globale ne dépassent pas les 10 mois. Les patients traités dans cette étude ayant eu en moyenne au moins deux lignes de traitements antérieurs, on peut supposer qu'il existe un signal particulièrement intéressant chez cette population plutôt jeune et en bon état général, et que le rechallenge de molécules de chimiothérapies doit s'envisager. Malgré tout, ces données restent préliminaires, réalisées de façon descriptive sur une cohorte de patients limitée (13).

Les résultats de cette phase I étant encourageants, une étude de phase II est en cours avec la dose d'irinotécan retenue de 70mg/m² au jour 1 et au jour 3. L'étude sur un plus large panel de patients permettra de faire des analyses en sous-groupe en fonction du statut moléculaire et éventuellement de la latéralité tumorale, afin d'essayer au mieux d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Les derniers résultats publiés par C. Cremolini et son équipe^{35,61} mettant à l'honneur le triplet de chimiothérapies associé au bevacizumab ; surtout dans le cadre de maladies agressives chez des patients en bon état général. Il pourrait alors s'envisager une « remontée » dans les lignes de traitement de ce nouveau protocole bFOLFIRINOX-3, si les résultats de la phase II le permettent. En effet, l'intensification thérapeutique dès la première ligne de traitement permettrait peut-être d'avoir une attitude curative chez certains patients chez qui cela n'aurait pas été envisageable initialement. Il se discutera ensuite chez les patients bons répondeurs (ACE normalisé, réponse complète radiologique) soit une pause thérapeutique sans traitement oncologique soit la mise en place d'un traitement d'entretien. Il se pose effectivement la question de l'entretien lorsque la maladie est stable après un traitement d'induction et l'étude CAIRO3, réalisée par *le Dutch Colorectal Cancer Group*, a tenté d'y répondre⁶². Les patients étaient inclus s'ils avaient une maladie stable ou en réponse après 6 cures de CAPOX (capécitabine et oxaliplatine) et bevacizumab et étaient randomisés

soit dans le groupe maintenance, avec un traitement par capécitabine et bevacizumab, soit dans le groupe observation sans traitement. Après 48 mois de suivi médian, la SSP était significativement augmentée dans le groupe maintenance et la qualité de vie chez ces patients n'était pas altérée⁶². De plus, une récente méta-analyse a démontré l'absence de bénéfice à poursuivre le traitement intensif d'induction (après 3 à 4 mois) chez les patients ayant répondu⁶³. En effet, une maintenance par 5-Fluorouracile en monothérapie ou combiné avec du bevacizumab semble préférable voire une simple période de surveillance.

Pour conclure, cette étude de phase I nous montre la faisabilité d'un nouveau protocole de chimiothérapie, le bFOLFIRINOX-3, avec une dose d'irinotécan à 70mg/m² chez des patients lourdement prétraités d'un cancer colorectal avancé. Ces résultats portant sur un très petit nombre de patients, il convient d'attendre les résultats des études de phase II et III avant de conclure, même si une efficacité non négligeable semble apparaître dans ce groupe de patients.

THESE SOUTENUE PAR Mme BELLIO Hélène

CONCLUSIONS

Après échec des thérapies habituelles utilisées dans le cancer colorectal métastatique, telles que le 5-FU, l'oxaliplatine et l'irinotécan, il n'y avait jusqu'à récemment que peu d'options envisageables. Les deux traitements les plus prescrits, le régorafénib et le TAS-102, ne permettaient un gain en survie globale que de quelques semaines face au placebo. Cependant, une certaine proportion de patients restait en bon état général malgré une maladie avancée et une première étude rétrospective réalisée il y a quelques années par le Centre Georges François Leclerc avait déjà montré une augmentation de la survie globale avec l'utilisation du FOLFIRINOX-bevacizumab chez ces malades réfractaires.

Faisant suite à ces données préliminaires, une étude monocentrique de phase I a été créée au Centre Georges François Leclerc, menée chez 13 patients présentant un cancer colorectal avancé, pour la plupart lourdement prétraités. Un nouveau schéma était à l'étude, le FOLFIRINOX-3 bevacizumab, afin de déterminer la dose maximale tolérée de l'irinotécan, administré avant et après la perfusion de 5-Fluorouracile.

