

Faculté de médecine et médecine dentaire

**Évaluation rétrospective du bénéfice d'un
traitement par Regorafenib et
Trifluridine/Tipiracil chez les patients présentant
un cancer colorectal métastatique réfractaires
aux chimiothérapies et thérapies ciblées
conventionnelles**

Auteure: Julie Paradis
Promoteur: Pr M. Van den Eynde
Président de Jury: Pr A. Kartheuser
Lecteur: Pr D. Léonard
Année académique 2019-2020
Master en médecine, à finalité spécialisée

Table des matières

1. Remerciements	2
2. Résumé	3
2.1. Résumé	3
2.2. Abstract	4
3. Introduction	6
3.1. Généralités	6
3.2. Traitement du cancer colorectal.....	8
3.2.1. Traitements systémiques	8
3.2.1.1. Agents cytotoxiques	8
3.2.1.2. Agents biologiques	8
3.2.1.3. Immunothérapie.....	8
3.2.2. Stratégies thérapeutiques.....	9
3.2.2.1. Maladie non-métastatique.....	9
3.2.2.2. Maladie métastatique.....	9
3.2.3. Regorafenib - Trifluridine/Tipiracil.....	10
3.2.3.1. Regorafenib - Stivarga®	11
3.2.3.2. Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) - Lonsurf®	12
3.3. Objectifs	14
3.4. Matériel et méthode	15
4. Résultats	16
4.1. Analyses descriptives des résultats	16
4.2. Analyses de toxicité.....	23
4.3. Analyses de survie	26
4.3.1. Analyses de survie pour les premiers traitements.....	26
4.3.1.1. Analyses de survie globale pour les premiers traitements	26
4.3.1.2. Analyses de survie sans progression pour les premiers traitements.....	28
4.3.2. Analyses de survie pour les quatre groupes selon les combinaisons de traitements.....	30
4.3.2.1. Analyses de survie globale pour les quatre groupes selon les combinaisons de traitements	30
4.3.2.2. Analyses de survie sans progression pour les quatre groupes selon les combinaisons de traitements.....	32
5. Discussion	35
6. Conclusion.....	39
7. Annexes	40
8. Bibliographie.....	41

1. Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier mon promoteur, le Professeur Van den Eynde, pour son temps, sa disponibilité, son encadrement et ses conseils.

Ensuite, j'aimerais adresser mes remerciements à Madame van Maanen pour son aide précieuse à la réalisation de ce travail.

Enfin, je remercie chaleureusement mes parents et ma famille pour leur aide et leur soutien.

2. Résumé

2.1. Résumé

En français

Introduction

Le Regorafenib et l'association Trifluridine/Tipiracil ont tous deux confirmé leur supériorité face au placebo chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique devenus résistants aux principales chimiothérapies et thérapies ciblées. Les bénéfices apportés par ces traitements semblent similaires. Seuls les profils de toxicité permettent à ce jour de les distinguer.

Objectifs

Ce travail a pour objectif d'évaluer et de comparer les bénéfices (survie globale, survie sans progression) et les effets secondaires d'un traitement par Regorafenib et par l'association Trifluridine/Tipiracil chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique devenus résistants aux principales lignes de chimiothérapies et thérapies ciblées conventionnelles. En outre, la présence de facteurs prédictifs de réponse à ces traitements est également recherchée.

Matériel et méthodes

Pour ce travail rétrospectif, nous avons pu identifier 139 patients ayant bénéficié d'un traitement par Regorafenib et/ou Trifluridine/Tipiracil aux Cliniques Universitaires Saint-Luc entre le 01/10/2010 et le 30/09/2018. Ce travail a été réalisé avec l'accord du Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire de l'UCLouvain et des Cliniques Universitaires Saint-Luc.

Résultats

139 patients ont été analysés (âge médian : 60 ans ; 57,55% d'hommes, 42,45% de femmes ; Regorafenib : 74,82%, Trifluridine/Tipiracil : 25,18%). La médiane de survie globale des patients traités par Regorafenib (n=104) n'était pas différente de celle de ceux traités par Trifluridine/Tipiracil (n=35) (respectivement 6,81 mois et 7,86 mois, $p=0,841$). La médiane de survie sans progression était de 3,37 mois pour le Regorafenib et de 2,63 mois pour le Trifluridine/Tipiracil ($p=0,635$). L'absence de chirurgie des métastases (HR : 1,49 (1,022-2,159); $p<0,05$), la présence de ≥ 3 sites métastatiques (HR : 1,81 (1,242-2,628); $p<0,05$) et un temps entre le diagnostic de la tumeur primaire et de la première métastase $< \text{ou} = 15$ mois (HR : 1,99 (1,085-3,666); $p<0,05$) influençaient négativement la survie globale des patients. Concernant la survie sans progression, seule la présence de métastase hépatique a pu être qualifiée de facteur prédictif négatif de contrôle de la maladie (HR : 1,79 (1,127-2,842); $p<0,05$). L'étude des toxicités sous ces traitements a révélé que 100% de patients sous Regorafenib ont présenté un effet indésirable et que pour 43,27%, il s'agissait d'une toxicité de grade ≥ 3 . Les effets secondaires de grade ≥ 3 les plus fréquemment retrouvés étaient dermatologiques (syndrome mains-pieds). Un décès par défaillance hépatique est survenu dans ce groupe sous Regorafenib chez un patient atteint de métastases hépatiques. Pour le Trifluridine/Tipiracil, 100% des patients ont aussi

présenté au moins un effet secondaire et 65,71% ont présenté une toxicité de grade ≥ 3 . L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus souvent rapporté est la neutropénie (54,29%).

Conclusion

Ce travail a rapporté des résultats comparables à ceux de la littérature. A nouveau, ces bénéfices peuvent paraître modestes et parfois au prix d'une toxicité contraignante, surtout pour le Regorafenib. Par ailleurs, nous n'avons pas pu mettre en évidence la supériorité d'un des deux traitements. Aucun facteur prédictif favorable pouvant orienter le choix d'un traitement plutôt que l'autre n'a pu être dégagé de ces analyses.

2.2. Abstract

[In English](#)

Background

Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil have both shown benefits in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Survival benefits appear to be similar. Only their different toxicity profiles could guide the treatment choice.

Objectives

The purpose of this study is to evaluate benefits from Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer who had already undergone classical chemotherapies and targeted therapies. The study assesses and compares overall survival and progression free survival for both of these treatments. We also want to further evaluate the toxicity profile of Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil. Lastly, we explore predictive response and prognostic factors.

Method and Materials

We retrospectively evaluated data from 139 patients who received Regorafenib and/or Trifluridine/Tipiracil at Cliniques Universitaires Saint-Luc from 01/10/2010 to 30/09/2018. This study was achieved with approval from the Ethic Committee of UCLouvain and Cliniques Universitaires Saint-Luc.

Results

Data from 139 patients were studied (median age: 60 years; 57,55% men, 42,45% women; Regorafenib: 74,82%, Trifluridine/Tipiracil: 25,18%). The median overall survival (OS) was 6,81 months in the Regorafenib group and 7,86 months in the Trifluridine/Tipiracil group. The median progression-free survival (PFS) was 3,37 months in the Regorafenib group and 2,63 months in the Trifluridine/Tipiracil group. No significant difference in OS ($p=0,841$) and PFS ($p=0,635$) between Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil was observed. Three independent factors were identified as prognostic: no surgery resection of metastasis (HR : 1,49 (1,022-2,159); $p<0,05$), ≥ 3 metastatic sites (HR : 1,81 (1,242-2,628) ; $p<0,05$) and time between tumor diagnosis and metastases diagnosis $< \text{or} =$

15 months (HR : 1,99 (1,085-3,666); $p < 0,05$). These factors seem to have a negative influence on OS. For PFS, liver metastasis appears to be a negative predictive factor (HR : 1,79 (1,127-2,842); $p < 0,05$). All patients receiving Regorafenib had at least one adverse event. Grade ≥ 3 adverse events occurred in 43,27% of patients in this group. The most frequently grade ≥ 3 adverse events associated with Regorafenib were dermatological issues (hand-foot skin reactions). One death compatible with drug-induced liver failure was reported in a patient with liver metastases. All patients in the Trifluridine/Tipiracil group had at least one adverse event. Grade ≥ 3 adverse events occurred in 65,71% of those who received Trifluridine/Tipiracil. The most common grade ≥ 3 adverse event related to Trifluridine/Tipiracil was neutropenia (54,29%).

Conclusion

This retrospective study confirms clinical studies results. Once again, benefits from Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil appear to be limited. No statistically significant difference in OS and PFS between Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil was observed. No predictive positive factor was identified to help distinguish the two drugs.

3. Introduction

3.1. Généralités

Avec plus d' 1,8 million de cas annuels, le cancer colorectal est devenu le troisième cancer le plus fréquent au niveau mondial. Causant plus de 880 000 décès par an, il s'est ainsi hissé à la deuxième place en terme de mortalité ⁽¹⁾.

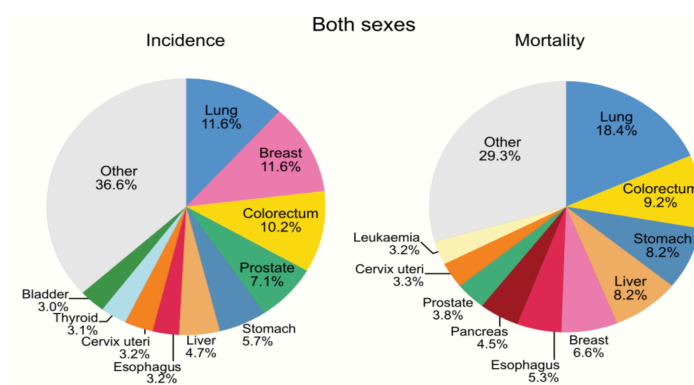


Fig 1. Diagramme représentant la répartition des incidences et mortalité pour les 10 cancers les plus fréquents dans les deux sexes. ⁽²⁾

L'incidence de cette pathologie varie selon les régions du monde, celle-ci étant plus élevée dans les pays dits industrialisés avec des taux maximaux en Europe, Australie, Nouvelle-Zélande et Amérique du Nord. Ceci peut s'expliquer par une exposition inégale aux divers facteurs de risque mis en cause et un terrain génétique différent. En revanche, compte tenu d'un moins bon accès au dépistage et aux traitements, les pays en voie de développement présentent un taux de mortalité plus important.

Les principaux facteurs de risque ⁽³⁻⁴⁾ incriminés sont essentiellement l'âge, le sexe masculin, les antécédents personnels et familiaux de cancer colorectal, les maladies inflammatoires du tube digestif, le tabac, le diabète ainsi que la consommation excessive d'alcool et de viande rouge. Le manque d'activité physique, l'obésité et plus globalement le mode de vie sédentaire, occidental, augmenteraient également le risque de développement de ce cancer, ce qui peut en partie expliquer les différences d'incidence mentionnées ci-dessus.

La grande majorité des cancers colorectaux est d'origine sporadique. Cependant, dans 5 à 10% ⁽⁵⁾ des cas, il s'agit de cancers héréditaires. Les syndromes génétiques les plus fréquemment rencontrés dans ce cadre sont le Syndrome de Lynch (ou HNPCC pour « Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer ») et la Polypomatose Adénomateuse Familiale, tous deux à transmission autosomique dominante.

Le Syndrome de Lynch est responsable d'environ 3% de ces cancers ; la PAF représente quant à elle moins d'1% des cancers colorectaux.

