



**HAL**  
open science

## Cancers colorectaux avec mutation V600E de BRAF : où en sommes-nous ?

Astrid Lièvre, Christelle de La Fouchardière, Emmanuelle Samalin, Stéphane Benoist, Jean-Marc Phelip, Thierry Andre, Gerard Lledo

### ► To cite this version:

Astrid Lièvre, Christelle de La Fouchardière, Emmanuelle Samalin, Stéphane Benoist, Jean-Marc Phelip, et al.. Cancers colorectaux avec mutation V600E de BRAF : où en sommes-nous ?. Bulletin du Cancer, 2020, 107 (9), pp.881-895. 10.1016/j.bulcan.2020.04.017 . hal-03273660

**HAL Id: hal-03273660**

**<https://univ-rennes.hal.science/hal-03273660>**

Submitted on 21 Sep 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Cancers colorectaux avec mutation V600E de BRAF: où en sommes-nous?

---

## *BRAF V600E-Mutant Colorectal cancers: where are we?*

**Astrid Lièvre<sup>1\*</sup>, Christelle de la Fouchardière<sup>2</sup>, Emmanuelle Samalin<sup>3</sup>,  
Stéphane Benoist<sup>4</sup>, Jean Marc Phelip<sup>5</sup>, Thierry André<sup>6</sup>, Gérard Lledo<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Service des maladies de l'appareil digestif, CHU Pontchaillou, Université Rennes 1, Rennes

<sup>2</sup> Département d'Oncologie, Centre Léon Bérard, Lyon

<sup>3</sup> Département d'Oncologie, Institut du Cancer de Montpellier (ICM), Univ. Montpellier, Montpellier  
et Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS, INSERM, Univ. Montpellier, Montpellier

<sup>4</sup> Service de Chirurgie Digestive et Oncologique, CHU Bicêtre, APHP, Université Paris –Saclay, Le  
Kremlin Bicêtre

<sup>5</sup> Service de gastroentérologie, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne

<sup>6</sup> Sorbonne Université, Département d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, F-7512  
Paris

<sup>7</sup> Centre hospitalier Lyon Sud, Lyon

**\* Pour correspondance :** Astrid Lièvre

Service des maladies de l'appareil digestif, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux 35033  
Rennes Cedex 09

E-mail: [astrid.lievre@chu-rennes.fr](mailto:astrid.lievre@chu-rennes.fr)

## Résumé

La mutation  $BRAF^{V600E}$ , observée chez 8 % des cancers colorectaux (CCR), confère un phénotype particulier et un mauvais pronostic aux CCR, que ce soit au stade localisé ou métastatique. Les CCR  $BRAF$  mutés sont préférentiellement des cancers du côlon droit, peu différenciés, à composante mucineuse, touchant une population plus âgée et plus souvent féminine et sont associés à une évolution métastatique ganglionnaire et péritonéale plus fréquente. La mutation de  $BRAF^{V600E}$  est associée à une instabilité des microsatellites (MSI) d'origine sporadique dans 20-40 % des cas. En situation localisée, elle n'implique aucune modification du traitement adjuvant. En situation métastatique, il faut systématiquement faire la recherche d'un phénotype MSI, compte tenu de sa fréquente association avec la présence d'une mutation de  $BRAF$ , afin de proposer une immunothérapie démontrée très efficace dans ce cas. Pour les CCRm non MSI, une trichimiothérapie associée au bevacizumab est à privilégier chez les patients en bon état général mais l'association à un anti-EGFR peut se discuter, notamment quand l'objectif est la réponse tumorale. Parallèlement, la chirurgie doit être systématiquement discutée en cas de métastase(s) hépatique(s) résécable(s) car la présence d'une mutation de  $BRAF^{V600E}$  n'est pas un facteur de risque de récurrence et qu'une survie prolongée peut être observée. En deuxième ou troisième ligne, le triplet encorafenib, binimetinib et cetuximab, ainsi que le doublet encorafenib et cetuximab sont supérieurs à l'association irinotécan plus cetuximab en terme de réponse et de survie (étude BEACON) et représentent un nouveau standard thérapeutique. Leur utilisation en première ligne est à l'étude.

**Mots-clés :** cancer colorectal métastatique ; mutation de  $BRAF$  ; instabilité des microsatellites ; bevacizumab ; anti-EGFR ; encorafenib

## Summary

The  $BRAF^{V600E}$  mutation, observed in 8 % of colorectal cancers (CRC), gives them a particular phenotype and a poor prognosis at the localized or metastatic stage.  $BRAF$  mutant CRC are more often localized in the right colon, poorly differentiated and mucinous. They affect an older and more often female population and are associated with a more frequent metastatic lymph node and peritoneal evolution. The  $BRAF^{V600E}$  mutation is associated with a sporadic microsatellite instability (MSI) status in 20 to 40 % of cases. In localized colon cancer, it does not imply any modification of the adjuvant treatment. In metastatic CRC, the first reflex must be the systematic search for an MSI phenotype, given its frequent association with the presence of a  $BRAF$  mutation, in order to propose immunotherapy that has been demonstrated to be very effective in MSI metastatic CRC. In non-MSI CRC, a first-line trichimiotherapy associated with bevacizumab is an option to be favored in patients in good general condition but the association with an anti-EGFR can be discussed, especially when the objective is tumor response. At the same time, surgical resection must be systematically discussed in the case of resectable hepatic metastases since the presence of a  $BRAF^{V600E}$  mutation is not a risk factor for recurrence and that prolonged survival may be observed after surgery. In the second or third line, the triplet encorafenib, binimetinib and cetuximab, as well as the doublet encorafenib and cetuximab are superior to the association of irinotecan plus cetuximab in terms of response and survival (phase III study BEACON) and represent a new therapeutic standard. Their use on the front line is under study.

**Key words:** metastatic colorectal cancer; BRAF mutation; microsatellite instability; bevacizumab; anti-EGFR, encorafenib

## Introduction

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis ces dernières années de mettre en évidence diverses altérations génétiques au sein des tumeurs colorectales. Ces altérations moléculaires, ont aidé à distinguer différents profils tumoraux selon le mécanisme de carcinogenèse qui les caractérise, leur pronostic mais également leurs capacités de réponse aux traitements. Un exemple typique est celui des mutations de *RAS* (exons 2, 3 et 4 de *KRAS* et *NRAS*), présentes dans environ 50 % des cancers colorectaux (CCR) et démontrées comme un biomarqueur de résistance aux anticorps anti-EGFR en situation métastatique. Plus récemment, d'autres mutations de la voie des MAP (*Mitogen-Activated Protein*) kinases, comme celles du gène *BRAF*, ont été identifiées dans les CCR. Ces mutations de *BRAF* sont plus rares (8 à 10 %) et sont en grande majorité représentées par la mutation V600E (mutation de *BRAF*<sup>V600E</sup>). Si la valeur prédictive des mutations de *BRAF*<sup>V600E</sup> sur la réponse aux anti-EGFR reste débattue, leur valeur pronostique péjorative est admise par tous. Les CCR avec mutation non V600E de *BRAF* ont, quant à eux, des caractéristiques clinico-pathologiques et pronostiques similaires à celles des CCR sans mutation de *BRAF* [1, 2].

Dans cette revue, nous aborderons les aspects moléculaires des mutations de *BRAF*<sup>V600E</sup> dans les CCR, leur corrélation avec les caractéristiques cliniques et histologiques, ainsi que les données de la littérature concernant l'efficacité des chimiothérapies conventionnelles ± les anti-angiogéniques ou anti-EGFR et des nouvelles approches thérapeutiques ciblées en situation métastatique, la place de la chirurgie des métastases, les rapports entre mutations de *BRAF*<sup>V600E</sup> et le statut d'instabilité des microsatellites et enfin, l'impact de ces mutations en situation adjuvante.

## Mutations de *BRAF* dans les cancers colorectaux

### Rôle oncogénique de la protéine BRAF

La protéine BRAF fait partie de la famille des sérine/thréonine kinases RAF (*ARAF*, *BRAF* et *CRAF*) appartenant à la voie RAS/MAPK [3]. Le gène *BRAF*, localisé sur le bras long du chromosome 7, comporte 18 exons et code pour la protéine BRAF dont le rôle dans la carcinogenèse colorectale est bien établi, notamment par l'intermédiaire de l'activation de l'EGFR et de la voie RAS/MAPK (figure 1). Une fois activée par RAS, la protéine BRAF phosphorylée va elle-même activer par phosphorylation MEK1 (*MAPK-ERK-Kinase*) et MEK2 qui, à leur tour, activent de manière hautement spécifique par double phosphorylation les protéines

ERK1 (*Extracellular signal-Related Kinase*) et ERK2. Les protéines ERK activées pénètrent alors dans le noyau où elles vont promouvoir l'expression de facteurs de transcription capables de stimuler l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire. L'activation constitutive de BRAF possède ainsi un potentiel oncogénique.

### Mutation BRAF<sup>V600E</sup> : définition et prévalence

De nombreuses mutations somatiques ont été décrites au niveau du gène *BRAF*. La mutation de loin la plus fréquente puisqu'elle représente plus de 90 % des mutations décrites, est une transversion T>A (remplacement d'une thymine en une adénine) située au niveau de l'exon 15 du gène, en position 1 799 (c.1 799T>A). Cette mutation conduit à la substitution de la valine (V) en acide glutamique (E) au niveau du codon 600, raison pour laquelle elle est communément dénommée mutation V600E.

