



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015 - 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Modalités de progression des cancers broncho-pulmonaires avec
mutation du gène de l'Epidermal Growth Factor Receptor ou
présentant un réarrangement du gène de l'Anaplastic Lymphoma
Kinase sous traitement par inhibiteur de tyrosine kinase**

Présentée et soutenue publiquement le 27 mai 2016 à 18 heures
au Pôle Recherche

Par Amélie Turlotte épouse Poletto

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Scherpereel

Assesseurs :

Madame le Professeur Copin

Madame le Docteur Escande

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Cortot

AVERTISSEMENT

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

LISTE D'ABREVIATIONS

CBNPC : Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules

InVS : Institut National de Veille Sanitaire

INCa : Institut National du Cancer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

TKI : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

EML4 : Echinoderm Microtubule-Like 4

EMA : European Medicines Agency

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

Q25 – 75 : Interquartile aux 25^{ème} et 75^{ème} percentiles

Table des matières

I.	Introduction	12
I.1.	Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire	12
I.1.1.	Epidémiologie mondiale en 2012.....	12
I.1.2.	Epidémiologie en France en 2012.....	15
I.1.3.	Anatomopathologie du cancer broncho-pulmonaire	18
I.1.4.	Facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire.....	19
I.1.5.	Traitements et survie des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules .	19
I.2.	Place de la biologie moléculaire	25
I.3.	Cancer broncho-pulmonaire avec mutation de l'EGFR	27
I.3.1.	Récepteur de l'EGF	27
I.3.2.	Mutations de l'EGFR	28
I.3.3.	Thérapies ciblées	29
I.3.4.	Résistance et progression tumorale	31
I.4.	Cancer broncho-pulmonaire avec réarrangement d'ALK	33
I.4.1.	Gène de l'Anaplastic Lymphoma Kinase.....	33
I.4.2.	Réarrangement du gène EML4-ALK.....	33
I.4.3.	Thérapies ciblées	34
I.4.4.	Résistance et progression tumorale	35
I.5.	Prise en charge des CBNPC oligométastatiques	36
I.6.	Effet Flare-up.....	36
I.7.	Objectifs de l'étude.....	37
II.	Matériels et méthodes.....	38
II.1.	Patients.....	38
II.2.	Recueil de données	38
II.2.1.	Les caractéristiques du patient	38
II.2.2.	Les caractéristiques du cancer broncho-pulmonaire	38
II.2.3.	Traitement par TKI.....	39
II.2.4.	Progression tumorale.....	39
II.2.5.	Effet flare.....	39
II.3.	Méthodes d'analyse moléculaire	39
II.3.1.	Recherche de mutation du gène de l'EGFR	39
II.3.2.	Recherche du réarrangement ALK.....	41
II.4.	Analyse statistique.....	43
III.	Résultats	44
III.1.	Caractéristiques de la population	44
III.1.1.	Résultats des analyses moléculaires	44
III.1.2.	Flow chart.....	46
III.1.3.	Caractéristiques générales de la population étudiée.....	47
III.2.	Caractéristiques générales des cancers	47

III.2.1.	Localisation du primitif	47
III.2.2.	Anatomopathologie	48
III.2.3.	Stade au diagnostic	48
III.2.4.	Survie globale	48
III.3.	Traitement par TKI	50
III.3.1.	Patients mutés EGFR	50
III.3.2.	Patients réarrangés ALK	51
III.3.3.	Survie sans progression	52
III.4.	Résultats principaux	54
III.4.1.	Sites de progression généraux en fonction du statut mutationnel	54
III.4.2.	Sites de progression en fonction du statut mutationnel : comparaison en fonction des métastases ayant progressé et apparues	57
III.4.3.	Sites de progression en fonction de la ligne de traitement par TKI	61
III.5.	Résultats secondaires	65
III.5.1.	Poursuite du TKI au-delà de la progression	65
III.5.2.	Effet Flare	68
IV.	Discussion	70
IV.1.	Résultats principaux	70
IV.2.	Hétérogénéité tumorale	72
IV.3.	Implications cliniques	73
IV.4.	Particularité de la progression cérébrale	74
IV.5.	Effet flare	75
V.	Conclusion	77
VI.	Bibliographie	78
VII.	Annexes	84
VII.1.	Annexe 1 : classification TNM des CBNPC	84
VII.2.	Annexe 2 : stades des CBNPC	85
VII.3.	Annexe 3 : performans status de l’OMS	85
VII.4.	Annexe 4 : les critères RECIST	86

Résumé

Introduction :

Le cancer broncho-pulmonaire (CBNPC) est la première cause de décès. La découverte des mutations du gène de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) chez 10% des CBNPC et du réarrangement du gène de l'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) chez 5% des CBNPC a changé la prise en charge thérapeutique. Le développement de thérapies ciblées dédiées nommées inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) a amélioré le pronostic de ces patients. Cependant, une progression tumorale survient inéluctablement.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les modes de progression sous TKI des patients présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement ALK dans le Nord-Pas-de-Calais.

Matériels et Méthodes :

Les patients ont été inclus de façon rétrospective à partir de la plateforme de biologie moléculaire. Etaient exclus les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou de réarrangement ALK ainsi que les patients pris en charge en dehors du Nord-Pas-de-Calais.

Le dossier médical était ensuite consulté avec recueil des caractéristiques démographiques, tumorales, les traitements antérieurs, le TKI instauré et le mode de progression, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), la prise en charge des progressions oligométastatiques et la description de l'effet flare.

Résultats :

347 patients mutés EGFR et 86 patients réarrangés ALK ont été inclus. La SG était de 24 mois pour les mutés EGFR et de 36,37 mois pour les réarrangés ALK. Un TKI a été instauré 260 fois chez les mutés EGFR, 193 progressions relevées et la SSP était de 10,6 mois. Chez les réarrangés ALK, un TKI a été instauré 72 fois avec 47 survenues de progression et la SSP était de 10 mois.

Les sites de progression les plus fréquents chez les mutés EGFR étaient le poumon, l'os, la plèvre, le cerveau, le médiastin et le foie et pour les réarrangés ALK le cerveau, le poumon, la plèvre, le foie, et l'os.

Une poursuite du TKI en cas d'oligoprogression avec ou sans traitement local était constatée chez 59 patients. Un effet flare était observé chez 26 patients.

Conclusion :

Les modalités de progression tumorale dans les cancers bronchiques avec mutation EGFR ou réarrangement ALK sont différentes sous TKI. Les stratégies thérapeutiques en cas de progression doivent prendre en compte les possibilités de traitement local et le risque d'effet flare.

I. Introduction

I.1. Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire

I.1.1. Epidémiologie mondiale en 2012

Le cancer broncho-pulmonaire représente actuellement l'une des principales causes de cancer dans le monde.

En 2012, on estimait à 1,8 million le nombre de nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire dans le monde, soit 12,9% des nouveaux cas de cancer.

Il fait partie des 5 premiers cancers en termes de prévalence mondiale.

58% de ces nouveaux cas sont diagnostiqués dans des pays en voie de développement.

Celui-ci survient principalement chez les hommes (1,2 million de nouveaux cas en 2012 soit 67%), représentant 16,7% de l'ensemble des cancers de l'homme. Les taux d'incidence standardisés à l'âge sont les plus élevés en Europe de l'Est et en Europe Centrale (53,5 pour 100000 hommes) ainsi qu'en Asie de l'Est (50,4 pour 100000 hommes). (Figures 1 et 2)

Chez la femme, il est moins prépondérant, avec 583000 nouveaux cas. Cependant, le taux d'incidence est en augmentation sur les dernières décades, notamment dans les pays développés, en lien avec les habitudes de tabagisme. Il touche 33,8 femmes pour 100000 en Amérique du Nord et 23,7 femmes pour 100000 en Europe du Nord. L'incidence est également élevée en Asie de l'Est (19,2 pour 100000). (Figures 3 et 4)

Le cancer broncho-pulmonaire représente surtout la première cause de décès par cancer dans le monde avec 1,59 million de décès en 2012 soit 1 cas de décès par cancer sur 5 (19,4% de l'ensemble des cancers). (1)

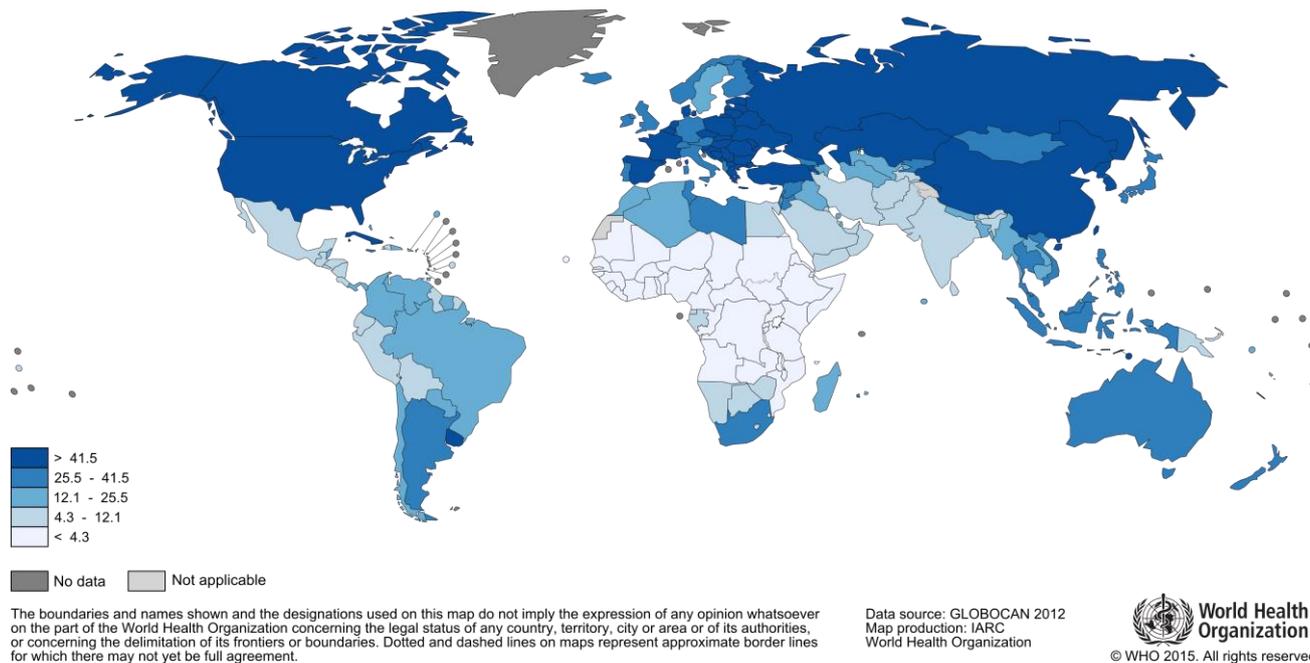


Figure 1 : Estimation de l'incidence en 2012 du cancer broncho-pulmonaire dans le monde chez les hommes

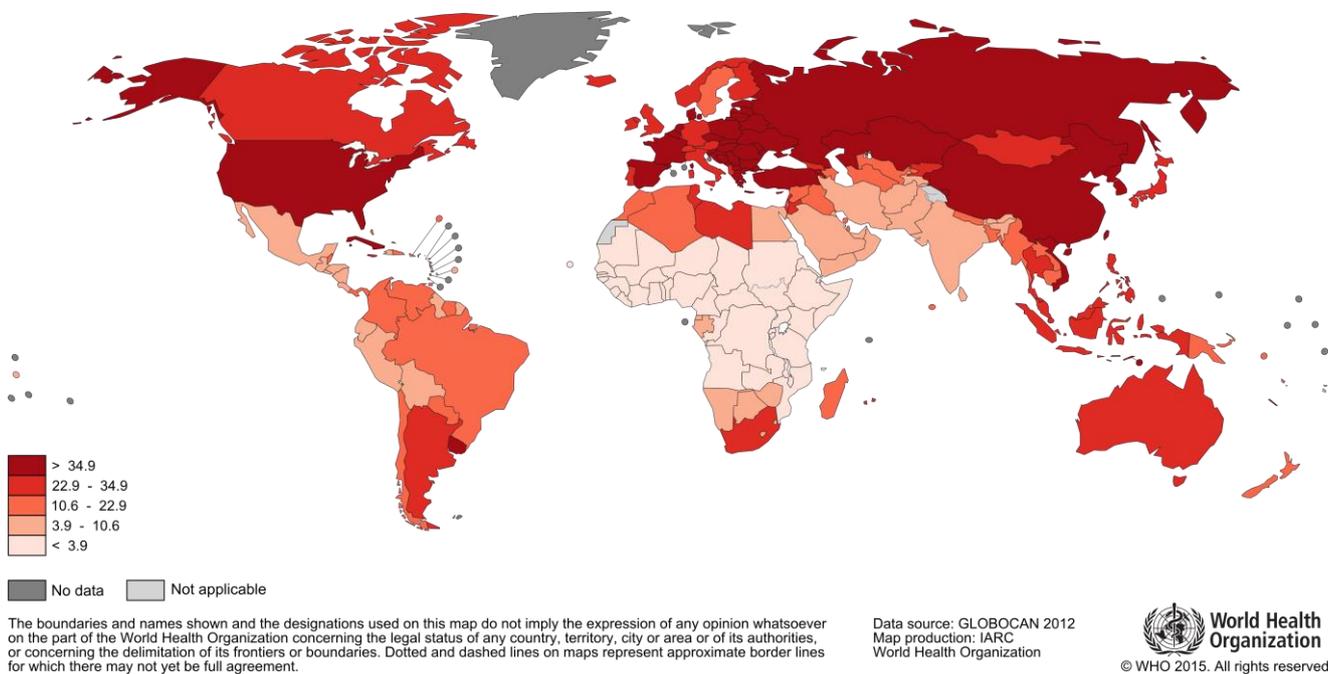


Figure 2 : Estimation du taux de mortalité en 2012 dans le monde dû au cancer broncho-pulmonaire chez les hommes

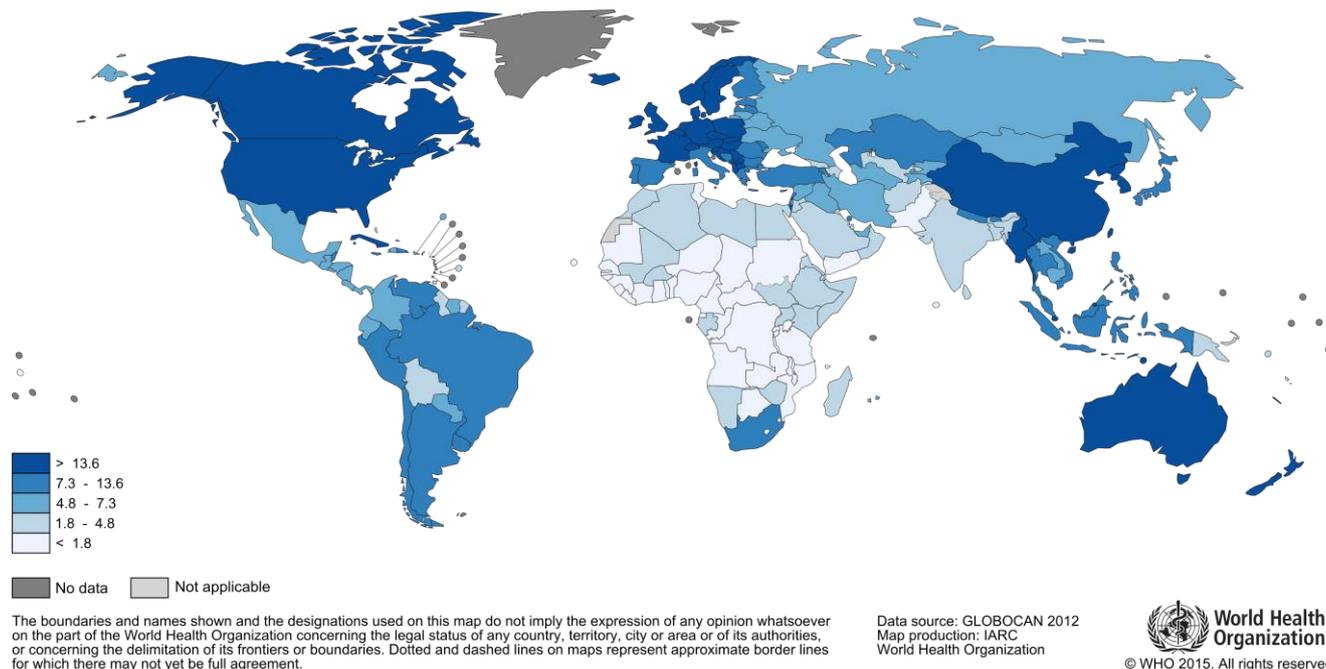


Figure 3 : Estimation de l'incidence en 2012 du cancer broncho-pulmonaire dans le monde chez les femmes

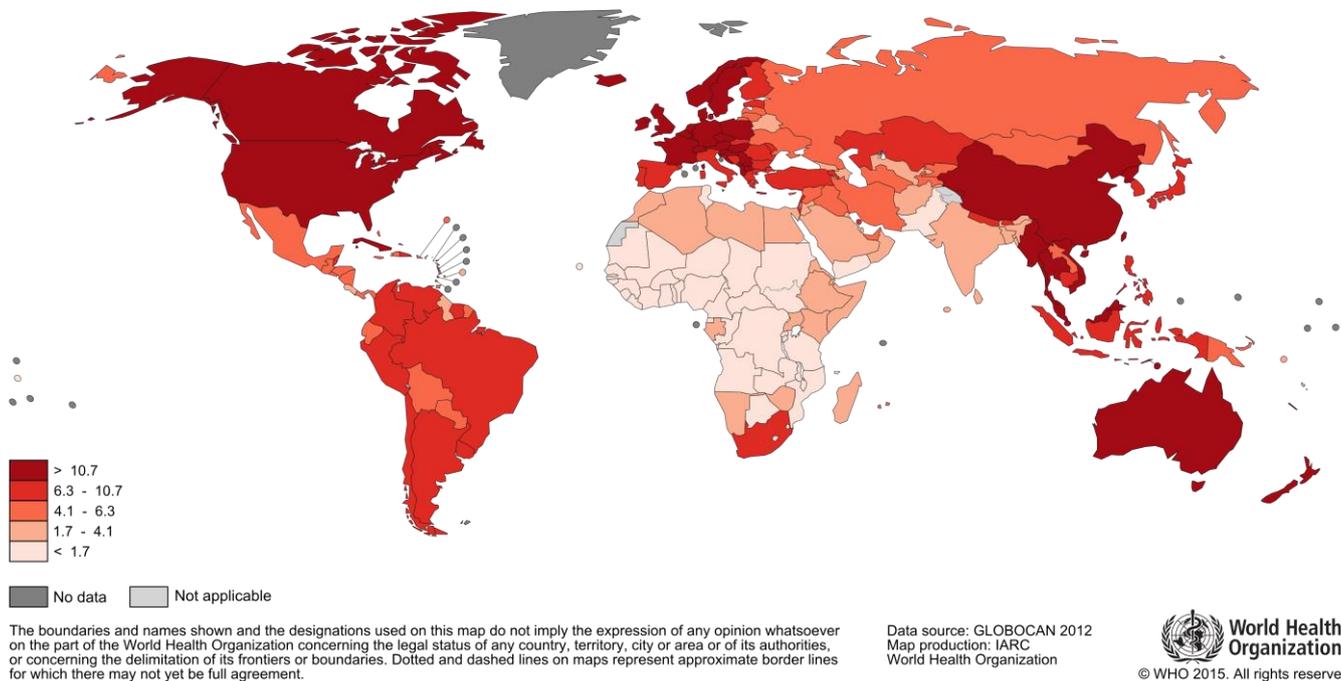


Figure 4 : Estimation du taux de mortalité en 2012 dans le monde dû au cancer broncho-pulmonaire chez les femmes

En Europe, 410000 nouveaux cas de cancers broncho-pulmonaires ont été estimés en 2012, soit 11,9% des nouveaux cas de cancer.

Il représente la deuxième cause de cancer chez l'homme (291000 nouveaux cas soit 15,9% des cancers) et la 3^{ème} chez la femme (119000 nouveaux cas soit 7,4%).

Comme dans le monde entier, il reste la première cause de décès par cancer soit 353000 décès en 2012 (20,2% des décès par cancer). (2)

I.1.2. Epidémiologie en France en 2012

En France en 2012, le cancer du poumon représente la 2^{ème} cause de cancer chez les hommes derrière le cancer de la prostate et la 3^{ème} chez les femmes derrière le cancer du sein et le cancer colo-rectal. En termes d'incidence totale, il est la 4^{ème} cause de cancer en France soit 11,1% de l'ensemble des cancers.

39495 nouveaux cas étaient estimés en 2012 dont 28211 (71%) hommes et 11284 (29%) femmes.

L'âge moyen au diagnostic est de 67 ans pour les hommes et de 66 ans pour les femmes.

En ce qui concerne le taux de mortalité en 2012 par cancer, il est la première cause de décès par cancer tout sexe confondu avec 29949 décès.

Chez les femmes, il est la 2^{ème} cause de mortalité par cancer derrière le cancer du sein (8623 femmes) et la 1^{ère} cause chez les hommes (21326 hommes).

La survie liée au cancer broncho-pulmonaire est de 43% à 1 an tout stade confondu et de 14% à 5 ans. Il existe des variabilités de survie en fonction du sexe avec une meilleure survie générale chez les femmes. (Tableau I) (3) (4)

Tableau I : Survie nette en pourcentage à 1, 3, 5 et 10 ans des cancers du poumon diagnostiqués entre 1980 et 2004 en France en général et selon le sexe

<i>Survie nette</i>	<i>1 an</i>	<i>3 ans</i>	<i>5 ans</i>	<i>10 ans</i>
Hommes	43% [42 - 43]	18% [18 - 19]	13% [13 - 14]	9% [8 - 9]
Femmes	47% [46 - 49]	23% [22 - 24]	18% [17 - 19]	12% [11 - 13]
Tous	43% [43 - 44]	19% [19 - 19]	14% [14 - 14]	9% [9 - 9]

On observe une disparité de distribution géographique en France tant en terme d'incidence, que de mortalité et selon le sexe, avec un gradient nord-est / sud-ouest observé.

Le taux d'incidence et de mortalité par cancer broncho-pulmonaire chez les hommes est le plus élevé dans le Nord-Pas-de-Calais (+40% par rapport à la moyenne française), la Lorraine, la Champagne-Ardenne, la Picardie et la Haute-Normandie. Les taux les plus

faibles sont observés en Midi-Pyrénées (-19% par rapport à la moyenne nationale), les Pays-de-la-Loire et le Limousin.

Chez les femmes, la distribution géographique est différente avec des taux d'incidence et de mortalité plus élevés en Lorraine (+33% par rapport à la moyenne nationale), en Ile-de-France (+29%) et en Corse (+27%). Les taux les plus faibles sont observés en Normandie (-24%), dans les Pays-de-la-Loire (-23%) et dans le Nord-Pas-de-Calais (-22%). (Figures 5, 6 et 7) (3) (4)

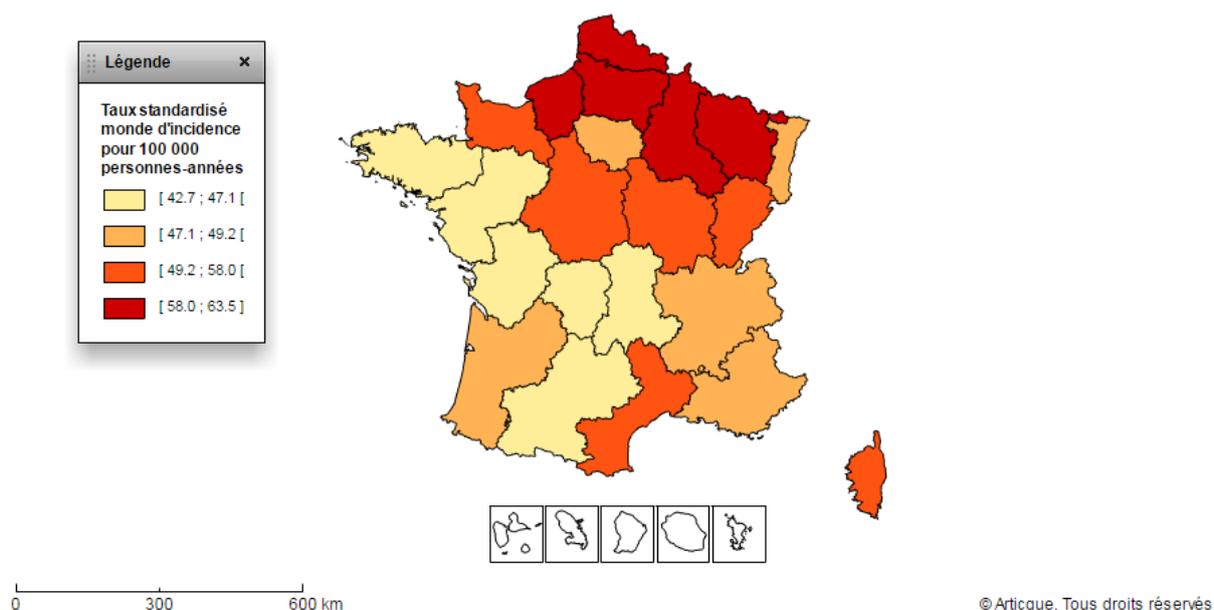


Figure 5 : Cancer du poumon : taux standardisé monde d'incidence par région en 2008-2010 chez l'homme

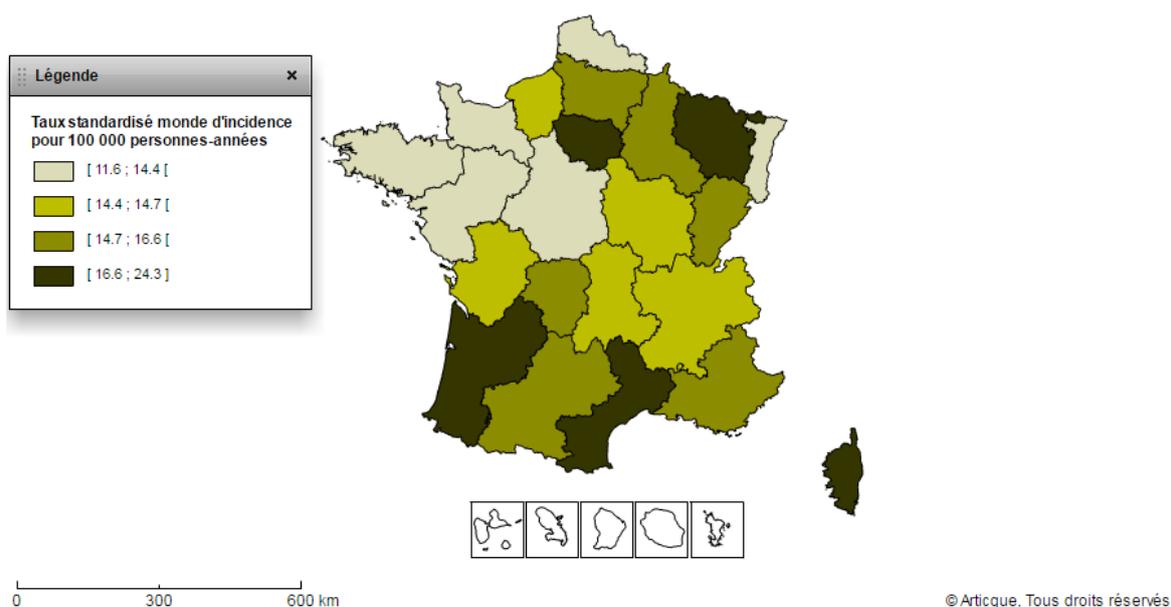
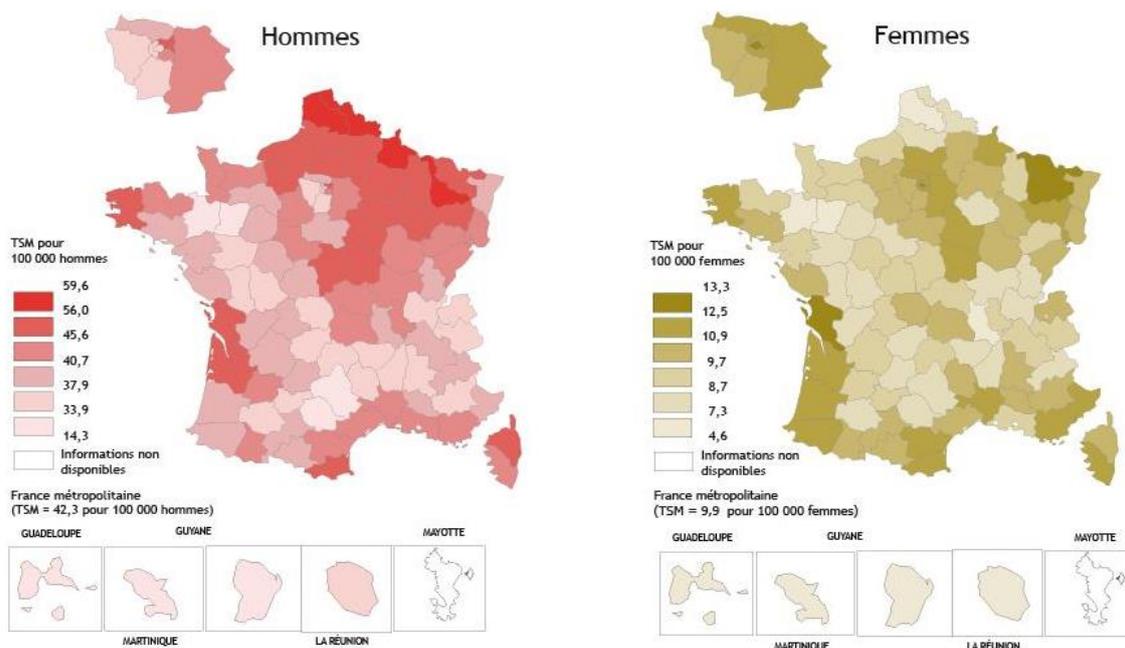


Figure 6 : Cancer du poumon : taux standardisé monde d'incidence par région en 2008-2010 chez la femme



Source : InVS, CépiDc Inseem
Infographie INCa, 2011

Figure 7 : Mortalité observée par cancer du poumon dans les départements français entre 2004 et 2008 (taux standardisé monde)

Concernant l'évolution des taux d'incidence et de mortalité standardisés sur les 30 dernières années en France, celle-ci a été différente entre les hommes et les femmes. En effet, ces taux reflètent l'évolution du tabagisme 20 à 30 années auparavant.

