


Prise en charge du patient avec cancer colorectal métastatique (CCRM) BRAF muté

 **Pascal ARTRU**

 Hôpital privé Jean Mermoz, 55 avenue Mermoz, 69008 Lyon (France)

 p.artru@gelmad.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les caractéristiques des CCR BRAF muté
- Connaître l'impact sur la prise en charge thérapeutique en situation métastatique
- Connaître les effets secondaires des thérapies ciblées de seconde ligne

LIENS D'INTÉRÊT

En rapport avec la présentation :

- Consultant / Expert : Pierre-Fabre Oncologie, Servier, Roche, Amgen, MSD, BMS, Mylan, Astra-Zeneca
- Voyages/congrès : Pierre-Fabre Oncologie, Servier, Astra-Zeneca

MOTS-CLÉS

BRAF, MSI, encorafenib

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

Le cancer colorectal représente, avec une incidence de plus de 43 000 nouveaux cas par an en 2018 en France, un véritable problème de santé publique. Responsable de plus de 17 000 décès, il se situe au deuxième rang de la mortalité par cancer chez l'homme et au troisième rang chez la femme. Si la prise en charge des formes localisées repose essentiellement sur l'endoscopie et la chirurgie, les formes métastatiques nécessitent une approche multidisciplinaire qui sera validée en RCP. La stratégie thérapeutique sera orientée selon la masse tumorale, les possibilités de résection, les caractéristiques du patient mais aujourd'hui le statut moléculaire de la tumeur est devenu un prérequis indispensable pour une prise de décision optimale. Parmi ces données, le statut *BRAFV600E* occupe une place primordiale, car l'existence d'une mutation, retrouvée chez environ un malade sur 10, confère un mauvais pronostic et conditionnera toute la prise en charge. Nous développerons ici les grandes lignes du traitement des patients atteints de CCRM *BRAFmV600E*.

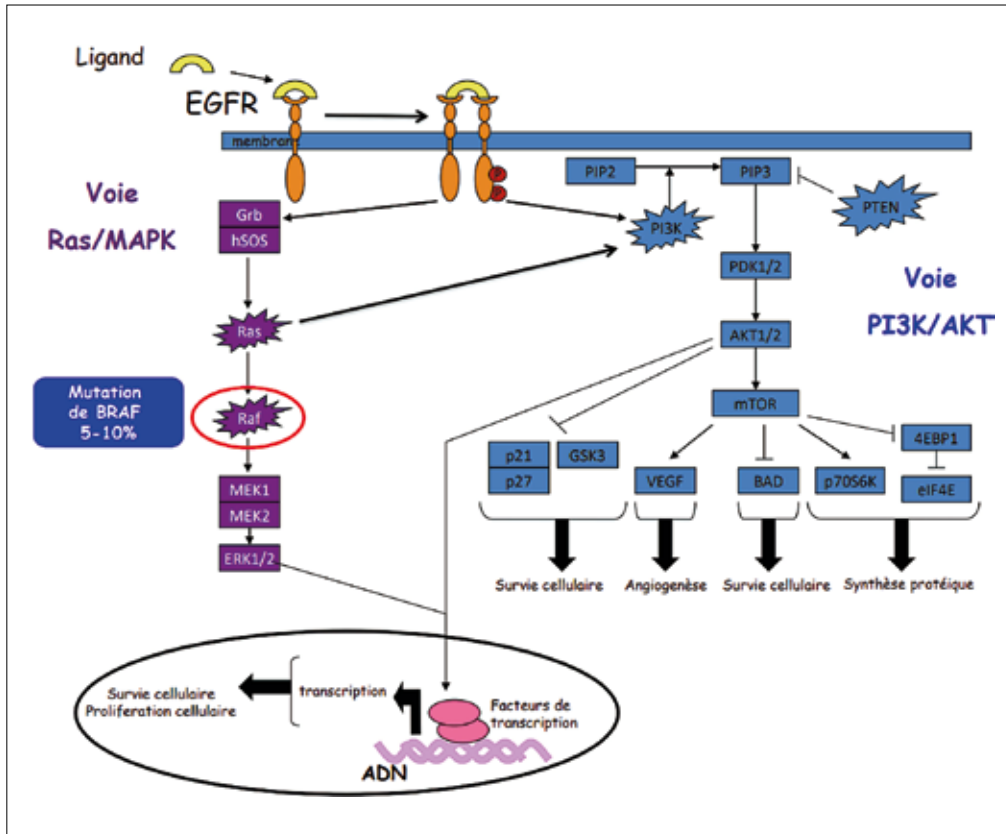
Physiopathologie et diagnostic de la mutation *BRAF*

