

Cancers du côlon mutés **BRAF**

Mise au point et perspectives



Caroline Melchior, Dr Pauline Marolleau, Dr Pauline Rochefort, Dr Clélia Coutzac, Dr Christelle de la Fouchardière
Centre Léon Bérard, Lyon

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde avec 1 931 590 cas rapportés en 2020 (Globocan 2020). L'avènement de la biologie moléculaire a permis une meilleure compréhension de la carcinogenèse colorectale et ainsi la définition, au sein des cancers colorectaux, de différents profils moléculaires. Parmi les altérations génétiques ayant une incidence directe sur la prise en charge des CCR métastatiques en 2022, les mutations des gènes *RAS*, *BRAF* et l'instabilité microsatellitaire sont indispensables à rechercher dès la première ligne métastatique.

D'autres altérations plus rares, impliquant les gènes *HER2*, *PI3KCA*, *NTRK*, *RET*, etc. font également l'objet de recherches actives et de traitements spécifiques. Plus simplement, la localisation anatomique de la tumeur primitive (droite/gauche) est également utilisée du fait de son effet pronostic et prédictif sur la réponse aux thérapies anti-EGFR. Cet article s'intéresse aux caractéristiques des CCR métastatiques porteurs d'une mutation du gène *BRAF* et plus particulièrement de la mutation *BRAF*^{V600E}, sa valeur pronostique et prédictive aux stades localisés et métastatiques.

Les mutations **BRAF** dans les cancers colorectaux

Voies de signalisation et mutations **BRAF**

Dans les cancers colorectaux, il existe fréquemment une activation de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor*), responsable d'une cascade de phosphorylations protéiques intracellulaires, activant elle-même deux voies principales de signalisation, MAPK et AKT-mTOR. La protéine BRAF fait partie de la famille des sérines/thréonines kinases s'intégrant dans la voie de signalisation des MAP (Mitogen-Activated Protein) kinases (MAPK) et impliquée dans la régulation prolifération/apoptose cellulaire (Fig. 1). Elle est codée par le gène BRAF, localisé sur le bras long du chromosome 7.

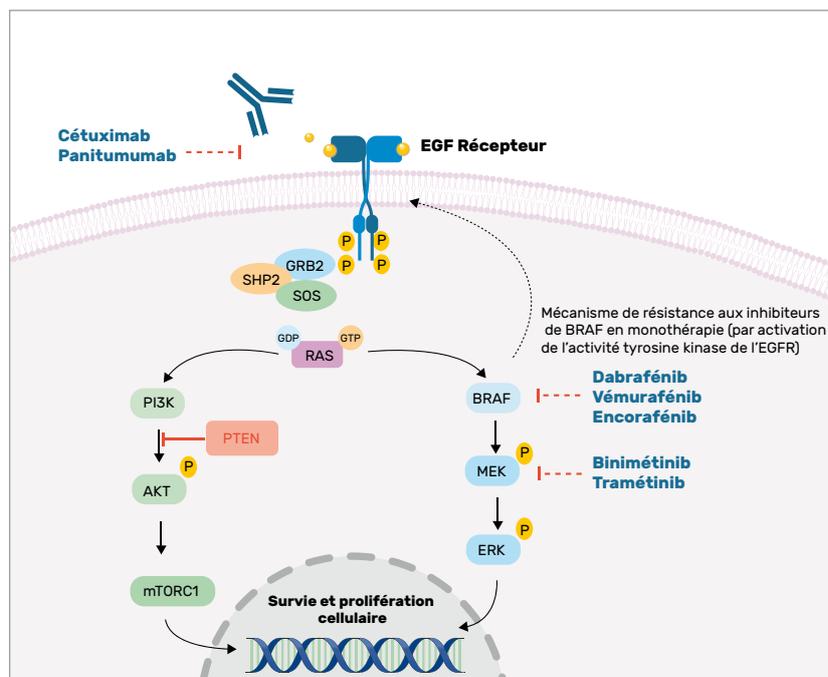


Figure 1 - Voie de signalisation des MAPK dans le cancer colorectal et mécanisme de résistance aux anti-BRAF en monothérapie (d'après 3).

> Les mutations BRAF

Il existe trois classes de mutations BRAF :

- les mutations BRAF activatrices indépendantes de RAS qui s'activent sous forme de monomères (classe 1)
- ou de dimères (classe 2)
- et les mutations BRAF dépendantes de RAS dont l'activité kinase est altérée (classe 3).

La mutation BRAF^{V600E} appartient à la classe 1, tandis que les mutations BRAF non^{V600E} sont de classe 2 (codons 601 et 597) ou 3 (codons 594 et 596) (1).

> Les mutations du gène BRAF^{V600E}

Les mutations du gène BRAF^{V600E} correspondent à une transversion T>A (remplacement d'une thymine en une adénine) en position 600. Cette mutation est activatrice, c'est-à-dire qu'elle produit une forme activée de la protéine BRAF et induit, par phosphorylation directe de MEK, une activation de la voie MAPK indépendante de la fixation du ligand sur le récepteur EGF. Ainsi, l'activation constitutive de BRAF possède un potentiel oncogénique (2). La mutation BRAF^{V600E} est habituellement exclusive des mutations des gènes RAS dans les CCRm.