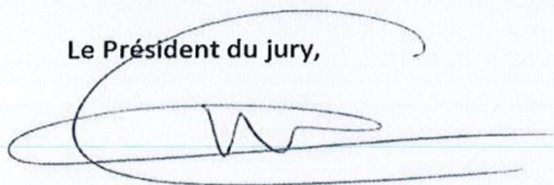
Ainsi, grâce à la détermination des dose-limitantes toxiques selon un design « 3+3 » de l'étude, la dose retenue d'irinotécan est de 70mg/m² au jour 1 et au jour 3 du protocole. Afin de prévenir du risque de neutropénie fébrile, un traitement par pegfilgrastim était systématique. Les toxicités étaient similaires à celles retrouvées dans la littérature.

Un signal très intéressant concernant l'activité antitumorale est apparu, cohérent avec les données de survie retrouvées dans l'étude rétrospective princeps. En effet, la survie sans progression après une médiane de suivi de 9,1 mois est de 11,1 mois, chez des patients ayant reçu en moyenne 2,3 lignes de traitements antérieurs. Dans la majorité, les patients étaient en bon état général et aucun patient n'avait un âge supérieur à 75 ans.

Ces résultats restent exploratoires et doivent être confirmés à une plus grande échelle mais l'utilisation d'un protocole intensif pourrait permettre de lever la chimiorésistance qui reste un frein majeur dans l'histoire naturelle des cancers colorectaux avancés.

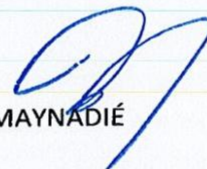
Une phase II est en cours avec nous l'espérons des résultats tout aussi encourageants permettant peut-être une étude de plus grande envergure par la suite.

Le Président du jury,



Pr. Sylvain LADOIRE

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 4 MARS 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

REFERENCES (AVANT-PROPOS ET DISCUSSION DE L'ARTICLE)

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
2. Wolf, A. M. D. *et al.* Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* **68**, 250–281 (2018).
3. Biller, L. H. & Schrag, D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA* **325**, 669–685 (2021).
4. Dépistage et prévention du cancer colorectal. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_1623732/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-colorectal.
5. Fearon, E. R. & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **61**, 759–767 (1990).
6. Guinney, J. *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* **21**, 1350–1356 (2015).
7. Nguyen, L. H., Goel, A. & Chung, D. C. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* **158**, 291–302 (2020).
8. Powell, S. M. *et al.* APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* **359**, 235–237 (1992).
9. Zaanan, A. *et al.* Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* **4**, 379–383 (2018).
10. Bird, A. P. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* **321**, 209–213 (1986).
11. Weisenberger, D. J. *et al.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* **38**, 787–793 (2006).
12. Bos, J. L. *et al.* Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature*

327, 293–297 (1987).

13. Pritchard, C. C. & Grady, W. M. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* **60**, 116–129 (2011).
14. Karapetis, C. S. *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* **359**, 1757–1765 (2008).
15. Sanz-Garcia, E., Argiles, G., Elez, E. & Tabernero, J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol* **28**, 2648–2657 (2017).
16. Optimizing targeted therapeutic development: Analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAFV600E mutation - Tie - 2011 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25555>.
17. Tran, B. *et al.* Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* **117**, 4623–4632 (2011).
18. Venderbosch, S. *et al.* Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. *Clin Cancer Res* **20**, 5322–5330 (2014).
19. Seligmann, J. F. *et al.* Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol* **28**, 562–568 (2017).
20. Bellio, H., Fumet, J. D. & Ghiringhelli, F. Targeting BRAF and RAS in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* **13**, 2201 (2021).
21. Hynes, N. E. & Lane, H. A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* **5**, 341–354 (2005).
22. Richman, S. D. *et al.* HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol* **238**, 562–570 (2016).
23. Jeong, J. H. *et al.* HER2 Amplification and Cetuximab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Harboring Wild-type RAS and BRAF. *Clin Colorectal Cancer* **16**, e147–e152 (2017).
24. Sartore-Bianchi, A. *et al.* HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-

- Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* **24**, 1395–1402 (2019).
25. Raghav, K. *et al.* Validation of HER2 Amplification as a Predictive Biomarker for Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precision Oncology* 1–13 (2019) doi:10.1200/PO.18.00226.
 26. Amatu, A., Sartore-Bianchi, A. & Siena, S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* **1**, e000023 (2016).
 27. Solomon, J. P. *et al.* NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* **33**, 38–46 (2020).
 28. Cocco, E. *et al.* Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. *Cancer Res* **79**, 1047–1053 (2019).
 29. Cohen, R., Pudlarz, T., Delattre, J.-F., Colle, R. & André, T. Molecular Targets for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers* **12**, 2350 (2020).
 30. Overman, M. J. *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).
 31. Le, D. T. *et al.* Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* **38**, 11–19 (2020).
 32. Overman, M. J. *et al.* Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* **36**, 773–779 (2018).
 33. André, T. *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **383**, 2207–2218 (2020).
 34. Loupakis, F. *et al.* Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **371**, 1609–1618 (2014).
 35. Cremolini, C. *et al.* Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* JCO2001225 (2020) doi:10.1200/JCO.20.01225.
 36. Petrelli, F. *et al.* Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon

Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* **3**, 211–219 (2017).

37. Heinemann, V. *et al.* Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. *JCO* **32**, 3600–3600 (2014).
38. Gallois, C., Pernet, S., Zaanani, A. & Taieb, J. Colorectal Cancer: Why Does Side Matter? *Drugs* **78**, 789–798 (2018).
39. Borelli, B. *et al.* TRIPLETE: a randomised phase III study of modified FOLFOXIRI plus panitumumab versus mFOLFOX6 plus panitumumab as initial therapy for patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* **3**, e000403 (2018).
40. Stintzing, S. *et al.* Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). *JCO* **39**, 3502–3502 (2021).
41. Grothey, A., Sargent, D., Goldberg, R. M. & Schmoll, H.-J. Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer Improves With the Availability of Fluorouracil-Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin in the Course of Treatment. *JCO* **22**, 1209–1214 (2004).
42. Grothey, A. *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* **381**, 303–312 (2013).
43. Mayer, R. J. *et al.* Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **372**, 1909–1919 (2015).
44. Ou, S.-H. I. *et al.* First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRYSTAL-1). *J Clin Oncol* **JCO2102752** (2022) doi:10.1200/JCO.21.02752.
45. Jones, R. P. *et al.* Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* **116**, 923–929 (2017).
46. Cunningham, D. *et al.* Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* **351**, 337–345 (2004).

47. Bennouna, J. *et al.* Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* **5**, 83–90 (2019).
48. Kopetz, S. *et al.* Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* **381**, 1632–1643 (2019).
49. Siena, S. *et al.* Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **22**, 779–789 (2021).
50. Ratti, M. *et al.* NTRK fusions in colorectal cancer: clinical meaning and future perspective. *Expert Opin Ther Targets* **25**, 677–683 (2021).
51. Kim, J.-J. *et al.* Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients after prior oxaliplatin treatment. *Med Oncol* **35**, 65 (2018).
52. Costa, T., Nuñez, J., Felismino, T., Boente, L. & Mello, C. REOX: Evaluation of the Efficacy of Retreatment With an Oxaliplatin-containing Regimen in Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Single-center Study. *Clin Colorectal Cancer* **16**, 316–323 (2017).
53. Guichard, S., Cussac, D., Hennebelle, I., Bugat, R. & Canal, P. Sequence-dependent activity of the irinotecan-5FU combination in human colon-cancer model HT-29 in vitro and in vivo. *Int J Cancer* **73**, 729–734 (1997).
54. Falcone, A. *et al.* Sequence effect of irinotecan and fluorouracil treatment on pharmacokinetics and toxicity in chemotherapy-naive metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* **19**, 3456–3462 (2001).
55. Mabro, M. *et al.* A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* **94**, 1287–1292 (2006).
56. Artru, P., Bennouna, J., Lievre, A., Ducreux, M. & Lledo, G. [Metastatic colorectal cancer: To stop or not to stop?]. *Bull Cancer* **105**, 408–414 (2018).
57. Tournigand, C. *et al.* OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. *JCO* **24**, 394–400 (2006).
58. Bennouna, J. *et al.* Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy

After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* **5**, 83–90 (2019).