Physiopathologie (figure 1)

Un des principaux mécanismes de prolifération des cellules cancéreuses dans le CCRM est l'activation de la voie de l'EGFR, surexprimée dans près de 50 % des CCRM. Le signal de prolifération est transmis par une cascade de phosphorylations enzymatiques intracellulaires par deux voies principales : la voie des MAPK et la voie AKT-mTOR (schéma 1). La protéine BRAF fait partie de la voie des MAPK. Il s'agit d'une sérine-thréonine kinase dont le gène est situé sur le bras long du chromosome 7. L'activation en cascade de BRAF par RAS active les protéines MEK puis ERK qui vont au niveau du noyau cellulaire activer un grand nombre de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire.

De nombreuses mutations de *BRAF* ont été décrites, réparties en 3 classes. La mutation dite V600E (car substitution d'une valine en acide glutamique au niveau du codon 600) sur l'exon 15 est la plus fréquente (>90 % des mutations

Figure 1 : Physiopathologie



Statut BRAF et dMMR

Biologiquement, la mutation BRAFV600E est associée au phénotype hyperméthylateur CIMP (« The CpG Island Methylator Phenotype ») et du coup, les tumeurs BRAF mutées présentent dans 20 à 30 % des cas un phénotype dMMR/MSI dit sporadique, lié une hyperméthylation du promoteur de MLH1. Ces tumeurs présentent donc un déficit du système de réparation des mésappariements de l'ADN (statut dMMR pour « Deficient Mismatch Repair system »). Elles sont éligibles aux traitements par immunothérapie.

Épidémiologie, présentation clinique, et pronostic

BRAF) et est la seule avec des implications pronostiques et thérapeutiques dans le CCRM. Cette mutation est activatrice car aboutissant à une multiplication par 10 de l'activité kinase, non régulée. Elle ne coexiste pratiquement jamais avec une mutation des gènes RAS : ces mutations sont dites mutuellement exclusives, étant toutes deux des « driver mutations » de la voie MAPK.

Modalités diagnostiques

Le diagnostic des mutations RAS/BRAF repose sur des techniques de biologie moléculaire : soit par NGS réalisés sur des plateformes publiques ou privées, soit par technique de PCR dédiée (type machine Idylla™). Dans le premier cas, le rendu des résultats est plus long (entre 10 et 21 jours) lié en partie à la phase pré-analytique avec désarchivage/sélection du bloc tumoral et envoi en plateformes mais permet également l'information sur un panel de gènes plus ou moins complet. Dans le deuxième cas (Biocartis) le résultat est accessible en 24 heures et souvent réalisé en laboratoire d'anatomopathologie équipé du système mais ne donnera l'information que sur des séquences des gènes testés : le financement de ces tests est une contrainte car actuellement à la charge de l'institution prescriptrice du test : de l'ordre de 800 euros pour le NGS et 200 euros pour le Biocartis. Un remboursement partiel dans le cadre du RIHN est possible mais une inscription à la nomenclature est attendue prochainement. Enfin, pour s'affranchir d'une biopsie tumorale, une détermination du statut BRAF sur ADN tumoral circulant (ADNtc) est possible mais la technique n'est ni standardisée, ni remboursée et peut se heurter à un défaut d'ADNtc détectable en particulier en l'absence de métastases hépatiques.

Une mutation BRAF V600E est retrouvée environ dans 8 à 12 % des CCRM. Il s'agit le plus souvent de patients âgés, de sexe féminin avec une tumeur colique droite (60 à 80 %), peu différenciée, avec composante mucineuse. L'extension métastatique est souvent ganglionnaire et péritonéale, plus qu'hépatique et pulmonaire.