À retenir

La mutation V600E du gène BRAF est responsable d'une prolifération et d'une survie cellulaire indépendante de l'EGFR. Elle est habituellement exclusive des mutations des gènes RAS dans les CCRm.

Mutations BRAF^{V600E} et cancers colorectaux

> Épidémiologie

La mutation BRAF^{V600E} est la plus

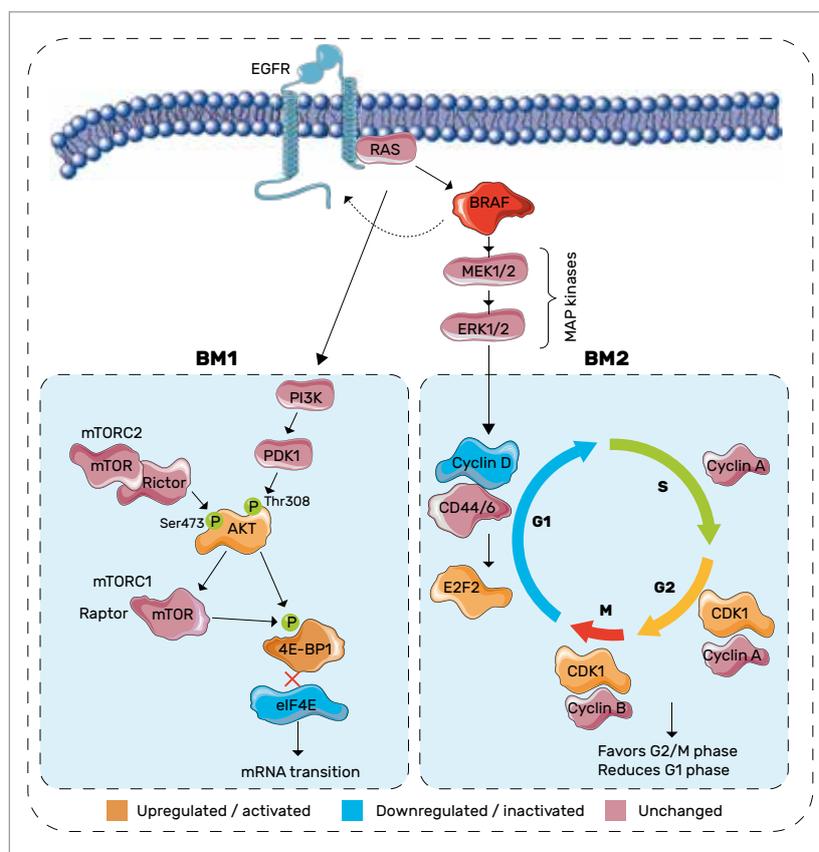


Figure 2 - Activité des deux sous-types BM1 et BM2 dans les mutations BRAF^{V600E} (9).

fréquente (95 %) des mutations BRAF dans les cancers colorectaux et décrite dans 8 à 12 % des cas (3). Elle est associée le plus souvent aux cancers du côlon droit (60 à 80 %), peu différenciés, à composante mucineuse, du sujet âgé et de sexe féminin. Elle survient beaucoup plus fréquemment dans les cancers sporadiques avec instabilité microsatellitaire (MSI) que dans les tumeurs stables (MSS) (respectivement 30 versus 5-10 %).

> Pronostic

La mutation BRAF^{V600E} est habituellement associée à un mauvais pronostic, avec une évolution métastatique majoritairement ganglionnaire et péritonéale comparativement aux atteintes

hépatiques et pulmonaires plus habituelles (4). Néanmoins, des évolutions plus favorables sont possibles (4-6). Il existe par ailleurs une trentaine de mutations BRAF non^{V600E} tous cancers confondus (7), et qui semblent dans le CCR entraîner un pronostic similaire à celui des tumeurs non mutées. Des données préliminaires montrent que les mutations BRAF non^{V600E} pourraient être plus fréquemment associées avec les mutations du gène POLE (8).

Les mutations BRAF^{V600E} sont retrouvées également dans d'autres cancers (mélanomes, cancers papillaires de la thyroïde, histiocytose à cellules de Langerhans ou bronchique non à petites cellules...).

