



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

ARTRU Pascal

Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon.

# LIENS D'INTERET

---

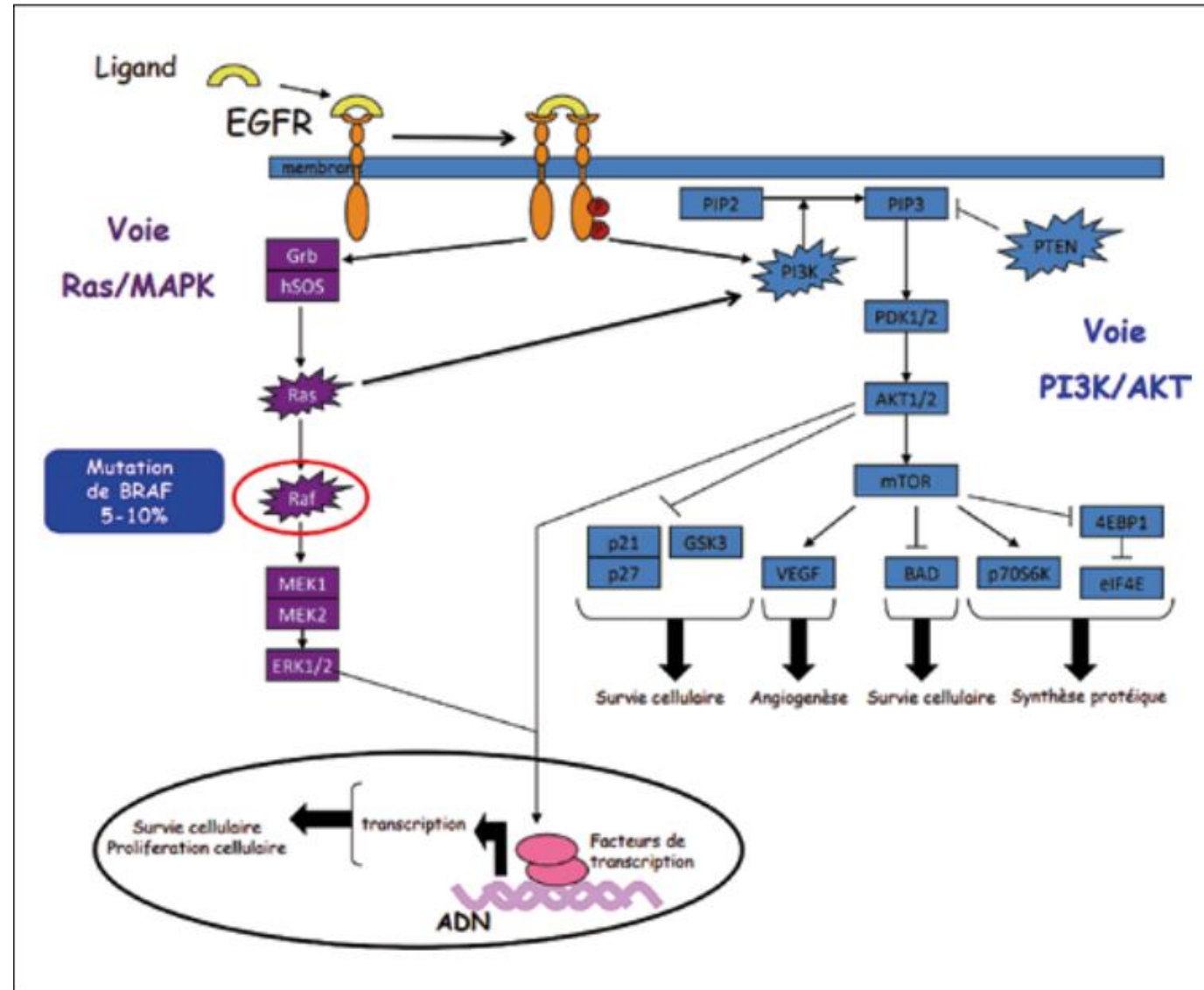
- Consultant / Expert : Pierre-Fabre Oncologie, Servier, Roche, Amgen, MSD, BMS, Viatris, Astra-Zeneca
- Voyages / Congrès : Pierre-Fabre Oncologie, Servier, Astra-Zeneca, MSD.

# OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

---

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

# Physiopathologie de la mutation *BRAF* (1)



# Physiopathologie de la mutation *BRAF* (2)

---

- Mutation *BRAF* V600E la plus fréquente
- Mutation activatrice
- Mutation Exclusive (pas de mutation RAS associée)
- **Associée dans 25-30% phenotype dMMR/MSI sporadique**
  - **Prise en charge spécifique (immunothérapie)**

# Diagnostic

- Le diagnostic repose sur un test de biologie moléculaire
  - Soit NGS
  - Soit PCR dédiée
- Il nécessite une biopsie tumorale (primitif ou métastase)
- Délais et coûts variables
- Détermination sur ADNtc possible mais limites techniques ++

# Présentation clinique

- 8-10% des CCRM
- Patients âgés
- Sexe féminin
- Côlon droit
- Tumeur peu différenciée, mucineuse
- Diffusion métastatique péritonéale et ganglionnaire fréquente

# CCRM BRAFm V600E: Pronostic

<i>Etudes</i>	<i>BRAF Mut</i>	<i>BRAF wt</i>
<b>CAIRO 2(Xelox-beva)</b>		
SG (mois)	<b>15</b>	24,6
<b>CALGB80405 (FOLFOX/FOLFIRI + bev vs cetux)</b>		
SG (mois)	<b>12,9</b>	34,2
<b>CRYSTAL (FOLFIRI+Cetux)</b>		
SG (mois)	<b>14,1</b>	25,1
<b>PRIME (FOLFOX+Pani)</b>		
SG (mois)	<b>10,5</b>	28,3
<b>TRIBE (FOLFIRINOX+Bev)</b>		
SG (mois)	<b>19</b>	41,7

*Tol et al., NEJM 2009 ,Venook et al. JAMA 2017, Van Cutsem et al. J Clin Oncol 2011,  
Loupakis F. et al. N Engl J Med 2014, Douillard et al. N Engl J Med 2013.  
Cremolini C. et al. Lancet Oncol 2015*



# Un Pronostic...catastrophique

- Même dans les essais dédiés récents: FIRE 4.5 SG <18 mois
- Faible accès à la deuxième ligne (39% vs 60%)

