

## First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group

*Auteurs: Marinde J G Bond\*, Karen Bolhuis\*, Olaf J L Loosveld, Jan Willem B de Groot, Helga Droogendijk, Helgi H Helgason, Mathijs P Hendriks, Joost M Klaase, Geert Kazemier, Mike S L Liem, Arjen M Rijken, Cornelis Verhoef, Johannes H W de Wilt, Koert P de Jong, Michael F Gerhards, Martinus J van Amerongen, Marc R W Engelbrecht, Krijn P van Lienden, I Quintus Molenaar, Bart de Valk, Brigitte C M Haberkorn, Emile D Kerver, Frans Erdkamp, Robbert J van Alphen, Daniëlle Mathijssen-van Stein, Aysun Komurcu, Marta Lopez-Yurda, Rutger-Jan Swijnenburg\*, Cornelis J A Punt\*, on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Study Group†*

### Résumé de l'article

Dans la prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectal (MHCCR), la définition de la résécabilité et le choix du meilleur traitement d'induction pour obtenir une résécabilité secondaire ne font pas encore l'objet d'un large consensus dans la littérature.

Dans cette étude randomisée de phase 3 menée par le Dutch Colorectal Cancer Group récemment publiée dans Lancet Oncology (46 centres au Pays Bas et 1 centre en Belgique), différents protocoles de chimiothérapie systémique d'induction ont été évalués chez des patients avec des MHCCR initialement non résécable<sup>1</sup> en fonction de la localisation de la tumeur primitive et du statut mutationnel. Les principaux critères d'inclusions étaient des MHCCR jugées initialement non résécables par un panel d'experts, en l'absence de maladie extra hépatique, n'ayant jamais reçu de traitement local hépatique et n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante pour la tumeur primitive dans les 6 mois précédents l'inclusion. Les auteurs ont comparé un traitement par bichimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) plus bevacizumab (groupe A) vs trichimiothérapie (FOLFOXIRI) plus bevacizumab (groupe B) pour les tumeurs du côlon droit ou RAS ou BRAFV600E mutées et un traitement par bichimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) en combinaison avec bevacizumab (groupe C) ou panitumumab (groupe D) pour les tumeurs localisées à gauche non mutées (RAS ou BRAF). Le choix du type de bichimiothérapie était à la discrétion de l'investigateur, et la randomisation stratifiée en fonction de la résécabilité (potentiellement résécable ou non résécable), le taux de LDH, le choix entre oxaliplatine et irinotécan et le statut mutationnel BRAF. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) et les critères secondaires le taux de résection R0/R1, la SSP après l'interruption du traitement pour plus de 3 mois, la survie globale, la toxicité, la réponse objective, la réponse histologique, la morbidité postopératoire et la concordance en termes de résécabilité du panel des experts. La résécabilité technique était évaluée sur la base de critères bien prédéfinis à l'inclusion et tous les deux mois pendant la période de traitement par un panel de d'experts (15 chirurgiens hépatiques et trois radiologues) avec des règles préétablies d'arbitrage en cas de désaccord. En outre, en cas de MHCCR jugées résécables, le type de traitement curatif envisagé ainsi que sa modalité étaient demandées et secondairement comparées avec le geste réalisé.

Au total, 521 patients avec MHCCR exclusives initialement non résécables ont fait l'objet de l'analyse finale dont 291 patients avec des tumeurs du colon droit ou RAS ou BRAFV600E mutées et 230 patients avec tumeurs localisées à gauche et sans mutation RAS ni BRAFV600E. Les bras d'inclusion C et D ont été arrêtés prématurément pour futilité. La majorité (90%) des patients avaient des métastases synchrones avec un nombre médian de 12 lésions et 6 segments hépatiques atteints. Au diagnostic, 85% des patients étaient considérés comme potentiellement résécables par le panel d'experts en accord avec les critères de résécabilité prédéfinis. Après un suivi médian de 51,1 mois, l'intensification par

trichimiothérapie plus bevacizumab a permis d'obtenir une augmentation significative de la SSP médiane (HR 0,76 [95% CI 0,60–0,98] ;  $p = 0,032$ ) par rapport à une bichimiothérapie plus bevacizumab chez les patients avec tumeur du colon droit ou RAS ou BRAFV600E mutées. En revanche, aucune différence a été mise en évidence entre les groupes C et D (10,8 et 10,4 respectivement, HR = 1,11 ;  $p = 0,46$ ) chez les patients avec tumeurs localisées à gauche et sans mutation RAS ni BRAFV600E.