La carcinogenèse du cancer colorectal est relativement bien connue et caractérisée. Elle résulte d'un processus multi-step, où les mutations s'enchaînent et s'accumulent au fil du temps. Ces modifications de l'ADN sont à mettre en parallèle avec les différences histologiques qui peuvent être observées dès les premiers stades du développement tumoral. Ainsi la plupart des adénocarcinomes colorectaux évoluent en plusieurs années à partir de polype bénin ou adénome.

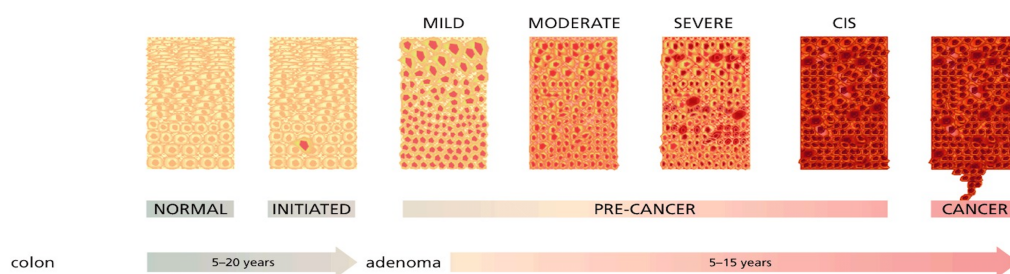


Fig 2. Illustration du processus multi-step de l'oncogenèse.⁽⁶⁾

Dès lors, le cancer colorectal est une maladie que l'on peut dépister, et l'exérèse de ces polypes permet d'en réduire l'incidence et la mortalité.

Malgré cela, lors du diagnostic, entre 20 et 25% des cancers se présentent déjà au stade IV, ce qui signifie que la maladie s'est propagée dans au moins un autre organe sous forme de métastase. De plus, jusqu'à 50% des patients atteints de cancer colorectal développeront des métastases dans le décours de la maladie⁽⁷⁾.

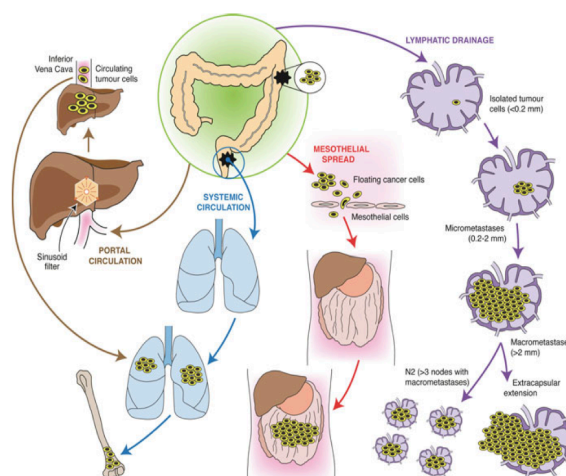


Fig 3. : Processus de dispersion métastatique dans le cancer colorectal⁽⁸⁾

Les principaux sites de métastases, sont le foie, les poumons, le péritoine ainsi que les ganglions périphériques. Notons que les sites préférentiels de métastases varient selon la localisation de la tumeur primaire⁽⁹⁾. Ainsi, les lésions coliques se disséminent plus souvent au niveau hépatique et péritonéal que les cancers rectaux qui, eux, présentent une fréquence de métastases extra-digestives (pulmonaires et osseuses) plus importante.

3.2.Traitement du cancer colorectal

3.2.1. Traitements systémiques

3.2.1.1. Agents cytotoxiques

Au sujet des traitements systémiques utilisés pour le cancer colorectal, tout un panel de molécules est disponible. Il y a tout d'abord des agents cytotoxiques. Ces chimiothérapies « classiques » comprennent essentiellement les fluoropyrimidines, agissant comme antimétabolites et se donnant en intraveineux (5FU) ou per os, (capecitabine), l'oxaliplatine, un alkylant et l'irinotécan, de la classe des camptothécines. Ces trois principaux agents se combinent en différents schémas appelés FOLFOX (5FU+ oxaliplatine), FOLFIRI (5FU+ irinotécan), FOLFOXIRI (5FU+ oxaliplatine + irinotécan), CAPOX (capécitabine + oxaliplatine), etc.

3.2.1.2. Agents biologiques

A ceux-ci viennent s'ajouter plusieurs agents biologiques. Certains agissent au niveau de l'angiogenèse, il s'agit des anti-VEGF (Aflibercept et Bevacizumab) et anti-VEGFR2 (Ramucirumab). Le Cetuximab et le Panitumumab sont quant à eux des anti-EGFR. En bloquant ce récepteur, ils interfèrent avec certaines voies de signalisation menant à la prolifération et survie cellulaire. Ils sont généralement donnés en association avec un, deux voire trois agents cytotoxiques. Notons qu'avant d'envisager un traitement par anti-EGFR, il est essentiel de connaître le statut *RAS* de la tumeur. En effet, Cetuximab et Panitumumab ne se donnent que pour les tumeurs sans mutation de l'oncogène *RAS*.

3.2.1.3. Immunothérapie

Environ 15% des cancers colorectaux non-métastatiques et 5% des cancers colorectaux métastatiques sont déficients pour un des enzymes (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) de réparation de l'ADN appartenant au système Mismatch Repair⁽¹⁰⁾. Ceci confère à la tumeur un statut d'instabilité des microsatellites aussi appelé « MSI ». Ce phénotype participe à l'accumulation de mutations et contribue ainsi au processus d'oncogenèse. Dans ces cas précis uniquement, les patients concernés peuvent bénéficier d'un traitement d'immunothérapie par anti-PD1 et PDL1.

3.2.2. Stratégies thérapeutiques

Concernant les stratégies thérapeutiques, il convient tout d'abord de différencier les maladies non-métastatiques et métastatiques.

3.2.2.1. Maladie non-métastatique

En cas de maladie non-métastatique, il importe de distinguer tumeur colique et tumeur rectale. Si la tumeur primaire est située au niveau du colon et qu'il n'y a pas de métastase détectée lors du bilan d'extension, le choix du traitement se fait essentiellement compte tenu du stade de la maladie ainsi que des facteurs pronostiques. La pierre angulaire du traitement à visée curative reste la chirurgie de la tumeur primaire. Est ensuite discutée l'indication d'une chimiothérapie adjuvante selon les facteurs de mauvais pronostic. Ces derniers sont essentiellement le stade T de la tumeur (de la classification TNM), la présence de ganglions positifs et leur nombre, l'observation de perméations lymphatiques ou veineuses, le statut MSS ou MSI, la qualité de la résection tumorale, ainsi que l'âge et les comorbidités du patient. L'histoire clinique (perforation, occlusion) est également à prendre en compte.

Pour l'adénocarcinome du rectum, l'option principale est également la chirurgie de la tumeur, précédée ou non de radiochimiothérapie selon l'envahissement local et le stade TNM.

3.2.2.2. Maladie métastatique

Pour chaque patient, il convient d'établir une stratégie de traitement qui est discutée en équipe multidisciplinaire. Différents éléments sont pris en compte.

Notons que dans le cadre de la maladie métastatique, les cancers du côlon et du rectum seront envisagés comme une même entité.

Tout d'abord, il est essentiel d'évaluer la résécabilité des métastases. Trois scénarios sont ainsi possibles. Soit les métastases semblent résécables d'emblée, soit elles pourraient l'être après cytoréduction par chimiothérapie, soit elles ne seront jamais résécables. Dans le cas où l'option chirurgicale est envisageable, l'approche thérapeutique reste à visée curative. En revanche, si les métastases sont jugées non-résécables, une approche palliative est mise en place. Notons que ce paramètre qu'est la résécabilité des métastases doit être réévalué et envisagé à différents moments de la maladie.

Le caractère symptomatique de la maladie, voire menaçant et urgent, telle que l'occlusion colique, sont des variables intervenant dans la prise de décision, notamment au moment d'envisager une chirurgie de la tumeur primaire.

L'état général du patient et la présence de contre-indications à certaines médications sont également à considérer.

Des facteurs pronostiques tels qu'une mutation des gènes *BRAF* ou *RAS* sont à rechercher. La présence d'une instabilité des microsatellites doit aussi être étudiée.

Notons que le site de la tumeur primaire, colique gauche ou droit, a également une valeur pronostique et prédictive de réponse à différents traitements.

Ce mémoire s'intéresse aux patients dont les métastases étaient d'emblée non-résécables ou le sont devenues par leur progression ou suite à une rechute après la chirurgie. Selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive⁽¹¹⁾, il n'y a pas de consensus pour recommander un traitement plutôt qu'un autre dans ce cas de figure et « le choix entre différents schémas de chimiothérapie par fluoropyrimidines seules, ou associées à l'irinotécan et/ou oxaliplatine plus ou moins bévacizumab, cétuximab (absence de mutation *RAS*) ou panitumumab (absence de mutation *RAS*) est à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications, des caractéristiques de la maladie et de la stratégie retenue. (...) Des données exploratoires sur de petits effectifs suggèrent un bénéfice en termes de survie globale avec une tri-chimiothérapie + bévacizumab ou une tri-chimiothérapie + anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab). »

Nous disposons ainsi de plusieurs lignes de traitement pouvant se succéder. La décision de passer d'une ligne à l'autre est surtout motivée par la progression de la tumeur et/ou des métastases sous traitement ou une toxicité trop importante des chimiothérapies. (Voir Annexes 1 et 2)

3.2.3. Regorafenib - Trifluridine/Tipiracil

Après plusieurs de ces différentes lignes de traitements, il arrive que la maladie échappe et devienne résistante à la plupart des chimiothérapies conventionnelles et thérapies ciblées dont nous disposons. Dans ce contexte, de nouveaux traitements ont depuis quelques années fait leur apparition, visant à combler le besoin de nouvelles options thérapeutiques pour ces patients.

Ce travail s'intéresse à deux molécules utilisées dans ces situations : le Regorafenib et l'association Trifluridine/Tipiracil.

3.2.3.1. Regorafenib - Stivarga®

Le Regorafenib est un inhibiteur de différentes protéines kinases : VEGFR1, 2 et 3, Tie2, c-KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR β et FGFR-1⁽¹²⁾. Son action consiste ainsi en une inhibition de la prolifération et de l'angiogenèse tumorale avec également une action au sein du microenvironnement tumoral.

La principale étude qui a permis la mise sur le marché du Stivarga® en 2012 est l'étude CORRECT⁽¹³⁾. Il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée et en double aveugle ayant regroupé plus de 750 patients dont la maladie était en progression après les lignes de traitements classiques (chimiothérapies et agents biologiques) évoquées précédemment. Elle a permis de démontrer un bénéfice en termes de survie avec une survie globale à 6,4 mois pour le groupe Regorafenib versus 5,0 mois pour le groupe placebo (HR 0,77 ; IC à 95% 0,64-0,94). En termes de contrôle de la maladie, la survie sans progression s'avère aussi meilleure avec 1,9 mois pour le groupe Regorafenib et 1,7 mois pour le groupe placebo (HR 0,49 ; IC à 95% 0,42-0,58). Durant cet essai, des effets secondaires sont apparus chez 93% des patients traités par Regorafenib et chez 61% des patients ayant reçu le placebo. Les principaux effets indésirables de grade ≥ 3 étaient des réactions mains-pieds, de la fatigue, des diarrhées, de l'hypertension et des rashes ou desquamations. Au niveau biologique, les anomalies de grade 3-4 les plus fréquentes étaient des hypophosphatémies, thrombocytopénies et hyperbilirubinémies. Un décès par défaillance hépatique a été rapporté chez un patient avec métastases hépatiques.