→ **Prise en charge spécifique +++**

*Stintzing S ASCO 2021 A3502*

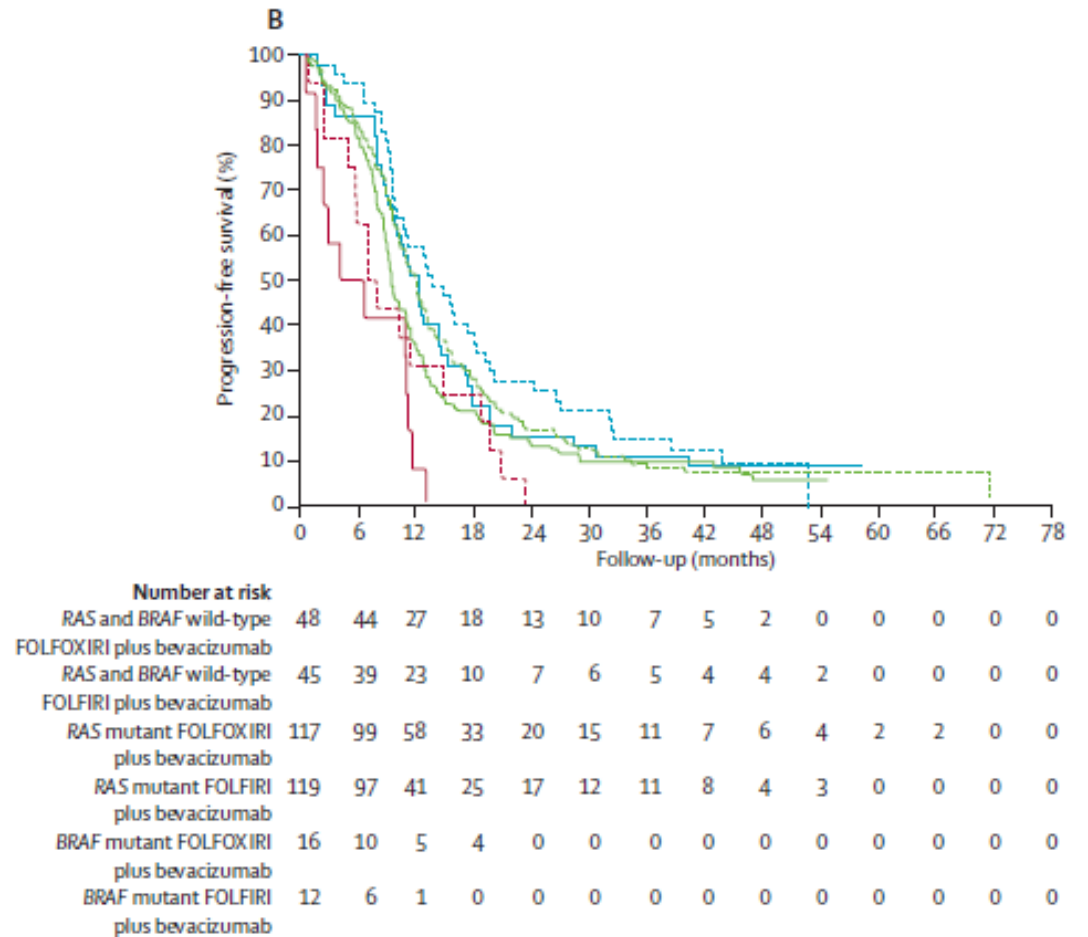
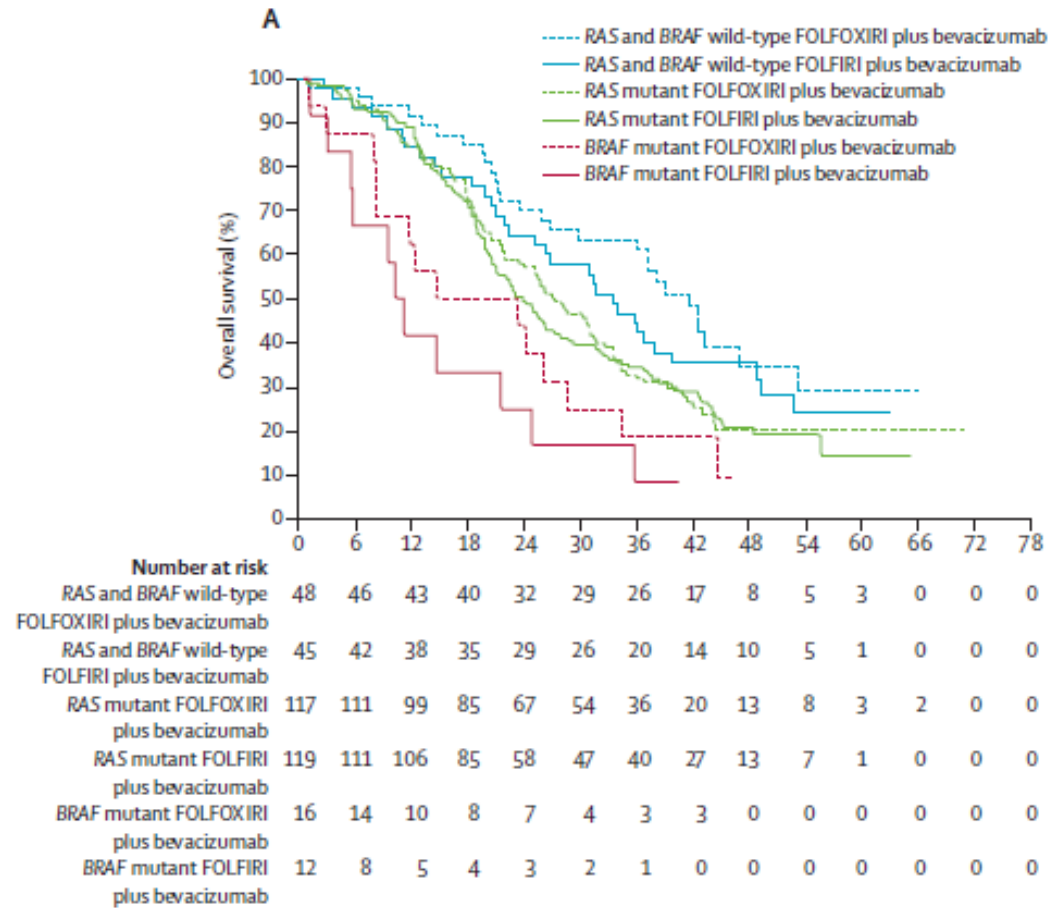
*Tran et al. Cancer 2011*



