



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractéristiques cliniques et moléculaires de patients atteints de
cancers bronchiques non à petites cellules mutés *NRAS*.**

Présentée et soutenue publiquement le 07/07/2022 à 16h
au Pôle Formation
par **Agathe DEHEM - COLPAERT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Madame le Docteur Clotilde DESCARPENTRIES

Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Simon BALDACCI

Avertissement

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

Liste des abréviations

Françaises :

aa = Acide Aminé
AAC = Autorisation d'Accès Compassionnel (ex ATU nominative)
AAP = Autorisation d'Accès Précoce (ex ATU de cohorte)
ADNtc = ADN tumoral circulant
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
BPCO = Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CBNPC = Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC = Carcinome Bronchique à Petites Cellules
CNIL = Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DCI = Dénomination Commune Internationale
FPI = Fibrose Pulmonaire Idiopathique
IC95% = Intervalle de Confiance à 95%
IHC = ImmunoHistoChimie
INCa = Institut National du Cancer
ITK = Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LAM = Leucémie Aigue Myéloïde
NE = Non Estimable
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
SG = Survie Globale
SSP = Survie Sans Progression
TRO = Taux de Réponse Objective
TS = Tumeur Solide

Anglaises :

95%CI = 95% Confidence Interval
ACMG = American College of Medical Genetics
ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase
DCR = Disease Control Rate
DOR = Duration Of Response
DOT = Duration Of Treatment
EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor
FISH = Fluorescence In Situ Hybridation
FTI = Farnésyl Transférerase Inhibitor
GAP = GTPase Activation Protein
GDP = Guanosine DiPhosphate
GEF = Guanine nucleotide Exchange Factors
GTP = Guanosine TriPhosphate
HRAS = Harvey murine sarcoma virus
ICI = Immune-Checkpoint Inhibitors
IHC = ImmunoHistoChemistry
IQR = InterQuartil Range
KRAS = Kirsten murine sarcoma virus
NGS = Next Generation Sequencing
NOS = Not Otherwise Specified
NR = Not Reached

NRAS = Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene
NSCLC = Non-Small Cell Lung Cancer
NTRK = Neurotrophic tropomyosin receptor kinase
ORR = Objective Response Rate
OS = Overall Survival
PD-(L)1 = Programmed Death-(Ligand) 1
PFS = Progression-Free Survival
PS = Performans Status
RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET = Rearranged During Transfection
TNM = Tumor, Node, Metastasis
TTF1 = Thyroid Transcription Factor 1

Sommaire

AVERTISSEMENT	3
LISTE DES ABREVIATIONS	4
SOMMAIRE	6
PREAMBULE	8
INTRODUCTION	9
I. ÉPIDEMIOLOGIE DES CANCERS PULMONAIRES	9
A. INCIDENCE ET PRONOSTIC.....	9
B. FACTEURS DE RISQUE.....	12
C. TYPES HISTOLOGIQUES.....	12
II. CARCINOGENESE ET PRINCIPE DE L'ADDICTION ONCOGENIQUE	13
A. PROCESSUS MULTI-ETAPES.....	13
B. ADDICTION ONCOGENIQUE ET CONCEPT DE THERAPIE CIBLEE.....	14
III. PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES METASTATIQUES	15
A. DETECTION DES ANOMALIES MOLECULAIRES.....	15
B. PRISE EN CHARGE DES CBNPC SANS ADDICTION ONCOGENIQUE CIBLABLE.....	16
C. CBNPC AVEC ADDICTION ONCOGENIQUE CIBLABLE.....	20
1. <i>Mutations de l'EGFR</i>	20
2. <i>Réarrangements de ALK</i>	20
3. <i>Réarrangements de ROS1</i>	21
4. <i>Mutations de KRAS</i>	25
5. <i>Mutations de BRAF</i>	25
6. <i>Mutations de MET</i>	26
7. <i>Réarrangements de RET</i>	26
8. <i>Fusions NTRK</i>	26
IV. NRAS	28
A. ROLE ET MECANISMES D'ACTIVATION DES RAS GTPASES.....	28
B. MUTATIONS DES GENES <i>RAS</i> DANS LES CANCERS.....	31
C. LES CBNPC <i>NRAS</i> MUTES.....	32
V. OBJECTIF	33
ARTICLE: NRAS MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCERS (NSCLC) PATIENTS: CHARACTERISTICS AND OUTCOMES	34
I. ABSTRACT	34
II. INTRODUCTION	35
III. METHODS	36
A. STUDY POPULATION AND DATA COLLECTION.....	36
B. MOLECULAR ANALYSIS.....	36
C. STUDY OVERSIGHT.....	37
D. OUTCOMES AND STATISTICAL ANALYSIS.....	37
IV. RESULTS	38
A. CLINICO-PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS.....	38
B. MOLECULAR FEATURES.....	38
C. OVERALL SURVIVAL AND PROGNOSIS.....	40
D. SYSTEMIC TREATMENT ACTIVITY IN METASTATIC NRAS MUTATED NSCLC.....	41
V. DISCUSSION	44

DISCUSSION	49
I. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	49
II. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES, IMMUNOHISTOCHIMIQUES ET MOLECULAIRES 50	
III. PRONOSTIC ET EFFICACITE DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES	54
IV. LES MUTATIONS NRAS COMME MECANISME DE RESISTANCE AUX THERAPIES CIBLEES.....	56
V. TRAITEMENTS CIBLANT LES RAS GTPASE ET CBNPC NRAS MUTES.....	57
VI. LIMITES DE L'ETUDE	62
CONCLUSION	66
REFERENCES.....	67

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

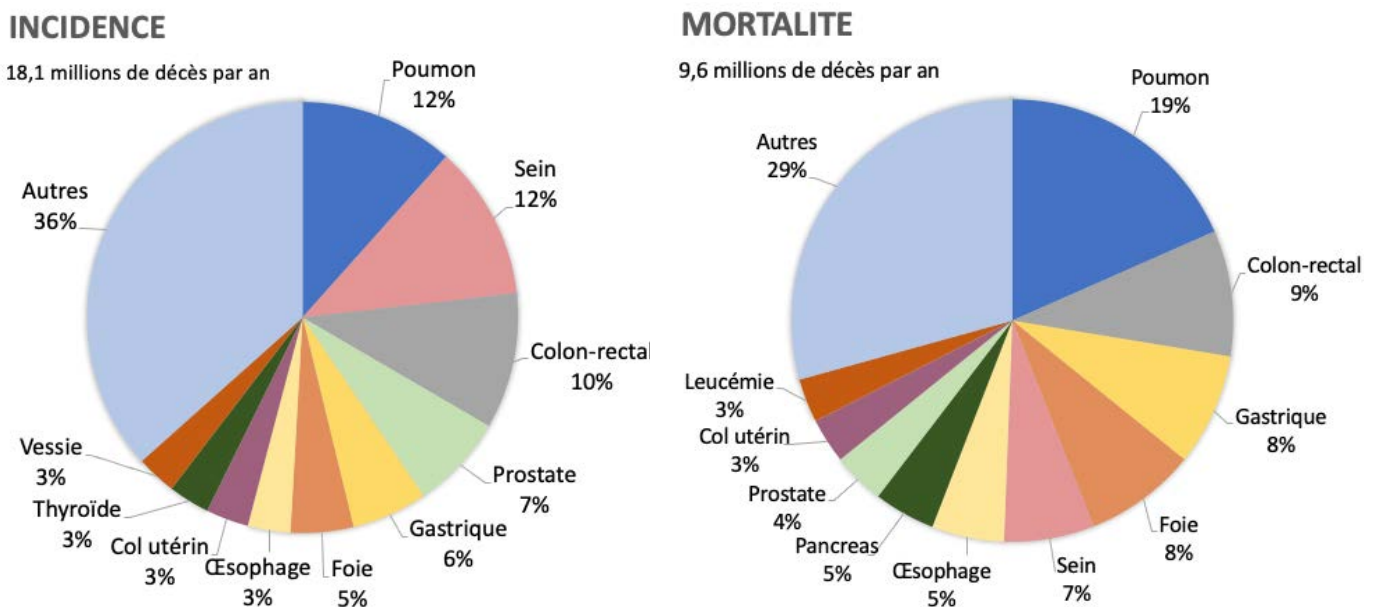
I. Épidémiologie des cancers pulmonaires

A. Incidence et pronostic

Le cancer du poumon est le 1^{er} cancer au niveau mondial en termes d'incidence et de mortalité (figure 1) [1]. En 2018, le nombre de cas incidents était de 2,09 millions, soit 11,6% de la totalité des cancers, et le nombre de décès était évalué à 1,76 million, soit 18,4% de la totalité des décès par cancers. Chez l'homme, il s'agit du cancer le plus fréquent et le plus meurtrier, alors que chez la femme, il représente le 3^{ème} cancer en termes d'incidence et le 2^{ème} cancer en termes de mortalité.

Une augmentation du nombre de nouveaux cas de cancers pulmonaires (2,9 millions en 2018 versus 1,8 million en 2012) et du nombre de décès (1,76 million en 2018 versus 1,6 million en 2012) est observée au niveau mondial. Néanmoins, cette évolution varie selon les zones géographiques. En effet, il existe une diminution de l'incidence dans les pays développés, contrastant avec une augmentation dans les pays en voie de développement. L'incidence varie également en fonction du sexe. Ainsi, elle est en légère diminution chez l'homme et en augmentation chez la femme. Ces changements sont en réalité le reflet de l'évolution d'une consommation tabagique qui diminue dans les pays développés et chez les hommes, et qui augmente dans les pays en voie de développement et chez les femmes.

Figure 1 : Incidence et mortalité par cancers, dans les deux sexes, au niveau mondial, *adapté de Bade & Dela Cruz, 2022.*

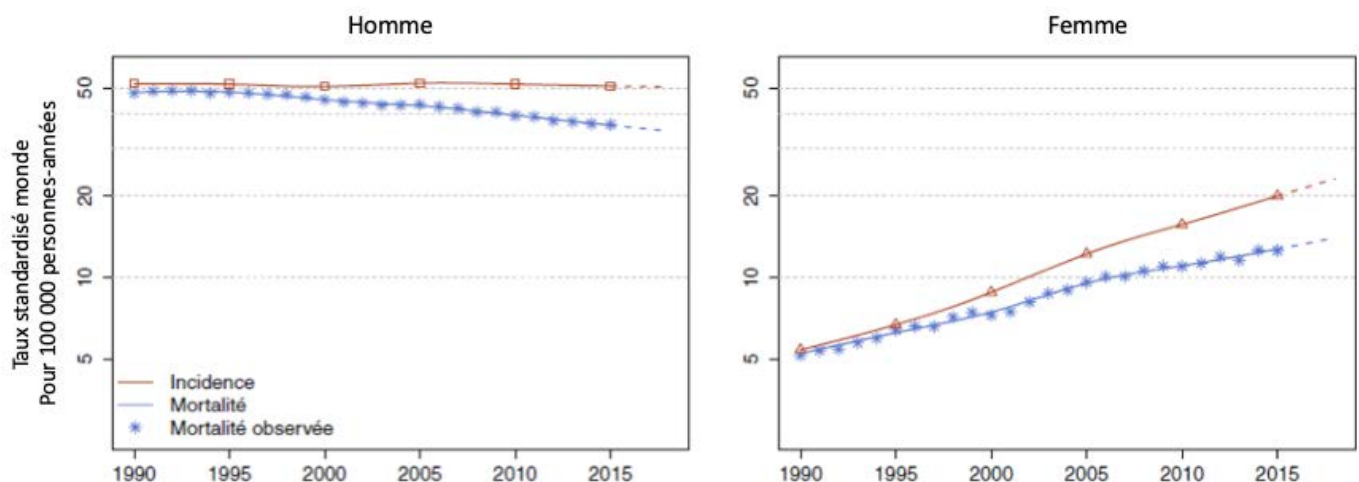


En France en 2018, 46 363 nouveaux cas de cancers pulmonaires ont été diagnostiqués, classant le cancer du poumon au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents [2]. Chez l'homme, il s'agit du 2^{ème} cancer le plus fréquent avec 31 231 nouveaux cas diagnostiqués en 2018, après le cancer de la prostate, et du 3^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme avec 15 132 nouveaux cas diagnostiqués cette même année, après le cancer du sein et le cancer colo-rectal.

Le cancer du poumon est par ailleurs, la première cause de décès par cancer en France, entraînant 33 117 décès en 2018. Il représente le cancer le plus meurtrier chez l'homme avec 22 761 décès, et le 2^{ème} cancer en termes de mortalité chez la femme avec 10 356 décès en 2018.

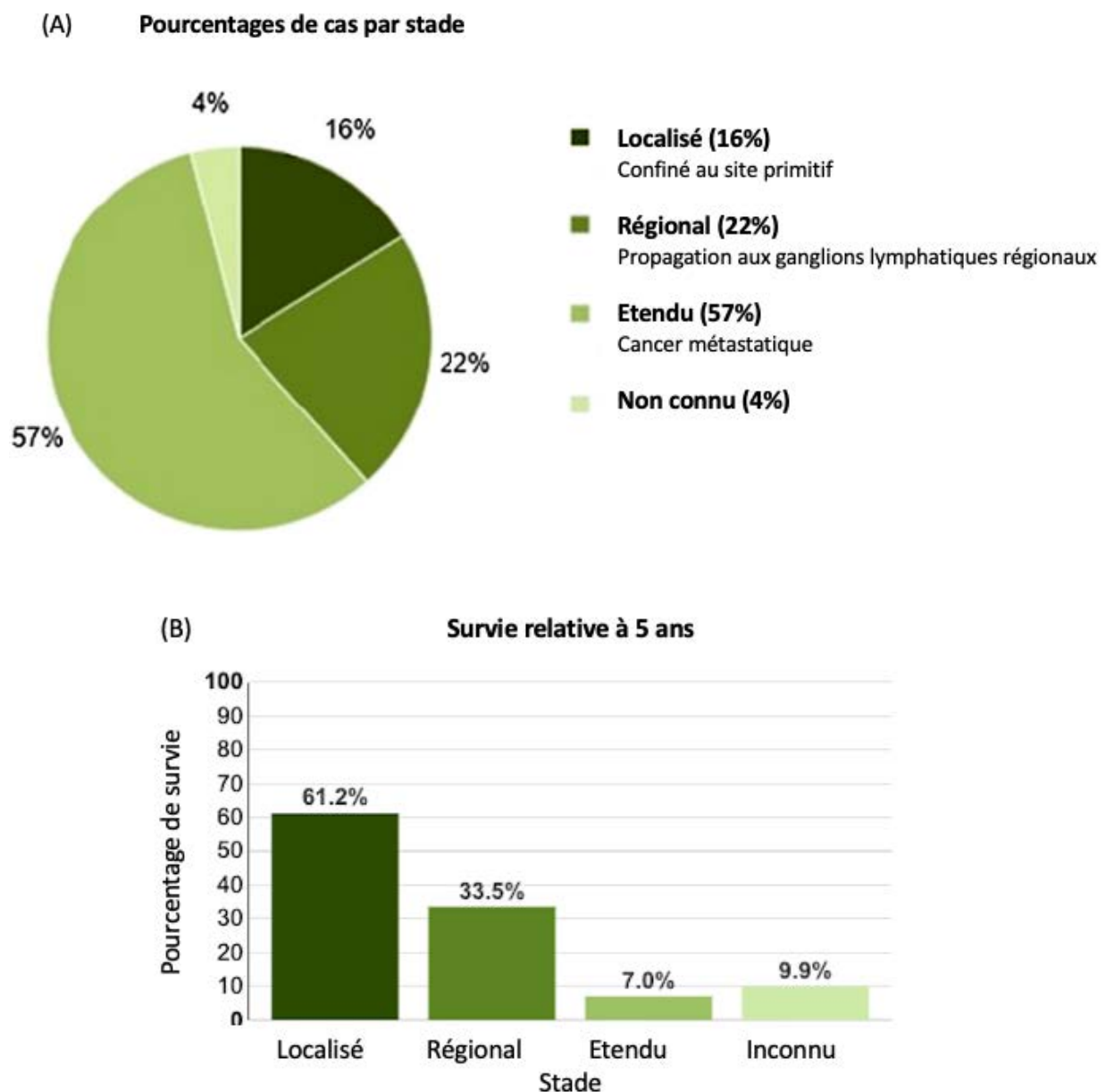
Entre 2010 et 2018, en France, il existe chez l'homme une diminution de l'incidence et de la mortalité des cancers pulmonaires. A l'inverse, chez la femme, on observe depuis 2010 pour les cancers pulmonaires en France, une augmentation de 5% par an en moyenne du taux d'incidence et un accroissement de 3% par an en moyenne de la mortalité (figure 2).

Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer pulmonaire, en France, selon le sexe, données de l'Institut National du Cancer (INCa), 1990-2018.



La part importante des cancers pulmonaires dans la mortalité par cancer, en France et au niveau mondial, s'explique par le fait que la maladie est majoritairement diagnostiquée à un stade métastatique (figure 3). En effet, malgré des innovations thérapeutiques majeures liées au développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, les cancers pulmonaires de stade métastatique sont incurables et leur pronostic est particulièrement sombre avec un taux de survie nette standardisée à 5 ans de 7%, toutes histologies confondues (données collectées entre 2012 et 2018) [3].

Figure 3 : Pourcentages des stades de cancer du poumon au moment du diagnostic (A) et taux de survie nette standardisée à 5 ans selon le stade (B), *SEER 2012-2018*.



B. Facteurs de risque

Le principal facteur de risque de cancer pulmonaire est le tabagisme, qu'il soit actif ou passif [1,4]. En effet, le tabac est responsable de 80 à 90% des cancers du poumon. Le risque cumulé sur une vie pour les grands consommateurs (consommation \geq 1 paquet par jour) peut atteindre 30%, tandis qu'il est inférieur à 1% chez les non-fumeurs [5].

D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence. Il s'agit principalement d'expositions, souvent dans un cadre professionnel, à l'amiante, à l'arsenic, au béryllium, au cadmium, au chrome, au nickel, à la silice, et aux fumées de diesel. La pollution atmosphérique et l'inhalation de radon constituent également des facteurs de risque environnementaux de cancers pulmonaires [6–8].

Par ailleurs, l'altération de certains gènes, comme celle du gène suppresseur de tumeur *p53* retrouvée notamment dans le syndrome de Li-Fraumeni [9], ou celle des gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité des télomères comme le gène *TERT*, constituent des facteurs de risque génétiques [10]. Enfin, certaines maladies pulmonaires chroniques, telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), sont associées à un surrisque de cancer pulmonaire [11,12].

C. Types histologiques

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est utilisée par les anatomopathologistes pour classer les tumeurs thoraciques [13,14]. Elle se base sur l'aspect morphologique auquel s'est ajouté l'immunohistochimie (IHC) et les techniques de biologie moléculaire. On distingue deux grands types histologiques : les carcinomes bronchiques « à petites cellules » (CBPC) (15% des cas) et les carcinomes bronchiques « non à petites cellules » (CBNPC) (85% des cas) [15].

Parmi ces derniers, on différencie :

- les adénocarcinomes, environ 50% des cancers pulmonaires, de morphologie glandulaire, présentant une production de mucines et exprimant en IHC des marqueurs pneumocytaires comme le facteur de transcription thyroïdien (TTF1).

- les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes, environ 20% des cancers pulmonaires, présentant une kératinisation ou exprimant des marqueurs immunohistochimiques de cellules squameuses tels que p40.
- les carcinomes à grandes cellules, environ 1 à 3% des cancers pulmonaires, qui ne présentent pas de signe de différenciation morphologique ou immunohistochimique d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde.
- des types tumoraux rares, tels que les carcinomes adénosquameux (0,6 à 2,3% des cancers pulmonaires), les carcinomes sarcomatoïdes (0,3% des cancers pulmonaires), ou les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (3% des cancers pulmonaires).

II. Carcinogénèse et principe de l'addiction oncogénique

Le processus cancéreux est caractérisé par une croissance cellulaire non contrôlée, liée à une dérégulation de voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire. Ce processus peut être multi-étapes ou lié à une seule altération oncogénique [16].

A. Processus multi-étapes

Le processus multi-étapes est caractérisé par la somme d'altérations génétiques (mutations ponctuelles / délétions / insertions / amplifications de gènes ou réarrangements chromosomiques) ou épigénétiques perturbant l'homéostasie cellulaire. Ces altérations entraînent l'activation d'oncogènes stimulant le cycle cellulaire, et/ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans la régulation de la survie cellulaire et le maintien de l'intégrité du génome. La somme de ces altérations moléculaires conduit à l'acquisition progressive de propriétés caractéristiques de la cellule cancéreuse, telles qu'une autonomie de croissance, une insensibilité aux signaux anti-prolifératifs, un échappement à l'apoptose, un potentiel de réplication illimité, une angiogénèse accrue [17,18].

