



HAL
open science

Évaluation de la survie chez les patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques de stade IV, présentant une mutation activatrice de l'EGFR, traités par inhibiteurs de tyrosine kinase de première ou deuxième génération : étude rétrospective multicentrique de 268 patients

Pauline Mauguin

► **To cite this version:**

Pauline Mauguin. Évaluation de la survie chez les patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques de stade IV, présentant une mutation activatrice de l'EGFR, traités par inhibiteurs de tyrosine kinase de première ou deuxième génération : étude rétrospective multicentrique de 268 patients. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298354

HAL Id: hal-03298354

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298354v1>

Submitted on 18 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Pauline MAUGUIN

Le jeudi 3 octobre 2019 à Nancy

**Évaluation de la survie chez les patients atteints d'adénocarcinomes
bronchiques de stade IV, présentant une mutation activatrice de l'EGFR,
traités par inhibiteurs de tyrosine kinase de première ou deuxième
génération : étude rétrospective multicentrique de 268 patients**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur François CHABOT

Président du Jury

M. le Professeur Stéphane RENAUD

Juge et Directeur

Mme. la Professeure Michèle BEAU-FALLER

Juge

Mme. le Docteur Angelica TIOTIU

Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

1^{er} septembre 2019

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Pr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE –
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET -
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
- Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND –
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT –
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –
Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytopathologie*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –
Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY -
Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur François Chabot

Professeur des Universités

Chef de Service du Département de Pneumologie du CHRU de Nancy

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre dévouement à notre formation dans cette belle spécialité qu'est la Pneumologie, votre enseignement clinique et théorique de grande qualité, vos encouragements et vos conseils.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Stéphane Renaud

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire du CHRU de Nancy

Je te remercie d'avoir accepté d'être le directeur de cette thèse, de m'avoir encadrée et soutenue dans ce projet. Merci pour ta disponibilité, ta réactivité, ton soutien et tes conseils qui ont été précieux dans l'écriture de ce travail.

A notre Maître et Juge

Madame la Professeure Michèle Beau-Faller

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier du Département de Pneumologie du CHRU de Strasbourg

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Angelica Tiotiu

Praticien Hospitalier du Département de Pneumologie du CHRU de Nancy

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.

Merci pour ton accompagnement durant mon premier semestre d'internat, ton encadrement, ta bonne humeur, le partage de tes connaissances ainsi que ta transmission de la passion pour l'oncologie thoracique.

Aux Professeurs, Praticiens Hospitaliers et Assistants qui ont participé à ma formation notamment :

Aux médecins que j'ai pu rencontrer dans le Département de Pneumologie du CHRU de Nancy :

Au Professeur Chaouat, pour le partage de vos connaissances au cours de mes semestres dans le Département de Pneumologie.

Au Docteur Ayman Kheir, pour ce semestre à l'USIR à vos côtés.

Au Docteur Emmanuel Gomez, pour votre bonne humeur quotidienne. Malheureusement nous avons très peu travaillé ensemble mais j'ai apprécié les 3 mois au laboratoire du sommeil à vos côtés où j'ai beaucoup appris.

Au Docteurs Anne Guillaumot, Yves Billon et Pierre Vaillant.

A tous les anciens chefs de clinique assistants avec qui j'ai eu l'occasion de travailler durant mes semestres en Pneumologie : Dr Julie Perrin, pour ton encadrement, ta pédagogie et les plateaux sushis en garde à Metz, Dr Dimitri Huet, Dr Ahmed Boubaya, Dr Arnaud Knoepfli, Dr Morgane Faure et Dr Margot Drevait.

A ceux qui ont été mes co-internes et maintenant mes chefs :

Laura (laulau, lauretti, BFN d'amour) merci pour ton aide précieuse dans ce travail et tes coups de pieds aux fesses quand le moral n'était pas au beau fixe, pour nos sorties BCK avec POE, ou bien course à pieds quand la motivation y était, ainsi que la garde de Malaga.