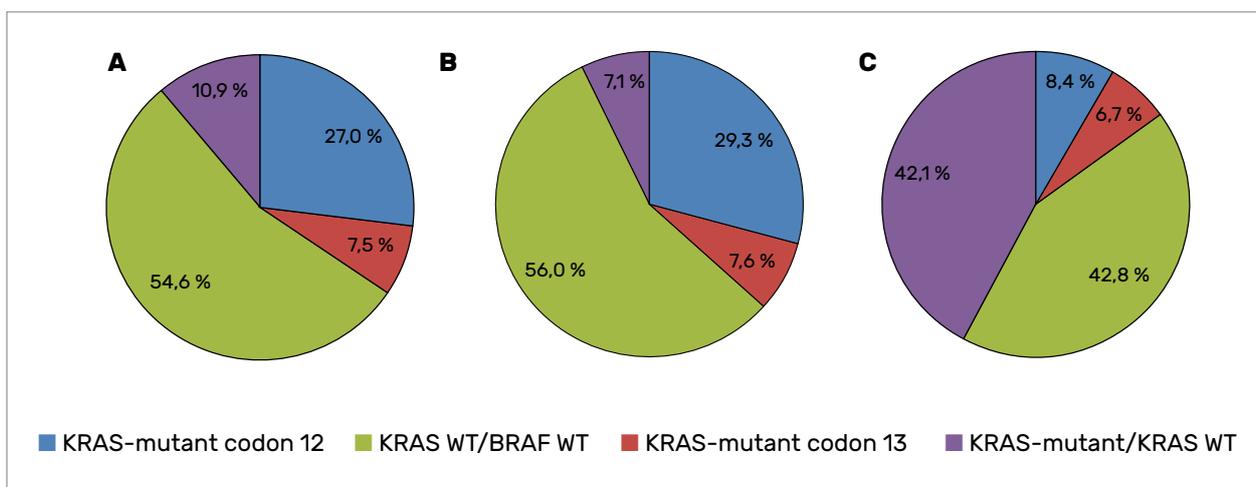


Figure 3 - Fréquence de la mutation BRAF en fonction du statut MMR.

A) Quel que soit le statut MMR ; B) pMMR/MSS ; C) dMMR/MSI (24).

Diversité biologique des mutations BRAF^{V600E}

Il existe une hétérogénéité biologique des mutations BRAF^{V600E}, à la fois entre les différents types tumoraux dans lesquels elle est présente, mais aussi au sein même de cancers colorectaux. Cette diversité biologique explique probablement les différences en termes de pronostic et de réponse aux thérapies ciblées anti-BRAF. Deux sous-types moléculaires ont été identifiés dans les CCR :

- BM1 (BRAF^{V600E} mutant 1) avec une activation de la voie KRAS/mTOR/AKT/4EBP1
- et BM2 (BRAF^{V600E} mutant 2) avec une dérégulation du cycle cellulaire (9) (Fig. 2).

À retenir

La mutation BRAF^{V600E} est la principale mutation BRAF dans les CCR et possède des caractéristiques histologiques, phénotypiques et cliniques propres. Il existe néanmoins une hétérogénéité clinique et biologique des CCR BRAF^{V600E}.

Instabilité microsatellitaire et déficience du système MMR

La mutation BRAF^{V600E} est associée au phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP), qui entraîne l'hyperméthylation des régions promotrices de l'ADN et l'extinction des gènes (10). Dans le CCR BRAF^{V600E}, le phénotype CIMP est associé à une instabilité microsatellitaire/déficience du système MMR (MSI/dMMR) (*MicroSatellite Instability/Deficient Mismatch Repair*) dans environ 30 % des cas, par hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 (11). L'instabilité microsatellitaire caractérise l'une des deux voies majeures de la carcinogenèse colorectale et est impliquée dans 10 à 20 % des cancers colorectaux sporadiques. Elle est définie par la présence d'une instabilité des microsatellites, séquences répétées de l'ADN particulièrement exposées à des erreurs de mésappariements lors de la réplication. La déficience du complexe de réparation de ces erreurs (MMR pour *MisMatch Repair*) entraîne une accumulation de

mutations secondaires au sein de gènes impliqués dans le contrôle tumoral. Cette déficience du système MMR (dMMR) peut être d'origine constitutionnelle (syndrome de Lynch = 5 % des CCR) ou sporadique (15-20 % des CCR), la présence de la mutation BRAF^{V600E} signant le caractère sporadique de manière quasiment certaine (11, 12). Au stade localisé, la mutation BRAF^{V600E} est plus fréquente dans les CCR MSI que MSS (31 versus 7 %) et 24 à 35 % des tumeurs mutées BRAF sont MSI (13, 14). Au stade métastatique, on retrouve 21 % de tumeurs MSI au sein de la population BRAF^{V600E} et 35 % de mutation BRAF^{V600E} dans les tumeurs MSI (15) (Fig. 3).

Classification des cancers colorectaux

En 2015, un consortium scientifique international a établi une classification moléculaire des CCR fondée sur l'expression génique et la signature de transcriptomes, permettant la catégorisation des tumeurs en quatre sous-types CMS (*Consensus Molecular Subtypes*),

Tableau 1 - Classification moléculaire des cancers colorectaux (CMS) (16).

CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
<i>BRAF</i> mutations		<i>KRAS</i> mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic de regulation	Stromal infiltration, TGF- β activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

désignés CMS1, CMS2, CMS3 et CMS4, associés à une valeur pronostique, et, dans certains cas, prédictive d'efficacité thérapeutique (Tab. 1) (16). Les CCR *BRAF*^{V600E} appartiennent le plus fréquemment au sous-type CMS1 (plus rarement au CMS3 et CMS4). Cette classification a été récemment actualisée par des analyses de *Single-cell RNA sequencing* en cinq sous-types et nommée IMF, incluant la détermination du sous-type épithélial intrinsèque (I), du statut d'instabilité des microsatellites (M) et de la fibrose (F) (17).

À retenir

Les mutations *BRAF*^{V600E} sont associées à l'instabilité microsatellitaire (MSI/dMMR) dans environ 30 % des CCR. Les classifications moléculaires sont peu utilisées en routine aujourd'hui, mais pourraient permettre une meilleure caractérisation tumorale et donc une meilleure prédiction de la réponse à certains traitements spécifiques comme l'immunothérapie.