Le taux d'incidence chez les hommes a connu une croissance continue annuelle jusqu'à la fin des années 1990 pour se stabiliser puis s'inverser au début des années 2000 avec une diminution annuelle de -0,5%. De même, le taux de mortalité connaît une décroissance annuelle de -1,7% entre les années 2000 et 2005.

Chez les femmes, avec les modifications et l'augmentation de la consommation tabagique, on observe une croissance du taux d'incidence du cancer broncho-pulmonaire depuis les années 1980 avec une augmentation annuelle de +5,8%. En corollaire, le taux de mortalité connaît une croissance importante avec +3,5% entre 1980 et 2005 et +4,2% entre 2000 et 2005.

(Figure 8)

(3,4)

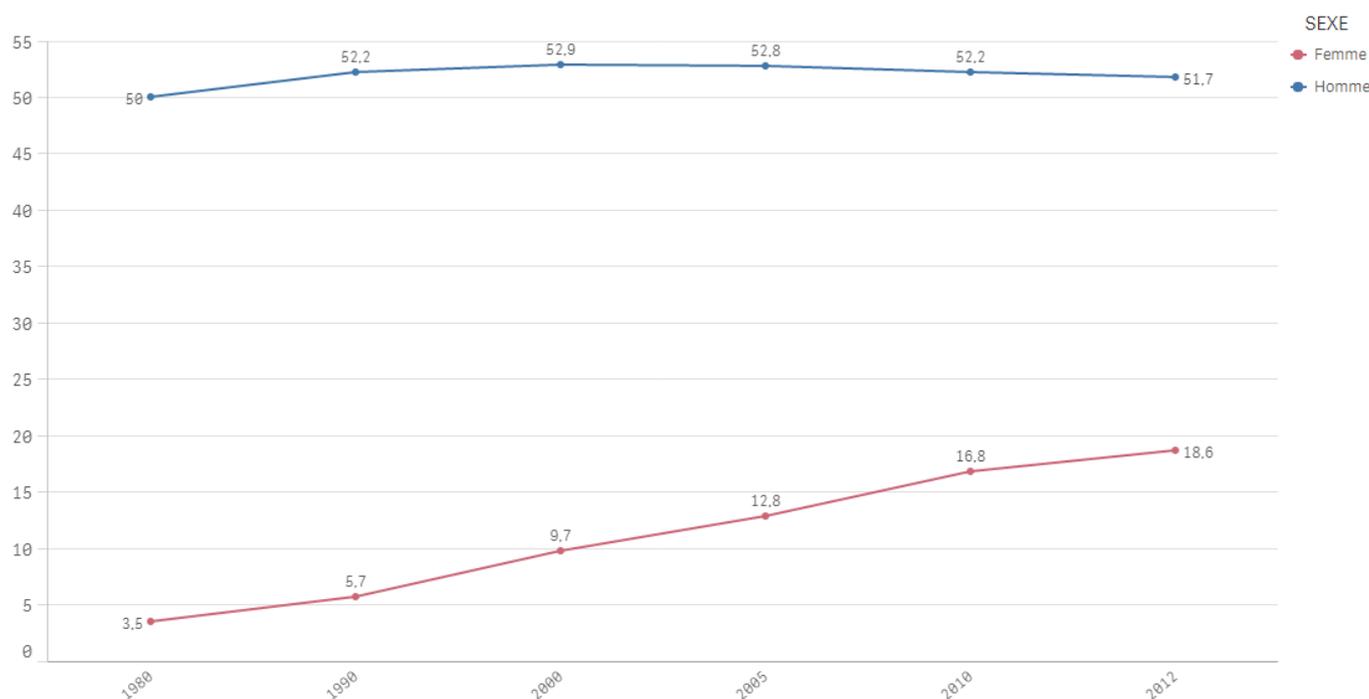


Figure 8 : Evolution de l'incidence du cancer du poumon en France selon le sexe

I.1.3. Anatomopathologie du cancer broncho-pulmonaire

En oncologie thoracique, la confirmation diagnostique d'un cancer broncho-pulmonaire se fait à l'aide d'analyses anatomopathologiques ou cytologiques.

Le diagnostic peut donc être porté sur des tissus (biopsies pulmonaires ou de métastases d'organes pleins) ou des cellules en suspension comme dans le liquide pleural ou sur des ponctions ganglionnaires par écho-endoscopie bronchique.

Les cancers broncho-pulmonaires sont répartis en deux principaux groupes : les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules représentant 15% des cas de cancers du poumon et les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC), représentant 85% des cas.

Le reste de cet exposé s'attachera uniquement aux CBNPC.

Dans la classification OMS 2015, les CBNPC sont classés selon leur nature tissulaire.

Les carcinomes épidermoïdes, représentant 30% des cancers pulmonaires et en diminution d'incidence, sont caractérisés par la présence d'une différenciation malpighienne.

Les autres types histologiques sont regroupés en carcinomes non épidermoïdes, comprenant en particulier les adénocarcinomes.

Les adénocarcinomes, représentant 50% des cancers pulmonaires et dont l'incidence augmente, sont identifiés par la présence de tubes, de papilles et/ou d'une

mucosécrétion. Ils bénéficient d'une sous-classification permettant de déterminer leurs caractéristiques d'évolutivité et d'invasion.

Les autres types de CBNPC sont plus rares : carcinomes à grandes cellules, carcinomes sarcomatoïdes, carcinomes adénosquameux, carcinomes neuro-endocrines et carcinomes dérivés des glandes salivaires.

Il est indispensable de réaliser cette distinction anatomopathologique car celle-ci impactera sur la prise en charge thérapeutique, qui varie selon le type histologique du cancer pulmonaire identifié.

(5)

I.1.4. Facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire

A l'heure actuelle, le principal facteur de risque de survenue d'un cancer broncho-pulmonaire reste le tabagisme actif. Selon l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), la fraction attribuable de cancer broncho-pulmonaire due au tabac est de 81% (soit 22644 cas). Il existe une disparité hommes-femmes avec une fraction attribuable de 81% chez les hommes (18290 cas) et de 69% chez les femmes (4355 cas). (6,7)

D'autres facteurs de risque de survenue de cancer broncho-pulmonaire ont été identifiés, parmi lesquels les expositions professionnelles, notamment l'exposition à l'amiante qui, en association au tabagisme actif, multiplie par 53 le risque de survenue d'un cancer pulmonaire.

Les autres facteurs environnementaux dont l'effet carcinogène pulmonaire a été prouvé sont le radon, les particules fines dont les hydrocarbures aromatiques polycycliques, ainsi que les rayonnements ionisants.

La consommation de cannabis semble multiplier le risque de cancer broncho-pulmonaire. Cependant, du fait de sa fréquente consommation en association avec le tabac, cet effet n'a pu être prouvé à ce jour. (6,7)

I.1.5. Traitements et survie des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules

1. Traitement et survie des CBNPC de stade précoce : stades I et II

Le traitement des stades précoces du CBNPC repose en première intention sur l'exérèse chirurgicale, notamment en l'absence d'extension ganglionnaire médiastinale connue. (8)

La survie globale à 5ans après chirurgie est de 68% pour les stades IA, de 58% pour les stades IB, de 43% pour les stades IIA et de 36% pour les stades IIB.

Dans les tumeurs périphériques, plusieurs techniques chirurgicales d'exérèse sont possibles : la lobectomie, la segmentectomie ou la résection atypique.

La lobectomie avec curage ganglionnaire reste le standard thérapeutique si l'état général et fonctionnel du patient le permet. Les segmentectomies et résections atypiques sont à réserver aux patients aux fonctions respiratoires limitées. Celles-ci présentent cependant un moins bon taux d'efficacité avec un taux de rechute plus élevé.

Devant un taux de guérison incomplet après chirurgie et une diminution des chances de celle-ci avec l'augmentation du stade du cancer, il est nécessaire de discuter des traitements complémentaires. (8) (9) Le traitement adjuvant à la chirurgie se discute en fonction du stade final du CBNPC.

Pour les stades IA complètement réséqués (R0), il n'existe pas d'indication à l'heure actuelle à réaliser de traitement complémentaire.

Pour les stades II opérés, l'association chirurgie-chimiothérapie adjuvante représente le traitement de référence.

Son intérêt dans les stades IB reste discuté avec un bénéfice de survie restreint. L'Institut National du Cancer (INCa) (10) recommande de réaliser une chimiothérapie adjuvante en cas de présence d'un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic parmi les suivants : tumeur de plus de 4cm, envahissement de la plèvre viscérale, envahissement vasculaire, envahissement lymphatique ou index mitotique élevé.

Cette chimiothérapie est composée d'un doublet à base de sels de platine à raison de 4 cures. L'augmentation de survie à 5ans est de l'ordre de 4 à 15% selon les études par rapport à une chirurgie seule.

La radiothérapie adjuvante dans les stades précoces a une place restreinte aux CBNPC avec envahissement pariétal ou incomplètement réséqués (R1 ou R2). (8)

En cas de risque opératoire élevé, la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire est susceptible de réaliser une stérilisation tumorale locale équivalente à la chirurgie, notamment si la taille de la tumeur est inférieure à 3cm et si le statut ganglionnaire paraît N0.

Les indications actuelles sont limitées aux tumeurs T1 ou T2N0M0, inopérables et de taille inférieure à 6cm. La survie spécifique après ce traitement est de l'ordre de 60 à 90%. (11)

(Annexes 1 et 2)

2. Le traitement des CBNPC localement avancés : stades III

Un envahissement ganglionnaire médiastinal homolatéral ou sous-carénaire (N2) ou controlatéral (N3) dans les CBNPC est un facteur de mauvais pronostic. En effet, la chirurgie d'exérèse première ne peut pas être curatrice.

Le traitement de référence comporte une radiothérapie thoracique de 60 à 66Gy, en concomitant ou en séquentiel d'un doublet de chimiothérapie comportant un sel de platine.

Ce traitement permet une médiane de survie sans progression de 9 à 12 mois et une survie à 5 ans de 5 à 10%. (12)

La prise en charge des stades N2 est plus controversée. En cas d'inopérabilité du patient, du fait de comorbidités, le traitement de référence reste la radio-chimiothérapie concomitante.

En cas d'opérabilité potentielle du patient, il sera alors proposé une chimiothérapie néo-adjuvante avec évaluation de la réponse tumorale, voire biopsies de la station ganglionnaire N2 pour down-staging. Ceci permet d'évaluer la chimiosensibilité tumorale et donc la réponse tumorale post-opératoire. En cas de réponse tumorale, le patient pourra alors bénéficier d'une chirurgie d'exérèse.

Sinon le schéma classique sera une radiothérapie thoracique complémentaire. (8,9)

Pour les stades localement avancés T3 ou T4 N0, l'ensemble des études conclut vers une amélioration de la survie en cas d'exérèse chirurgicale complète classée R0. Il faudra donc s'attacher à proposer autant que possible un traitement chirurgical à ces patients si leur état le permet, ce type de geste chirurgical étant généralement lourd (résection de paroi, pneumonectomie,...).

En cas d'inopérabilité, le traitement de référence sera alors une radiochimiothérapie concomitante. (13)

(Annexes 1 et 2)

3. Le traitement des CBNPC au stade métastatique : stade IV

La médiane de survie s'effondre à moins de 12 mois pour les patients présentant un CBNPC métastatique.

Le traitement de référence est alors une chimiothérapie intra-veineuse en première intention. (14,15)

En première ligne, celle-ci se composera généralement d'un doublet à base de sels de platine et d'un cytotoxique de 3^{ème} génération.

Cette association a cependant subi des changements sur les dernières années, permettant d'améliorer la survie globale de ces patients.

Le choix de la chimiothérapie est en première intention conditionné par le type histologique du CBNPC : carcinome épidermoïde ou non épidermoïde. Ensuite, entrent en compte dans ce choix certains facteurs cliniques comme le performans status (PS) (Annexe 3), l'âge et les comorbidités.

Les carcinomes épidermoïdes présentent généralement un moins bon pronostic que les CBNPC non épidermoïdes.

Le traitement de première ligne des carcinomes non-épidermoïdes est basé sur un doublet associant un sel de platine et un cytotoxique de 3^{ème} génération. (14,15) (Figure 9)

Pour les patients présentant un PS à 0 ou 1, la combinaison cisplatine-pemetrexed est celle privilégiée. En l'absence de contre-indication, que sont les antécédents d'hémoptysie et l'envahissement proximal des gros vaisseaux, l'adjonction à ce doublet du bevacizumab, un anticorps monoclonal à action anti-angiogénique sur le VEGF-A, sera proposée. Ce triplet a prouvé l'augmentation du taux de réponse tumorale et de la survie sans progression par rapport à un doublet de chimiothérapie seul.

L'avènement récent des stratégies de maintenance a permis d'améliorer la survie sans progression des CBNPC lors d'un traitement de première ligne.

Le principe repose sur la poursuite, après 4 cycles de doublet ou triplet de chimiothérapie à base de sels de platine et en cas de stabilité ou de réponse tumorale, à poursuivre, soit le bevacizumab seul, soit à poursuivre l'association pemetrexed-bevacizumab, jusqu'à la survenue d'une progression tumorale.

Pour les patients PS 2 présentant un carcinome non épidermoïde, le traitement de première ligne repose soit sur une monothérapie active, soit sur une bithérapie associant le carboplatine à un cytotoxique actif, principalement le pemetrexed, le paclitaxel ou la gemcitabine. (14,15)

Pour les carcinomes épidermoïdes, le traitement de première ligne repose également sur un doublet à base de sels de platine, cisplatine ou carboplatine, en association à un cytotoxique de 3^{ème} génération parmi la gemcitabine, le paclitaxel, le docetaxel ou la vinorelbine. (14,15) (Figure 10)

L'association au pemetrexed a démontré une moins bonne survie sans progression parmi ce sous-groupe de patients conduisant à ne pas le proposer dans ce type histologique de CBNPC. De même, l'utilisation du Bevacizumab est contre-indiquée pour les carcinomes épidermoïdes.

La durée classique de cette chimiothérapie est de 4 cycles en cas de stabilité tumorale et de 6 cycles en cas de réponse.

En ce qui concerne les deuxième et troisième lignes, seules trois molécules avaient reçu l'AMM jusqu'à encore très récemment avec une supériorité sur la survie globale par rapport aux soins de confort seuls : le docetaxel, le pemetrexed et l'erlotinib. (16)

Depuis quelques années, la recherche s'est accrus sur de nouveaux modes de traitement en dehors des molécules cytotoxiques, avec notamment la perspective de stimuler le

système immunitaire. Après quelques études décevantes, l'immunothérapie, ciblant notamment PD1 telle que le nivolumab et le pembrolizumab, a montré son efficacité en 2^{ème} ligne dans les CBNPC en termes de survie globale et survie sans progression.

Suite à l'étude CheckMate 017 (17), le nivolumab a ainsi obtenu l'AMM en 2015 pour les carcinomes épidermoïdes à partir de la 2^{ème} ligne.

L'étude CheckMate 057 (18) a quant à elle permis d'obtenir le nivolumab en autorisation temporaire d'utilisation pour les carcinomes non épidermoïdes.

Pour l'instant, aucun biomarqueur prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie n'a été mis en évidence.

Pour les patients présentant un PS supérieur à 2, quel que soit le type histologique, aucune chimiothérapie n'est justifiable et seuls des soins de support sont proposables. Une exception est faite pour les CBNPC porteurs d'une mutation accessible à une thérapie ciblée

Les figures 9 et 10 sont une proposition d'arbre décisionnel dans le choix des chimiothérapies dans les stades IV des CBNPC.



Figure 9 : Arbre décisionnel de traitement des carcinomes non épidermoïdes de stades IV

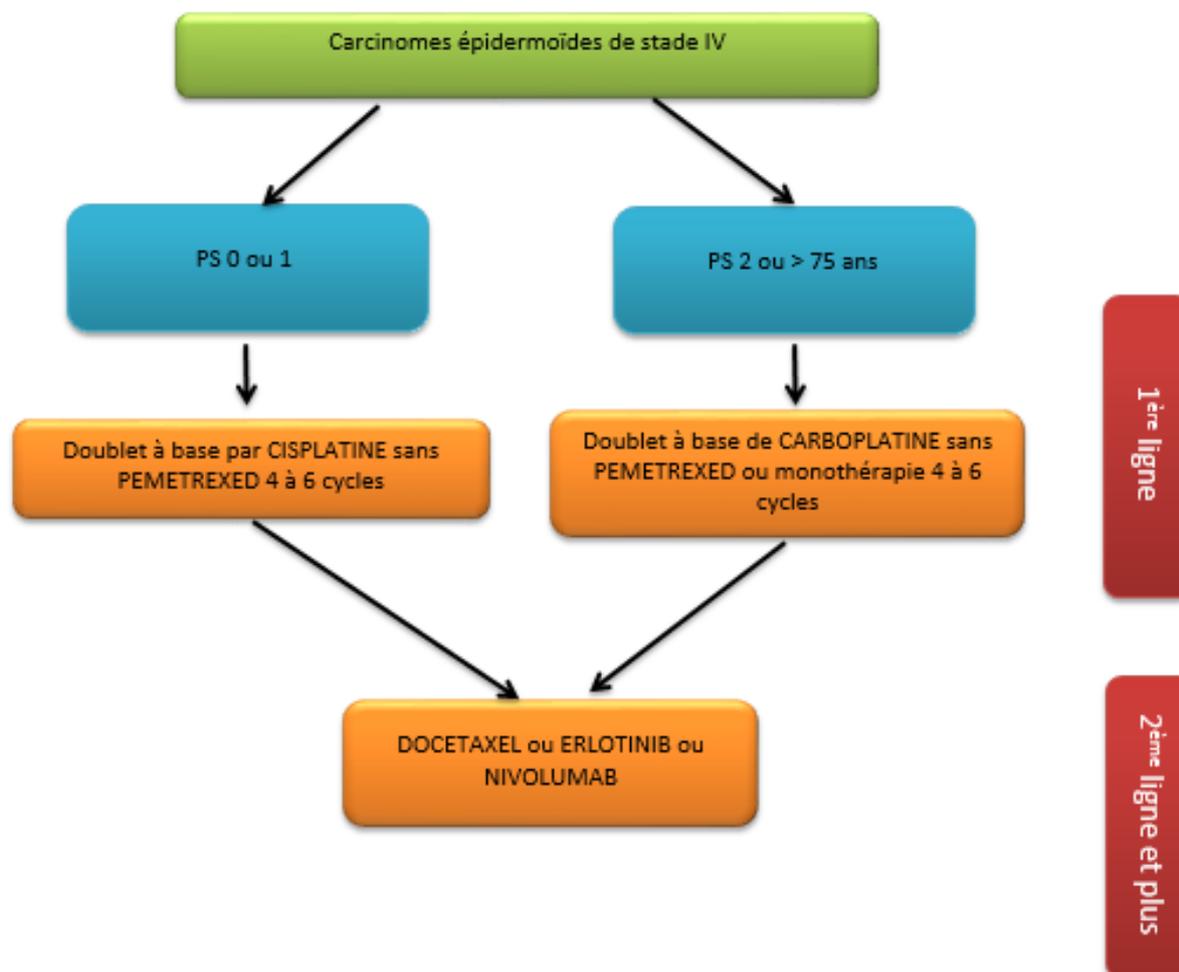


Figure 10 : Arbre décisionnel de traitement des carcinomes épidermoïdes de stade IV

I.2. Place de la biologie moléculaire

Les CBNPC aux stades IV restent des entités de mauvais pronostic avec un traitement basé sur une chimiothérapie systémique. Celle-ci agit sur les mécanismes impliqués dans la division cellulaire, se basant sur l'idée d'un taux élevé de prolifération des cellules tumorales.

Cependant cette approche reste générale et peu spécifique. Du fait de son mécanisme d'action, elle touche également les tissus normaux pouvant entraîner des effets secondaires majeurs.

Il est par ailleurs actuellement impossible de prédire les patients qui seront répondeurs ou non à la chimiothérapie. Il existe donc sous ce type de traitement de nombreux patients n'ayant pas tiré de bénéfices de la chimiothérapie tout en ayant « subi » les effets indésirables de celle-ci.

C'est dans l'optique de développer un traitement personnalisé à chaque patient que la biologie moléculaire des cancers, et notamment des CBNPC, s'est développée sur les dix dernières années. Le but est alors d'identifier des modifications moléculaires

conduisant à la cancérogenèse et dont dépendent les cellules tumorales, afin de développer des traitements agissant spécifiquement sur ce type de mutation. (19–22)

En général, ces mutations sont responsables de l'activation d'un proto-oncogène en oncogène, le plus souvent impliqué dans la division cellulaire. Dans ces cas de figure, les cellules tumorales présentent alors un phénomène d'addiction spécifique à cet oncogène, avec une haute dépendance à la voie de signalisation activée. Cette nouvelle protéine mutée en oncogène, décrite comme « driver oncogénique », devient alors une cible thérapeutique avec pour objectif d'inhiber son action.

Les différentes techniques de détection de ces biomarqueurs reposent sur l'immunohistochimie, la FISH et l'analyse par PCR.

Actuellement, la découverte de quatre anomalies moléculaires, que sont la mutation de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), de BRAF, le réarrangement de l'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), et de ROS 1, a permis de développer des thérapies ciblées et de transformer le pronostic des CBNPC de stade IV présentant ces altérations moléculaires.

D'autres mutations ont été découvertes, telles que HER2, PIK3CA, ou KRAS, mais pour l'instant sans thérapie ciblée spécifique ayant amélioré la survie sans progression et globale des CBNPC de stade IV porteurs de ces anomalies moléculaires. (19–22)

La proportion de ces mutations dans la population générale des CBNPC est représentée dans la figure 12. (22)

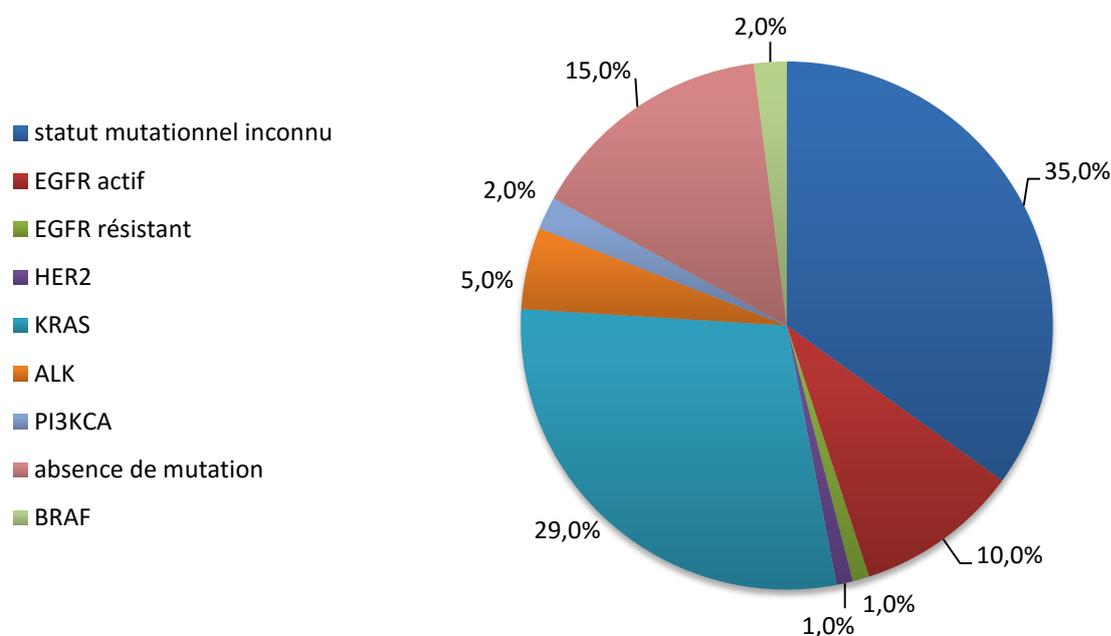


Figure 11 : Fréquence des anomalies moléculaires des cancers broncho-pulmonaires en France : résultats de 18679 analyses moléculaires (22)

Ces mutations sont majoritairement retrouvées chez des patients plus jeunes, ayant peu ou jamais fumé et ayant un type histologique de carcinome non épidermoïde, à l'exception de KRAS que l'on retrouve principalement chez les patients fumeurs et qui est associée à un moins bon pronostic.

