

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/optimalisation-du-traitement-et-de-la-selection-des-patients-en-cas-de-cancer-colorectal-metastatique-avec-mutation-braf-v600e/12519/>

Released: 05/17/2021

Valid until: 05/17/2022

Time needed to complete: 15 minute

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Optimisation du traitement et de la sélection des patients en cas de cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E

Dr Kopetz :

Le cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E est un sous-ensemble très agressif du cancer colorectal, et les options de soins standards sont très limitées. De nouvelles stratégies se profilent à l'horizon, mais comment seront-elles réellement utilisées dans notre pratique clinique quotidienne ?

Bienvenue dans le programme CME de ReachMD. Je suis le Dr Scott Kopetz.

Dr Taieb :

Et je suis le Dr Julien Taieb.

Dr Kopetz :

Nous avons beaucoup de choses à aborder, alors commençons. Dr Taieb, pouvez-vous d'abord nous parler brièvement des biomarqueurs génomiques associés au cancer colorectal ?

Dr Taieb :

Bien sûr, merci pour cette question, Dr Kopetz. Je pense qu'aujourd'hui nous ne pouvons plus parler d'un seul cancer colorectal. Il existe différents cancers colorectaux, avec des profils moléculaires différents. Ce qu'il faut vraiment retenir, cela peut évoluer dans les années à venir, c'est que nous devons avoir dès le départ, avant d'entamer le traitement de première ligne, au moins 3 types de marqueurs : le statut MSI pour la sélection de l'immunothérapie et ce, malgré le problème du syndrome génétique de Lynch ou autres ; la mutation BRAF, V600E en particulier, nous parlerons de cette option de traitement spécifique pour nos patients ; et le composé RAS, divisé en NRAS et KRAS, et pour lequel il nous faut le profil RAS complet dès le début.

Dr Kopetz :

Oui, vous soulevez un point très important, ce test doit être effectué tôt car la compréhension du paysage des patients permet de mieux comprendre les traitements à fournir dans le continuum de soins. Je pense donc que l'idée d'un dépistage précoce chez les patients, dès le diagnostic de la maladie métastatique, est un élément crucial dans la pratique clinique.

Dr Taieb :

Absolument. Dr Kopetz, sachant cela, comment la physiopathologie de la génétique des tumeurs nous fournit-elle des traitements cibles ? Concentrons-nous sur les cibles pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E.

Dr Kopetz :

Tout à fait, nous savons que BRAF V600E est un oncogène essentiel, et que cette mutation entraîne une activation constitutive de la protéine BRAF et entraîne la signalisation de la voie des MAP kinases. La biologie de cette tumeur montre une extrême sensibilité à la voie des MAP kinases, ce qui signifie que ces tumeurs sont hautement dépendantes de la signalisation de la voie des MAP kinases pour leur survie et leur prolifération cellulaire. La difficulté est de savoir comment inhiber cette voie de manière optimale et comment s'adapter aux façons dont la tumeur peut se recâbler en réponse à l'inhibition de ganglions uniques. Les progrès réalisés dans ce domaine ont consisté à comprendre comment cibler à la fois la mutation V600E et les adaptations de la tumeur qui se produisent

ensuite, le plus souvent avec l'association d'un inhibiteur de l'EGFR.

Dr Taieb :

Oui, c'est un point très important car nous savons que, par rapport à d'autres, les tumeurs mutantes BRAF V600E du cancer colorectal ne répondent pas bien au seul inhibiteur de BRAF. Et pour nos auditeurs, je pense qu'il est important de rappeler que V600E est la mutation que nous appelons « BRAF mutant ». Les « mutations BRAF » existent elles aussi. Elles sont beaucoup plus rares, moins de 10 % de toutes les mutations BRAF, et actuellement, leur pronostic n'est certainement pas si mauvais par rapport à la mutation BRAF V600E, et nous n'avons pas d'option thérapeutique spécifique pour ces patients.

Dr Kopetz :

Pour ceux qui viennent de se connecter, vous écoutez le programme CME sur ReachMD. Je m'appelle Scott Kopetz et je suis accompagné aujourd'hui du Dr Julien Taieb. Nous discutons de la manière d'appliquer les nouveaux schémas thérapeutiques à la pratique clinique du cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E.)

Tout à fait. Commençons donc par notre premier cas. Il s'agit d'un patient à qui on a diagnostiqué un cancer du côlon gauche. Absence de métastase à distance, une opération a donc été réalisée : une colectomie gauche avec classification T3 N1b et statut microsatellitaire stable. Des tests de mutation ont été effectués. Le gène RAS était de type sauvage, mais une mutation BRAF V600E a été détectée. Donc après traitement avec 12 cycles de FOLFOX, l'évaluation a montré un nouveau ganglion lymphatique iliaque et deux nodules pulmonaires.