Techniques d'identification des mutations *BRAF*

Plusieurs techniques permettent

d'identifier les mutations de *BRAF* à partir d'ADN tumoral tissulaire extrait de blocs de tumeurs fixées et incluses en paraffine, dont la biologie moléculaire (PCR et séquençage génique (NGS)) et l'immunohistochimie.

> Les techniques de biologie moléculaire

- La PCR (*Polymerase Chain Reaction*) permet en une seule étape et en quelques minutes d'obtenir le statut mutationnel *BRAF* avec des délais de 1 à 3 jours.
- La mutation *BRAF* fait partie du panel de gènes analysés par les nouvelles techniques de séquençage NGS (*Next Generation Sequencing*) mises en place dans les plateformes de génétique moléculaire. Il s'agit d'une technique permettant d'analyser un grand nombre de gènes de façon simultanée et ce, avec une sensibilité élevée, mais avec des délais de 1 à 2 semaines.

> L'immunohistochimie

L'immunohistochimie est une technique qualitative, semi-quantitative et rapide permettant la détection de la protéine anormale à l'aide d'anticorps avec une bonne

sensibilité (Se > 96 %) et spécificité (Spe > 90 %) (18). Elle est utilisée dans les mélanomes et les cancers thyroïdiens, mais peu dans les cancers colorectaux du fait de sa moindre fréquence et de la nécessité d'un séquençage pour identification des mutations RAS.

> Le séquençage de l'ADN tumoral circulant

Depuis quelques années, l'analyse du statut *BRAF* par le séquençage de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) ("biopsie liquide") est possible. Après extraction de l'ADN, l'analyse par NGS ou PCR permet de détecter les mutations *BRAF* avec une bonne concordance du statut mutationnel tissulaire (19). La sensibilité de l'ADNtc diminue en l'absence de métastase hépatique, la présence d'ADNtc semblant moins fiable en cas de métastases pulmonaires ou de carcinose péritonéale (20).

À retenir

La mutation *BRAF*^{V600E} est recherchée aujourd'hui dès la première ligne métastatique dans tous les CCR par un séquençage tumoral, mais peut être également recherchée sur l'ADN tumoral circulant (biopsie liquide).

Mutations BRAF^{V600E} et cancers colorectaux localisés

Traitement des cancers colorectaux localisés

Les cancers du côlon sont diagnostiqués à un stade localisé dans 75 % des cas. Un traitement adjuvant par chimiothérapie d'une durée de 3 à 6 mois par XELOX/FOLFOX est proposé dans les CCR de stade III ou de stade II à haut risque (MSS avec un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'emboles veineux, périmerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation tumorale et, pour certains, occlusion révélatrice et présence de cellules tumorales isolées dans un ganglion N0 (CTI)) (TNCD-Cancer du côlon non métastatique-dernière mise à jour le 26/05/2021) avec une réduction du risque de récurrence et de la mortalité (21).

> Statut MSI/dMMR

On sait aujourd'hui que le statut MSI/dMMR au stade localisé est de meilleur pronostic et que la chimiothérapie n'apporte pas de bénéfice en termes de survie sans maladie et survie globale, ce qui oriente vers une surveillance (22, 23).

Cas des mutations BRAF^{V600E}

Les mutations BRAF^{V600E} dans les CCR stade II et III sont de mauvais pronostic. Une première revue de la littérature publiée en 2017, fondée sur l'analyse de deux essais cliniques (PETACC-8, N0147) a permis de montrer que dans les CCR de stade III MSS/pMMR, la mutation BRAF^{V600E} était associée à une diminution significative de la survie

globale, du temps jusqu'à récurrence et de la survie après rechute (24). Cet effet pronostic n'était pas significatif chez les patients porteurs d'un CCR MSI/dMMR, chez lesquels la présence de la mutation BRAF^{V600E} n'influait pas de façon significative la survie globale ou le temps jusqu'à récurrence. Plus récemment une autre méta-analyse de neuf essais cliniques (QUASAR 2, PETACC-8, N0147, CALGB-89803, NSABP-C07, NSABP-C08, PETACC-3, QUASAR, MOSAIC), soit 10 893 patients (avec CCR de stade II ou III), a conforté les résultats précédents (25). Elle a de plus apporté une information complémentaire en confirmant l'interaction entre BRAF^{V600E} et statut MSI/dMMR.

À retenir

La mutation BRAF^{V600E} est associée à un pronostic péjoratif des CCR dès les stades localisés II ou III. Toutefois, sa recherche n'est pas indiquée en routine aujourd'hui.

Cancers colorectaux métastatiques

Pronostic

En situation métastatique, les différentes études ayant analysé l'effet de la mutation BRAF^{V600E} donnent des résultats uniformes, lui conférant, comme dans les stades localisés, une valeur pronostique péjorative. Dans une analyse poolée de plusieurs essais cliniques publiée en 2016, les patients présentaient une survie sans progression entre 4 et 7 mois et une survie globale de 9 à 15 mois, soit environ deux fois moins que les tumeurs BRAF sauvages (15). Dans cette étude, le statut MSI/dMMR n'influait pas la survie globale ni la survie

sans progression et, de la même façon, le mauvais pronostic de la mutation BRAF^{V600E} semblait ne pas être observé dans le groupe MSI/dMMR. En revanche, l'effet pronostic péjoratif était présent dans le sous-groupe BRAF^{V600E} MSS/pMMR avec une survie sans progression de 6,2 *versus* 7,8 mois et surtout une survie globale de 11,3 *versus* 17,3 mois. D'autres études ont montré des résultats inverses avec un effet positif du statut MSI/dMMR sur la survie des patients porteurs d'un CCRm BRAF^{V600E} (4).