Suite à l'étude CORRECT, l'essai CONSIGN⁽¹⁴⁾ a été lancé afin de mieux évaluer le profil de toxicité du Regorafenib. Plus de 2800 patients ayant reçu ce traitement ont été suivis de manière prospective. Les résultats de cette étude, en termes d'efficacité anti-tumorale, de fréquence et de sévérité d'effets secondaires, sont superposables à ceux obtenus dans l'étude CORRECT.

Notons que l'efficacité du Regorafenib en monothérapie s'avère indépendante du statut RAS et BRAF⁽¹⁵⁾.

Les doses recommandées de Regorafenib sont de 4 x 40mg/jour en une prise pendant 3 semaines, suivies d'une semaine d'arrêt. Ces 4 semaines constituent ainsi un cycle de traitement. Les modifications de posologies sont effectuées par paliers de 25% de la dose initiale, c'est-à-dire par diminution de 40mg.

Les indications de réduction de doses sont⁽¹⁶⁾ :

- Majoration des GOT/ GPT > 5x LSN et < 20x LSN (limite supérieure de la normale)
- Après tout épisode de syndrome mains-pieds de grade ≥ 2

- Anomalies biologiques significatives persistantes ou récidivantes

Les indications d'interruption définitive du traitement par Regorafenib sont les suivantes⁽¹⁶⁾ :

- Progression de la maladie
- Second épisode de majoration des GOT/GPT entre 5 et 20x LSN
- Majoration des GOT/GPT > 20x LSN
- Majoration des GOT/GPT > 5x LSN accompagnée d'une élévation de la bilirubine > 2x LSN
- 4^e épisode de syndrome mains-pieds de grade 2
- 3^e épisode de syndrome mains-pieds de grade 3
- Aggravation d'un évènement infectieux
- Hémorragie sévère nécessitant une intervention urgente
- Apparition de fistule ou perforation gastro-intestinale
- Ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
- Crise hypertensive
- En cas d'intervention chirurgicale, en prévention d'une mauvaise cicatrisation des plaies
- Toxicité cutanée sévère et/ou persistante
- Anomalies biologiques significatives persistantes ou récidivantes

3.2.3.2. Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) - Lonsurf®

L'association Trifluridine/Tipiracil, également appelée TAS-102, entre dans la catégorie des agents cytotoxiques. En effet, la trifluridine est un analogue nucléosidique de la thymidine ce qui permet son incorporation au sein de la molécule d'ADN où elle peut exercer son action anti-tumorale. Le tipiracil est quant à lui un inhibiteur de la thymidine phosphorylase. Combiné à la trifluridine, il prévient la dégradation rapide de celle-ci et allonge ainsi son temps de demi-vie⁽¹⁷⁾.

L'étude RECOURSE⁽¹⁷⁾, publiée en 2015, a confirmé la supériorité du Trifluridine/Tipiracil contre placebo. Cette étude de phase 3, randomisée et en double aveugle, a concerné 800 patients ayant déjà reçu au moins 2 lignes de chimiothérapies classiques. La survie globale était de 7,1 mois (IC à 95% 6,5-7,8) pour les patients ayant reçu l'association Trifluridine/Tipiracil versus 5,3 mois (IC à 95% 4,6-6,0) pour le placebo. La survie sans progression était de 2 mois (IC à 95% 1,9-2,1) pour le groupe traité par Lonsurf® et de 1,7 mois (IC à 95% 1,7-1,8) pour le bras placebo. En terme de toxicité, 69% des patients assignés à recevoir le Trifluridine/Tipiracil ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou plus contre 52% dans le groupe placebo. Les principaux effets secondaires observés durant cet essai

clinique étaient d'ordre hématologique (neutropénie (67%), leucopénie (77%) anémie (77%), thrombopénie (42%)). Une fréquence accrue d'épisodes de nausées, vomissements, diarrhées a aussi été rapportée.

La prise du Lonsurf® commence par une dose initiale de 35mg/m² de surface corporelle à prendre par voie orale deux fois par jour aux jours 1 à 5 et 8 à 12 de chaque cycle. Chaque cycle de traitement est constitué de 28 jours. Lorsqu'une diminution de dose est nécessaire, elle se fait par paliers de réduction de 5mg/m² avec un maximum de 3 réductions possibles.

En cas de toxicité trop importante, un report de cycle est conseillé jusqu'à résolution de celle-ci. La reprise se fait à une dose moindre.

Les situations pour lesquelles une interruption et donc également une adaptation de dose sont indiquées sont⁽¹⁸⁾ :

- Neutropénie fébrile
- Neutropénie ou thrombocytopénie de grade 4
- Tout autre effet indésirable de grade 3 ou 4 (sauf nausées, vomissements et diarrhées contrôlés par un traitement symptomatique.)

3.3. Objectifs

Les résultats rapportés par les études de phase 3 menées pour ces deux médicaments et mentionnées ci-dessus apparaissent donc comme étant assez similaires en termes de bénéfices pour la survie et pour le contrôle de la maladie. Seuls les profils de toxicité sont différents et peuvent éventuellement orienter le choix du clinicien. Certaines études⁽¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁾ comparant rétrospectivement ou par le biais de méta-analyses le Stivarga® au Lonsurf® n'ont pas pu démontrer la supériorité d'un des deux agents et en l'absence d'essais prospectifs randomisés, il n'existe pas de recommandation afin de déterminer lequel de ces deux agents devrait être donné en premier.

Malgré cela, ces médicaments ont intégré assez rapidement la pratique clinique vu l'absence de solution thérapeutique en cas de résistance aux principales lignes de traitements classiques. Mais des questionnements persistent quant à la tolérance et au profil de toxicité de ces deux molécules.

La présence de facteurs prédictifs de réponse, tels que certaines mutations ou biomarqueurs, pourrait aider à aiguiller le choix.

L'objectif de ce mémoire est d'évaluer les bénéfices cliniques (survie globale, survie sans progression, réponse) qu'apportent le Regorafenib et l'association Trifluridine/Tipiracil chez les patients traités aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. La fréquence et la gravité des effets indésirables seront aussi étudiés. La présence de facteurs prédictifs de réponse sera également recherchée.

En outre, pour les patients ayant reçu les deux agents consécutivement, il sera intéressant de comparer ces éléments en vue d'observer un éventuel bénéfice à placer une des deux molécules en première intention.

3.4. Matériel et méthode

Ce mémoire regroupe les patients ayant bénéficié d'un traitement par Regorafenib et/ou Trifluridine/Tipiracil pour un cancer colorectal métastatique depuis le 01/10/2010. L'analyse des patients a été réalisée jusqu'au 30/09/2018. Ce travail est rétrospectif et les informations cliniques ont été recueillies au sein de Medical Explorer aux Cliniques Universitaires Saint-Luc et ce, avec l'accord du Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire de l'UCLouvain et des Cliniques Universitaires Saint-Luc.

Le principal critère d'exclusion est la présence d'une double néoplasie.

Les différentes méthodes statistiques utilisées sont

- Des analyses descriptives et comparatives (Test U de Mann-Whitney et Test exact de Fisher)
- Des analyses de survie (Kaplan-Meier, LogRank Test)
- Des analyses uni- et multivariées de Cox régression pour la survie globale et la survie sans progression.

Celles-ci ont été réalisées à l'aide du programme SAS.

Concernant les effets indésirables, il nous a parfois été impossible de retrouver rétrospectivement un grade pour chacun d'entre eux. Dans de tels cas, nous avons arbitrairement considéré ces effets secondaires comme étant de grade 1-2, supposant que s'ils avaient été sévères, une indication plus précise aurait été ajoutée. Pour les toxicités biologiques, nous avons utilisé le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) afin de transformer les valeurs biologiques retrouvées en grades. Tous les grades d'effet secondaire mentionnés dans ce manuscrit font référence à la classification du CTCAE.

4. Résultats

4.1. Analyses descriptives des résultats

Nous avons retrouvé 139 patients ayant bénéficié d'un traitement par Regorafenib, par Trifluridine/Tipiracil ou les 2 traitements entre le 01/10/2010 et le 30/09/2018.

Dès lors, nous pouvons diviser ces patients en 4 groupes :

- Groupe 1 : Regorafenib seul (n=89)
- Groupe 2 : Trifluridine/Tipiracil seul (n=27)
- Groupe 3 : Regorafenib suivi de Trifluridine/Tipiracil (n=15)
- Groupe 4 : Trifluridine/Tipiracil suivi du Regorafenib (n=8)

Ainsi, au total, 112 patients ont bénéficié d'un traitement par Regorafenib et 50 patients ont reçu la combinaison Trifluridine/Tipiracil.

Pour plus de clarté dans la présentation des résultats, ceux-ci sont exposés pour chacun des deux traitements. Il y a donc un premier groupe Regorafenib reprenant les patients ayant bénéficié de ce traitement que ce soit seul ou avant le Trifluridine/Tipiracil. Un deuxième groupe comprend les patients soumis au Trifluridine/Tipiracil seul ou en premier.

Table 1 : Variables générales

	Regorafenib (n=104)	Trifluridine/Tipiracil (n=35)	p-valeurs	Tous (n=139)
Sexe			0.844	
Femme	45 (43,27%)	14 (40,0%)		59 (42,45%)
Homme	59 (56,73%)	21 (60,0%)		80 (57,55%)
Age				
Moyen au diagnostic (années)	59,6	59,1	0.805	59,5
Range (années)	31-80	34-81		31-81
> 65ans au diagnostic	35 (33,65%)	11 (31,43%)	0.837	46 (33,09%)
BMI				
Moyen (kg/m ²)	25,58	24,76	0.369	25,36
> 25 kg/m ²	45,36%	26,47%		40,45%

Dans ces deux groupes, nous retrouvons un peu plus d'individus de sexe masculin que féminin avec 56,73% d'hommes dans le groupe sous Regorafenib et 60% dans le groupe sous Trifluridine/Tipiracil. L'âge moyen au diagnostic avoisine les 60 ans avec 59,6 ans dans le groupe sous Regorafenib et 59,1 ans sous Trifluridine/Tipiracil. Ainsi, 33,65% des patients de la cohorte sous Regorafenib et 31,43% de ceux sous Trifluridine/Tipiracil étaient âgés de plus de 65 ans lors du diagnostic.

Par ailleurs, un peu plus de 40% des patients étaient en surpoids (BMI > 25 kg/m²) au début de la maladie.