Au stade localisé, l'analyse poolée des données de survie des principaux essais de chimiothérapie adjuvante a confirmé le mauvais pronostic des cancers stade II et III avec mutation BRAF à la fois en termes de survie sans rechute et de survie globale.

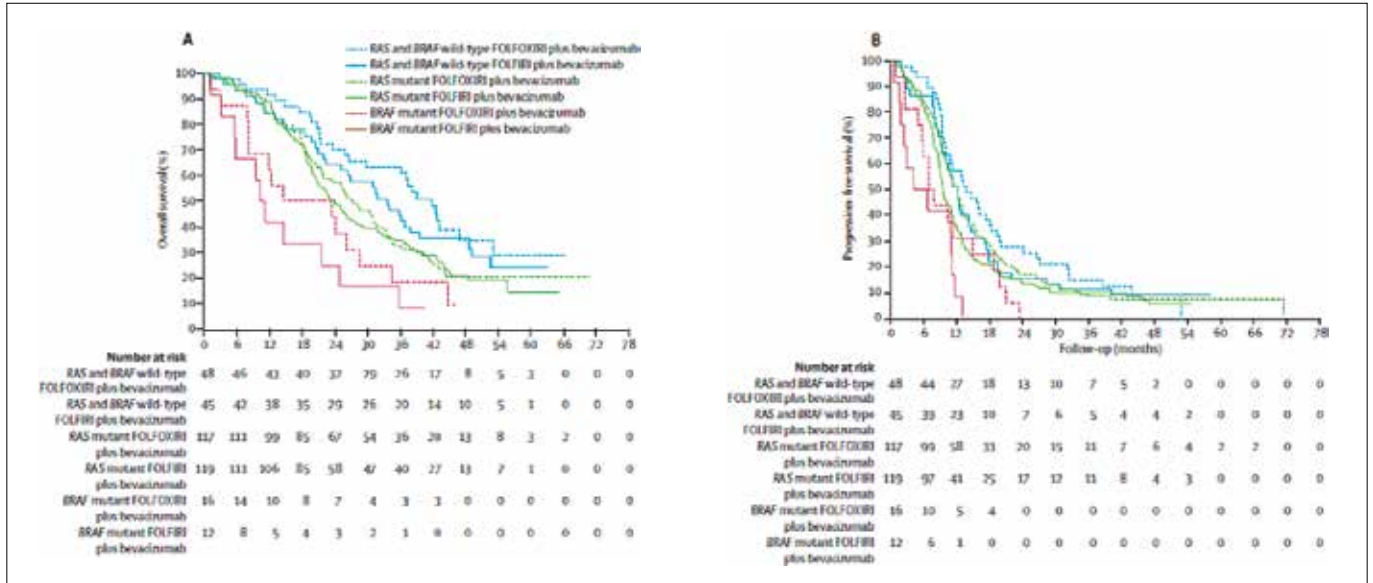
Chez les patients métastatiques, l'impact en survie globale est encore plus spectaculaire avec des médianes de survie globale inférieures à 18 mois dans l'essai randomisé dédié FIRE 4.5 et ce malgré l'utilisation d'associations trichimiothérapie (FOLFOXIRI) plus thérapie ciblée.

Traitement des CCRM BRAFm V600E pMMR

Traitement en première ligne

Devant le mauvais pronostic de ces tumeurs, il a rapidement été envisagé un recours à des protocoles intensifs de chimiothérapie type trichimiothérapie (FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX). À partir d'une phase I italienne multicentrique dédiée, et de l'analyse des données du sous-groupe de patients avec mutation BRAFV600E dans la phase III TRIBE, le schéma FOLFOXIRI-bevacizumab s'est rapidement imposé comme le

Figure 2 : Courbes de SG et de SSP selon le profil moléculaire dans TRIBE (d'après Cremolini C, et al., Lancet Oncol 2015)