En termes de réponse tumorale, l'association trichimiothérapie plus bevacizumab chez les patients avec tumeur du colon droit ou RAS ou BRAFV600E mutées et l'association bichimiothérapie plus panitumumab chez les patients avec tumeurs localisées à gauche et sans mutation RAS ni BRAFV600E ont montré un taux plus élevé de réponse objective RECIST (54% vs 33% ;  $p = 0,0004$  et 80% vs 53% ;  $p < 0,0001$  respectivement) au prix d'une majeure toxicité sévère (76% vs 59%  $p = 0,0027$  et 69% vs 54%  $p = 0,021$ ).

Le taux de conversion à une résectabilité secondaire définie par le panel d'experts au cours du suivi était de 57% dans le groupe A, 64% dans le groupe B, 73% dans le groupe C et 75% dans le groupe D. L'utilisation d'une trichimiothérapie plus bevacizumab était associée à une augmentation significative du taux de résection complète R0/R1 passant de 37% (groupe A) à 51% (groupe B) chez les patients avec tumeur du colon droit ou RAS ou BRAFV600E mutées. En revanche, le taux de résection complète R0/R1 bien que déjà relativement élevé chez les patients avec tumeurs localisées à gauche et sans mutation RAS était sans différence significative entre les groupes C et D. Les auteurs ont également souligné qu'une chirurgie complète avait pu être réalisée chez 9% des patients initialement étiquetés comme définitivement non résectables dans les différents bras de traitement.

En outre, le bénéfice global de la résectabilité secondaire en termes de survie a été confirmée dans les différents bras de traitement avec une augmentation significative de la SSP médiane (HR aux alentours de 0.50 dans les 4 bras). La résection R0 ou R1 et le statut mutationnel (RAS et BRAF) n'avaient pas d'impact sur la SSP. Le taux de complications postopératoires similaire entre les 4 groupes (40-51%) avec un taux de mortalité postopératoire de 1%. À noter un taux de 27% de complications sévères ( $\geq$  grade 3 selon Dindo Clavien) dans le bras trichimiothérapie plus bevacizumab.

En conclusion, l'essai CAIRO5 permet de démontrer que, sous réserve des résultats de survie globale encore en attente, le schéma FOLFOXIRI plus bevacizumab devrait être considéré comme le schéma d'induction optimal en cas de tumeur du colon droit ou RAS ou BRAFV600E mutée chez les patients avec MHCCR initialement non résectables en absence de maladie extra hépatique. Pour les patients porteurs d'une tumeur primitive localisée à gauche et sans mutation RAS ni BRAFV600E, l'ajout du panitumumab n'a apporté aucun avantage par rapport au bevacizumab en association avec FOLFOX ou FOLFIRI et a été responsable de taux élevé d'effets indésirables.

## Commentaire

La prise en charge des MHCCR initialement non résectables reste encore sujet de débat. Les différents protocoles de traitement systémique ou locorégional plus efficaces sont difficiles à établir et l'hétérogénéité tumorale du CCR récemment identifiées en termes de réponse tumorale et pronostic complexifie encore plus cette tâche.

Devant le bénéfice limité de l'immunothérapie à un sous-groupe très limité de patients (CCRm MSI <5%) et l'absence de nouvelles molécules, l'optimisation du traitement d'induction doit encore passer par des nouvelles combinaisons de molécules orientées si possible par la biologie moléculaire du CCR.