Cette mutation ponctuelle *BRAF<sup>V600E</sup>* entraîne un changement de la conformation de la protéine BRAF entraînant une augmentation de son activité kinase (dix fois supérieure de celle de la protéine sauvage) [4] et donc une activation autonome de la voie RAS/MAPK et un potentiel oncogénique, comme cela a été démontré dans des modèles cellulaires [5]. En dehors de rares exceptions, aucune tumeur, y compris colorectale, ne contient à la fois une mutation V600E du gène *BRAF* et une mutation de *RAS*. Le caractère mutuellement exclusif de ces deux types de mutations pourrait s'expliquer par l'implication de chacune d'elle comme « driver mutation » activatrice de la même voie de signalisation RAS/MAPK. Leur apparition, toutes deux, à un stade relativement précoce au cours de la carcinogenèse colorectale conforte cette hypothèse [6].

Les mutations somatiques de *BRAF* ne sont présentes que dans 5 à 10 % des CCR où elles correspondent majoritairement à la mutation V600E. Dans une récente étude portant sur 9 643 CCRm, une mutation de *BRAF* était observée dans 965 (10 %) des cas, dont 757 mutations V600E (7,9 %) et 208 mutations non V600E (2,1 %) [2].

### Méthodes de détection des mutations de BRAF<sup>V600E</sup>

Les mutations de *BRAF* situées au niveau des exons 11 et 15 du gène font partie du panel de gènes analysés par les nouvelles techniques de séquençage NGS (*Next Generation Sequencing*) des plateformes de génétique moléculaire des cancers mises en place par l'INCa (Institut National du Cancer). Ces technologies permettent d'analyser simultanément un grand nombre de gènes et, par conséquent, d'identifier les mutations *BRAF<sup>V600E</sup>* mais aussi les mutations *BRAF<sup>nonV600E</sup>*. Si ces techniques permettent d'identifier les mutations de *BRAF* avec une sensibilité élevée, la limite essentielle aujourd'hui du parcours diagnostique via les plateformes de génétique est le long délai d'obtention des résultats, évalué à 23 et 24 jours en moyenne dans deux études réalisées en France respectivement en 2011 et 2014 [7, 8]. Ce délai est lié en partie

au temps nécessaire à la réalisation de la phase pré-analytique comportant le désarchivage, la sélection et l'envoi des lames issues des blocs tumoraux à la plateforme. En effet, la plupart des laboratoires d'anatomo-pathologie ne réalisent pas en interne ces techniques de séquençage sophistiquées mais les envoient aux plateformes de génétique moléculaire, où les échantillons sont regroupés pour optimiser les coûts.

Récemment, se sont développées de nouvelles technologies de PCR entièrement automatisées (de l'échantillon jusqu'au résultat), telles que le système Idylla™ (Biocartis), permettant en une seule étape manuelle et un temps technique extrêmement réduit (deux minutes) d'obtenir le statut mutationnel de BRAF en V600E directement à partir de coupes incluses en paraffine en moins de 24 heures. Les limites de cette technologie tiennent à son coût (entre 100 et 200 €, actuellement non remboursé par la sécurité sociale et donc à la charge de l'établissement de santé) ainsi qu'au fait qu'elle ne permet pas de détecter la plupart des mutations rares non V600E.

Au même titre que les mutations de *RAS*, il a été montré que les mutations de *BRAF* pouvaient être détectées à partir de l'ADN tumoral circulant (ADNtc), d'où le terme de "biopsies liquides", avec une bonne concordance du statut mutationnel tissulaire et plasmatique [9]. Dans l'étude Kplex2, réalisée chez 140 patients avec CCRm, l'analyse de la biopsie liquide avait même une meilleure sensibilité pour la détection des mutations de *BRAF* comparée à l'analyse tissulaire [10]. Cependant, Mas et al. ont montré dans l'étude RASANC, à partir de l'analyse en NGS et Droplet digital PCR de 405 paires tissu tumoral/plasma de patients avec CCRm, qu'une moins bonne concordance du statut *BRAF* était observée chez les patients n'ayant pas de métastases hépatiques, en particulier ceux n'ayant qu'une carcinose péritonéale [11]. Le mécanisme hématogène de diffusion métastatique au niveau hépatique semble être un facteur majeur associé à la présence d'une quantité importante d'ADNtc pouvant expliquer la bonne concordance tumeur/plasma du statut *BRAF* observée chez les patients avec métastases hépatiques. Par ailleurs, l'ADN tumoral circulant n'était pas détectable chez 20 % des patients, ce chiffre étant également majoré en l'absence de métastases hépatiques. Ces limites, ajoutées à l'absence de standardisation de la technique d'analyse, expliquent que la détection des mutations de *BRAF* sur biopsie liquide n'est pas utilisable en routine clinique à l'heure actuelle.

### Caractéristiques clinico-pathologiques des cancers colorectaux BRAF<sup>V600E</sup> muté

Les CCR avec mutation *BRAF<sup>V600E</sup>* sont plus fréquemment observés chez des patients âgés, de sexe féminin et localisés au niveau du côlon droit (60 à 80 %) [2, 12]. Sur le plan histologique, ce sont plus volontiers des tumeurs peu différenciées et comportant une composante mucineuse. Elles sont également moins souvent associées à des métastases hépatiques et pulmonaires que l'ensemble des CCR métastatiques mais plus souvent associées à des métastases péritonéales et ganglionnaires [2, 12]. Les mutations de *BRAF<sup>V600E</sup>* sont souvent associées au phénotype

d'hyperméthylation des îlots CPG (CIMP pour *CpG island methylator phenotype*), entraînant une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* qui se trouve ainsi inactivé. Vingt à 30 % des CCR *BRAF* mutés présentent un phénotype d'instabilité des microsatellites (MSI pour *MicroSatellite Instability*) avec déficit du système de réparation des mésappariements de l'ADN (statut dMMR pour *deficient Mismatch Repair*). Cette particularité sera développée ci-dessous dans un chapitre spécifique.

### Valeur pronostique de la mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>

En situation métastatique, toutes les études ayant analysé le statut mutationnel de *BRAF* ont clairement mis en évidence la valeur pronostique péjorative des mutations V600E avec une survie sans progression variant de quatre à sept mois et une survie globale de neuf à quinze mois selon les études, soit environ deux fois moindres que celles observées chez les patients avec CCRm *BRAF*<sup>V600E</sup> sauvage [12-17]. D'après une analyse conjointe des essais CAIRO, CAIRO2, COIN et FOCUS portant sur 3 063 patients avec CCRm, la valeur pronostique péjorative des mutations *BRAF*<sup>V600E</sup> était surtout observée pour les tumeurs sans instabilité des microsatellites (MSS pour *MicroSatellite Stable*) [18] mais une analyse ACCENT poolant sept études adjuvantes a montré que la survie après récurrence était plus courte chez les patients avec tumeur *BRAF*<sup>V600E</sup> quel que soit le statut MSI [19].

## **Prise en charge thérapeutique des cancers colorectaux métastatiques *BRAF*<sup>V600E</sup>**

### Stratégie globale

Le mauvais pronostic des patients atteints d'un CCRm *BRAF*<sup>V600E</sup> nécessite d'obtenir dès le début de la prise en charge l'information sur la présence de cette mutation, de façon concomitante au statut RAS et MSI/dMMR [20]. Les premières données de l'efficacité des traitements dans la prise en charge des CCRm *BRAF*<sup>V600E</sup> mutés reposaient sur l'analyse exploratoire d'essais ayant évalué des traitements de chimiothérapies associées ou non à une biothérapie. Mais la prise en charge de ces tumeurs a évolué récemment avec la démonstration dans des essais thérapeutiques dédiés, de résultats positifs permettant d'élaborer des stratégies spécifiques impliquant également la chirurgie des métastases (figure 2).

### Chimiothérapies et thérapies ciblées conventionnelles

#### **Traitement de première ligne par FOLFOXIRI et bevacizumab : une option à privilégier**

L'association du FOLFOXIRI au bevacizumab a été largement étudiée dans les CCRm. Dès 2010, dans un essai de phase II évaluant l'innocuité et l'activité de cette association, une analyse post-hoc exploratoire rapportait dans un sous-groupe de dix patients atteints de tumeur *BRAF* muté des résultats intéressants en termes de taux de réponse (90 %), de survie sans progression

(SSP) médiane (12,8 mois) et de survie globale (SG) médiane (23,8 mois), sans différence significative par rapport aux patients dont la tumeur était *BRAF* sauvage [21] (tableau 1). Ces résultats ont été confirmés par Loupakis et al. qui rapporta les résultats d'une étude de phase II dédiée aux patients avec CCRm mutés *BRAF*<sup>V600E</sup>, évaluant l'intérêt de la combinaison FOLFOXIRI + bevacizumab en première ligne métastatique [22]. Quinze patients avec une tumeur mutée *BRAF*<sup>V600E</sup> (7 %) ont été inclus. Avec un suivi médian de 25,7 mois, la SSP et la SG médianes étaient respectivement de 9,2 et 24,1 mois. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude de phase III TRIBE qui a comparé chez 508 patients le FOLFOXIRI + bevacizumab au FOLFIRI + bevacizumab [23] (tableau 1). Chez les 28 patients présentant une mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>, on observait une amélioration numériquement importante mais statistiquement non significative de la SG médiane (19,0 vs 10,7 mois; HR = 0,84; IC95 %: 0,24–1,2), de la SSP médiane (7,5 vs 5,5 mois; HR = 0,57; IC95 %: 0,27–1,23) et du taux de réponse (55 vs 42 %; HR: 1.82, IC95 %: 0,30–8,78) dans le bras FOLFOXIRI + bevacizumab.