Traitements de première ligne métastatique

À ce jour, le choix du traitement de première ligne métastatique pour les CCRm BRAF^{V600E}/pMMR se fonde sur des analyses *post-hoc* de sous-groupes de patients inclus dans des essais cliniques de phase III, ou sur des études de phase II.

> FOLFOXIRI/

FOLFIRI + bévécizumab

L'essai de phase III TRIBE a comparé deux types de chimiothérapie (FOLFOXIRI ou FOLFIRI) associées au bévécizumab (n = 16 et 12 patients avec CCR BRAF^{V600E} respectivement) (26). Dans l'analyse *post-hoc*, le FOLFOXIRI plus bévécizumab semblait plus actif que la bi-chimiothérapie + bévécizumab en termes de survie globale (19 *versus* 10,7 mois) et sans progression (7,5 *versus* 5,5 mois). Malgré la petite taille de l'échantillon, l'absence de significativité statistique et l'absence de bras contrôle sans bévécizumab, le FOLFOXIRI + bévécizumab s'est imposé comme traitement de première ligne de référence pour les patients avec CCRm BRAF^{V600E} en bon état général (ECOG-PS 0-1). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés ni

Tableau 2 - Études de phase I-II et III avec thérapies ciblées (29).

Trial ID	Phase	Population	Sample Size
BRAF Inhibitor Monotherapy or With MEK Inhibitor			
NCT00405587	II	At least one prior metastatic chemotherapy regimen, MSS, BRAF-V600E mutation	21
NCT01524978	II	At least one prior metastatic chemotherapy regimen, MSS, BRAF-V600E mutation	10
NCT00880321	I	Previously untreated or refractory BRAFV600E-mutant mCRC	11
NCT017509188	I	Refractory BRAFV600E-mutant mCRC	18
NCT01072175	I/II	Previously untreated or refractory BRAFV600E-mutant mCRC	43
BRAF Inhibitor Plus Anti-EGFR Inhibitor			
NCT01791309	I	At least one previous line, BRAF-V600E mCRC	15
NCT01524978	II	At least one prior metastatic chemotherapy regimen, MSS, BRAF-V600E mCRC	27
BEACON NCT02928224	III	At least one prior metastatic chemotherapy regimen, BRAF-V600E, MSS, or MSI	220
NCT01750918	I/II	Untreated or refractory BRAF-V600E-mutant mCRC	20
NCT01719380	II	At least one prior metastatic chemotherapy regimen	50
BRAF Inhibitor Plus Anti-EGFR Inhibitor Plus MEK or PI3K Inhibitor			
NCT01750918	I/II	Untreated or refractory BRAF-V600E-mutant mCRC	91
Beacon NCT02928224	III	At least one prior chemotherapy regimen, MSS, MSI, BRAF-V600E mCRC	224
NCT01719380	II	At least one prior metastatic chemotherapy regimen	52
ANCHOR NCT03693170	II	Untreated BRAFV600E-mutant mCRC	95
BRAF Inhibitor Plus Anti-EGFR Inhibitor Plus Chemotherapy			
NCT04017650	II	Refractory, BRAFV600E-mutant mCRC	49
Immunotherapy Trials			
KEYNOTE-164 NCT02460198	II	At least two prior metastatic chemotherapy regimens, MSI mCRC, regardless of BRAF-V600E mutation	9 (\$2 lines), 5 (\$1 line)
CheckMate-142 NCT02060188	II	At least one prior metastatic chemotherapy regimen, MSI, mCRC regardless of BRAF-V600E mutation	29
KEYNOTE-177 NCT02563002	III	First-line, MSI tumors, regardless of BRAF-V600E mutation	34
NCT03668431	II	Untreated or refractory BRAF-V600E-mutant, MSS, or MSI mCRC	25
NCT04017650	I/II	One or two previous lines, BRAF-V600E mCRC MSS tumors	26

Abbreviations: HR, hazard ratio; mCRC, metastatic colorectal cancer; MSI, microsatellite instability; MSS, microsatellite stability; NA, not available; NR, not reached; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Arms	ORR (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	References
Vemurafenib	5	2.1	7.7	55
Vemurafenib	0	NA	NA	25
Dabrafenib	11	NA	NA	26
Encorafenib	0	4.0	NA	27
Dabrafenib/trametinib	12	3.5	NA	32
Vemurafenib/panitumumab	13	3.2	7.6	30
Vemurafenib/cetuximab	4	3.7	7.1	25
Encorafenib/cetuximab	19.5	4.3	9.3	39
Dabrafenib/panitumumab	10	3.5	13.2	33
Encorafenib/cetuximab	22	4.2	NR	36
Dabrafenib/trametinib/panitumumab	21	4.2	9.1	33
Encorafenib/binimetinib/cetuximab	26.8	4.5	9.3	39
Encorafenib/cetuximab/Ipelisisib	27	5.4	15.2	36
Encorafenib/binimetinib/cetuximab	47.8	5.8	17.2	45
Vemurafenib/irinotecan/cetuximab	17	4.2	9.6	37
Pembrolizumab	55, 20	NA	NA	48
Nivolumab/ipilimumab	55 2-year PFS	35%	NA	49
Pembrolizumab	NA	HR 0.48 (0.27-0.86)	NA	50
Dabrafenib/trametinib/spartalizumab	33	5.6	NA	46
Encorafenib/cetuximab/nivolumab	50	7.4	15.1	47