Julien, merci pour la transmission de tes connaissances sur le sommeil, tes plans culinaires à Nancy (Monsieur Tripadvisor) et nos après-midi molkie pépinière.

Laure Aléa, Arnaud et Romain.

A toute l'équipe de Pneumologie de l'hôpital Robert Schuman :

Aux Docteurs Arboit, Godbert, Mercy, Raymond, Martin, Cervantes. Merci pour votre accueil. J'ai adoré faire partie de votre équipe pendant 6 mois.

A l'équipe d'oncologie et de radiothérapie d'Epinal :

Docteurs Ruck et Dieteman. Docteurs Beckendorf, Maillot-Baron et Levitchi.

A l'équipe des EFR et du CUMSAPA du CHRU de Nancy

Au Professeur Chenuel pour votre pédagogie, votre gentillesse et votre bienveillance. Aux Docteurs Poussel, Kneizeh, Hily, Genest, Fronzaroli, Didelot, Renaud.

A l'équipe de Pneumologie des Hospices Civils de Lyon :

Au Professeur Souquet, pour votre humanité, votre accessibilité et votre accueil dans votre service. Au Professeur Couraud, à Nathalie, Laurence, Patrick, Emilie, Cécilia, Myriam, Clara.

Je suis enchantée de pouvoir rejoindre votre équipe.

A toute l'équipe infirmière et aide-soignante du BPC3, USIR, HDS, UMA, BPC4 et laboratoire du sommeil.

A mes co-internes de promo 2015 et amis nancéiens

Mathilde, la première personne que j'ai rencontré à Nancy, merci pour nos moments mémorables, ta gentillesse, ton soutien dans les moments difficiles et...ton retaaaard.

Julia, ma première co-interne, avec qui l'on a partagé les galères de premier semestre, merci pour ton soutien pendant ces 4 années, ta disponibilité et ta bienveillance.

Lea, (ou Lyya ou Docteur léa pour les intimes), pour tous nos fous rires et notre complicité durant cet internat

Pierre, pour tes valeurs de travail et de partage

Aux mes autres co-internes pneumo :

Carole, Simon, Bruno, Aurélien, Vincent, Hélène, Said, Laura, Benjam, Pierre B., Amaury, Gauthier, Nicolas, Camille, Helena, Jean, Sarah, Luc, Brian, Sophia, Thery, Raphael, Jerome, Guillaume, Sally.

A Brunhilde, pour nos deux semestres à Epinal, nos sorties à Bouzay, nos pizzas chez Péio et nos nuits « poches de glace ».

A mes co-internes du CUMSAPA : Margaux et David pour les trios chocos et les batailles de SHA.

A mes co-internes lyonnais : Emeric, Sophie, Marjorie, Simon la tempête, Matthieu, Emmanuel et Eba.

A ma famille

A mes chers parents, qui ont toujours cru en moi (même si ce n'était pas gagné d'avance), qui m'ont soutenu et qui ont fait beaucoup de concessions pour me donner les moyens de réussir. Je ne serai pas arrivée là sans vous...

A ma petite sœur chérie, Alice, merci pour ton soutien constant et tes encouragements depuis le début de ces longues études (je me rappelle encore tes petits cadeaux surprises de la P1).

A mes grands-parents qui ont cru en moi depuis le début : Paul, Tatie, Papi, Mamie de Mouthe, merci pour votre amour et votre bienveillance.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines. Pensées particulières pour mes cousins Romain et Loulou, et ma tante Isa.

A Emmanuelle et Christophe.

A Simon. Merci pour l'amour et le bonheur que tu m'apportes depuis deux ans, ta joie de vivre, ton calme, ta patience et ta quiétude de tous les jours «à chaque problème une solution». Merci également pour ton soutien dans ce travail. Je suis heureuse de t'avoir retrouvé pendant cette étape nancéienne. Cette soutenance marque le début d'une nouvelle aventure, ensemble. A notre avenir et nos projets futurs !!

