

## Etat des lieux du test KRAS chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en France en 2011.

A. Lièvre (1), P. Artru (2), M. Guiu (3), P. Laurent-Puig (4), J.L. Merlin (5), J.C. Sabourin (6), J. Viguier (7), A. Bastie (8), A. Seronde (8), M. Ducreux (9)

(1) Hôpital Ambroise Paré - Boulogne Billancourt, (2) Hôpital Privé Jean Mermoz - Lyon, (3) Cabinet d'anatomie-pathologie - Perpignan, (4) Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris, (5) Centre Alexis Vautrin - Nancy, (6) Hôpital Charles Nicolle - Rouen, (7) CHRU Trousseau - Tours, (8) Merck Serono - Lyon, (9) Institut Gustave Roussy - Villejuif

### Conflits d'intérêt

Activité de conseil ou participation rémunérée à un groupe d'experts pour Merck Serono.

### Résumé

**Introduction :** Le Cetuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm). Il a été démontré que la présence d'une mutation somatique du gène KRAS était un facteur de résistance au traitement par anticorps anti-EGFR. La recherche de ces mutations est donc devenue nécessaire avant la prescription d'un anti-EGFR et a été intégrée dans l'AMM du cetuximab en 2008. L'étude Flash-KRAS avait pour objectif de faire un état des lieux en 2011 du génotypage KRAS dans la prise en charge initiale du CCRm.

**Patients et Méthodes :** Cette enquête épidémiologique, nationale, rétrospective, non-interventionnelle a été réalisée entre le 28 mars et le 8 avril 2011. Pendant cette période les patients atteints d'un CCRm ont été inclus dans 160 centres hospitaliers répartis sur toute la France. L'objectif principal était d'évaluer la fréquence de demande du test KRAS chez des patients ayant commencé un traitement de première ligne (L1) pour CCRm. Les objectifs secondaires étaient de décrire les délais et les techniques utilisées pour le génotypage KRAS, les raisons éventuelles de non recours à ce test, de décrire et analyser les caractéristiques cliniques des patients et les traitements en L1 prévus et ceux reçus.

**Résultats :** Au total, 319 hommes et 218 femmes ont été inclus dans cette enquête, avec un âge moyen de 67,1 ± 11,3 ans. L'ancienneté du diagnostic initial du CCR était de 12,0 ± 20,7 mois, avec métastases synchrones dans 69,9 % des cas. Localisation colique/rectale : 76,3 %/23,3 %, avec exérèse de la tumeur primitive : 66,7 %. Le traitement de L1 était donné moins de 2 mois (1,7 ± 2,5 mois) après le diagnostic de métastases. Les schémas utilisés en L1 : Folfiri : 41 %, Folfx : 41 % associés à une biothérapie dans 54,3 %. Le génotypage

KRAS a été réalisé chez 433 patients (81,1 %). Les taux de demande selon le type d'établissement étaient de 87,7 % (privé), 83,3 % (CAC), 81,6 % (CHG), 72,9 % (CHU), 73,1 % (autre structure) et variaient selon la région de 56,5 % à 100 %. Le génotypage KRAS n'a pas été effectué pour 101 patients des 538 questionnaires reçus (18,9 %). Les principales raisons de l'absence de demande de test KRAS étaient : la non-prescription d'anti-EGFR (n = 58), un recrutement en chirurgie (n = 6), matériel disponible non exploitable (n = 5), âge du patient (n = 3), délai trop long (n = 2), chimio péri-opératoire (n = 2), impossibilité technique (n = 1), autre (n = 12), manquant (n = 14). Le compte-rendu du génotypage était disponible pour 370 patients (87 %), après une durée moyenne de 23,6 ± 28,2 j. Une hétérogénéité des délais est à noter au sein des régions (délais de réception du compte-rendu variant de 8,3 ± 7,2 j à 38,8 ± 101,8 j). Le génotypage était demandé par l'oncologue (48 %), le gastroentérologue (33,6 %) ou le chirurgien (14,5 %), environ 15 j (médiane) après le diagnostic des métastases, et 15 jours (médiane) avant l'instauration du traitement de L1. Le statut KRAS n'était pas reçu avant le choix de la L1 pour 56,6 % des patients. Le génotypage montrait un gène KRAS sauvage chez 223 (66,6 %) patients. En cas de gène KRAS sauvage et d'une modification de la prise en charge thérapeutique du patient, celle-ci correspondait à la prescription d'un anti-EGFR dans 77,8 % des cas.