# CCCRM BRAFm V600E Première Ligne

- La connaissance du statut moléculaire de la tumeur est indispensable pour le choix de la L1
- Le statut dMMR/MSI (25%) doit être vérifié → Immunothérapie ??
- Chez les patients pMMR/MSS:  
Un ancien standard issu de TRIBE 1: FOLFOXIRI-bevacizumab ?

# CCCRM BRAFm Première Ligne

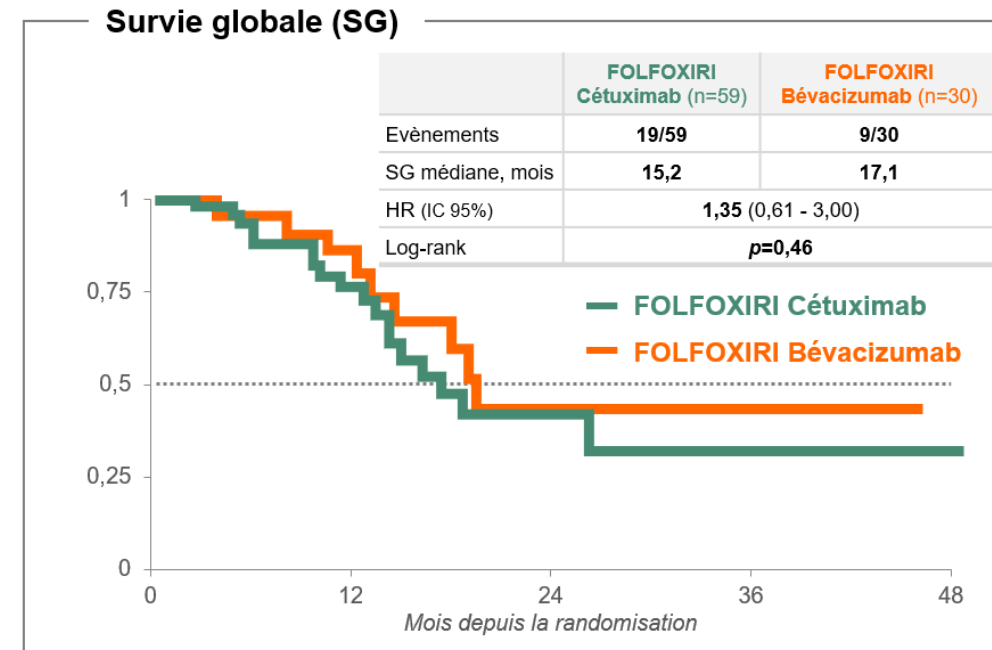
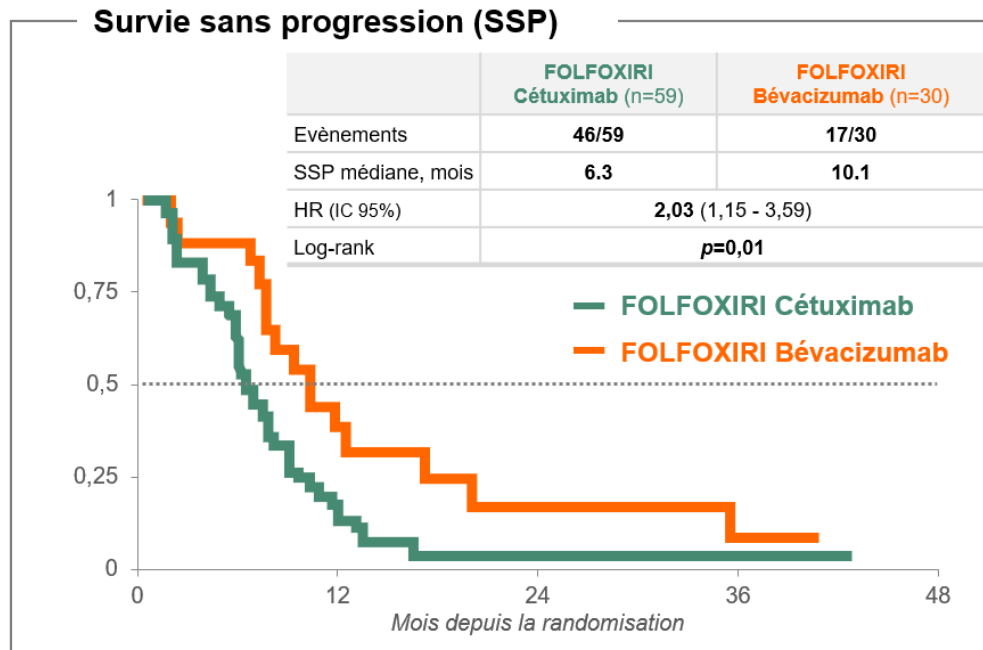