Dr Taieb, pouvez-vous nous expliquer ce que vous envisagez comme traitement de première ligne pour ce patient, atteint d'un cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E ?

Dr Taieb :

Ce cas est très intéressant car il s'agit là d'un patient qui rechute après un traitement adjuvant FOLFOX. On considèrerait en général, depuis 5 à 6 ans, que comme les BRAF sont des maladies super-agressives, un traitement agressif est tout à fait pertinent et nous privilégions le triplet de chimiothérapie, généralement avec du bévécizumab chez ce type de patients. Comme il s'agit d'une maladie grave, le traitement de première ligne doit être très intensif. Cependant, nous savons aussi, grâce à l'essai TRIBE, que lorsque quelqu'un a reçu du FOLFOX, le triplet de chimiothérapie de première ligne avec du bévécizumab n'est peut-être pas aussi bénéfique que dans l'autre cas et ne permet pas d'obtenir les avantages que nous recherchons avec ce traitement de première ligne agressif. Et on peut débattre, par exemple, de l'arrêt du traitement avec l'association seule de FOLFIRI-bévécizumab, en fonction bien sûr de l'état du patient et de l'examen biologique, car vous savez que tous les patients ne sont pas éligibles pour ce triplet.

Vous savez aussi que les mutants BRAF sont exclusifs de la mutation RAS, donc quand vous êtes mutant BRAF, vous êtes de type sauvage RAS. Ici, nous pouvons également discuter du rôle du cétuximab comme traitement de première ligne avec un doublet de chimiothérapie, par exemple, ou même triplet, comme cela a été démontré dans de petits sous-groupes analysés dans certaines études comme l'étude VOLFI. Et c'est une vraie question. Et l'essai allemand en phase 2, randomisé, comparera ce triplet de chimiothérapie avec bévécizumab ou avec cétuximab.

Il y a une dernière question que je voudrais aborder : le traitement de première ligne constitue-t-il, notamment chez un patient ayant rechuté après un FOLFOX adjuvant, un bon cadre pour administrer un agent ciblant la BRAF ? Nous avons peu de données sur le traitement de première ligne. Je pense qu'à un certain niveau d'homologation, nous pourrions être en mesure dans certains pays d'utiliser l'association encorafénib-cétuximab, mais l'essai ANCHOR a testé l'association encorafénib-binimétinib, un inhibiteur de MEK, plus le cétuximab en première ligne chez environ 90 patients atteints de cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E. Cet essai fera l'objet d'un rapport final à l'ASCO cette année. Mais l'incidence intermittente a déjà fait l'objet d'un rapport, pour la première partie de l'essai - le 41e patient - à l'ESMO-GI l'année dernière. Et ce que nous constatons, c'est que le taux de réponse est assez impressionnant, environ 50 % il me semble, oui c'est ça, 50 %, lors de la première analyse. La PFS est plus ou moins similaire à ce qui a été rapporté en deuxième ligne. C'est un peu décevant. Les résultats concernant l'OS seront dévoilés à l'ASCO cette année.

Ainsi, nous constatons que le paysage évolue et que nous ne pouvons pas vraiment savoir quel sera le traitement standard de première ligne pour les mutants BRAF à l'avenir. Et bien sûr, l'idée serait de combiner la chimiothérapie et l'agent ciblant RAF. Et nous aurons ces scores finaux dans quelques années car c'est l'étude BREAKWATER qui combine la chimiothérapie et l'association encorafénib-cétuximab en première ligne. Elle débute en ce moment, elle en est à la phase de recrutement, et nous devons attendre quelques années pour obtenir les résultats finaux.

Dr Kopetz :

Oui, c'est très bien résumé et cela montre bien le fait que le paysage ne cesse d'évoluer. Et je pense qu'il y a assurément un grand intérêt et de bonnes raisons pour lesquelles on devrait combiner le ciblage et la chimiothérapie ici. Je pense qu'il faut reconnaître que la

chimiothérapie peut véritablement améliorer la durée de contrôle de la maladie mais il faut vraiment essayer d'optimiser la réponse avec cette combinaison. Nous devons vraiment tirer profit des atouts de ces deux modalités, je pense que c'est la voie à suivre. Mais c'est pour cela que nous faisons cette étude, et nous attendons avec impatience les résultats de l'étude BREAKWATER.