Ces différents paramètres s'avèrent équilibrés entre les deux groupes

Table 2 : Caractéristiques principales de la tumeur primaire

	Regorafenib (n=104)	Trifluridine/Tipiracil (n=35)	<i>p-valeurs</i>	Tous (n=139)
Localisation tumeur primaire			0.117	
Côlon droit	31 (29,81%)	6 (17,14%)		37 (26,62%)
Côlon gauche	47 (45,19%)	23 (65,71%)		70 (50,36%)
Rectum	25 (24,04%)	6 (17,14%)		31 (22,30%)
Non déterminé	1 (0,96%)	0 (0,0%)		1 (0,72%)
Degré de différenciation			0.916	
Bien différencié	16 (15,38%)	4 (11,43%)		20 (14,39%)
Moyennement différencié	53 (50,96%)	21 (60,0%)		74 (53,24%)
Mucineux	3 (2,88%)	1 (2,86%)		4 (2,88%)
Peu différencié	11 (10,58%)	4 (11,43%)		15 (10,79%)
Non déterminé	21 (20,19%)	5 (14,29%)		26 (18,71%)
Stade				
pT			0.850	
T1	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)
T2	3 (2,88%)	1 (2,86%)		4 (2,88%)
T3	43 (41,35%)	16 (45,71%)		59 (42,45%)
T4	35 (33,65%)	10 (28,57%)		45 (32,37%)
Non déterminé	23 (22,12%)	8 (22,86%)		31 (22,30%)
pN			0.999	
N0	21 (20,19%)	6 (17,14%)		27 (19,42%)
N+	60 (57,69%)	20 (57,14%)		80 (57,55%)
Non déterminé	23 (22,12%)	9 (25,71%)		32 (23,02%)
Ras			0.173	
WT	46 (44,23%)	21 (60,0%)		67 (48,20%)
Muté	54 (51,92%)	14 (40,0%)		68 (48,92%)
Non déterminé	4 (3,85%)	0 (0,0%)		4 (2,88%)
Braf			0.314	
WT	73 (70,19%)	33 (94,29%)		106 (76,26%)
Muté	4 (3,85%)	0 (0,0%)		4 (2,88%)
Non déterminé	27 (25,96%)	2 (5,71%)		29 (20,86%)
Statut MSS/MSI			NA*	
MSS	39 (37,50%)	28 (80,0%)		67 (48,20%)
MSI	2 (1,92%)	0 (0,0%)		2 (1,44%)
Non déterminé	63 (60,58%)	7 (20,0%)		70 (50,36%)

*NA : non applicable

Tout d'abord, la première localisation de tumeur primaire en termes de fréquence est le côlon gauche (c'est-à-dire de l'angle splénique à la jonction recto-sigmoïdienne) avec 45,19% pour le groupe Regorafenib et 65,71% pour les patients sous Trifluridine/Tipiracil. Viennent ensuite le côlon droit (depuis le caecum jusqu'au côlon transverse) puis le rectum.

Ensuite, l'examen anatomopathologique a révélé qu'une majorité de ces lésions sont décrites comme étant « moyennement différenciées » et ce, dans les deux cohortes.

Parmi les cas où un examen anatomopathologique a pu être réalisé, une nette majorité des patients a présenté un stade T avancé au diagnostic, correspondant à 75% des patients du groupe Regorafenib et 74,28% de ceux du groupe Trifluridine/Tipiracil de stade T $\geq$ 3.

En ce qui concerne les caractéristiques génétiques de la tumeur, une mutation de *RAS* a pu être mise en évidence dans un peu plus de la moitié des cas du groupe Regorafenib (51,92%) et dans 40,0% des cas dans le groupe Trifluridine/Tipiracil. Quatre patients du groupe Regorafenib présentaient une mutation du gène *BRAF*. En revanche, aucune mutation du gène *BRAF* n'a été recensée dans le groupe sous Trifluridine/Tipiracil. Enfin, deux cas seulement de tumeur avec un phénotype d'instabilité des microsatellites (MSI) ont été retrouvés et ce, dans le groupe sous Regorafenib. Cependant, la recherche d'une instabilité des microsatellites n'a pas été retrouvée pour tous les patients.

A noter que tous ces éléments semblent équilibrés entre les deux groupes au vu des tests comparatifs effectués.

Table 3 : Caractéristiques principales des métastases

	Regorafenib (n=104)	Trifluridine/Tipiracil (n=35)	<i>p-valeurs</i>	Tous (n=139)
Temporalité			0.824	
Synchrones	77 (74,04%)	27 (77,14%)		104 (74,82%)
Métachrones	27 (25,96%)	8 (22,86%)		35 (25,18%)
Localisation¹				
Foie	83 (79,81%)	29 (82,86%)	0.808	112 (80,58%)
Poumon	76 (73,08%)	24 (68,57%)	0.665	100 (71,94%)
Péritoine	33 (31,73%)	11 (31,43%)	0.999	44 (31,65%)
Os	16 (15,38%)	5 (14,29%)	0.999	21 (15,11%)
Ganglions	40 (38,46%)	16 (45,71%)	0.551	56 (40,29%)
Autre	23 (22,12%)	6 (17,14%)	0.635	29 (20,86%)
Nombre de sites métastatiques¹				
1	17 (16,34%)	5 (14,28%)		22 (15,83%)
2	33 (31,73%)	13 (37,14%)		46 (33,09%)
$\geq$ 3	54 (51,92%)	17 (48,57%)		71 (51,08%)

¹ : avant le traitement par Regorafenib ou Trifluridine/Tipiracil.

En ce qui concerne les métastases, seuls 25,96% (Regorafenib) et 22,86% (Trifluridine/Tipiracil) des patients ne présentaient pas de métastase lors du diagnostic de la maladie.

Le premier site métastatique retrouvé en termes de fréquence est le foie. En deuxième place, se trouvent les poumons et ensuite les ganglions périphériques, le péritoine et les os et ce, pour les deux groupes présentés.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour ces caractéristiques.

Par ailleurs, 51,08% des patients présentaient ≥ 3 sites métastatiques avant le début de traitement par Regorafenib ou Trifluridine/Tipiracil.

Table 4 : traitements précédant l'instauration du Regorafenib ou du Trifluridine/Tipiracil

	Regorafenib (n=104)	Trifluridine/Tipiracil (n=35)	p-valeurs	Tous (n=139)
Chirurgie de la tumeur primaire	86 (82,69%)	28 (80,0%)	0.615	114 (82,01%)
Chirurgie des métastases	45 (43,27%)	12 (34,29%)	0.428	57 (41,01%)
Chimiothérapies reçues				
5FU	104 (100%)	34 (97,14%)		138 (99,28%)
Oxaliplatine	98 (94,23%)	34 (97,14%)		132 (94,96%)
Irinotécan	102 (98,07%)	35 (100%)		137 (98,56%)
Cetuximab	36 (34,61%)	8 (22,85%)		44 (31,65%)
Panitumumab	21 (20,19%)	15 (42,85%)		36 (25,89%)
Bevacizumab	90 (86,54%)	22 (62,85%)		112 (80,57%)
Aflibercept	16 (15,38%)	11 (31,43%)		37 (26,62%)
Autre	15 (14,42%)	4 (11,43%)		19 (13,67%)
Durée moyenne des traitements avant l'initiation d'un traitement par Regorafenib ou Trifluridine/Tipiracil (mois)	27,84	32,91		29,14

Environ 80% des patients ont pu bénéficier d'une chirurgie de la tumeur primaire, soit 82,69% pour le groupe Regorafenib et 80% pour le groupe Trifluridine/Tipiracil.

Par ailleurs, 43,27% et 34,29% des patients ont également bénéficié d'une exérèse chirurgicale ou par radiofréquence d'un site métastatique.

En outre, la durée moyenne de traitement par toutes ces différentes lignes avant l'instauration du Regorafenib ou du Trifluridine/Tipiracil a été de près de 28 mois dans le groupe Regorafenib et de près de 33 mois dans le groupe Trifluridine/Tipiracil.

Les tables 5 à 8 regroupent les informations concernant les traitements par Regorafenib et Trifluridine/Tipiracil.

Nous avons ainsi considéré quatre groupes :

- Un premier pour les patients ayant reçu le Regorafenib seul ou en premier lieu.
- Un deuxième groupe comprend ceux ayant bénéficié du Trifluridine/Tipiracil seul ou en premier lieu.
- Le troisième groupe reprend ceux ayant reçu le Regorafenib en second, après le Trifluridine/Tipiracil
- Enfin, le quatrième tableau vise ceux traités par Trifluridine/Tipiracil après le Regorafenib.

Le tableau 5 illustre les données concernant les patients ayant reçu le Regorafenib seul ou en premier. 104 patients ont ainsi bénéficié d'un traitement par Regorafenib et ce, pour une durée moyenne d'un peu plus de 95 jours.

Pour trois patients, nous n'avons pas pu retrouver d'informations concernant une éventuelle diminution de dose, date ou cause d'arrêt. (Ceux-ci ne sont pas considérés comme « perdus de vue » car nous avons obtenu des informations concernant leur date de décès.)

Une première réduction de dose a été nécessaire chez 32,67% des patients. Une seconde réduction de dose a dû être effectuée chez 7 patients.

Plus aucun de ces patients n'était encore sous Regorafenib au moment de la collecte des données.

La raison la plus fréquente d'arrêt est une progression de la maladie (dans 71,28% des cas). Chez 26 patients (25,74%), le traitement a dû être interrompu pour cause de toxicité.

Table 5 : Regorafenib comme 1^{er} traitement (n=104)

Durée moyenne traitement (jours)	95,11 (3,11 mois)
Données manquantes	3
Diminution de dose 1 (n=101)	33 (32,67%)
Diminution de dose 2 (n=101)	7 (6,93%)
Arrêt	101 (100%)
Pour toxicité	26 (25,74%)
Pour progression	72 (71,28%)
Pour toxicité et progression	6 (5,94%)
Autres	9 (8,91%)

Table 6 : Trifluridine/Tipiracil comme 1^{er} traitement (n=35)

Durée moyenne traitement (jours)	95,26 (3,12 mois)
Données manquantes	2
Diminution de dose 1 (n=33)	3 (9,09%)
Diminution de dose 2 (n=33)	1 (3,03%)
Arrêt (n=33)	31 (93,93%)
Pour toxicité (n=31)	2 (6,06%)
Pour progression (n=31)	28 (90,32%)
Pour toxicité et progression (n=31)	1 (3,22%)
Autres(n=31)	2 (6,45%)

Ainsi, 35 patients ont reçu l'association Trifluridine/Tipiracil uniquement ou en premier choix. La durée moyenne de traitement a aussi été d'un peu plus de 95 jours. Pour deux patients, nous n'avons pas pu retrouver d'informations concernant une éventuelle diminution de dose, date ou cause d'arrêt. (Ceux-ci ne sont pas non plus à considérer comme « perdus de vue ».)

Trois patients ont dû voir leur dose être réduite et un seul de ceux-ci a nécessité une seconde diminution de dose.

Deux patients recevaient toujours ce traitement au moment de la relève des données.

La raison principale d'arrêt du traitement par Trifluridine/Tipiracil a été pour progression de la maladie.

Table 7 : Regorafenib comme 2^e traitement (n=8)

Durée moyenne traitement (jours)	83,28 (2,73 mois)
Données manquantes	1
Diminution de dose 1 (n=7)	5 (71,42%)
Diminution de dose 2 (n=7)	0 (0%)
Arrêt (n=7)	7 (100%)
Pour toxicité (n=7)	2 (28,57%)
Pour progression (n=7)	6 (85,71%)
Pour toxicité et progression (n=7)	2 (28,57%)
Autres (n=7)	1 (14,28%)

La durée moyenne de traitement pour ce groupe a été de 83,28 jours soit un peu plus de deux mois et demi.

Nous n'avons pas pu trouver de données concernant une éventuelle diminution de dose, date ou cause d'arrêt pour un patient. (De nouveau, celui-ci n'est pas considéré comme « perdu de vue ».)

Cinq patients ont subi une première diminution de dose mais aucun n'a dû la réduire une seconde fois.

La principale cause d'arrêt du traitement par Regorafenib a été pour progression de la maladie.

Table 8 : Trifluridine/Tipiracil comme 2e traitement (n=15)

Durée moyenne traitement (jours)	104,4 (3,42 mois)
Diminution de dose 1 (n=15)	1 (6,66%)
Diminution de dose 2 (n=15)	0 (0%)
Arrêt (n=15)	15 (100%)
Pour toxicité (n=15)	0 (0%)
Pour progression (n=15)	12 (80,0%)
Pour toxicité et progression (n=15)	0 (0%)
Autres (n=15)	3 (20,0%)

Quinze patients ont reçu la combinaison Trifluridine/Tipiracil dans un second temps. La durée moyenne de traitement a été de 104 jours soit un peu moins de trois mois et demi.