**Conclusion :** L'étude Flash-KRAS est la première étude à faire l'état des lieux des modalités pratiques du génotypage KRAS en France. Elle montre qu'en 2011 ce test KRAS fait partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de CCRm. Néanmoins des disparités existent au sein du territoire français en termes de taux de demande du test KRAS mais également de délai d'obtention du statut mutationnel qui se doit d'être compatible avec la prise en charge thérapeutique.

### Introduction / Contexte

Le cetuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux anti-EGFR indiqués dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm).

Il a été démontré que la présence d'une mutation somatique au niveau des codons 12 et 13 du gène KRAS était un facteur de résistance à ces anticorps anti-EGFR1-3.

La recherche de ces mutations (test KRAS) est donc devenue nécessaire avant la prescription d'un anti-EGFR et a été intégrée dans l'AMM de ces 2 anti-EGFR.

Le test KRAS fait donc partie intégrante du bilan de recherche en première ligne de traitement.

1- Lièvre et al. J Clin Oncol 2008; 26:374-9

2- Amado et al. J Clin Oncol 2008; 26:1626-34

3- Karapetis et al. N Eng J Med 2008; 359:1757-65

### Objectifs de l'étude

#### Objectif principal de l'étude

Evaluer le taux de prescription du test KRAS chez des patients débutant un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CCRm.

#### Objectifs secondaires

Décrire les raisons éventuelles de non prescription de ce test.

Décrire et analyser les caractéristiques cliniques des patients et les traitements en première ligne métastatique.

Décrire et analyser le délai d'obtention du résultat du test KRAS et le circuit (qui fait la demande, quand) et l'attitude thérapeutique adoptée pendant cette période.

Analyser l'impact de la disponibilité du test KRAS et de son résultat sur le choix thérapeutique du médecin.

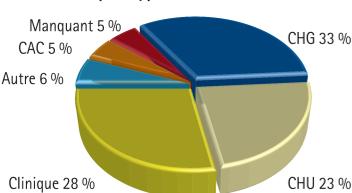
Décrire la technique utilisée pour l'analyse, le type de mutation (si disponible) et la modalité de report des résultats aux cliniciens (compte-rendu de résultat).

### Patients et méthodes

Etude observationnelle, nationale, rétrospective réalisée entre le 28/03 et le 8/04/ 2011.

Critères d'inclusion : patients avec CCRm chez lesquels un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique a été initié entre le 01/01/2011 et le 28/03/2011 (date de début de l'étude).

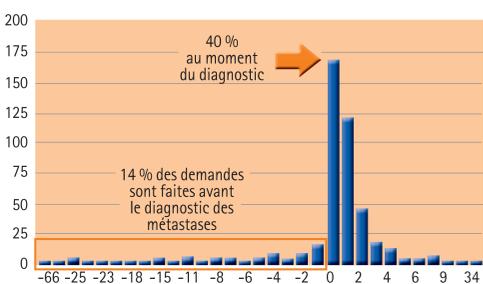
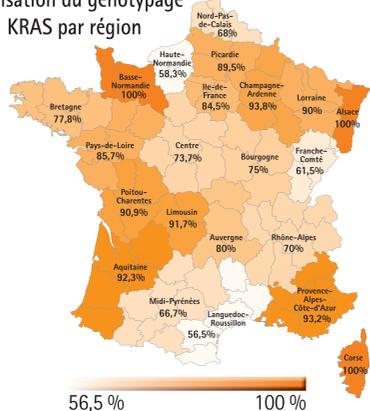
Répartition des centres par type d'établissement



### Résultats : Critère principal

433 patients (81,1 %) ont eu une recherche de statut KRAS avant que soit initié ou au cours de la première ligne de traitement.

Réalisation du génotypage KRAS par région



Distribution de l'ancienneté de la prescription du test KRAS par rapport au diagnostic des premières métastases (mois)

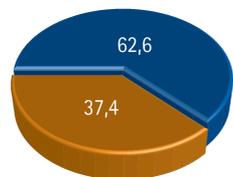
### Résultats : Compte-rendu de génotypage KRAS

Compte-rendu disponible pour 370 des 433 demandes faites (CR en attente ou non reçu pour 93 % des cas non disponibles).

Réception du CR avant le choix du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : 43,4 %.