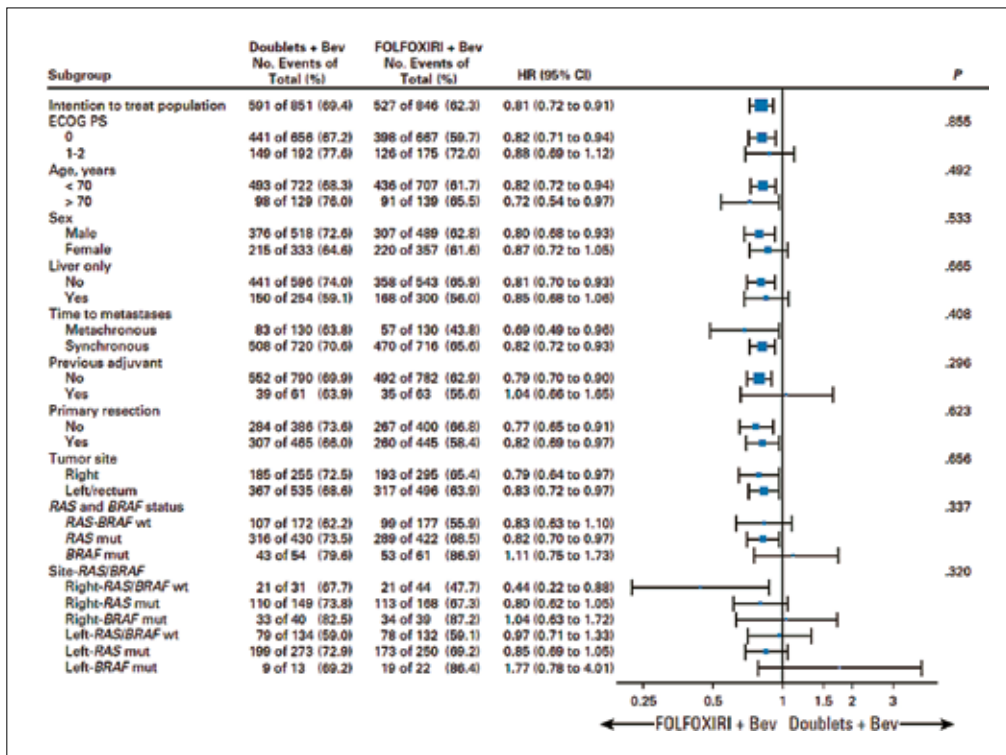


standard de première ligne chez les patients capables de le recevoir (OMS 0-1) (figure 2) (1). Toutefois une récente méta-analyse des essais comparant la trichimiothérapie-bevacizumab à la bichimiothérapie-bevacizumab n'a pas montré de bénéfice évident en faveur de la trichimiothérapie (figure 3) (2).

Dans le même temps, l'analyse rétrospective des sous-groupes de patients avec tumeur BRAFV600E mutée traités dans les essais avec anticorps anti-EGFR semblant donner des résultats prometteurs, plusieurs méta-analyses ont été réalisées sans résultat probant. Il a donc été monté

par l'intergroupe allemand AIO un essai européen (FIRE 4.5) comparant une trichimiothérapie-cetuximab versus une trichimiothérapie-bevacizumab par le biais d'une randomisation 2/1 en première ligne dans une population de patients atteints de CCRM BRAF V600E mutés pMMR. L'étude était négative sur son objectif principal qui était le taux de réponse (50 % chimio-cetuximab versus 60 % bevacizumab) avec un bénéfice significatif de survie sans progression en faveur du bevacizumab (médiane 10 versus 6 mois, p=0.01) et une tendance dans le même sens en survie globale (17,2 versus 15,1 mois, NS) (3).

Figure 3 : Méta-analyse trichimio versus bichimio-bev : pas de gain de SG de la trichimio ? (Cremolini C et L., J Clin Oncol 2020)



À ce jour la recommandation est donc l'utilisation d'une bichimiothérapie avec bevacizumab (recommandation grade C TNCD 2022), l'utilisation d'une trichimiothérapie pouvant être réservée aux patients en bon état général (OMS 0-1) et non exposés à l'oxaliplatine en situation adjuvante. L'utilisation des anticorps anti-EGFR n'est pas recommandée en 1^{re} ligne.

Des essais sont en cours évaluant la place des traitements ciblés anti-BRAF en première ligne et en particulier l'essai BREAKWATER phase III comparant encorafenib + cetuximab à la même association avec chimiothérapie.