A Valérie, Serge et Gladys pour votre gentillesse et l'accueil dans votre famille.

A Malaga, mon petit pot de colle, dont la présence durant les séances écritures et révisions m'a beaucoup encouragé.

A mes amis

A Anaïs, mon amie depuis plus de 20 ans et ma deuxième sœur avec qui j'ai partagé toute l'adolescence. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu. Tu manques à mon quotidien et j'aime ces week-end dijonnais où l'on se retrouve. Pensée particulière pour ta maman, Martine <3.

A Léa, #tic&tac, ma coloc de l'externat et mon acolyte durant ces 10 années de médecine. Nos chemins se sont séparés durant l'internat mais rien n'a changé lorsque l'on se retrouve. Hâte que tu nous rejoignes à Lyon pour les « after chez popo ».

A Lucie (où Lulu où CNS où mon ptit tas) : merci pour ces déjeuners restos hebdos pendant la D4 qui m'ont permis de garder une vie sociale, pour ta disponibilité et ta présence quand il le fallait.

A Marym et Jojo et, à nouveau Mathilde, Julia, Laura, Brunhilde et Damien, mes plus belles rencontres en Lorraine.

A Marion, Meryl, mon sushi d'amour.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	18
1. INTRODUCTION	20
1.1. Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire.....	20
1.1.1. Épidémiologie	20
1.1.2. Facteurs de risque.....	20
1.1.3. Histoire naturelle	21
1.1.4. Formes histologiques.....	21
1.2. Biologie moléculaire	22
1.2.1. Généralités.....	22
1.2.2. Récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) et mutations.....	23
1.3. Prise en charge du CBNPC métastatique (stade IV).....	25
1.3.1. CBNPC sans altération moléculaire	25
1.3.2 CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR	26
1.4. Problématique.....	28
1.5. Objectifs de notre étude.....	29
2. ARTICLE ORIGINAL	30
2.1. Abstract	31
2.2. Background	32
2.3. Materials and methods	33
2.3.1 Patients	33
2.3.2 Study design	34
2.3.3 Statistical Analysis	35
2.4. Results	36
2.4.1 Clinical and molecular characteristics.....	36
2.4.2 Overall survival	36
2.4.3 Progression free survival.....	37
2.4.4 Adverse events	38
2.5. Discussion	39
2.6. References	42
2.7 Tables	46
2.8. Figures.....	52
3. CONCLUSION	58
4. BIBLIOGRAPHIE	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALK: *Anaplastic Lymphoma Kinase*
ATP: Adenosine Triphosphate
BRAF: *B-Raf proto-oncogen serine/threonine kinase*
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules
CBP : cancer broncho-pulmonaire
CBPC : cancer bronchique à petites cellules
CNS: Central Nervous System
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBUS: endobronchial ultrasound
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EGF: Epithelial Growth Factor
EGFR: *Epithelial Growth Factor Receptor*
HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor
HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*
HR: hazard ratio
IHC : Immunohistochimie
INCA : Institut National du Cancer
ITK: Inhibiteur de Tyrosine Kinase
KRAS: *Kirsten Rat Sarcoma viral oncogen homolog*
MAPK: Mitogen-activated protein kinases
MEK: Mitogen-activated protein kinase kinase
MET: *MET proto-oncogen receptor tyrosine kinase*
MRI: magnetic resonance imaging
mTOR: mammalian Target Of Rapamycin
PD1: Programmed cell death 1
PDL1: Programmed death-ligand 1
PET: Positron Emission Tomography
PFS: Progression Free Survival
PS: *performans status*
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
OS: Overall Survival
PI3K: Phosphatidyl-Inositol-3-kinase

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAS: Rat Sarcoma

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ROS1: *ROS proto-oncogen 1 receptor tyrosine kinase*

