

Oncologie

Evolution fulgurante dans le traitement du cancer colorectal

Thomas Winder, Bernhard C. Pestalozzi

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Introduction

L'évolution fulgurante (RASante en allemand) en vue d'un traitement individualisé du cancer colorectal (CCR) est basée sur l'identification de mutations génétiques qui entraînent une stimulation effrénée de la croissance: on parle de mutations oncogéniques. La compréhension croissante des interactions moléculaires complexes entraîne désormais également une évolution dans le traitement des patients oncologiques. Dans le cotexte du CCR, de rapides progrès ont pu être réalisés dans le domaine ces dernières années. La caractérisation moléculaire permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antinéoplasiques, sans élévation de la toxicité. Pour le clinicien, il est essentiel de différencier les marqueurs moléculaires pronostiques et prédictifs. Les marqueurs pronostiques décrivent l'évolution naturelle de la maladie, indépendamment d'un traitement spécifique. A l'inverse, les marqueurs prédictifs permettent l'identification des individus chez qui un certain traitement sera bénéfique ou non.



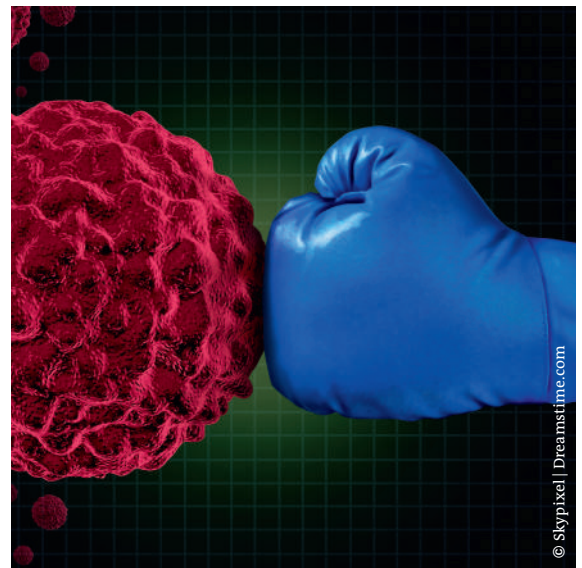
Bernhard C. Pestalozzi

La biologie des gènes RAS dans le cancer colorectal

La famille des RAS (*rat sarcoma*), composée des KRAS, NRAS et HRAS, adopte une fonction régulatrice pour un grand nombre de stimuli extracellulaires en tant que protéines se liant au GTP (guanosine triphosphate). La liaison des facteurs de croissance (*epidermal growth factor*, EGF), amphiréguline ou épériréguline) à l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) au niveau de la surface cellulaire permet l'activation d'un mécanisme intracellulaire (fig. 1). Sur le plan physiologique, le gène RAS passe d'un état de liaison à la guanosine diphosphate (GDP) (forme inactive) à un état de liaison à la guanosine triphosphate (GTP) (forme active). Cela permet d'activer ou de désactiver de manière ciblée certains processus cellulaires. Un RAS activé, lié à la GTP, interagit avec un réseau complexe de la voie de signalisation EGFR (en particulier BRAF et PK3CA) et régule ainsi les mécanismes cellulaires tels que la prolifération et la différenciation [1].



Thomas Winder



Les mutations RAS entraînent, indépendamment de la stimulation de l'EGFR par les facteurs de croissance, une activation durable de cette voie de signalisation. Etant donné que les anticorps anti-EGFR se lient uniquement à la partie extracellulaire de l'EGFR, ils sont inefficaces en cas de mutations RAS. En plus du CCR, les mutations RAS jouent un rôle essentiel dans de nombreuses autres maladies cancéreuses (tab. 1). Dans le CCR, la survenue de mutations au sein de l'oncogène KRAS est une des premières étapes sur la voie du développement du cancer. Ces mutations activatrices sur le bras court du chromosome 12 se manifestent chez env. 40% des adénomes et adénocarcinomes du gros intestin. En raison de l'importance des KRAS dans la voie de signalisation EGFR, et en tant qu'événement précoce dans le développement du CCR, les mutations KRAS ont été étudiées comme marqueur prédictif potentiel pour un traitement anti-EGFR.