Un seul patient a vu sa dose être abaissée. Tous avaient stoppé leur traitement au moment de la récolte de données.

La raison principale d'arrêt du traitement était également pour progression de la maladie.

4.2. Analyses de toxicité

Table 9 : Fréquence d'effets indésirables selon le traitement reçu

	Regorafenib (n= 104)		Trifluridine/Tipiracil (n=35)	
	Tous	Grade ≥3	Tous	Grade ≥3
Tout évènement	89 (100%)	45 (43,27%)	27 (100%)	23 (65,71%)
Nausées	12 (11,54%)	0 (0,0%)	11 (31,43%)	0 (0,0%)
Vomissements	10 (9,62%)	0 (0,0%)	6 (17,14%)	0 (0,0%)
Diarrhées	38 (36,54%)	1 (0,96%)	9 (25,71%)	0 (0,0%)
Elévation GOT/GPT	36 (34,61%)	8 (7,69%)	9 (25,71%)	1 (2,86%)
Elévation bilirubine	28 (26,92%)	11 (10,58%)	5 (14,28%)	2 (5,71%)
Syndrome mains-pieds	52 (50,0%)	16 (15,38%)	0 (0%)	0 (0,0%)
Mucite	24 (23,07%)	5 (4,81%)	3 (8,57%)	0 (0,0%)
Alopécie	6 (5,77%)	0 (0,0%)	2 (5,71%)	0 (0,0%)
Toxicité dermatologique	36 (34,61%)	25 (24,04%)	1 (2,86%)	1 (2,86%)
Hypertension artérielle	30 (28,84%)	7 (6,73%)	2 (5,71%)	0 (0,0%)
Toxicité cardiovasculaire	13 (12,50%)	5 (4,81%)	2 (5,71%)	1 (2,86%)
Fatigue	76 (73,07%)	13 (12,50%)	24 (68,57%)	1 (2,86%)
Anorexie	52 (50,0%)	7 (6,73%)	13 (37,14%)	0 (0,0%)
Neutropénie	2 (1,92%)	0 (0,0%)	24 (68,57%)	19 (54,29%)
Anémie	35 (33,65%)	5 (4,81%)	23 (65,71%)	1 (2,86%)
Thrombopénie	25 (24,04%)	4 (3,85%)	8 (22,86%)	0 (0,0%)
Evènements infectieux	23 (22,11%)	11 (10,58%)	3 (8,57%)	0 (0,0%)
Autres	23 (22,11%)	3 (2,88%)	10 (28,57%)	0 (0,0%)
Dont raucité de voix	36 (34,61%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dont saignement	3 (2,88%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dont protéinurie	2 (1,92%)	2 (1,92%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Autres anomalies biologiques	45 (43,27%)	2 (1,92%)	10 (28,57%)	2 (5,71%)
Dont hypophosphatémie	15 (14,42%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dont hypokaliémie	3 (2,88%)	2 (1,92%)	2 (5,71%)	0 (0,0%)
Dont majoration des PhAlc	24 (23,07%)	0 (0,0%)	7 (20,0%)	2 (5,71%)
Dont hypothyroïdie	13 (12,50%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tous les patients de ces groupes ont présenté au moins un effet secondaire.

Dans le groupe traité par Regorafenib, l'effet secondaire le plus fréquent est la fatigue, présente chez 73,07% des patients. Viennent ensuite le syndrome mains-pieds (50,0%) et l'anorexie (50,0%). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus souvent retrouvés sont d'ordre dermatologique. Ceux-ci regroupent le syndrome mains-pieds (15,38%), des rashes, de la sécheresse cutanée ou l'aggravation d'un psoriasis préexistant.

Dans ce groupe, 43,27 % des individus ont présenté un effet indésirable de grade ≥ 3 .

Au niveau digestif, les patients ont rapporté des épisodes de diarrhées (36,54%), de nausées (11,54%) et de vomissements (9,62%) durant le traitement.

Sur le plan cardiovasculaire, plus d'un quart des patients (28,84%) ont eu de l'hypertension artérielle. Les autres événements cardiovasculaires recensés sont surtout de la tachycardie, une majoration de dyspnée et un syndrome coronarien aigu ayant eu lieu durant la période de traitement.

La raucité de voix est également un effet secondaire retrouvé assez fréquemment chez ces patients (34,61%) sous Regorafenib.

A noter que 3 patients ont présenté un épisode de saignement spontané (dont 2 de grade ≥ 3) et que 2 autres individus ont montré une protéinurie de grade 4.

Au niveau biologique, 33,65% ont présenté une anémie. Les autres anomalies sanguines les plus souvent répertoriées, chez 43,27% des patients, sont essentiellement des hypothyroïdies, hypophosphatémies, hypokaliémies ou majoration des phosphatases alcalines.

En outre, 34,61% et 26,92% des patients ont montré respectivement une augmentation des enzymes de cytolysé hépatiques et de la bilirubine.

Dans ce groupe sous Regorafenib, nous avons recensé cinq patients ayant présenté une hépatite aiguë de grade ≥ 3 . Un de ces cinq patients est décédé des suites de cette affection.

Concernant le groupe ayant reçu l'association Trifluridine/Tipiracil, les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue ainsi que des perturbations de l'hémogramme. Ainsi, 68,57% ont présenté une neutropénie, 65,71% ont souffert d'anémie, et 22,86% d'entre eux ont montré un épisode de thrombopénie. L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus couramment rencontré est la neutropénie et ce, chez plus de la moitié (54,29%) des patients de ce groupe.

Par ailleurs, 65,71% des individus de ce groupe sous Trifluridine/Tipiracil ont présenté un effet indésirable de grade ≥ 3 .

Au-delà de ces effets hématologiques, nous remarquons une fréquence significative d'évènements digestifs tels que la présence de nausées chez 31,43%, de vomissements chez 17,14% et de diarrhées chez 25,71% des patients.

Par ailleurs, 25,71% des patients ont également vu leurs enzymes de cytolysé hépatique se majorer et nous avons constaté une augmentation de la bilirubine chez 14,28% d'entre eux.

Les anomalies biologiques le plus souvent retrouvées concernent essentiellement une majoration des phosphatases alcalines ou une hypokaliémie.

4.3. Analyses de survie

Dans un premier temps, nous décrivons les résultats pour les premiers traitements ce qui permet une comparaison plus simple entre Regorafenib et Trifluridine/Tipiracil. Les deux groupes comparés comprennent ainsi les patients ayant reçu le Regorafenib ou le Trifluridine/Tipiracil seul ou comme premier traitement. Une seconde partie des analyses de survie expose les données pour les quatre groupes de patients selon les 4 options de traitements reçus.

4.3.1. Analyses de survie pour les premiers traitements

4.3.1.1. Analyses de survie globale pour les premiers traitements

Table 10 : Données de survie globale pour les 1^{ers} traitements

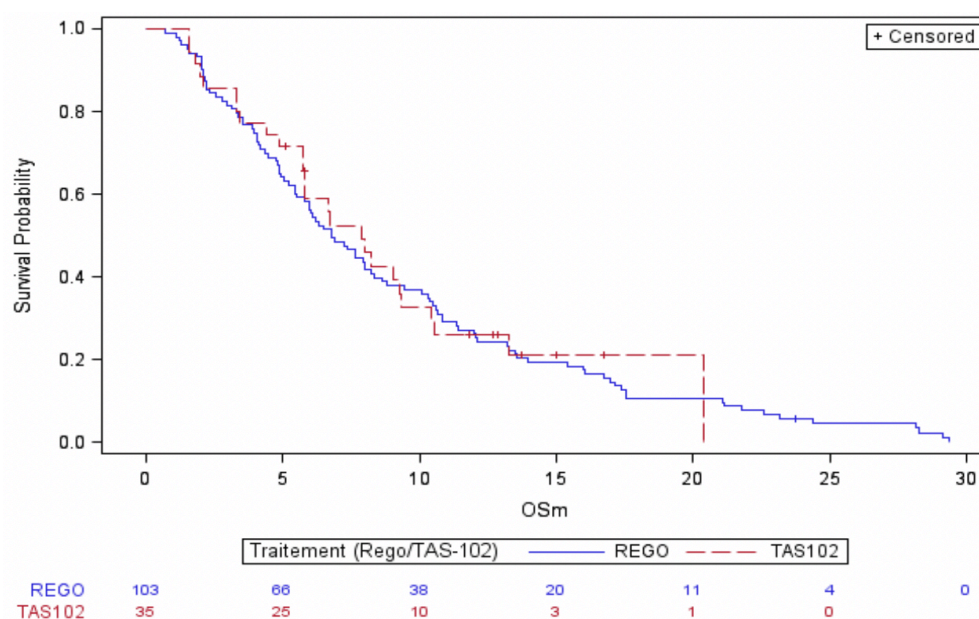
	Regorafenib (n=104)	Trifluridine/Tipiracil (n=35)
Patients décédés	102 (98,1%)	26 (74,3%)
Patients en vie	2 (1,9%)	9 (25,7%)
Médiane de survie (mois) (IC à 95%)	6,81 (5,53 – 8,32)	7,86 (5,76 – 9,34)

Seuls deux et neuf patients ayant reçu respectivement le Regorafenib ou le Trifluridine/Tipiracil seul ou en premier étaient encore en vie lors de la récolte des données.

La médiane de survie est de 6,81 mois pour le Regorafenib et de 7,86 mois pour l'association Trifluridine/Tipiracil.

L'analyse comparative des deux courbes de survie globale par LogRank Test a conclu à une *p-valeur* de 0,841, soit à l'absence de différence significative entre ces deux groupes.

Ci-dessous se trouve la courbe de survie globale (OS) selon Kaplan-Meier pour ces deux groupes.



Afin de rechercher la présence de variables associées à la survie globale, nous avons conduit une Cox Régression uni- et multivariée dont les résultats sont exposés dans le tableau 11 ci-dessous.