59. Venook, A. P. *et al.* Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **317**, 2392–2401 (2017).

60. Bekaii-Saab, T. *et al.* Third- or Later-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Reviewing Best Practice. *Clin Colorectal Cancer* **18**, e117–e129 (2019).

61. Cremolini, C. *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *The Lancet Oncology* **16**, 1306–1315 (2015).

62. Simkens, L. H. J. *et al.* Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* **385**, 1843–1852 (2015).

63. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials | Colorectal Cancer | JAMA Oncology
JAMA Network.
<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2757395>.

TITRE DE LA THESE : DETERMINATION DE LA DOSE MAXIMALE TOLEREE D'UN NOUVEAU SCHEMA DE CHIMIOTHERAPIE COMBINANT UNE DOSE FRACTIONNEE D'IRINOTECAN AU BEVACIZUMAB, A L'OXALIPLATINE, AU 5-FLUOROURACILE ET A L'ACIDE FOLINIQUE (bFOLFIRINOX-3) CHEZ DES PATIENTS AYANT UN CANCER COLORECTAL METASTATIQUE CHIMIORESISTANT.

AUTEUR : BELLIO HELENE

OBJECTIF : La prise en charge des cancers colorectaux métastatiques est basée sur la combinaison de chimiothérapies incluant du 5-Fluorouracile, de l'oxaliplatine, de l'irinotécan et sur des anticorps monoclonaux. Les options sont déterminées en fonction de la biologie moléculaire, de l'état général du patient et de ses comorbidités préexistantes. L'utilisation selon un schéma bi-fractionné de l'irinotécan a montré son efficacité chez des patients chimiorésistants dans une étude précédente, FOLFIRI-3, mais son association avec un triplet de chimiothérapies n'a jamais été testé. Le but de bFOLFIRINOX-3 est de déterminer la sécurité, la tolérance et l'efficacité d'un nouveau protocole, FOLFIRINOX-3 bevacizumab, chez des patients réfractaires.

METHODES : Une étude de phase I standard selon le design « 3+3 » a été réalisée. Le protocole comprenait de l'acide folinique (400mg/m²), du 5-Fluorouracile (2400mg/m² sur 46h), de l'oxaliplatine (85mg/m²) et de l'irinotécan (administré avant et après la perfusion de 5-Fluorouracile) puis du bevacizumab (5mg/kg). Trois différentes doses d'irinotécan ont été évaluées ; 60, 70 et 90mg/m². Le critère de jugement principal concernait la détermination de la dose maximale tolérée d'irinotécan (DMT) et les critères de jugements secondaires se basaient sur les évaluations de la meilleure réponse objective (à 8 et 16 semaines) et de la survie sans progression.

RESULTATS : Treize patients ont été inclus et douze ont été retenus pour l'évaluation de la dose limitante toxique (DLT) de l'irinotécan. La dose définie d'irinotécan a été de 70mg/m² au jour 1 et au jour 3 du traitement. Un total de trois DLT a été décrit (diarrhée de grade 3), deux au pallier 90mg/m² et un au pallier 70mg/m². Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue (93%), la diarrhée (77%), la nausée (62%), la neuropathie périphérique (46%) et la thrombopénie (54%) sans qu'il n'y ait d'effet secondaire de grade 4 ou 5. Concernant l'efficacité, parmi les onze patients évaluables, aucune progression n'a été observée à 8 semaines et deux réponses partielles étaient décrites. A 16 semaines, il existait une réponse partielle chez trois patients et six avaient une maladie stable.

CONCLUSION : Ce nouveau protocole bFOLFIRINOX-3 avec l'irinotécan à 70mg/m² est bien toléré et semble montrer des résultats très encourageants chez patients lourdement prétraités. Une phase II est en cours afin de confirmer ces données.

MOTS-CLES : 5-FLUOROURACILE ; BEVACIZUMAB ; CANCER COLORECTAL METASTATIQUE ; IRINOTECAN ; OXALIPLATINE