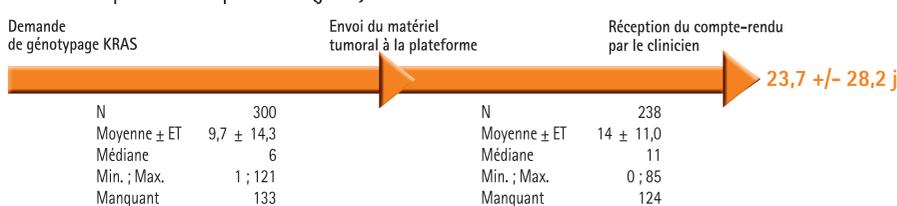
Statut KRAS

Muté  
Sauvage



n = 356

#### Délai de réception du compte-rendu (jours)



### Résultats : Caractéristiques des patients

Total	n = 538
Sexe H/F	59,4 / 40,6 %
Age médian (ans)	67 (25-92)
Métastases synchrones	69,9 %
Tumeur primitive : colon/rectum/les 2	76,3 / 23,4 / 0,4
Délai diagnostic-traitement L1 (mois)	1,1 (0-33,8)
Chimiothérapie 1 <sup>ère</sup> ligne (L1)	
FOLFIRI/XELOX	40,5 %
5FU/Xeloda	9,6 %
Autres	5,8 %
FOLFIRI/XELIRI	40,9 %
FOLFIRINOX	3,2 %
Non renseignés	0,9 %
L1 associé à une thérapie ciblée (n, %)	289 (54,2)

### Résultats : Demande et délai de prescription du génotypage KRAS

Raisons de non prescription du génotypage KRAS	Total (n)
Total (n)	101
Non prescription d'un anti-EGFR	59
Candidats à une chirurgie des métastases	8
Échantillon non exploitable-impossibilité technique	6
Patient âgé	3
Délai d'obtention du test trop long	2
Autres (refus de traitement, oubli...)	9
Non renseignés	14

Prescripteur du génotypage KRAS	N = 429
Manquant	4
Oncologue	195 (45,5 %)
Gastro-entérologue	133 (31,0 %)
Chirurgien	48 (11,2 %)
Anatomo-pathologiste	31 (7,2 %)
RCP	22 (5,1 %)

Si demande du génotypage du gène KRAS	n = 433
Ancienneté de la prescription du test KRAS par rapport à l'instauration du traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique (mois)	N = 418 Moyenne ± ET -1,52 ± 5,01 Médiane -0,5 Q1 ; Q3 -1,1 ; -0,1 Min. ; Max. -66,9 ; 3,7 Manquant 15

Ancienneté de la prescription du test KRAS par rapport au diagnostic des premières métastases (mois)	N = 421
Ancienneté de la prescription du test KRAS par rapport au diagnostic des premières métastases (mois)	N = 421 Moyenne ± ET 0,06 ± 5,48 Médiane 0,5 Q1 ; Q3 0,0 ; 1,2 Min. ; Max. -66,5 ; 33,6 Manquant 12

### Résultats : Impact du résultat sur le choix du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

(408 questionnaires exploitables sur les 433 demandes de test KRAS)

Impact du résultat KRAS sur la prise en charge thérapeutique en fonction du résultat du test.

Compte-rendu reçu	Tumeur KRAS muté n = 133	Tumeur KRAS non muté n = 223	P-value
Impact KRAS			
Résultat N	130	220	
Manquant	3	3	
Non	88 (67,7 %)	112 (50,9 %)	0,002 [a]
Oui	42 (32,3 %)	108 (49,1 %)	

\* Prescription d'un anti-EGFR si KRAS sauvage dans 89,9 % des cas

Si impact du résultat KRAS sur la prise en charge thérapeutique, précisions en fonction du résultat du test.

Compte-rendu reçu	Tumeur KRAS muté n = 42	Tumeur KRAS non muté n = 108
Impact, lequel N	37	108
Manquant	5	0
Modification du protocole de chimiothérapie	2 (5,4 %)	5 (4,6 %)
Prescription d'un anti-EGFR*	6 (16,2 %)	84 (77,8 %)
Autre	29 (78,4 %)	6 (5,6 %)
Modification du protocole de chimiothérapie		
+Prescription d'un anti-EGFR*	0 (0,0 %)	11 (10,2 %)
Prescription d'un anti-EGFR*+Autre	0 (0,0 %)	2 (1,9 %)

### Conclusion

1<sup>ère</sup> étude observationnelle rétrospective portant sur une grande cohorte de patients permettant de faire un état des lieux du génotypage KRAS en 2011 en France.

Un génotypage KRAS rentré dans la routine (81,1 % de recherche en première ligne de traitement) et qui fait partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de CCRm.

Des disparités existent au sein du territoire français en termes de taux de demande du test KRAS et de délai d'obtention du statut mutationnel (23,7 +/- 28,2 jours) qui se doit d'être compatible avec la prise en charge thérapeutique.

Cette étude montre, en effet, que le statut KRAS a un impact important sur le choix du traitement dès la 1<sup>ère</sup> ligne.