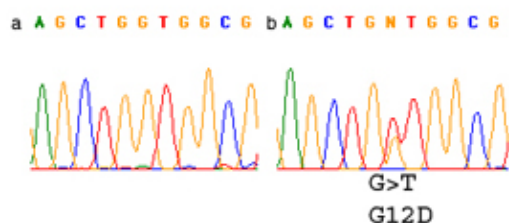


## Les mutations de KRAS : facteur pronostique et prédictif de réponse au cetuximab dans les cancers colorectaux métastatiques

Astrid Lièvre, Pierre Laurent-Puig.

Unité Inserm 775 « Bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques »,  
Université Paris-Descartes, faculté des Saints-Pères, Paris.



Mutation du codon 12 du gène KRAS

Parallèlement aux combinaisons de chimiothérapies standards que sont l'irinotecan et l'oxaliplatine, le développement récent de nouvelles thérapies ciblées, telles que les anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF (vascular endothelial growth factor) et l'EGFR (epidermal growth factor receptor), a permis d'améliorer la survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Cependant, ces thérapies ciblées ne permettent pas une réponse tumorale chez tous les patients. De plus, elles sont associées à une toxicité propre et à une augmentation importante des coûts de traitement. Un des objectifs futurs est donc l'identification de facteurs prédictifs de la réponse à ces traitements afin de proposer aux patients un traitement personnalisé, à la fois le plus efficace et le moins toxique pour chacun d'entre eux.

Le cetuximab, anticorps monoclonal recombinant chimérique anti-EGFR, a montré son efficacité dans le cancer colorectal métastatique progressant sous une chimiothérapie à base d'irinotecan et exprimant l'EGFR en immunohistochimie (IHC). Cependant, les mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse à cette thérapie ciblée restent à ce jour inconnus. Récemment, des taux de réponse de 25 % ont été rapportés dans une série de cancers colorectaux n'exprimant pas l'EGFR en IHC, soulignant ainsi la faible valeur du niveau d'expression de l'EGFR en IHC pour la prédiction de la réponse au cetuximab et la présence d'éventuels autres marqueurs

prédictifs. Des progrès ont récemment été faits dans la compréhension de la voie de l'EGF impliquée dans la carcinogenèse colorectale. La fixation du ligand à la partie extracellulaire de l'EGFR est responsable d'une activation de ce dernier par un processus d'autophosphorylation du domaine tyrosine kinase situé au niveau de sa partie intracellulaire. L'activation de l'EGFR aboutit ensuite à l'activation de voies de signalisation intracellulaire impliquées dans les processus de prolifération cellulaire, de résistance à l'apoptose et d'angiogenèse tumorale, principalement les voies Ras/MAPK et PI3K/Akt.

Des mutations somatiques ont été identifiées sur les gènes codant certains partenaires de ces voies de signalisation, avec une fréquence relativement importante dans les cancers colorectaux, comme c'est le cas pour le gène codant la sous-unité catalytique de la PI3K (PIK3CA) muté dans 32 % des cas et les gènes codant la protéine BRAF et la protéine K-ras mutés respectivement dans 15 % et 40 % des cancers colorectaux. Ces mutations sont des mutations activatrices, responsables d'une activation des voies de signalisation correspondantes en aval de l'EGFR, cette activation acquise des voies de signalisation intracellulaire étant totalement indépendante de la fixation du ligand au récepteur.

Nous avons donc émis l'hypothèse selon laquelle la présence de ces mutations somatiques pouvaient être responsables d'une résistance au cetuximab qui agit en bloquant la fixation du ligand à l'EGFR à sa partie extracellulaire. Dans une première étude multicentrique ayant porté sur 30 patients atteint d'un cancer colorectal métastatique traité par cetuximab, nous avons analysé, par séquençage direct à partir de l'ADN extrait des cellules tumorales, l'exon 2 du gène KRAS, des exons 11 et 15 du gène BRAF et des exons 1, 2, 9 et 20 du gène PIK3CA (1). Une mutation des gènes KRAS et de PIK3CA était présente chez respectivement 13 (43 %) et 2 patients (7 %). Aucune mutation du gène BRAF n'était mise en évidence. Les mutations de KRAS, codant pour la protéine Ras impliquée dans la voie de signalisation Ras/MAP kinase, étaient un facteur prédictif de la réponse au cetuximab puisqu'aucun des 11 malades répondeurs au traitement n'avait de mutation de KRAS contre 13 des 19 (68 %) patients non répondeurs (0 % versus 68.4 %;  $p < 0.0001$ ).