L'importance des gènes RAS dans le cancer colorectal

Les déterminations des mutations KRAS ont d'abord servi à une extension du savoir académique. L'introduction des anticorps anti-EGFR monoclonaux (ce-

Tableau 1: Fréquences des mutations KRAS, NRAS et BRAF dans différentes entités tumorales, modifié d'après Schubbert et al. [1].

Entités tumorales	KRAS (%)	NRAS (%)	BRAF (%)
Cancer colorectal	40	3	14
Cancer du poumon	19	1	2
Mélanome	2	18	43
Leucémie	5	14	1
Cancer de l'ovaire	17	4	15
Cancer du pancréas	60	2	3
Cancer de la thyroïde	4	7	27
Cancer des voies biliaires	33	1	14

tuximab et panitumumab) donne à ces analyses du sens en termes de traitement oncologique. Comme il en ressort de façon consistante de plusieurs études rétrospectives et prospectives, une mutation du codon 12 ou 13 des KRAS exclut le traitement par anticorps anti-EGFR monoclonaux [2–4]. Il convient tout particulièrement de mentionner qu'en cas de mutation KRAS, les anticorps anti-EGFR sont non seulement inefficaces, mais peuvent même causer des dommages chez les patients. Cela a pu être démontré dans le cadre d'une étude de phase III (PRIME) avec FOLFFOX4 ± panitumumab chez des patients présentant un CCR métastaté [5].

Initialement, le centre d'attention était axé sur la mutation KRAS la plus fréquente (40%). Une mutation de la protéine NRAS est observée chez environ

5% des patients atteints d'un CCR. NRAS et KRAS possèdent une homologie de 90%. La présence d'une mutation NRAS exclut à la fois une mutation KRAS et une mutation BRAF. C'est en 2011 qu'une analyse rétrospective incluant environ 1000 patients présentant un CCR réfractaire à la chimiothérapie et ayant reçu un traitement à base de cetuximab a suscité un grand intérêt. Grâce à un test plus étendu des mutations (KRAS, NRAS, BRAF, PIC3CA) et ainsi à une sélection moléculaire des patients, une augmentation du taux de réponse a pu être observée, passant de 24,4 à 41,2% [6]. Au cours d'une étape suivante, une analyse étendue de tous les RAS (exons KRAS 2, 3, 4 et exons NRAS 2, 3, 4) a été réalisée au cours d'études cliniques. Cette analyse étendue de RAS a de nouveau montré que seuls les patients ne présentant aucune mutation RAS répondaient à un traitement par anticorps anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab). Une analyse des seuls KRAS n'est plus suffisante. L'analyse étendue de RAS a une fois de plus permis d'identifier les patients pour qui les anticorps anti-EGFR ne sont pas profitables voire peuvent entraîner des dommages. Par le biais de cette analyse étendue, une survie globale significativement améliorée (jusqu'à 10 mois) a été observée chez les patients avec un statut RAS non muté (type sauvage) [5, 7, 8]. Cette stratégie thérapeutique permet de mieux caractériser le collectif de patients, de réduire la toxicité et d'augmenter l'efficacité thérapeutique. Sur la base de ces résultats, l'autorisation des anticorps anti-EGFR a été limitée aux patients avec un statut RAS non muté, et le test RAS étendu (exons KRAS 2, 3, 4 et exons NRAS 2, 3, 4) a été introduit dans le quotidien clinique. Il faut espérer que cette évolution se poursuivra grâce à d'autres études cliniques basées sur les biomarqueurs.

La mutation BRAF, qui dans toutes les analyses récentes s'est révélée être un marqueur pronostique défavorable mais non décisif pour le choix d'un traitement anti-EGFR, est très prometteuse. La détermination de ce marqueur dans le quotidien clinique sera cependant très intéressante à l'avenir, car l'association d'inhibiteurs BRAF/MEK/EGFR s'est révélée effi-