Ces caractéristiques, ainsi que le développement rapide de thérapeutiques dédiées, ont conduit à rechercher de façon systématique et en pratique courante une mutation de l'EGFR ou un réarrangement ALK chez les patients présentant un carcinome non épidermoïde et les patients non ou peu fumeurs quel que soit le type histologique.

Pour cela, l'INCa a mis en place à partir de 2011 28 plateformes de génétique moléculaire du cancer afin de faciliter la recherche de ces addictions oncogéniques, donnant un accès rapide aux thérapies ciblées adaptées. (19–22)

Le reste de l'exposé s'attachera plus particulièrement aux mutations de l'EGFR et au réarrangement du gène ALK.

I.3. Cancer broncho-pulmonaire avec mutation de l'EGFR

I.3.1. Récepteur de l'EGF

Le récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) appartient à la famille des récepteurs tyrosines kinases, ErbB. Il est composé de trois domaines : extracellulaire permettant la liaison à ses ligands, transmembranaire, et intracellulaire comportant le domaine tyrosine kinase.

La liaison à son ligand induit une homo ou hétérodimérisation du récepteur conduisant à l'activation du domaine tyrosine kinase et aux voies d'aval. L'activation de l'ensemble de ces voies conduit à la prolifération cellulaire, à l'angiogenèse et à la lutte contre l'apoptose cellulaire. (Figure 12)

Il est naturellement exprimé à la surface des cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires. (23–25)

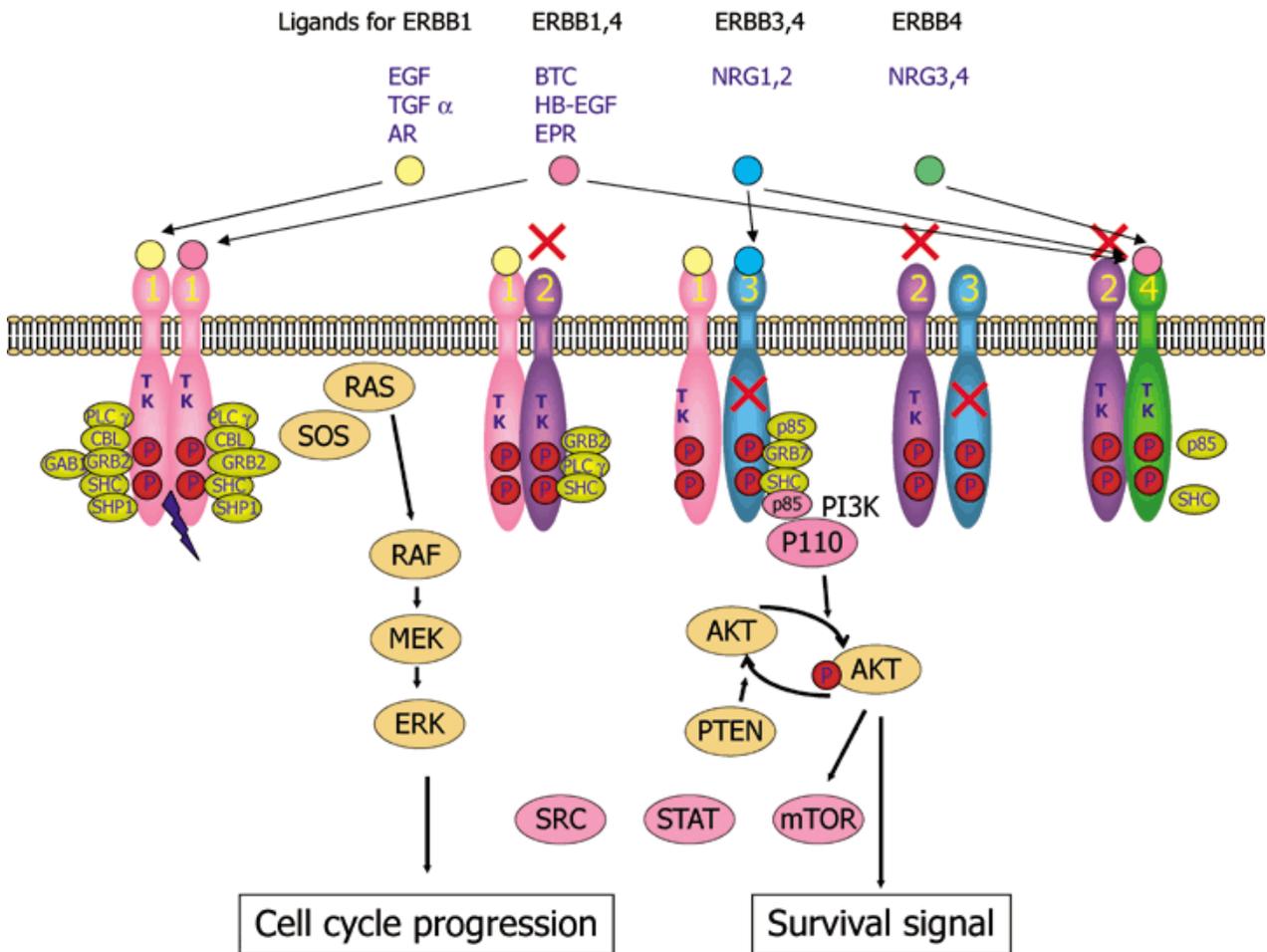


Figure 12 : Voies de signalisation de l'EGFR

I.3.2. Mutations de l'EGFR

En 2004, des mutations activatrices du gène de l'EGFR, situé sur le chromosome 7, ont été découvertes et ont conduit aux modifications de la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires.

Elles sont principalement retrouvées chez un sous-groupe de patients particuliers : non-fumeurs, prédominance féminine, origine asiatique, porteurs d'un adénocarcinome.

Dans la population caucasienne, ces mutations sont retrouvées chez 5 à 10% des CBNPC et 19,2% des adénocarcinomes.

En France, la prévalence de la mutation du gène de l'EGFR dans les CBNPC est estimée à 10,5%. (22)

Les mutations activatrices du gène de l'EGFR sont situées au niveau des exons 18 à 21 qui encodent le domaine tyrosine kinase intra-cellulaire du récepteur. Ces mutations sont étudiées et recherchées sur les plateformes de biologie moléculaire mises en place par l'INCa par séquençage direct. (24,26–29)

Dans environ 90% des cas, la mutation activatrice est due à une délétion de paires de base sur l'exon 19 ou à une mutation ponctuelle faux-sens de l'exon 21.

Il existe des mutations plus rares, impliquant les exons 18 et 20, conférant généralement une résistance primaire aux inhibiteurs de tyrosine kinase. (Figure 13)

Ces mutations induisent une activation du récepteur en dehors de toute fixation à ses ligands conduisant à des signaux de survie cellulaire. (24,26–29)

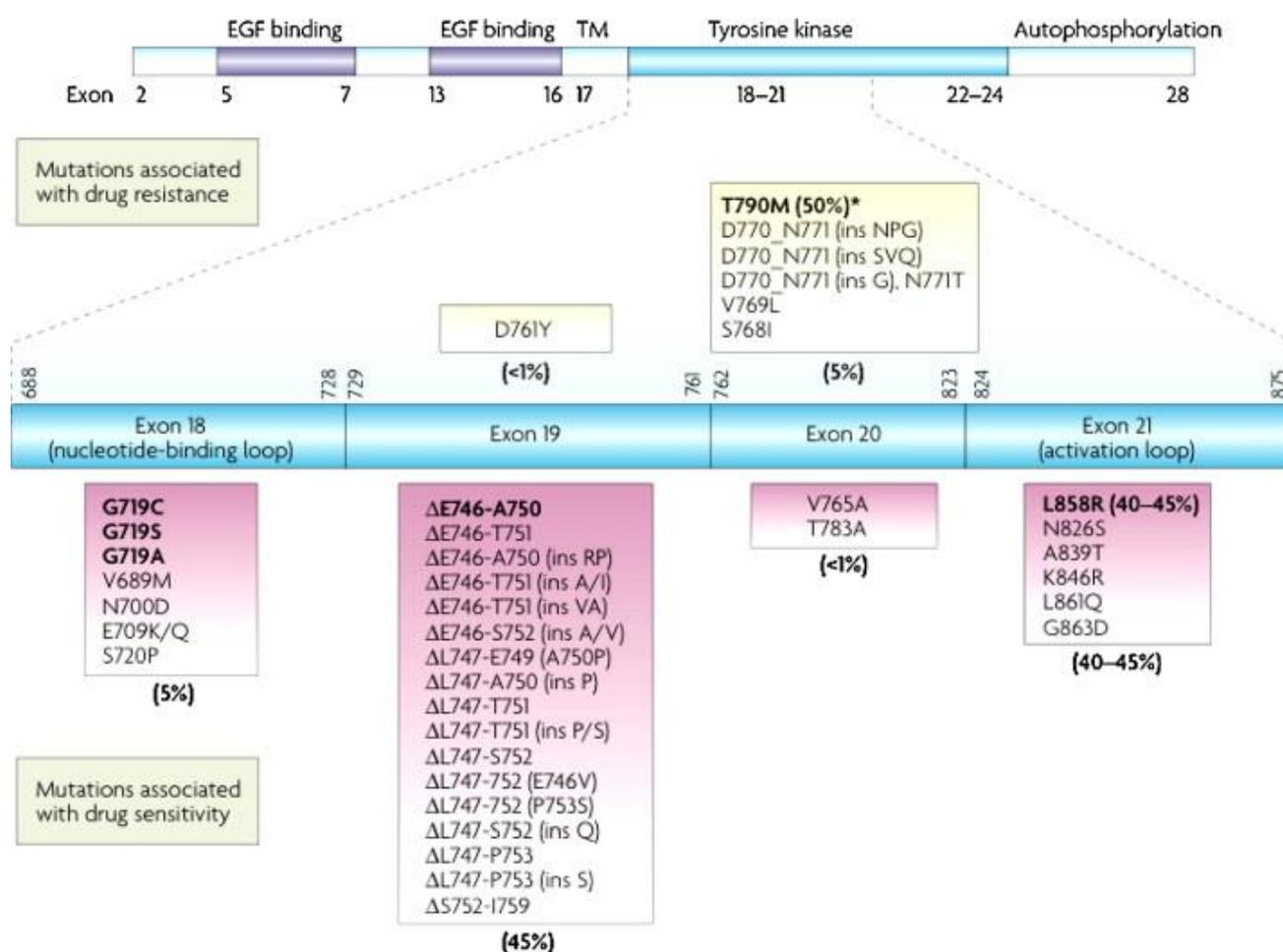


Figure 13 : Description des différentes mutations activatrices du gène de l'EGFR

I.3.3. Thérapies ciblées

Du fait de cet effet de driver oncogénique du récepteur vis-à-vis de la cellule tumorale, des thérapies agissant sur l'EGFR ont donc été développées.

Les principales dans le CBNPC mutés EGFR sont les molécules inhibitrices de l'activité tyrosine-kinase, appelées inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI). Ils se fixent alors sur le domaine intracellulaire tyrosine kinase et empêchent le déclenchement de la cascade de phosphorylation.

Les premières thérapies ciblées développées, à prise orale, nommées « TKI de première génération », sont l'erlotinib et le gefitinib. Ces molécules viennent se fixer de façon

réversible au domaine intracellulaire tyrosine kinase de façon compétitive avec l'ATP. (Figure 14)

Des études de phase III en Asie (IPASS) (30) et en Europe (EURTAC) (31) les ont comparés en première ligne de traitement versus un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Ces études ont permis de démontrer la supériorité des TKI avec augmentation de la survie sans progression, conduisant à l'obtention de leur AMM en première ligne de traitement pour les CBNPC mutés EGFR métastatiques.

Des TKI de deuxième génération ont ensuite été développés, tels que l'afatinib. Ils se lient de façon irréversible au domaine tyrosine kinase et ont obtenu l'AMM en première ligne des CBNPC mutés EGFR en 2013. (32)

Ces trois molécules se présentent sous la forme de comprimés en une prise quotidienne. Leurs principaux effets secondaires sont les troubles cutanés de type acnéiforme, la diarrhée, la cytolysse hépatique, pouvant conduire à une réduction de la posologie, voire à l'arrêt du traitement.

Le taux de réponse aux TKI-EGFR est de 65 à 80% et la médiane de survie sans progression de 12 mois. (30–32)

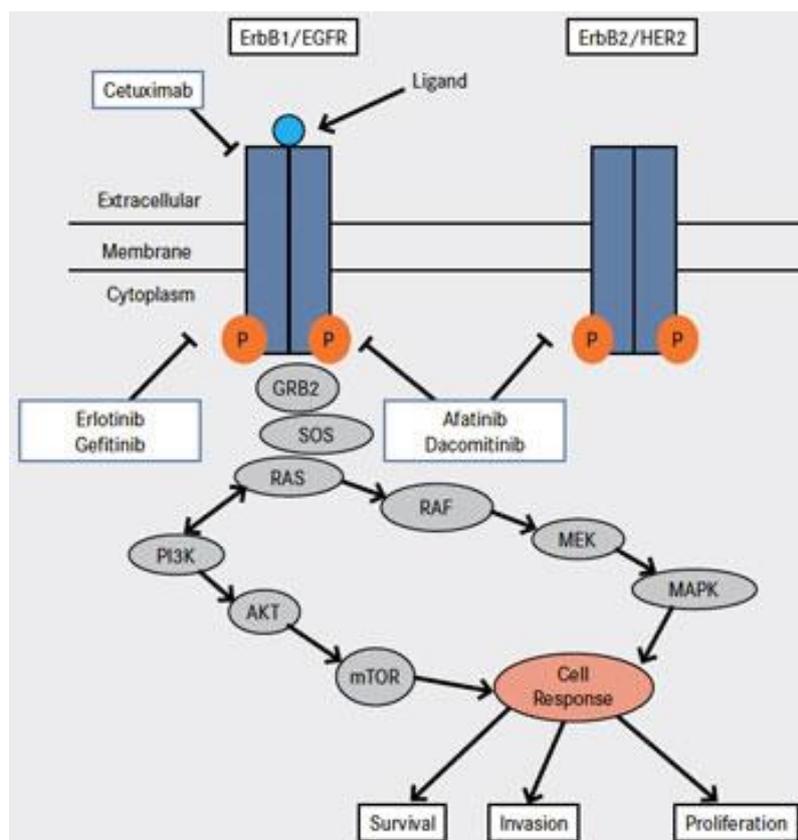


Figure 14 : Mécanismes d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase de 1ère et 2ème génération

I.3.4. Résistance et progression tumorale

Malgré une survie sans progression longue, il survient cependant inéluctablement des mécanismes de résistance aux TKI-EGFR, conduisant à une progression tumorale clinique et radiologique survenant en médiane après 9 à 12 mois de traitement.

Cette progression conduit alors soit à l'arrêt des TKI et au passage à un traitement par chimiothérapie systémique, soit à une poursuite du TKI au-delà de la progression si celle-ci est indolente et asymptomatique. (33,34)

Il existe deux types de résistance : primaire et secondaire.

Les résistances primaires, définies par l'absence de réponse tumorale sous TKI, sont dues soit à des mutations EGFR rares, principalement dans les exons 18 et 20 représentant 5 à 10% des mutations EGFR, soit à une association à d'autres mutations, telle qu'une mutation T790M de novo (35). Elle peut également être constatée en cas d'inobservance thérapeutique d'où la nécessité de vérifier la prise du TKI.

Les résistances secondaires se traduisent par la survenue, après un temps de stabilité ou de réponse tumorale sous TKI-EGFR, de nouveaux mécanismes moléculaires activant la cascade de phosphorylation intra-cellulaire par d'autres voies. (Figures 15 et 16) (35)

La principale est la mutation T790M retrouvée dans 50 à 60% des cas. Elle confère une affinité plus élevée du domaine tyrosine kinase vis-à-vis de l'ATP, diminuant la fixation des TKI, limitant de ce fait leur efficacité.

L'amplification de c-MET, un autre récepteur transmembranaire à activité tyrosine-kinase, conduit à un échappement thérapeutique. Cette amplification est retrouvée dans 5 à 10% des cas de résistances.

De même, il peut exister une amplification d'HER2, un autre récepteur de la famille ErbB, dans environ 13% des cas.

Dans environ 4% des cas, il existe une transformation histologique du cancer pulmonaire soit vers un cancer broncho-pulmonaire à petites cellules ou la survenue d'une transition épithéliale vers une forme mésenchymateuse (EMT).

D'autres mécanismes ont été impliqués dans de plus rares cas : augmentation de la concentration d'HGF, d'IGF-1R, réarrangement EML4-ALK, ...

Des TKI de 3^{ème} génération agissant sur la mutation T790M et l'amplification de c-MET sont en cours d'étude de phases II et III. (26) L'osimertinib ou AZD9291 a récemment été approuvé par l'European Medicines Agency (EMA) sur les résultats des études de phase II qui montraient un taux de contrôle proche de 90% chez les patients en progression après TKI de première ou deuxième génération porteurs d'une mutation T790M. (36)

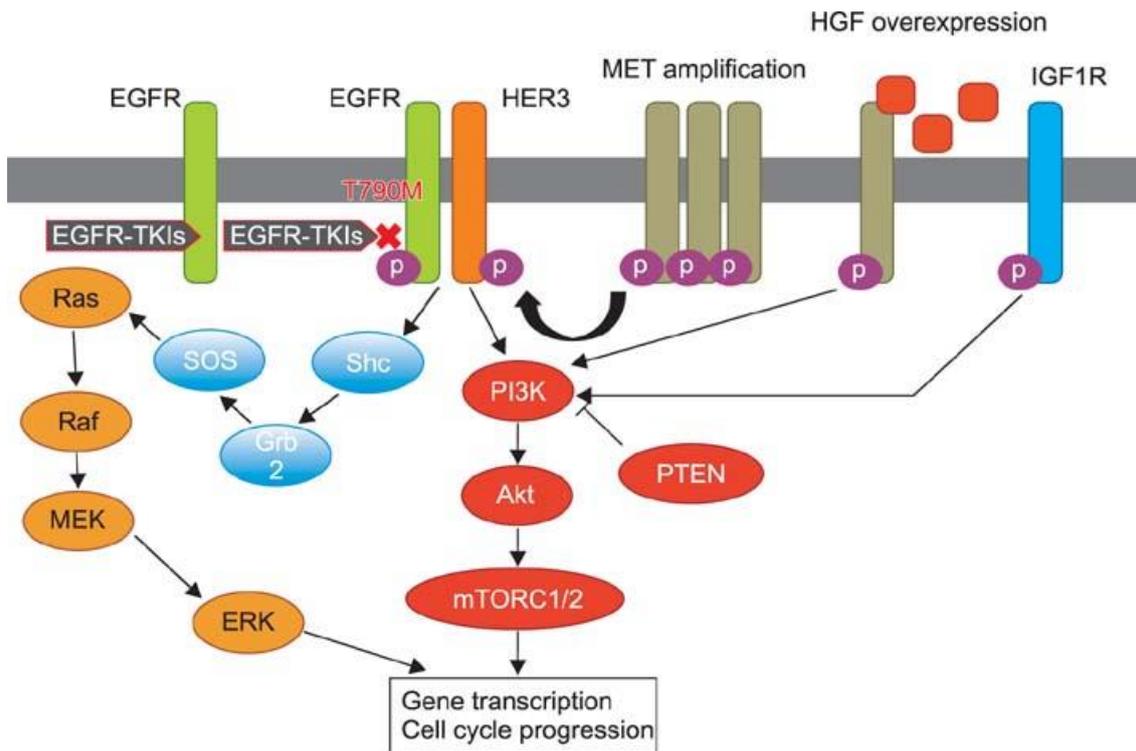


Figure 15 : Principaux mécanismes de résistance secondaire aux TKI-EGFR

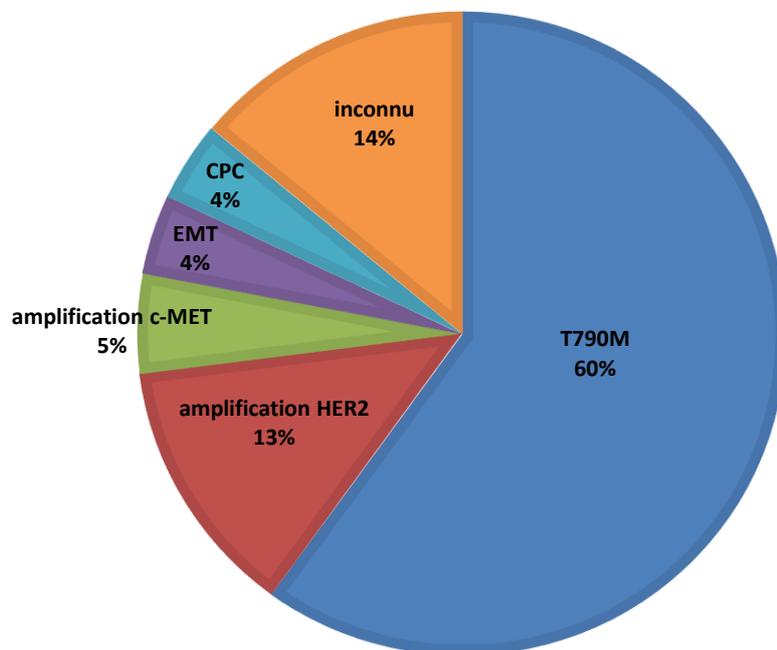


Figure 16 : proportion des résistances secondaires aux TKI-EGFR

I.4. Cancer broncho-pulmonaire avec réarrangement d'ALK

I.4.1. Gène de l'Anaplastic Lymphoma Kinase

Le gène de l'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) est situé sur le chromosome 2. Il se présente également sous la forme d'une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase. Son action est donc la même que celle du récepteur de l'EGF à savoir le maintien de la survie cellulaire. (Figure 17) (37)

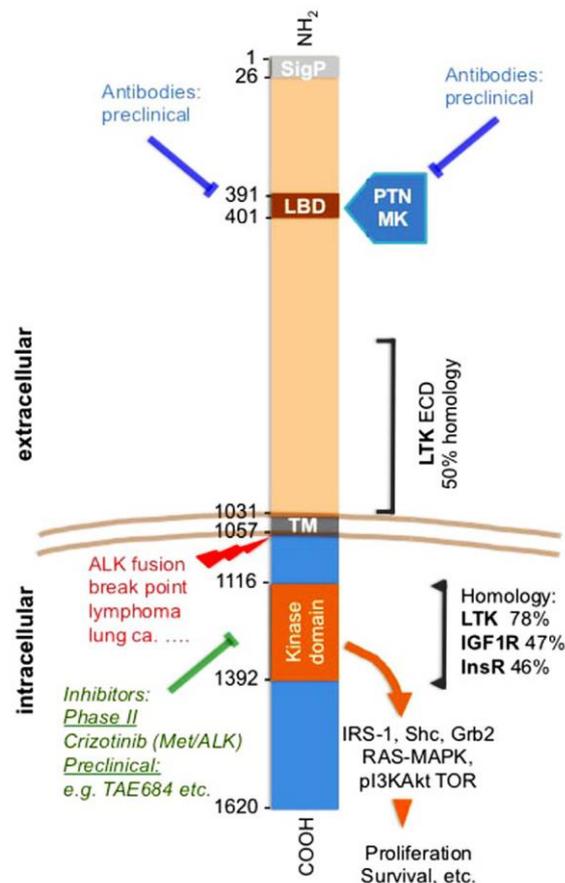


Figure 17 : Récepteur de l'Anaplastic Lymphoma Kinase

I.4.2. Réarrangement du gène EML4-ALK

Dans certaines formes de CBNPC, il survient un réarrangement du gène ALK. Cette découverte a été faite en 2007 (38). Ce réarrangement, qui implique le plus souvent comme gène partenaire à ALK celui de l'Echinoderm Microtubule-Like 4 (EML4), conduit à la formation d'un gène de fusion.

Il est produit lors d'une inversion dans le bras court du chromosome 2 réunissant l'intron 13 contenant le gène de l'EML4, et l'intron 19 contenant le gène de l'ALK. (Figure 18)

Ce nouveau gène de fusion conduit à la production d'une nouvelle protéine chimérique transformant le récepteur ALK transmembranaire en une protéine intra-cytoplasmique. La dimérisation de cette protéine est alors responsable d'une activation permanente du domaine tyrosine-kinase d'ALK.