L'efficacité du FOLFOXIRI sans thérapie ciblée a été peu étudiée chez les patients ayant un CCRm *BRAF*<sup>V600E</sup>. Une analyse comparative des protocoles FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI + bevacizumab utilisant la méthode du score de propension a montré une amélioration significative de la SSP et de la SG avec la combinaison du FOLFOXIRI + bevacizumab dans la population globale des patients avec CCRm, mais sans conclusion possible dans le sous-groupe des tumeurs *BRAF*<sup>V600E</sup> [24]. Il faut toutefois noter les résultats décevants du bras FOLFOXIRI seul de l'essai VOLFI, qui sera discuté plus loin, avec un taux de réponse de seulement 22 %, une SSP médiane de 6,5 mois et une SG médiane de 9,0 mois [25].

Suite à ces résultats, malgré le faible nombre de patients traités dans ces études et l'absence de bras contrôle sans bevacizumab dans l'étude TRIBE, le protocole FOLFOXIRI-bevacizumab s'est imposé dans la communauté médicale française et internationale comme le traitement de première ligne métastatique à privilégier pour les patients porteurs d'un CCRm avec mutation *BRAF*<sup>V600E</sup> en bon état général (PS 0-1), comme cela est précisé dans les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive et de l'ESMO [20, 26] (figure 2).

### **Que faire en première ligne chez les patients dont l'état général ou l'âge ne permet pas une trichimiothérapie ?**

Une étude rétrospective américaine publiée par Morris et al. a repris en 2008 les caractéristiques et traitements reçus par 71 patients porteurs d'un CCRm *BRAF* muté (67 *BRAF*<sup>V600E</sup>), traités au MD Anderson (Houston, Texas) entre décembre 2003 et mai 2012 [27]. La plupart des patients (97 %) avaient reçu une chimiothérapie systémique sans thérapie ciblée associée. Le nombre médian de lignes de traitement reçus était de deux et la majorité des patients étaient traités par une chimiothérapie à base d'oxaliplatine en première intention. La SSP médiane en première ligne de traitement était de 6,3 mois, sans impact du type de



chimiothérapie utilisée (à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan: 6,4 vs 5,4 mois, respectivement;  $p = 0,99$ ). La SG médiane était de 20,1 mois. Dans l'étude de Richman et al. réalisée à partir des données de l'essai anglais FOCUS dans lequel aucune thérapie ciblée n'était utilisée, la mutation de  $BRAF^{V600E}$ , présente chez 56 des 711 patients (7,9 %) avec échantillons tumoraux disponibles analysables, n'influçait pas la SSP (HR, 1,14; IC 95 %, 0,86 à 1,52;  $p = 0,37$ ), mais était un facteur de mauvais pronostic pour la SG (HR, 1,82; IC 95 %, 1,36 à 2,43;  $p < 0,0001$ ) [28]. Il n'y avait pas d'argument en faveur du caractère prédictif du statut  $BRAF^{V600E}$  sur l'efficacité de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine.

Les études post-hoc des essais cliniques de phase III AVF2107 (randomisant IFL vs IFL + bevacizumab) et AGITG MAX (randomisant capecitabine vs capecitabine + bevacizumab) ont suggéré que le bevacizumab apportait un bénéfice aux patients traités par 5FU monothérapie ou en combinaison à l'irinotécan [29, 30]. Enfin, l'étude CAIRO3 a apporté également des résultats intéressants, montrant que les patients porteurs d'une tumeur colorectale  $BRAF^{V600E}$  muté (9 %) semblaient bénéficier d'un traitement d'entretien par capecitabine-bevacizumab après six cycles de capecitabine-oxaliplatine-bevacizumab (HR = 0,28; IC95 %:0,12-0,64) [31].

Aucun argument n'existe donc dans la littérature pour choisir entre FOLFOX et FOLFIRI en première ligne des CCRm avec mutation  $BRAF^{V600E}$ . L'ajout du bevacizumab à une monochimiothérapie de 5FU ou une bichimiothérapie est une option thérapeutique, si le patient n'est pas candidat à une trichimiothérapie + bevacizumab.

### **Place des anti-EGFR dans la stratégie thérapeutique en première ligne**

Les anticorps monoclonaux ciblant l'EGFR (cetuximab et panitumumab) ont prouvé leur efficacité dans le traitement des CCRm ne présentant pas de mutation des gènes *RAS*. En revanche, la valeur prédictive de la mutation  $BRAF^{V600E}$  pour ces traitements n'est pas bien établie. Certaines études rétrospectives ont émis l'hypothèse selon laquelle la mutation de  $BRAF^{V600E}$  pourrait conférer une résistance à ces médicaments [32, 33]. Sur la base de ces résultats, un certain nombre d'auteurs ont analysé rétrospectivement des essais randomisés afin d'étudier l'impact des mutations de  $BRAF^{V600E}$  sur l'efficacité des anti-EGFR en première ligne métastatique [13, 34-38]. Aucune de ces études n'a montré d'effet significatif des anti-EGFR dans cette population, avec la réserve du faible nombre de patients avec CCRm  $BRAF^{V600E}$ . Par ailleurs, trois méta-analyses publiées sur ce sujet sont en défaveur de l'utilisation des anti-EGFR chez les patients porteurs d'un CCRm avec mutation  $BRAF^{V600E}$  [39-41]. La plus récente [40] indique qu'il n'y a pas suffisamment de données pour exclure l'utilisation des anti-EGFR.

Plus récemment, l'étude de phase II randomisée VOLFI comparant FOLFOXIRI + panitumumab vs FOLFOXIRI, a inclus seize patients avec tumeur  $BRAF^{V600E}$  muté [25]. Cette étude montre une augmentation du taux de réponse dans le bras contenant le panitumumab à la trichimiothérapie (86 % vs 22 % ; OR=21,0 IC95 % 1.50-293.25 ;  $p=0,041$ ) mais il ne semblait pas exister d'impact

sur la SSP (6,5 mois vs 6,1 mois, HR=1,38 IC95 % 0,453-4,131.  $p=0,57$ ) ou sur la SG (8,0 mois vs 9,0 mois).

L'utilisation des anti-EGFR en association à la chimiothérapie n'est donc pas recommandée en première intention dans le traitement de première ligne des CCRm  $BRAF^{V600E}$  mais peut être discutée quand l'objectif est d'obtenir une réponse anti-tumorale maximale. L'étude de phase II randomisée FIRE 4.5, actuellement en cours avec pour objectif la réponse tumorale, permettra d'apporter les premières données sur l'intérêt d'un anti-EGFR (le cetuximab) par rapport au bevacizumab en association à la trithérapie FOLFOXIRI en première ligne métastatique (NCT04034459).

### **Traitement conventionnel de deuxième ligne métastatique**

Avant la présentation des résultats de l'étude de phase III randomisée BEACON que nous aborderons en détail plus loin [42], il n'existait pas de données d'études randomisées prospectives de deuxième ligne dans les CCRm avec mutation  $BRAF^{V600E}$ . Une analyse rétrospective de l'impact des mutations  $BRAF^{V600E}$  sur le devenir des patients inclus dans trois essais cliniques randomisés (FOCUS, COIN, PICCOLO) a montré que les patients avec un CCRm muté  $BRAF^{V600E}$  recevaient moins souvent une chimiothérapie de seconde ligne que ceux non mutés (33 % versus 51 %,  $p < 0,001$ ) [43]. Par ailleurs, plusieurs études rétrospectives avaient suggéré, chez ces patients une SSP médiane faible en deuxième ligne, comprise entre 2,5 et 3 mois.

Sur le plan thérapeutique, dans l'étude VELOUR, un bénéfice de l'ajout de l'aflibercept au FOLFIRI était suggéré en deuxième ligne chez les 36 patients avec tumeur mutée  $BRAF^{V600E}$ , en termes de SSP (5,5 mois vs 2,2 mois, HR=0,59; IC95 % : 0,22-1,58), de taux de réponse (30 % vs 15,4 %;  $p=0,98$ ) et de SG médiane (10,3 vs 5,5 mois; HR=0,43 IC95 %: 0,16-1,09). Toutefois, la différence était non significative au vu du faible effectif. De la même manière, les études ayant évalué un anti-EGFR en deuxième ligne ne permettent pas de montrer un bénéfice pour les patients porteurs d'une tumeur  $BRAF^{V600E}$  du fait du faible nombre de patients concernés. L'étude PICCOLO semblait même montrer un effet délétère en SG de l'association anti-EGFR + irinotecan (HR=1,84 (1,10–3,08) ;  $p=0,029$ ) [44].

La stratégie en deuxième ligne pour les CCRm avec mutation  $BRAF^{V600E}$  a été récemment modifiée par les résultats de l'étude BEACON publiée en novembre 2019. Avant cette date-là, il était proposé de poursuivre l'anti-angiogénique à progression en changeant si possible la chimiothérapie.

### [Nouvelles approches thérapeutiques](#)

#### **Les inhibiteurs de RAF en monothérapie**

Alors que les inhibiteurs de RAF de deuxième génération comme le vemurafenib ou le dabrafenib ont démontré leur activité anti-tumorale dans les mélanomes de stade avancé avec des taux de réponse d'environ 50 % en monothérapie, leur utilisation dans les CCRm BRAF<sup>V600E</sup> n'a pas démontré d'efficacité (taux de réponse inférieurs à 10 %) [45, 46] (tableau 2). Des travaux ont montré que cette résistance aux inhibiteurs de RAF pouvait être liée à l'activation de voies de signalisation intracellulaire alternatives comme la voie PI3K/AKT ou à une réactivation de la voie RAS/MAPK ou de la voie EGFR via une boucle de rétrocontrôle. C'est pourquoi d'autres combinaisons ont été évaluées dans des phases précoces avec des résultats tout à fait prometteurs en termes de cytotoxicité et de réduction tumorale que ce soit avec des doubles ou triples combinaisons d'un inhibiteur de RAF avec un inhibiteur de MEK, de PI3K/AKT ou un anti-EGFR [42, 47-55] (tableau 2).