Traitement de deuxième ligne

Avant la mise en place d'un traitement dédié, l'analyse de plusieurs essais de première ligne montrait un mauvais accès en deuxième ligne et de mauvais résultats de survie des patients avec tumeur *BRAFm*.

La compréhension des cascades de phosphorylation enzymatique impliquées dans la voie EGFR a permis rapidement de développer des stratégies de blocage combinant différents agents. Le point d'orgue a été l'essai de phase III BEACON qui a démontré en deuxième ou troisième ligne de traitement de patients atteints de CCRM *BRAFm*, tous exposés au bevacizumab, que les combinaisons anti-EGFR (cetuximab) + anti-BRAF (encorafenib) : double inhibition, ou anti-EGFR + anti-BRAF + anti-MEK (binimetinib) : triple inhibition, étaient supérieures au bras contrôle choisi : irinotécan + cetuximab, en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse (4). La survie globale était comparable dans les bras double et triple inhibition (9,3 mois *versus* 5,9 mois dans le bras contrôle) avec un taux de réponse en faveur de la triple inhibition (27 % *versus* 20 %, non comparé, *vs.* 2 % dans le bras contrôle). Le taux de complications grade 3-4 était non différent dans les 3 bras, en faveur de la double inhibition (58 % triple, 50 % double, 61 % contrôle) (**figures 4 et 5**). L'utilisation de binimetinib était en particulier responsable de potentielles toxicités cardiaques, rénales et ophtalmologiques.

Au final, l'AMM européenne a retenu comme standard thérapeutique l'utilisation de l'encorafenib en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de CCRM porteur d'une mutation *BRAF* V600E, ayant progressé après un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s) au stade métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1. En cas de score ECOG à 2 une discussion en RCP est recommandée.

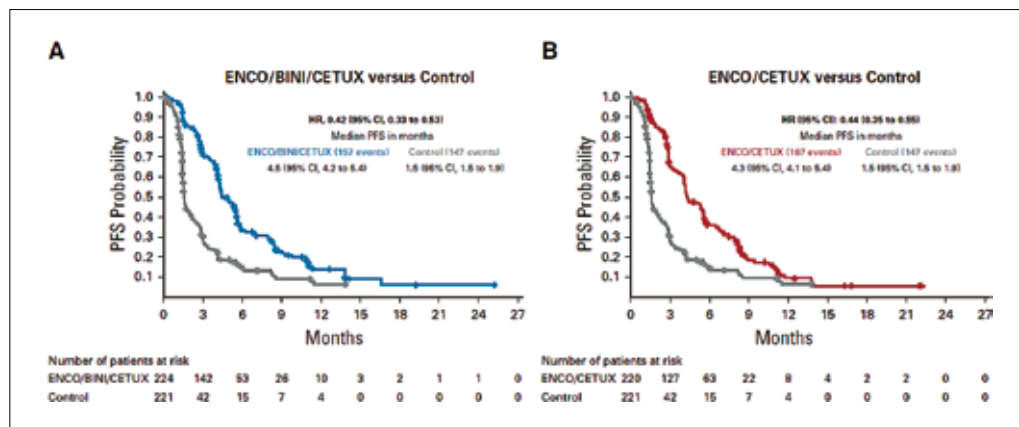
L'encorafenib (BRAFTOVI®) se prend par voie orale tous les jours en une prise de 4 gélules de 75 mg soit 300 mg. Il est désormais disponible en officine de ville. Il est associé au cetuximab (administration classique intraveineuse avec dose de charge à J1 de 400 mg/m² puis perfusion hebdomadaire de 250 mg/m²). Il peut être discuté en RCP une perfusion tous les 14 jours de cetuximab 500 mg/m² ou l'utilisation de l'autre anti-EGFR (panitumumab 6 mg/kg tous les 14 jours).

De façon remarquable, l'utilisation d'encorafenib bloque les effets secondaires cutanés du cetuximab et l'utilisation prophylactique d'antibiotiques n'est pas utile. Il faut par contre proscrire l'exposition au soleil. Il existe un risque théorique d'augmentation des cancers cutanés (3 % *versus* 0 % dans BEACON) nécessitant une surveillance dermatologique. Cette surveillance comprend en théorie un examen initial puis tous les deux mois sous traitement, et six mois après la fin du traitement. En cas de lésion cutanée, l'exérèse est recommandée mais pas l'arrêt du traitement. Le risque émetique de l'association est faible ne justifiant pas de traitement préventif systématique. Fréquemment des arthralgies sont notées pouvant justifier l'utilisation de paracétamol, d'AINS ou de faible dose de corticoïdes (6).