Ce mécanisme est bien illustré par le carcinome pulmonaire épidermoïde [19]. En effet, au cours de la transformation maligne conduisant à ce type de tumeur, il est initialement observé une hyperplasie des cellules basales puis une métaplasie malpighienne, enfin des dysplasies légères, modérées et sévères [20]. Ces stades

successifs sont accompagnés d'une augmentation progressive du nombre d'altérations génétiques et épigénétiques. Cette évolution finit par aboutir à la survenue d'un carcinome épidermoïde *in situ* puis d'un carcinome épidermoïde invasif [21,22].

B. Addiction oncogénique et concept de thérapie ciblée

Certains gènes clés, également appelés « drivers oncogéniques », codent pour des protéines jouant un rôle crucial dans la régulation de voies de signalisation contrôlant la prolifération ou la survie cellulaire. La survenue d'une altération moléculaire au sein de l'un de ces gènes peut entraîner la synthèse d'une protéine anormale responsable d'une dérégulation de la prolifération cellulaire et de la survie cellulaire aboutissant ainsi au processus cancéreux [16]. Ceci définit le concept d'addiction oncogénique, où l'ensemble de la croissance tumorale est entièrement dépendant de l'activité de la protéine anormale issue de l'unique oncogène muté. Les thérapies ciblées, principalement représentées par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ou de sérine thréonine kinase, exploitent cette faiblesse en inhibant spécifiquement l'activité de cette protéine ou de la voie de signalisation dans laquelle elle est impliquée, afin de stopper le développement tumoral [23].

Dans les CBNPC, il existe plusieurs altérations moléculaires décrites responsables d'une situation d'addiction oncogénique. Elles sont retrouvées chez environ 50% des patients, quel que soit leur statut tabagique, et chez environ deux tiers des patients n'ayant jamais fumé [24,25]. Les altérations les plus fréquemment observées dans les CBNPC sont les mutations de *KRAS* (29%), d'*EGFR* (11%), de *BRAF* (2%), de *PIK3CA* (2%), de *MET* (2-3%), d'*HER2* (2%) et les réarrangements de *ALK* (5%), *ROS1* (1-2%), *RET* (1-2%) et *NTRK* (<1%) [24,26–32]. Une partie de ces altérations est dite « ciblable » en pratique clinique courante, c'est-à-dire accessible à un traitement par thérapie ciblée.

III. Prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques

Dans plus de la moitié des cas, les CBNPC sont découverts à un stade métastatique [3]. La maladie n'est alors plus accessible à un traitement curatif, et la prise en charge repose sur un traitement systémique, dont le but est de freiner l'évolution du cancer. Le choix du type de traitement systémique dépend de la présence ou de l'absence d'altérations moléculaires ciblables.

A. Détection des anomalies moléculaires

Dans le cadre de la prise en charge d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, non épidermoïde ou épidermoïde chez un patient non-fumeur, il est recommandé de réaliser systématiquement au diagnostic une recherche de mutations de l'*EGFR*, de *BRAF*, et de *MET* ainsi que des fusions *ALK*, *ROS1*, *NTRK* [25,33]. Les mutations *KRAS G12C* et *HER2*, ainsi que les fusions *NRG1* devraient également être recherchées du fait de thérapies ciblées disponibles dans le cadre d'essais cliniques ou d'autorisation d'accès précoce (AAP) ou compassionnel (AAC) lors de la 2^{ème} ligne de traitement.

La recherche de ces altérations moléculaires peut nécessiter la mise en œuvre de différents types de techniques, telles que : l'IHC, l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH), le séquençage ciblé d'une région prédéterminée de l'ADN (ou de l'ARN) correspondant à un « hot spots » mutationnel, le séquençage simultané de plusieurs régions de l'ADN (ou de l'ARN) par séquençage de nouvelle génération ou NGS (Next Generation Sequencing) [34].

Globalement, deux stratégies d'analyse sont possibles :

- Une stratégie exhaustive d'emblée, recherchant simultanément l'ensemble des altérations moléculaires d'intérêt par NGS sur l'ADN et l'ARN tumoral.
- Une stratégie hiérarchisée, combinant une première vague d'analyses par IHC (réarrangement *ALK* et *ROS1*) associée à une technique de séquençage rapide par PCR ciblée (mutations de l'*EGFR*) suivie d'une seconde vague d'analyses plus lentes utilisant un séquençage par NGS de l'ADN et éventuellement de l'ARN tumoral.

Ces analyses moléculaires peuvent être conduites sur tous types de prélèvements tissulaires ou cytologiques, à condition que le matériel tumoral soit suffisamment abondant [35]. En cas d'échec de ces analyses, du fait d'une quantité insuffisante de matériel tumoral, la réalisation d'un nouveau prélèvement doit être discutée. Par ailleurs, lorsque la réalisation d'un prélèvement tumoral est impossible, une analyse moléculaire grâce à des techniques dédiées (NGS, ddPCR, BEAMing) sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc), peut être proposée à partir d'un prélèvement sanguin [36,37].

B. Prise en charge des CBNPC sans addiction oncogénique ciblable

Le traitement de première ligne des CBNPC métastatiques sans altération oncogénique ciblable, était fondé depuis les années 90, sur l'utilisation de la chimiothérapie à base de platine. Cependant, cette stratégie thérapeutique a évolué ces dernières années avec l'émergence de l'immunothérapie, qui a pour objectif de stimuler le système immunitaire du patient et d'induire une réponse immune antitumorale efficace. En effet, les cellules cancéreuses pulmonaires utilisent à leur avantage des mécanismes physiologiques, appelés points de contrôle immunitaire, leur permettant d'inhiber la réponse immune anti-tumorale physiologique.

Les principales molécules d'immunothérapie développées dans les cancers pulmonaires, sont des anticorps monoclonaux qui ciblent l'un de ces points de contrôle en bloquant spécifiquement le couple de protéines PD-1/PD-L1 (Programmed Death- (Ligand) 1) responsables d'une inhibition de l'activité lymphocytaire (figure 4). L'un de ces anticorps, le pembrolizumab, a ainsi permis d'obtenir en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement un bénéfice en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) chez les patients présentant un CBNPC avec une surexpression de PD-L1, par rapport à une stratégie uniquement fondée sur la chimiothérapie (tableau 1). Les anti-PD-1/PD-L1 associés à la chimiothérapie à base de platine, ont également démontré, en première ligne, leur supériorité sur la chimiothérapie seule dans les CBNPC métastatiques, quel que soit le niveau de PD-L1.

Il est donc actuellement possible de proposer en première ligne, pour un CBNPC métastatique sans altération oncogénique ciblable (figure 5) :

- Un traitement par immunothérapie seule (pembrolizumab), si l'expression tumorale de PD-L1 en IHC est supérieure ou égale à 50%.
- Un traitement par immunothérapie associé à une chimiothérapie à base de platine, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1.

Figure 4 : Blocage de l'inhibition de la phase effectrice de l'activité lymphocytaire anti-tumorale par les anti-PD-1/PD-L1.

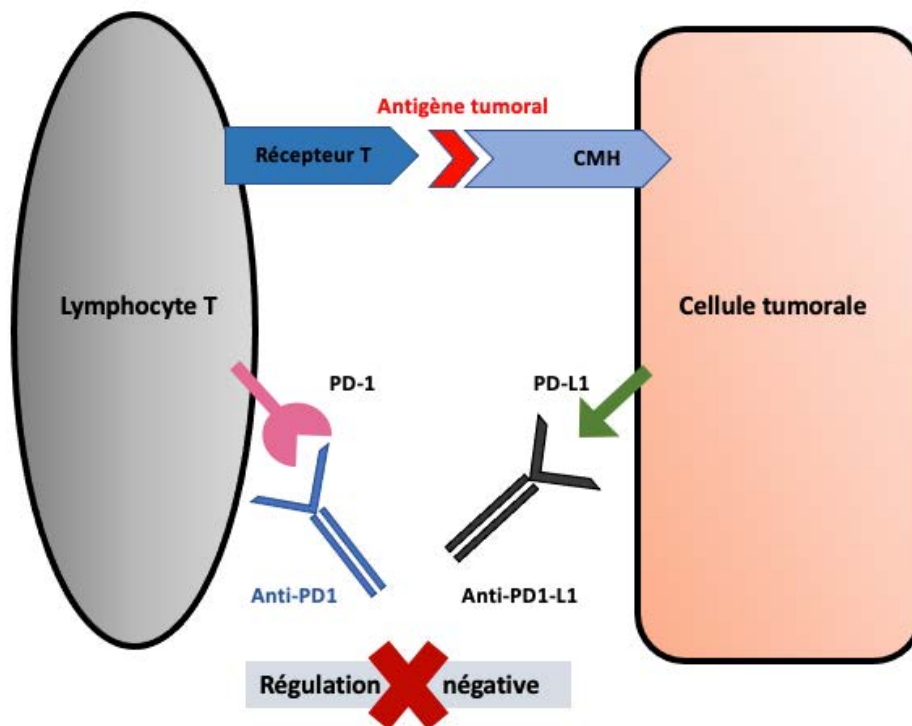
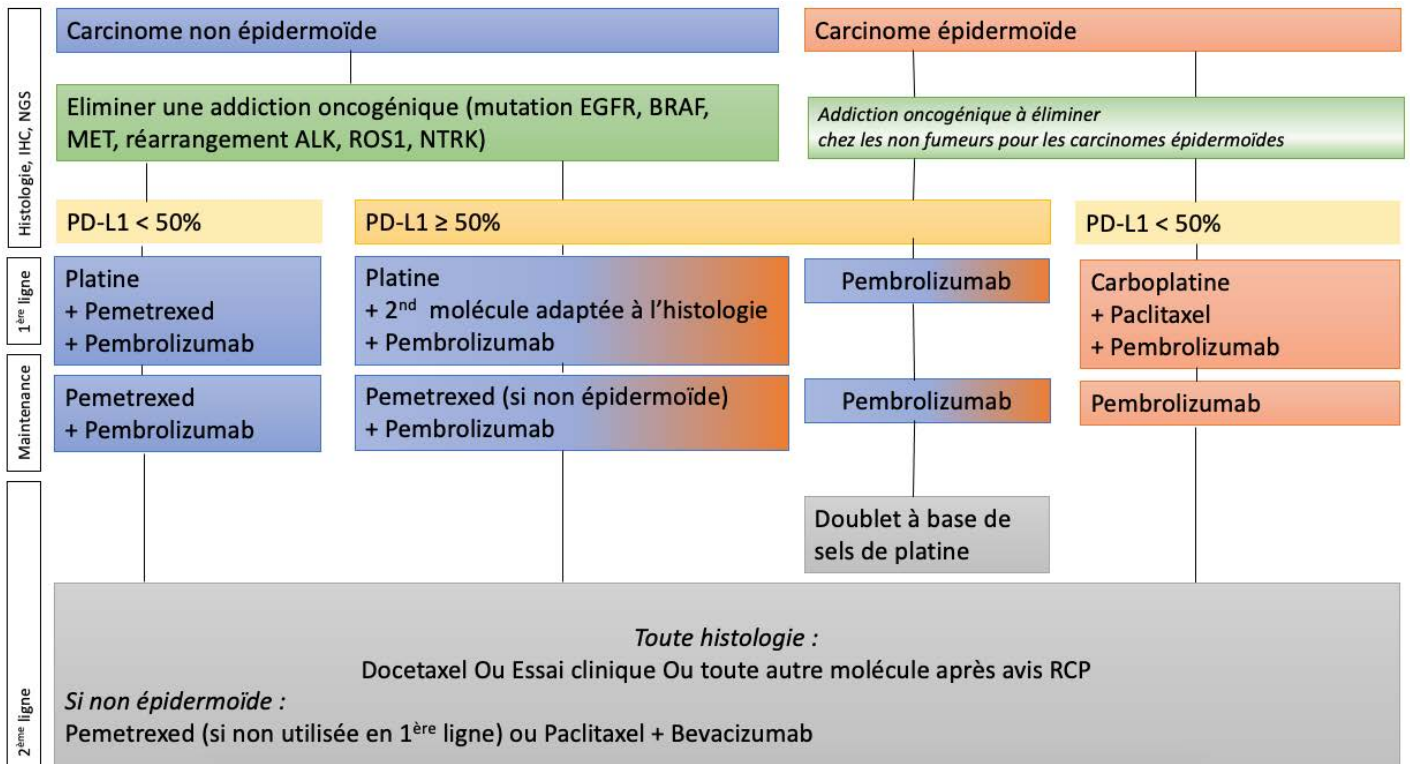


Tableau 1 : Principaux essais de phase III ayant comparé l'immunothérapie seule ou en association à la chimiothérapie contre la chimiothérapie seule, en 1^{ère} ligne de traitement, dans les CBNPC de stade avancé. HR : Hazard ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression.

Études	Histologie	Traitements	Médiane de SSP (mois)	HR pour la SSP (IC95%)	Médiane de SG (mois)	HR pour la survie (IC95%)
Keynote 24, <i>Reck, 2021 [38]</i>	CBNPC PD-L1 ≥ 50 %	Pembrolizumab	7,7	0,5 (0,39-0,65)	26,3	0,62 (0,48-0,51)
		Chimiothérapie	5,5		13,4	
Keynote 42, <i>Mok, 2019 [39]</i>	CBNPC PD-L1 ≥ 50 % (étude en sous-groupes selon PD-L1)	Pembrolizumab	7,1	0,81 (0,67-0,99)	20	0,69 (0,56-0,85)
		Chimiothérapie	6,4		12,2	
Keynote 189, <i>Gandhi, 2018 [40], Rodriguez, 2021 [41]</i>	CBNPC non-épidermoïde	Chimiothérapie + Pembrolizumab	9	0,49 (0,41-0,59)	22	0,56 (0,45-0,70)
		Chimiothérapie	4,9		10,7	
IMpower 150, <i>Socinsky, 2021 [42]</i>	CBNPC non-épidermoïde	Chimiothérapie + Bevacizumab + Atezolizumab	8,4	0,57 (0,48-0,67)	19,5	0,8 (0,67-0,95)
		Chimiothérapie + Bevacizumab	6,8		14,7	
Impower 132, <i>Nishio, 2020 [43]</i>	CBNPC non-épidermoïde	Chimiothérapie + Atezolizumab	7,6	0,6 (0,49-0,72)	17,5	0,86 (0,71-1,06)
		Chimiothérapie	5,2		13,6	
Keynote 407, <i>Paz-Ares, 2020 [44]</i>	CBNPC épidermoïde	Chimiothérapie + Pembrolizumab	8	0,59 (0,49-0,72)	17,1	0,71 (0,58-0,88)
		Chimiothérapie	5,1		11,6	

Figure 5 : Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un CBNPC métastatique sans addiction oncogénique ciblable, OMS 0 ou 1, en 1^{ère} et 2nd ligne.



En deuxième ligne, les options thérapeutiques sont :

- La chimiothérapie à base de platine chez les patients qui ont reçu une immunothérapie seule en première ligne.
- Une mono-chimiothérapie par docetaxel (quelle que soit l'histologie), par pemetrexed (si histologie non épidermoïde et non utilisée en première ligne de traitement) ou par paclitaxel associé à un anti-angiogénique (si histologie non épidermoïde).

C. CBNPC avec addiction oncogénique ciblable

1. Mutations de l'*EGFR*

L'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ou HER 1 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. Environ 10% des CBNPC présentent des mutations activatrices de ce récepteur. Ces altérations surviennent au sein du domaine tyrosine kinase codé par les exons 18 à 21 [45]. Dans 80% des cas, il s'agit d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une substitution L858R dans l'exon 21. Ces mutations entraînent la transduction d'un signal non contrôlé de survie et de prolifération cellulaire. Ce type d'altération survient presque exclusivement dans les carcinomes non-épidermoïdes, et principalement chez les non-fumeurs, les femmes, ou les patients d'origine asiatique. La prise en charge des patients présentant un CBNPC EGFR muté métastatique, repose actuellement sur l'osimertinib, ITK de l'EGFR de 3^{ème} génération, qui a démontré sa supériorité sur les ITK de l'EGFR de 1^{ère} génération ayant eux-mêmes démontré leur supériorité sur la chimiothérapie à base de platine (tableau 2) [46].

Les principaux mécanismes de résistance moléculaire après osimertinib en 1^{ère} ligne de traitement, sont souvent complexes. Ils peuvent comporter l'apparition d'une mutation de résistance du gène *EGFR* comme les mutations C797X dans environ 10% des cas, l'amplification du gène *MET* ou *HER2* dans 15% des cas, une transformation en carcinomes épidermoïdes ou à petites cellules dans 15 à 20% des cas [47]. Il est aussi observé des fusions comme par exemple sur le gène *RET* ou des mutations de gènes comme *PIK3CA*, *KRAS* ou encore *BRAF*. La plupart de ces mécanismes ne sont malheureusement pas ciblables. De plus, dans 40 à 60% des cas, aucun mécanisme de résistance n'est identifié. Le traitement de 2^{ème} ligne repose donc en priorité sur la chimiothérapie à base de platine.

2. Réarrangements de *ALK*

Le réarrangement du gène *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) correspond à une translocation au sein du chromosome 2 qui aboutit à la fusion de la région codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur ALK, avec un second gène, le plus souvent *EML4*, contenant un site d'oligomérisation. Le nouveau gène de fusion ainsi créé, entraîne la synthèse d'une protéine chimérique. Celle-ci tend à se dimériser ce qui

provoque l'activation constitutive de son domaine kinase et induit un signal oncogénique de survie et de prolifération [48,49]. Ce réarrangement est retrouvé dans environ 5% des CBNPC. Il survient principalement dans les adénocarcinomes et chez des patients jeunes et non-fumeurs [24].

Seulement 6 ans après la description des propriétés oncogéniques du réarrangement *ALK*, le crizotinib, premier ITK *ALK*, a démontré sa supériorité sur la chimiothérapie à base de platine (tableau 3) [50,51]. Par la suite, des ITK *ALK* de 2nd génération (alectinib, brigatinib, ceritinib et ensartinib) puis de 3^{ème} génération (lorlatinib) ont été développés. Les ITK de 2nd génération sont souvent efficaces sur les mutations de résistance de *ALK* au crizotinib et disposent également d'une meilleure diffusion cérébrale. Le lorlatinib, quant à lui, est actif sur certaines mutations de résistance aux ITK de 2nd génération comme la mutation G1202R.

Le traitement de première ligne repose actuellement sur l'alectinib ou le brigatinib qui ont démontré leur supériorité sur le crizotinib en première ligne [52–55]. En seconde ligne, il est possible de proposer un autre ITK *ALK* adapté au profil des mutations de résistance de *ALK*, ou alors un ITK non utilisé au préalable parmi l'alectinib, le brigatinib, le ceritinib ou le lorlatinib [56]. Après échec des ITK *ALK*, le traitement repose sur la chimiothérapie à base de platine et de pemetrexed.

3. Réarrangements de *ROS1*

ROS1 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase dont le gène est situé sur le chromosome 6. Les réarrangements du gène *ROS1* entraînent la fusion de la région codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur *ROS1* avec un second gène (*CD74*, *SLC34A2*, *FIG...*). Les protéines chimériques résultant de ces altérations présentent une activation constitutive de leur domaine kinase, responsable de la prolifération tumorale. Ces altérations sont détectées dans environ 1% des CBNPC, principalement dans le cadre d'adénocarcinomes chez des sujets jeunes, non-fumeurs [57]. Compte tenu d'homologies de structures avec le domaine kinase d'*ALK*, plusieurs inhibiteurs ciblant *ALK* sont aussi actifs sur les réarrangements de *ROS1* (tableau 4) [58,59]. Le traitement repose en première ligne sur le crizotinib et en 2^{ème} ligne sur la chimiothérapie à base de pemetrexed et sels de platine [60].

Tableau 2 : Principaux essais de phase III ayant comparé des ITK contre la chimiothérapie, en 1^{ère} ligne de traitement, dans les CBNPC de stade avancé avec mutation *EGFR*. HR : Hazard ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; TRO : Taux de réponse objective.

Type d'ITK	Études	Indication	Traitements	Médiane de SSP (mois)	HR pour la SSP (IC95%)	Médiane de SG (mois)	HR pour la SG (IC95%)	TRO (%)	
1 ^{ère} génération	Gefitinib	Analyse en sous-groupe pour la mutation <i>EGFR</i>	Gefitinib	9,5	0,48 (0,36-0,64)	21,6	1 (0,76-1,33)	71	
			Carboplatine - Paclitaxel	6,3		21,9		47	
		WJTOG3405 , Mitsudomi, 2010 [62], Yoshioka, 2019 [63]	<i>EGFR</i> del19 ou L858R	Gefitinib	9,2	0,49 (0,34-0,71)	34,9	1,25 (0,88-1,18)	62
				Cisplatine-Docetaxel	6,3		37,3		32
	Erlotinib	OPTIMAL , Zhou, 2011-2015 [64,65]	<i>EGFR</i> del19 ou L858R	Erlotinib	13,1	0,16 (0,1-0,26)	22,8	1,19 (0,83-1,71)	83
				Carboplatine-Gemcitabine	4,6		27,2		36
		EURTAC , Rosell, 2012 [66]		Erlotinib	9,7	0,37 (0,25-0,54)	19,3	1,04 (0,65-1,68)	-
				Cis(ou carbo)platine Docetaxel ou Gemcitabine	5,2		19,5		-
2 ^{ème}	Afatinib	<i>EGFR</i> toute mutation	Afatinib	11,1	0,58 (0,43-0,78)	16,6	1,12 (0,73-1,73)	56	
			Cisplatine-Pemetrexed	6,9		14,8		23	
			Afatinib	11	0,28 (0,2-0,39)	22,1	0,95 (0,68-1,33)	70	
			Cisplatine-Gemcitabine	5,6		22,2		23	
3 ^{ème}	Osimertinib	<i>EGFR</i> del19 ou L858R	Osimertinib	18,9	0,46 (0,37-0,57)	38,6	0,8 (0,64-1)	80	
			Gefitinib ou Erlotinib	10,2		31,8		76	

Tableau 3 : Principaux essais de phase III ayant comparé des ITK ALK dans le traitement des CBNPC de stade avancé avec réarrangement ALK. HR : Hazard ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; NE : Non estimable ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; TRO : Taux de réponse objective.