Table 11 : Analyses des sous-groupes pour la survie globale par le premier traitement

	Univariée		Multivariée	
	HR (IC à 95%)	<i>p-valeur</i>	HR (IC à 95%)	<i>p-valeur</i>
Sexe				
Homme	1			
Femme	1,20 (0,842-1,714)	0,312		
Age				
< ou = 65 ans	1			
> 65 ans	1,22 (0,841-1,765)	0,296		
Localisation de la tumeur				
Droite	1			
Gauche	1,08 (0,720-1,613)	0,716		
Chirurgie de la tumeur primaire				
Oui	1			
Non	1,58 (0,987-2,540)	0,057		
Chirurgie d'une/des métastase(s)				
Oui	1			
Non	1,31 (0,919-1,874)	0,135	1,49 (1,022-2,159)	0,038
RAS				
Ras wild-type	1			
Ras muté	0,95 (0,665-1,354)	0,773		
Métastase hépatique				
Non	1			
Oui	1,51 (0,966-2,371)	0,070		
Métastase péritonéale				
Non	1			
Oui	1,47 (1,001-2,149)	0,050		
Métastase pulmonaire				
Non	1			
Oui	0,70 (0,471-1,047)	0,083		
Sites métastatiques				
<3	1			
≥ 3	1,44 (1,016-2,052)	0,041	1,81 (1,242-2,628)	0,002
Métastase(s)				
Métachrone(s)	1			
Synchrone(s)	1,37 (0,910-2,056)	0,132		
Temps entre diagnostic tumeur primaire et métastase				
≥ 15 mois	1			
< ou = 15 mois	1,71 (0,940-3,124)	0,079	1,99 (1,085-3,666)	0,026
Neutropénie (tous grades)				
Non	1			
Oui	0,68 (0,413-1,131)	0,139		
Toxicité				
Grade 1-2	1			
Grade ≥ 3	0,90 (0,619-1,309)	0,583		
Traitement				
Trifluridine/Tipiracil	1			
Regorafenib	1,05 (0,674-1,622)	0,841		

4.3.1.2. Analyses de survie sans progression pour les premiers traitements

Table 12 : Données de survie sans progression pour les 1^{ers} traitements

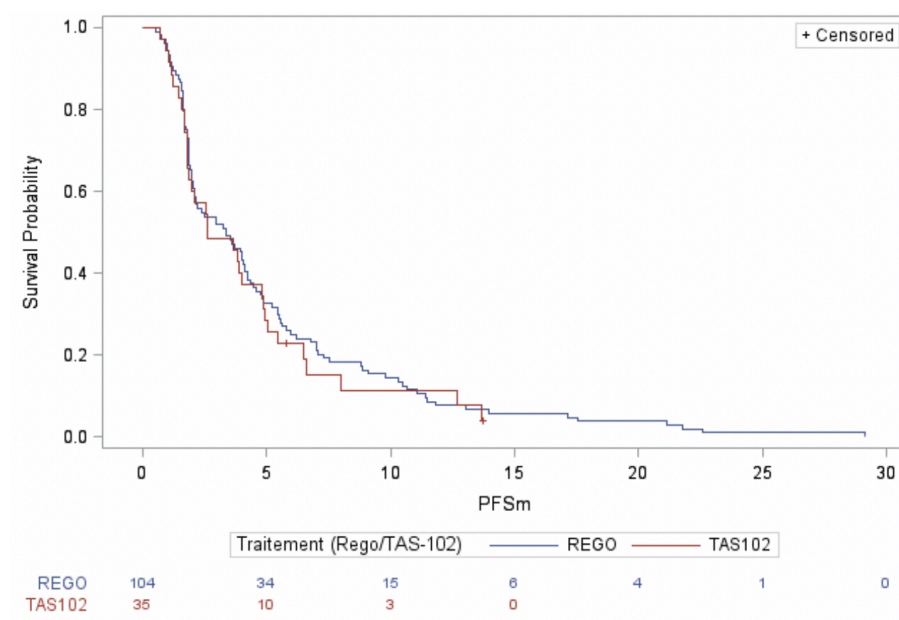
	Regorafenib (n=104)	Trifluridine/Tipiracil (n=35)
Progression	69 (66,3%)	27 (77,1%)
Pas de progression	35 (33,7%)	8 (22,9%)
Médiane de survie sans progression (mois) (IC à 95%)	3,37 (2,11 – 4,14)	2,63 (1,81 – 4,80)

En ce qui concerne le contrôle de la maladie, 66,3% des patients du groupe sous Regorafenib et 77,1% des patients sous Trifluridine/Tipiracil ont montré une progression de la maladie sous le traitement concerné. Rappelons que la survie sans progression est définie comme la durée entre le début du traitement et les signes radiologiques de progression de la maladie.

Parallèlement, la médiane de survie sans progression est de 3,37 mois pour le groupe Regorafenib et de 2,63 mois pour le groupe Trifluridine/Tipiracil.

L'analyse comparative des deux courbes de survie sans progression par LogRank Test n'a pas permis de conclure qu'il existait une différence significative entre ces deux groupes (p -valeur=0,635).

Ci-dessous est présentée la courbe de survie sans progression (PFS) estimée selon la méthode de Kaplan-Meier pour le Regorafenib et l'association Trifluridine/Tipiracil reçu seul ou en premier.



Voici ci-dessous, l'analyse uni-et multivariée pour la survie sans progression sous le premier traitement.

Table 13 : Analyses des sous-groupes pour la survie sans progression par le premier traitement

	Univariée		Multivariée	
	HR (IC à 95%)	<i>p-valeur</i>	HR (IC à 95%)	<i>p-valeur</i>
Sexe				
Homme	1			
Femme	1,27 (0,900-1,792)	0,174		
Age				
< ou = 65 ans	1			
> 65 ans	1,32 (0,914–1,902)	0,140		
Localisation de la tumeur				
Gauche	1			
Droite	1,44 (0,969-2,125)	0,071		
Chirurgie de la tumeur primaire				
Oui	1			
Non	1,07 (0,682-1,682)	0,765		
Chirurgie d'une/des métastase(s)				
Oui	1			
Non	1,19 (0,845-1,690)	0,315		
RAS				
Ras wild-type	1			
Ras muté	0,96 (0,681-1,362)	0,831		
Métastase hépatique				
Non	1			
Oui	1,73 (1,097-2,717)	0,018	1,79 (1,127-2,842)	0,014
Métastase péritonéale				
Non	1			
Oui	1,39 (0,962-2,014)	0,080		
Métastase pulmonaire				
Non	1			
Oui	0,83 (0,570-1,210)	0,333		
Sites métastatiques				
<3	1			
≥ 3	1,21 (0,860-1,709)	0,271		
Métastase(s)				
Métachrone(s)	1			
Synchrone(s)	0,89 (0,607-1,315)	0,568		
Temps entre diagnostic tumeur primaire et métastase				
≥ 15 mois	1			
< ou = 15 mois	1,21 (0,690-2,109)	0,511		
Neutropénie (tous grades)				
Non	1			
Oui	0,79 (0,506-1,249)	0,319		
Toxicité				
Grade 1-2	1			
Grade ≥ 3	0,85 (0,594-1,203)	0,350		
Traitement				
Trifluridine/Tipiracil	1			
Regorafenib	0,91 (0,608-1,355)	0,637		

4.3.2. Analyses de survie pour les quatre groupes selon les combinaisons de traitements

Nous présentons ici les résultats pour les quatre groupes selon les 4 possibilités de schémas de traitements.

4.3.2.1. Analyses de survie globale pour les quatre groupes selon les combinaisons de traitements

Table 14 : Données de survie globale les combinaisons de traitements

	Regorafenib (n=89)	Trifluridine/Tipiracil (n=27)	Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil (n=15)	Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib (n=8)
Patients décédés	88 (98,9%)	19 (70,4%)	14 (93,3%)	7 (87,5%)
Patients en vie	1 (1,1%)	8 (29,6%)	1 (6,7%)	1 (12,5%)
Médiane de survie (mois) (IC à 95%)	5,99 (4,87 – 7,34)	6,74 (4,41 – 10,56)	17,17 (10,39 – 21,78)	8,04 (3,32 -20,39)
Taux de survie à 12 mois	17,1%	27,2%	80,0%	25,0%

En termes de survie globale, 98,9% des patients n'ayant reçu que le Regorafenib étaient décédés lors de la récolte des données. Ce taux est de 70,4% pour ceux n'ayant bénéficié que du Trifluridine/Tipiracil. Pour les patients ayant reçu le Regorafenib suivi de l'association Trifluridine/Tipiracil, 93,3% d'entre eux étaient décédés. Pour ceux ayant eu le Trifluridine/Tipiracil suivi du Regorafenib, ce chiffre est de 87,5%.

La médiane de survie pour ces groupes est de 5,99 mois pour ceux sous Regorafenib et de 6,74 mois pour le groupe Trifluridine/Tipiracil. Pour les individus ayant reçu d'abord le Regorafenib puis le Trifluridine/Tipiracil, la médiane de survie est de 17,17 mois. Enfin, elle est de 8,04 mois pour le dernier groupe Trifluridine/Tipiracil suivi du Regorafenib.

Ainsi, le taux de survie à 12 mois est de 17,1% pour le Regorafenib seul, de 27,2% pour le groupe Trifluridine/Tipiracil, de 80,0% pour le groupe Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil et enfin, de 25,0% pour le groupe Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib.

Ci-dessous se trouve la courbe de survie globale estimée selon la méthode de Kaplan-Meier pour les quatre groupes de patients.

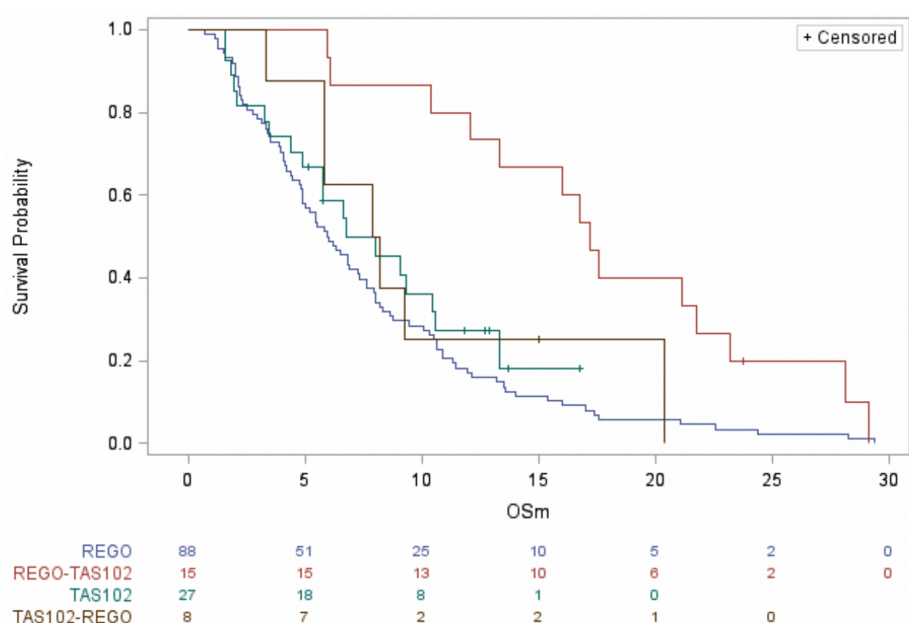


Table 15 : Comparaison des courbes de survie globale par LogRank Test

Traitements comparés	<i>p-valeurs</i>
Regorafenib Vs Trifluridine/Tipiracil	0,203
Regorafenib Vs Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib	0,048
Regorafenib Vs Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil	0,001
Trifluridine/Tipiracil Vs Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil	0,084
Trifluridine/Tipiracil Vs Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib	0,999
Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil Vs Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib	0,030

La survie globale apparaît comme significativement supérieure pour le groupe « Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil » en comparaison au Regorafenib seul. La survie globale serait également significativement plus importante pour le groupe « Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil » comparé au « Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib ». Pour le Regorafenib Vs « Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib », il serait abusif de conclure à une différence significative étant donné l'allure de ces deux courbes et leur croisement.

4.3.2.2. Analyses de survie sans progression pour les quatre groupes selon les combinaisons de traitements

Table 16 : Données de survie sans progression pour les combinaisons de traitements

	Regorafenib (n=89)	Trifluridine/Tipiracil (n=27)	Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil (n=15)	Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib (n=8)
Première progression	58 (65,2%)	19 (70,4%)	11 (73,3%)	8 (100,0%)
Pas de première progression	31 (34,8%)	8 (29,6%)	4 (26,7%)	0 (0,0%)
Médiane de survie sans première progression (mois) (IC à 95%)	2,50 (1,91– 3,98)	3,85 (1,84 – 4,90)	5,63 (2,37 – 13,06)	1,79 (1,15 – 5,43)
Seconde progression	/	/	11 (73,3%)	6 (75,0%)
Pas de seconde progression	/	/	4 (26,7%)	2 (25,0%)
Médiane de survie sans seconde progression (mois) (IC à 95%)	/	/	1,84 (1,58 – 6,15)	3,29 (0,92 – 5,36)

Ainsi, 65,2% des patients sous Regorafenib et 70,4% de ceux sous Trifluridine/Tipiracil ont montré une progression de la maladie sous le traitement. De plus, 73,3% des patients sous Regorafenib suivi du Trifluridine/Tipiracil et 100% des individus sous Trifluridine/Tipiracil suivi du Regorafenib ont montré une première progression, c'est-à-dire une progression de la maladie sous le premier traitement de la combinaison.