Dans un travail plus récent, nous avons souhaité valider sur une série indépendante et plus large de patients ( $n=89$ ) traités par cetuximab, la valeur prédictive des mutations de KRAS, en comparaison avec celle de la toxicité cutanée (montrée antérieurement comme un facteur prédictif de la réponse au cetuximab), et son impact sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) des patients. Les mutations de KRAS, présentes chez 27 % des patients étaient significativement associées à l'absence de réponse au cetuximab (0 % versus 40 % de répondeurs parmi les 24 patients mutés et les 65 patients non mutés respectivement,  $p < 0.001$ ) et à une survie plus courte (SSP médiane : 10,1 semaines versus 31,4 semaines,  $p = 0,0001$  et SG médiane : 10,1 mois versus 14,3 mois,  $p = 0,026$ ). La toxicité cutanée au cetuximab était significativement associée à la réponse au traitement et à leur pronostic puisque les patients ayant une toxicité sévère (grade 2–3) avaient

un taux de réponse tumorale et une survie globale significativement plus importants que les patients n'ayant pas de toxicité cutanée ou une toxicité cutanée faible (grade 0–1) (respectivement 37,5% versus 22,8%,  $p=0,034$  et 13,9 mois versus 8,2 mois,  $p=0,029$ ). Quand les patients de cette série indépendante étaient poolés avec ceux de notre première série, l'analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe et le nombre de chimiothérapies antérieures, montrait que les mutations de KRAS étaient un facteur indépendant de mauvais pronostic, à la fois en termes de survie globale (RR de décès = 2,4 ; IC95% : 1,4–4,1) et de survie sans progression (RR de progression = 3,3 ; IC95% : 2–5,4), alors que la toxicité cutanée était un facteur pronostique indépendant uniquement en termes de survie globale (RR de décès = 2,2 ; IC95% : 1,2–3,9) et non en termes de survie sans progression (RR de progression = 1,4 ; IC95% : 0,9–3,2).

Dans une analyse combinée incluant le statut mutationnel de KRAS et la toxicité cutanée, les patients non mutés KRAS et ayant une toxicité cutanée sévère au cetuximab avaient la survie globale la plus longue (médiane : 15,6 mois), suivis des patients non mutés KRAS sans toxicité cutanée (11,4 mois). Les patients avec une mutation de KRAS avaient une survie significativement plus courte (respectivement 10,7 et 5,6 mois en présence et en l'absence d'une toxicité cutanée sévère). Les patients ayant deux facteurs de "bon pronostic" (pas de mutation de KRAS et toxicité cutanée sévère au cetuximab) avaient donc une survie globale significativement supérieure (15,6 mois) par rapport aux patients n'ayant qu'un seul facteur de "bon pronostic" (10,7 mois) et à ceux n'en ayant aucun (5,6 mois). Les deux facteurs sont donc complémentaires pour identifier différents sous-groupes de patients en fonction de leur pronostic.

Ce travail confirme donc la valeur prédictive et pronostique importante des mutations du gène KRAS chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique traité par cetuximab, ce qui nécessite de valider désormais leur intérêt de manière prospective. Cependant, compte tenu de l'absence de réponse tumorale observée chez plus de 50 % des patients sans mutation de KRAS, la recherche d'autres facteurs de résistance au traitement, en particulier des altérations génétiques au niveau d'autres partenaires des voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse colorectale, est indispensable et nécessite d'être évaluée afin de mieux identifier les patients susceptibles de bénéficier au mieux de cette thérapie ciblée.

(1) Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to Cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 3992–95.

- La protéomique au service des bébés
- Diagnostic, pronostic, thérapeutique : un programme ambitieux pour les lésions hépatiques

## Inserm-Actualités

- IL-18 et PLA2 ou comment trouver des biomarqueurs cardiovasculaires sans vraiment les chercher
- Gènes de prédisposition au diabète, une belle avancée
- Les mutations de KRAS dans les cancers colorectaux métastatiques