Type d'ITK	Études	Indication	Ligne de traitement	Traitements	Médiane de SSP (mois)	HR pour la SSP (IC95%)	Médiane de SG (mois)	HR pour la SG (IC95%)	TRO (%)
1 ^{ère}	Crizotinib	PROFILE 1014 , <i>Solomon, 2014</i> [50]	1 ^{ère} ligne	Crizotinib	10,9	0,45 (0,35-0,60)	NE		74
				Cis(carbo)platine -Pemetrexed	7				45
2 ^{ème} génération	Alectinib	ALEX , <i>Peters, 2017</i> , [52] <i>Mok, 2020</i> [53]	1 ^{ère} ligne	Alectinib	34,8	0,43 (0,32-0,58)	NE	0,67 (0,46-0,98)	83
				Crizotinib	10,9		57,4		76
		J-ALEX , <i>Hida, 2017</i> [54]	1 ^{ère} ligne ou 2 ^{ème} ligne après chimiothérapie (naïf d'ITK ALK)	Alectinib	NE	0,34 (0,17-0,71)	NE	92	
				Crizotinib	10,2		79		
	ALESIA , <i>Zhou, 2019</i> [55]	1 ^{ère} ligne	Alectinib	NE	0,22 (0,13-0,38)	NE	91		
			Crizotinib	11,1		77			
	Brigatinib	ALTA-1L , <i>Camidge, 2020</i> [71]	1 ^{ère} ligne	Brigatinib	24	0,49 (0,35-0,68)	NE	74	
				Crizotinib	11		62		
	Ceritinib	ASCEND 5 , <i>Shaw, 2017</i> [72]	Après au moins une ligne de chimiothérapie et de Crizotinib	Ceritinib	5,4	0,49 (0,36-0,67)	18,1	1 (0,67-1,49)	39
				Pemetrexed ou Docetaxel	1,6		20,1		7
Ensartinib	EXalt3 , <i>Horn, 2021</i> [73]	1 ^{ère} ligne ou après ligne de chimiothérapie	Ensartinib	25,8	0,51 (0,35-0,72)	NE	74		
			Crizotinib	12,7		67			
3 ^{ème}	Lorlatinib	CROWN , <i>Shaw, 2020</i> [74]	1 ^{ère} ligne	Lorlatinib	NE	0,28 (0,19-0,41)	NE	76	
				Crizotinib	9,3	0,28 (0,19-0,41)	58		

Tableau 4 : Principaux essais cliniques ayant évalué l'efficacité d'un ITK dans le traitement des CBNPC de stade avancé avec réarrangement ROS1. HR : Hazard ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; NE : Non estimable ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; TRO : Taux de réponse objective.

Type d'ITK	Études	Indication	Phase	Médiane de SSP (mois)	HR pour la SSP (IC95%)	Médiane de SG (mois)	HR pour la SG (IC95%)	TRO (%)
Crizotinib	PROFILE 1001 , <i>Shaw, 2015-2019 [58,75]</i>	Tout réarrangement ROS1	II	19,3	15,2-39,1	51,4	29,3-NE	72
	(NCT01945021), <i>Wu, 2018 [76]</i>		II	15,9	12,9-24	32,5	32,5-NE	72
	EUROS1 , <i>Mazières, 2015 [59]</i>		Cohorte rétrospective	9,1	-	-	-	80
	EUCROSS , <i>Michels, 2019 [77]</i>		II	20	10,1-NE	-	-	70
Ceritinib	(NCT01964157), <i>Lim, 2017 [78]</i>		II	9,3	0-22	24	5-43	62
Ensartinib	(NCT03608007), <i>Ai, 2021 [79]</i>		II	4,6	1,8-10,8	NE	14,9-NE	27
Lorlatinib	(NCT01970865), <i>Shaw, 2019 [80]</i>		I/II	21	4,2-31,9	-	-	41

4. Mutations de *KRAS*

KRAS (*Kirsten murine sarcoma virus*) appartient, avec *NRAS* (*Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene*) et *HRAS* (*Harvey murine sarcoma virus*), à la famille des RAS GTPases décrites dans la partie IV. Les mutations de *KRAS* sont retrouvées dans environ 30% des CBNPC, principalement chez des patients fumeurs ou anciens tabagiques [24]. Elles favorisent le maintien de *KRAS* dans sa forme active et entraînent une activation non contrôlée de la voie PI3K et de la voie des MAP kinases. Ces altérations ont longtemps été inaccessibles à un traitement ciblé. Cependant, deux inhibiteurs spécifiques de la mutation *KRAS* G12C (14% des CBNPC), le sotorasib et l'adagrasib, ont récemment été développés [81]. Ces molécules se lient de manière covalente et irréversible à la cystéine de la forme mutée de *KRAS* et stabilise cette protéine dans sa conformation inactive. L'activité antitumorale de ces molécules a été étudiée dans les CBNPC mutés *KRAS* G12C, pré-traités par chimiothérapie à base de platine et par immunothérapie, par deux essais de phase II. Ces derniers mettaient en évidence un taux de réponse et une médiane de survie sans progression de 43% et 6,5 mois pour l'adagrasib et de 37% et 6,8 mois pour le sotorasib (tableau 5) [82,83]. À la suite de ces résultats, le sotorasib a obtenu en 2022 une AAP pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé, présentant une mutation *KRAS* G12C, à partir de la 2nd ligne de traitement systémique (tableau 5).

5. Mutations de *BRAF*

Le gène *BRAF* code pour une protéine sérine/thréonine kinase appartenant à la voie de signalisation des MAPKinases [84]. Les altérations de *BRAF* dans les CBNPC sont principalement représentées par la mutation *BRAF* V600E qui entraîne une activation constitutive de la protéine *BRAF*. Cette altération est retrouvée chez environ 2% des CBNPC, en particulier chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs [24]. Une efficacité de l'association d'un inhibiteur de *BRAF*, le dabrafenib, et d'un inhibiteur de MEK, le tramétinib, a été rapportée dans deux essais de phase II non comparatifs en 1^{ère} ligne ainsi qu'en 2^{ème} ligne ou plus de traitement. Cette association thérapeutique est remboursée en France à partir de la seconde ligne de traitement systémique, après échec d'une chimiothérapie à base de platine et/ou d'une immunothérapie (tableau 5).

6. Mutations de *MET*

Le gène *MET* code pour un récepteur tyrosine kinase. Dans les CBNPC, les mutations du gène *MET* touchent principalement les sites d'épissage de l'exon 14. Elles induisent un épissage alternatif lors de la maturation de l'ARN et aboutissent à la perte d'un domaine de régulation négative du récepteur et à une augmentation de son activité. Ces altérations sont retrouvées chez environ 2 à 3% des patients atteints de CBNPC, notamment chez les personnes âgées. Trois thérapies ciblées sont accessibles en France, dans le traitement des CBNPC mutés *MET* exon 14 après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement par chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie : le tepotinib, le capmatinib, et le crizotinib (tableau 5) [85].

7. Réarrangements de *RET*

Le gène *RET* (*Rearranged during transfection*) code également pour un récepteur tyrosine kinase. Les réarrangements de *RET* sont responsables de la fusion de la partie du gène *RET* codant pour le domaine kinase avec un second gène, le plus souvent *KIF5B* ou *CCDC6*. Cette translocation est observée chez environ 1 à 2% des CBNPC [84]. Le selpercatinib et le praseltinib ont démontré une activité antitumorale importante chez les patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement *RET*, et sont indiqués en France en 2^{ème} ligne de traitement après une ligne de chimiothérapie à base de platine et/ou une immunothérapie dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le premier et d'une AAP pour le second (tableau 5) [86].

8. Fusions *NTRK*

Les fusions des gènes *NTRK1* (*Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase*), *NTRK2* et *NTRK3*, sont observées chez moins de 1% des CBNPC [32]. Deux inhibiteurs, le larotrectinib et l'entrectinib, ont reçu une AMM dans le traitement des tumeurs solides avec fusion *NTRK* mais ne sont actuellement pas remboursés dans le cadre du CBNPC avancé en France (tableau 5).

Tableau 5 : Principaux essais cliniques ayant évalué l'efficacité d'une thérapie ciblée, dans le traitement de CBNPC avancés avec mutation *KRAS*, *BRAF*, *MET*, réarrangement *RET* ou *NTRK*. HR : Hazard ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; NE : Non estimable ; SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; TRO : Taux de réponse objective.

Mutation cible	Molécule	Études	Phase	Ligne	Médiane de SSP (mois)	HR pour la SSP (IC95%)	Médiane de SG (mois)	HR pour la SG (IC95%)	TRO (%)	
KRAS G12C	Sotorasib	CodeBreaK100 , <i>Skoulidis, 2021</i> [82]	II	≥ L2	6,8	5,1-8,2	12,5	10-NE	37	
		CodeBreaK200 , (NCT04303780)	III	≥ L2	<i>Sotorasib vs Docetaxel (en cours)</i>					
	Adagrasib	KRYSTAL-1 , <i>Jänne, 2022</i> [83]	I/Ib	≥ L2	6,5	4,7-8,4	11,7	9,2-NE	43	
BRAF V600E	Dabrafenib - Trametinib	(NCT1336634), <i>Planchard, 2022</i> [87]	II	L1	10,8	7-14,5	17,3	12,3-40,2	64	
				≥ L2	10,2	6,9-16,7	18,2	14,3-28,6	68	
MET exon 14	Tepotinib	VISION , <i>Paik, 2020</i> [88]	II	≥ L1	8,5	6,7-11	17,1	12-26,8	46	
	Capmatinib	GEOMETRY , <i>Wolf, 2020</i> [89]	II	L1	5,4	4,2-7	-	-	41	
				≥ L2	12,4	8,2-NE	-	-	68	
Altération MET (MET exon14, amplification MET)	Crizotinib	METROS , <i>Landi, 2019</i> [90]	II	≥ L2	4,4	3-5,8	5,4	4,2-6,5	27	
Réarrangement RET	Selpercatinib	LIBRETTO-001 , <i>Drilon, 2020</i> [91]	I/II	L1	NE	13,8-NE	-	-	85	
				≥ L2	16,5	13,7-NE	-	-	64	
		LIBRETTO-431 (NCT04194944)	III	L1	<i>Selpercatinib vs traitement standard de 1^{ère} ligne (en cours)</i>					
	Praseltinib	ARROW , <i>Gainor, 2021</i> [92]	I/II	L1	9,1	6,1-13	-	-	70	
				≥ L2	17,1	8,3-22,1	-	-	61	
		AcceleRET (NCT04222972)	III	L1	<i>Praseltinib vs traitement standard de 1^{ère} ligne (en cours)</i>					
Fusion NTRK	Larotrectinib (tumeurs solides)	(NCT02122913, NCT02637687, NCT02576431), <i>Hong, 2020</i> [93]	I/II (Analyse de 3 essais baskets)	≥ L2	28,3	22,1-NE	-	-	79	
	Entrectinib (tumeurs solides)	(NCT02097810, NCT02568267, EudraCT, 2012-000148-88), <i>Doebele, 2020</i> [94]	I/II (Analyse de 3 essais baskets)	≥ L2	11	8-14,9	21	14,9-NE	57	

IV. NRAS

A. Rôle et mécanismes d'activation des RAS GTPases

Les gènes *NRAS* (*Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog*), *HRAS* (*homologous to oncogene of the Harvey murine sarcoma virus*), et *KRAS* (*homologous to oncogene of Kirsten murine sarcoma virus*) codent pour 4 protéines appartenant à la famille des RAS GTPases : NRAS, HRAS, KRAS4A et KRAS4B (ces deux dernières protéines étant issues d'un épissage alternatif de l'exon 4 de *KRAS*) [95].

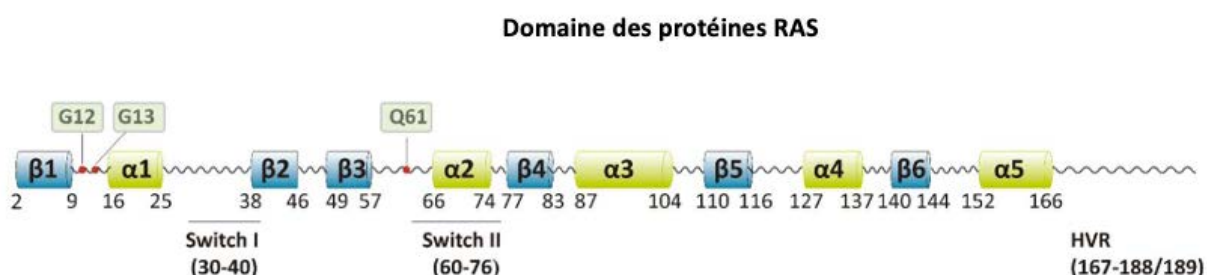
Chaque protéine RAS est composée (figure 6) : [96]

- d'un domaine G (acides aminés (aa) 1 à 166), lui-même constitué d'une boucle P (aa 10 à 17), d'une région « switch » I (aa 30 à 40) et d'une région « switch » II (aa 60 à 76).

- d'une région hypervariable (HVR) C-terminale (aa 166 à 188/189), dont les 4 derniers aa forment un motif CAAX (cystéine - 2 aa aliphatiques - un aa variable).

Le domaine G est crucial dans le fonctionnement des RAS GTPases car il permet la fixation du guanosine diphosphate (GDP) et du guanosine triphosphate (GTP) ainsi que l'hydrolyse de GTP en GDP.

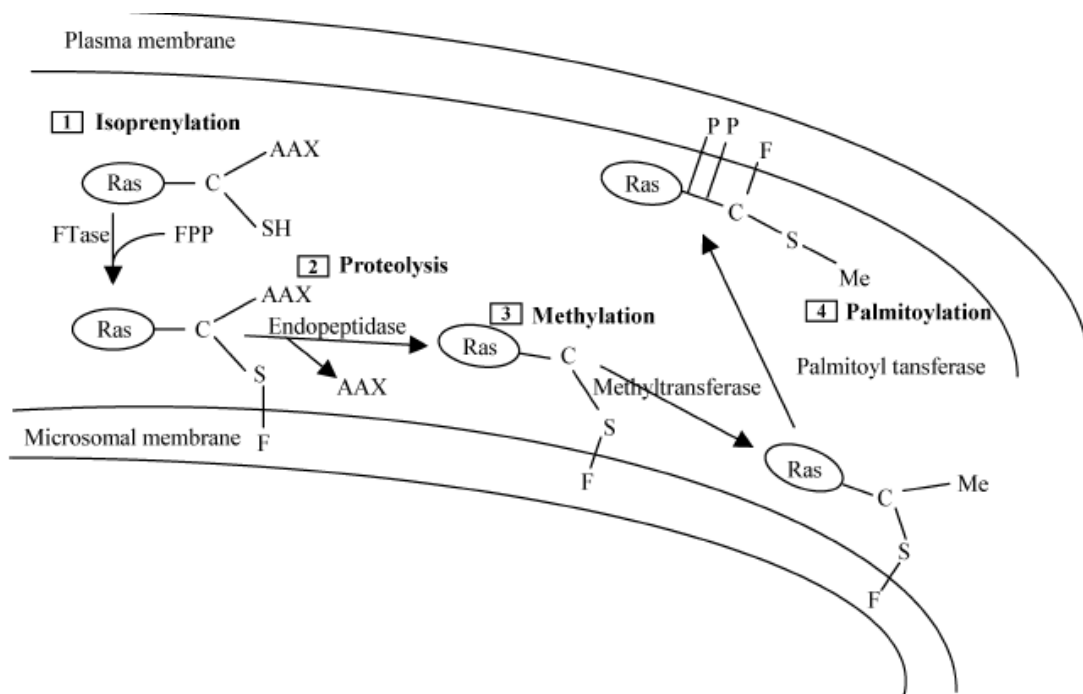
Figure 6 : Structure générale des RAS GTPases, *Chen et al., 2021*.



Immédiatement après leur synthèse, les protéines RAS sont localisées dans le cytoplasme. Plusieurs modifications post-traductionnelles sont alors nécessaires à leur transfert et leur ancrage sur la face interne de la membrane cellulaire. Ce processus, dont dépend l'activité biologique des protéines RAS, comporte

schématiquement 4 étapes (figure 7) [97]. Un groupement hydrophobe isoprenyl (farnesyl ou geranylgeranyl) est d'abord transféré par une farnesyl-transférase ou une geranyl-transférase sur la cystéine du motif CAAX C-terminal. Ceci permet l'ancrage de la protéine RAS dans la membrane du réticulum endoplasmique. Les acides aminés AAX du motif CAAX sont ensuite clivés par une endopeptidase, puis la cystéine C-terminale est méthylée par une méthyl-transférase. Enfin, les protéines RAS, à l'exception de KRAS4B, sont liées de manière covalente à un acide gras par palmitoylation et transférées à la face interne de la membrane plasmique.

Figure 7 : Modifications post traductionnelles de RAS, *Saxena et al., 2008*.

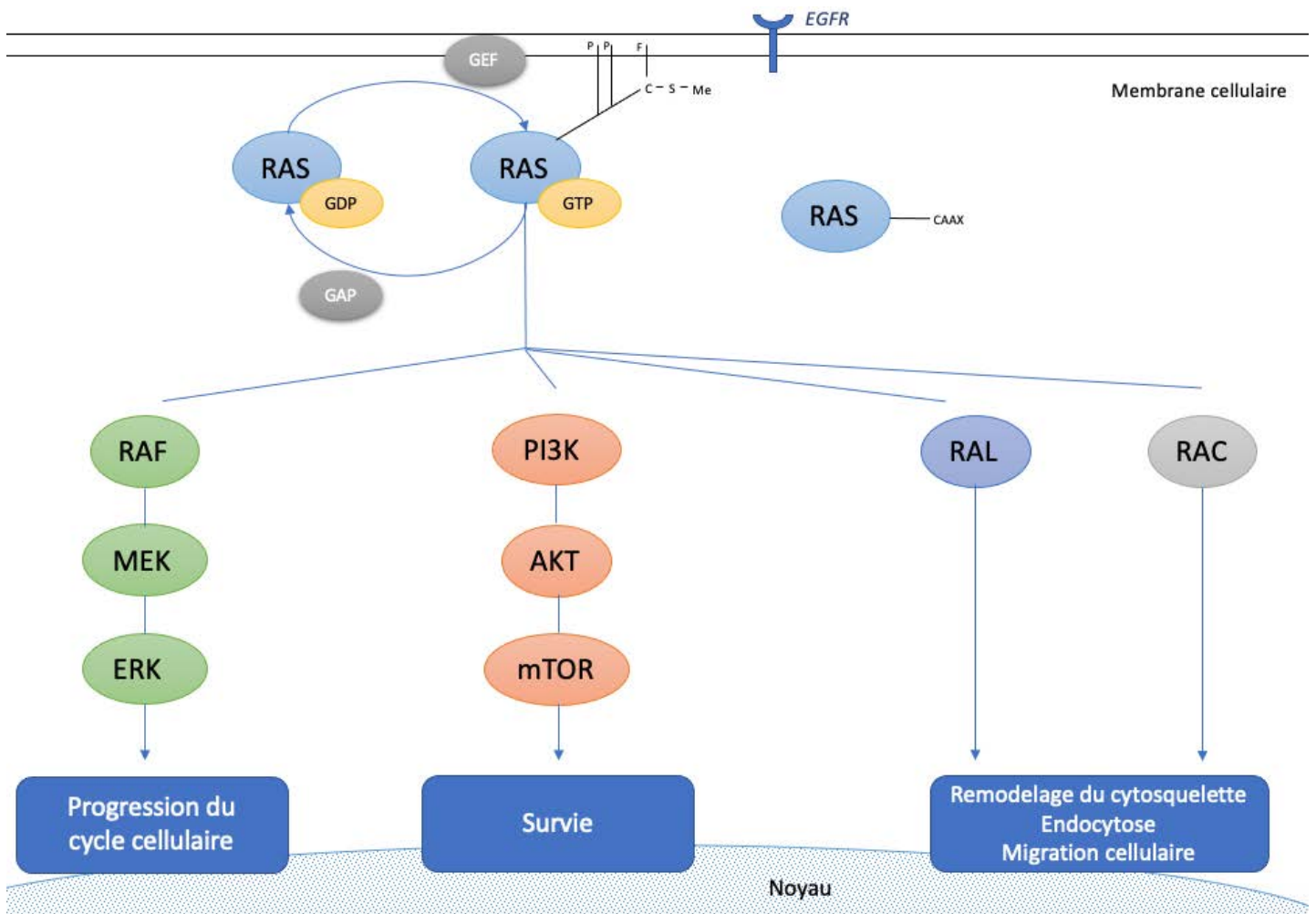


Une fois ancrées à la membrane cellulaire, les protéines RAS jouent un rôle d'interrupteur moléculaire pouvant être activé par d'autres protéines membranaires telles que les récepteurs aux facteurs de croissance. En effet, les protéines RAS oscillent entre un état inactif lorsqu'elles sont liées au GDP (RAS-GDP) et un état actif lorsqu'elles se fixent au GTP (RAS-GTP) (figure 8). Le passage d'un état à l'autre est régulé par des interactions directes avec 2 types de protéines : les facteurs d'échange de nucléotides guanidiques (GEF) et les protéines d'activation de la GTPase (GAP). Les GEFs favorisent la libération du GDP et la fixation du GTP en modifiant la

conformation du site de liaison des nucléotides des protéines RAS. A l'inverse, les GAP augmentent fortement l'activité GTPase intrinsèque des protéines RAS, entraînant l'hydrolyse du GTP et un retour à l'état inactif.