La médiane de survie sans progression est de 2,50 mois pour le groupe sous Regorafenib et de 3,85 mois pour celui sous Trifluridine/Tipiracil.

Parallèlement, la médiane de survie sans première progression pour les groupes « Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil » et « Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib » est respectivement de 5,63 mois et 1,79 mois.

Nous avons mis en évidence une seconde progression chez 73,3% des individus sous Regorafenib suivi de Trifluridine/Tipiracil et chez 75,0% de ceux sous Trifluridine/Tipiracil suivi du Regorafenib.

La médiane de survie sans seconde progression est quant à elle respectivement de 1,84 mois et 3,29 mois pour ces deux groupes.

Ci-dessous est présentée la courbe de survie sans première progression estimée selon la méthode de Kaplan-Meier pour les quatre groupes de patients.

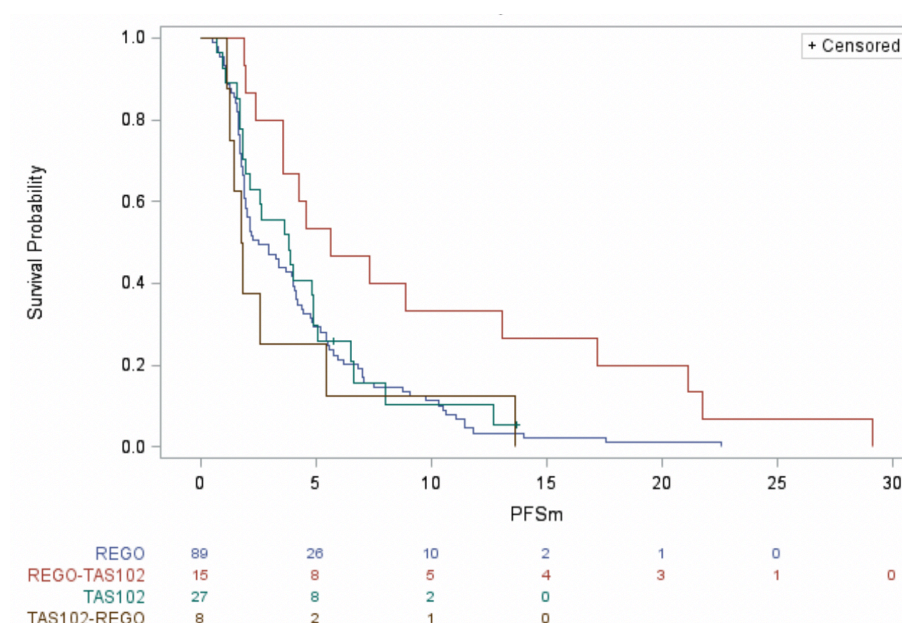
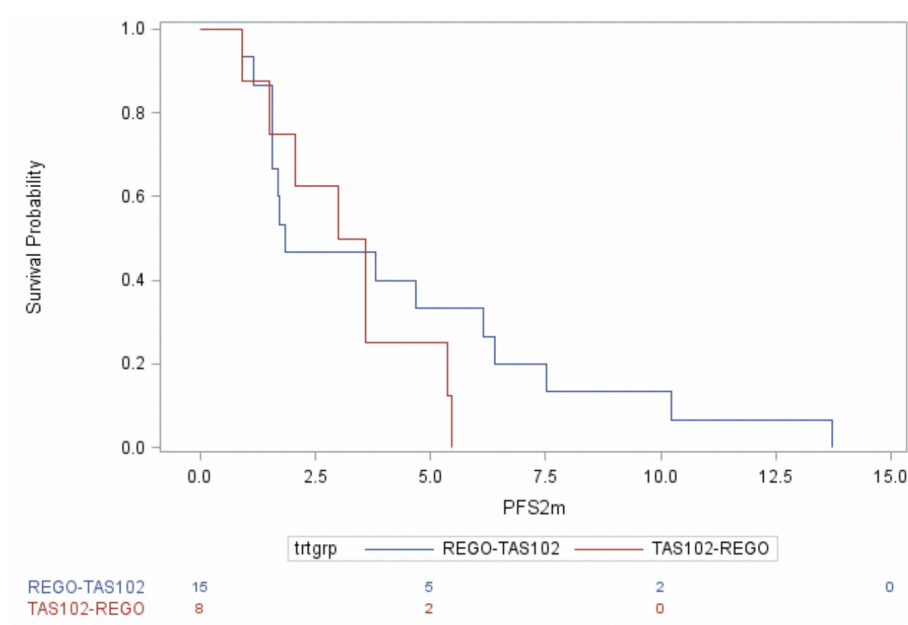


Table 17 : Comparaison des courbes de survie sans progression par LogRank Test

Traitements comparés	<i>p-valeurs</i>
Regorafenib Vs Trifluridine/Tipiracil	0,999
Regorafenib Vs Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib	0,999
Regorafenib Vs Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil	0,047
Trifluridine/Tipiracil Vs Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil	0,363
Trifluridine/Tipiracil Vs Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib	0,999
Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil Vs Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib	0,017

La survie sans première progression est significativement supérieure pour le « Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil » en comparaison au Regorafenib seul. Il en est de même pour le groupe « Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil » comparé au « Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib ».

Ci-dessous est exposée la courbe de survie sans seconde progression estimée selon la méthode de Kaplan-Meier pour les deux groupes de patients ayant bénéficié des deux traitements.



L'analyse comparative par LogRank Test pour les courbes de survie sans deuxième progression n'a pas permis de conclure à une différence significative entre ces deux groupes ($p\text{-valeur}=0,319$).

5. Discussion

Le but de ce travail était d'évaluer les bénéfices d'un traitement par Regorafenib et/ou Trifluridine/Tipiracil, tant sur la survie globale que sur le contrôle de la maladie. Parallèlement, nous souhaitions également analyser les profils de toxicité.

Les 139 patients analysés présentent des caractéristiques attendues et semblables à celles retrouvées dans les différentes études de phase 3.

Les résultats obtenus des patients traités par Regorafenib sont présentés ci-dessous en parallèle avec les données issues de l'étude prospective de phase 3 CORRECT⁽¹³⁾ (étude d'enregistrement).

Table 18 : données de survie globale et survie sans progression pour l'étude CORRECT et ce travail

	CORRECT ⁽¹³⁾		Résultats de ce mémoire
	Regorafenib (n=505)	Placebo (n=255)	Regorafenib (n=104)
Survie globale (mois) (IC à 95%)	6,4 (5,9 – 7,3)	5,0 (4,4 – 5,8)	6,81 (5,53 – 8,32)
Survie sans progression (mois) (IC à 95%)	1,9 (1,9 – 2,1)	1,7 (1,7 – 1,7)	3,37 (2,11 – 4,14)

Le même tableau comparatif est présenté ci-dessous pour le Trifluridine/Tipiracil et l'étude RECOURSE⁽¹⁷⁾ (étude d'enregistrement).

Table 19 : données de survie globale et survie sans progression pour l'étude RECOURSE et ce travail

	RECOURSE ⁽¹⁷⁾		Résultats de ce mémoire
	Trifluridine/Tipiracil (n=534)	Placebo (n=266)	Trifluridine/Tipiracil (n=35)
Survie globale (mois) (IC à 95%)	7,1 (6,5 – 7,8)	5,3 (4,6 – 6,0)	7,86 (5,76 – 9,34)
Survie sans progression (mois) (IC à 95%)	2,0 (1,9 – 2,1)	1,7 (1,7 – 1,8)	2,63 (1,81 – 4,80)

Globalement, nous avons obtenu des résultats cohérents avec les données de la littérature. Ainsi, dans notre analyse, ces traitements confirment leurs bénéfices et ce, dans une population non sélectionnée, à la différence des études cliniques.

Les bénéfices qu'apportent le Regorafenib et le Trifluridine/Tipiracil restent modestes.

Par ailleurs, notre analyse rétrospective et comparative du Regorafenib au Trifluridine/Tipiracil n'a pas permis de distinguer l'un de ces deux traitements comme étant supérieur tant en termes de survie globale ($p=0,841$) que de contrôle de la maladie ($p=0,635$).

Trois variables apparaissent associées à la survie globale. Il s'agit du fait de ne pas avoir bénéficié d'une chirurgie des métastases (HR : 1,49 (1,022-2,159); $p < 0,05$), d'avoir ≥ 3 sites métastatiques (HR : 1,81 (1,242-2,628) ; $p < 0,05$) et un temps entre le diagnostic de la tumeur primaire et de la première métastase ≤ 15 mois (HR : 1,99 (1,085-3,666); $p < 0,05$). Ces facteurs sont liés à la maladie et non aux traitements, ce qui rend compte que le pronostic de ces patients lourdement pré-traités restent surtout lié aux caractéristiques de leur maladie. Le seul élément sur lequel une influence est possible est la chirurgie des métastases. Concernant la survie sans progression, seule la présence de métastase hépatique a pu être qualifiée de facteur prédictif négatif de contrôle de la maladie (HR : 1,79 (1,127-2,842); $p < 0,05$). Ce paramètre est également en lien avec la maladie et non avec les traitements apportés.

Le groupe des patients traités par « Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil » semble présenter une meilleure survie globale en comparaison au groupe « Regorafenib » seul ($p = 0,001$). Cette différence de survie s'explique par une meilleure survie sans première progression sous Regorafenib. (« Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil » Vs « Regorafenib » ; $p = 0,047$). Ainsi, les patients ayant pu recevoir le Trifluridine/Tipiracil après le Regorafenib, et présentant une meilleure survie globale sont probablement ceux ayant le plus bénéficié du Regorafenib en premier traitement. Certains patients semblent ainsi mieux répondre au Regorafenib que d'autres. Il est, dès lors, délicat d'affirmer que l'ajout de Trifluridine/Tipiracil après le Regorafenib est bénéfique.

Le groupe « Regorafenib + Trifluridine/Tipiracil » s'est également montré supérieur pour la survie globale vis-à-vis du groupe « Trifluridine/Tipiracil + Regorafenib » ($p = 0,03$). Ce groupe a également montré sa supériorité pour la survie sans première progression ($p = 0,017$). Mais à nouveau, il convient de rester prudent face à ces conclusions car la comparaison directe du Regorafenib au Trifluridine/Tipiracil n'a quant à elle pas permis de conclure à une différence significative de survie globale ni de survie sans progression entre ces deux traitements seuls. L'interprétation des résultats obtenus est aussi limitée par le faible nombre d'individus dans chacun de ces groupes et par le déséquilibre en termes de nombre de patients entre les cohortes. En outre, cette différence de survie globale n'est pas due à une différence significative au niveau des survies sans seconde progression pour ces groupes ($p = 0,319$).

Les tables 20 et 21 illustrent les toxicités des patients traités par Regorafenib et Trifluridine/Tipiracil en parallèle des résultats retrouvés dans les études de phase 3 et 3b. Nous obtenons également des données semblables aux essais cliniques. Ceci confirme les profils de toxicité, et ce, dans une population plus large et moins sélectionnée. Seules les proportions concernant la fatigue et l'anorexie

semblent plus importantes dans notre travail mais ceci peut à nouveau s'expliquer par une sélection moindre de nos patients.