dans l'essai TRIBE-2, ni dans une méta-analyse ultérieure (27, 28). Il est donc admis aujourd'hui que, dans les CCRm BRAF muté/pMMR, une bi- ou tri-chimiothérapie + bévaccizumab constitue le traitement standard de première ligne métastatique (29).

> Les anti-EGFR

La mutation BRAF^{V600E} a par ailleurs été identifiée assez précocement comme un facteur prédictif d'efficacité limitée des anti-EGFR dans les CCRm MSS/pMMR (30, 31). Et malgré des résultats positifs de certaines combinaisons de chimiothérapie + anti-EGFR en termes de taux de réponse, l'absence de bénéfice en survie et leur utilisation préférentielle en seconde ligne avec les anti-BRAF les excluent aujourd'hui des traitements de première ligne (32-34). Toutefois, l'association chimiothérapie + anti-BRAF + anti-EGFR est évaluée dans l'étude de phase III, BREAKWATER (NCT04607421) et remettra peut-être en cause cette stratégie thérapeutique dans les CCRm BRAF^{V600E}/pMMR.

> Le pembrolizumab

Dans les CCRm BRAF^{V600E}/MSI/dMMR, l'essai de phase III, KEYNOTE-177 a validé l'utilisation du pembrolizumab dès la première ligne métastatique quel que soit le statut mutationnel RAS/BRAF (35-37). Le pembrolizumab s'est révélé supérieur au traitement de chimiothérapie standard (LV5FU2 + oxaliplatine/irinotecan ± bévaccizumab ou cétuximab) dans l'ensemble de la population MSI/dMMR avec une survie sans progression de 16,5 versus 8,2 mois (HR = 0,59 ; IC 95 % = 0,45-0,79) et un taux de réponse de 45,1 versus 33,1 % sans effet significatif sur la survie

globale (non atteinte avec pembrolizumab [IC 95 % = 42,9-NA] versus 36,7 mois [27,6-NA]) (HR = 0,74 ; IC 95 % = 0,53-1,03 ; p = 0,0359). Cet essai a également montré un bénéfice de l'immunothérapie en première ligne dans le sous-groupe des tumeurs BRAF^{V600E} (HR = 0,48 ; 0,27-0,86).

Traitements de seconde ligne métastatique

Avant l'ère des thérapies ciblées anti-BRAF, les recommandations pour le traitement de seconde ligne n'étaient pas consensuelles, principalement par le manque de puissance des essais cliniques, du fait des faibles effectifs de patients avec CCRm BRAF^{V600E}.

> Les antiangiogéniques

Trois études ont montré l'intérêt de la poursuite d'un antiangiogénique après bévacicumab en première ligne dans le sous-groupe des CCRm BRAF^{V600E} (38-40).

> Les inhibiteurs de BRAF en monothérapie

Dès 2015, par analogie aux essais menés dans les mélanomes métastatiques, des études ont été conduites dans le CCRm BRAF^{V600E} avec des inhibiteurs de BRAF (vémurafénib et dabrafénib), mais sans autant de succès (41-43) (Tab. 2). L'explication à ce manque d'efficacité des anti-BRAF en monothérapie dans les CCRm BRAF^{V600E} serait l'activation conjointe de la voie PI3K/AKT et RAS/MAPK par rétrocontrôle positif sur l'EGFR, avec, chez les patients, l'apparition de mutations de KRAS et d'amplification AKT1 (29). Cette théorie a supporté de nouvelles études associant un anti-BRAF (dabrafénib) avec un anti-MEK (tramétinib) avec des résultats similaires (44).

> La combinaison anti-BRAF et anti-EGFR

La grande avancée dans le traitement des CCRm BRAF^{V600E} a été apportée par la combinaison anti-BRAF et anti-EGFR évaluée dans l'étude BEACON (45-47). L'anti-BRAF, encorafénib, associé à un anti-EGFR, le cétuximab, ± un anti-MEK, le binimétinib, a été comparé au traitement standard de chimiothérapie + cétuximab. L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la réponse objective et de la survie globale du groupe contrôle avec le triplet anti-BRAF, anti-MEK et l'anti-EGFR. Avec une médiane de suivi de 12,8 mois, les résultats en termes d'efficacité ont montré une augmentation du taux de réponse objective à 34 % en seconde et 26 % en troisième ligne par la triple association en comparaison à un taux de réponse de 1,8 % dans le bras contrôle. La réponse objective avec le doublet anti-BRAF + anti-EGFR était de 19,5 %. De façon intéressante, la survie globale des patients traités avec le triplet semblait équivalente à celle du doublet, avec une supériorité par rapport au contrôle (respectivement 9,3, 9,3 et 5,9 mois). Il en était de même pour la survie sans progression qui était de 4,3, 4,2 et 1,5 mois respectivement pour le triplet, doublet et bras contrôle. L'actualisation des résultats ne montre pas de différence entre doublet ou triplet, mais une toxicité plus importante pour le triplet (58 versus 50 %) surtout en termes d'effets indésirables de grade 3-4 (dont des décollements de rétine ou des dysfonctions ventriculaires gauches). Cette étude n'ayant pas été conçue pour comparer doublet et triple association, elle a permis d'enregistrer la bithérapie encorafénib + cétuximab comme traitement de première intention