Lorsque les RAS GTPases sont activées, elles sont capables d'induire des voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire comme la cascade RAF/MEK/ERK de la voie des MAPKinases ou la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (figure 8) [98]. Les protéines RAS peuvent également activer d'autres effecteurs telles que les voies de signalisation RAC et RAL contrôlant le remodelage du cytosquelette, l'endocytose et la migration cellulaire.

Figure 8 : Mécanisme d'activation et voies de signalisation d'aval de RAS, *adapté de Chen et al., 2021.*

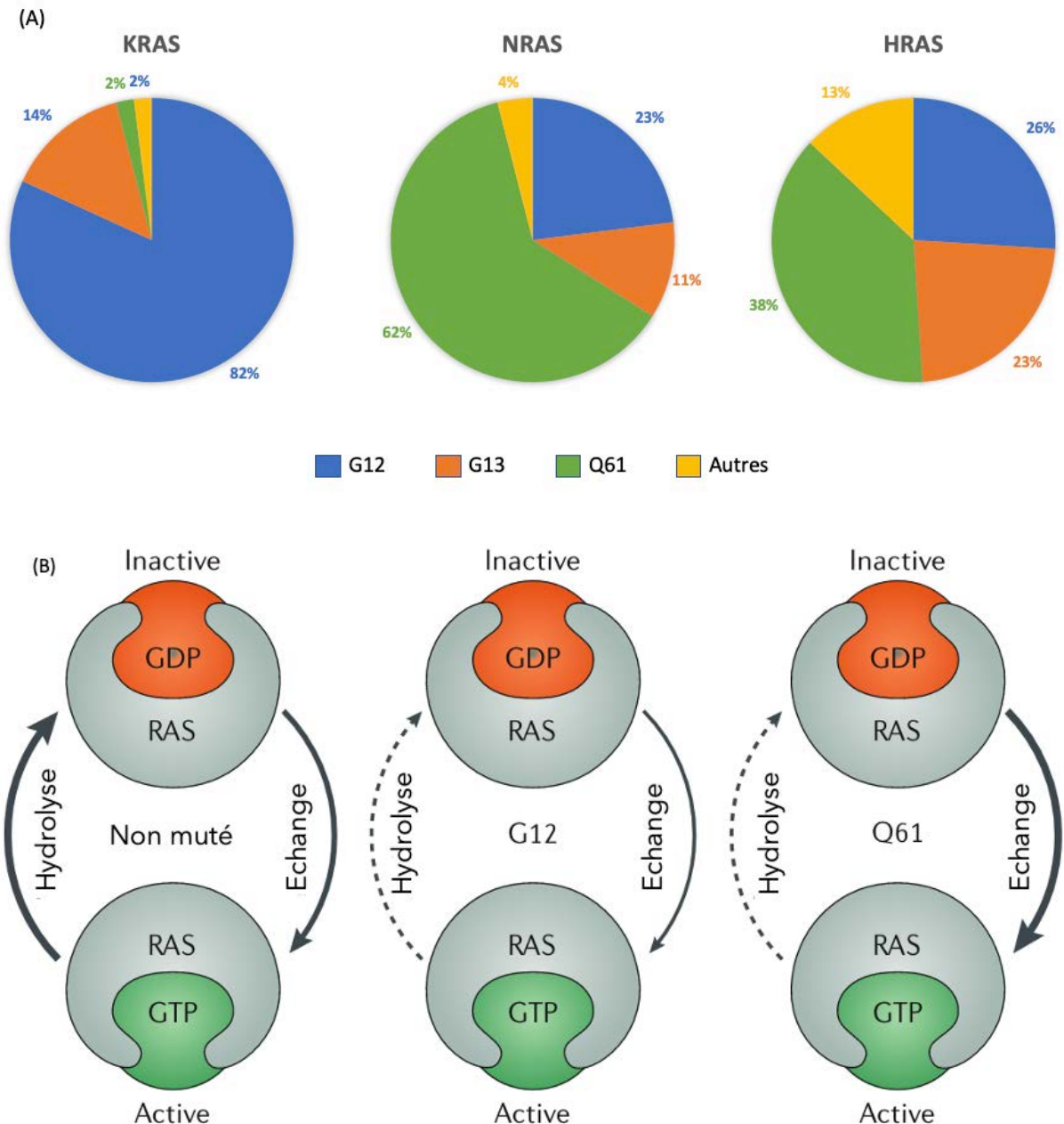


B. Mutations des gènes *RAS* dans les cancers

Environ 19% des patients atteints de cancer présentent une mutation d'un gène de la famille des RAS GTPases [99]. Le gène le plus fréquemment muté est *KRAS* (75% des mutations RAS), dont les mutations sont retrouvées principalement dans les cancers pancréatiques (88%), colo-rectaux (50%) et bronchiques (30%). Les mutations du gène *NRAS* concernent 17% des patients atteints de cancer et sont principalement retrouvées dans les mélanomes (17%), les leucémies aiguës myéloïdes (14%), les myélomes (19%), et les cancers thyroïdiens (19%). Les mutations du gène *HRAS*, mises en évidence chez 7% des patients atteints de cancer, sont les moins fréquentes et sont principalement retrouvées dans les cancers urothéliaux (7%), thyroïdiens (5-7%) et ORL (5%). Dans les adénocarcinomes pulmonaires, les mutations de *KRAS* sont observées chez environ 30% des patients, les mutations *NRAS* chez 1% et les mutations *HRAS* chez 0,2%.

La très grande majorité des mutations oncogéniques des gènes *RAS* sont des mutations ponctuelles de type substitution. Elles sont regroupées sur trois codons constituant des « hot spots » : G12, G13 et Q61 [99,100]. La fréquence de mutation de ces 3 codons varie selon le type de protéine RAS. Ainsi, les mutations *KRAS* surviennent majoritairement au niveau du codon 12 (81%) tandis que les mutations *NRAS* et *HRAS* touchent principalement le codon 61 (figure 9A). Les mutations oncogéniques des gènes *RAS* entraînent une augmentation de l'affinité des protéines RAS pour le GTP et/ou une diminution de leur activité GTPase ce qui aboutit à l'accumulation de la forme active des protéines RAS liées au GTP et à une activation non régulée de la voie des MAPKinases et la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (figure 9B).

Figure 9 : Répartition des mutations RAS dans les cancers (A), *Bases de données COSMIC, adapté de Prior et al., 2020.* Activation de RAS et caractéristiques biochimiques des protéines RAS mutantes (B), *Moore et al., 2020.*



C. Les CBNPC *NRAS* mutés

Les CBNPC *NRAS* mutés représentent moins de 1% des CBNPC [99,101]. Les données cliniques concernant ces cancers sont extrêmement parcellaires. Une seule étude, datant de 2013 et comprenant 30 patients, dont 12 issus de la base de données COSMIC, a décrit spécifiquement les caractéristiques des CBNPC avec une mutation *NRAS*. Dans cette étude, la majorité des patients avec un CBNPC *NRAS* muté étaient

des hommes (53%), fumeurs ou anciens fumeurs (95%), avec un âge médian de 59,5 ans. Ces patients présentaient le plus souvent un CBNPC de stade précoce (61%), principalement un adénocarcinome (82%) ou un carcinome épidermoïde (11%). Les mutations *NRAS* étaient majoritairement situées au sein du codon 61 (80%). Concernant l'efficacité des traitements systémiques au stade métastatique, il n'était rapporté que la durée de survie sans progression sous chimiothérapie à base de platine chez 4 patients.

Depuis cette étude, la prise en charge des CBNPC en général a évolué, avec l'émergence de l'immunothérapie. Celle-ci constitue la pierre angulaire du traitement des CBNPC *NRAS* mutés métastatiques car il n'existe actuellement pas de thérapie ciblée disponible pour ce type d'altération dans les cancers pulmonaires. Cependant, aucune étude n'a évalué l'efficacité des anti-PD-1/PD-L1 associés ou non à la chimiothérapie spécifiquement chez les patients présentant un CBNPC *NRAS* muté. L'efficacité des traitements systémiques antitumoraux est donc encore largement inconnue dans ce groupe de patients.

V. Objectif

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques cliniques et moléculaires des patients atteints d'un CBNPC *NRAS* muté et d'évaluer l'efficacité des traitements systémiques antitumoraux utilisés chez ces patients au stade métastatique.

Article: *NRAS* mutated non-small cell lung cancers (NSCLC) patients: characteristics and outcomes.

Agathe Dehem¹, Julien Mazieres², Ali Chour³, Florian Guisier⁴, Marion Ferreira⁵, Maxime Boussageon⁶, Nicolas Girard⁷, Denis Moro-Sibilot⁸, Jacques Cadranel⁹, Gérard Zalcman¹⁰, Charles Ricordel¹¹, Marie Wislez¹², Camille Munck¹³, Claire Poulet¹⁴, Clément Gauvain¹, Clotilde Descarpentries¹⁵, Eric Wasielewski¹, Alexis Cortot¹⁶, Simon Baldacci¹⁶.

¹Univ. Lille, CHU Lille, Thoracic Oncology Department, F-59000, Lille, France, ²Thoracic Oncology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse - Hopital Larrey, Toulouse, France, ³Thoracic Oncology, Respiratory Department, Hôpital Louis Pradel-Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ⁴Department of Pneumology, Hopital Charles-Nicolle - CHU de Rouen, Rouen, France, ⁵Department of Pneumology and Respiratory Functional Exploration, University Hospital of Tours, Tours, France, ⁶Oncologie thoracique, Centre Léon Bérard, Lyon, France, ⁷Thorax Institute, Institut Curie, Paris, France, ⁸Thoracic Oncology, CHU de Grenoble, Hopital Michallon, La Tronche, France, ⁹Pneumology department, APHP Paris - Hôpital Tenon, Paris, France, ¹⁰Thoracic Oncology Department, Hopital Bichat Claude Bernard, Paris, France ¹¹Service de Pneumologie, CHU Rennes, Rennes, France, ¹²Oncology Thoracic Unit Pulmonology Department, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France, ¹³Pneumologie, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille, France, ¹⁴Pneumology department, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Amiens, France, ¹⁵Department of Molecular Oncology, CHU Lille, Lille, France, ¹⁶Univ. Lille, CHU Lille, Thoracic Oncology Department, CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille, UMR9020 – UMR-S 1277 – Canther, F-59000, Lille, France

I. ABSTRACT

Background:

NRAS activating mutations are observed less than 1% of NSCLC. Clinical data regarding this rare subset of lung cancer are scarce and response to systemic treatment such as chemotherapy or immune checkpoint inhibitors (ICI) has never been described.

Methods:

All consecutive patients with a *NRAS* mutated NSCLC, diagnosed between August 2014 and November 2020 in 14 French centers, were included. Clinical and molecular data were collected and reviewed from medical records. This non-interventional study was conducted in accordance with General Data Protection Regulation.

Results:

Out of the 164 included patients, 106 (64.6%) were men, 150 (91.5%) were current or former smokers, and 104 (63.4%) had stage IV NSCLC at diagnosis. The median age was 62 years, and the most frequent histology was adenocarcinoma (81.7%). *NRAS* activating mutations were mostly found in codon 61 (70%), while codon 12 and 13 alterations were observed in 16% and 5% of patients, respectively. Concurrent *EGFR* mutation or *ALK* rearrangement were detected in 4 (2.4%) and 1 (0.6%) patients, respectively. PD-L1 expression level <1%/1-49%/≥50% were respectively found in 30.1%/27.1%/42.9% of patients. With a median follow-up of 12.5 months, median overall survival (OS) of stage IV patients was 15.3 months 95%CI (9.9 – 27.6). No significant difference in OS was found according to the type of mutation (codon 61 vs.

other), HR=1.12 95%CI (0.65 – 1.95). Among stage IV patients treated with platinum doublet (n=66), ICI (n=48), or combination of both (n=10), objective response rate (ORR), and median progression free survival (PFS) were respectively 45% and 5.8 months, 35% and 6.9 months, 70% and 8.6 months. The response rates to ICI in 1st/2nd or more line were 36%/39% respectively.

Conclusion:

NRAS mutated NSCLC are characterized by a high frequency of codon 61 mutations, and a promising efficacy of immunotherapy in combination with chemotherapy.

II. INTRODUCTION

Over the last decades, advances in cancer biology have allowed the discovery of molecular alterations driving the oncological process in non-small cell lung cancers (NSCLC) [102–104]. These progresses have led to the development of targeted therapies revolutionizing management and outcomes of patients with metastatic NSCLC harboring actionable mutations (*EGFR*, *MET* exon 14, *KRAS* G12C, or *BRAF* V600E) or rearrangements (*ALK*, *ROS1*, *RET*) [105]. More recently emergence of immunotherapy with the development of immune checkpoint inhibitors (ICI) targeting the PD1/PD-L1 pathway has also profoundly changed the therapeutic strategy in metastatic NSCLC. Interestingly, differences in ICI efficacy have been observed in NSCLC according to the type of oncogenic driver, with notably reduced activity in patients with *ALK* rearrangement or *EGFR* mutation [106].

Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog (NRAS) belongs to the RAS-GTPase family like *KRAS* and *HRAS*. The RAS-GTPases transduce signals from transmembrane tyrosine kinase receptors and are involved in several biological process like cell proliferation, embryonic development and tumorigenesis [100]. Approximately 19% of all patients with cancer harbor *KRAS*, *NRAS* or *HRAS* activating mutations [107]. *NRAS* mutations are mostly found in melanoma, myeloma, chronic myeloid leukemia, acute myeloid leukemia, thyroid carcinoma [107–109]. These alterations disrupt the guanine exchange cycle of the RAS protein and favor an active GTP bound state, which leads to the activation of many downstream signaling pathways involved in proliferation and cell survival [101,108,110,111].

Only 0.6 to 1% of NSCLC patients harbor *NRAS* activating mutations [101,107,112–115] and clinical data on these patients are scarce with only a 30 cases described in a previously published cohort [101]. The response of *NRAS* mutated

NSCLC to systemic treatment like chemotherapy or immunotherapy remains unknown. In this study, our objective was to determine the clinical and molecular characteristics of patients with *NRAS* mutated NSCLC and to analyze their responses to anti-tumoral systemic therapy

III. METHODS

A. Study population and data collection

Consecutive adult patients, from 14 French centers, with a *NRAS* mutated NSCLC, diagnosed between August 2014 to November 2020 were included in the present study. Clinical and molecular data were extracted from medical records and submitted by investigators to a database hosted by Lille University Hospital from June 2020 to January 2021. Patient demographics (sex, age, smoking status, Performance Status (PS) at diagnosis), tumor characteristics (histological and molecular analyses, Tumor Node Metastasis (TNM) stage, initial metastatic sites) and systemic treatment history (type of molecule, start and end date of treatment, best response according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1) criteria, cause of treatment discontinuation, date of disease progression) were documented.

B. Molecular analysis

NRAS mutations had to be identified by Next Generation Sequencing (NGS) in a French accredited laboratory. For each patients the molecular analysis report and the existence of co-molecular alterations had to be recorded by each center in the study database. Patients with *NRAS* mutation classified as variant of undetermined significance, benign, or probably benign, according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) classification [116] as of March 20,2021, were excluded from the present study.

C. Study oversight

This non-interventional study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines and declared to French national data protection authority (CNIL) in accordance with General Data Protection Regulation. All participating departments approved the study protocol and all alive included patients received information from their referring physician, with an opportunity not to participate.

D. Outcomes and statistical analysis

Qualitative variables were described as number and percentages. Quantitative variables were described by median and range or interquartile range (IQR). Only patients without *EGFR* mutation or *ALK* rearrangement and with available follow up data were included in survival and treatment efficacy analyses. For each treatment (platinum doublet, ICI, platinum doublet and ICI), objective response rate (ORR) was defined as the percentage of patients with partial or complete response to the indicated treatment according to RECIST 1.1 evaluated by investigators. Disease control rate (DCR) was defined as the percentage of patients with partial or complete response or stable disease according to RECIST 1.1 evaluated by investigators. Progression free survival (PFS) was measured from the date of treatment initiation to the date of progression according to RECIST 1.1 or the date of death from any cause. Overall survival (OS) was calculated from the date of diagnostic of metastatic disease to the date of death from any cause. Kaplan-Meier method were used to carry out survival analyses. Survival curves were compared by log-rank test and Cox proportional hazard model was used to derive the corresponding hazard ratios and associated 95% confidence intervals. P values of 0.05 or lower were considered statistically significant.

IV. RESULTS

A. Clinico-pathological characteristics

A total of 173 consecutive patients with a *NRAS* mutated NSCLC diagnosed between August 2014 and November 2020 were identified, across 14 French centers. We excluded 9 patients whose *NRAS* mutation was classified as a variant of undetermined significance and 164 patients were included in the study (Supplementary figure 1). Most patients were men (64.6%), and current or former smokers (91.5%) (Table 1). The median age was 62 years (range: 35-92). At diagnosis, the majority of patients were PS 0 or 1 (75%) and displayed a stage IV NSCLC (63.4%). The most common histology was adenocarcinoma (81.7%). PD-L1 tumor proportion scale (TPS) was available for 81.1% of included patients with 30.1%/27.1%/42.9% harboring respectively a low (<1%) / intermediate (1-49%) / high (>50%) PD-L1 tumor expression.

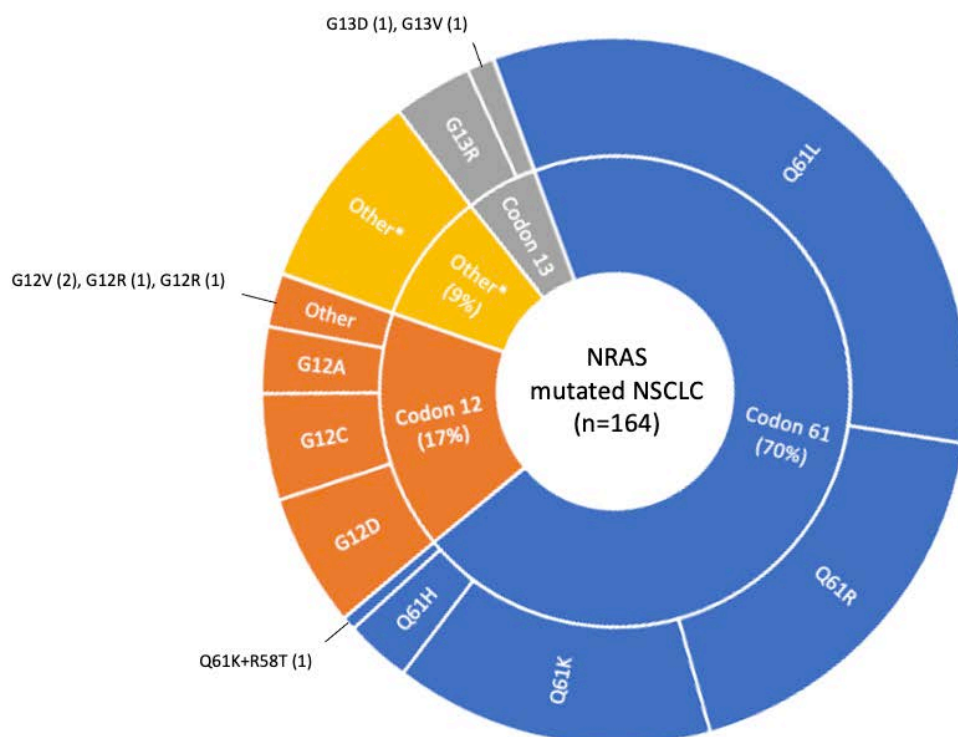
B. Molecular features

Most patients (69.5%) displayed *NRAS* mutation within the codon 61 while the codons 12 and 13 were only involved in 16.5% and 4.9% of the patients respectively (Figure 1). The most frequent *NRAS* mutation subtype was the *NRAS* Q61L found in 32.9% of patients followed by Q61R (18.3%) and Q61K (14.6%). *NRAS* codon 12 and codon 13 alterations were mainly represented by *NRAS* G12D, G12C, G12A and G13R mutations. Interestingly, mutations outside codons 61, 13 and 12 were observed in 15 patients (9.1%). Co-occurring molecular alterations were reported in 109 patients (66.5%), *TP53* mutations being the most common (29.9%) (Supplementary table 1). Other co-alterations were found in genes coding for other RAS GTPases (*HRAS* and *KRAS*), proteins of the MAPK pathway (*BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2*) or the PI3K pathway (*PTEN*, *PIK3CA*), tyrosine kinase receptors (*MET*, *EGFR*, *ALK*, *PDGFRA*, *FGFR2*), or tumor suppressors (*STK11*, *CDKN2A*, *SMAD4*). *NRAS* mutations were identified on the diagnostic sample for all patients except one. This last patient displayed a metastatic *EGFR* mutated NSCLC and the *NRAS* mutation (Q61K) was discovered on sample made after progression on osimertinib.