Une précaution nécessaire à l'interprétation de ces toxicités est de rappeler qu'il nous a parfois été impossible de retrouver rétrospectivement un grade pour chacun des effets secondaires, comme expliqué dans notre méthodologie.

Table 20 : Données de toxicité pour les études CORRECT, CONSIGN et ce travail

	CORRECT ⁽¹³⁾		CONSIGN ⁽¹⁴⁾	Résultats de ce mémoire
	Regorafenib (n=500)	Placebo (n=253)	Regorafenib (n=2864)	Regorafenib (n=104)
Grade ≥ 3	51%	12%	57%	43,27%
Syndrome mains-pieds	47%	8%	42%	50,0%
HTA	28%	6%	30%	28,84%
Fatigue	47%	28%	46%	73,07%
Diarrhée	34%	8%	25%	36,54%
Anorexie	30%	15%	24%	50,0%
Raucité de la voix	29%	6%	12%	34,61%
Majoration bilirubine	9%	2%	22%	26,92%
Hépatite aiguë grade 5	1%	0%	<1%	<1%

Cinq patients sous Regorafenib ont présenté une hépatite aiguë de grade ≥ 3. L'un d'entre eux est décédé des suites de cette toxicité (grade 5). Par ailleurs, ce patient présentait des métastases hépatiques. Dans l'étude CORRECT⁽¹³⁾, un décès par défaillance hépatique avait également été rapporté chez un patient avec métastases hépatiques. Dans l'essai CONGIN⁽¹⁴⁾, un cas de toxicité hépatique, non fatale cette fois (grade 4) avait aussi été notifié chez un patient avec des métastases hépatiques. Il est toutefois difficile de bien différencier les effets dus au traitement de ceux causés par l'envahissement tumoral hépatique.

Table 21 : Données de toxicité pour l'étude RECOURSE et ce travail

	RECOURSE ⁽¹⁷⁾		Résultats de ce mémoire
	Trifluridine/Tipiracil (n=533)	Placebo (n=265)	Trifluridine/Tipiracil (n=35)
Grade ≥ 3	69%	52%	65,71%
Fatigue	35%	23%	68,57%
Nausée	48%	24%	31,43%
Anorexie	39%	29%	37,14%
Diarrhées	32%	12%	25,71%
Neutropénie	67%	<1%	68,57%
Neutropénie grade ≥ 3	38%	0%	54,29%
Anémie	77%	33%	65,71%
Thrombopénie	42%	8%	22,86%

Le traitement par Trifluridine/Tipiracil provoque souvent une neutropénie sévère. Nous n'avons cependant pas rencontré beaucoup d'évènements infectieux (8,57%).

Outre les anomalies hématologiques, les autres effets indésirables à dégager du profil de toxicité du Trifluridine/Tipiracil sont des problèmes d'ordre digestif. Ceux-ci sont le plus souvent modérés et bien améliorés par les traitements symptomatiques. Contrairement au Regorafenib, nous n'avons recensé aucun décès potentiellement lié à une toxicité du Trifluridine/Tipiracil.

Les réductions de doses et interruptions de traitement pour toxicité sont plus fréquentes dans les groupes des patients traités par Regorafenib. Cependant, la raison principale d'arrêt du Regorafenib reste la progression de la maladie.

La majorité des effets secondaires connus et prévisibles apparaissant lors du premier cycle de traitement⁽²²⁾, il est essentiel d'organiser un suivi rapproché de ces patients au début de leur traitement. Ces toxicités étant également doses-dépendantes, les effets du Regorafenib initié à une dose moindre ont été étudiés dans les études ReDOS⁽²³⁾ et REARRANGE⁽²⁴⁾. Dans l'étude ReDOS, un schéma d'escalade de doses permettait de poursuivre le Regorafenib plus longtemps que s'il était initié directement à 100% (160 mg/jour) de la dose et ce, sans effet négatif sur la survie des patients. Ces schémas alternatifs, ayant permis une durée de traitement plus optimale en limitant les toxicités importantes et arrêts précoces, pourraient être prometteurs tout en conservant les bénéfices sur la survie.

Concernant le Trifluridine/Tipiracil, une étude⁽²⁵⁾ *post-hoc* reprenant les patients de l'essai RECORSE a récemment pu mettre en évidence que la survenue d'une neutropénie induite par ce traitement lors des deux premiers cycles est un facteur prédictif d'une meilleure survie globale (9,3 mois vs 4,4 mois – HR : 0,40 ; $p < 0,0001$) et survie sans progression (3,5 mois vs 1,8 mois – HR : 0,50 ; $p < 0,0001$). En outre, si la neutropénie est de grade ≥ 3 , l'influence apparaît comme étant encore plus forte et ce, sans effet selon le moment de survenue de cette toxicité (OS : 9,8 mois vs 4,4 mois – HR : 0,38 ; $p < 0,0001$ et PFS : 3,7 mois vs 1,8 mois – HR : 0,45 ; $p < 0,0001$). L'apparition d'une neutropénie sous Trifluridine/Tipiracil serait corrélée à une plus grande concentration plasmatique en Trifluridine.

Nous n'avons pas pu retrouver cette association sur l'ensemble de nos patients traités par Trifluridine/Tipiracil. (Une analyse uni- et multivariée pour les données de survie n'a pas pu être réalisée pour ces seuls patients sous Trifluridine/Tipiracil.)

Il pourrait donc être intéressant d'éviter de réduire les doses de Trifluridine/Tipiracil en cas de neutropénie non compliquée, par exemple grâce à des reports de cycle sans diminution de la dose à la reprise du traitement. Cette stratégie est actuellement investiguée dans l'étude LONGBOARD (NCT04166604), en cours. Parallèlement, si des résultats complémentaires confirment la valeur

prédictive positive de la neutropénie sur la survie, de nouveaux essais pourraient évaluer les bénéfices qu'apporte une augmentation de dose jusqu'à l'apparition de cette neutropénie. Enfin, si la neutropénie n'apparaît pas, un changement vers un traitement par Regorafenib pourrait être envisagé pour les patients naïfs de ce traitement.

Notons que pour le Regorafenib, nous ne retrouvons pas de lien entre la présence et la sévérité des toxicités et l'efficacité du Regorafenib⁽²²⁾.

6. Conclusion

Nous avons obtenu des résultats comparables aux données des études cliniques et ce, dans une population moins sélectionnée.

Cependant, comme d'autres travaux rétrospectifs, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative en termes de survie globale ou de contrôle de la maladie entre le Regorafenib et le Trifluridine/Tipiracil. Certains patients semblent plus bénéficier du Regorafenib que d'autres. Cependant, aucun facteur ne permet à ce jour de les distinguer.

Comme suggéré récemment dans la littérature, des alternatives de schémas de traitement pourraient être envisagées : des schémas de traitement progressifs pour le Regorafenib afin de réduire ses toxicités et les interruptions de traitement qui en découlent et un maintien d'une dose efficace malgré une neutropénie non compliquée pour un traitement par Trifluridine/Tipiracil. Ces stratégies sont actuellement évaluées dans le cadre d'études prospectives.

7. Annexes

Annexe 1 : Stratégie thérapeutique pour le cancer colorectal métastatique sans mutation du gène RAS selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive⁽²⁶⁾

Stratégie CCRM RAS WT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant ou BRAFM	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) (1ère intention si BRAFM) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C) - Folfoxiri + antiEGFR (Gr C) Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)	FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX / FOLFIRI +/- cetux ou Pani ou beva (dose CT adaptée) (Gr B)
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) ou cetux ou Pani (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1)). La place des antiEGFR dans cette situation n'est pas optimale (Avis d'experts) Si anti-EGFR L1 : Switch CT +/- beva (Gr B) ou afli (Gr B si FOLFOX L1)			
L>3	Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : Cetux ou Pani +/- Irinotecan (Gr B) Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) Cetux ou Pani +/- Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2) (Gr B) Option : Rechallenge antiEGFRs (Gr C) BSC (si OMS > 2)			

Annexe 2 : Stratégie thérapeutique pour le cancer colorectal métastatique en cas de mutation du gène RAS selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive⁽²⁷⁾

Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résécables	Potentiellement résécables	Jamais Résécables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résécables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option : - CIAH (Gr C) Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de progression : Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)	FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- Beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression)	5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX / FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou Trifluridine/Tipiracil (OMS 0-1) (Gr A)			
	Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI - LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX			
L>3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) BSC (si OMS > 2)			

8. Bibliographie

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424. Figure 4. Pie Charts Present the Distribution of Cases and Deaths for the 10 Most Common Cancers in 2018 for Both Sexes; p. 400.
3. Haggard F, Boushey R. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg.* nov 2009;22(04):191-7.
4. Anderson J, Kahi C. *Clinical Gastroenterology: Colorectal Cancer Screening.* USA: Humana Press; 2011
5. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 mai 2010;21(Supplement 5):v70-7.
6. Weinberg Robert A. *The Biology of Cancer.* Second Edition. New York: Garland Science; 2014. Figure 11.8 A, Multi-step tumorigenesis in variety organ sites; p. 447.
7. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(suppl 3):iii1-9
8. Beauchemin Nicole, Huot Jacques. *Metastasis of Colorectal Cancer.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2010. Fig 2.1, The metastatic spread of colorectal cancer; p.35.
9. Beauchemin Nicole, Huot Jacques. *Metastasis of Colorectal Cancer.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2010
10. Potter John D, Lindor Noralane M. *Genetics of Colorectal Cancer.* New York: NY Springer; 2009
11. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* oct 2019;51(10):1357-63
12. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 1 juill 2011;129(1):245-55.
13. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* janv 2013;381(9863):303-12
14. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *The Oncologist.* févr 2019;24(2):185-92.
15. Schmieder R, Hoffmann J, Becker M et al. Regorafenib (BAY 73-4506): Antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer: Antitumor and antimetastatic activities of regorafenib. *Int J Cancer.* 15 sept 2014;135(6):1487-96.
16. CBIP: Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (En ligne) (Consulté le 10.08.2019). Disponible : https://www.cbip.be/fr/chapters/14?frag=8900706&trade_family=31492
17. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 14 mai 2015;372(20):1909-19.
18. CBIP: Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (En ligne) (Consulté le 10.08.2019). Disponible : https://www.cbip.be/fr/chapters/14?frag=12914&trade_family=37341

19. Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S et al. Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Comparison. *Clin Colorectal Cancer*. juin 2017;16(2):e15-22
20. Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H et al. Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *The Oncologist*. janv 2018;23(1):7-15.
21. Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S et al. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(2):113–120.
22. Grothey A, George S, Van Cutsem E, et al. Optimizing Treatment Outcomes with Regorafenib: Personalized Dosing and Other Strategies to Support Patient Care. *The Oncologist*. Feb 2014;19 669-680.
23. Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Ahn DH et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. Août 2019;20(8):1070-82.
24. Argiles G, Maragalef NM, Valladares-Ayerbes M et al. Results of REARRANGE trial: A randomized phase 2 study comparing different dosing approaches for regorafenib (REG) during the first cycle of treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. juill 2019;30:iv135.
25. Yoshino T, Cleary J.M, Van Cutsem E. et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECOURSE and J003 trials. *Ann Oncol*. 2020 Jan. 31 (1):88-95.
26. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. oct 2019;51(10):1357-63, Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS WT ; p. 70
27. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. oct 2019;51(10):1357-63 Stratégies de traitement d'un cancer colorectal métastatique RAS M ; p.71