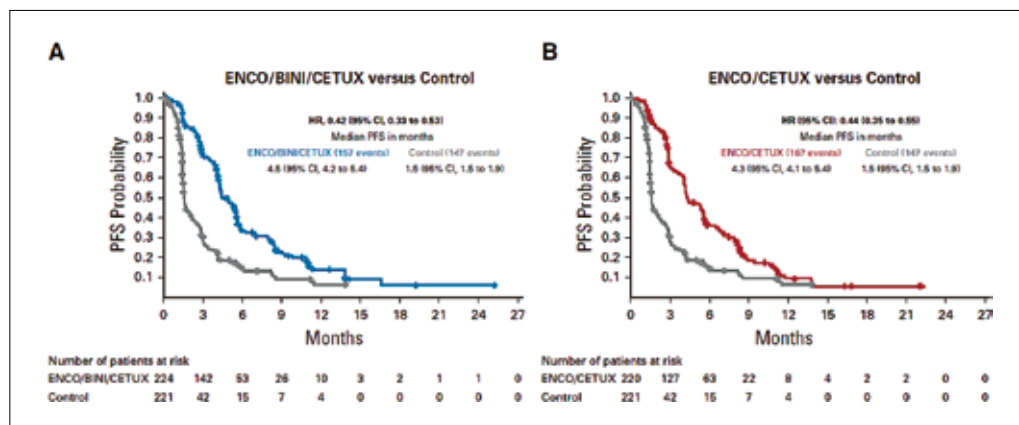
Une évaluation du contrôle tumoral toutes les 8 semaines paraît indispensable au vu du coût du traitement et des survies limitées.

Des essais sont en cours combinant immunothérapie anti-PD1 (nivolumab) et traitement par encorafenib/cetuximab : phase II randomisée du SWOG en cours, les premiers résultats sur 22 malades retrouvant un taux de réponse à 50 % et une survie globale à 15 mois. Le postulat est que les tumeurs *BRAFm* pMMR ont une charge mutationnelle élevée et que le traitement combiné pourrait favoriser un switch phénotypique pMMR → dMMR.

Figures 4

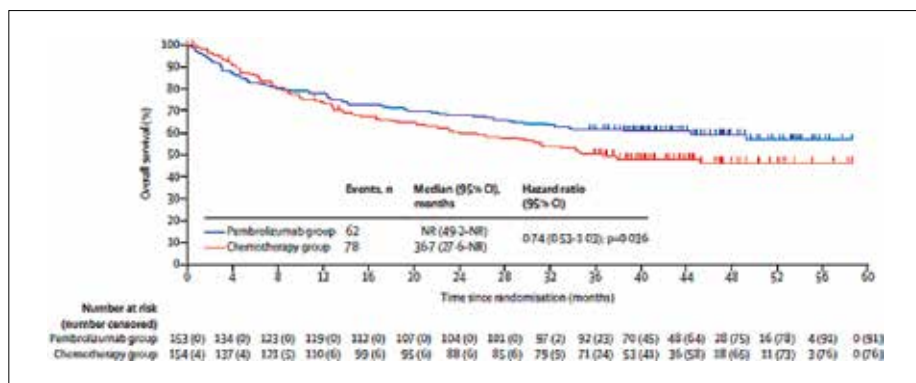


BEACON : courbes de SSP actualisées (Tabernero J, et al., J Clin Oncol 2021)