Table 1: Demographics of the cohort.

Characteristics	<i>n=164 (%)</i>
Gender	
Male	106 (64.6)
Female	58 (35.4)
Median age (years, range)	62 (35-92)
Smoking status	
Current smokers	82 (50.0)
Former smokers	68 (41.5)
Never smokers	10 (6.1)
Unknown	4 (2.4)
PS at diagnosis	
0-1	123 (75.0)
2-3	21 (12.8)
4	2 (1.2)
Unknown	18 (11.0)
NSCLC stage at diagnosis	
I-II	30 (18.3)
III	24 (14.6)
IV	104 (63.4)
Unknown	6 (3.7)
Metastatic disease at diagnosis or during follow-up	
Yes	132 (80.5)
No	31 (18.9)
Unknown	1 (0.6)
Histology	
Adenocarcinoma	134 (81.7)
Undifferentiated carcinoma	18 (11.0)
Squamous carcinoma	5 (3.0)
Sarcomatoïd carcinoma	5 (3.0)
Other*	2 (1.2)
PD-L1 tumor proportion scale	
≥50%	57 (42.9)
≥1% <50%	36 (27.1)
<1%	40 (30.1)
Unknown	31

Figure 1: NRAS activating mutations in NSCLC.



Codon 61 (114–69.5%): Q61L (54–32.9%), Q61R (30–18.3%), Q61K (24–14.6%), Q61H (5-3%), Q61K+R58T (1–0.6%).

Codon 12 (27–16.5%): G12D (10–6.1%), G12C (8–4.9%), G12A (5–3%), G12V (2–1.2%), G12R (1–0.6%), G12S (1–0.6%).

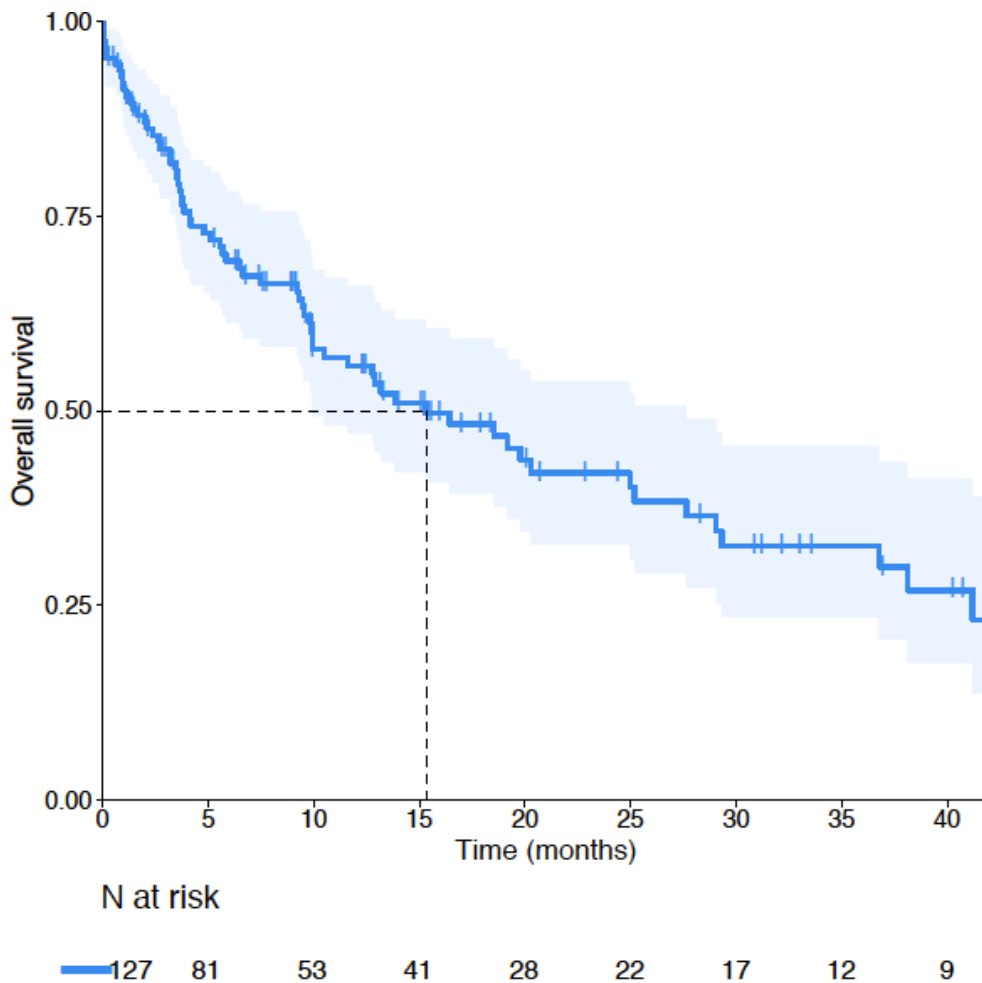
Codon 13 (8–4.9%): G13R (6–3.7%), G13D (1–0.6%), G13V (1–0.6%).

Other (15–9.1%): A146S (1–0.6%), A146T (2–1.2%), C118R (1–0.6%), D119C (1–0.6%), G10A (1–0.6%), G10E (1–0.6%), G15R (1–0.6%), G60R (1–0.6%), M67V (1–0.6%), R68T (1–0.6%), S17I (1–0.6%), T58I (1–0.6%), V14G (1–0.6%), Y64C (1–0.6%).

C. Overall survival and prognosis

The median overall survival from the date of stage IV NRAS mutated NSCLC was 15.3 months 95%Confidence Interval (CI) (9.9-27.6) (Figure 2) The median follow-up from the date of stage IV NRAS mutated NSCLC was 12.5 months, IQR (5.8-23.6). No significant difference in OS was found according to the type of mutation (codon 61 vs. other, HR=1.12 95%CI (0.65-1.95)) or according to PD-L1 status (PD-L1≥50% vs. PD-L1 <1%, HR=1.06 95%CI (0.54-2.07) and PD-L1 1%-49% vs PD-L1 <1%, HR=1.76 95CI% (0.84-3.66)).

Figure 2: Overall survival (OS) from the date of metastatic disease diagnosis (n=127).



D. Systemic treatment activity in metastatic NRAS mutated NSCLC

Among patients displaying a metastatic *NRAS* mutated NSCLC without *ALK* rearrangement or *EGFR* mutation, 66 patients received a platinum doublet chemotherapy (median follow-up of 14.9 months, IQR (8.1-33.7)), 48 patients an ICI (median follow-up of 15.5 months, IQR (9.3-23.4)) and 10 patients a platinum doublet chemotherapy combined with ICI (median follow-up of 6.1 months, IQR (4.6-8.4)) (Table 2). The ORR and DCR to platinum doublet chemotherapy, ICI, and platinum doublet chemotherapy combined with ICI were respectively 45% and 59%, 35% and 54% and 70% and 90%. For patients treated with platinum doublet chemotherapy, ICI, and platinum doublet chemotherapy combined with ICI, the medians PFS were respectively 5.8 months CI95% (4.5-7.1), 6.9 months CI95% (4-27.6) and 8.6 CI95%

(8.6-NR). The ICI ORR of patients with a low (<1%) / intermediate (1-49%) / high (>50%) PD-L1 tumor expression were respectively 17%, 29% and 41% (Table 3). The ORR depending on whether patients had received ICI in first or second line were respectively 36.4% and 39.1%. Among the 3 patients who received ICI in third line no objective response was reported. No significant difference in ICI PFS was found according to the PD-L1 status (PD-L1 \geq 50% vs. PD-L1 0%, HR=0.72 95%CI (0.24-2.18) and PDL-1 1-50% vs PDL-1 0%, HR=1.52 95%CI (0.39-5.8)), the treatment line (second line vs first line, HR=1.06 95%CI (0.51-2.21)), or to type of mutation (codon 61 vs. other, HR=1.13 95%CI (0.46-2.78)). There was also no significant difference in platinum doublet chemotherapy PFS according to the type of *NRAS* mutation (codon 61 vs. other, HR=0.78 95%CI (0.44-1.39)).

Table 2: Clinical of systemic therapy received for stage IV NRAS mutated NSCLC. DCR: Disease Control Rate; DOR: Duration Of Response; DOT: Duration Of Treatment; ICI: Immune Checkpoint Inhibitors; IQR: Interquartil Range; NR: Not Reached; ORR: Objective Response Rate; PFS: Progression-Free Survival.

Treatment	n	Molecule	n (%)	Treatment line	n (%)	ORR	DCR	Median follow up (IQR, months)	Median PFS (95%CI, months)	Median DOR (IQR, months)	Median DOT (IQR, months)
Platinum doublet	66	Platine-Pemetrexed	29 (43.9)	1L	59 (89.4)	45%	59%	14.9 (8.1-33.7)	5.8 (4.5-7.1)	3.4 (2.0-8.3)	3.2 (1.8-5.5)
		Platine Paclitaxel	16 (24.2)								
		Platine-Other*	12 (18.2)								
		Platine-Pemetrexed-Bevacizumab	9 (13.6)	2L	7 (10.6)						
ICI	48	Pembrolizumab	25 (52.1)	1L	22 (45.8)	35%	54%	15.5 (9.3-23.4)	6.9 (4-27.6)	12.2 (5.5-18.8)	5.7 (1.8-16.5)
		Nivolumab	22 (45.8)	2L	23 (47.9)						
		Atezolizumab	1 (2.1)	3L	3 (6.3)						
Platinum doublet combined with ICI	10	Carboplatin-Pemetrexed-Pembrolizumab	6 (60)	1L	10 (100)	70%	90%	6.1 (4.6-8.4)	8.6 (8.6-NR)	4.6 (2-5.3)	5.5 (2.9-7.2)
		Cisplatin-Pemetrexed-Pembrolizumab	4 (40)								

*-Vinorelbine (4), -Docetaxel (2), -Gemcitabine (2), -5FU (1), -Paclitaxel-Doxorubicine (1), -Paclitaxel-Pemetrexed (1), -Unknown (1)

Table 3: Response rate according to the PD-L1 status or the line in the ICI group.

According to	n=48 (%)	ORR
<u>PDL1 tumor proportion scale</u>		
<1%	6 (12.5)	16.7%
PDL1 1-50%	7 (14.6)	28.6%
PDL1 >50%	27 (56.2)	40.7%
Unknown	8 (16.7)	37.5%
<u>Line</u>		
L1	22 (45.8)	36.4%
L2	23 (47.9)	39.1%
L3	3 (6.2)	0

V. Discussion

This study showed that *NRAS* mutated NSCLC patients have common clinical, pathological, and molecular features characterized by a high prevalence of smoking history, lung adenocarcinoma and codon 61 mutations. We also reported the presence of genomic co-alterations associated to *NRAS* mutations. Additionally, we detected a *NRAS* mutation in a patient with an *EGFR* mutated NSCLC at progression on osimertinib, showing that *NRAS* mutations are a mechanism of acquired resistance to 3rd generation EGFR TKI. Finally, we evaluated the efficacy of platinum-based chemotherapy, immunotherapy and immunotherapy combined with chemotherapy in patients with metastatic *NRAS*-mutated NSCLC.

In our study, patients displaying a *NRAS* mutated NSCLC were mostly men and smokers or former smokers. The median age at diagnosis was 62 years and the most common histology was adenocarcinoma. These characteristics are close to those found in the *NRAS* mutated NSCLC series from Ohashi *et al.* [101]. A similar profile is also observed in *KRAS* mutated NSCLC with a median age at diagnosis of 60-70 years associated with a high prevalence of smoking and a high frequency of lung adenocarcinoma [117-122]. Interestingly, among the 7 patients with a *HRAS* mutated NSCLC described in the literature the median age was 61 years, all were current or former smokers, and the most frequent histology was adenocarcinoma [123]. This

suggests a common clinico-pathological profile across NSCLC harboring a mutation in a RAS GTPase coding gene.

The majority of *NRAS* mutations identified in our study occurred in codon 61 the most frequent being Q61L, Q61R, and Q61K. Codon 12 and codon 13 mutations represent only 16.5% and 4.9% of the patients. Ohashi *et al.* reported a similar molecular profile for *NRAS* mutated NSCLC with 80% of mutations occurring within codon 61 [101]. Furthermore, among codon 61 mutations described in this study, the most frequent were also the Q61L/R/K mutations. Codon 61 *NRAS* mutations also represent the majority of *NRAS* mutations in melanoma, thyroid carcinoma and solid tumors in general [100,124–126]. This molecular profile is opposed to that of *KRAS* mutations which occur mainly in codon 12 in lung cancers and in solid tumors in general [99,100,127]. These differences could be related to a lower oncogenicity of codon 12 *NRAS* mutations compared to codon 61 *NRAS* mutations and codon 12 *KRAS* mutations [128].

About 67% of the patients in our study had at least one genomic co-alteration associated with the *NRAS* mutation. These co-alterations could be found in tumor suppressor genes or in genes coding for other RAS GTPases, for proteins of the MAPK pathway, for proteins of the PI3K pathway, or for tyrosine kinase receptors. In their *NRAS* mutated NSCLC series, Ohashi *et al.* described one *KRAS* G12A mutation and one *MET* amplification associated to *NRAS* mutations [101]. In *KRAS* mutated NSCLC, the most frequently reported co-alterations were mutations in the *TP53*, *STK11* and *KEAP1* genes [119,129]. These co-alterations may have an impact on the biology of *KRAS* mutated NSCLC and the prognosis of patients [130]. Indeed, a significant decrease in overall survival has been described in metastatic *KRAS* mutated NSCLC in case of co-mutation of *STK11* or *KEAP1/NFE2L2* [119,129]. In our study, only 8 patients had a *STK11* mutation associated with the *NRAS* mutation and no *KEAP1* or *NFE2L2* mutations were found. However, the exact prevalence of these co-alterations remains difficult to estimate in our study due to the variability of the NGS panels used by the different centers. Additional studies using harmonized NGS panel covering *STK11*, *KEAP1*, *NFE2L2* and *TP53* are needed to evaluate the exact frequency of these co-alterations and their impact on the prognosis of *NRAS* mutated NSCLC.

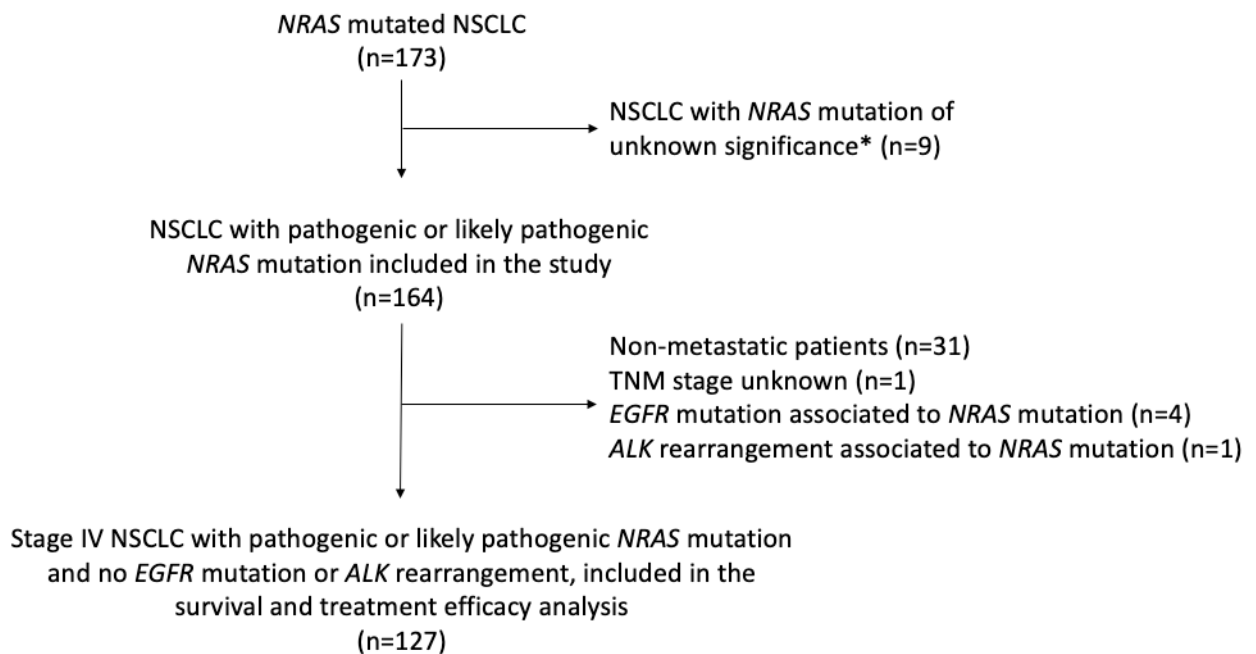
One patient of our study had an *EGFR* mutated NSCLC with a *NRAS* Q61K mutation at progression on osimertinib. Several studies have shown in *EGFR*-mutated cellular models that *NRAS* mutations such as Q61K can induce resistance to 1st and 3rd generation *EGFR* TKIs [131–133]. However, to the best of our knowledge, no publications have identified so far *NRAS* mutations in patient with an *EGFR* mutated NSCLC progressing on *EGFR* TKI. Interestingly, *NRAS* mutations have also been described as a mechanism of resistance in *KRAS* G12C NSCLC treated with sotorasib or adagrasib [134–136]. Although preclinical data suggest that inhibition of the MAPKinase pathway by MEK inhibitors could overcome the resistance mediated by *NRAS* mutations, there is currently no validated strategy in clinical setting for the management of this type of resistance mechanism.

To the best of our knowledge, the prognosis, and the efficacy of systemic therapies have never been reported in metastatic *NRAS* mutated NSCLC patients. In our study, the median overall survival of metastatic *NRAS* mutated NSCLC patients was 15.3 months. This result is close to the 13 months median overall survival observed in *KRAS* mutated metastatic NSCLC [118]. Tumor response rates and median PFS with platinum-based chemotherapy, immunotherapy alone, and immunotherapy plus chemotherapy in our cohort were 45% and 5.8 months, 35% and 6.9 months, and 70% and 8.6 months, respectively. Compared to historical data from phase III trials evaluating immunotherapy alone or in combination with chemotherapy in non-squamous NSCLC, these results do not suggest any negative effect of *NRAS* mutations on systemic therapy efficacy [40–43,137]. However, larger studies with a non-mutated *NRAS* control group are needed to formally assess the impact of *NRAS* mutations on the efficacy of platinum based chemotherapy and immunotherapy associated or not with chemotherapy.

This study displays several limitations mainly related to its retrospective design. Thus, patient follow-up and NGS panels used for molecular analyses have not been harmonized and depend on the local practices in each study centers. Also, we were not able to centralize tumor response assessment and molecular analyzes. Finally, the absence of a *NRAS* non mutated control group limits the evaluation of *NRAS* mutation impact of on patient prognosis.

In conclusion, patients with *NRAS* mutated NSCLC are mostly males, smokers or former smokers, with a lung adenocarcinoma and a median age of 59.5 years. *NRAS* mutations are mainly located in codon 61 and may be associated with other co-mutations in oncogenes or tumor suppressor genes. Our study identified the *NRAS* Q61K mutation as a resistance mechanism to osimertinib in a patient with an *EGFR*-mutated NSCLC. Finally, despite promising results observed in patients treated with immunotherapy combined with chemotherapy, further studies are needed to assess the effect of *NRAS* mutations on anti-tumoral systemic therapy efficacy.

Supplementary figure 1: Flowchart.



* According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) classification

Supplementary table 1: Co-occurring genomic alterations.