Cette activation conduit à la production de signaux de prolifération cellulaire, de survie et de résistance à l'apoptose. (38)

Ce réarrangement est mis en évidence dans 4 à 5% des CBNPC en France (22). Il est préférentiellement mis en évidence dans des types histologiques non épidermoïdes, et chez les patients peu ou petits fumeurs. Il n'y a pas de prédominance d'ethnie ou de sexe contrairement aux mutations de l'EGFR. (28)

Les techniques de mise en évidence de ce réarrangement utilisent en première intention l'immunohistochimie qui sera ensuite complétée en cas de positivité par FISH. (23)

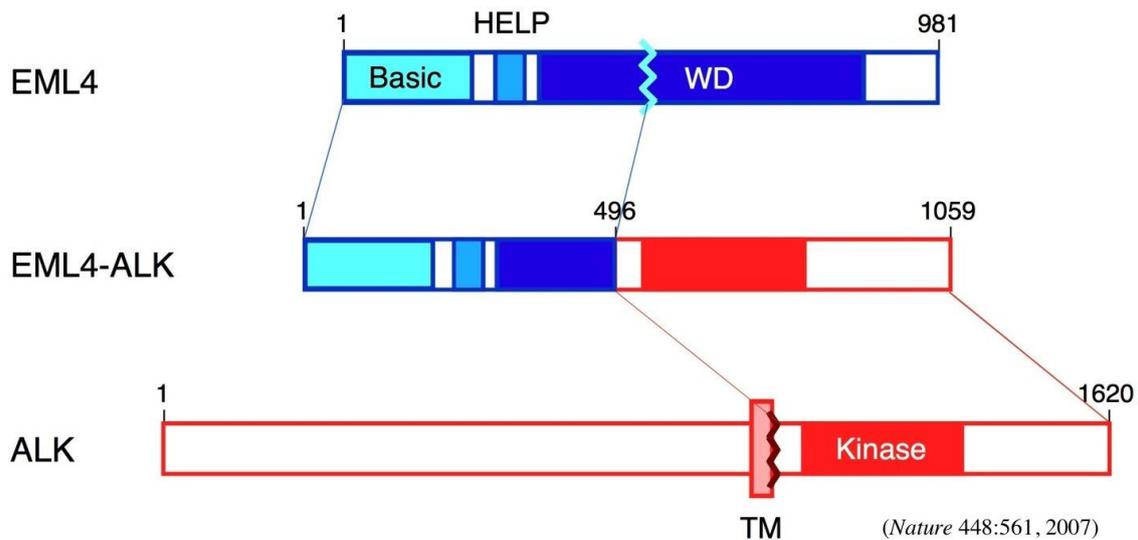


Figure 18 : Réarrangement EML4-ALK

I.4.3. Thérapies ciblées

Rapidement après la mise en évidence du réarrangement ALK comme nouveau driver oncogénique, des études visant à développer des thérapies ciblées dédiées ont été développées.

Le crizotinib a ainsi obtenu l'AMM en 2^{ème} ligne aux Etats-Unis en 2011 et en Europe en 2012 pour les CBNPC réarrangés ALK.

Cette molécule orale inhibe de façon compétitive ALK par fixation à son domaine tyrosine kinase, faisant de celle-ci un TKI anti-ALK de première génération. Cette inhibition entraîne alors l'apoptose de la cellule tumorale. Elle réalise également une inhibition des domaines tyrosine kinase de MET, de l'HGF et de ROS1. (39)

L'essai PROFILE 1014 (40), comparant le crizotinib à une chimiothérapie de première ligne basée sur un doublet associant un sel de platine chez les patients présentant un CBNPC réarrangé ALK, a montré la supériorité du crizotinib en 1^{ère} ligne. La survie sans progression était alors de 10,9 mois et une réponse était retrouvée chez 60% des patients.

Cette étude a permis d'étendre l'AMM du crizotinib en 1^{ère} ligne de chimiothérapie pour les CBNPC réarrangés ALK en 2015.

Des TKI anti-ALK de 2^{ème} génération ont été secondairement développés : le ceritinib, qui se fixe de façon plus spécifique au domaine tyrosine kinase d'ALK et l'alectinib. Ils sont indiqués en cas d'échappement thérapeutique sous crizotinib. (41)

I.4.4. Résistance et progression tumorale

Comme pour les mutations EGFR, il survient inévitablement une résistance au crizotinib.

Les principaux mécanismes de résistance sont la survenue de mutations dans le gène ALK (29% des cas), ou une amplification de l'allèle muté d'ALK (9%) (39). Ces types de résistances confèrent une sensibilité conservée aux TKI et le traitement est généralement basé sur des inhibiteurs plus spécifiques d'ALK (TKI-ALK de 2^{ème} génération).

Les autres mécanismes conférant une perte de dépendance à ALK sont l'activation d'autres voies de signalisation telles que c-kit ou EGFR, la perte du réarrangement ALK ou l'acquisition d'une mutation EGFR ou KRAS.

(Figure 19) (21,42,43)

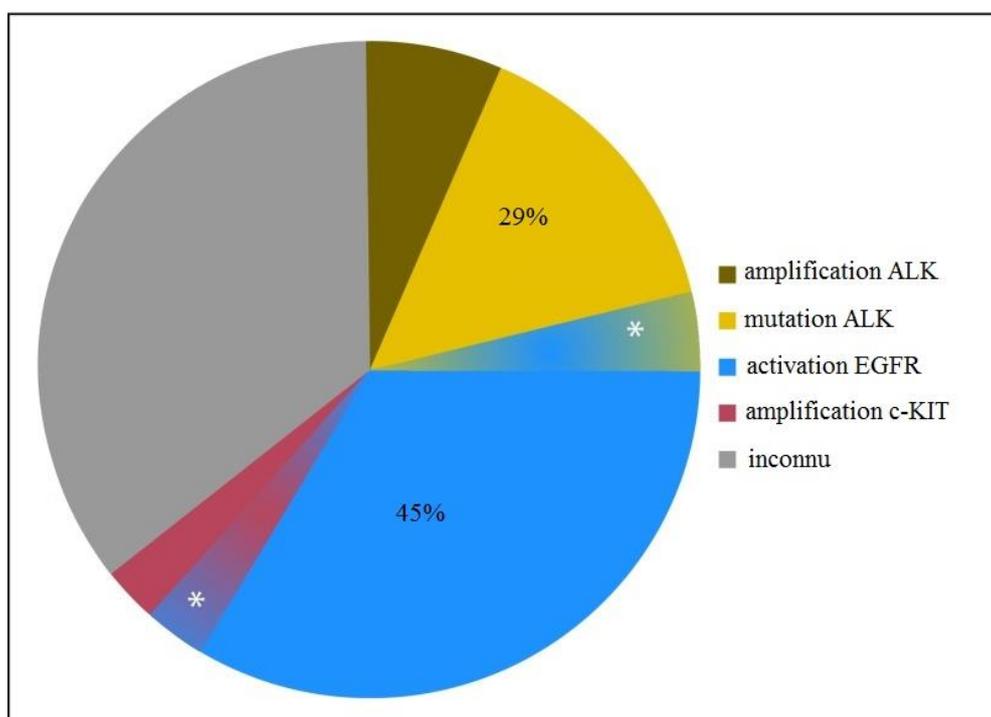


Figure 19 : Proportion des mécanismes de résistance au crizotinib

I.5. Prise en charge des CBNPC oligométastatiques

Sur les dernières années, une différence notable en terme de survie globale a été mise en évidence entre les CBNPC de stade IV, quel que soit le statut mutationnel, à dissémination métastatique diffuse et ceux dits oligométastatiques.

La définition d'oligométastatique reste variée selon les études. Cependant un CBNPC comportant entre 1 à 5 métastases, chacune pouvant être accessible à un traitement focal, est communément considéré comme oligométastatique. (44)

En cas de cancer oligométastatique au diagnostic, une prise en charge particulière est donc proposée à ces patients. Celle-ci comporte généralement un traitement focal du primitif par chirurgie, ou radio-chimiothérapie, ainsi qu'un traitement focal des métastases. Plusieurs techniques sont utilisées selon le site métastatique : chirurgie d'exérèse, radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique, radiofréquence. (45)

Cette prise en charge s'applique également aux oligométastases métachrones, apparaissant ou progressant sous traitement systémique de façon isolée afin de prolonger autant que possible le traitement en cours qui permet un contrôle local des autres sites tumoraux.

Ce traitement « agressif » permet un allongement de la survie sans progression et de la survie globale par rapport aux CBNPC à diffusion métastatique multiple, notamment dans le cas des oligométastases métachrones. (44)

Cette prise en charge s'est progressivement étendue aux CBNPC mutés EGFR et réarrangés ALK sous TKI, l'objectif principal étant de prolonger le plus longtemps possible la durée de traitement par TKI en contrôlant les sites de survenue des résistances. (46,47)

Le principe général est basé sur l'hypothèse que les sites ne progressant pas ont gardé une sensibilité au TKI et que les sites d'oligoprogression sont le siège de clones de résistance au TKI.

Selon les études, toutes rétrospectives, cette prise en charge locale tout en poursuivant le TKI permet un allongement de la survie sans progression, du temps de traitement par TKI avant de réaliser un switch vers la chimiothérapie et donc un allongement de la survie globale. (46,47)

I.6. Effet Flare-up

Lors de la survenue de la progression tumorale multi-site sous TKI, le traitement est généralement stoppé et relayé par une chimiothérapie intra-veineuse cytotoxique.

Au début de l'utilisation des TKI, il a été observé chez certains patients, lors de la période entre l'arrêt du TKI et le début de la chimiothérapie, une accélération franche clinique et/ou radiologique de la progression tumorale. Cet effet, nommé « flare-up », témoigne de la persistance d'une sensibilité au TKI de certaines cellules tumorales, l'arrêt brutal levant l'inhibition réalisée sur le driver oncogénique. (48,49)

De même, lors de l'arrêt transitoire des TKI, pour des raisons de tolérance par exemple, cet effet peut également être retrouvé.

Il est à présent communément admis de poursuivre les TKI en chevauchement avec le traitement de la rechute lors des premiers jours pour éviter les progressions tumorales majeures.

I.7. Objectifs de l'étude

Alors que les mécanismes de résistance aux TKI sont bien connus, peu d'études ont évalué les modalités de progression clinique et radiologique des CBNPC mutés EGFR ou réarrangés ALK, la prise en charge qui en a découlé, ainsi que la description de l'effet flare-up.

Cette étude s'attachera à étudier les sites de progression des cancers broncho-pulmonaires mutés EGFR ou réarrangés ALK sous traitement par inhibiteur de tyrosine kinase, afin de mieux guider la prise en charge focale de ces cancers ou la rebiopsie des sites de progression.

Dans le cadre des objectifs secondaires, la survenue d'un effet flare-up sera relevée et décrite, car peu d'études relatent sa survenue, notamment dans les CBNPC réarrangés ALK.

Enfin, la conduite à tenir en cas d'oligoprogression sera relevée avec évaluation de la survie sans progression et de la survie globale.

II. Matériels et méthodes

II.1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique et observationnelle.

L'ensemble des mutations EGFR et réarrangements ALK était identifié via la plateforme de biologie moléculaire de Lille avec analyse de l'ensemble des demandes de recherche de biologie moléculaire dans le Nord-Pas-de-Calais depuis la mise en place de la plateforme, soit de 2009 jusqu'au 31 décembre 2014.

Tous les patients présentant une mutation EGFR ou un réarrangement ALK étaient alors inclus.

Le centre de prise en charge du patient était identifié via la demande de recherche de mutation adressée à la plateforme.

Etaient secondairement exclus les patients dont la demande ou la prise en charge étaient réalisées en dehors du Nord-Pas-de-Calais.

II.2. Recueil de données

Le recueil des données était rétrospectif et incluait toutes les données liées aux patients à partir de la date du diagnostic jusqu'au 31 décembre 2015, via le dossier médical du patient.

Les données analysées sont les suivantes.

II.2.1. Les caractéristiques du patient

- Sexe,
- Age,
- Comorbidités,
- Exposition professionnelle,
- Statut tabagique,
- Age au moment du diagnostic,
- Date du décès ou des dernières nouvelles,
- Mesure de la survie globale.

II.2.2. Les caractéristiques du cancer broncho-pulmonaire

- Date du diagnostic,
- Type histologique,
- Localisation du primitif,
- Stade et TNM au moment du diagnostic,
- Type de driver oncogénique et sous-type de mutation.

II.2.3. Traitement par TKI

- Type de TKI instauré,
- Traitements antérieurs et numéro de ligne du TKI,
- Métastases présentes au moment de l'instauration du TKI,
- Date d'instauration du TKI,
- Date d'arrêt du TKI,
- Cause d'arrêt du TKI,
- Adaptation des posologies.

II.2.4. Progression tumorale

- Survenue d'une progression tumorale, définie selon les critères RECIST 1.1 (Annexe 4)
- Si progression tumorale, date de la mise en évidence,
- Identification des cas de progression oligométastatique avec poursuite du TKI avec description du site d'oligoprogression, de la prise en charge qui en a découlé et calcul de la survie sans oligoprogression,
- Description des organes de progression sous TKI avec distinction entre nouvelles lésions et lésions connues,
- Mesure de la survie sans progression sous TKI.

II.2.5. Effet flare

L'effet flare était défini dans notre étude comme la survenue d'une progression tumorale, radiologique et/ou clinique lors de l'arrêt du TKI, et relaté par le praticien en charge du patient. Etaient alors recueillies les données suivantes :

- Date d'arrêt du TKI,
- Date de survenue de l'effet flare,
- Délai de traitement par TKI au préalable,
- Description du type d'effet flare : clinique, radiologique,
- Cause de l'arrêt du TKI.

II.3. Méthodes d'analyse moléculaire

II.3.1. Recherche de mutation du gène de l'EGFR

La recherche de mutation EGFR nécessite plusieurs étapes.

Après réception du bloc tumorale à analyser, la première de ces étapes consiste en une relecture par un anatomopathologiste. Le but est de définir la zone du bloc la plus riche en cellules tumorales. Dans les cas où le pourcentage en cellules tumorales est faible, une macro-dissection peut être réalisée.

Après sélection de la région à analyser, de fins copeaux (10µm) sont réalisés puis envoyés dans le service de biologie moléculaire.

L'objectif de l'étape suivante est d'extraire l'ADN tumoral. Les copeaux sont alors déparaffinés et l'ADN est extrait après lyse des protéines adhérentes à l'ADN. Cette étape est réalisée grâce à un kit commercial utilisant plusieurs étapes de centrifugation.

L'analyse moléculaire peut ensuite être réalisée à partir de cet ADN extrait, celle-ci portant spécifiquement sur les exons du gène de l'EGFR codant pour le domaine tyrosine-kinase, les exons 18, 19, 20 et 21. Ils sont ensuite amplifiés par polymérase chain reaction (PCR).

Deux méthodes sont utilisées pour permettre la détection des mutations les plus fréquentes du gène de l'EGFR, nommées « hot spots », et qui représentent 90% des mutations.

La première, recherchant toute délétion ou insertion dans un exon du gène de l'EGFR, notamment la délétion de l'exon 19 et l'insertion dans l'exon 20, est basée sur une analyse de fragments.

L'ADN tumoral est amplifié par PCR avec des amorces dont l'une est marquée par un fluorophore.

Ensuite, les fragments amplifiés sont analysés sur un séquenceur. Les fragments vont alors migrer en fonction de leur taille jusqu'à passer devant un détecteur laser et les résultats s'afficheront sous la forme de pics.

En cas de mutation de type délétion, les fragments amplifiés sont plus petits, migrent plus vite et sont donc détectés plus tôt. Il existera alors un pic surnuméraire s'affichant avant le pic normal de l'exon. Lors d'insertions, les fragments sont plus grands, migrent plus lentement et sont détectés plus tardivement. A l'inverse le pic surnuméraire observé se situera après celui de l'exon normal. (Figure 20)

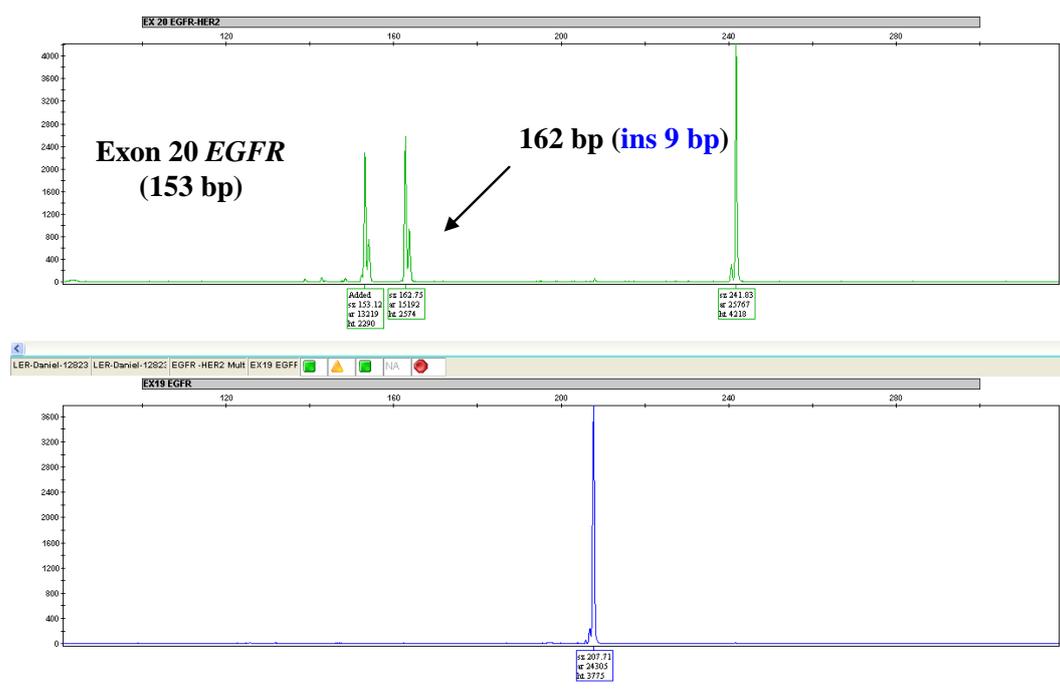


Figure 20 : Analyse de fragments positive pour une insertion dans l'exon 20

La deuxième analyse, recherchant des mutations ponctuelles par substitution de bases, est basée sur la technique de Snapshot. Le principe consiste après amplification de la région d'intérêt à réaliser une extension grâce à une amorce reconnaissant spécifiquement la région située juste en amont du nucléotide à analyser. L'extension par une base complémentaire fluoromarquée de façon différente en fonction de sa nature A, T, G ou C permettra la détection du variant.

En cas de substitution de bases, il existera un pic surnuméraire de couleur différente de celle correspondant au variant sauvage. (Figure 21)

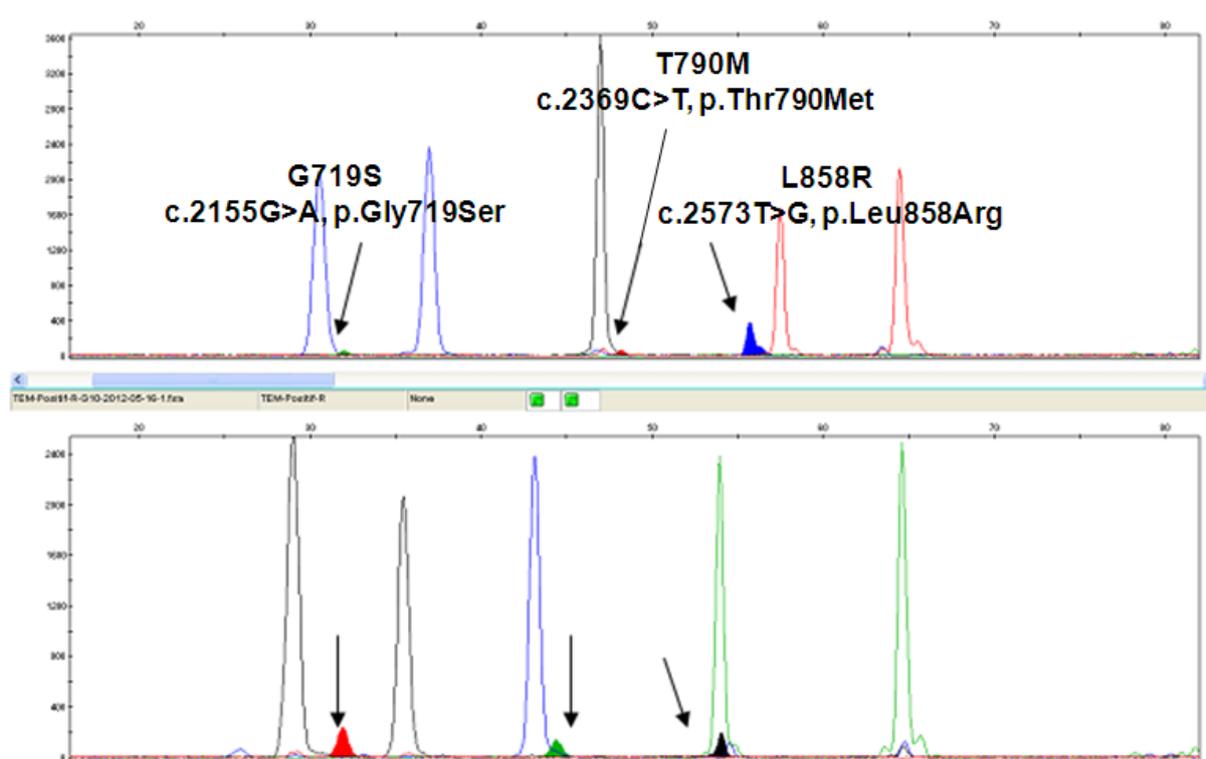


Figure 21 : Analyse positive en snapshot

II.3.2. Recherche du réarrangement ALK

Dans le service d'anatomopathologie de Lille, deux techniques, généralement successives, sont utilisées pour mettre en évidence un réarrangement ALK.

La première étape consiste en une technique d'immunohistochimie.

Après réception de la pièce à analyser sous la forme de « bloc », une fixation dans le formol et une inclusion en paraffine sont réalisées. Après vérification de la présence de cellules tumorales, ce bloc est mis en contact avec des anticorps dirigés contre la protéine ALK spécifiquement mise en évidence dans le CBNPC réarrangé ALK, présente dans le cytoplasme.

L'analyse se fait ensuite au microscope optique en lumière blanche, en présence d'un témoin positif comparatif. En cas de présence de la protéine réarrangée, il est observé une coloration marron du cytoplasme des cellules néoplasiques. Si le réarrangement est

absent, les cellules tumorales conservent une coloration bleutée par rapport au témoin positif qui sera marron. (Figure 22)

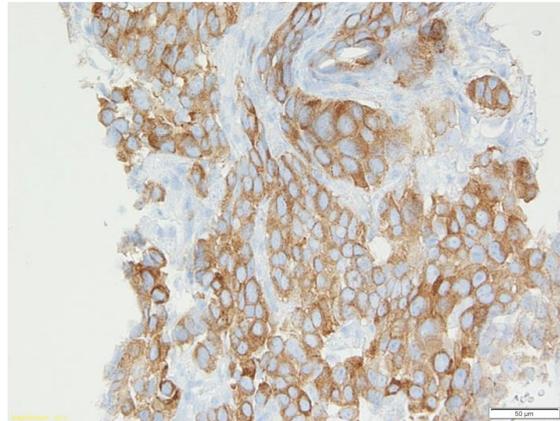


Figure 22 : Analyse en immunohistochimie positive

Si la technique d'immunohistochimie est positive, l'analyse est complétée par une analyse en FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

Cette technique permet de confirmer la présence du réarrangement ALK.

La première étape consiste en un déparaffinage du bloc, réhydratation et pré-traitement. La pièce est ensuite « dénaturée » par chauffage entre 75 et 80°C, permettant l'ouverture des séquences d'ADN. Les cellules tumorales sont alors mises en contact avec des sondes nucléotidiques reconnaissant de façon spécifique les extrémités 3' et 5' du gène ALK. A ces sondes sont additionnés des fluorochromes, orange pour l'extrémité 3' et vert pour l'extrémité 5'.

L'analyse se fait ensuite au microscope fluorescent. En l'absence de réarrangement ALK, les sondes verte et orange sont proches et les lumières se superposent formant une seule lumière jaune. Si un réarrangement est présent, les extrémités 3' et 5' du gène ALK sont séparées par l'inversion avec le gène EML4. Les lumières orange et verte sont donc visibles de façon séparée. (Figure 23)

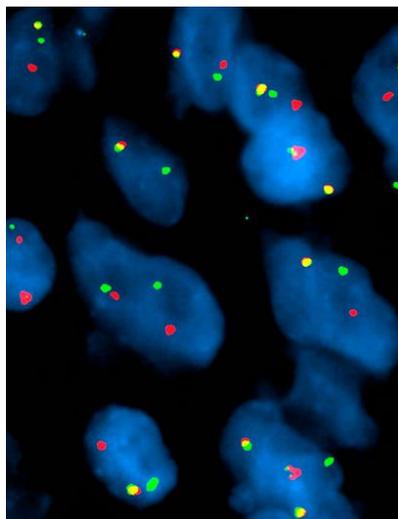


Figure 23 : Analyse en FISH positive

Pour poser le diagnostic de réarrangement ALK, 100 cellules tumorales doivent être analysées. Au moins 15% de ces cellules doivent présenter soit ces 2 spots lumineux séparés d'au moins deux diamètres d'un spot, soit un spot orange surnuméraire, correspondant au domaine tyrosine kinase du gène ALK.

En pratique, il existe un protocole de hiérarchisation de la mise en place de ces techniques au pôle d'anatomopathologie du CHRU de Lille, qui est le suivant :

- soit le patient présente un carcinome non épidermoïde, est non-fumeur ou très jeune ou le patient est non-fumeur et présente un carcinome épidermoïde : réalisation d'emblée de l'analyse en immunohistochimie et en FISH de façon concomitante
- soit le patient présente un carcinome non épidermoïde et est fumeur ou de statut tabagique non connu ou, le patient est fumeur et présente un carcinome épidermoïde avec demande d'analyse moléculaire : analyse en immunohistochimie en première intention et, en cas de positivité uniquement, réalisation d'une technique FISH dans un second temps

II.4. Analyse statistique

L'analyse descriptive de notre étude a été réalisée à l'aide du logiciel Qlik Sense.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont représentées par leur moyenne et écartypes ou par leur médiane et interquartiles.

Pour évaluer les différents événements, une analyse de survie a été réalisée. La réalisation de courbes de Kaplan Meier à l'aide d'un test du Log-Rank a été réalisée à l'aide du logiciel XLSTAT 2015.

III. Résultats

III.1. Caractéristiques de la population

III.1.1. Résultats des analyses moléculaires

Du 12 janvier 2009 au 31 décembre 2014, 5137 demandes de recherche de mutation EGFR ont été faites à la plateforme de biologie moléculaire de Lille. 400 sont revenues positives soit 7,78% des patients. Sur ces demandes, 4330 concernaient des patients pris en charge dans le Nord-Pas-de-Calais dont 347 positives, soit 8,01 % des demandes.

Du 2 mai 2011 au 31 décembre 2014, 1380 demandes de recherche de réarrangement ALK ont été faites. 96 sont revenues positives, soit 6,96% de la population. Parmi ces patients, 93 ont été pris en charge dans le Nord-Pas-de-Calais.

La répartition géographique de ces patients est décrite dans le tableau II.

Parmi ces patients, 6 présentaient à la fois une mutation dans le gène de l'EGFR et un réarrangement EML4-ALK.

5 autres avaient une mutation EGFR et une mutation KRAS.

1 patient présentait une mutation EGFR et un réarrangement de ROS 1.

1 autre patient présentait une association de la mutation EGFR et de PIK3CA.