### **Inhibiteurs de RAF en combinaison : double inhibition**

La combinaison d'un inhibiteur de RAF et d'un inhibiteur de MEK (le dabrafenib et le trametinib) a permis d'obtenir un taux de réponse tumorale de 12 % et une stabilité de la maladie chez 56 % des 43 patients traités dans un essai de phase I/II [48] (tableau 2). Dans cette étude, une diminution du taux de phosphorylation de ERK était objectivée sur les neuf biopsies de patients ayant accepté un prélèvement tumoral en cours de traitement par rapport au taux observé sur les prélèvements initiaux. Des résultats similaires ont été rapportés en combinant un inhibiteur de RAF et un anticorps monoclonal anti-EGFR en termes d'efficacité malgré une toxicité cutanée significative [50] (tableau 2).

Hong et al. ont rapporté une SSP de 7,7 mois et un taux de réponse de 35 % chez des patients traités par une double inhibition (anti-RAF/anti-EGFR) en association à une chimiothérapie (vemurafenib, cetuximab et irinotecan) et qui avaient été prétraités par irinotecan pour 74 % et par cetuximab pour 42 % d'entre eux [49]. Les principales toxicités de grade 3-4 étaient digestives (diarrhée 32 %). Ces résultats ont justifié la réalisation d'une phase II randomisée évaluant l'intérêt du vemurafenib en association à l'irinotecan et au cetuximab (VIC) chez des patients prétraités par une ou deux lignes thérapeutiques. L'objectif principal était la SSP et il y avait une stratification sur l'exposition antérieure à l'irinotecan. Un *cross over* était autorisé pour les patients traités par irinotecan+cetuximab. Les résultats d'efficacité étaient en faveur de l'association VIC avec une médiane de SSP de 4,3 mois vs 2,0 mois pour les patients traités par irinotecan+cetuximab (HR 0,48 ;  $p=0,001$ ). Les principales toxicités de grade 3-4 étaient la neutropénie (28 %), l'anémie (13 %) et les nausées (15 %) [51].

### **Inhibiteur de RAF en combinaison : triple inhibition**

Afin de bloquer la réactivation de la voie de signalisation RAS/MAPK ou l'activation de la voie PI3K/AKT, l'association d'un inhibiteur de RAF, de MEK et d'EGFR (dabrafenib, trametinib et

panitumumab) ou la triple inhibition de RAF, EGFR et PI3K (encorafenib, cetuximab et alpelisib) ont respectivement été évaluées [47, 52] (tableau 2).

Récemment les résultats de l'étude de phase III internationale BEACON ont été communiqués et publiés [42]. Six cent soixante-cinq patients avec un CCRm muté *BRAF*<sup>V600E</sup> prétraités par une ou deux lignes thérapeutiques et naïfs d'anti-EGFR étaient randomisés en trois groupes et recevaient soit une triple inhibition par encorafenib 300 mg/j (inhibiteur de RAF), binimetinib 45 mg x 2/j (inhibiteur de MEK) et cetuximab 400 mg puis 250 mg/semaine (anti-EGFR), soit une double inhibition RAF et EGFR (encorafenib + cetuximab) soit un traitement par irinotecan à 180 mg/m<sup>2</sup> (ou FOLFIRI) associé au cetuximab (bras contrôle). Les facteurs de stratification étaient le statut ECOG 0 ou 1, la pré-exposition à l'irinotecan et la formulation US ou Europe du cetuximab. Il n'y avait pas de *cross-over* possible pour les patients traités dans le bras contrôle. L'objectif principal était la SG et le taux de réponse objective du groupe de patients traités par la triple inhibition par rapport au bras contrôle. Un des objectifs secondaires était de comparer l'efficacité en termes de SG de la double inhibition par rapport au bras contrôle. Après une phase de « *safety lead-in* » prometteuse sur les 30 premiers patients traités par la triple inhibition (taux de réponse objective de 48 %, dont trois réponses complètes, SSP et SG médianes de huit mois et quinze mois) [53], les résultats de l'étude BEACON, après un suivi médian de 7,8 mois, ont montré une SG médiane significativement améliorée chez les patients traités par la triple inhibition par rapport à ceux du bras contrôle [42] (figure 3). La SG médiane des patients traités par double inhibition était également améliorée par rapport à ceux du bras contrôle (figure 3). Les résultats en termes de taux de réponse étaient, là aussi, en faveur de la triple inhibition (26 % dans la population globale et 34 % chez les patients prétraités par une seule ligne thérapeutique vs 2 % dans le bras contrôle;  $p < 0,0001$ ), avec un taux de réponse objective de 20 % chez les patients traités par la double inhibition.

Une mise à jour des données de SG a été communiquée à l'ASCO GI 2020 et confirme l'efficacité de la triple et de la double inhibition par rapport au bras contrôle (9,3 mois vs 9,3 mois et 5,9 mois) après un suivi médian de 12,8 mois [56]. Pour la SSP, les résultats étaient en faveur des bras expérimentaux (médiane: 4,3 mois vs 4,2 mois et 1,5 mois respectivement). Des toxicités de grade 3-4 étaient respectivement observées chez 58 %, 50 % et 61 % des patients traités par triple, double inhibition et par irinotecan + cetuximab. Ces toxicités étaient principalement digestives, sans différence en termes de décès toxiques (tableau 3). La qualité de vie n'était pas altérée sur les quatre échelles d'évaluation utilisées dans cette étude [56].

Au total, l'étude BEACON démontre une efficacité sur la SG, le taux de réponse objective et la SSP de la trithérapie par encorafenib, binimetinib et cetuximab et de la bithérapie par encorafenib et cetuximab par rapport à la chimiothérapie standard à base d'irinotecan + cetuximab chez les patients avec CCRm *BRAF*<sup>V600E</sup> prétraités par une ou deux lignes. L'actualisation des résultats de

SG dans cette étude, ne montrant pas de différence significative entre triple et double inhibition, en termes de taux de réponse, SSP et SG et une meilleure tolérance pour le doublet, fait de l'association encorafenib-cetuximab un véritable standard de deuxième ligne ou plus dans cette population de mauvais pronostic [56]. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) est attendue dans cette indication. La triple inhibition (encorafenib, binimetinib et cetuximab) dès la première ligne pour des patients avec CCRm a fait, quant à elle, l'objet d'une étude de phase II multicentrique monobras internationale dont les inclusions sont terminées et les résultats en attente (ANCHOR, NCT03693170).

### Place de la chirurgie des métastases en cas de mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>

Dans toutes les séries chirurgicales de métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR) opérées, le taux de mutation de *BRAF* est faible et varie de 1 à 9 % [57-61], suggérant que les MHCR *BRAF* mutées sont moins souvent réséquées ou moins souvent résécables. Dans toutes ces séries chirurgicales le type de mutation de *BRAF* (V600E ou nonV600E) n'est pas précisé. Les caractéristiques des MHCR *BRAF* mutés au diagnostic sont plutôt en faveur d'une non-résécabilité initiale que d'une absence de résection. En effet, au diagnostic, les MHCR *BRAF*<sup>V600E</sup> sont le plus souvent synchrones, multiples, de distribution bilobaire, associées à un cancer primitif localement évolué (T4, N+) et à la présence de lésions extra-hépatiques, en particulier péritonéales, rendant difficiles leur résection [12,57-60]. Ce faible taux de résécabilité rend compte du fait que, pendant longtemps, de part un manque de données, le pronostic des MHCR *BRAF* muté résécables n'était pas connu et que le bénéfice d'une résection chirurgicale restait controversé. Certains auteurs considéraient qu'en cas de MHCR *BRAF* mutées résécables, la chirurgie n'était probablement pas le meilleur traitement et qu'une alternative moins morbide et moins coûteuse devait être développée [62-64]. À l'inverse d'autres considéraient que la chirurgie restait la meilleure stratégie chez des patients sélectionnés [65, 66]. Néanmoins, aucune conclusion ne pouvait être réellement formulée à partir de séries ayant inclus un si faible nombre de patients.