Co-occurring genomic alterations	n (%)
<i>No</i>	55 (33.5)
<i>Yes</i>	109 (66.5)
Genomic alterations	
<i>TP53</i>	49 (29.9)
<i>BRAF (Non-V600E)</i>	13 (7.9)
<i>KRAS</i>	11 (6.7)
– <i>G12C</i>	4 (2.4)
<i>STK11</i>	8 (4.9)
<i>CDKN2A</i>	8 (4.9)
<i>MET</i>	4 (2.4)
<i>EGFR</i>	4 (2.4)
<i>PTEN</i>	4 (2.4)
<i>MAP2K1</i>	3 (1.8)
<i>PI3KCA</i>	3 (1.8)
<i>SMAD4</i>	2 (1.2)
<i>HRAS</i>	2 (1.2)
<i>ALK rearrangement</i>	1 (0.6)
<i>PDGFRA</i>	1 (0.6)
<i>CTNNB1</i>	1 (0.6)
<i>RAC1</i>	1 (0.6)
<i>TERT</i>	1 (0.6)
<i>IDH1</i>	1 (0.6)
<i>FGFR2</i>	1 (0.6)
<i>MAP2K2</i>	1 (0.6)

Discussion

Nous avons montré que les CBNPC *NRAS* mutés présentent des caractéristiques cliniques et moléculaires particulières, principalement marquées par une prévalence importante du tabagisme et une fréquence élevée des mutations au sein du codon 61. Nous avons également rapporté la présence de nombreuses co-altérations génomiques associées aux mutations *NRAS* survenant dans d'autres oncogènes ou dans des gènes suppresseurs de tumeurs. Nous avons par ailleurs observé la survenue d'une mutation *NRAS* chez un patient atteint d'un CBNPC *EGFR* muté lors de la progression sous osimertinib, suggérant ainsi que les mutations *NRAS* constituent un mécanisme de résistance acquise aux TKI *EGFR* de 3^{ème} génération. Enfin, nous avons évalué chez les patients présentant un CBNPC *NRAS* muté métastatique, l'efficacité de la chimiothérapie à base de platine, de l'immunothérapie et de l'immunothérapie combinée à la chimiothérapie à base de platine. Cette dernière association, bien que représentant un faible nombre de patients au sein de la cohorte, paraît prometteuse avec un taux de réponse tumorale élevé.

I. Caractéristiques cliniques

Dans notre étude, les patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de *NRAS*, étaient majoritairement des hommes (64,6%), avec un âge médian au diagnostic de 62 ans, fumeurs ou anciens fumeurs (91,5%). Ces caractéristiques sont similaires à celles retrouvées dans l'étude d'Ohashi *et al.* de 2013 portant sur 30 patients atteints d'un CBNPC *NRAS* muté [101]. En effet, dans cette étude la proportion d'hommes était de 53%, l'âge médian de 59,5 ans et la prévalence du tabagisme de 90%.

Un profil clinique similaire est observé dans les CBNPC *KRAS* mutés avec un âge médian au diagnostic de l'ordre de 60-70 ans, associé à une prévalence élevée du tabagisme [117–120,138]. Il est en revanche plus difficile de comparer la répartition des patients selon le sexe entre les CBNPC *NRAS* mutés et *KRAS* mutés, car les résultats pour les CBNPC *KRAS* mutés sont hétérogènes. En effet, plusieurs études rapportent une majorité de femmes parmi les patients atteints de CBNPC *KRAS* mutés [117–119], tandis que d'autres études constatent une prédominance de patients de sexe masculin [120–122].

La comparaison des caractéristiques cliniques des patients présentant un CBNPC *NRAS* mutés avec celles des patients présentant un CBNPC *HRAS* muté est délicate, le nombre de cas avec une mutation *HRAS* publiés étant extrêmement faible. Néanmoins, il est intéressant de constater que les 7 patients avec un CBNPC *HRAS* muté, décrits dans la littérature, avaient un âge médian de 61 ans, qu'il s'agissait de fumeurs ou anciens fumeurs et que 5 d'entre eux étaient des hommes [139].

Ceci suggère un profil clinique similaire pour l'ensemble des CBNPC avec une mutation activatrice de l'une des RAS GTPases, marqué par la forte prévalence du tabagisme et un âge au diagnostic de 60 ans ou plus.

II. Caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et moléculaires

Les adénocarcinomes pulmonaires constituent le type histologique le plus fréquent de notre étude (81,7%). Il s'agit également de l'histologie la plus fréquente mise en évidence dans la série de CBNPC *NRAS* mutés d'Ohashi *et al.* (82%), ainsi que dans les séries étudiant les caractéristiques des CBNPC *HRAS* et *KRAS* mutés [101,117,118,120,123]. Cependant, ce résultat repose dans notre étude, sur des

patients dont les mutations *NRAS* ont été diagnostiquées en pratique courante. Or en routine clinique, chez les patients fumeurs, seuls les CBNPC d'histologie non épidermoïde sont censés bénéficier d'une recherche d'altérations moléculaires. Ceci a donc pu conduire dans notre étude à une sous-estimation de la proportion des carcinomes épidermoïdes parmi les CBNPC *NRAS* mutés. Néanmoins, l'analyse systématique des altérations génomiques présentes dans les CBNPC épidermoïdes a permis de montrer que les mutations des RAS GTPases sont rares dans ce type histologique, avec par exemple une fréquence de 0,6% pour les mutations *NRAS* [99,140]. En conséquence, il est peu probable qu'une analyse moléculaire systématique des CBNPC épidermoïdes remette en question la forte prédominance des adénocarcinomes parmi les CBNPC *NRAS* mutés.

Le niveau d'expression de PD-L1 dans les CBNPC *NRAS* mutés n'a jusqu'à présent, été décrit que chez 7 patients dont un seul présentait un taux d'expression $\geq 50\%$ [141]. Dans notre étude, 133 patients disposaient d'une évaluation de l'expression de PD-L1 interprétable. Parmi ces patients, 42,9% présentaient un taux d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$. A titre de comparaison, dans les études de vie réelle la proportion de patients avec un taux d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$ varie dans les CBNPC non sélectionnés de 22 à 36% [141–145] et dans les CBNPC *KRAS* mutés de 33% à 45% [117,118,120,141]. La proportion des CBNPC *NRAS* mutés avec un taux d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$ semble donc proche de celle des CBNPC *KRAS* mutés. Par ailleurs, plusieurs études ont décrit une expression significativement plus élevée de PD-L1 dans les CBNPC *KRAS* mutés [146–149]. Ceci pourrait donc suggérer une possible association entre les mutations *NRAS* et un degré d'expression élevé de PD-L1. Cependant, notre étude ne disposant pas de groupe contrôle, nous ne pouvons répondre spécifiquement à cette question.

La majorité des mutations *NRAS* (70%) que nous avons mises en évidence dans notre étude, sont situées au niveau du codon 61, avec par ordre de fréquence les substitutions Q61L (32,9%), Q61R (18,3%), Q61K (14,6%). Les mutations du codon 12 et du codon 13 ne représentent que 16,5% et 4,9% des patients inclus. Ohashi *et al.* rapportaient un profil moléculaire similaire pour les CBNPC *NRAS* mutés, avec 80% des mutations survenant au sein du codon 61. En outre, parmi les mutations du codon 61 décrites dans cette étude, 63% étaient des substitutions Q61L, 21% des substitutions Q61R, et 12% des substitutions Q61K. Les mutations *NRAS* du codon 61 représentent également la majorité des mutations *NRAS* dans les mélanomes, dans les cancers de la thyroïde ainsi que dans les tumeurs solides en général [100,124–126]. Il existe donc un profil spécifique des mutations *NRAS* qui touchent préférentiellement le codon 61, indépendamment du type tumoral. Ce profil s'oppose à celui des mutations *KRAS*, qui surviennent principalement au niveau du codon 12 dans les tumeurs solides et en particulier dans les cancers pulmonaires [99,100,127]. Ces différences pourraient être liées à une oncogénicité moindre des mutations survenant sur le codon 12 de *NRAS*, en comparaison de celles survenant sur le codon 61 de *NRAS* ou sur le codon 12 de *KRAS*. En effet, des données précliniques issues de modèles murins, ont montré que la mutation *NRAS* G12D à la différence des mutations *NRAS* Q61R ou *KRAS* G12D n'induisait pas de manière efficace la formation de mélanomes en raison d'une affinité plus faible pour le GTP et d'une activité GTPase moins diminuée de la protéine mutée [128].

Tous les patients inclus dans notre étude présentaient une mutation *NRAS* classée comme pathogène ou probablement pathogène par la classification de l'ACMG. Cependant, dans 9% des cas, les mutations *NRAS* survenaient en dehors des hot spots mutationnels habituellement décrits, que constituent pour les protéines RAS les

codons 12, 13 et 61. Aucune publication n'a spécifiquement étudié ce type de mutation *NRAS* non conventionnel dans les CBNPC. Une étude a néanmoins recherché et caractérisé spécifiquement ce type d'altération chez 361 patients atteints d'une leucémie myéloïde aigüe ou chronique par un séquençage exhaustif des exons de *NRAS*, *KRAS*, et *HRAS* [150]. Les auteurs ont pu découvrir chez 7 patients 4 mutations non conventionnelles (*NRAS* G60E, *KRAS* V14I, *KRAS* T74P et *KRAS* A146T), dont ils ont confirmé le potentiel oncogénique dans des modèles précliniques. Des études fonctionnelles dans des modèles cellulaires de cancers pulmonaires sont donc nécessaires afin de confirmer formellement le caractère pathologique de ces altérations.

Environ 67% des patients de notre étude présentaient au moins une co-altération associée à la mutation *NRAS*. Chez tous les patients sauf un, ces co-altérations étaient mises en évidence sur le prélèvement réalisé au diagnostic de cancer pulmonaire. Il s'agissait le plus fréquemment de mutations du gène *TP53*. Plusieurs co-altérations ont également été mises en évidence dans d'autres gènes suppresseurs de tumeurs (*STK11*, *CDKN2A*, *SMAD4*) ou dans des gènes codant pour d'autres RAS GTPases (*HRAS* et *KRAS*), pour des protéines de la voie MAPK (*BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2*) ou de la voie PI3K (*PTEN*, *PIK3CA*), pour des récepteurs tyrosine kinase (*MET*, *EGFR*, *ALK*, *PDGFRA*, *FGFR2*). Dans la série d'Ohashi *et al.*, seules une mutation *KRAS* G12A et une amplification de *MET* avaient été décrites chez les patients présentant un CBNPC *NRAS* muté. Cependant dans cette étude, les analyses moléculaires reposaient sur des techniques de séquençage ciblé qui n'étaient pas réalisées de manière systématique, ce qui limitait fortement la description des altérations moléculaires associées aux mutations *NRAS*. Dans les CBNPC *KRAS* mutés, les co-altérations les plus fréquemment rapportées étaient des mutations dans les gènes

TP53, *SKT11* et *KEAP1* [119,129]. Les études asiatiques retrouvaient par ailleurs environ 10% de mutations *EGFR* parmi les CBNPC *KRAS* mutés [120,151]. Ces co-altérations peuvent avoir un impact sur la biologie des CBNPC *KRAS* mutés et le pronostic des patients [130]. Ainsi, une diminution significative de la survie globale a été décrite dans les CBNPC métastatiques *KRAS* mutés en cas de co-mutation de *STK11* ou de *KEAP1/NFE2L2* [119,129]. Dans notre étude, seuls 8 patients présentaient une mutation de *STK11* associée à la mutation *NRAS*, et aucune mutation de *KEAP1* ou *NFE2L2* n'a été mise en évidence. Cependant, la prévalence exacte de ces co-altérations reste difficile à estimer dans notre étude en raison de la variabilité des panels NGS utilisés par les différents centres. L'utilisation systématique d'un panel NGS harmonisé couvrant notamment de manière exhaustive *STK11*, *KEAP1*, *NFE2L2* et *TP53* pourrait permettre d'évaluer la prévalence de ces co-altérations et leur impact sur le pronostic des CBNPC *NRAS* mutés.

III. Pronostic et efficacité des traitements systémiques

A notre connaissance, aucune étude n'a décrit le pronostic des patients atteints d'un CBNPC métastatique *NRAS* muté. Il n'existe par ailleurs aucune donnée concernant l'efficacité des traitements antitumoraux systémiques tels que l'immunothérapie ou la chimiothérapie à base de platine chez ces patients. Dans notre étude, la médiane de survie globale des patients présentant un CBNPC *NRAS* muté métastatique était de 15,3 mois. Ce résultat est proche des médianes de survie globale d'environ 13 mois observées chez les patients présentant un CBNPC métastatique muté *KRAS*, avec ou sans mutation G12C [118].

Les taux de réponse tumorale et les médianes de SSP sous chimiothérapie à base de platine, immunothérapie et immunothérapie associée à la chimiothérapie, étaient

dans notre cohorte respectivement de 45% et 5,8 mois, 35% et 6,9 mois, 70% et 8,6 mois. Comparés aux données historiques issues des essais de phase III évaluant l'immunothérapie seule ou en association à la chimiothérapie dans les CBNPC non épidermoïdes, ces résultats suggèrent une absence d'effet péjoratif des mutations *NRAS* sur l'efficacité de ces traitements, voire une efficacité importante de l'association chimiothérapie et immunothérapie [40–43,137]. Néanmoins, ce dernier résultat est à relativiser en raison du faible nombre de patients traités par chimiothérapie et immunothérapie dans notre étude. Par ailleurs, en l'absence de groupe contrôle non muté *NRAS*, il est difficile d'évaluer formellement l'effet des mutations *NRAS* sur l'efficacité des traitements systémiques antitumoraux.

Ce type d'analyse a été mené dans plusieurs travaux rétrospectifs sur les CBNPC *KRAS* mutés métastatiques. Cependant, les résultats sont hétérogènes et contradictoires. Ainsi, certaines études ne rapportent pas d'effet significatif des mutations *KRAS* sur l'efficacité des traitements systémiques, tandis que d'autres décrivent un effet positif de la présence de mutations *KRAS* sur l'efficacité de l'immunothérapie, et un impact négatif sur la réponse à la chimiothérapie à base de platine [117,152–159]. Une méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés, évaluant l'immunothérapie associée ou non à la chimiothérapie dans les CBNPC, en première et deuxième ligne, a néanmoins permis de montrer que les patients avec un CBNPC *KRAS* muté, tiraient un bénéfice plus important en termes de survie globale des traitements par anti-PD-1/PD-L1 que ceux avec un CBNPC *KRAS* non muté [160]. Du fait de la proximité biologique entre *KRAS* et *NRAS*, une tendance similaire pourrait être observée dans les CBNPC *NRAS* mutés. Cependant, des études de plus grande ampleur, incluant un groupe contrôle, seront nécessaires afin de déterminer l'effet de mutation *NRAS* sur l'immunothérapie associée ou non à la chimiothérapie.

IV. Les mutations NRAS comme mécanisme de résistance aux thérapies ciblées

L'un des patients de notre étude, atteint d'un CBNPC *EGFR* muté, présentait une mutation *NRAS* Q61K découverte sur un prélèvement tumoral réalisé à progression sous osimertinib. Plusieurs études ont montré dans des modèles cellulaires de CBNPC *EGFR* mutés, que les mutations de *NRAS*, comme la mutation Q61K, ainsi que les amplifications de *NRAS*, constituaient des mécanismes de résistance acquis aux ITK *EGFR* de 1^{ère} et 3^{ème} génération [131–133]. Ces travaux ont, de plus, permis de déterminer qu'il était possible de surmonter cette résistance *in vivo* et *in vitro* en associant à l'ITK *EGFR* un inhibiteur de MEK, tel que le trametinib ou le selumetinib, afin de bloquer la voie des MAPKinase en aval de *NRAS*. Cependant, aucune publication n'avait jusqu'à présent identifié de mutations *NRAS* chez des patients présentant un CBNPC *EGFR* muté traité par ITK *EGFR*.

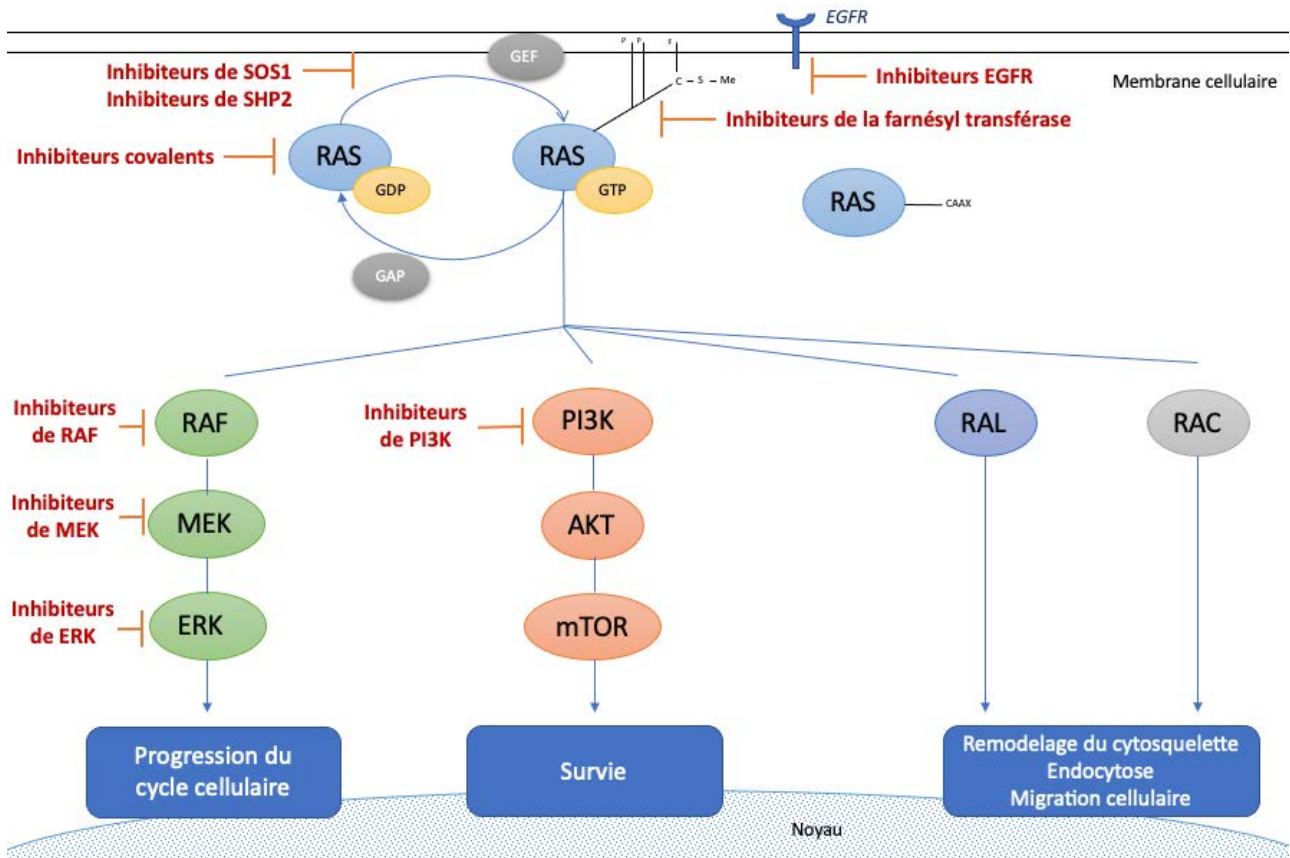
Les mutations de *NRAS* peuvent également constituer un mécanisme de résistance aux thérapies ciblant d'autres drivers oncogéniques qu'*EGFR*. Ainsi les mutations de *NRAS* sont capables d'induire une résistance aux ITK dans des modèles cellulaires de CBNPC réarrangés *RET* ou *ROS1* [161,162]. Récemment, plusieurs mutations *NRAS*, dont la mutation Q61K, ont été mises en évidence chez des patients présentant un CBNPC muté *KRAS* G12C lors de la résistance au sotorasib et à l'adagrasib [134–136]. Comme pour les CBNPC *EGFR* mutés, l'étude de modèles précliniques a permis de montrer qu'il était possible de surmonter la résistance médiée par *NRAS* dans les CBNPC *KRAS* G12C en associant un inhibiteur de MEK au sotorasib [135]. Il est intéressant de noter, que la mutation *NRAS* Q61K a aussi été décrite comme étant un mécanisme de résistance au dabrafenib associé au trametinib chez une patiente présentant un CBNPC muté *BRAF* V600E [163]. Ceci suggère que

l'inhibition de la voie des MAPKinase en aval de NRAS peut ne pas être suffisante pour surmonter la résistance induite par les mutations *NRAS*. Une explication possible de ce phénomène pourrait être la capacité de NRAS à activer la voie PI3K compensant ainsi l'inhibition de la voie de MAPKinase. Le développement de traitements ciblant spécifiquement NRAS pourrait donc être nécessaire afin de surmonter efficacement ce type de mécanisme de résistance.