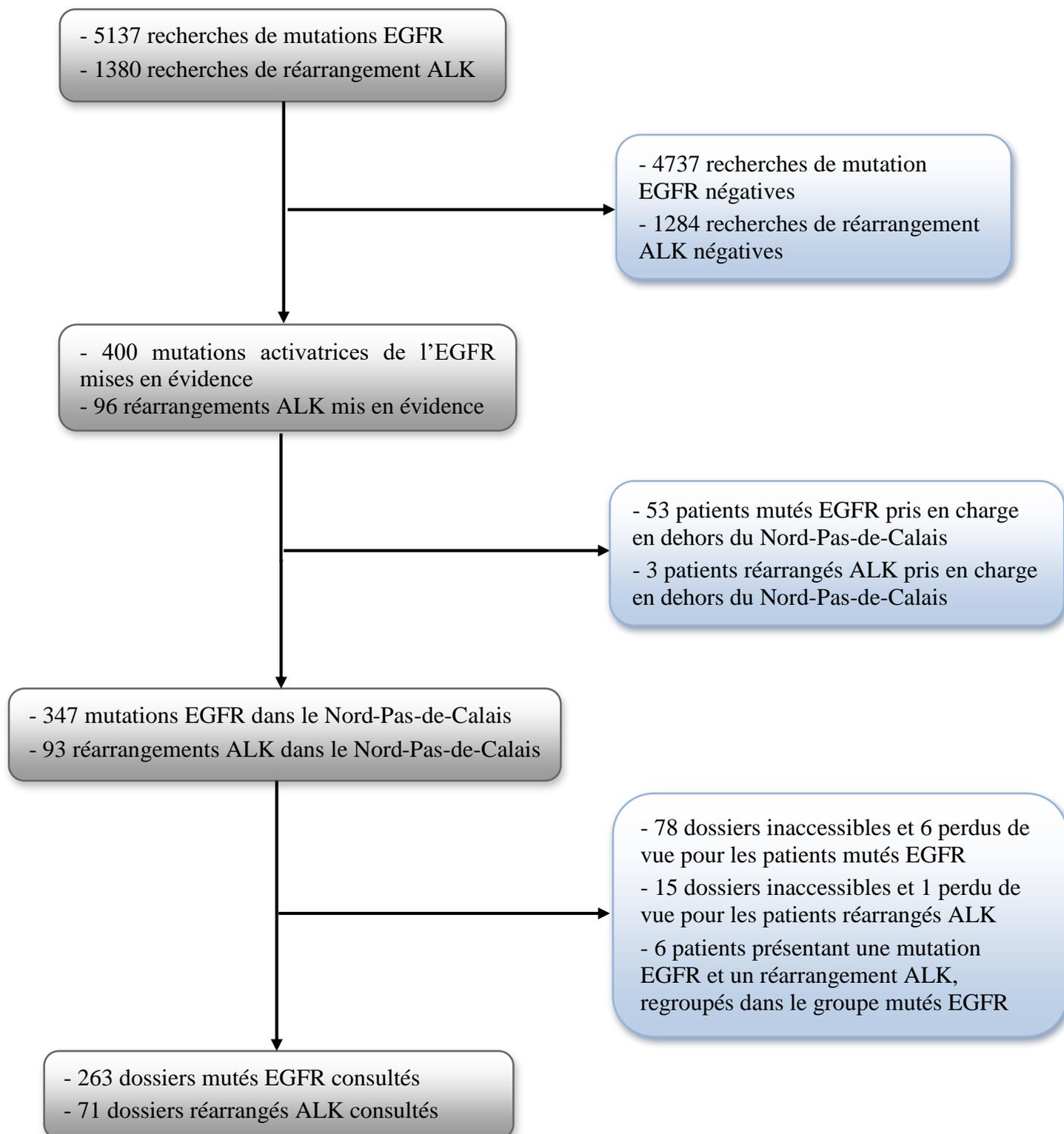
Enfin, 2 patients présentaient un réarrangement ALK et une mutation KRAS.

Concernant les mutations de l'EGFR, leur répartition était la suivante :

- 189 délétions de l'exon 19 (54,47%),
- 118 mutations de l'exon 21 (34,01%),
- 26 mutations de l'exon 20 (7,49%),
- 9 mutations de l'exon 18 (2,59%),
- 1 délétion de l'exon 19 associée à une mutation de l'exon 20,
- 1 délétion de l'exon 19 associée à une mutation T790M,
- 2 mutations de l'exon 21 associées à une mutation T790M,
- 1 mutation de l'exon 18 associée à une mutation de l'exon 21,
- 1 mutation de l'exon 18 associée à une mutation de l'exon 20.

Tableau II : Répartition géographique des patients présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK dans le Nord-Pas-de-Calais

Centre de prise en charge	Mutation EGFR positive	Réarrangement ALK présent
Cabinet de pneumologie Anzin	4	1
Cabinet de pneumologie Valenciennes	1	0
Cabinet de pneumologie Béthune	8	2
Centre hospitalier de Béthune	16	2
Centre hospitalier de Cambrai	17	0
Cabinet de pneumologie Arras	6	2
Centre hospitalier d'Arras	11	2
Centre hospitalier de Boulogne-sur-Mer	11	0
Centre d'oncologie Boulogne-sur-Mer	6	0
Centre hospitalier de Calais	8	2
Centre hospitalier de Denain	5	1
Centre hospitalier de Douai	9	0
Cabinet de pneumologie Douai	9	3
Centre hospitalier de Dunkerque	7	0
Centre d'oncologie de Dunkerque	4	0
Centre hospitalier de Lens	9	0
Cabinet de pneumologie Lens	4	0
Centre hospitalier de Roubaix	9	4
Centre hospitalier de St-Omer	8	2
Centre hospitalier de Tourcoing	10	1
Cabinet de pneumologie Tourcoing	5	3
CHRU Lille	45	23
Clinique de Liévin	2	3
Centre Oscar Lambret	41	16
Clinique de Divion	3	0
Clinique d'Hénin-Beaumont	10	1
Clinique de la Louvière	25	6
Centre d'oncologie Lille Bourgogne	16	6
Centre d'oncologie d'Armentières	4	1
Hôpital St-Vincent / St-Philibert	8	3
Cabinet de pneumologie Maubeuge	7	5
Centre hospitalier de Valenciennes	18	4
Centre hospitalier de Fourmies	1	0

III.1.2. Flow chart

III.1.3. Caractéristiques générales de la population étudiée

Au total, 434 patients ont été inclus dans cette étude. 261 étaient des femmes (60%) et 173 des hommes.

Concernant les 347 patients mutés EGFR, 211 (61%) étaient des femmes et 136 des hommes. L'âge moyen au diagnostic était de $61,3 \pm 11,75$ ans, avec une moyenne d'âge de $62,9 \pm 11,7$ ans pour les femmes et de $59,3 \pm 11,5$ ans pour les hommes.

Dans cette population, 209 patients (60%) étaient des non-fumeurs, 81 des fumeurs sevrés et 31 des fumeurs actifs. Le statut tabagique n'était pas connu pour 26 patients.

Sur les 87 patients présentant un réarrangement ALK, 50 (57%) étaient des femmes. L'âge moyen au diagnostic était de $54,7 \pm 14,5$ ans tout sexe confondu, de $55,8 \pm 17,4$ ans pour les femmes et $53,3 \pm 8,8$ ans pour les hommes.

Dans cette population, 57 patients (65,5%) étaient des non-fumeurs, 16 des fumeurs sevrés et 10 des fumeurs actifs. Le statut tabagique n'était pas connu pour 4 patients.

III.2. Caractéristiques générales des cancers

III.2.1. Localisation du primitif

La répartition de la localisation du primitif est décrite dans la figure 24.

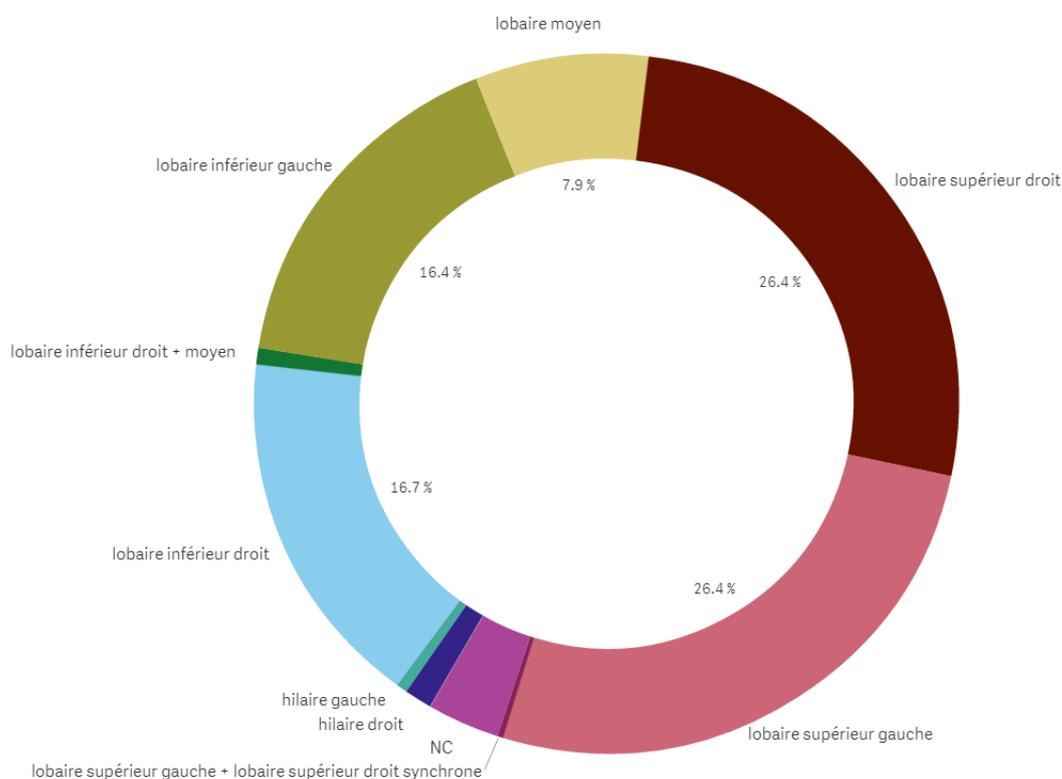


Figure 24 : Répartition de la localisation du primitif pulmonaire

III.2.2. Anatomopathologie

L'histologie principale était dominée par les adénocarcinomes, qui concernaient 414 patients (95%).

Les autres types histologiques retrouvés étaient les carcinomes à grandes cellules (9 patients), à petites cellules (1 patient), épidermoïdes (6 patients), et peu différenciés (4 patients).

III.2.3. Stade au diagnostic

Le stade au diagnostic des patients mutés EGFR et réarrangés ALK était principalement un stade IV métastatique, concernant 305 patients soit 79,2% de notre population (246 mutés EGFR et 59 réarrangés ALK).

La répartition des stades au diagnostic selon le statut mutationnel est décrite dans le tableau III.

Tableau III : Répartition des patients selon le stade au diagnostic et le statut mutationnel

Stade au diagnostic	Mutation EGFR (309)	Réarrangement ALK (76)
Stade IA	10 (3,27%)	2 (2,63%)
Stade IB	7 (2,27%)	0
Stade IIA	8 (2,59%)	1 (1,32%)
Stade IIB	5 (1,62%)	0
Stade IIIA	28 (9,06%)	9 (11,84%)
Stade IIIB	5 (1,62%)	5 (6,58%)
Stade IV	246 (79,61%)	59 (77,63%)

III.2.4. Survie globale

A la fin de notre étude, 218 patients étaient décédés dont 180 mutés EGFR, soit 68% de notre population mutée EGFR analysée et 38 réarrangés ALK, soit 53,5% de notre population réarrangée ALK analysée.

La médiane de survie globale quel que soit le statut mutationnel était de 25,77 mois [Q25-75 : 9,92-36,66]. La courbe de survie globale est détaillée dans la Figure 25.

En l'absence de traitement par TKI, elle s'effondrait à 7,8 mois [Q25-75 : 1,7-non atteint] alors que pour les 278 patients ayant bénéficié d'un traitement par TKI elle était de 29,36 mois [Q25-75 : 14,56-59,83].

Dans le groupe des patients mutés EGFR, la survie globale était de 24 mois [Q25-75 : 10,37-53,9] (8,4 mois [Q25-75 : 1,4-non atteint] en l'absence de TKI (53 patients) et de

25,77 mois [Q25-75 : 14,23-53,07] sous traitement par TKI (226 patients)). La courbe de survie globale des patients mutés EGFR est détaillée dans la Figure 26.

Pour les réarrangés ALK, la survie globale était de 36,37 mois [Q25-75 : 8,83-85,3]. (4,2 mois [Q25-75 : 3,5-27,53] en l'absence de TKI (21 patients) et de 73,07 mois [Q25-75 : 21,9-non atteint] sous traitement par TKI (52 patients)). La courbe de survie globale, des patients réarrangés ALK est détaillée dans la Figure 26.

La survie globale semblait meilleure dans la population réarrangée ALK par rapport à la population EGFR mutée.

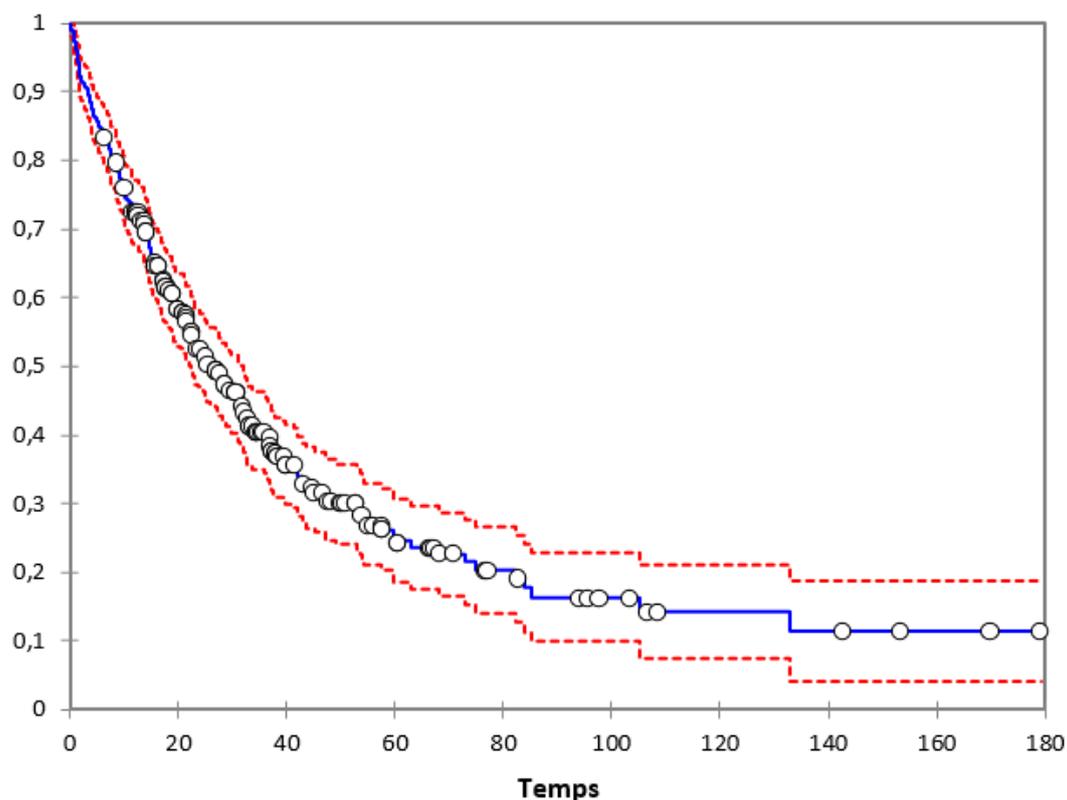


Figure 25 : Survie globale de la population générale

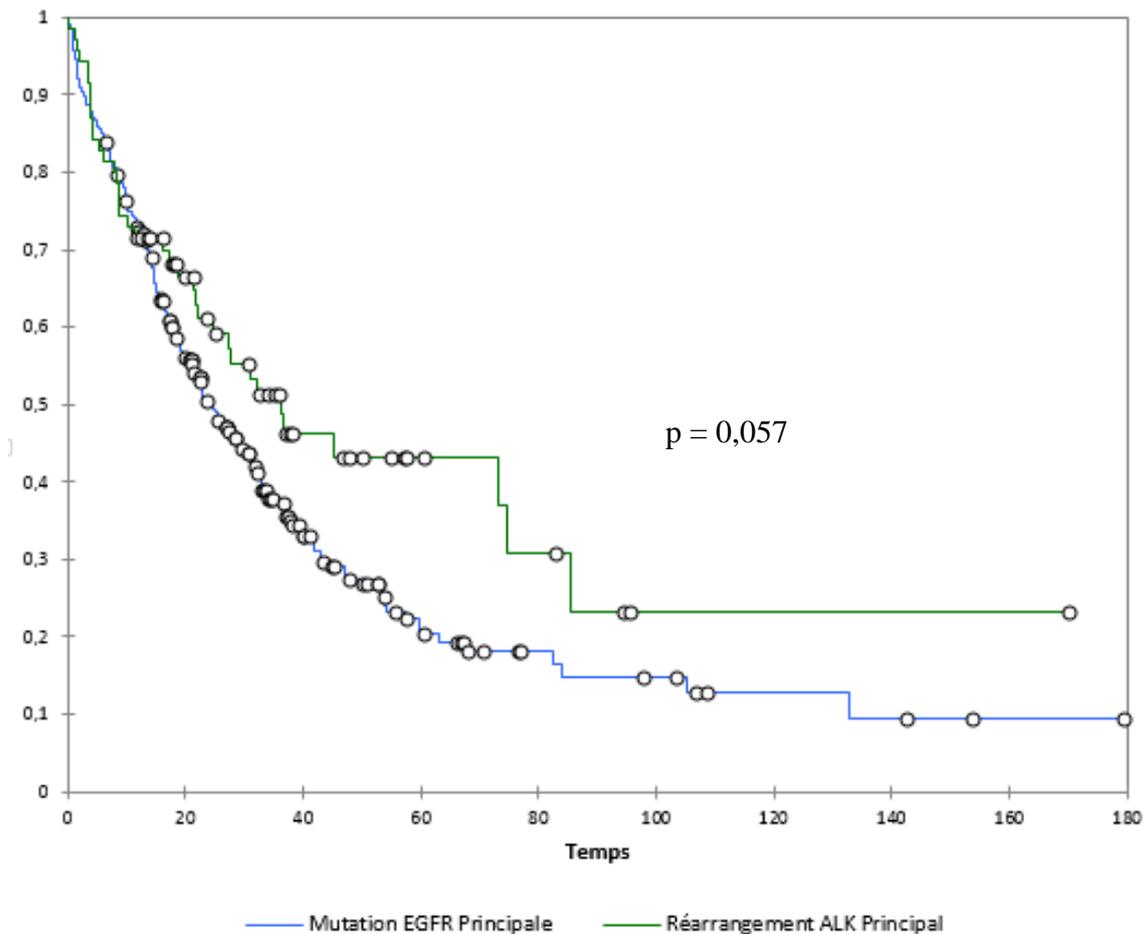


Figure 26 : Comparaison de la survie globale en fonction du statut mutationnel

III.3. Traitement par TKI

III.3.1. Patients mutés EGFR

Dans la population de patients mutés EGFR, 21 patients étaient toujours vivants et n'avaient pas encore reçus de TKI.

31 patients étaient décédés avant d'avoir pu recevoir un traitement par TKI.

Au total 19% des patients mutés EGFR n'ont pas eu de traitement par TKI

Les 226 patients restants ont quant à eux reçu au moins un TKI :

- 196 patients ont eu 1 seul traitement TKI
- 26 ont reçu 2 TKI différents
- 4 ont reçu 3 TKI différents

Les TKI ont principalement été prescrits en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement :

- 134 TKI instaurés en 1^{ère} ligne
- 85 en 2^{ème} ligne
- 29 en 3^{ème} ligne
- Et 11 au-delà de la 3^{ème} ligne de traitement

Le gefitinib a été prescrit chez 150 patients, l'erlotinib chez 98 patients et l'afatinib chez 10 patients.

A noter qu'un patient présentant un réarrangement du gène ALK associé à la mutation EGFR a reçu du crizotinib.

Le traitement par TKI a été arrêté 141 fois pour progression, 55 fois pour décès et 22 fois pour toxicité dont majoritairement pour des raisons de cytolysse hépatique (9 fois).

Sur les 260 fois où un TKI anti-EGFR a été instauré, il est survenu 193 fois (74,62%) une progression tumorale menant à l'arrêt du traitement.

A la fin du recueil, 29 patients étaient toujours sous TKI.

III.3.2. Patients réarrangés ALK

Dans la population des patients réarrangés ALK, 15 patients étaient décédés avant d'avoir pu recevoir un traitement par TKI, un patient a été perdu de vue et 5 patients vivants n'ont pas encore reçu de TKI.

Au total, 29% des patients réarrangés ALK n'avaient pas reçu de TKI.

Sur les 52 patients restants ayant reçu un TKI :

- 31 ont reçu un seul traitement par TKI
- 18 ont reçu 2 TKI différents
- 3 ont reçu 3 TKI différents

Le crizotinib a été prescrit 50 fois, le ceritinib 18 fois et l'alectinib 5 fois.

A noter que 3 patients présentant un réarrangement ALK ont reçu de l'erlotinib avant de connaître l'existence du réarrangement.

Les TKI ont principalement été prescrits en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement :

- 7 TKI instaurés en 1^{ère} ligne
- 31 en 2^{ème} ligne
- 19 en 3^{ème} ligne
- Et 14 au-delà de la 3^{ème} ligne

Le traitement par TKI a été arrêté 36 fois pour progression tumorale, 11 fois pour décès, et 6 fois pour toxicité médicamenteuse (dont 3 pour cytolyse hépatique).

Une progression tumorale a été mise en évidence 47 fois (64,38%) sous TKI anti ALK. A la fin du recueil, 22 patients étaient toujours sous TKI.

III.3.3. Survie sans progression

La survie sans progression, quel que soit le statut mutationnel, était de 10,3 mois [Q25-75 : 5,47-18,7]. (Figure 27)

Concernant la survie sans progression en fonction du statut mutationnel, elle était de 10,6 mois [Q25-75 : 5,7-18,7] pour les patients mutés EGFR (Figure 28) et de 10 mois [Q25-75 : 5,07-19] pour les patients réarrangés ALK (Figure 29).

La survie sans progression en fonction du statut mutationnel n'était pas différente (Figure 30).

Pour les patients mutés EGFR, la survie sans progression variait en fonction des types de mutation mises en évidence :

- Délétion exon 19 : survie sans progression de 10,6 mois [Q25-75 : 6,1-17,7],
- Mutation exon 18 : survie sans progression de 5,23 mois [Q25-75 : 2-10,2],
- Mutation exon 20 : survie sans progression de 2,57 mois [Q25-75 : 1,5-3,75],
- Mutation exon 21 : survie sans progression de 8,07 mois [Q25-75 : 4,9-14,9],
- Délétion exon 19 + mutation T790M de novo : survie sans progression de 11,57 mois,
- Mutation exon 21 + mutation T790M de novo : survie sans progression de 2 mois.