Dr Taieb :

Merci Dr Kopetz. Pouvons-nous maintenant nous concentrer sur un deuxième cas ? Une femme de 62 ans, avec un cancer du côlon métastatique avec mutation BRAF V600E. Elle a été traitée auparavant avec l'association FOLFIRINOX-bévacizumab, le triplet de chimiothérapie et le bévacizumab. Elle a une tumeur primaire du côlon droit qui est installée et progresse. Quelle serait donc votre attitude et les possibilités de traitement pour cette patiente aujourd'hui ?

Dr Kopetz :

Oui, cette population correspond exactement à l'étude BEACON. Il s'agit de choisir des patients déjà reçu une ou deux lignes de traitement de chimiothérapie systémique. Dans l'étude BEACON, il s'agit de comparer au contrôle les résultats de l'association FOLFIRI-irinotécan-cétuximab. L'étude a examiné une association encorafénib-cétuximab, ou le triplet encorafénib-binimétinib-cétuximab. Elle a atteint son objectif principal, à savoir démontrer l'avantage et la survie associés au triplet et au doublet par rapport au contrôle. À notre grande surprise, l'étude a démontré une très forte activité en réponse au doublet encorafénib-cétuximab, mais aucun bénéfice net avec l'ajout du binimétinib. Nous avons vu que les taux de réponse étaient plus élevés, environ 20 % contre 27 % en deuxième et troisième lignes, mais qu'il n'y avait aucune amélioration de la survie sans progression ou de la survie globale chez cette population. Nous nous retrouvons donc avec une nouvelle norme de soins composée du doublet encorafénib-cétuximab qui a réellement démontré une activité et un avantage en termes de survie chez cette population.

C'est donc le traitement que cette patiente a reçu. Elle a répondu au traitement et a pu le poursuivre pendant environ 6 mois. Les toxicités du schéma thérapeutique sont assez bien tolérées. Les toxicités cutanées généralement observées avec un inhibiteur de l'EGFR semblent être atténuées par l'ajout d'un inhibiteur de BRAF. Une biologie très intéressante liée à la rétroaction dans la peau et à la modulation de cette toxicité. Mais les autres effets secondaires peuvent inclure une certaine fatigue, de légères nausées, des arthralgies qui peuvent également survenir avec l'inhibiteur de BRAF.

Les prochaines étapes dans ce domaine consisteront à chercher comment accroître la durée de contrôle de la maladie. Même si, comme Julien l'a mentionné, notamment dans l'étude ANCHOR, nous pouvons obtenir des taux de réponse allant jusqu'à 50 % selon la zone où nous déployons ces thérapies ciblées, nous savons que la tumeur peut s'adapter. Et la tumeur peut trouver des mécanismes pour réactiver la signalisation des MAP kinases. Souvenez-vous que ces tumeurs sont extrêmement dépendantes de cette voie et qu'elles trouvent des mécanismes alternatifs pour la réactiver. Il reste de nombreux domaines de recherche pour de futures études, pour découvrir comment revenir au moment de la progression et intercepter une partie de cette signalisation restaurée des MAP kinases. Plusieurs études sur la combinaison des inhibiteurs d'ERK, de SHIP2 et de CDK4/6 sont en cours.

C'était un échange très enrichissant, mais avant de conclure, Julien, pouvez-vous partager avec nos auditeurs le message principal à retenir ?

Dr Taieb :

Oui, bien sûr, Scott. Le principal message à retenir est de tester nos patients dès le départ afin d'obtenir le profil moléculaire complet et d'être en mesure d'identifier ces sous-groupes BRAF V600E, mais aussi les autres sous-groupes définis par des biomarqueurs, afin d'adopter des approches thérapeutiques spécifiques. Nous avons vu que plusieurs nouvelles options existent pour BRAF V600E et que nous avons quelque chose sur quoi nous appuyer pour la future stratégie de traitement de ces patients, mais il faut d'abord les tester.

Dr Kopetz :

Je suis entièrement d'accord. Et comme vous l'avez dit, c'est un domaine en constante évolution, et de nouveaux schémas thérapeutiques verront le jour - des associations et de nouvelles approches -. Nous vous encourageons donc, si possible, à faire participer les patients à des essais cliniques, car c'est le seul moyen d'avancer chez cette population et d'améliorer les résultats pour nos patients.

Malheureusement, cette discussion touche à sa fin, mais je tiens à remercier nos auditeurs de nous avoir écoutés. Merci Julien d'avoir participé et partagé vos précieuses connaissances. C'était un plaisir d'échanger avec vous aujourd'hui.

Dr Taieb :

Merci.