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire

1.1.1. Épidémiologie

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) représente actuellement la principale cause de décès par cancer en France et dans le monde, et constitue, en cela, un problème majeur de santé publique. En 2018, la mortalité est estimée à 1,8 millions de décès par an et, 18,4% de décès totaux par cancer dans le monde. Il s'agit du cancer le plus fréquent au monde avec 2,1 millions de nouveaux cas en 2018, soit 11,6% de l'incidence totale des cancers tous sexes confondus (1). En France, selon l'Institut national du cancer (INCa), il s'agit du quatrième cancer le plus fréquent avec 49109 nouveaux cas en 2017. Il se situe au deuxième rang des cancers chez l'homme, après le cancer de la prostate, et au troisième rang chez la femme, après le cancer du sein et le cancer colorectal. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 66 ans. Son incidence chez l'homme est relativement stable voir diminue depuis les années 1990 (2). A l'inverse, chez la femme, l'incidence et la mortalité sont en forte augmentation depuis ces dernières années, en raison d'une augmentation du tabagisme féminin (1).

1.1.2. Facteurs de risque

Parmi les différentes substances intervenant dans la carcinogénèse pulmonaire, le tabac tient une place prépondérante en étant reconnu responsable de huit cancers broncho-pulmonaires sur dix (3). Il convient de noter que l'impact de la durée d'exposition est plus important que celui de la quantité fumée quotidiennement. Le tabagisme passif serait également responsable de cancers pulmonaires chez les conjoints de fumeurs ou les personnes exposées sur leur lieu de travail. A côté du tabagisme, des expositions professionnelles peuvent être mises en cause. L'amiante est le plus souvent incriminée, mais d'autres composés chimiques et/ou physiques comme le radon et l'arsenic ont été reconnus comme étant des agents cancérigènes

pulmonaires pour l'homme. La pollution de l'air intérieur est également un facteur de risque, notamment dans la population Chinoise du fait de l'exposition aux sources de combustion utilisées pour le chauffage et la cuisson (4). L'alcool, en consommation élevée, semble également être un facteur de risque de cancer (5). Enfin, il existe une prédisposition génétique au cancer pulmonaire (6).

Dans le monde, 10% à 25% des CBP surviennent chez des patients non-fumeurs (c'est à dire ayant fumé moins de 100 cigarettes au cours de leur vie) (7).

Ce type de cancer se distingue du cancer pulmonaire du fumeur, par de nombreuses différences cliniques, épidémiologiques et moléculaires.

1.1.3. Histoire naturelle

Malgré des progrès notables dans l'évolution des thérapeutiques et de la prise en charge des patients, le pronostic du cancer broncho-pulmonaire reste sombre. Le taux de survie à 5 ans est extrêmement faible, de l'ordre de 15% tous stades confondus (8). L'évolution naturelle de cette maladie diffère en fonction du type et du stade de la tumeur au moment de sa découverte. Dans près de 2 cas sur 3, le diagnostic est porté à un stade localement avancé ou métastatique (9), ne permettant alors pas de recourir à une prise en charge chirurgicale à visée curative.

1.1.4. Formes histologiques

Le CBP est classiquement divisé en deux grands types histologiques : le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) et le cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC) représentant chacun respectivement 15 et 85% de l'ensemble des cancers pulmonaires (10). Le CBNPC regroupe plusieurs sous-types histologiques : l'adénocarcinome dans 40% des cas, le carcinome épidermoïde dans 25 à 30% des cas, et plus rarement le carcinome à grandes cellules ou indifférencié (environ 3% des cas) (11).

Les CBPC sont des tumeurs développées à partir des cellules neuroendocrines bronchiques, avec un temps de doublement extrêmement rapide et un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant futile toute approche thérapeutique chirurgicale.

Les CBNPC sont des tumeurs développées aux dépens de cellules épithéliales, avec une différenciation glandulaire pour les adénocarcinomes et une différenciation malpighienne pour les carcinomes épidermoïdes.