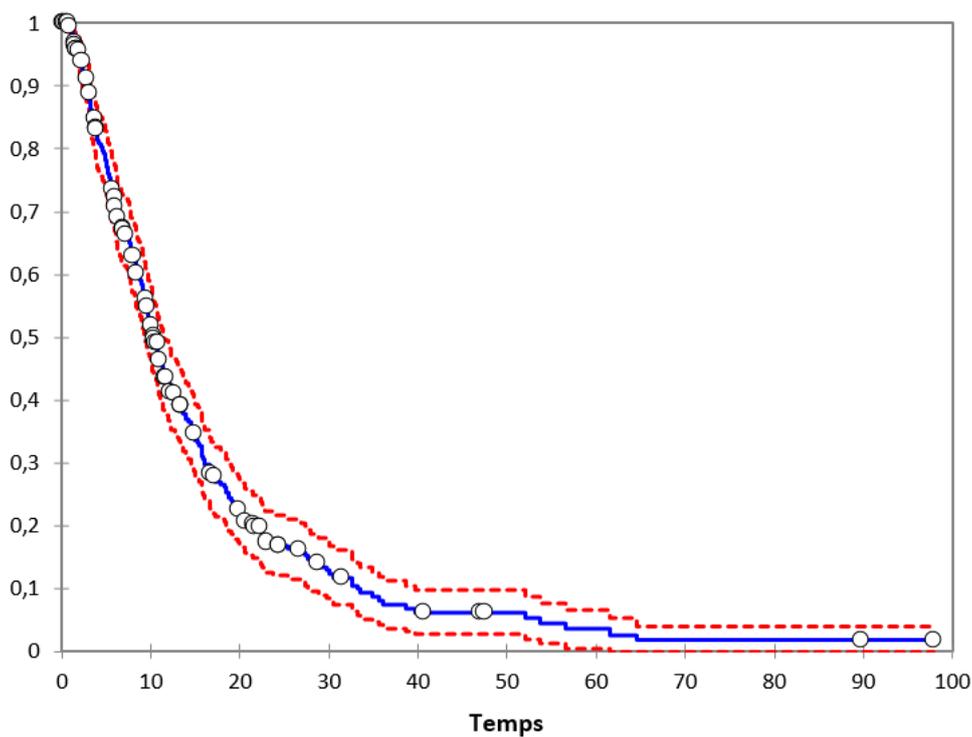


Figure 27 : Survie sans progression de l'ensemble de la population

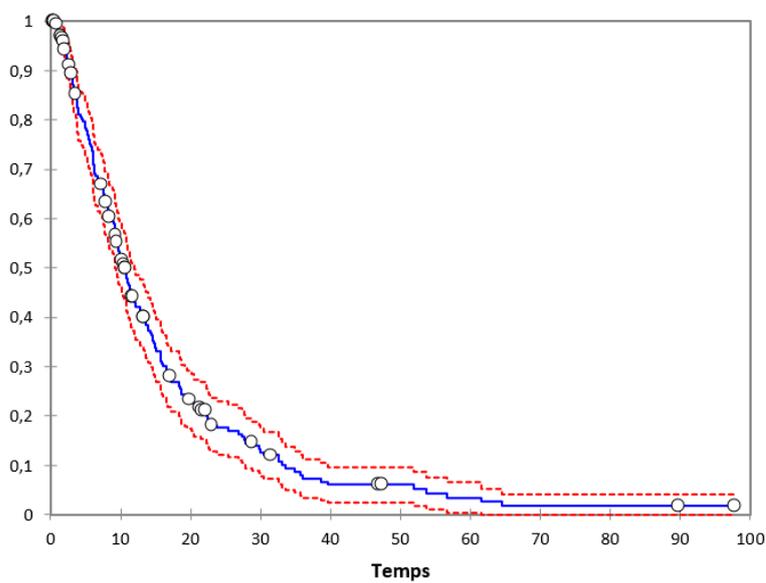


Figure 28 : Survie sans progression des patients mutés EGFR sous TKI

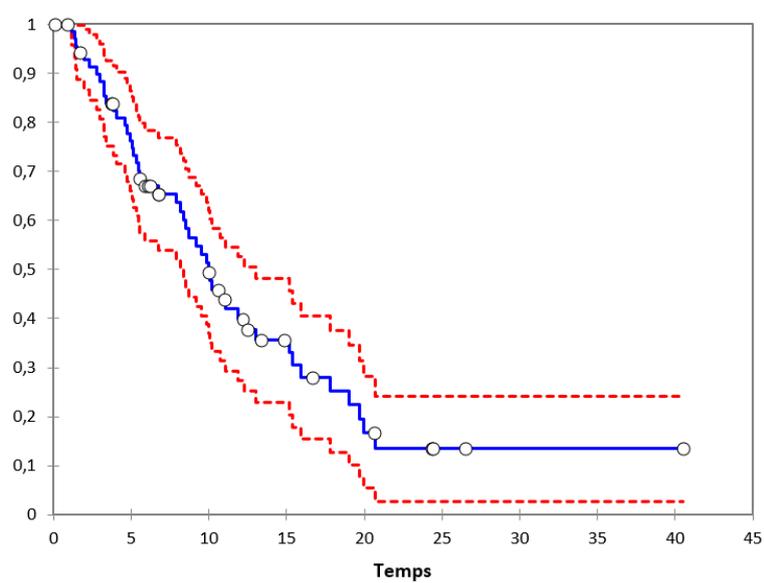


Figure 29 : Survie sans progression des patients réarrangés ALK sous TKI

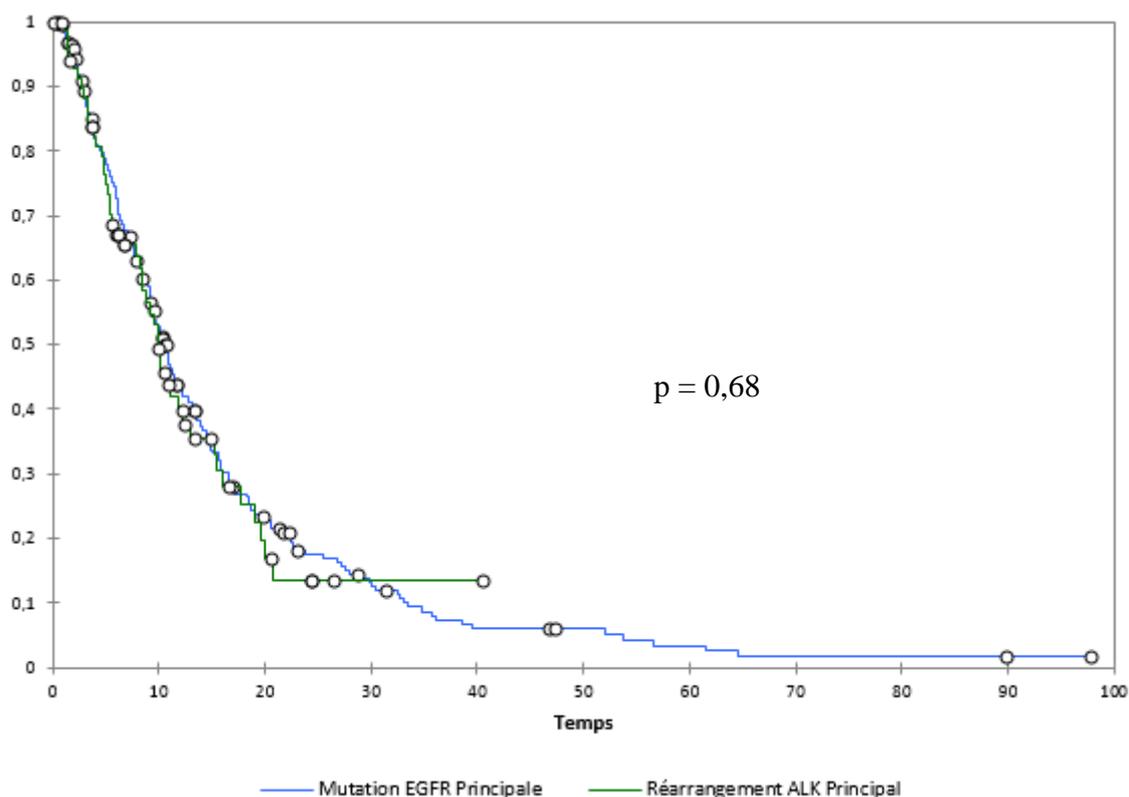


Figure 30 : Comparaison de la survie sans progression en fonction du statut mutationnel

III.4. Résultats principaux

III.4.1. Sites de progression généraux en fonction du statut mutationnel

Le nombre de sites de progression est détaillé dans le Tableau IV.

Tableau IV : Nombre de sites de progression en fonction du statut moléculaire

Nombre de sites de progression	Patients mutés EGFR	Patients réarrangés ALK
1	48 (25%)	5 (11%)
2	43 (22%)	12 (26%)
3	41 (21%)	13 (28%)
4	35 (18%)	10 (21%)
5	11 (6%)	7 (15%)
6	11 (6%)	0
7	3 (1,5%)	0
11	1 (0,5%)	0

Les sites de progression variaient en fonction du statut mutationnel. (Figure 31)

Pour les patients mutés EGFR, les principaux sites de progression tumorale étaient par ordre de fréquence :

- le poumon (84 patients soit 43,5%),
- la tumeur primitive (80 patients soit 41,5%),
- l'os (69 patients soit 35,8%),
- la plèvre (68 patients soit 35,2%),
- le cerveau (58 patients soit 30,1%),
- les adénopathies médiastinales (47 patients soit 24,4%),
- et le foie (41 patients soit 21,2%).

Concernant les patients réarrangés ALK, les principaux sites généraux de progression étaient, par ordre de fréquence :

- le cerveau (21 patients, soit 44,7%),
- le poumon (19 patients soit 40,4%),
- la tumeur primitive (17 patients soit 36,2%),
- la plèvre (17 patients soit 36,2%),
- le foie (14 patients soit 29,8%),
- l'os (12 patients soit 25,5%)
- et la lymphangite carcinomateuse (9 patients soit 19,1%).

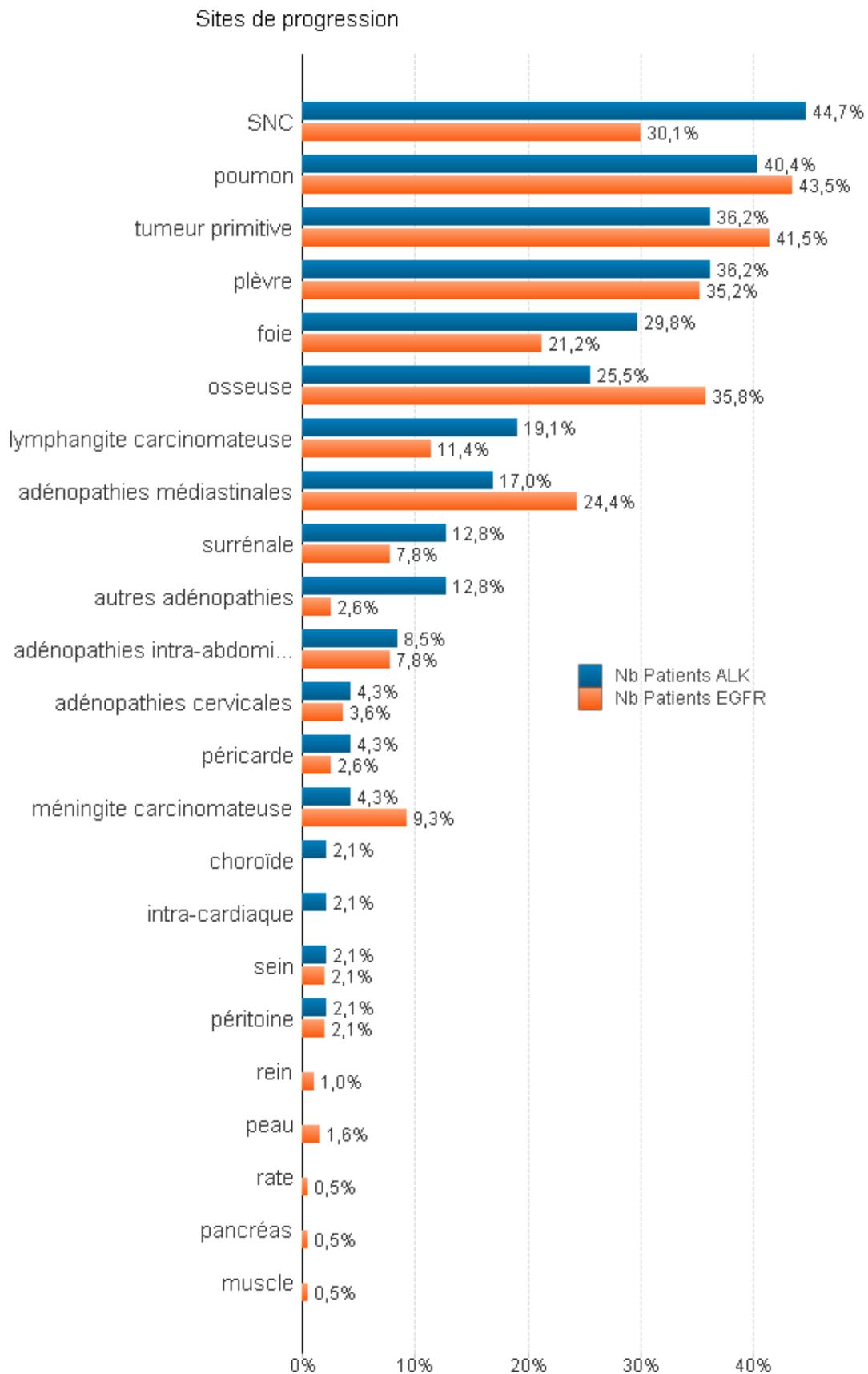


Figure 31 : Sites de progression en fonction du statut mutationnel

III.4.2. Sites de progression en fonction du statut mutationnel : comparaison en fonction des métastases ayant progressé et apparues

Concernant les modalités des 193 progressions sous TKI des mutés EGFR et des 47 progressions des réarrangés ALK, elles sont décrites dans le tableau V selon le statut mutationnel.

Tableau V : Modalités de progression selon le statut mutationnel

	<i>Population mutée EGFR</i>	<i>Population réarrangée ALK</i>
Progression de la tumeur primitive	80 (41%)	17 (36%)
Progression d'une métastase préalablement connue	158 (81%)	37 (79%)
Apparition d'une nouvelle métastase	144 (74%)	41 (87%)

Les principaux sites de progression sous TKI sur des localisations préalablement connues étaient globalement identiques entre les 2 statuts mutationnels (Figure 32).

Pour les patients mutés EGFR, les principaux sites de progression tumorale sur des métastases déjà connues étaient :

- la tumeur primitive (80 patients soit 46%),
- le poumon (53 patients soit 30,5%),
- la plèvre (44 patients soit 25,3%),
- l'os (42 patients soit 24,1%),
- les adénopathies médiastinales (39 patients soit 22,4%),
- et le cerveau (29 patients soit 16,7%).

Pour les patients réarrangés ALK, les principaux sites de progression tumorale sur des sites métastatiques déjà connus étaient :

- la tumeur primitive (17 patients soit 41,5%),
- le poumon (12 patients soit 29,3%),
- la plèvre (10 patients soit 24,4%),
- les adénopathies médiastinales (8 patients soit 19,5%),
- la lymphangite carcinomateuse (8 patients soit 19,5%),
- et le cerveau (8 patients soit 19,5%).

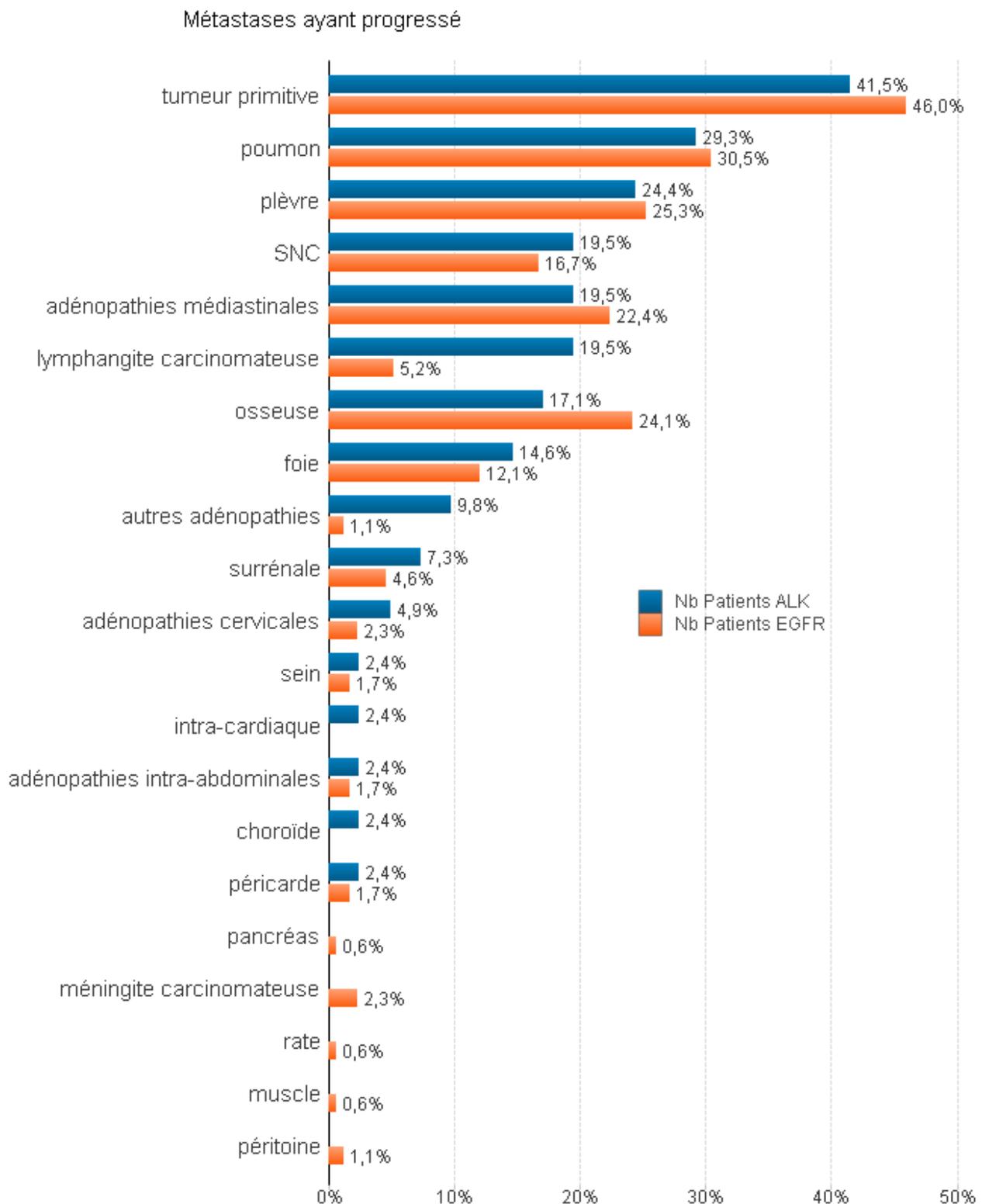


Figure 32: Comparaison des sites de progression de métastases connues entre les différents statuts mutationnels

Les sites des métastases nouvellement apparues étaient différents en fonction du statut mutationnel (Figure 33).

Concernant les patients mutés EGFR, les principaux sites d'apparition de métastases sous TKI étaient :

- l'os (50 patients soit 34,2%),
- le poumon (47 patients soit 32,2%),
- le cerveau (40 patients soit 27,4%),
- le foie (27 patients soit 18,5%),
- et la plèvre (27 patients soit 18,5%).

Pour les patients réarrangés ALK, les sites d'apparition de nouvelle métastases sous TKI étaient tout autre :

- le cerveau (19 patients soit 45,2%),
- le poumon (13 patient soit 31%),
- le foie (13 patients soit 31%),
- et la plèvre (11 patients soit 26,2%),

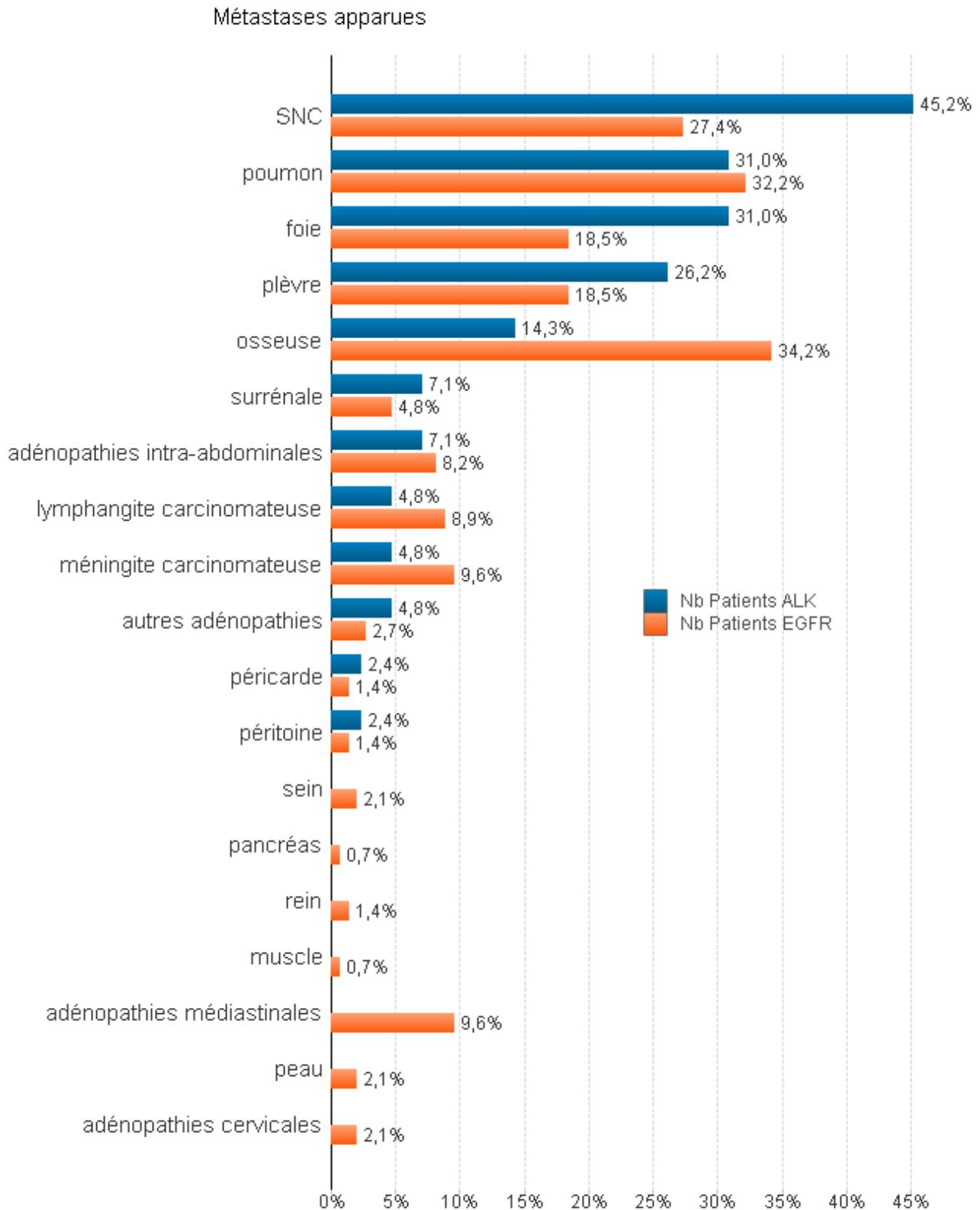


Figure 33 : Comparaison des sites d'apparition de métastases sous TKI en fonction du statut mutationnel

III.4.3. Sites de progression en fonction de la ligne de traitement par TKI

De même, les sites de progression variaient en fonction du moment où le TKI a été instauré dans l'histoire de la maladie.

Pour les patients mutés EGFR, si l'on compare entre un TKI instauré en 1^{ère} ligne soit dans 134 cas, et lorsqu'il était instauré en 2^{ème} ligne ou plus (125 cas), les sites de progression différaient peu (Figure 34).

En 1^{ère} ligne, il était plus souvent observé une progression :

- pleurale (37 patients soit 39,8%),
- pulmonaire (37 patients soit 39,8%),
- de la tumeur primitive (36 patients soit 38,7%),
- osseuse (32 patients soit 34,4%),
- et cérébrale (30 patients soit 32,3%).

Lorsque le TKI était instauré en 2^{ème} ligne ou plus, les principaux sites de progression étaient alors :

- pulmonaire (47 patients soit 47%),
- la tumeur primitive (44 patients soit 44%),
- osseux (37 patients soit 37%),
- pleural (31 patients soit 31%),
- et le cerveau (28 patients soit 28%).

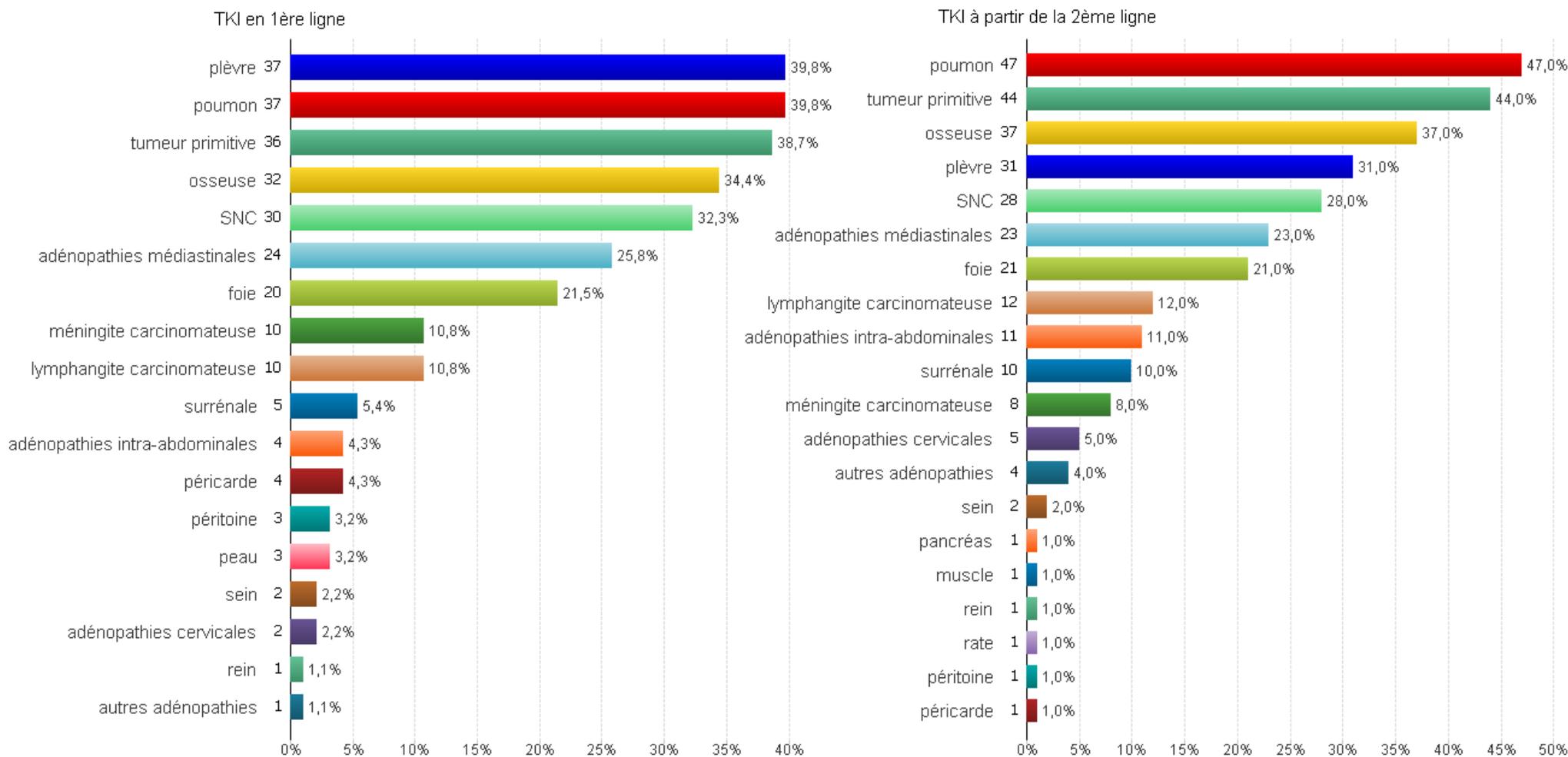


Figure 34 : Comparaison des sites de progression en fonction du moment d'instauration du TKI chez les patients mutés EGFR

Concernant les patients réarrangés ALK, les sites de progression différaient en fonction du moment où le TKI était instauré dans l'histoire de la maladie. (Figure 35)

Les principaux sites de progression sous TKI instauré en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement (soit 38 fois) étaient :

- le poumon (12 patients soit 44,4%),
- la plèvre (11 patients soit 40,7%),
- la tumeur primitive (10 patients soit 37%),
- le cerveau (7 patients soit 25,9%)
- et le foie (7 patients soit 25,9%).

Pour les patients ayant bénéficié d'un TKI à partir de la 3^{ème} ligne ou au-delà (25 fois), les sites de progression étaient :

- le cerveau (14 patients soit 70%),
- le poumon (7 patients soit 35%),
- la tumeur primitive (7 patients soit 35%),
- le foie (7 patients soit 35%),
- l'os (6 patients soit 30%)
- et la plèvre (6 patients soit 30%).