Depuis deux ans, trois nouvelles séries multicentriques [57,58,67] ayant inclus un plus grand nombre de patients ont permis d'avoir une meilleure idée de la place de la chirurgie en cas de MHCR *BRAF* muté résécables (tableau 4). Une première étude multicentrique transatlantique a inclus 849 patients opérés de MHCR en seize ans dans sept centres [58]. Parmi eux, 326 avaient des MHCR *KRAS* mutées et seulement 43 des MHCR *BRAF* muté (39 V600E et 4 non V600E). Avec un suivi de 28 mois, la SG médiane était de 26 mois en cas de mutation de *BRAF*, 40 mois en cas de mutation de *KRAS* et 60 mois en l'absence de mutation ( $p = 0,008$ ). En analyse multivariée, une mutation *BRAF*<sup>V600E</sup> était un facteur pronostique majeur (HR, 2,76; 95%CI, 1,74-4,37;  $p < 0,001$ ) et un facteur de risque indépendant de récurrence (HR, 1,62; 95%CI, 1,07-2,47;  $p = 0,02$ ). Dans une deuxième étude oligocentrique franco-américaine [57], 35 patients opérés de MHCR

*BRAF* mutées (type non précisé) en quinze ans dans trois centres ont été comparés à 1 462 patients opérés dans le même temps de MHCR *BRAF* non muté. Avec un suivi médian de 57 mois, la SG à trois ans était de 51 % en cas de mutation de *BRAF* et de 80 % en son absence ( $p = 0,05$ ). De même la survie sans récurrence à trois ans était significativement plus courte en cas de mutation de *BRAF* (14 vs 47 %,  $p < 0,01$ ) (tableau 4). Ce résultat était confirmé dans une étude cas-témoins où les 35 patients avec MHCR *BRAF* muté étaient appariés à 35 patients avec MHCR *BRAF* non muté sur le stade N+ du cancer primitif, le caractère synchrone ou métachrone des MHCR, le nombre de MHCR (unique ou multiple), la taille de la plus grande MHCR ( $\leq 5$  ou  $> 5$  cm), le taux d'ACE préopératoire et la nécessité de réaliser une hépatectomie majeure. La conclusion de ces deux premières études [57,58] était que le pronostic après résection de MHCR *BRAF* muté était mauvais avec de nombreuses récurrences précoces, si bien qu'il était nécessaire de progresser dans la sélection du peu de patients pouvant réellement bénéficier de la chirurgie. Cependant dans ces deux études, les patients avec des MHCR *BRAF* mutées n'étaient pas comparables aux patients avec des MHCR *BRAF* sauvages. En effet les patients avec MHCR *BRAF* muté étaient plus âgés, avaient plus souvent un cancer primitif localement évolué (T4, N+), des MHCR synchrones et multiples et de la maladie extra-hépatique. Tous ces facteurs pronostiques reconnus ont pu considérablement fausser l'interprétation des résultats et il était difficile de conclure sur le réel impact de la mutation *BRAF* sur les résultats oncologiques à long terme. De plus un autre facteur pronostique majeur n'était pas connu, à savoir le statut MSI/dMMR, pourtant fréquent (20 %) en cas de mutation *BRAF*<sup>V600E</sup>.

Une troisième étude française multicentrique inter-groupe (FRENCH, AGE0, ACHBT) a permis l'inclusion en cinq ans de 66 patients opérés de MHCR *BRAF* muté sans lésion extra-hépatique [67] (tableau 4). Parmi ces 66 patients, onze (17 %) avaient une mutation *BRAF*<sup>nonV600E</sup> et seize (24 %) avaient un statut MSI. Ces 66 patients avec MH *BRAF* muté étaient appariés selon la résécabilité initiale, le caractère synchrone ou métachrone, la distribution uni ou bi-lobaire et le nombre de MHCR à 183 patients opérés de MHCR *BRAF* non muté durant la même période. Avec un suivi de 29 mois, la survie sans récurrence à trois ans était de 19 % en cas de MHCR *BRAF* muté et de 27 % en cas de MHCR *BRAF* non muté ( $p=0,43$ ). En revanche la SG à trois ans était moins bonne en cas de MHCR *BRAF* muté qu'en cas de MHCR non mutés (54 % vers 83 %,  $p=0,004$ ). Cette moins bonne survie globale s'expliquait essentiellement par une SG médiane après progression nettement diminuée en cas de mutation de *BRAF* (23 mois vs 44 mois) avec des récurrences multisites rarement accessibles à une prise en charge à visée curative. En analyse multivariée, la présence d'une mutation de *BRAF*, quel que soit le type, n'était pas un facteur de risque de récurrence (HR =1,16 ;  $p=0,547$ ) mais un facteur de mauvais pronostic indépendant (HR = 2,21 ;  $p=0,041$ ). En analyse multivariée, dans le sous-groupe des 66 patients avec mutation de *BRAF*, le statut MSI était un facteur de bon pronostic (HR: 0,254 ;  $p=0,005$ ). En

raison du faible nombre de patients avec une mutation  $BRAF^{\text{nonV600E}}$ , il n'a pas été possible d'étudier spécifiquement le pronostic de ce sous-groupe de patients.

En conclusion, Les MHCR *BRAF* mutées sont souvent synchrones et rarement résécables. Néanmoins en cas de MHCR résécables, une mutation *BRAF* ne doit pas être considérée comme une contre-indication à la chirurgie dans la mesure où elle n'est pas un facteur de risque de récurrence et qu'une survie prolongée peut être observée en particulier en cas de MHCR de phénotype MSI et facilement résécables. Comme en situation non métastatique, en cas de récurrence, le pronostic est nettement moins bon et le traitement le plus souvent palliatif. Ceci justifiera le développement dans le futur de stratégie péri-opératoire plus agressive pour prévenir le risque de récurrence chez ces patients.

### Prise en charge des cancers coliques localisés avec mutation de $BRAF^{\text{V600E}}$

L'analyse de plusieurs essais de phase III a permis de mieux comprendre le rôle pronostique de la mutation  $BRAF^{\text{V600E}}$  chez les patients avec un cancer du côlon de stade III. L'importance pronostique des mutations de *RAS* et  $BRAF^{\text{V600E}}$  est maintenant établie pour les stades III en cas de tumeur MSS [68, 69]. Dans l'étude PETACC8, quand la tumeur était MSS, la mutation  $BRAF^{\text{V600E}}$  était associée en analyse multivariée, à une survie sans maladie (SSM) et à une SG médiane plus courte (HR pour SSM = 1,74 IC95 %: 1,14-1,69;  $p=0,01$  ; HR pour SG = 1,84 ; IC95 %: 1,01-3,36;  $p=0,046$ ) alors qu'en cas de statut MSI la mutation  $BRAF^{\text{V600E}}$  était associée, en analyse multivariée à une survie plus longue (HR pour SSM = 0,23; IC95 %: 0,06-0,92;  $p=0,04$  ; HR pour SG = 0,19 ; IC95 %: 0,03-1,24;  $p=0,08$ ) [69]. En cas de rechute métastatique après traitement adjuvant, la mutation  $BRAF^{\text{V600E}}$  est un facteur de mauvais pronostic de SG à la rechute, que la tumeur soit MSS ou MSI [19]. Les futurs essais adjuvants devront être stratifiés sur la présence d'une mutation  $BRAF^{\text{V600E}}$  et sur le statut MSI et l'intérêt de leur utilisation pour sélectionner des traitements devra être étudié.

L'étude MOSAIC (LV5FU2 vs FOLFOX4), a rapporté chez les patients ayant une tumeur avec une mutation  $BRAF^{\text{V600E}}$  muté un bénéfice en faveur de l'oxaliplatine pour les patients avec cancer du côlon de stade III (HR pour la SSM = 0,50; IC95 %: 0,25 -1,00; HR pour la SG = 0,66; IC95 %: 0,31 -1,42) [70].

En 2019, il n'y a pas d'intérêt dans la pratique quotidienne, à connaître le statut mutationnel de  $BRAF^{\text{V600E}}$  pour décider d'un traitement adjuvant. En cas de récurrence de la maladie pour laquelle un traitement par thérapie ciblée devra être discuté, la conservation de l'ADN tumoral au sein des plateformes permettra la détermination du statut des mutations *RAS*, *BRAF* et le phénotype MSI dans un délai court. Les statuts  $BRAF^{\text{V600E}}$  et MMR seront nécessaires en cas de rechute car ils apportent des informations pronostiques mais aussi parce qu'ils permettent de sélectionner les patients pour des essais thérapeutiques dédiés à ces formes rares.

## Relation entre mutation de BRAF<sup>V600E</sup> et statut MSI et place de l'immunothérapie

Biologiquement, la mutation BRAF<sup>V600E</sup> est associée au phénotype hyperméthylateur CIMP qui peut également induire une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* conduisant au phénotype MSI [71]. Ainsi, ces deux entités biologiques, mutation de BRAF<sup>V600E</sup> et statut MSI/dMMR, s'entremêlent et constituent le sous-type CMS1 de la classification moléculaire des CCR [72]. Alors que la déficience MMR peut être d'origine constitutionnelle (syndrome de Lynch) ou sporadique, la présence de la mutation tumorale BRAF<sup>V600E</sup> signe l'origine sporadique des CCR MSI/dMMR de manière quasiment certaine [73]. Dans le cadre des cancers coliques localisés, 20 à 46 % des tumeurs BRAF<sup>V600E</sup> sont MSI/dMMR, et inversement 24 à 35 % des cas MSI/dMMR sont mutés BRAF<sup>V600E</sup>. En situation métastatique, l'analyse conjointe des essais CAIRO, CAIRO2, COIN et FOCUS rapporte 21 % de tumeurs MSI/dMMR au sein de la population BRAF<sup>V600E</sup> et 35 % de cas BRAF<sup>V600E</sup> pour les patients avec un CCR MSI/dMMR [18]. Le potentiel impact pronostique du statut MSI/dMMR au sein des CCR BRAF<sup>V600E</sup> n'est pas clairement démontré [18,74] et les données de la base ACCENT déjà évoquée plus haut suggèrent un pronostic défavorable des CCR mutés BRAF<sup>V600E</sup>, quel que soit le statut MSI [19].