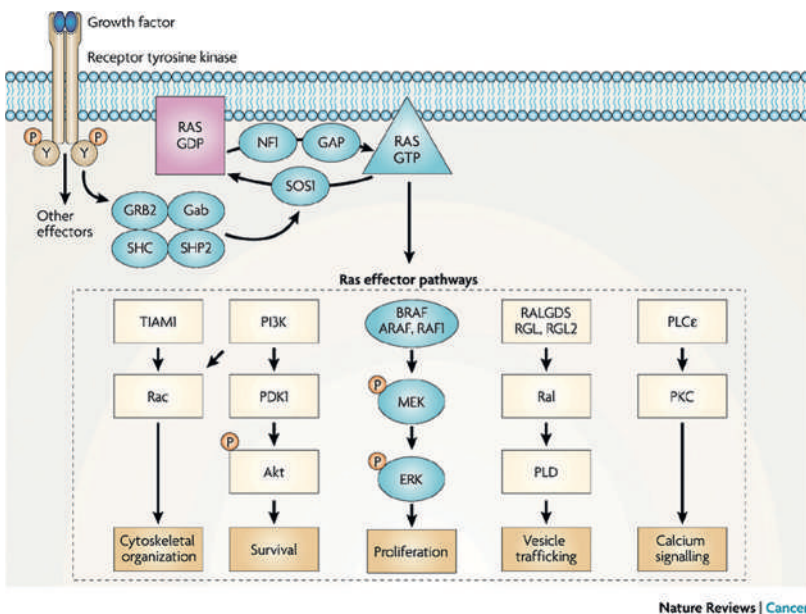


Figure 1: Voie de signalisation de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*), modifiée d'après Schubbert et al. [1].

Ce diagramme fait office de représentation schématisée de la voie de signalisation de l'EGFR. La présence d'une mutation RAS induit un signal de prolifération durable, indépendamment de la stimulation ou du blocage du récepteur. Étant donné que les anticorps anti-EGFR ne bloquent cependant que la partie extracellulaire du récepteur EGFR, ils sont inefficaces dans le cas de mutations RAS, qui sont intracellulaires.

Reproduction avec l'aimable autorisation de Macmillan Publishers Ltd: Nat Rev Cancer. 2007.

cace dans de précédentes études cliniques conduites chez des patients présentant des mutations BRAF. Il est toutefois nécessaire d'attendre encore les résultats d'études prospectives. Une étude publiée dernièrement a cependant montré, dans une analyse de sous-groupe, qu'un traitement intensifié par FOLFOXIRI + bévacizumab était bénéfique pour les patients présentant des mutations BRAF [9].

Développements futurs

Des données récentes indiquent que l'analyse des gènes KRAS, NRAS et BRAF ne nous permet d'entrevoir des mutations moléculaires cliniquement pertinentes que sur la partie émergée de l'iceberg. Une étude du *Cancer Genome Atlas Network*, publiée récemment, a livré une caractérisation moléculaire complète du CCR. Dans le cadre de cette étude, au cours de laquelle 276 échantillons tumoraux ont été caractérisés sur le plan moléculaire, plus de 94% des CCR présentaient une mutation dans un ou plusieurs des membres de la voie de signalisation WNT [10]. La voie de signalisation WNT joue, au même titre que les RAS, un rôle essentiel très précoce dans la transformation maligne du CCR. Il convient donc d'admettre que, dans les prochaines années, ce marqueur jusqu'ici négligé se verra accorder une grande importance.

Résumé

- Les mutations RAS induisent un signal de prolifération durable, indépendamment de la stimulation des récepteurs EGFR.
- Le recours aux anticorps anti-EGFR est uniquement réservé aux patients présentant un statut RAS non muté (type sauvage).
- Le RAS est également un oncogène essentiel pour d'autres entités tumorales.
- Une analyse des seuls KRAS n'est pas suffisante; l'analyse de tous les RAS (exons KRAS 2, 3, 4 et exons NRAS 2, 3, 4) se présente comme le nouveau standard clinique.
- Le test des mutations BRAF est lui aussi judicieux car une chimiothérapie intensifiée est bénéfique pour les patients présentant une mutation BRAF.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

- 1 Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:295-308.
- 2 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-1417.
- 3 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:663-671.
- 4 Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007;25:3230-3237.
- 5 Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023-1034.
- 6 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11:753-762.
- 7 Stintzing S, Modest D, Fischer von Weikersthal L, et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. In *ESMO*. 2014.
- 8 Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2240-2247.
- 9 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1609-1618.
- 10 Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487:330-337.

Correspondance:
Dr Thomas Winder, PhD
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
Thomas.winder[at]usz.ch