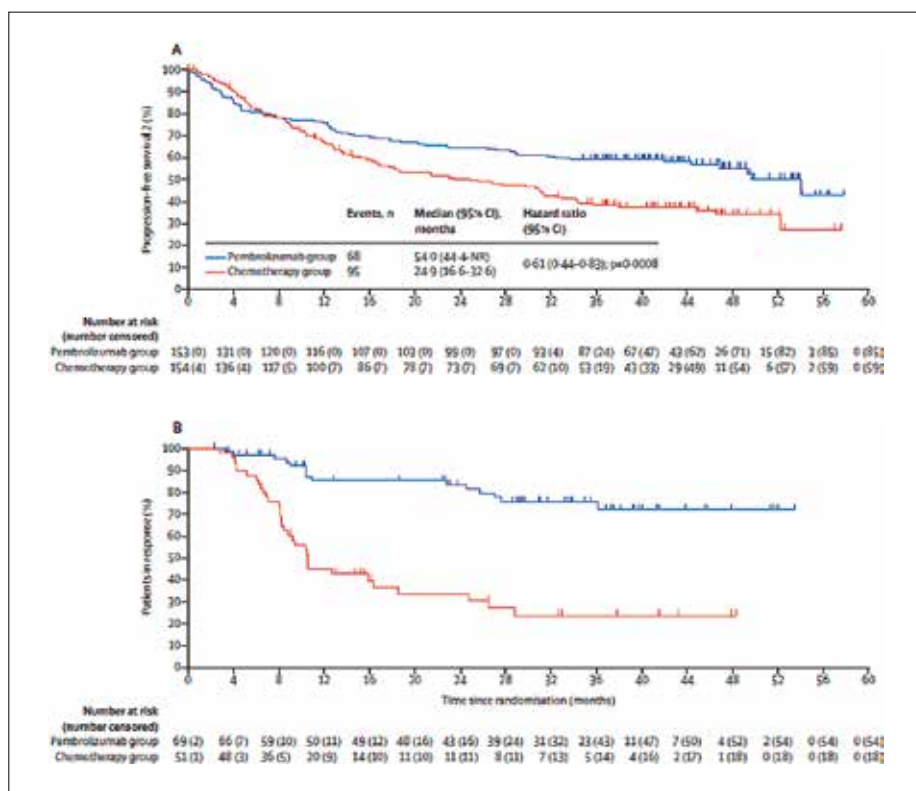


BEACON : courbes de SG actualisées (Tabernero J, et al., J Clin Oncol 2021)

Figures 5



KEYNOTE 177 : courbe de SG actualisée (d'après Diaz LA, et al., Lancet Oncol 2022)



KEYNOTE 177 : courbes de SSP et survie avec réponse actualisées (d'après Diaz LA, et al., Lancet Oncol 2022)
Intérêt de montrer cette courbe pour les patients MSI ? ou montrer l'analyse de sous-groupes des MSI BRAFm

Traitement de 3^e ligne et au-delà

Tout patient non traité par encorafenib cetuximab en deuxième ligne doit être exposé à ce traitement si son état général le permet. Sinon le recours aux drogues orales comme le regorafenib et le trifluridine-tipiracil a été validé par des essais de phase III (recommandation de grade A, TNCD).

Traitement chirurgical des métastases

Les différentes séries de la littérature retrouvent toujours la mutation BRAF comme associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de CCRM et opérés de leurs métastases. Cependant, en cas de lésions secondaires opérables, une étude française rétrospective avec appariement a montré que la chirurgie des métastases était possible car associée à la

même survie sans rechute (médiane 10 mois *versus* 13 mois, NS). Par contre, la survie après rechute est plus mauvaise chez les patients BRAFm reflétant leur mauvais pronostic global (médiane 23 *versus* 44 mois, p= 0,05) (7).

Traitement des patients atteints de CCRM avec mutation BRAF V600E dMMR

En première ligne métastatique, les résultats de la vaste phase III internationale KEYNOTE 177 ont montré la supériorité d'un traitement par immunothérapie (anticorps anti PD1, 200 mg IV tous les 21 jours) sur la chimiothérapie +/- thérapie ciblée (au choix de l'investigateur) : le bénéfice était significatif en taux de réponse (44 % *versus* 33 %), médiane de survie sans progression (doublée : 16,5 mois *versus* 8,2 mois), et non significatif statistiquement mais très pertinent cliniquement en termes de médiane de survie globale (non atteinte *versus* 36,7 mois) en raison d'un cross-over permettant l'accès à l'immunothérapie dans le bras chimiothérapie. De façon remarquable, la qualité de vie était même améliorée sous traitement dans le bras immunothérapie (figure 5). Dans la population globale de 307 patients, 77 soit 25 % étaient BRAFm V600E. Dans ce sous-groupe, les mêmes bénéfices de l'immunothérapie étaient constatés avec par exemple une amélioration majeure de la survie sans progression (HR 0,48 *versus* 0,5 pour les non mutés) (8,9).