L'essai CAIRO5 apporte donc des résultats importants dans la prise en charge médicale des patients avec des MHCCR exclusives initialement non résectables. Au-delà de l'efficacité du schéma FOLFOXIRI-bevacizumab en termes de réponse morphologique et de SSP pour les tumeurs du colon droit ou BRAF/RAS-mutées, cette étude apporte

également des messages significatifs dans le domaine chirurgical. Tout d'abord, en attendant le résultat de survie globale, cette étude confirme encore une fois le bénéfice de la résecabilité secondaire des MHCCR initialement non résecables dans les différents sous-groupes biologiques se traduisant par une amélioration de la SSP. À noter également que 9% des patients classés comme définitivement non résecables ont pu accéder à un traitement à visée curative, ce qui souligne encore une fois la nécessité d'une réévaluation régulière de la résecabilité par une équipe multidisciplinaire au cours du traitement systémique. En revanche, chez les patients porteurs des tumeurs du colon gauche et sans mutation RAS ni BRAF, l'association bichimiothérapie + panitumumab, malgré une réponse objective plus élevée, n'a pas permis une augmentation significative du taux de résecabilité. De plus, cette combinaison était associée à une toxicité sévère plus significative. Si l'on analyse ces résultats à l'égard de la littérature, des résultats plus encourageants en faveur du schéma FOLFOX-panitumumab dans cette population de patients ont été récemment publiés par Watanabe et al.<sup>2</sup> Dans cette étude de phase 3 incluant 802 patients avec un CCR métastatique non résecable l'utilisation en 1ère ligne du panitumumab en combinaison avec une chimiothérapie par FOLFOX, était associé à un bénéfice de survie globale sans augmentation de la toxicité par rapport au schéma FOLFOX bevacizumab. Plusieurs autres essais avaient déjà rapporté des taux de résecabilité secondaire encourageants, même si, comme soulignent les auteurs du CAIRO5, la comparaison reste difficile du fait des critères hétérogènes de résecabilité et des différents facteurs employés dans le choix de la chimiothérapie (statut mutationnel et latéralité). En 2014, dans un essai de phase II, Gruenberger et al.<sup>3</sup> ont rapporté un taux de résection secondaire de 49% et 61% après une bichimiothérapie et trichimiothérapie associées au bevacizumab, respectivement, dans une population de 80 patients atteints de MHCCR initialement non résecables. Dans la même étude, le taux de réponse tumorale était de 81% chez les patients recevant la trichimiothérapie-bevacizumab, également supérieur au taux de réponse de 61% dans le bras bichimiothérapie. L'étude de phase II française METHEP2 - PRODIGE 144 avait comparé bi- et tri-chimiothérapie combinées à une thérapie ciblée (anti EGFR ou anti VEGF en fonction du statut RAS) dans une population de 256 patients avec des MHCCR exclusives, concluant à une absence de bénéfice en termes de résection secondaire. Cependant, les taux de résection secondaires restaient comparables à ceux retrouvés dans CAIRO5 et OLIVIA3 (56,9% avec trichimiothérapie et 48,4% avec la bichimiothérapie). Malgré le taux de résection secondaire supérieur après l'association trichimiothérapie-panitumumab chez les patients atteints par un CCR métastatique non résecable sans mutation RAS dans l'essai de phase II VOLFI5, ceci n'a pas été confirmé dans le cas des MHCCR exclusives des patients du CAIRO5, comparativement à l'intensification par bevacizumab. Les études à venir permettront de mieux définir le bénéfice clinique et la toxicité dans cette population de patients.

En termes méthodologiques, l'étude CAIRO5 a le mérite d'avoir pris en compte les difficultés posées par la prise en charge de MHCCR. La résecabilité des MHCCR n'a toujours pas de définition consensuelle avec une hétérogénéité marquée en pratique courante, même au niveau des centres experts. L'évaluation de la stratégie strictement d'ordre technique est également rendue plus complexe par l'évolution dans ces dernières années des techniques d'épargne parenchymateuse<sup>6</sup>, des techniques en deux temps<sup>7</sup> et des traitements par destruction locale<sup>8</sup>. L'identification d'un board d'experts incluant des radiologues avec des règles bien définies devrait donc devenir la référence pour les futurs essais dans ce domaine. La mise en place de cette démarche, souvent considérée comme d'application laborieuse, ne semble plus être un facteur limitant dans le cadre de la recherche académique, au moins au Pays Bas. Les résultats préliminaires à ce sujet avaient déjà été présentés au sein d'une étude précédente par Bond et al.<sup>9</sup> mettant en évidence un taux limité de concordance par le panel des experts à 35%. Cette hétérogénéité augmentait significativement lors des réévaluations et concernait majoritairement les différentes modalités du traitement (hépatectomie majeure/mineure, destruction locale, hépatectomie en 1 ou 2 temps). D'autre part, il est également à signaler un changement de stratégie peropératoire chez environ la moitié des patients, en particulier lors qu'une chirurgie d'épargne parenchymateuse avait été initialement retenue. L'ensemble de ces données ont été confirmées dans cette dernière actualisation de l'étude CAIRO5 avec un consensus au diagnostic de 66%. Ce taux d'accord relativement faible, comparable aux autres études<sup>10</sup>, est témoin de la difficulté d'évaluation de la résecabilité et plaide en faveur d'une évaluation collégiale et régulière dans des centres à haut volume associée éventuellement à la création de réseaux