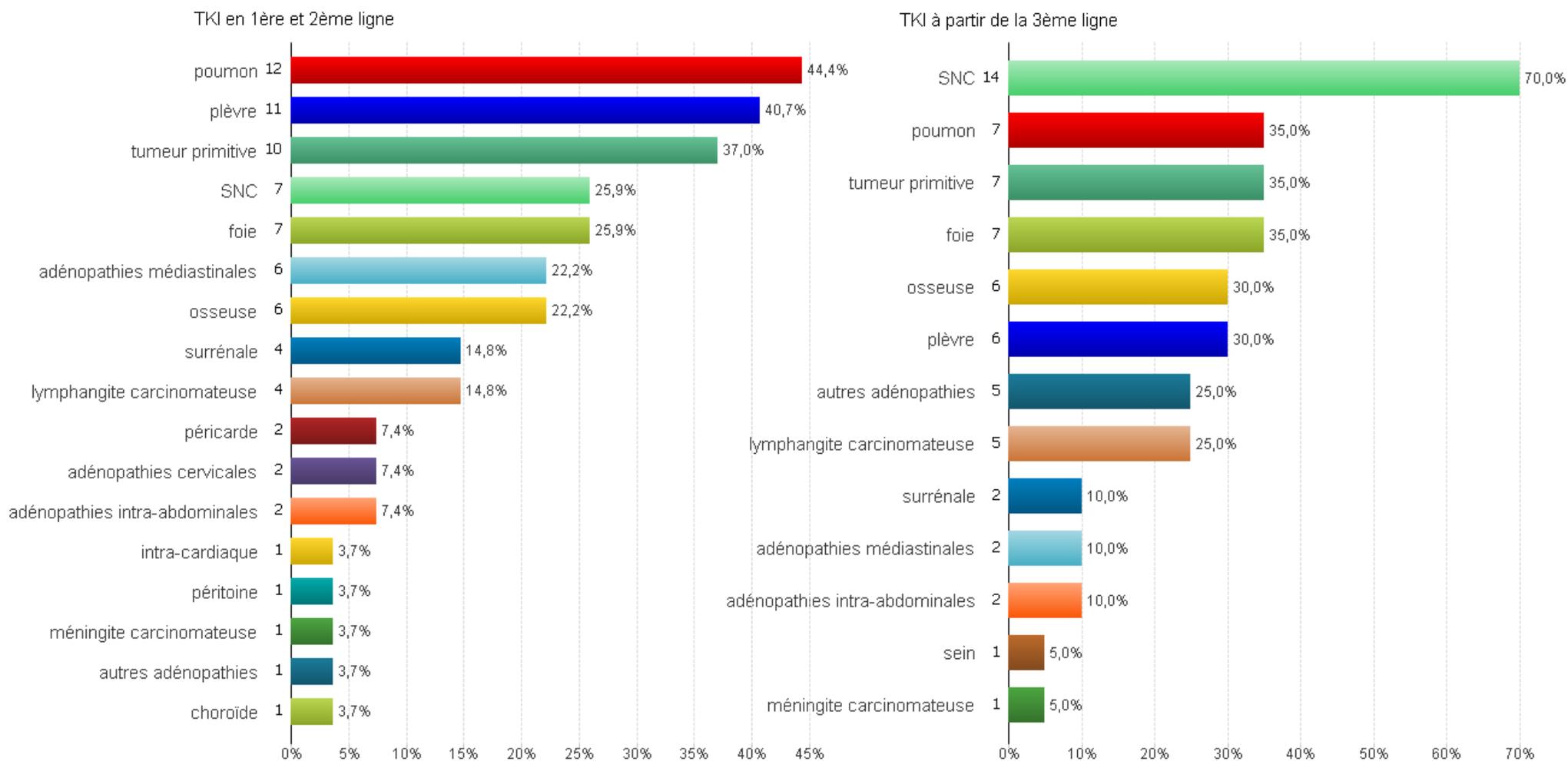


Figure 35 : Comparaison des sites de progression en fonction du moment d'instauration du TKI chez les patients réarrangés ALK

Concernant les métastases cérébrales, il était observé une augmentation du nombre de progressions à ce site au fur et à mesure de l'avancée du TKI dans les lignes de traitement chez les patients réarrangés ALK (Figure 36). Cette ascension n'était pas constatée chez les patients mutés EGFR.

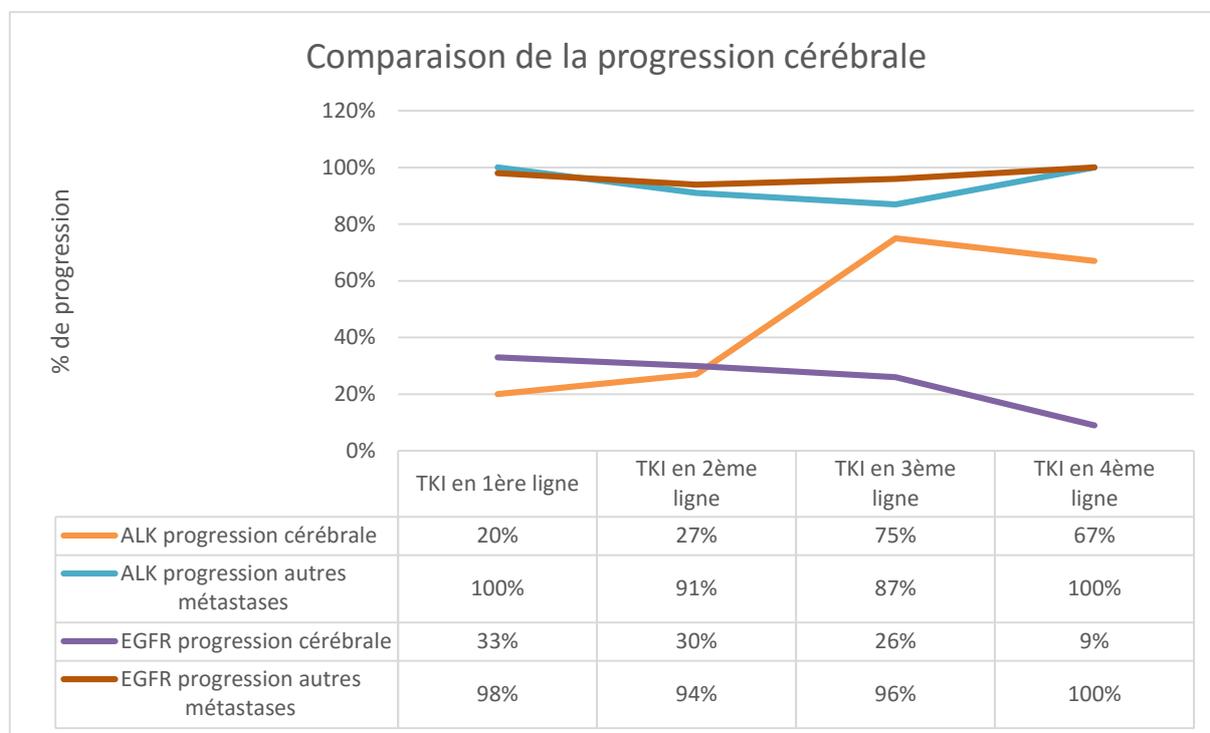


Figure 36 : Comparaison de la progression cérébrale sous TKI en fonction de la ligne de traitement et du statut mutationnel

III.5. Résultats secondaires

III.5.1. Poursuite du TKI au-delà de la progression

Dans 59 cas soit 46 mutés EGFR et 13 réarrangés ALK, une progression isolée (un à deux sites métastatiques) était constatée. La médiane de survenue après l'instauration du TKI était de 8,9 mois [Q25-75 : 5,8-15,65].

La conduite à tenir variait en fonction de la localisation :

- Dans 13 cas, une simple poursuite du TKI a été décidée
- Dans les autres cas, un traitement local du site oligoprogressif a été mis en place

Le principal site d'oligoprogession était le cerveau (26 cas soit 44% des oligoprogessions constatées), généralement traité par radiothérapie stéréotaxique, radiochirurgie par gamma-knife, ou exérèse chirurgicale.

Les autres sites d'oligoprogession étaient généralement le poumon (8 cas) ou la tumeur primitive (5 cas). (Figure 37)

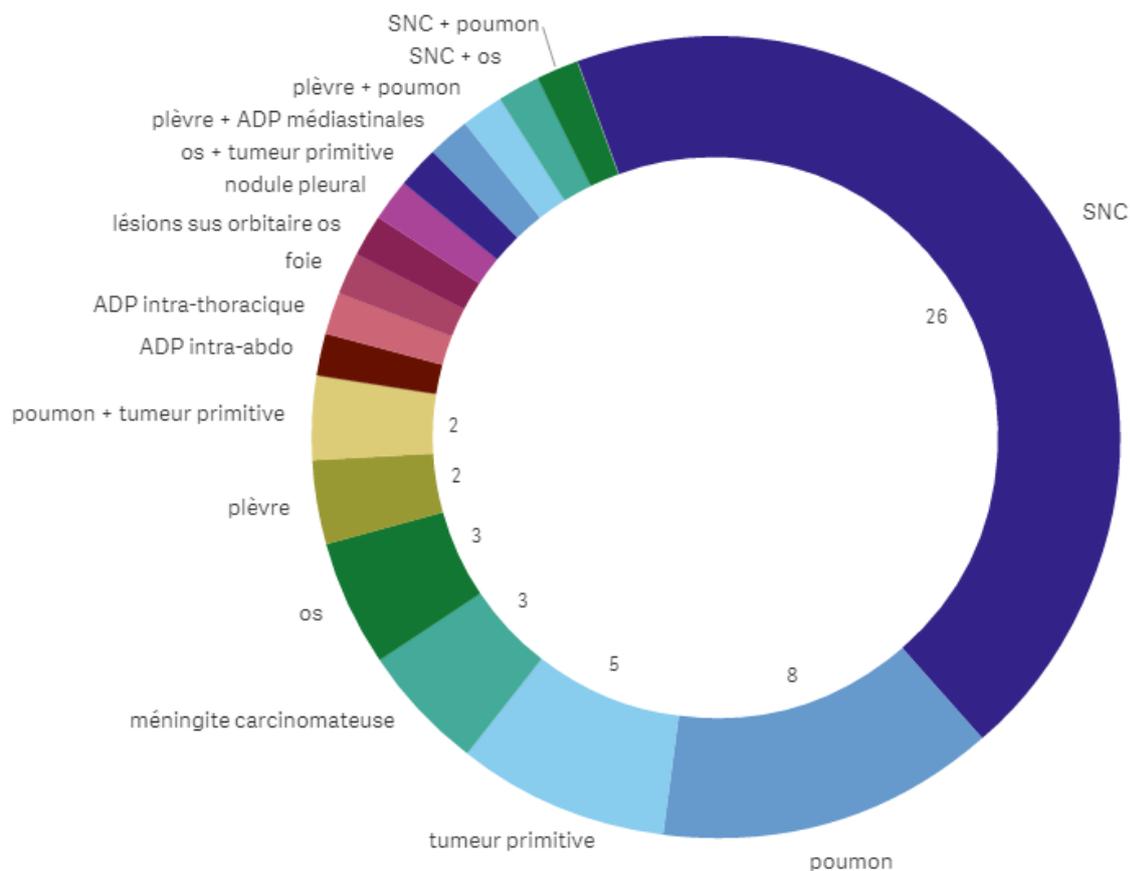


Figure 37 : Sites de progression en cas de poursuite du TKI au-delà de la progression

La médiane de survie sans progression après traitement local était de 6,52 mois [Q25-75 : 3,63-9,93], celle-ci étant survenue pour 46 cas.

Pour 5 de ces 59 patients, il a été constaté une deuxième fois une progression isolée avec poursuite du TKI au-delà de la progression, avec une médiane de survie de 5,03 mois après la première oligoprogression.

2 patients ont bénéficié d'un traitement local du site oligoprogresif, tous deux présentant une progression cérébrale. Les autres patients ont bénéficié d'une simple poursuite du TKI.

Parmi ces 5 cas, 3 cas de progression systémique avec arrêt du TKI ont été observés, avec une médiane de survie de 4,9 mois après la prise en charge.

La survie globale et la survie sans progression lors de la poursuite du TKI au-delà de la progression étaient plus élevées (respectivement 43,13 et 19,5 mois) que celles des patients n'ayant pas pu bénéficier de cette prise en charge (22,93 et 7,6 mois ; $p < 0,0001$). (Tableau VI) (Figures 38 et 39)

La poursuite simple du TKI en cas d'oligoprogession semblait être associée à une meilleure survie globale qu'en cas de prise en charge locale associée, mais à une moins bonne survie sans progression. (Tableau VI)

Tableau VI : Survies globale et sans progression en fonction de la prise en charge

	<i>Survie sans progression en mois</i>	<i>Survie globale en mois</i>
Absence de poursuite du TKI au-delà de l'oligoprogession	7,6 [3,82-12,73]	22,93 [13,57-53,07]
Poursuite du TKI au-delà de l'oligoprogession	19,5 [11,5-30,47]	43,13 [28,27-85,30]
Traitement local de l'oligoprogession	20,67 [11,27-30,47]	43,13 [28,27-non atteint]
Simple poursuite du TKI au-delà de la progression	18,7 [12,83-34,83]	49,27 [24-59,67]

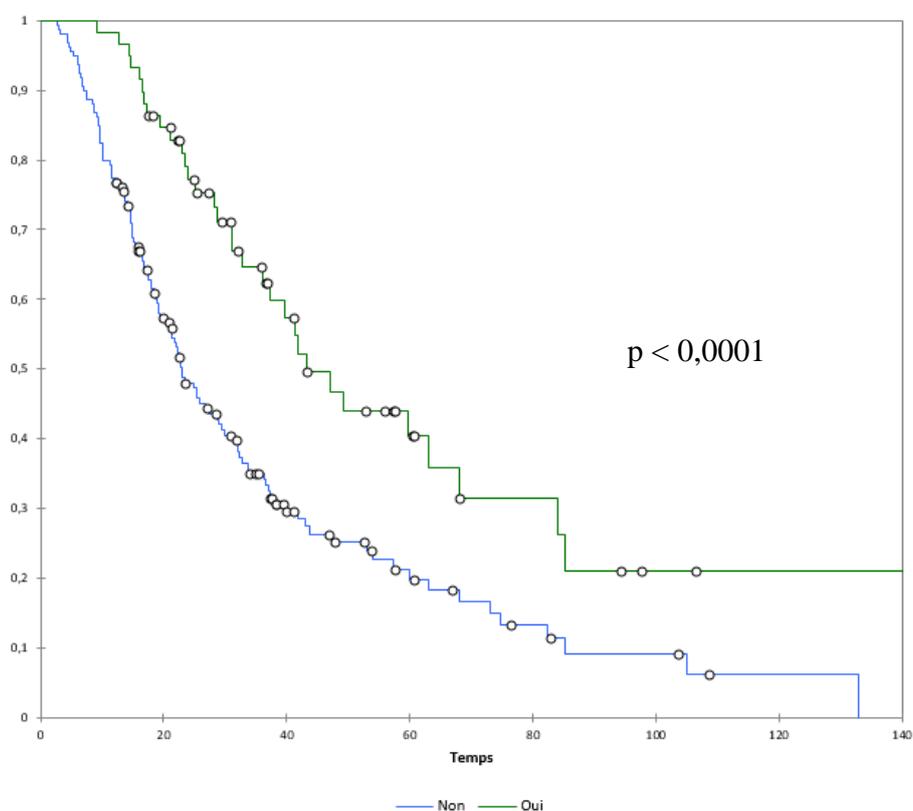


Figure 38 : Comparaison de la survie globale entre poursuite ou non du TKI au-delà de la progression

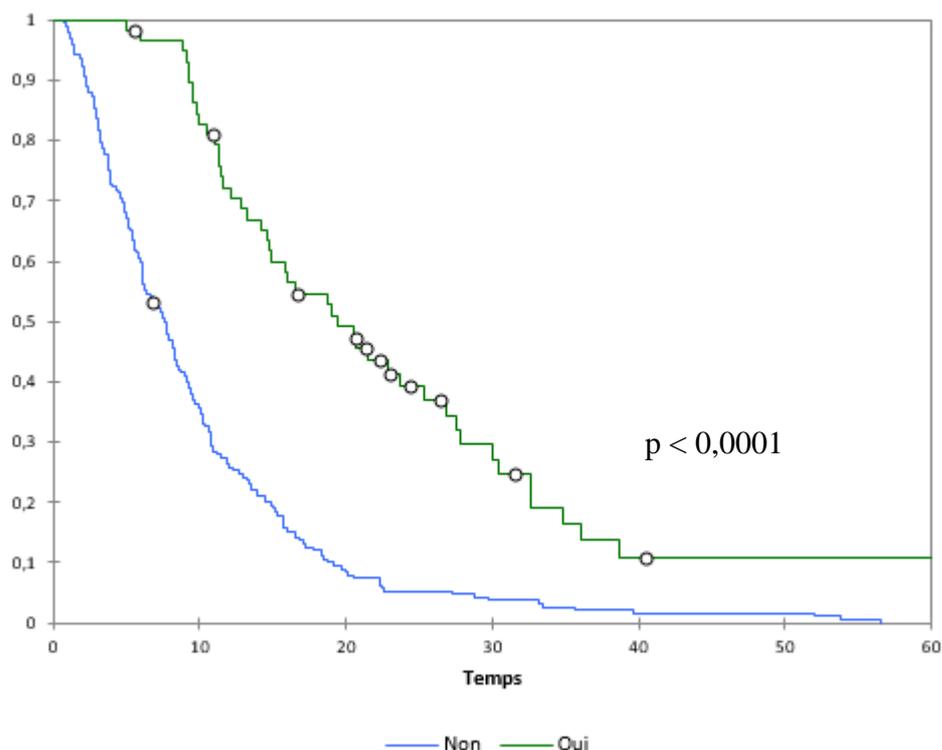


Figure 39 : Comparaison de la survie sans progression entre poursuite ou non du TKI au-delà de la progression

III.5.2. Effet Flare

La survenue d'un effet flare a été constatée chez 26 patients, 16 mutés EGFR et 10 réarrangés ALK. Ceci représentait 9,5% de la population ayant arrêté les TKI (7% des patients EGFR et 19% des patients ALK).

Pour les patients mutés EGFR, cet effet survenait principalement sous GEFITINIB (75% des patients EGFR concernés).

Les causes d'arrêt du TKI étaient :

- pour 4 patients une inobservance médicamenteuse,
- pour 14 patients une intolérance médicamenteuse au TKI,
- pour 5 patients une progression tumorale avec changement de prise en charge systémique,
- pour 2 patients un arrêt pour réalisation d'un traitement local dans le cadre d'une oligoprogression,
- pour un patient, une pause thérapeutique.

Le délai moyen de survenue entre l'arrêt du TKI et la traduction radio-clinique était de 3,18 semaines. Le délai moyen de traitement par TKI avant la survenue de l'effet flare était de 7,67 mois.

Pour 8 patients, l'effet flare se traduisait par un retentissement clinique et radiologique

Pour 14 patients il n'était que radiologique et pour 2 patients, il n'existait qu'un retentissement clinique.

Les principales manifestations lors de l'effet flare étaient neurologiques, pulmonaires et à type d'altération de l'état général.

Au décours de l'effet flare, 7 patients sont décédés dans les deux mois, soit 27% des patients ayant présenté un effet flare.

IV. Discussion

IV.1. Résultats principaux

347 patients mutés EGFR et 86 patients réarrangés ALK ont été pris en charge dans le Nord-Pas-de-Calais de 2009 jusqu'au 31 décembre 2014.

La fréquence des mutations EGFR et du réarrangement ALK dans notre population étudiée est comparable à celle de la population de Biomarqueurs France (22), de même que la répartition hommes-femmes. La seule différence observée par rapport à cette population concerne le tabagisme des patients réarrangés ALK : 65,5% des patients étaient non fumeurs ce qui est supérieur à la littérature (43% dans l'étude Biomarqueurs France).

Par rapport à cette étude (22) ainsi que l'étude EURTAC, PROFILE 1005, 1007 et 1014 (40,66) la survie sans progression et la survie globale sont identiques.

Notre population est donc dans l'ensemble comparable à la littérature.

Concernant les patients mutés EGFR, la survie globale était de 24 mois. 226 patients ont pu bénéficier d'un traitement par TKI jusqu'au 31 décembre 2015. La survie sans progression sous TKI était de 10,6 mois et variait en fonction du type de mutation activatrice. Les principaux sites de progression sous TKI étaient les sites intra-thoraciques, l'os, le cerveau et le foie.

Concernant les patients réarrangés ALK, la survie globale était de 36,37 mois. 52 patients ont bénéficié d'un traitement par TKI jusqu'au 31 décembre 2015 avec une survie sans progression de 10 mois. Les principaux sites de progression étaient le cerveau, les sites intra-thoraciques, le foie et l'os.

Parmi tous les patients, 59 ont présenté une progression oligométastatique ayant bénéficié soit d'un traitement local en parallèle de la poursuite du TKI (46 cas), soit d'une poursuite simple du TKI au-delà de la progression. Cette stratégie semblait être associée à une survie globale (43,13 mois) et à une survie sans progression (19,5 mois) prolongées.

Enfin, 26 patients, dont 16 mutés EGFR et 10 réarrangés ALK, ont présenté un effet flare au décours d'un arrêt du traitement par TKI, celui-ci survenant en moyenne 3 semaines après l'arrêt. 7 patients sont décédés dans les 2 mois suivant la survenue de l'effet flare.

Peu de publications ont été faites sur l'évaluation des modes de progression sous TKI des patients présentant un CBNPC muté EGFR ou réarrangé ALK en objectif principal. Notre étude, bien que rétrospective, est innovante sur le fait d'avoir évalué à la fois les patients EGFR et réarrangés ALK de façon exhaustive sur la région Nord-Pas-de-Calais.

Ou *et al* (62), dans le cadre d'une étude évaluant le bénéfice en survie globale de la poursuite du crizotinib au-delà de la progression radiologique pour réarrangés ALK, ont relevé les sites de progression chez 138 patients. Les principaux sites étaient le cerveau (41%), puis le foie (25%), le poumon (16%), l'os (9%) et la plèvre (8%).

Pour les patients mutés EGFR, Auliac *et al* (33) ont évalué les conséquences de la poursuite du TKI en première ligne au-delà de la progression avec en objectif secondaire l'analyse des principaux sites de progression. Ceux-ci étaient par ordre de fréquence l'os (49%), le poumon (40%), le cerveau (32%) et le foie (20%).

Ces deux études rejoignent nos résultats.

Dans notre population, les principaux sites de progression sous TKI différaient à la fois en fonction du statut mutationnel et en fonction du moment où le TKI était instauré en terme de lignes thérapeutiques.

Les patients mutés EGFR présentaient préférentiellement une progression osseuse et/ou intra-thoracique. A contrario, les patients réarrangés ALK présentaient de façon plus importante une progression cérébrale, intra-thoracique et/ou hépatique.

Certains de ces résultats peuvent être expliqués par une description radiologique et un profil métastatique différent entre ces deux types de cancer au diagnostic. En effet, Choi *et al* (63) mettent en évidence dans leur étude rétrospective descriptive radiologique que les adénocarcinomes réarrangés ALK sont plus souvent associés à des métastases pleurales, péricardiques et/ou à une lymphangite carcinomateuse au diagnostic. A l'inverse, les patients mutés EGFR présentaient plus souvent des métastases osseuses au diagnostic.

Il existe donc probablement une affinité préférentielle des cellules tumorales mutées EGFR pour le poumon et l'os et celles réarrangées ALK pour les séreuses et le système nerveux central.

Les principaux écueils de notre étude comprennent entre autre l'absence de recueil exhaustif. Devant la dispersion des centres dans la région, une priorité a été donnée pour les centres ayant pris en charge au moins 5 patients présentant une anomalie moléculaire afin d'optimiser le recueil de données. Ceci a permis de recueillir 77% des données.

Ensuite, selon les centres et selon les habitudes de chaque praticien, les bilans d'extension avant mise en traitement n'étaient pas les mêmes. Notamment, tous les patients ne bénéficiaient pas systématiquement d'un TEP-scanner et/ou d'une imagerie cérébrale en l'absence de symptomatologie. Certaines métastases, notamment osseuses ou cérébrales, pouvaient donc être présentes sans que leur existence ne soit connue. Dans ces cas, il a été décidé que toute métastase devenant symptomatique et mise en évidence par une imagerie dédiée au cours du traitement par inhibiteur de tyrosine kinase était d'apparition récente. Il est possible que certaines d'entre elles aient donc été classées à tort en « métastase nouvellement apparue » plutôt qu'en « métastase ayant progressé ».

Enfin, le recueil de données était rétrospectif ce qui implique que certaines informations n'ont pu être retrouvées : statut tabagique, compte-rendu d'imagerie parfois absent du dossier médical, etc... Pour répondre à cette limite, l'étude CBNPC² a été mise en place pour permettre le recueil prospectif des données issues des patients porteurs d'un CBNPC muté dans la région.

IV.2. Hétérogénéité tumorale

Notre étude met en évidence une importante hétérogénéité des sites de progression tumorale à l'échelle individuelle. Dans la majorité des cas, la progression tumorale se manifestait à la fois par la progression d'un site métastatique et par l'apparition d'une nouvelle lésion. A l'inverse, la tumeur primitive n'était responsable de la progression tumorale que chez 36 à 41% des patients. Cette diversité des sites de progression témoigne vraisemblablement d'une hétérogénéité tumorale entre le site primitif et les différents sites métastatiques.

Cette hétérogénéité est le reflet d'une diversité moléculaire des cellules tumorales avec des contingents cellulaires conservant l'anomalie moléculaire initiale sensible au TKI et d'autres contingents cellulaires portant de façon majoritaire un clone de résistance au TKI. Ce clone de résistance serait alors présent de façon prédominante au niveau des sites de progression et le clone sensible prédominerait sur les sites conservant une sensibilité radiologique et/ou clinique au TKI.

Cette hypothèse découle d'études ayant évalué les mécanismes de résistance aux TKI avec rebiopsie des sites progressifs dans la population mutée EGFR. Il est alors généralement mis en évidence la persistance de la mutation EGFR activatrice initiale parmi l'ensemble des sites tumoraux mais une hétérogénéité des mécanismes de résistance, tels que la mutation T790M.

Dans l'étude de Hata *et al* (50), des biopsies ont été réalisées autant que possible sur tous les sites de progression et les résultats moléculaires ont été comparés. De façon surprenante, il était constaté que certains sites étaient porteurs d'une mutation de résistance T790M alors que d'autres, chez un même patient, ne portaient pas cette mutation. Plusieurs mécanismes peuvent même co-exister chez un même patient.

Des constatations similaires ont été faites dans les CBNPC avec réarrangement ALK. (51)

Les causes de cette hétérogénéité clonale restent mal comprises. On peut évoquer le rôle du micro-environnement qui pourrait favoriser la survenue de certains mécanismes de résistance plutôt que d'autres. Il faut distinguer de cette hétérogénéité moléculaire le cas des sites sanctuaires tels que le cerveau ou les méninges, dans lesquels la pression thérapeutique est limitée et dont l'échappement tumoral est généralement dû à la faible concentration du TKI plutôt qu'à un mécanisme de résistance spécifique. Quelle qu'en soit l'origine, cette hétérogénéité peut conduire à la survenue de progressions tumorales hétérogènes, touchant un site tumoral alors que les autres restent contrôlés. Il s'agit d'une situation clinique relativement inédite, les progressions sous chimiothérapie étant généralement plus homogènes.