V. Traitements ciblant les RAS GTPase et CBNPC NRAS mutés

Plusieurs approches thérapeutiques sont actuellement en développement en oncologie afin d'inhiber l'activité des protéines RAS. Globalement, deux types de stratégies peuvent être distinguées selon qu'elles ciblent directement (inhibiteurs covalents, ou siRNA anti-RAS) ou indirectement (inhibiteurs de SOS1, de RAF, de MEK, de ERK, de SHP2, de PI3K ou de la Farnesyltransferase) les protéines RAS mutées (figure 10 et tableau 6). Cependant, il n'existe actuellement aucun essai évaluant spécifiquement ces différentes stratégies dans les CBNPC *NRAS* mutés. Certaines molécules ciblant l'activité des protéines RAS, comme le sotorasib, inhibiteur covalent de KRAS G12C, ou le trametinib, inhibiteur de MEK, sont déjà utilisées en routine clinique en oncologie thoracique. Ceci pose la question de l'intérêt d'un éventuel positionnement de ces traitements dans la prise en charge des CBNPC *NRAS* mutés avancés en situation d'impasse thérapeutique.

Figure 10 : Stratégies thérapeutiques visant à inhiber les protéines RAS mutées.



Les progrès dans la compréhension de la structure conformationnelle de KRAS ont récemment permis de mettre au point des inhibiteurs covalents de la protéine mutée KRAS G12C comme le sotorasib et l'adagrasib. Ces inhibiteurs se lient à la forme inactive de la protéine KRAS G12C via une liaison covalente au niveau de la cystéine 12 (figure 11) [164,165]. Ils stabilisent ainsi, la protéine KRAS G12C dans sa forme inactive et empêchent son passage à sa forme active liée au GTP. Les résultats prometteurs des études de phase II évaluant le sotorasib et l'adagrasib dans les CBNPC mutés *KRAS* G12C pré-traités, ont conduit à l'initiation d'études de phase III comparant l'efficacité de ces inhibiteurs au docetaxel, en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement (CodeBreak200 NCT04303780 et KRYSTAL-12 NCT04685135) ainsi qu'à

une AAP pour le sotorasib [82,83]. Il n'existe actuellement, pas de données cliniques ou précliniques évaluant la capacité du sotorasib ou de l'adagrasib à inhiber l'activité des autres RAS GTPases en cas de mutation G12C. Malgré des homologies de séquence importantes entre KRAS et NRAS, il est cependant peu probable que les patients avec un CBNPC *NRAS* muté G12C (4,9% des CBNPC *NRAS* mutés dans notre étude) puissent tirer bénéfice d'un traitement par sotorasib ou adagrasib. En effet, l'un des acides aminés permettant la fixation de ces molécules sur KRAS, l'histidine 95, est remplacé par une leucine dans la protéine NRAS (figure 12). Plusieurs mutations de résistance à l'adagrasib ont d'ailleurs déjà été décrites au niveau de l'histidine 95 de KRAS (H95D/Q/R) [136]. Un positionnement des inhibiteurs de KRAS G12C dans la prise en charge des CBNPC *NRAS* mutés G12C ne paraît donc pas pertinent et le développement d'inhibiteurs covalents spécifiques sera donc probablement nécessaire afin de cibler efficacement NRAS. Ces inhibiteurs devront en outre, être capable de couvrir les plus fréquentes mutations de *NRAS* situées au niveau du codon 61.

Figure 11 : Site de fixation du sotorasib (A) et de l'adagrasib (B) à la protéine KRAS G12C, *Canon et al., 2019, Fell et al., 2020.*

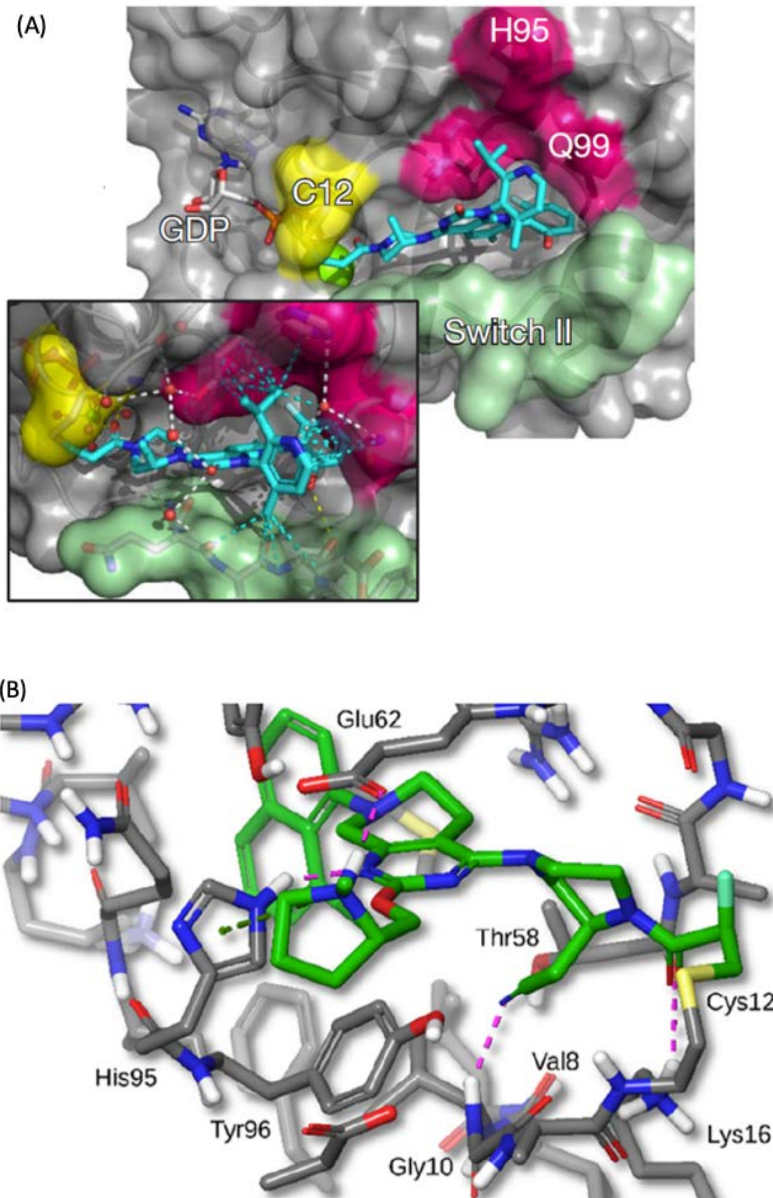


Figure 12 : Comparaison des séquences d'acide aminés impliquées dans la fixation du sotorasib et de l'adagrasib entre KRAS et NRAS (en bleu : histidine 95 de KRAS, ainsi que domaine switch 2/tyrosine 96/glutamine 99 de KRAS et NRAS ; en rouge : leucine 95 de NRAS).

KRAS 57-DTAG**QEEYSAMRDQYMRTG**EGLFCVFAINNTKSFEDIH**HYREQI**-100
NRAS 57-DTAG**QEEYSAMRDQYMRTG**EGLFCVFAINNSKSFADIN**LYREQI**-100

Les inhibiteurs de MEK ciblent quant à eux indirectement l'activité des protéines RAS. En effet, ils sont responsables d'un blocage de la cascade des MAPKinases en aval de la protéine RAS mutée. Plusieurs études précliniques ont montré une efficacité *in vitro* et *in vivo* des inhibiteurs de MEK, tel que le trametinib, dans des modèles cellulaires de CBNPC mutés *NRAS*, aussi bien *de novo* que dans un contexte de résistance à des thérapies ciblées [101,131–133,161]. Cependant, il n'existe que très peu de données cliniques concernant l'efficacité des inhibiteurs de MEK dans les CBNPC *NRAS* mutés. Seul un cas clinique de CBNPC *NRAS* muté, présentant une réponse partielle de 12 mois sous inhibiteur de MEK, a jusqu'à maintenant été rapporté [166]. L'efficacité clinique des inhibiteurs de MEK a en revanche été étudiée de manière importante dans les mélanomes *NRAS* mutés. En 2017, l'essai contrôlé randomisé multicentrique de phase III NEMO a ainsi comparé l'efficacité d'un inhibiteur de MEK, le binimetinib, à une chimiothérapie par dacarbazine, dans la prise en charge des mélanomes métastatiques ou non résecables avec mutation *NRAS* [167]. Cette étude a mis en évidence une augmentation faible mais significative de la SSP dans le groupe traité par binimetinib (2,8 mois IC95% (2,8-3,6) vs 1,5 mois IC95% (1,5-1,7)) ainsi qu'une augmentation significative du taux de réponse dans le bras expérimental (15% contre 7%, $p = 0,015$). Il n'y avait en revanche pas de différence significative en termes de survie globale. Une étude de phase II a par ailleurs évalué l'efficacité du binimetinib dans la prise en charge de tumeurs solides hors mélanome avec mutation *NRAS* [168]. Le taux de réponse était de 2,1% et la médiane de SSP de 3,5 mois. Aucun des patients de l'étude ne présentait de CBNPC. Ces résultats décevants illustrent les difficultés liées à une approche indirecte de l'inhibition de l'activité de *NRAS*. En effet, la protéine *NRAS* mutée peut compenser l'inhibition de la voie des MAPKinases grâce à l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR voire réduire l'efficacité

même des inhibiteurs de MEK grâce à l'activation de la protéine CRAF [169]. Ceci souligne à nouveau la nécessité de disposer d'inhibiteurs ciblant spécifiquement et directement la protéine NRAS mutée.

VI. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites, principalement liées à sa nature rétrospective. Ainsi, les modalités de suivi des patients et les panels NGS utilisés pour les analyses moléculaires n'ont pu être harmonisés et dépendent des pratiques propres à chacun des centres participants à l'étude. De plus, il n'a pas été possible de réaliser de manière centralisée l'évaluation des réponses tumorales et la recherche des altérations moléculaires. Par ailleurs, l'absence d'analyse moléculaire systématique dans les CBNPC épidermoïdes en routine clinique a pu conduire à une sous-estimation de la prévalence de ce type histologique au sein des CBNPC *NRAS* mutés. Enfin, l'absence de groupe contrôle non-muté *NRAS* limite l'étude de l'impact des mutations *NRAS* en tant que marqueur pronostic et en tant que facteur prédictif de la réponse aux traitements anti-tumoraux.

Tableau 6 : Principaux essais cliniques en cours, de thérapies ciblées visant la famille RAS, dans le cas de tumeurs solides, CBNPC ou mélanomes au stade métastatique. CAP : Adénocarcinome Pancréatique ; CCR : Cancer colo rectal ; iEGFR : inhibiteurs d'EGFR ; FTI : inhibiteurs de la farnésyl transférase ; LAM : Leucémie aigue myéloïde ; TS : Tumeurs solides,

Classe	DCI	Molécule	Association à une seconde molécule (option)	Population cible	Phase de développement	n° de l'essai
Inhibiteurs covalents	Sotorasib	AMG510	-	CBNPC KRAS G12C	III	NCT04303780
			avec VS-6766 (anti-RAF/MEK)	CBNPC KRAS G12C	I/II	NCT05074810
			avec Tarloxotinib (inhibiteur panHER2)	CBNPC KRAS G12C	Ib/II	NCT05313009
	Adagrasib	MRTX849	avec TNO155	TS KRAS G12C	I/II (KRYSTAL-2)	NCT04330664
			avec ou sans Pembrolizumab	CBNPC KRAS G12C	II (KRYSTAL-7)	NCT04613596
			-	CBNPC KRAS G12C	III (KRYSTAL-12)	NCT04685135
	-	JNJ-74699157	-	TS KRAS G12C	I	NCT04006301
-	LY3499446	-	TS KRAS G12C	I/II	NCT04165031	
Inhibiteurs de SOS	-	BI1701963	avec ou sans Tramétinib	TS avec mutation KRAS	I	NCT04111458
			avec Adagrasib	TS KRAS G12C	I	NCT04975256
			avec ou sans BI3011441 (inhibiteur de MEK)	TS avec mutation KRAS	I	NCT04835714
Inhibiteurs de SHP2	-	RMC-4630	-	TS avec mutation sur la voie MAPK	I	NCT03634982
			avec Sotorasib	CBNPC KRAS G12C	II	NCT05054725
			avec LY3214996 (Inhibiteur de ERK)	CBNPC, CCR ou AP avec mutation KRAS	I/Ib	NCT04916236
			avec Cobimetinib	TS avec mutation sur la voie MAPK	Ib/II	NCT03989115

	-	JAB-3068	avec inhibiteur PD-1	TS	Ib/Ila	NCT04721223
		-	-	TS	I	NCT03518554
	-	TNO155	-	TS	I	NCT03114319
			avec Spatalizumab (anti PD-1) ou Ribociclib (Inhibiteur de CDK4)	Toute altération ciblable	Ib	NCT04000529
FTI	Tipifarnib	R115777	-	CBNPC épidermoïde avec mutation HRAS	II	NCT03496766
iEGFR	Afatinib	BIBW2992	avec Selumetinib	TS avec mutation KRAS	I/II	NCT02450656
			avec Adagrasib	TS KRAS G12C	I/II (KRYSTAL-1)	NCT03785249
Inhibiteurs de RAF	Belvarafenib	HM95573	avec Cobimetinib ou Cetuximab	TS	Ib	NCT03284502
			avec ou sans Cobimetinib ou Atezolizumab	Mélanome avec mutation NRAS	Ib	NCT04835805
	-	LY3009120	-	Tous types de cancer avancé	I	NCT02014116
	-	LXH254	-	TS avec mutation sur la voie MAPK	I	NCT02607813
			-	Mélanome avec mutation NRAS ou BRAFV600E	II	NCT04417621
			avec LTT462 (Inhibiteur de ERK) ou Trametinib ou Ribociclib	CBNPC avec mutation KRAS ou BRAF, Mélanome avec mutation NRAS	Ib	NCT02974725
	Lifirafenib	BGB-283	avec Mirdametinib (inhibiteur de MEK)	TS	Ib	NCT03905148
	Sorafenib	Bay 43-9006	-	CBNPC	II	NCT00098254
Inhibiteurs de MEK	Binimetinib	MEK162	avec OKI179 (inhibiteur d'HDAC)	TS avec mutation RAS	Ib	NCT05340621
			avec RAF265 (inhibiteur de RAF)	TS avec mutation RAS	Ib	NCT01352273
			avec BKM120 (inhibiteur de PI3K)	TS	Ib	NCT01363232

			avec BYL719 (Alpelisib - inhibiteur de PI3K)	TS ou LAM	Ib	NCT01449058
			avec BEZ235 (Inhibiteur de PI3K/mTOR)	TS	Ib	NCT01337765
			avec KIN-2787 (inhibiteur panRAF)	TS avec mutation NRAS ou BRAF	I/Ib	NCT04913285
	Selumetinib	AZD6244	-	Mélanome avec mutation NRAS ou BRAFV600E	II	NCT00866177
			avec Cetuximab	TS	I	NCT01287130
	Trametinib	GSK11202 12 ou JTP74057	avec Hydroxychloroquine	Mélanome avec mutation NRAS	Ib/II	NCT03979651
			avec Navitoclax (inhibiteur de BCL2)	TS avec mutation NRAS ou KRAS	I/II	NCT02079740
			avec Palbociclib (inhibiteur de CDK4/6)	TS	I/II	NCT02065063
			avec Pembrolizumab	CBNPC avec mutation KRAS	Ib	NCT03299088
			avec Pembrolizumab	CBNPC	I/II	NCT03225664
	Pimasertib	MSC19363 69B	-	TS	I	NCT00982865
			avec DAY101 (inhibiteur pan-RAF)	TS avec mutation sur la voie MAPK	Ib/II	NCT04985604
			avec SAR245409 (Inhibiteur de PI3K/mTOR)	TS	Ib	NCT01390818
	Inhibiteurs de ERK	MK-8353	avec Selumetinib	TS	Ib	NCT03745989
			avec Pembrolizumab	TS	Ib	NCT02972034
Ulixertinib		BVD-523	avec Palbociclib (inhibiteur de CDK4/6)	TS	I	NCT03454035

CONCLUSION

En conclusion, les patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de *NRAS* sont majoritairement des hommes, âgés d'une soixantaine d'années, fumeurs ou anciens fumeurs, présentant un adénocarcinome pulmonaire. Les mutations *NRAS* sont principalement situées au niveau du codon 61 et peuvent être associées à des co-mutations dans d'autres oncogènes ou dans des gènes suppresseurs de tumeurs. En outre, notre étude a permis d'identifier la mutation *NRAS* Q61K à la progression sous osimertinib chez un patient présentant un CBNPC *EGFR* muté. Enfin, des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer les résultats prometteurs de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie dans les CBNPC *NRAS* mutés.

Références

- [1] Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 2020;41:1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>.
- [2] Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents n.d. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon> (accessed January 28, 2022).
- [3] Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. SEER n.d. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (accessed May 8, 2022).
- [4] Warren GW, Cummings KM. Tobacco and Lung Cancer: Risks, Trends, and Outcomes in Patients with Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013:359–64. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2013.33.359.
- [5] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
- [6] Lubin JH, Boice JD. Lung Cancer Risk From Residential Radon: Meta-analysis of Eight Epidemiologic Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1997;89:49–57. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.1.49>.
- [7] Li J, Li WX, Bai C, Song Y. Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin Respir J* 2017;11:539–46. <https://doi.org/10.1111/crj.12389>.
- [8] Kleinerman RA, Wang Z, Wang L, Metayer C, Zhang S, Brenner AV, et al. Lung Cancer and Indoor Exposure to Coal and Biomass in Rural China. *J Occup Environ Med* 2002;44:338–44.
- [9] Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ Line p53 Mutations in a Familial Syndrome of Breast Cancer, Sarcomas, and Other Neoplasms. *Science* 1990;250:1233–8.
- [10] Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer* 2017;41:328–39. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.07.002>.
- [11] Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Lung Cancer Mortality in a Prospective Study of Never Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1792OC>.
- [12] Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung Cancer and Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5–8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9906062>.
- [13] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17:362–87. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>.
- [14] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243–60. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>.
- [15] Travis WD. Lung Cancer Pathology - Current concept 2020.
- [16] Baldacci S, Mascaux C, Cortot A. Oncogenèse pulmonaire : mécanismes généraux et addictions oncogéniques: Pulmonary oncogenesis: General mechanisms and oncogenic addictions. *Rev Mal Respir Actual* 2021;13:2S12–20. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(21\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(21)00091-4).
- [17] Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022;12:31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
- [18] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011;144:646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [19] Mascaux C. [Etiology, epidemiology, biology. Lung carcinogenesis]. *Rev Mal Respir* 2008;25:3S32-39.
- [20] Mascaux C, Angelova M, Vasaturo A, Beane J, Hijazi K, Anthoine G, et al. Immune evasion

before tumour invasion in early lung squamous carcinogenesis. *Nature* 2019;571:570–5. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1330-0>.

[21] Teixeira VH, Pipinikas CP, Pennycuick A, Lee-Six H, Chandrasekharan D, Beane J, et al. Deciphering the genomic, epigenomic, and transcriptomic landscapes of pre-invasive lung cancer lesions. *Nat Med* 2019;25:517–25. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0323-0>.

[22] Mascaux C, Laes JF, Anthoine G, Haller A, Ninane V, Burny A, et al. Evolution of microRNA expression during human bronchial squamous carcinogenesis. *Eur Respir J* 2009;33:352–9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00084108>.

[23] Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: Oncogene addiction--a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:448–57. <https://doi.org/10.1038/ncponc0558>.

[24] 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). *The Lancet* 2016;387:1415–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0).

[25] Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31:1491–505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>.

[26] Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016;22:3048–56. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2061>.

[27] Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5:850–9. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0285>.

[28] Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, Roy-Chowdhuri S, Lau C, Zaidinski M, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012;18:4910–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0912>.

[29] Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:4352–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1477>.

[30] Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, Shimada Y, Asamura H, Furuta K, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1571–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.36>.

[31] Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012;18:4570–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0550>.

[32] Liu F, Wei Y, Zhang H, Jiang J, Zhang P, Chu Q. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. *Front Oncol* 2022;12.

[33] Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Eur Soc Med Oncol* 2020:71.

[34] Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis E. The Next-Generation Sequencing Revolution and Its Impact on Genomics. *Cell* 2013;155:27–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.006>.

[35] Beau-Faller M, Reita D, Lindner V, Legrain M, Schneider A, Guerin E, et al. Les addictions oncogéniques: du diagnostic au suivi. *Rev Mal Respir Actual* 2018;10:358–68. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(18\)30032-6](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(18)30032-6).

[36] Escande F, Reita D, Farchi O, Pencreach E, Descarpentries C, Beau-Faller M. Cancer du poumon: quel bilan de biologie moléculaire? *Rev Mal Respir Actual* 2021;13:2S34–40. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(21\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(21)00094-X).