Cremolini C et al. Lancet Oncol 2015

# CCCRM BRAFmV600E Première Ligne

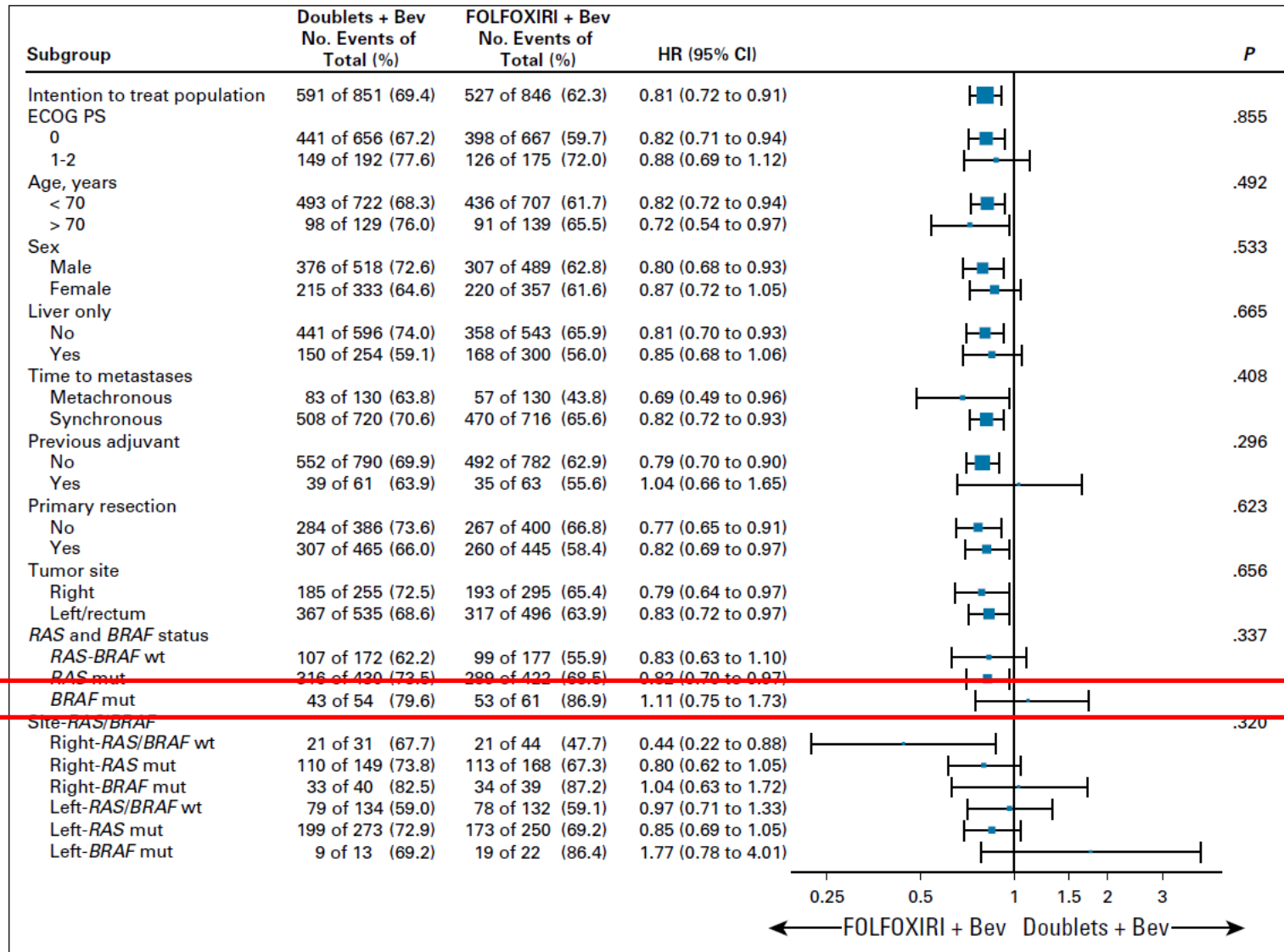
- Bevacizumab ou Cetuximab avec la trichimio ?