en deuxième ou troisième ligne métastatique des patients avec CCRm BRAF^{V600E} mutés MSS/pMMR.

> Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Les CCRm BRAF^{V600E}/dMMR-MSI ont aussi fait l'objet d'analyses en sous-groupes dans des essais évaluant des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) chez les patients prétraités, la mutation BRAF^{V600E} n'influençant pas la réponse au pembrolizumab (48) ou à l'association ipilimumab/nivolumab (49).

Chirurgie des métastases

La mutation BRAF^{V600E} est un facteur de mauvais pronostic retrouvé dans toutes les séries chirurgicales, qu'elles étudient la chirurgie des métastases hépatiques (50) ou péritonéales (51). Néanmoins, plusieurs études rétrospectives et une méta-analyse montrent que la chirurgie des métastases hépatiques apporte un probable bénéfice en survie dans les CCRm BRAF^{V600E} chez des patients traités efficacement par chimiothérapie + thérapie ciblée (52-54).

À retenir

La mutation BRAF^{V600E} est également associée à un pronostic péjoratif dans les CCR au stade métastatique. Elle doit être recherchée de façon systématique (en parallèle avec le statut MSI/dMMR) dès la première ligne. Pour les CCRm MSS/pMMR, le traitement de première ligne comprendra une bi- ou une trichimiothérapie (type FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI) + bévacicumab. Pour les CCRm MSI/dMMR, il s'agira d'une indication de pembrolizumab. En seconde ligne, les patients recevront l'association cétuximab + encorafénib.

Tableau 3 - Principaux essais cliniques pour les CCR métastatiques BRAF^{V600E} mutés.

N° étude clinical.trial.gov	Nb pts prévus	Situation clinique	Traitement évalué
Combinaisons thérapies ciblées et inhibiteurs des points de contrôle immunitaires			
NCT05308446	84	L2	Encorafénib + cétuximab ± nivolumab
NCT04017650	38	L2/L3	Encorafénib + cétuximab + nivolumab
NCT04044430	ND	L2	Encorafénib + binimétinib + nivolumab
NCT05019534	12	L2	Vémurafénib + cétuximab + camrélizumab
NCT05217446 (SEAMARK)	104	L1 (MSI-H)	Encorafénib + cétuximab + pembrolizumab <i>versus</i> pembrolizumab seul
NCT03668431	25	Toutes les lignes	Dabrafénib + tramétinib + spartalizumab
Combinaisons thérapies ciblées et chimiothérapie			
NCT04607421 (BREAKWATER)	765	L1 (MSS)	Encorafénib + cétuximab <i>versus</i> encorafénib + cétuximab + FOLFIRI ou mFOLFOX <i>versus</i> chimio+ bévacizumab
NCT03727763 (IMPROVEMENT)	30	Prétraités (chimio)	Cétuximab + vémurafénib + FOLFIRI
Nouveaux anti-BRAF			
NCT05127759	25	L2	HLX208
NCT04984369	50	L2 ou L3	HLX208 + cétuximab dans trois cohortes 1/ non prétraités par inhibiteur BRAF 2/ en progression après inhibiteur BRAF 3/ en maladie stable après inhibiteur BRAF
NCT04294160	350	Prétraités	Étude plateforme Ib évaluant : 1/ dabrafénib + LTT462 (inhibiteur ERK1/2) 2/ dabrafénib + LTT462 + tramétinib 3/ dabrafénib + LTT462 + LXH254 (inhibiteur B/C-RAF) 4/ dabrafénib + LTT462 + TNO155 (inhibiteur SHP2) 5/ dabrafénib + LTT462 + spartalizumab 6/ dabrafénib + tramétinib + TNO155 7/ dabrafénib + LTT462 + tislélizumab
NCT04190628	48	Prétraités	ABM-1310 (inhibiteur BRAF)
NCT05275374 (ENHANCE)		Prétraités	XP-102 (inhibiteur pan-RAF) et XP-102 + tramétinib
Autres traitements			
NCT01351103	185	Toutes les tumeurs dont CCRM BRAF ^{V600E} Prétraités	LGK974 (inhibiteur WNT (Porcupine (PORCN)))

Études en cours (Tab. 3)

(Au 10 juillet 2022 ; <https://clinical-trials.gov/ct2/home>)

Malgré d'importants progrès dans la prise en charge des CCR BRAF^{V600E}, une résistance à la

combinaison anti-EGFR + anti-BRAF médiée par la réactivation de la voie MAPK apparaît de façon

inélucltable. De nombreuses études de phase I/II évaluent de nouveaux médicaments bloquant cette voie de signalisation à différents niveaux (inhibiteurs panRAF, d'inhibiteurs ERK1/2 ou d'inhibiteurs SHP2) ou avec différentes associations de thérapies ciblées entre elles. Par ailleurs, les combinaisons des traitements ciblés (anti-BRAF + anti-EGFR) avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ou de la chimiothérapie cytotoxique sont également évaluées dans plusieurs essais cliniques.