En conséquence le traitement de première ligne d'un patient atteint de CCRM BRAFmV600 E dMMR est le pembrolizumab (recommandation grade B).

En deuxième ou troisième ligne après échec de l'immunothérapie, il est recommandé chez ces patients d'utiliser l'association encorafenib-cetuximab (grade B). En effet, dans l'essai BEACON, 9,2 % des patients traités dans les bras expérimentaux (41 sur 444) étaient porteurs d'une tumeur dMMR (contre 5 % du bras contrôle). En analyse de sous-groupe le bénéfice de survie globale semblait pertinent dans cette faible population.

En deuxième ligne chez un patient naïf d'immunothérapie, il est recommandé l'accès à un essai d'immunothérapie ou une prescription d'immunothérapie hors AMM validée en RCP.

Conclusion

La recherche d'une mutation *BRAF* V600E est un préalable indispensable pour définir une stratégie optimale de prise en charge d'un patient atteint de CCRM. Elle est associée près d'une fois sur 4 à un phénotype dMMR et dans ce cas le patient doit être traité par immunothérapie. Chez les patients mutés *BRAF*V600E, plusieurs lignes de chimiothérapie sont envisageables. Il faudra veiller à surveiller ces patients étroitement en première ligne pour pouvoir offrir au maximum d'entre eux le traitement de recours de deuxième ligne par encorafenib-cetuximab qui peut permettre des survies prolongées sans toxicité majeure. Le développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques et en particulier le recours à l'immunothérapie sont indispensables pour améliorer le pronostic de ces patients qui demeure médiocre. Demain, des stratégies adjuvantes et néoadjuvantes seront potentiellement développées aussi dans cette population particulière.

Références bibliographiques

1. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1306-15.
2. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, *et al.* Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 20;JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225.
3. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, Modest DP, Schwaner I, Eker J, *et al.* *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 15; abstr 3502)
4. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, *et al.* Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381:1632-1643.
5. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, *et al.* Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol.* 2021 Feb 1;39(4):273-284.
6. Tabernero J, Velez L, Trevino TL, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, *et al.* Management of adverse events from the treatment of encorafenib plus cetuximab for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: insights from the BEACON CRC study. *ESMO Open.* 2021 Dec;6(6):100328. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100328.
7. Bachet JB, Moreno-Lopez N, Vigano L, Marchese U, Gelli M, Raoux L, *et al.* BRAF mutation is not associated with an increased risk of recurrence in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2019 ;106:1237-1247.
8. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-18.
9. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LV, Punt C, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 659-70.

Abréviations

CCRM : cancer colorectal métastatique

dMMR : déficient MisMatch Repair

pMMR : proficient MisMatch Repair

MSI : microsatellite instability

MSS : microsatellite stable

EGFR : epidermal growth factor

MAPK : mitogen activated protein Kinases

NGS : next generation sequencing

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RIHN : référentiel des actes innovants hors nomenclature

NB : En cas de recommandation indiquée, le niveau de recommandation est celui du TNCD 2022

5

Les cinq points forts

- Tout patient atteint de cancer colo-rectal métastatique (CCRM) doit bénéficier d'une détermination du statut *BRAF* de sa tumeur en complément du statut *RAS* et MMR.
- Les tumeurs *BRAFm* V600E sont associées à un mauvais pronostic et imposent une prise en charge spécifique.
- Un patient atteint de CCRM *BRAFm* V600E dMMR/MSI doit être traité en première ligne par immunothérapie avec le pembrolizumab.
- Le traitement de première ligne des patients avec CCRM *BRAFm* V600E pMMR/MSS consiste en une chimiothérapie combinée avec le bevacizumab (anti angiogénique).
- Au-delà de la première ligne, un traitement par encorafenib-cetuximab est indiqué.