RECIST, % (n)	FOLFOXIRI Cétuximab (n=59)	FOLFOXIRI Bévacicumab (n=30)
Taux de réponse objective#	49,2% (29)	60,0% (18)
	$p=0,33$ OR = 1,55 (IC 80% : 0,87-2,78)	
Taux de contrôle de la maladie	81,4% (48)	90,0% (27)
	$p=0,29$ OR = 2,06 (IC 95% : 0,53 – 8,04)	



# CCCRM BRAFm Première Ligne

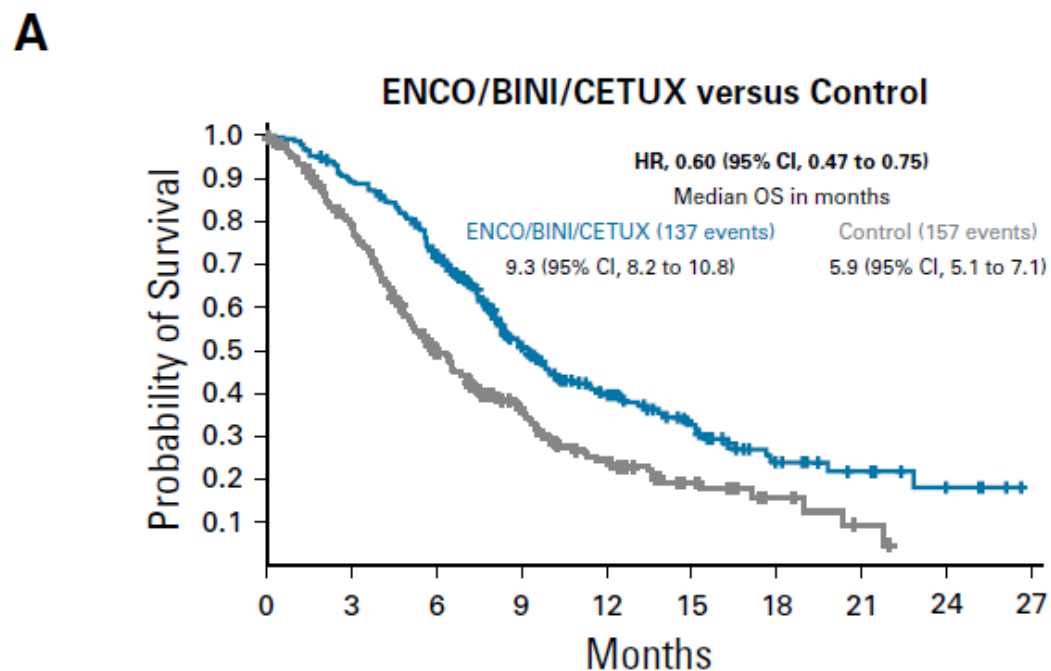
- BI ou trichimio -bevacizumab ?