d'experts pour améliorer les chances de résecabilité chez ces patients. On note également que la définition du centre expert utilisée dans l'étude incluait, au-delà du volume de chirurgie et d'une auto-évaluation régulière, la disponibilité continue d'un radiologue interventionnel et de deux chirurgiens hépatobiliaires.

Enfin, l'utilisation du statut mutationnel et la prise en compte de la latéralité des tumeurs de manière prospective en tant que facteur décisionnel pour le choix du protocole de chimiothérapie représente un autre point de force de cette étude.

On regrette tout de même la définition relativement restrictive de résecabilité au diagnostic basé sur l'impossibilité à obtenir une résection complète R0/R1 en un seul temps, sans prendre en compte les techniques d'ablation radiologiques, l'embolisation portale et l'hépatectomie en deux temps. D'autre part, ces techniques deviennent autorisées lors de la réévaluation, modifiant donc la définition de la résecabilité au cours de l'étude.

Un autre facteur limitant de cette étude est le taux faible de la chimiothérapie postopératoire (36-48% dans les différents bras), attribué par les auteurs aux recommandations hollandaises qui ne sont pas en faveur d'une chimiothérapie adjuvante à titre systématique, sans analyser l'état général des patients comme facteur limitant l'accès au traitement adjuvant.

## Conclusion

Au total, l'essai CAIRO5 permet de recommander le schéma FOLFOXIRI-bevacizumab comme traitement d'induction de référence pour des patients atteints d'un CCR du colon droit ou RAS ou BRAFV600E mutées avec des MHCCR exclusives non résecables d'emblée. En revanche, cette étude ne met en évidence de bénéfice de l'ajout du panitumumab à une bichimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) par rapport au bevacizumab chez des patients avec un cancer du côlon gauche sans mutation BRAF ni RAS.

### Points faibles :

- Définition de résecabilité discutable et variable au cours de l'étude
- Taux faible de chimiothérapie adjuvante

### Forces :

- Randomisation prospective stratifiée sur la latéralité et statut mutationnel de la tumeur primitive
- Evaluation répétée par un panel d'experts

### Lecture recommandée / Références

1. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *The Lancet Oncology*. 2023;24:757–771.
2. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329:1271.
3. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Annals of Oncology*. 2015;26:702–708.
4. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. Chemotherapy (doublet or triplet) plus targeted therapy by RAS status as conversion therapy in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2022;126:1264–1270.
5. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *JCO*. 2019;37:3401–3411.
6. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1076–1085.
7. Wicherts DA, Miller R, De Haas RJ, et al. Long-Term Results of Two-Stage Hepatectomy for Irresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2008;248:994–1005.
8. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2003;90:1240–1243.
9. Bond MJG, Kuiper BI, Bolhuis K, et al. Intersurgeon Variability in Local Treatment Planning for Patients with Initially Unresectable Colorectal Cancer Liver Metastases: Analysis of the Liver Expert Panel of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Surg Oncol*. 2023;30:5376–5385.
10. Huiskens J, Bolhuis K, Engelbrecht M, et al. Outcomes of Resectability Assessment of the Dutch Colorectal Cancer Group Liver Metastases Expert Panel. *Journal of the American College of Surgeons*. 2019;229:523-532e2.