IV.3. Implications cliniques

Il est important d'avoir connaissance de l'hétérogénéité des sites de progression tumorale sous TKI afin de pouvoir identifier les cas relevant d'un traitement local en cas de progression oligométastatique avec poursuite du TKI (52).

En cas d'oligoprogression, l'idée générale est que les sites contrôlés présentent un clone tumoral dominant restant sensible au TKI, alors que les sites progressifs présentent de façon prédominante un clone tumoral résistant. L'hypothèse est alors faite que le traitement des sites d'oligoprogression par chirurgie et/ou radiothérapie permet d'obtenir le contrôle des sites de résistance et ainsi le traitement par TKI peut être poursuivi pour maintenir le contrôle sur les sites stables et sensibles.

Bien que cette évaluation soit un objectif secondaire de notre étude, les résultats de cette prise en charge par rapport aux patients ne pouvant bénéficier d'un traitement local semblent être en faveur d'une nette amélioration de la survie sans progression (19,5 mois) et de la survie globale (43,13 mois).

Dans la littérature, peu d'études ont évalué l'intérêt d'une poursuite du TKI associée ou non à un traitement local des sites de progression chez les patients mutés EGFR ou réarrangés ALK, toutes portant sur de petits effectifs. Cependant deux études viennent conforter nos résultats.

Yu *et al* (47) ont évalué l'efficacité des traitements locaux lors d'une oligoprogression en dehors du cerveau chez 18 patients mutés EGFR sous TKI. Le poumon était le site le plus fréquemment traité dans cette publication, avec principalement une prise en charge chirurgicale. La médiane de survie sans progression après traitement local était allongée de 10 mois et la survie globale était de 41 mois.

Weickhardt *et al* (46) ont quant à eux évalué l'efficacité d'un traitement local ou de la simple poursuite du traitement par TKI lors de la survenue d'une oligoprogression chez les patients EGFR ou ALK sous TKI. 15 patients réarrangés ALK et 10 patients mutés EGFR ont été évalués. Les résultats sont similaires à ceux de notre étude avec une majorité de progressions cérébrales traitées (10 patients) et une survie sans progression après traitement local améliorée de 6,2 mois par rapport à la population ne pouvant bénéficier d'un traitement local.

Il semble ressortir de ces études et de la notre qu'il faut s'attacher autant que possible à poursuivre le TKI au-delà de la progression en cas de progression oligométastatique en y enjoignant si nécessaire un traitement focal. Cette prise en charge semble associée à une augmentation de la survie globale et sans progression. Il faut cependant nuancer cette approche en prenant en compte les risques du traitement local, notamment lorsqu'il est chirurgical ou qu'il consiste en une irradiation encéphalique totale dont les effets indésirables à long terme ne sont pas anodins (troubles cognitifs). Il faut donc dans la mesure du possible privilégier les traitements locaux les plus conservateurs, notamment la radiothérapie stéréotaxique, ce d'autant plus que la situation d'oligoprogression peut survenir de façon itérative chez un même patient.

Dans les cas où la progression sous TKI est diffuse ou non accessible à un traitement local, le changement de prise en charge thérapeutique doit alors être décidé.

Pour les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR, le développement de molécules efficaces sur les mécanismes de résistance est actuellement en pleine expansion avec soit des molécules ayant reçu l'approbation de l'EMA telles que l'osimertinib ciblant la mutation T790M, soit en cours d'essai ciblant d'autres mécanismes de résistance (c-MET).

Cependant l'accès à ces molécules est limité par la nécessité de mettre en évidence le mécanisme de résistance aux TKI de première et deuxième génération. Il est alors nécessaire de recourir à une nouvelle analyse moléculaire.

La voie privilégiée est celle de la biopsie d'un ou de plusieurs sites de progression pour nouvelle analyse anatomopathologique et moléculaire (53).

Cependant dans de nombreux cas, les sites de progression ne sont pas accessibles : tumeurs pulmonaires distales, métastases hépatiques non biopsiables. Par ailleurs, la biopsie d'un site tumoral ne renseigne sur le statut moléculaire que du site biopsié et non sur le reste des sites tumoraux. Compte-tenu de l'hétérogénéité moléculaire évoquée précédemment, il est possible qu'une biopsie tumorale ne mette pas en évidence de mécanisme de résistance alors que ce mécanisme est à l'œuvre dans d'autres sites tumoraux.

Le développement de la recherche d'ADN tumoral circulant dans un prélèvement sanguin permet en grande partie de surmonter ces limites (54). Cette technique, basée sur la recherche de fragments tumoraux relargués dans la circulation sanguine, permet de rechercher une mutation EGFR et d'éventuels mécanismes de résistance associés, par simple ponction sanguine (55). Elle reflète certainement mieux l'hétérogénéité moléculaire de la tumeur que ne le fait une biopsie d'un site tumoral. Elle présente cependant une moindre sensibilité que les biopsies de tissu tumoral. Un résultat négatif ne doit donc pas faire conclure à l'absence du mécanisme de résistance recherché et doit plutôt conduire à compléter la recherche sur biopsies.

Concernant les réarrangements ALK, il n'est pas à l'heure actuelle indispensable de réaliser des rebiopsies en cas de progression sous crizotinib pour donner accès au ceritinib, l'AMM actuelle étant d'avoir présenté une progression sous crizotinib. Cependant ces TKI anti-ALK de 2^{ème} génération ne sont pas efficaces sur toutes les mutations de résistance ALK ni sur les mécanismes de résistance indépendants d'ALK (apparition d'une mutation EGFR, amplification de Kit...). Il serait donc intéressant de réaliser des rebiopsies systématiques si possible des sites de progression sous crizotinib ou de réaliser une recherche d'ADN circulant tumoral pour évaluer les mécanismes de résistance.

IV.4. Particularité de la progression cérébrale

La progression cérébrale sous TKI chez les patients présentant un réarrangement ALK est très souvent décrite dans la littérature et représente a priori le site de progression le plus fréquent. Elle concernerait 20% des patients ne présentant pas de métastases cérébrales initiales et 60% des patients présentant des métastases cérébrales au diagnostic (56). Les

hypothèses émises pouvant expliquer cet effet « sanctuaire » sont la moins bonne diffusion du crizotinib au travers de la barrière hémato-encéphalique ce qui réduirait le contrôle local tumoral (57). Cependant, les compléments d'analyse des études PROFILE 1005, 1007 et 1014 (58,59) démontrent une supériorité du crizotinib par rapport à la chimiothérapie sur le contrôle des métastases cérébrales. Ceci témoigne de la persistance d'une efficacité de la molécule au niveau du système nerveux central, tout du moins lorsque les métastases cérébrales sont déjà présentes, signant habituellement la rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Une particularité est cependant observée dans notre étude. Il semble exister un risque accru de survenue de métastases cérébrales lorsque le TKI est instauré plus tardivement en termes de lignes de traitement dans la prise en charge. L'étude de Rangachari *et al* (60) démontre que la proportion de patients ALK présentant des métastases cérébrales augmente avec le temps, avec 23% des patients ALK présentant des métastases cérébrales au diagnostic et 58% à 3 ans du suivi. La fréquence de survenue de métastases cérébrales au cours de l'histoire carcinologique d'un patient présentant un CBNPC réarrangé ALK est donc élevée. Johung *et al* (61) démontrent dans leur étude que les patients ALK présentant des métastases cérébrales ont cependant une survie globale longue de l'ordre de 49,5 mois après l'apparition des métastases cérébrales. Cette survie longue s'inscrit dans un contexte de répétition des traitements locaux cérébraux, notamment par radiothérapie encéphalique totale et/ou stéréotaxique. Or ces traitements ne sont pas sans conséquences sur le long terme en termes de risque d'altération des fonctions cognitives, de radionécrose, ... Cette observation conduit à intégrer dans la prise en charge de ces patients souvent jeunes, la notion de survie prolongée et le risque de complications suite aux traitements neurologiques répétés et à privilégier le plus possible des traitements conservateurs tels que la radiothérapie stéréotaxique.

IV.5. Effet flare

La définition que nous avons retenue pour l'effet flare diffère quelque peu de celle utilisée dans l'étude princeps de Chaft *et al* (48). Dans cette étude, l'effet flare était défini par la survenue d'une hospitalisation ou d'un décès survenant jusqu'à 21 jours après l'arrêt du TKI, celui-ci survenant en médiane dans les 8 jours.

Ces événements étaient très rares dans notre série. Afin de recueillir les cas de progression tumorale n'ayant néanmoins pas conduit à une hospitalisation ou à un décès, nous avons choisi de relever toute constatation de progression tumorale lors d'un arrêt du TKI, que celle-ci soit symptomatique ou non. Ceci a pu entraîner un sur-diagnostic de l'effet flare.

Malgré cela, la survenue de l'effet flare était relativement rare dans la population mutée EGFR (7% des patients). Ce faible taux est probablement en lien avec la connaissance de ce mécanisme lors du recueil de données et donc une prévention de sa survenue était majoritairement instaurée depuis l'étude de Chaft *et al* (48) par un chevauchement avec la chimiothérapie avant l'arrêt définitif du TKI.

De fait, la majorité des effets flare était la conséquence d'une inobservance thérapeutique (2 patients) ou d'une interruption en lien avec une toxicité du TKI (7 patients).

Concernant la population réarrangée ALK, il est constaté une plus grande fréquence de survenue de l'effet flare lors de l'arrêt des TKI (20% des patients). Cette plus grande fréquence peut s'expliquer par une moins bonne connaissance de sa survenue dans cette population. Peu d'études rapportent un effet flare après arrêt des TKI-ALK : il s'agit principalement de « case-reports » (49,64). Cependant, dans notre étude, l'effet flare dans la population ALK n'était jamais dû à l'arrêt du TKI pour progression tumorale.

Une autre cause possible d'effet flare, même si elle touchait peu de patients, concernait les arrêts programmés des TKI pour réalisation d'un traitement local notamment par radiothérapie. En effet aucune étude n'a prouvé l'innocuité de l'association TKI anti-ALK et radiothérapie (65) et en pratique le TKI est stoppé durant toute la période d'irradiation. Il est généralement recommandé d'arrêter le TKI 5 demi-vies avant la radiothérapie et de le reprendre 5 demi-vies après la fin de la radiothérapie. Dans le cas du crizotinib, 5 demi-vies correspondent à environ 10 jours, ce qui, en ajoutant 10 jours de radiothérapie encéphalique totale, conduit à un arrêt du TKI de 30 jours. Dans l'étude de Chaft, l'effet flare survenait au bout de 8 jours, et dans notre étude, il survenait au bout de 3 semaines. L'arrêt du crizotinib en vue d'une irradiation encéphalique totale pose donc une réelle difficulté clinique pour laquelle il serait important de disposer de données sur l'innocuité de la poursuite du crizotinib pendant la radiothérapie, comme cela est maintenant admis pour les TKI-EGFR.

V. Conclusion

Notre étude met en évidence une hétérogénéité des sites de progression sous TKI, à la fois à l'échelle individuelle et au sein des CBNPC EGFR-mutés ou réarrangés ALK.

La progression sous TKI était principalement pulmonaire et osseuse pour les patients mutés EGFR, alors qu'elle était cérébrale, pulmonaire et hépatique pour les patients réarrangés ALK.

Cette hétérogénéité résulte d'une diffusion plus faible des TKI dans ces organes notamment en ce qui concerne le système nerveux central et/ou d'une hétérogénéité moléculaire entre les différents sites tumoraux.

Ces résultats soulignent la difficulté d'établir un profil moléculaire juste, notamment lors de la recherche des mécanismes de résistance orientant les choix thérapeutiques ultérieurs, et plaident en faveur de l'utilisation de techniques permettant de prendre en compte cette hétérogénéité, telles que les biopsies liquides.

Par ailleurs, la mise en évidence de progressions hétérogènes, parfois limitées à un seul organe, renforce l'intérêt des stratégies de traitement local des oligoprogessions. Ces approches mériteraient néanmoins une validation prospective.

Cette étude confirme qu'au-delà des données épidémiologiques, la prise en charge des cancers pulmonaires EGFR-mutés ou ALK-réarrangés relève de stratégies thérapeutiques singulières qui illustrent parfaitement le concept de médecine de précision.

VI. Bibliographie

1. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
3. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/36-incidence-france-cancer-poumon.html>
4. Bigot F, Verlingue L, Staudacher L, Jouveshomme S, Beuzelin C, Jagot J-L, et al. Évolution épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire en France et en Europe. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):321–4.
5. Danel C, Roussel J, Fabre A. Le rôle de l’anatomopathologiste en oncologie thoracique : classification, gestion des prélèvements. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):325–30.
6. Dixsaut G. Cancer broncho-pulmonaire, nouvelle approche épidémiologique. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):581–90.
7. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/67-facteurs-risque-protection-cancer-poumon.html>
8. Bonnette P. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stades précoces I à III : les acquis et les bonnes pratiques. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):419–26.
9. Ruppert A-M, Rozensztajn N, Lavolé A, Gounant V, Assouad J, Cadranel J, et al. Place des traitements complémentaires pour les CBNPC opérables. *Rev Mal Respir Actual*. 2014 Sep;6(4):407–13.
10. Traitements - Cancer du poumon | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Traitements#toc-la-chimioth-rapie>
11. Claude L, Hau-Desbat N. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des cancers bronchiques localisés : principes et indications. *Rev Mal Respir Actual*. 2014 Sep;6(4):414–20.
12. Massabeau C, Mazières J. Que faut-il associer à la radiothérapie dans les stades III des CBNPC et comment ? *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):513–8.
13. Olland A, Massard G, Santelmo N, Falcoz P-E. Place de la chirurgie dans le traitement des cancers localement avancés. *Rev Mal Respir Actual*. 2014 Sep;6(4):431–41.
14. Pérol M. Traitement des CBNPC au stade métastatique. Acquis et bonnes pratiques. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):427–35.

15. Shepherd FA, Bunn PA, Paz-Ares L. Lung cancer in 2013: state of the art therapy for metastatic disease. *Am Soc Clin Oncol Educ Book ASCO Am Soc Clin Oncol Meet.* 2013;339–46.
16. Duruisseaux M, Sakhri L, Toffart A-C, Moro Sibilot D. Carcinome bronchique non à petites cellules : quelle chimiothérapie de rattrapage ? *Rev Mal Respir Actual.* 2014 Sep;6(4):442–52.
17. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123–35.
18. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
19. Mascoux C. Aspects biologiques des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir Actual.* 2014 Sep;6(4):311–9.
20. Berghmans T. Thérapies ciblées : quel traitement pour quel patient ? *Rev Mal Respir Actual.* 2014 Sep;6(4):459–69.
21. Impact thérapeutique du diagnostic moléculaire des carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques : les traitements ciblés en 2013 [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761841714000054>
22. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl.* 2016 Jan 14;
23. Rémélink M. Thérapies ciblées : comment déterminer la cible ? *Rev Mal Respir Actual.* 2014 Sep;6(4):453–8.
24. Cadranel J, Ruppert A-M, Beau-Faller M, Wislez M. Therapeutic strategy for advanced EGFR mutant non-small-cell lung carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Dec;88(3):477–93.
25. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007 Dec;98(12):1817–24.
26. Gibault L, Cazes A, Narjoz C, Blons H. Biologie moléculaire et prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes du poumon. *Rev Pneumol Clin.* 2014 Feb;70(1-2):47–62.
27. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2013 Sep;24(9):2371–6.

28. Cadranel J, Créquit P, Ruppert A-M, Lavolé A, Gounant V, Lacave R, et al. Mutation de l'EGFR, de l'étude du gène à la pratique clinique : exemplarité ou exception ? *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):519–37.
29. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie*. 2013;36(9):510–8.
30. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947–57.
31. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239–46.
32. Prim N, Fore M, Menecier B. L'afatinib (BIBW 2992). *Rev Pneumol Clin*. 2014 Oct;70(5):279–85.
33. Auliac JB, Fournier C, Audigier Valette C, Perol M, Bizieux A, Vinas F, et al. Impact of Continuing First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Beyond RECIST Disease Progression in Patients with Advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Retrospective GFPC 04-13 Study. *Target Oncol*. 2016 Apr;11(2):167–74.
34. Van Assche K, Ferdinande L, Lievens Y, Vandecasteele K, Surmont V. EGFR Mutation Positive Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Treatment Beyond Progression. *Front Oncol*. 2014;4:350.
35. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2014 Sep;23(133):356–66.
36. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1689–99.
37. Wellstein A. ALK receptor activation, ligands and therapeutic targeting in glioblastoma and in other cancers. *Front Oncol*. 2012;2:192.
38. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561–6.
39. Croegaert K, Kolesar JM. Role of anaplastic lymphoma kinase inhibition in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2015 Sep 1;72(17):1456–62.
40. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167–77.

41. Raimbourg J, Douillard J-Y. Cancers bronchiques non à petites cellules mutés ou réarrangés : de la première à la énième ligne. *Rev Mal Respir Actual*. 2015 Nov;7(4):497–505.
42. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med*. 2012 Feb 8;4(120):120ra17.
43. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1105–11.
44. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii56–64.
45. Quoix é., Milleron B, Beau-Faller M. Maladie oligométastatique dans le cancer bronchique non à petites cellules. *Rev Mal Respir Actual*. 2014 Sep;6(4):495–501.
46. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012 Dec;7(12):1807–14.
47. Yu HA, Sima CS, Huang J, Solomon SB, Rimner A, Paik P, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2013 Mar;8(3):346–51.
48. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Oct 1;17(19):6298–303.
49. Kuriyama Y, Kim YH, Nagai H, Ozasa H, Sakamori Y, Mishima M. Disease flare after discontinuation of crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. *Case Rep Oncol*. 2013;6(2):430–3.
50. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Kaji R, Masago K, Fujita S, et al. Spatiotemporal T790M Heterogeneity in Individual Patients with EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer after Acquired Resistance to EGFR-TKI. *J Thorac Oncol*. 2015 Nov;10(11):1553–9.
51. Overview of clinicopathologic features of ALK -rearranged lung adenocarcinoma and current diagnostic testing for ALK rearrangement - Kim - *Translational Lung Cancer Research* [Internet]. [cited 2016 Apr 25]. Available from: <http://tlcr.amegroups.com/article/view/3746/4383>
52. Gandara DR, Li T, Lara PN, Kelly K, Riess JW, Redman MW, et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications. *Clin Lung Cancer*. 2014 Jan;15(1):1–6.

53. Bosc C, Ferretti GR, Cadranel J, Audigier-Valette C, Besse B, Barlesi F, et al. Rebiopsy during disease progression in patients treated by TKI for oncogene-addicted NSCLC. *Target Oncol*. 2014 Aug 15;10(2):247–53.
54. Jiang T, Ren S, Zhou C. Role of circulating-tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Nov;90(2):128–34.
55. Douillard J-Y, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Sep;9(9):1345–53.
56. Shi W, Dicker AP. CNS Metastases in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and ALK Gene Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10;34(2):107–9.
57. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo W-L, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):e443–5.
58. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn M-J, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1881–8.
59. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Mar 28;
60. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Apr;88(1):108–11.
61. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Jan 10;34(2):123–9.
62. Ou S-HI, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim D-W, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Feb;25(2):415–22.
63. Choi C-M, Kim MY, Hwang HJ, Lee JB, Kim WS. Advanced adenocarcinoma of the lung: comparison of CT characteristics of patients with anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement and those with epidermal growth factor receptor mutation. *Radiology*. 2015 Apr;275(1):272–9.
64. Pop O, Pirvu A, Toffart A-C, Moro-Sibilot D. Disease flare after treatment discontinuation in a patient with EML4-ALK lung cancer and acquired resistance to crizotinib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012 Aug;7(8):e1–2.

65. Hendriks LEL, Schoenmaekers J, Zindler JD, Eekers DBP, Hoeben A, De Ruysscher DKM, et al. Safety of cranial radiotherapy concurrent with tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2015 Jul;41(7):634–45.
66. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2385–94.

VII. Annexes

VII.1. Annexe 1 : classification TNM des CBNPC

7^{ème} édition de la classification TNM (2009) proposée par l'IASLC :

- **T : tumeur primitive**
 - **T_x** = tumeur ne pouvant être évaluée ou étant démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique, sans visualisation de la tumeur par des examens d'endoscopie ou d'imagerie
 - **T₀** = pas d'évidence de tumeur primitive
 - **T_{is}** = carcinome in situ
 - **T₁** = tumeur de 3cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche)
 - T_{1a} = tumeur de 2cm ou moins dans sa plus grande dimension
 - T_{1b} = tumeur de plus de 2cm sans dépasser 3cm dans sa plus grande dimension
 - **T₂** = tumeur de plus de 3cm sans dépasser 7cm dans sa plus grande dimension ou présentant des caractéristiques suivantes :
 - atteinte de la bronche souche à 2cm ou plus de la carène
 - invasion de la plèvre viscérale
 - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon
 - **T_{2a}** = tumeur de plus de 3cm sans dépasser 5cm dans sa plus grande dimension
 - **T_{2b}** = tumeur de plus de 5cm sans dépasser 7cm dans sa plus grande dimension
 - **T₃** = tumeur de plus de 7cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : paroi thoracique (y compris syndrome de Pancoast-Tobias), diaphragme, nerf phrénique, plèvre médiastinale, péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
 - **T₄** = tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe ipsilatéral
- **N : ganglions lymphatiques régionaux**
 - **N_x** = ganglions ne pouvant être évalués
 - **N₀** = pas de métastase ganglionnaire lymphatique régional
 - **N₁** = métastase dans les ganglions lymphatiques péri-bronchiques, hilaires et/ou intrapulmonaire du côté du poumon atteint, y compris par envahissement direct
 - **N₂** = métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux et/ou sous-carénaux du côté du poumon atteint
 - **N₃** = métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ou hilaires contralatéraux, scalènes ou sus-claviculaires

- **M : métastase à distance**

- **Mx** = métastase à distance ne pouvant être évaluée
- **M0** = pas de métastase à distance
- **M1** = métastase à distance
 - M1a = nodule tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural malin ou péricardique
 - M1b = métastase(s) extrathoracique(s)

Source : O. Bylicki, J.-M. Peloni, J.-M. Dot. Classification TNM 2009, la 7^{ème} édition en pratique. 2013 ; revue des Maladies Respiratoires.

VII.2. Annexe 2 : stades des CBNPC

7^{ème} édition de la classification TNM (2009) proposée par l'IASLC : stades TNM :

Nouvelle classification TNM	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a et b	IV	IV	IV	IV

Source : O. Bylicki, J.-M. Peloni, J.-M. Dot. Classification TNM 2009, la 7^{ème} édition en pratique. 2013 ; revue des Maladies Respiratoires.

VII.3. Annexe 3 : performans status de l'OMS

Score	Activité
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie
1	Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et est alité moins de 50% du temps
3	Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps
4	Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence

VII.4. Annexe 4 : les critères RECIST

Critères RECIST 1.1 (actualisation en 2009) :

- RC = réponse complète : disparition de toutes les lésions, les « adénopathies » prises pour cibles ont un petit axe qui devient < 10mm
- RP = réponse partielle : diminution de plus de 30% de la somme des diamètres des lésions cibles, comparée aux mensurations évaluées en « baseline »
- PD = maladie en progression : augmentation de 20%, comparé à la plus petite somme mesurée avec un seuil de significativité minimum de 5mm ; l'apparition d'une nouvelle lésion est un autre critère absolu de progression
- SD = stabilité : recoupe les entités allant de la réduction de taille < 30% à l'augmentation de taille > 20%

La cartographie tumorale « baseline » correspond au choix des lésions cibles. Au maximum, cinq lésions doivent être sélectionnées avec un maximum de deux par organe.

Source : D. Moro-Sibilot, M. Duruisseaux, L. Sakhri, A.-C. Toffart, G. Ferretti. Evaluation RECIST en cancérologie thoracique. 2013 ; revue des Maladies Respiratoires.

AUTEUR : Nom : Turlotte épouse Poletto

Prénom : Amélie

Date de Soutenance : 27 mai 2016

Titre de la Thèse : Modalités de progression des cancers broncho-pulmonaires mutés pour l'Epidermal Growth Factor Receptor ou présentant un réarrangement du gène de l'Anaplastic Lymphoma Kinase sous traitement par inhibiteur de tyrosine kinase

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Diplôme d'Etat en Médecine

DES + spécialité : Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pneumologie

Mots-clés : cancer broncho-pulmonaire, EGFR, ALK, TKI, progression, oligoprogression, effet flare

Résumé :

Introduction :

Le cancer broncho-pulmonaire (CBNPC) est la première cause de décès. La découverte des mutations du gène de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) chez 10% des CBNPC et du réarrangement du gène de l'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) chez 5% des CBNPC a changé la prise en charge thérapeutique. Le développement de thérapies ciblées dédiées nommées inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) a amélioré le pronostic de ces patients. Cependant, une progression tumorale survient inéluctablement.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les modes de progression sous TKI des patients présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement ALK dans le Nord-Pas-de-Calais.

Matériels et Méthodes :

Les patients ont été inclus de façon rétrospective à partir de la plateforme de biologie moléculaire. Etaient exclus les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou de réarrangement ALK ainsi que les patients pris en charge en dehors du Nord-Pas-de-Calais.

Le dossier médical était ensuite consulté avec recueil des caractéristiques démographiques, tumorales, les traitements antérieurs, le TKI instauré et le mode de progression, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), la prise en charge des progressions oligométastatiques et la description de l'effet flare.

Résultats :

347 patients mutés EGFR et 86 patients réarrangés ALK ont été inclus. La SG était de 24 mois pour les mutés EGFR et de 36,37 mois pour les réarrangés ALK. Un TKI a été instauré 260 fois chez les mutés EGFR, 193 progressions relevées et la SSP était de 10,6 mois. Chez les réarrangés ALK, un TKI a été instauré 72 fois avec 47 survenues de progression et la SSP était de 10 mois.

Les sites de progression les plus fréquents chez les mutés EGFR étaient le poumon, l'os, la plèvre, le cerveau, le médiastin et le foie et pour les réarrangés ALK le cerveau, le poumon, la plèvre, le foie, et l'os.

Une poursuite du TKI en cas d'oligoprogression avec ou sans traitement local était constatée chez 59 patients. Un effet flare était observé chez 26 patients.

Conclusion :

Les modalités de progression tumorale dans les cancers bronchiques avec mutation EGFR ou réarrangement ALK sont différentes sous TKI. Les stratégies thérapeutiques en cas de progression doivent prendre en compte les possibilités de traitement local et le risque d'effet flare.

Composition du Jury :

Président : Professeur Scherpereel

Assesseurs : Professeur Copin, Professeur Cortot, Docteur Escande