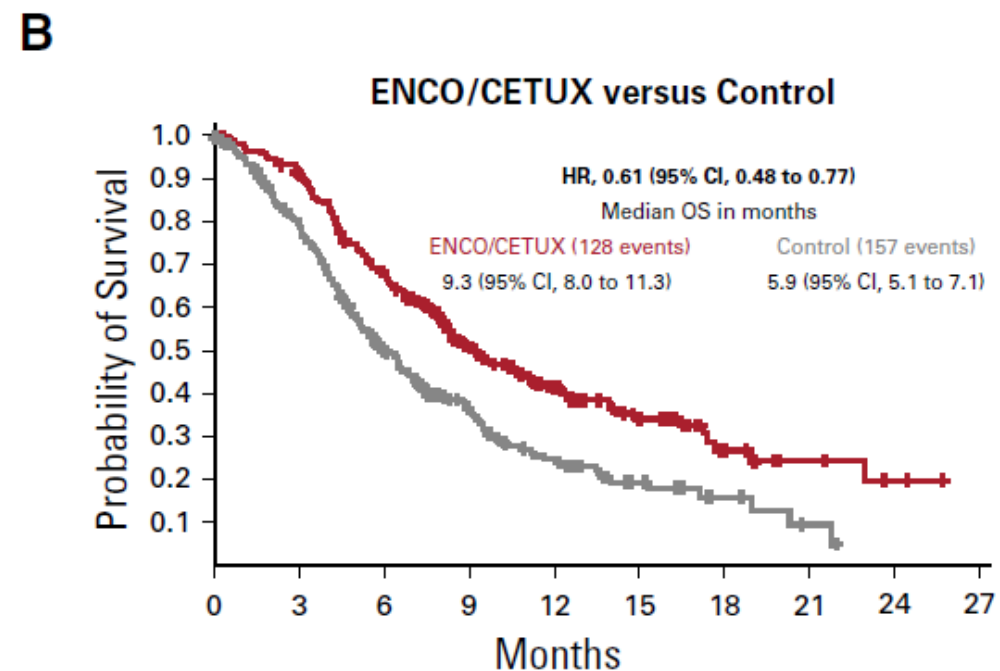
# CCRM BRAFm V600E L2/L3

- L'étude BEACON a comparé chez 665 patients mutés en L2 ou L3
  - Irinotecan cetuximab (anti EGFR)
  - Encorafenib (anti BRAF) binimetinib (anti MEK) cetuximab
  - Encorafenib cetuximab
- Etude positive en taux de réponse, Survie sans progression et survie globale
- Double inhibition aussi efficace que triple et moins toxique

# CCRM BRAFm V600E L2/L3



Number of patients at risk	
ENCO/BINI/CETUX	224 198 157 89 56 33 15 9 4 0
Control	221 166 98 54 33 15 6 2 0 0



Number of patients at risk	
ENCO/CETUX	220 197 143 83 47 28 13 7 2 0
Control	221 166 98 54 33 15 6 2 0 0

# Encorafenib – cetuximab:mode d'emploi

- Encorafenib (BRAFTOVI®) gel 75 mg
  - 2 matin 2 soir soit 300mg/j
  - Pharmacie de ville



- Cetuximab IV dose de charge 450 mg/m<sup>2</sup> puis hebdo 250 mg/m<sup>2</sup>
- Evaluation tumorale toutes les 8 semaines
- Traitement → progression (ou toxicité)



# Encorafenib –cetuximab:mode d'emploi

- Toxicité faible: faible toxicité cutanée des anti EGFR
- Pas d'exposition au soleil
- Risque émétisant faible, arthralgies
  
- Risque de cancer cutané (<3%) examen dermatologique requis avec surveillance régulière (pas d'arrêt si lésion cutanée..)

# Cas particuliers

- **CCRM BRAFm V600E dMMR/MSI:** après confirmation en BM traitement par immunothérapie (pembrolizumab)
  - **bénéfice majeur équivalent à celui des patients non mutés**
- **CCRM BRAFm V600E avec métastases opérables** réséquer les métastases (SSR équivalente)
- **CCRM BRAFm V600E au-delà de L2** encorafénib-cetuximab si non fait en L2, Trifluridine-tipiracil ou regorafenib

# Développements en cours

- En L1 essai BREAKWATER en cours encorafenib cetuximab plus bichimio
- En L2 aux USA combinaison encorafenib-cetuximab  $\pm$  nivolumab en cours (SWOG)
- En neoadjuvant t localisée: essai NEORAF en France (FFCD)

# 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.