[37] Remon J, Lacroix L, Jovelet C, Caramella C, Howarth K, Plagnol V, et al. Real-World Utility of an Amplicon-Based Next-Generation Sequencing Liquid Biopsy for Broad Molecular Profiling in Patients

- With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.18.00211. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00211>.
- [38] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *J Clin Oncol* 2021. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.
- [39] Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393:1819–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
- [40] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
- [41] Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2021;32:881–95. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>.
- [42] Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:1909–24. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>.
- [43] Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol* 2021;16:653–64. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025>.
- [44] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>.
- [45] 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;88:477–93. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.009>.
- [46] Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR – AURA n.d. <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/139-tumeur-avec-mutation-activatrice-de-l-egfr/> (accessed May 26, 2022).
- [47] Piper-Vallillo AJ, Sequist LV, Piotrowska Z. Emerging Treatment Paradigms for EGFR-Mutant Lung Cancers Progressing on Osimertinib: A Review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;JCO1903123. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03123>.
- [48] 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;448:561–6. <https://doi.org/10.1038/nature05945>.
- [49] Shaw AT, Engelman JA. ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future. *J Clin Oncol* 2013;31:1105–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5353>.
- [50] 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;371:2167–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.
- [51] Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT, Soria J-C, Solomon BJ, Mok T, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* 2017;2:e000219. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000219>.
- [52] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>.
- [53] Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive

non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020;31:1056–64. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.

[54] Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;390:29–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2).

[55] Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019;7:437–46. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30053-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30053-0).

[56] Tumeur avec réarrangement de ALK – AURA n.d. <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/140-tumeur-avec-rearrangement-de-alk/> (accessed February 14, 2022).

[57] Giustini NP, Bazhenova L. ROS1-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin* 2020;30:147–56. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.007>.

[58] Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766>.

[59] Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:992–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3302>.

[60] Réarrangements de ROS1 – AURA n.d. <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/142-rearrangements-de-ros1/> (accessed February 14, 2022).

[61] 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;361:947–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.

[62] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121–8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70364-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70364-X).

[63] Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019;30:1978–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz399>.

[64] Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X).

[65] Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015;26:1877–83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv276>.

[66] 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;13:239–46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X).

[67] Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>.

[68] Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213–22.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1).

- [69] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
- [70] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
- [71] Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38:3592–603. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>.
- [72] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874–86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X).
- [73] Horn L, Wang Z, Wu G, Poddubskaya E, Mok T, Reck M, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1617–25. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3523>.
- [74] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.
- [75] Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019;30:1121–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>.
- [76] Wu Y-L, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1405–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5587>.
- [77] Michels S, Massutí B, Schildhaus H-U, Franklin J, Sebastian M, Felip E, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:1266–76. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.020>.
- [78] Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:2613–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3701>.
- [79] Ai X, Wang Q, Cheng Y, Liu X, Cao L, Chen J, et al. Safety but Limited Efficacy of Ensartinib in ROS1-Positive NSCLC: A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2021;16:1959–63. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.023>.
- [80] Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1691–701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2).
- [81] Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ. Distribution of KRAS G12C Somatic Mutations across Race, Sex, and Cancer Type. *N Engl J Med* 2021;384:185–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2030638>.
- [82] Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695>.
- [83] Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou S-HI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS^{G12C} Mutation. *N Engl J Med* 2022;NEJMoa2204619. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204619>.
- [84] Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5:S479–90. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.03>.
- [85] Accès dérogatoire aux médicaments n.d. <https://www.ifct.fr/publications-ifct/acces-derogatoire-aux-medicaments> (accessed May 23, 2022).

- [86] Réarrangement de RET – AURA n.d. <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/rearrangement-de-ret/> (accessed May 24, 2022).
- [87] Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol* 2022;17:103–15. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.08.011>.
- [88] Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non–Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020;383:931–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407>.
- [89] Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:944–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>.
- [90] Landi L, Chiari R, Tiseo M, D’Inca F, Dazzi C, Chella A, et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non–Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res* 2019;25:7312–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0994>.
- [91] Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:813–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005653>.
- [92] Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:959–69. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00247-3).
- [93] Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531–40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
- [94] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6).
- [95] Hancock JF. Ras proteins: different signals from different locations. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:373–85. <https://doi.org/10.1038/nrm1105>.
- [96] Chen K, Zhang Y, Qian L, Wang P. Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol* 2021;14:116. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01127-w>.
- [97] Saxena N, Lahiri SS, Hambarde S, Tripathi RP. RAS: target for cancer therapy. *Cancer Invest* 2008;26:948–55. <https://doi.org/10.1080/07357900802087275>.
- [98] Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:11–22. <https://doi.org/10.1038/nrc969>.
- [99] Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of Ras mutations in cancer. *Cancer Res* 2020;80:2969–74. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3682>.
- [100] Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:533–52. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0068-6>.
- [101] Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Lovly CM, Chen X, Rudin CM, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2013;19:2584–91. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3173>.
- [102] Thomas RK, Baker AC, Debiasi RM, Winckler W, Laframboise T, Lin WM, et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. *Nat Genet* 2007;39:347–51. <https://doi.org/10.1038/ng1975>.
- [103] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543–50. <https://doi.org/10.1038/nature13385>.
- [104] Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:175–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70087-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70087-5).

- [105] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553:446–54. <https://doi.org/10.1038/nature25183>.
- [106] Mazières J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>.
- [107] Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The Frequency of Ras Mutations in Cancer. *Cancer Res* 2020;80:2969–74. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3682>.
- [108] Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:295–308. <https://doi.org/10.1038/nrc2109>.
- [109] Chen K, Zhang Y, Qian L, Wang P. Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol* 2021;14:116. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01127-w>.
- [110] Lowy DR, Willumsen BM. Function and Regulation of Ras. *Annu Rev Biochem* 1993;62:851–91. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.62.070193.004223>.
- [111] Donovan S, Shannon KM, Bollag G. GTPase activating proteins: critical regulators of intracellular signaling. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer* 2002;1602:23–45. [https://doi.org/10.1016/S0304-419X\(01\)00041-5](https://doi.org/10.1016/S0304-419X(01)00041-5).
- [112] Sasaki H, Okuda K, Kawano O, Endo K, Yukiue H, Yokoyama T, et al. Nras and Kras mutation in Japanese lung cancer patients: Genotyping analysis using LightCycler. *Oncol Rep* 2007;18:623–8.
- [113] Bamford S, Dawson E, Forbes S, Clements J, Pettett R, Dogan A, et al. The COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) database and website. *Br J Cancer* 2004;91:355–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601894>.
- [114] Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008;455:1069–75. <https://doi.org/10.1038/nature07423>.
- [115] Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2011;22:2616–24. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr489>.
- [116] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2015;17:405–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- [117] Eklund EA, Wiel C, Fagman H, Akyürek LM, Raghavan S, Nyman J, et al. KRAS Mutations Impact Clinical Outcome in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers* 2022;14:2063. <https://doi.org/10.3390/cancers14092063>.
- [118] Arbour KC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Hellmann MD, Knezevic A, Heller G, et al. Treatment Outcomes and Clinical Characteristics of Patients with KRAS-G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:2209–15. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4023>.
- [119] El Osta B, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic KRAS-Mutant Lung Adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2019;14:876–89. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.020>.
- [120] Lee J, Tan AC, Zhou S, Yoon S, Liu S, Masuda K, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Advanced KRAS-Mutated NSCLC: A Multicenter Collaboration in Asia (ATORG-005). *JTO Clin Res Rep* 2022;3:100261. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100261>.
- [121] Cefali M, Epistolio S, Ramelli G, Mangan D, Molinari F, Martin V, et al. Correlation of KRAS G12C Mutation and High PD-L1 Expression with Clinical Outcome in NSCLC Patients Treated with Anti-PD1 Immunotherapy. *J Clin Med* 2022;11:1627. <https://doi.org/10.3390/jcm11061627>.
- [122] Ruppert A-M, Beau-Faller M, Debievre D, Ouafik L, Westeel V, Rouquette I, et al. Outcomes of Patients With Advanced NSCLC From the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique Biomarkers France Study by KRAS Mutation Subtypes. *JTO Clin Res Rep* 2020;1:100052.

<https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100052>.

- [123] Mathiot L, Herbreteau G, Robin S, Fenat C, Bennouna J, Blanquart C, et al. HRAS Q61L Mutation as a Possible Target for Non-Small Cell Lung Cancer: Case Series and Review of Literature. *Curr Oncol Tor Ont* 2022;29:3748–58. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050300>.
- [124] Bucheit AD, Syklawer E, Jakob JA, Bassett Jr RL, Curry JL, Gershenwald JE, et al. Clinical characteristics and outcomes with specific BRAF and NRAS mutations in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2013;119:3821–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.28306>.
- [125] Jang EK, Song DE, Sim SY, Kwon H, Choi YM, Jeon MJ, et al. NRAS Codon 61 Mutation Is Associated with Distant Metastasis in Patients with Follicular Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2014;24:1275–81. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0053>.
- [126] Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:R235-252. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0070>.
- [127] Judd J, Abdel Karim N, Khan H, Naqash AR, Baca Y, Xiu J, et al. Characterization of KRAS Mutation Subtypes in Non-small Cell Lung Cancer. *Mol Cancer Ther* 2021;20:2577–84. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0201>.
- [128] Burd CE, Liu W, Huynh MV, Waqas MA, Gillahan JE, Clark KS, et al. Mutation-specific RAS oncogenicity explains NRAS codon 61 selection in melanoma. *Cancer Discov* 2014;4:1418–29. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0729>.
- [129] Arbour KC, Jordan E, Kim HR, Dienstag J, Yu HA, Sanchez-Vega F, et al. Effects of Co-occurring Genomic Alterations on Outcomes in Patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:334–40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1841>.
- [130] Skoulidis F, Byers LA, Diao L, Papadimitrakopoulou VA, Tong P, Izzo J, et al. Co-occurring Genomic Alterations Define Major Subsets of KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma with Distinct Biology, Immune Profiles, and Therapeutic Vulnerabilities. *Cancer Discov* 2015;5:860–77. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1236>.
- [131] Huang M-H, Lee J-H, Chang Y-J, Tsai H-H, Lin Y-L, Lin AM-Y, et al. MEK inhibitors reverse resistance in epidermal growth factor receptor mutation lung cancer cells with acquired resistance to gefitinib. *Mol Oncol* 2013;7:112–20. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.09.002>.
- [132] Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Moran T, Chmielecki J, Lin Y-L, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E2127-2133. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203530109>.
- [133] Eberlein CA, Stetson D, Markovets AA, Al-Kadhimi KJ, Lai Z, Fisher PR, et al. Acquired Resistance to the Mutant-Selective EGFR Inhibitor AZD9291 Is Associated with Increased Dependence on RAS Signaling in Preclinical Models. *Cancer Res* 2015;75:2489–500. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3167>.
- [134] Tanaka N, Lin JJ, Li C, Ryan MB, Zhang J, Kiedrowski LA, et al. Clinical Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition through a Novel KRAS Switch-II Pocket Mutation and Polyclonal Alterations Converging on RAS-MAPK Reactivation. *Cancer Discov* 2021;11:1913–22. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0365>.
- [135] Zhao Y, Murciano-Goroff YR, Xue JY, Ang A, Lucas J, Mai TT, et al. Diverse alterations associated with resistance to KRAS(G12C) inhibition. *Nature* 2021;599:679–83. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04065-2>.
- [136] Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition in Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2382–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105281>.
- [137] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- [138] Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012;18:6169–

77. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3265>.

[139] HRAS Q61L Mutation as a Possible Target for Non-Small Cell Lung Cancer: Case Series and Review of Literature - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/35621690/> (accessed May 28, 2022).

[140] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012;489:519–25. <https://doi.org/10.1038/nature11404>.

[141] Mansour MSI, Malmros K, Mager U, Ericson Lindquist K, Hejny K, Holmgren B, et al. PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer Specimens: Association with Clinicopathological Factors and Molecular Alterations. *Int J Mol Sci* 2022;23:4517. <https://doi.org/10.3390/ijms23094517>.

[142] Evans M, O'Sullivan B, Hughes F, Mullis T, Smith M, Trim N, et al. The Clinicopathological and Molecular Associations of PD-L1 Expression in Non-small Cell Lung Cancer: Analysis of a Series of 10,005 Cases Tested with the 22C3 Assay. *Pathol Oncol Res POR* 2020;26:79–89. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0469-6>.

[143] Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer Amst Neth* 2019;134:174–9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.012>.

[144] Hwang DM, Albaqer T, Santiago RC, Weiss J, Tanguay J, Cabanero M, et al. Prevalence and Heterogeneity of PD-L1 Expression by 22C3 Assay in Routine Population-Based and Reflexive Clinical Testing in Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2021;16:1490–500. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.03.028>.

[145] Wang H, Agulnik J, Kasymjanova G, Wang A, Jiménez P, Cohen V, et al. Cytology cell blocks are suitable for immunohistochemical testing for PD-L1 in lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:1417–22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy126>.

[146] Li H, Xu Y, Wan B, Song Y, Zhan P, Hu Y, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression assessed by immunohistochemistry in lung cancer: a meta-analysis of 50 studies with 11,383 patients. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:429–49. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.08.04>.

[147] Kerr KM, Thunnissen E, Dafni U, Finn SP, Bubendorf L, Soltermann A, et al. A retrospective cohort study of PD-L1 prevalence, molecular associations and clinical outcomes in patients with NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape Project. *Lung Cancer Amst Neth* 2019;131:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.012>.

[148] Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, Sauter JL, Travis WD, Rekhtman N, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020;31:599–608. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.065>.

[149] Huang RSP, Severson E, Haberberger J, Duncan DL, Hemmerich A, Ederly C, et al. Landscape of Biomarkers in Non-small Cell Lung Cancer Using Comprehensive Genomic Profiling and PD-L1 Immunohistochemistry. *Pathol Oncol Res POR* 2021;27:592997. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.592997>.

[150] Tyner JW, Erickson H, Deininger MWN, Willis SG, Eide CA, Levine RL, et al. High-throughput sequencing screen reveals novel, transforming RAS mutations in myeloid leukemia patients. *Blood* 2009;113:1749–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-152157>.

[151] Lei L, Wang W, Yu Z, Liang X, Pan W, Chen H, et al. A Real-World Study in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS Mutations. *Transl Oncol* 2019;13:329–35. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.12.004>.

[152] Brady AK, McNeill JD, Judy B, Bauml J, Evans TL, Cohen RB, et al. Survival outcome according to KRAS mutation status in newly diagnosed patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with platinum doublet chemotherapy. *Oncotarget* 2015;6:30287–94. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4711>.

[153] Hames ML, Chen H, Iams W, Aston J, Lovly CM, Horn L. Correlation between KRAS mutation status and response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer☆. *Lung Cancer Amst Neth* 2016;92:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.11.004>.

- [154] Marabese M, Ganzinelli M, Garassino MC, Shepherd FA, Piva S, Caiola E, et al. KRAS mutations affect prognosis of non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum containing chemotherapy. *Oncotarget* 2015;6:34014–22. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5607>.
- [155] Mellema WW, Dingemans A-MC, Thunnissen E, Snijders PJF, Derks J, Heideman DAM, et al. KRAS mutations in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy have no predictive value. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2013;8:1190–5. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318298764e>.
- [156] Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, Brandone N, Boucekine M, Grangeon M, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2019;14:1095–101. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.011>.
- [157] Torralvo J, Friedlaender A, Achard V, Addeo A. The Activity of Immune Checkpoint Inhibition in KRAS Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Single Centre Experience. *Cancer Genomics Proteomics* 2019;16:577–82. <https://doi.org/10.21873/cgp.20160>.
- [158] Gianoncelli L, Spitaleri G, Passaro A, Radice D, Fumagalli C, Del Signore E, et al. Efficacy of Anti-PD1/PD-L1 Therapy (IO) in KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer Patients: A Retrospective Analysis. *Anticancer Res* 2020;40:427–33. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13970>.
- [159] Cinausero M, Laprovitera N, De Maglio G, Gerratana L, Riefolo M, Macerelli M, et al. KRAS and ERBB-family genetic alterations affect response to PD-1 inhibitors in metastatic nonsquamous NSCLC. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919885540. <https://doi.org/10.1177/1758835919885540>.
- [160] Landre T, Justeau G, Assié J-B, Chouahnia K, Davoine C, Taleb C, et al. Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cancer Immunol Immunother CII* 2022;71:719–26. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03031-1>.
- [161] Nelson-Taylor SK, Le AT, Yoo M, Schubert L, Mishall KM, Doak A, et al. Resistance to RET-Inhibition in RET-Rearranged NSCLC Is Mediated By Reactivation of RAS/MAPK Signaling. *Mol Cancer Ther* 2017;16:1623–33. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0008>.
- [162] Cargnelutti M, Corso S, Pergolizzi M, Mévellec L, Aisner DL, Dziadziszko R, et al. Activation of RAS family members confers resistance to ROS1 targeting drugs. *Oncotarget* 2015;6:5182–94. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3311>.
- [163] Abravanel DL, Nishino M, Sholl LM, Ambrogio C, Awad MM. An Acquired NRAS Q61K Mutation in BRAF V600E-Mutant Lung Adenocarcinoma Resistant to Dabrafenib Plus Trametinib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2018;13:e131–3. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.026>.
- [164] Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019;575:217–23. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>.
- [165] Fell JB, Fischer JP, Baer BR, Blake JF, Bouhana K, Briere DM, et al. Identification of the Clinical Development Candidate MRTX849, a Covalent KRASG12C Inhibitor for the Treatment of Cancer. *J Med Chem* 2020;63:6679–93. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02052>.
- [166] Krebs M, Graham D, Ayub M, Dransfield J, Frost H, Aruketty S, et al. P2.13-33 A Case Report of Exceptional Clinical Response to MEK Inhibition in a Patient with NRAS Mutation Positive NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:S811–2. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.1428>.
- [167] Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:435–45. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30180-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30180-8).
- [168] Cleary JM, Wang V, Heist RS, Kopetz ES, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Differential Outcomes in Codon 12/13 and Codon 61 NRAS-Mutated Cancers in the Phase II NCI-MATCH Trial of Binimetinib in Patients with NRAS-Mutated Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2021;27:2996–3004. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0066>.
- [169] Lito P, Saborowski A, Yue J, Solomon M, Joseph E, Gadal S, et al. Disruption of CRAF-mediated MEK activation is required for effective MEK inhibition in KRAS mutant tumors. *Cancer Cell* 2014;25:697–710. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.011>.

AUTEURE : Nom : DEHEM-COLPAERT

Prénom : Agathe

Date de soutenance : 7 juillet 2022

Titre de la thèse : Caractéristiques cliniques et moléculaires de patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules mutés *NRAS*

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + FST/option : DES de Pneumologie – FST oncologie

Mots-clés : carcinome pulmonaire non à petites cellules, mutation, *NRAS*, thérapies ciblées

Résumé :

Introduction : Les mutations *NRAS* sont retrouvées dans environ 1% des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Les caractéristiques cliniques et moléculaires de ces patients sont peu décrites et la réponse à un traitement systémique anti-tumoral tel que la chimiothérapie, l'immunothérapie ou l'association chimiothérapie et immunothérapie, n'a jamais été étudiée.

Méthodes : Les patients atteints d'un CBNPC avec mutation *NRAS*, diagnostiqués entre Août 2014 et Novembre 2020, dans 14 centres français, ont été inclus dans notre étude. Nous avons collecté leurs données cliniques, moléculaires et thérapeutiques à partir de leur dossier médical.

Résultats : Sur les 164 patients inclus, 106 (64,6%) étaient des hommes, 150 (91,5%) étaient fumeurs ou anciens fumeurs, et 104 (63,4%) avaient un CBNPC de stade IV au diagnostic. L'âge médian était de 62 ans et l'histologie la plus fréquente était l'adénocarcinome (81,7%). Les mutations *NRAS* se trouvaient principalement sur le codon 61 (69,5%), tandis qu'elles étaient observées sur le codon 12 ou 13 dans 16,6% ou 4,9% des cas respectivement. Une mutation *EGFR* ou un réarrangement *ALK* concomitant ont été détectés chez 4 (2,4%) et 1 (0,6%) patients respectivement. Le taux de PD-L1 <1%/1-49%/≥50% était retrouvé dans 30,1%/27,1%/42,9% des cas. Il était inconnu pour 31 patients. Avec un suivi médian de 12,5 mois, la médiane de survie globale des patients atteints d'un cancer de stade IV était de 15,3 mois IC95% (9,9-27,6). Il n'y avait pas de différence significative observée pour la survie selon le type de mutation (codon 61 vs autre), HR=1,12 IC95% (0,65 – 1,95). Parmi les patients de stade IV traités par une chimiothérapie à base de platine (n=66), une immunothérapie (n=48) ou une combinaison des deux (n=10), le taux de réponse et la médiane de survie sans progression étaient de respectivement 45% et 5,8 mois, 35% et 6,9 mois et 70% et 8,6 mois. Les taux de réponse sous immunothérapie en 1^{ère} et 2^{ème} ligne étaient de respectivement 36% et 39%.

Conclusion : Dans le CBNPC, la mutation *NRAS* est le plus souvent une mutation localisée sur le codon 61. Il existe une efficacité prometteuse de la combinaison chimio-immunothérapie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT, Madame le Docteur Clotilde DESCARPENTRIES, Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Simon BALDACCI