La prise en charge thérapeutique des CCR MSI/dMMR a été transformée par le développement de l'immunothérapie et notamment des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ou *immune checkpoints inhibitors* (ICI), avec des taux de réponse objective de l'ordre de 30-60 % avec les anticorps anti-PD1 (*programmed cell death 1*) ± anti CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) et des taux de survie globale à 1 an avoisinant 70 % et 85 % chez des patients avec un CCR en deuxième ligne de traitement ou plus [75-79]. Il est important de noter que les ICI semblent efficaces quel que soit le statut mutationnel de BRAF<sup>V600E</sup> ou RAS [75, 77-79]. Dans l'essai CheckMate-142 évaluant le nivolumab chez des patients avec CCR MSI/dMMR ayant préalablement reçu au minimum une ligne de chimiothérapie conventionnelle, le taux de réponse objective était de 25 % dans la population BRAF<sup>V600E</sup> muté (n = 12), avec 75 % des patients contrôlés pendant au moins trois mois [78]. Dans une autre cohorte de l'essai CheckMate-142 évaluant la combinaison nivolumab + ipilimumab chez des patients ayant préalablement reçu au minimum une ligne de chimiothérapie conventionnelle, le taux de réponse objective était de 55 % dans la population BRAF<sup>V600E</sup> (n = 29) avec 79 % de contrôle de la maladie d'au moins trois mois (n=23/29) [77]. De même, dans l'étude KEYNOTE-164, avec le pembrolizumab en monothérapie, le taux de réponse chez les BRAF<sup>V600E</sup> mutés était de 55 % dans la cohorte traitée en deuxième ligne ou plus (n = 9) et de 20 % dans la cohorte traitée en première ligne ou plus (n = 5) [75]. Le cas d'une réponse complète histologique d'un patient avec CCR BRAF<sup>V600E</sup> et MSI/dMMR réfractaire aux traitements standard et traité par pembrolizumab a été rapporté dans la littérature [79].



Ainsi, les ICI représentent une option thérapeutique majeure chez les patients avec un CCRm *BRAF<sup>V600E</sup>* muté et MSI/dMMR, soit environ un cinquième de la population des CCRm *BRAF<sup>V600E</sup>* muté. Aucune AMM n'existe actuellement en Europe concernant les ICI pour les patients avec CCRm MSI/dMMR incluant les patients *BRAF<sup>V600E</sup>*. La France et l'Europe en général, sont dans une situation très singulière, avec AMM suspendues aux résultats d'études de phase III malgré une activité clinique majeure des ICI chez ces patients. La structuration de la recherche clinique en France permet de pallier en partie à cette absence d'AMM par la mise en place d'essais cliniques d'immunothérapie dédiés à ces patients avec CCRm MSI/dMMR et *BRAF<sup>V600E</sup>* en situation d'échec de chimiothérapie, en attendant une AMM devenant nécessaire et urgente .

## Conclusion

Les CCR mutés *BRAF<sup>V600E</sup>* représentent environ huit pour cent de l'ensemble des CCR. Ils ont des caractéristiques histo-pathologiques particulières car ils sont préférentiellement localisés dans le côlon droit, peu différenciés et mucineux, ils touchent une population volontiers âgée et féminine et sont associés plus souvent à une évolution métastatique ganglionnaire et péritonéale. La présence d'une mutation de *BRAF<sup>V600E</sup>* est également associée à un statut MSI d'origine sporadique dans 20 à 40 % des cas. Les CCR mutés *BRAF<sup>V600E</sup>* ont surtout un mauvais pronostic, que ce soit au stade localisé ou métastatique.

En situation localisée, la présence d'une mutation *BRAF<sup>V600E</sup>* n'implique aucune modification du traitement adjuvant et ne doit pas être recherchée de manière systématique. En revanche, Il est important d'identifier rapidement la présence de cette mutation dès le stade métastatique compte tenu des implications thérapeutiques que cela comporte. La recherche se fait à partir d'un échantillon tumoral via les plateformes de génétique somatique mais peut se faire également désormais par de nouvelles technologies de PCR automatisées, non remboursées, permettant néanmoins un résultat très rapide. La recherche sur biopsie liquide à partir d'ADNtc semble prometteuse mais reste globalement du domaine de la recherche.

En première ligne métastatique, le premier réflexe doit être la recherche systématique d'un phénotype MSI, compte tenu de sa fréquente association avec la présence d'une mutation de *BRAF*, afin de privilégier une immunothérapie par ICI démontrés très efficaces dans les CCRm MSI, quel que soit le statut de *BRAF*. En l'absence de phénotype MSI, une trichimiothérapie (par FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX) associée au bevacizumab

est une option à privilégier chez les patients en bon état général mais l'association à un anti-EGFR peut se discuter également, notamment quand l'objectif est l'obtention d'une réponse tumorale maximale. Parallèlement, la résection chirurgicale doit être systématiquement discutée en cas de métastases hépatiques résécables car la présence d'une mutation de *BRAF*<sup>V600E</sup> n'est pas un facteur de risque de récurrence et qu'une survie prolongée peut être observée après chirurgie.

En deuxième ou troisième ligne, le triplet encorafenib, binimetinib et cetuximab, ainsi que le doublet encorafenib et cetuximab sont supérieurs à l'association irinotécan plus cetuximab en termes de réponse, de survie sans progression, de survie globale et de qualité de vie (étude de phase III BEACON) et représentent un nouveau standard thérapeutique. Leur utilisation en première ligne est à l'étude.

## Références

1. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol* 2015; 26: 2092-2097.
2. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, Schrock AB, Rankin A et al. (Non-V600) BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2624-2630.
3. Raman M, Chen W, Cobb MH. Differential regulation and properties of MAPKs. *Oncogene* 2007; 26: 3100-3112.
4. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003; 33: 19-20.
5. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954.
6. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002; 418: 934.
7. Lievre A, Artru P, Guiu M, Laurent-Puig P, Merlin JL et al. The KRAS mutation detection within the initial management of patients with metastatic colorectal cancer: a status report in France in 2011. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2126-2133.
8. Lievre A, Merlin JL, Sabourin JC, Artru P, Tong S et al. RAS mutation testing in patients with metastatic colorectal cancer in French clinical practice: A status report in 2014. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 507-512.
9. Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, Mollevi C, Lopez-Crapez E et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med* 2014; 20: 430-435.
10. Thierry AR, El Messaoudi S, Mollevi C, Raoul JL, Guimbaud R et al. Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment. *Ann Oncol* 2017; 28: 2149-2159.
11. Mas L, Bachet JB, Taly V, Bouche O, Taieb J et al. BRAF Mutation Status in Circulating Tumor DNA from Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Extended Mutation Analysis from the AGE0 RASANC Study. *Cancers (Basel)* 2019; 11.

12. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 4623-4632.
13. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-1034.
14. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 465-472.
15. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 98-99.
16. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-2019.
17. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 2392-2401.
18. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP 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: 5322-5330.
19. Taieb J, Shi Q, Pederson L, Alberts S, Wolmark N et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. *Ann Oncol* 2019; 30: 1466-1471.
20. Phelip JM, Tougeron D, Leonard D, Benhaim L, Desolneux G et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1357-1363.
21. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 845-852.
22. Loupakis F, Cremolini C, Lonardi S, Tomasello G, Ronzoni M et al. Subgroup analyses in RAS mutant, BRAF mutant and all-wt mCRC pts treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) or FOLFIRI plus bev in the TRIBE study. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 3519).
23. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-1618.
24. Cremolini C, Loupakis F, Masi G, Lonardi S, Granetto C et al. FOLFOXIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a propensity score-adjusted analysis from two randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2016; 27: 843-849.
25. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschutz A 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). *J Clin Oncol* 2019; 37: 3401-3411.
26. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-1422.
27. Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, Garrett C, Agarwal S et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 164-171.
28. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5931-5937.
29. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 981-989.

30. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2675-2682.
31. Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, Lacle MM, Willems SM et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol* 2017; 28: 2128-2134.
32. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5705-5712.
33. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 715-721.
34. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1466-1475.
35. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103-2114.
36. Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy +/- cetuximab. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4104-4113.
37. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer* 2017; 79: 50-60.
38. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755-1762.
39. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 587-594.
40. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1888-1894.
41. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53: 852-864.
42. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 1632-1643.
43. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, Richman SD, Elliott F et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2017; 28: 562-568.
44. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 749-759.
45. Gomez-Roca CA DJ, Robert C, Hidalgo M, von Moos R, Arance A. Encorafenib (LGX818), an oral BRAF inhibitor, in patients (pts) with BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC): results of dose expansion in an open-label, phase 1 study *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv182-iv183.
46. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4032-4038.

47. Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2018; 8: 428-443.
48. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4023-4031.
49. Hong DS, Morris VK, El Osta B, Sorokin AV, Janku F et al. Phase IB Study of Vemurafenib in Combination with Irinotecan and Cetuximab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer with BRAFV600E Mutation. *Cancer Discov* 2016; 6: 1352-1365.
50. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015; 373: 726-736.
51. Kopetz S MS, Lenz HJ, Magliocco AM, Atreya CE, Diaz LA, Allegra CJ. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol* 2017; 15 (Suppl): 3505.
52. Tabernero J VGR, Guren TK, Yaeger RD, Spreafico A, Faris JE. Phase 2 results : encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFMCR). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): 3544.
53. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1460-1469.
54. van Geel R, Tabernero J, Elez E, Bendell JC, Spreafico A et al. A Phase Ib Dose-Escalation Study of Encorafenib and Cetuximab with or without Alpelisib in Metastatic BRAF-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: 610-619.
55. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, Reidy DL, Kemeny N et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1313-1320.
56. Kopetz S GA, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan HS, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 2020; 4 (Suppl): 8.
57. Gagniere J, Dupre A, Gholami SS, Pezet D, Boerner T et al. Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients. *Ann Surg* 2020; 271: 147-154.
58. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Kim Y, Wagner D et al. Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *JAMA Surg* 2018; 153: e180996.
59. Lin Q, Ye Q, Zhu D, Wei Y, Ren L et al. Determinants of long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases. *PLoS One* 2014; 9: e105747.
60. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 2316-2324.
61. Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G, Bencardino K et al. Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: e153-e163.
62. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B et al. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 150-157.
63. Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N, Sasaki K, Angelou A et al. Prognostic Role of BRAF Mutations in Colorectal Cancer Liver Metastases. *Anticancer Res* 2016; 36: 4805-4811.

64. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer* 2015; 112: 1921-1928.
65. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Wagner D, Sasaki K et al. Prognostic Factors Change Over Time After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: A Multi-institutional, International Analysis of 1099 Patients. *Ann Surg* 2019; 269: 1129-1137.
66. Cremolini C, Casagrande M, Loupakis F, Aprile G, Bergamo F et al. Efficacy of FOLFOXIRI plus bevacizumab in liver-limited metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of clinical studies by Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Eur J Cancer* 2016.
67. Bachet JB, Moreno-Lopez N, Vigano L, Marchese U, Gelli M 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.
68. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouche O et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
69. Taieb J, Zaanani A, Le Malicot K, Julie C, Blons H et al. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol* 2016; 2: 643-653.
70. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4176-4187.
71. Cohen R, Cervera P, Svrcek M, Pellat A, Dreyer C et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: What Is the Optimal Strategy for Treatment? *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 9.
72. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reynies A, Schlicker A et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350-1356.
73. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38: 787-793.
74. de la Fouchardiere C, Cohen R, Malka D, Guimbaud R, Bourien H 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-e1340.
75. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020; 38: 11-19.
76. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520.
77. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 773-779.
78. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182-1191.
79. Sehdev A, Cramer HM, Ibrahim AA, Younger AE, O'Neil BH. Pathological complete response with anti-PD-1 therapy in a patient with microsatellite instable high, BRAF mutant metastatic colon cancer: a case report and review of literature. *Discov Med* 2016; 21: 341-347.
80. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50: 57-63.

## Légendes des figures

**Figure 1: Rôle de BRAF et de la voie EGFR dans la carcinogenèse colorectale.**

ERK1: Extracellular signal-Related Kinase

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

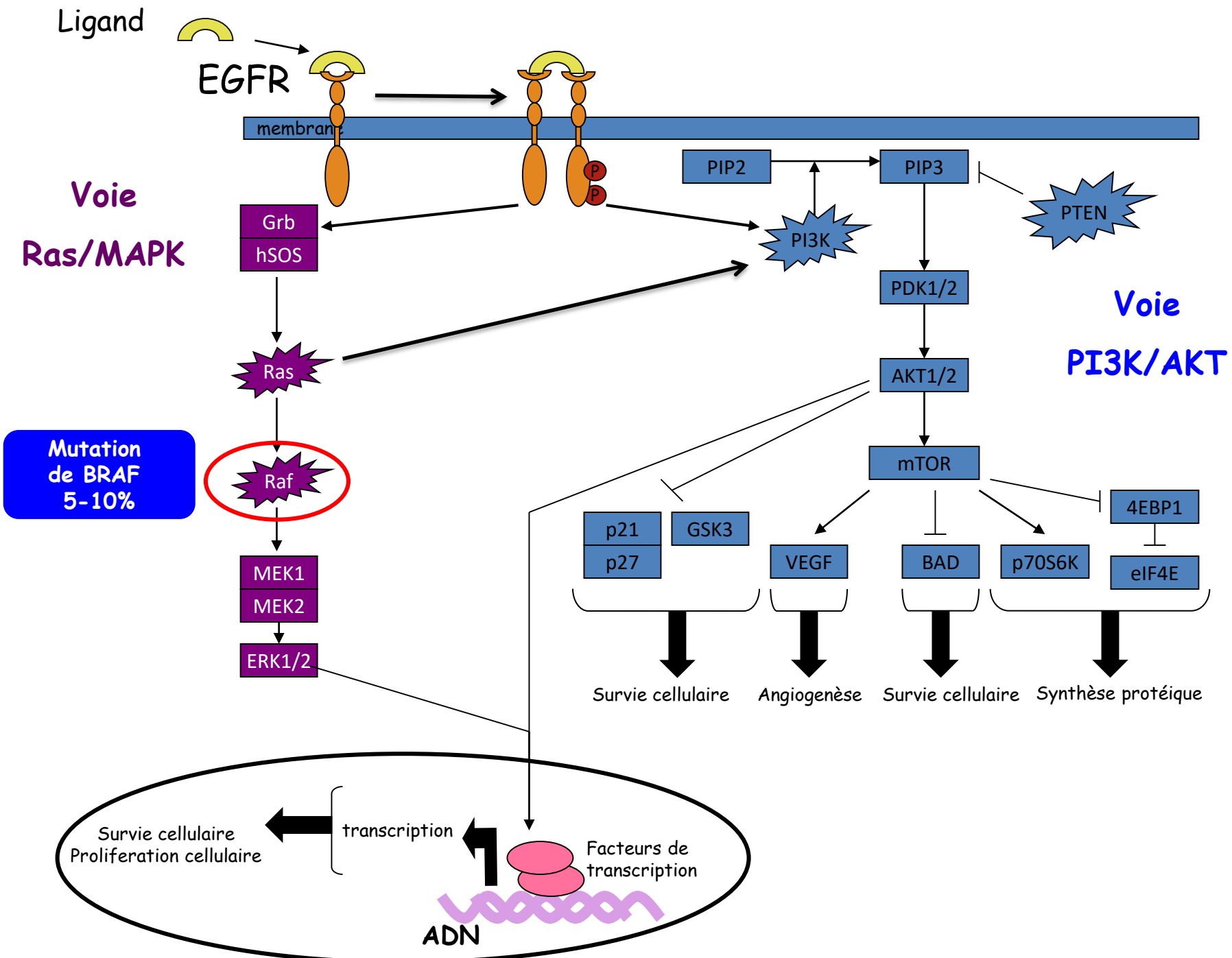
MEK: *MAPK-ERK-Kinase*

**Figure 2: Stratégie thérapeutique chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique avec mutation de  $BRAF^{V600E}$ , d'après [20, 26]**

CCRm: cancer colorectal métastatique

MSI: instabilité des microsatellites, MSS: stabilité des microsatellites

**Figure 3: Résultats de survie globale de l'essai BEACON [42]**





—————> Choix à privilégier  
- - - - -> Choix optionnel

CCRm BRAF Muté V600E, MSS\*

\*En cas de tumeur MSI, le choix s'orientera vers une immunothérapie (essai thérapeutique)

folfoxiri + bevacizumab\*\*  
Option : - folfox ou folfiri + bevacizumab  
- 5FU ou capecitabine + bevacizumab

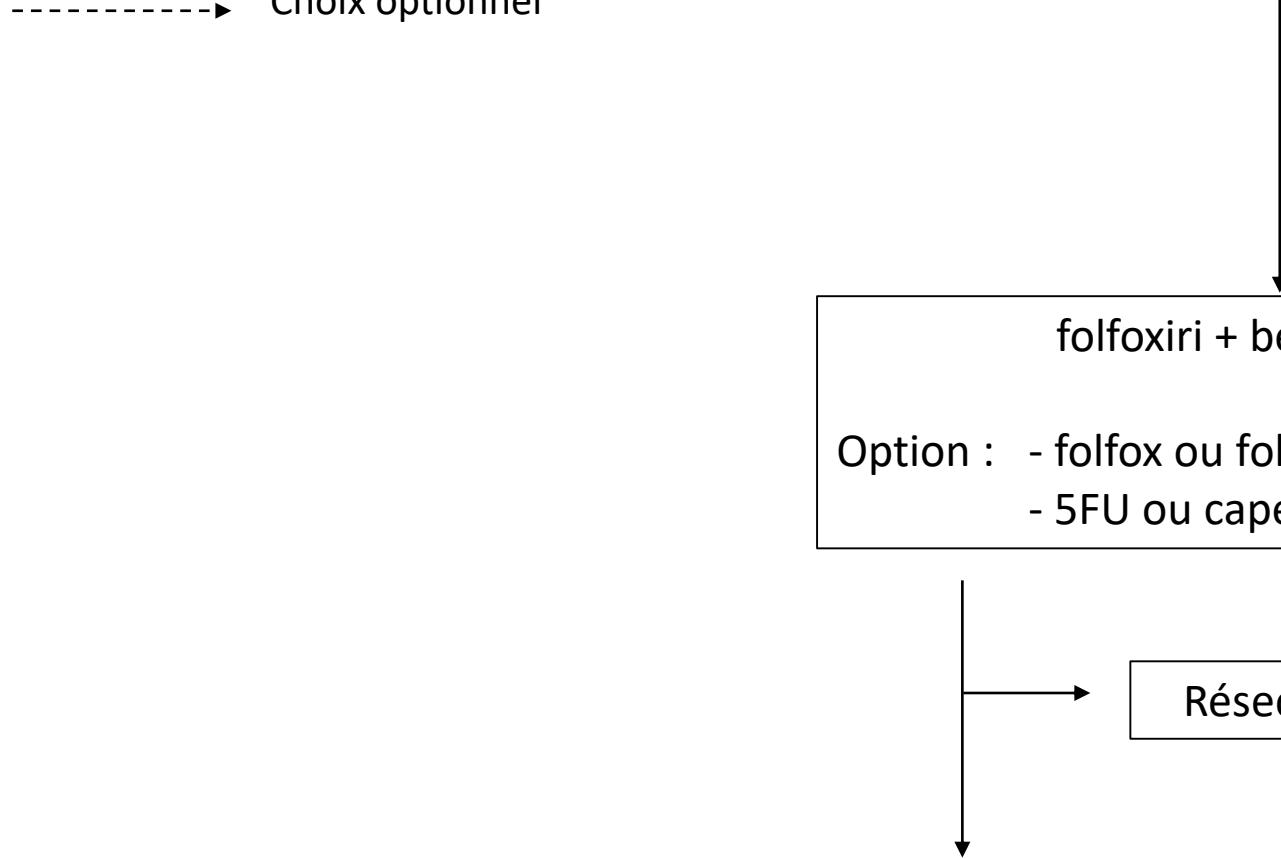
\*\* Le bevacizumab est la biothérapie à choisir en 1<sup>ère</sup> intention. Les antiEGFRs (cetuximab ou panitumumab) constituent un choix optionnel en cas de contre-indication aux antiangiogéniques