Conclusion

Les CCR avec mutation BRAF^{V600E} ont un pronostic péjoratif, mais bénéficient depuis quelques années d'une prise en charge spécifique

qui a permis d'optimiser l'efficacité des séquences thérapeutiques. Le principal progrès a été l'introduction d'une nouvelle combinaison thérapeutique anti-BRAF + anti-EGFR (encorafénib + cétuximab) en seconde ou troisième ligne métastatique après progression sous chimiothérapie et antiangiogénique. La recherche de cette altération moléculaire, couplée systématiquement au statut MS/MMR, doit donc faire partie du panel de tests de routine dès la première ligne métastatique dans les CCR.

Les perspectives d'évolution dans cette pathologie sont nombreuses et pourront notamment inclure :

- l'utilisation précoce, dès la situation néoadjuvante ou la première ligne métastatique, des thérapies ciblées anti-BRAF/anti-EGFR ±

couplées à de la chimiothérapie ou des inhibiteurs de checkpoints immunitaires,

- l'utilisation de l'ADN tumoral circulant comme moyen d'évaluation de la survenue de résistance aux traitements (monitoring sanguin)
- et l'évaluation de nouvelles combinaisons avec de nouveaux inhibiteurs panRAF, ERK, SHP2, BRD2/4. ■

✳ Les auteurs n'ont pas déclaré de liens d'intérêt en rapport avec cet article.

Mots-clés :

Cancers colorectaux, Mutation BRAF, EGFR, Instabilité microsatellitaire, Immunothérapie, Chimiothérapie, Chirurgie, ADN tumoral

Bibliographie

- Schirripa M, Biason P, Lonardi S et al. Class 1, 2, and 3 BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: a detailed clinical, pathologic, and molecular characterization. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25 : 3954-61.
- Poulidakos PI, Sullivan RJ, Yaeger R. Molecular pathways and mechanisms of BRAF in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2022 ; OF1-11.
- Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol* 2015 ; 6 : 660-7.
- de la Fouchardière C, Cohen R, Malka D et al. Characteristics of BRAF V600E mutant, deficient mismatch repair/proficient mismatch repair, metastatic colorectal cancer: a multicenter series of 287 patients. *Oncologist* 2019 ; 24 : e1331-40.
- Morris V, Kee B, Overman M et al. Clinical and pathologic features correlated with rare favorable survival in patients with BRAFV600E mutated colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2022 ; 13 : 647-56.
- Cannon TL, Randall JN, Sokol ES et al. Concurrent BRAFV600E and BRCA mutations in MSS metastatic colorectal cancer: prevalence and case series of mCRC patients with prolonged OS. *Cancer Treat Res Commun* 2022 ; 32 : 100569.
- Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6771-90.
- Favre L, Cohen J, Calderaro J et al. High prevalence of unusual KRAS, NRAS and BRAF mutations in POLE hypermutated colorectal cancers. *Mol Oncol* 2022 ; 16 : 3055-65.
- Barras D, Missaglia E, Wirapati P et al. BRAF V600E mutant colorectal cancer subtypes based on gene expression. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : 104-15.
- Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 787-93.
- Deng G, Bell I, Crawley S et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 191-5.
- Domingo E, Niessen RC, Oliveira C et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005 ; 24 : 3995-8.
- Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993 ; 260 : 812-6.
- Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C et al. RAF/RAS oncogenes and mismatch repair status. *Nature* 2002 ; 418 : 934.
- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20 : 5322-30.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1350-6.
- Joanito I, Wirapati P, Zhao N et al. Single-cell and bulk transcriptome sequencing identifies two epithelial tumor cell states and refines the consensus molecular classification of colorectal cancer. *Nat Genet* 2022 ; 54 : 963-75.
- Yamada N, Eizuka M, Sugimoto R et al. Immunohistochemical examination is highly sensitive and specific for detection of the V600E BRAF mutation in colorectal serrated lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021 ; 29 : 446-53.
- Ye P, Cai P, Xie J, Zhang J. Reliability of BRAF mutation detection using plasma sample. *Medicine* 2021 ; 100 : e28382.
- Bando H, Nakamura Y, Taniguchi H et al. Effects of metastatic sites on circulating tumor DNA in patients with metastatic colorectal cancer. *JCO Precis Oncol* 2022 ; 6 : e2100535.
- Taieb J, Gallois C. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Cancers* 2020 ; 12 : 2679.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3219-26.
- Zaanan A, Fléjou JF, Emile JF et al. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 7470-8.
- Taieb J, Le Malicot K, Shi Q et al. Prognostic value of BRAF and KRAS mutations in MSI and MSS stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016 ; 109 : djw272.
- Formica V, Sera F, Cremolini C et al. KRAS and BRAF mutations in stage II and III colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: J Natl Cancer Inst* 2022 ; 114 : 517-27.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1306-15.