Résection

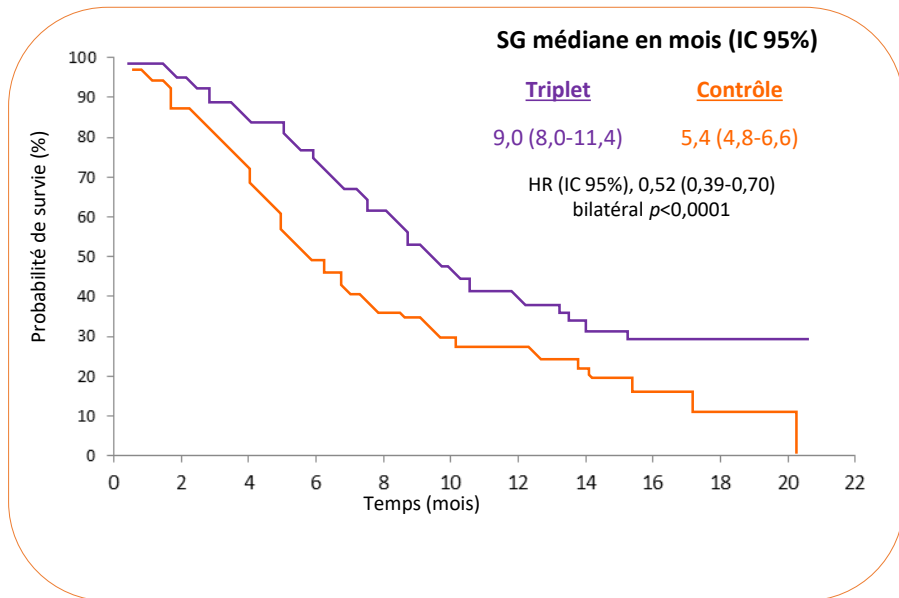
Encorafenib + Cetuximab +/- Binimetinib \*\*\*

\*\*\* Dès que les autorisations administratives seront obtenues

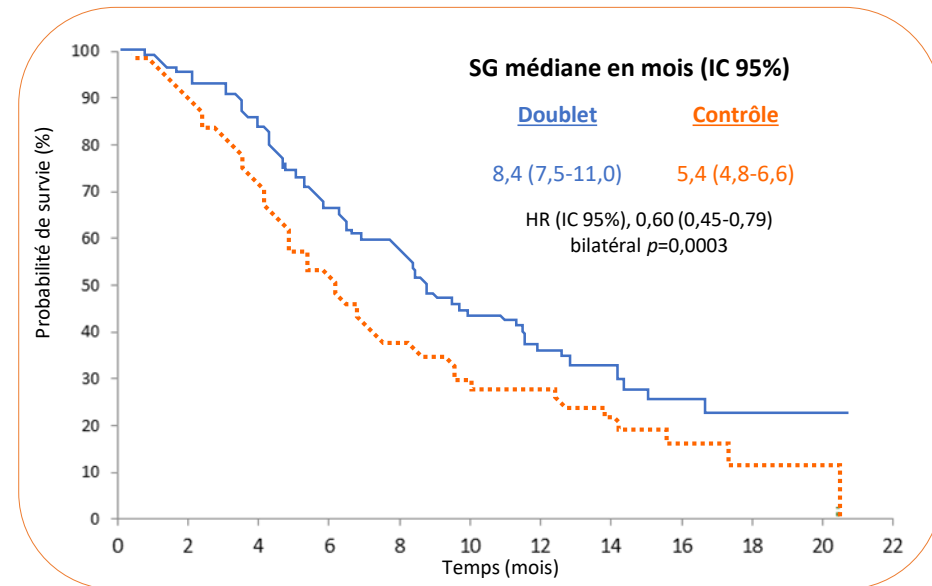
folfiri + aflibercept (si oxali en L1)  
Option : - folfiri + bevacizumab  
- Folfox + bevacizumab



Critère principal – Survie Globale :  
Triplet vs Contrôle (tous les patients randomisés)



Critère secondaire-Survie globale :  
Doublet vs Contrôle (tous les patients randomisés)



**Tableau 1 : Résultats des études ayant évalué l'association FOLFOXIRI-Bevacizumab chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique avec mutation V600E de BRAF**

Références	N pts BRAF <sup>V600E</sup>	Taux réponse (%)	SSPm (mois)	SGm (mois)
Masi et al. [21]	10	90	12,8	23,8
Loupakis et al. [80]	15	60	9,2	24,1
Loupakis et al. [23]	28	55	7,5	19,0

SSPm: survie sans progression médiane, SGm: survie globale médiane

**Tableau 2** : Principales études ayant évalué l'efficacité des inhibiteurs de RAF seuls ou en association

Molécule(s)	Phase	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Stabilité (%)	SSPm (mois)
<b>Inhibiteur de RAF en monothérapie</b>					
Vemurafenib [46]	II	21	5	33	2,1
Encorafenib [45]	I	18	0	67	4
<b>Inhibiteur de RAF+ Inhibiteur de MEK</b>					
Dabrafenib+trametinib [48]	I/II	43	12 (1 RC)	56	3,5
<b>Inhibiteur de RAF+ anti-EGFR</b>					
Vemurafenib+cetuximab [50]	I/II	27	23	62	3,7
Vemurafenib+panitumumab [55]	I/II	15	13	53	3,2
Encorafenib+cetuximab [54]	Ib	26	19 (1 RC)	58	3,7
Encorafenib+cetuximab [52]	II R	50	22		4,2
Encorafenib+cetuximab [42]	III	113	20 (6 RC)	54	4,2
<b>Inhibiteur de RAF+ anti-EGFR + chimiothérapie</b>					
Vemurafenib+cetuximab+irinotecan [49]	Ib	19	35	53	7,7
Vemurafenib+cetuximab+irinotecan [51]	II R	50	16	50	4,3
<b>Inhibiteur de RAF+ inhibiteur de MEK + anti-EGFR</b>					
Dabrafenib+trametinib+panitumumab [47]	I/II	91	21 (1 RC)	59	7,7
Encorafenib+binimetinib+cetuximab [53]	II	30	48 (3 RC)	45	8
Encorafenib+binimetinib+cetuximab [42]	III	111	26 (4 RC)	42	4,3
<b>Inhibiteur de RAF+ anti-EGFR+ inhibiteur de PI3k</b>					
Encorafenib +cetuximab + alpelisib [52]	II R	52	27		5,4

R: randomisée; RC: réponse complète; SSP: survie sans progression médiane

**Tableau 3** : Principales toxicités observées dans l'essai BEACON [42]

<b>Toxicités (%)</b>	<b>Trithérapie Encorafenib+binimetinib+cetuximab N=222</b>	<b>Bithérapie Encorafenib+cetuximab N=216</b>	<b>Contrôle Irinotecan/FOLFIRI+cetuximab n=193</b>
<b>Tous grades</b>	<b>98</b>	<b>98</b>	<b>97</b>
<b>Grade 3/4</b>	<b>58</b>	<b>50</b>	<b>61</b>
<b>Décès toxiques</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Grade ≥3</b>			
Diarrhée	10	2	10
Douleur abdominale	6	2	5
Nausée	5	<1	3
Vomissement	4	1	3
Embolie pulmonaire	4	1	4
Occlusion intestinale	3	4	3
Asthénie	3	3	5
Dermatite acnéiforme	2	<1	3
Infection urinaire	1	2	1
Iléus	2	1	2
Anomalie du taux d'Hémoglobine	11	4	4
Anomalie de la créatininémie	5	2	1

**Tableau 4 :** Principales études chirurgicales rapportant les résultats de la résection pour les métastases hépatiques de cancer colorectal avec mutation de BRAF.

Références	n BRAf muté vs BRAf non muté	MSI (%)	Type études	Lésions Extra-hépatique	Survie sans récurrence médiane	Survie globale	Survie après récurrence médiane
Yaeger et al. 2014 [60]	23 vs 218	-	Rétrospective	oui	7 vs 11 mois ( <i>ns</i> )	à 2 ans : 61 vs 86% ( <i>P=0,003</i> )	-
Tosi F et al. 2017 [61]	23 vs 978	-	Méta-analyse rétrospective	oui	5,7 vs 14 mois ( <i>P=0,02</i> )	médiane 8,2 vs 19,7 mois ( <i>P=0,001</i> )	-
Gagnière et al 2020 [57]	35 vs 1462	-	Rétrospective	oui	10 vs 22 mois ( <i>P&lt;0,001</i> )	médiane : 40 vs 81 mois ( <i>P&lt;0,001</i> )	-
Margonis et al. 2018 [58]	43 vs 480	-	Rétrospective	Oui	-	2 ans : 41 vs 80% ( <i>P=0,008</i> )	-
Bachet et al. 2019 [67]	66 vs 183	24	Rétrospective avec appariement	Non	10 vs 13 mois ( <i>ns</i> )	3ans : 54 vs 83% ( <i>P=0,004</i> )	23 vs 44 mois ( <i>P=0,05</i> )

MSI: instabilité microsatellite; ns: non significatif