Parmi les adénocarcinomes pulmonaires, environ la moitié présente des anomalies au niveau moléculaire.

1.2. Biologie moléculaire

1.2.1. Généralités

L'évolution des techniques de biologie moléculaire a permis l'identification d'un certain nombre d'anomalies oncogéniques pouvant représenter de potentielles cibles thérapeutiques intéressantes. En cas de CBNPC de stade avancé non épidermoïde ou épidermoïde du non-fumeur, une recherche d'altérations moléculaires est systématiquement demandée. Les plus fréquentes de ces anomalies sont notamment les mutations du gène codant pour le récepteur de l'EGF (*EGFR* « *Epithelial Growth Factor Receptor* »), les réarrangements *ALK* (« *Anaplastic Lymphoma Kinase* ») et *ROS-1* (« ROS proto-oncogen 1 receptor tyrosine kinase »), les mutations de *KRAS* (« Kirsten Rat Sarcoma viral oncogen homolog »), de *HER2* (« Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 »), de *MET* (« MET proto-oncogen receptor tyrosine kinase ») et de *BRAF* (« B-Raf proto-oncogen serine/threonine kinase »).

1.2.2. Récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) et mutations

Les récepteurs du facteur de croissance épidermique humain ou Human Epidermal growth factor Receptor (HER) sont des récepteurs à tyrosine kinase. La famille des récepteurs HER est composée de quatre récepteurs homologues : HER1 ou EGFR, HER2, HER3 et HER4. Ces récepteurs sont des glycoprotéines monomériques transmembranaires. Leur domaine N-terminal extracellulaire porte le site de fixation du ligand et leur domaine C-terminal intracellulaire porte l'activité tyrosine kinase (12). Les récepteurs HER sont normalement exprimés à la surface de la cellule à l'état monomérique. Leur activation, consécutive à la fixation de leur ligand, provoque leur dimérisation avec un second récepteur de la même famille (13-14). Cette dimérisation permet la transphosphorylation du domaine intracellulaire tyrosine kinase et ainsi, le recrutement de molécules de signalisation, et l'activation de voies de signalisation intracellulaires dont les voies RAS/RAF/MEK/MAPK et PI3K/AKT/mTOR (15).

L'EGFR fut le premier récepteur à tyrosine kinase identifié. Son activation par sa liaison à son ligand (EGF) a notamment pour conséquences une augmentation de la prolifération cellulaire, de la motilité cellulaire, et une diminution de l'apoptose.

L'EGFR est fortement exprimé à la surface des cellules épithéliales bronchiques.

Son expression est détectée par immunohistochimie (IHC) dans 60% des carcinomes épidermoïdes et 40% des adénocarcinomes et des carcinomes à grandes cellules (16). Il peut être surexprimé dans 40 à 93% des CBNPC, ce qui est associé à un mauvais pronostic, ainsi qu'à un risque accru de diffusion métastatique.

L'EGFR peut aussi être le siège de mutations activatrices localisées au niveau du domaine intra cellulaire tyrosine kinase. La prévalence de ces mutations est estimée entre 10% et 15% des CBNPC dans la population caucasienne, et de 30% à 40% dans la population asiatique (7).

Ces mutations sont responsables d'une augmentation de l'activité kinase du récepteur, provoquant une activation constitutive de ce dernier, indépendamment de la fixation de son ligand. S'en suit, une activation ininterrompue de la voie de signalisation intracellulaire, provoquant la réplication anarchique des cellules tumorales.

Des mutations ont été détectées dans les exons 18 à 21 du gène *EGFR* codant pour le domaine tyrosine kinase, à proximité du site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) (17). Il existe 3 types de mutations : des délétions, des mutations ponctuelles et des duplications et/ou insertions (18). Les mutations les plus fréquentes sont les délétions au sein de l'exon 19 et la mutation ponctuelle au sein de l'exon 21 (L858R), représentant environ 90% de toutes les mutations de l'*EGFR* (19). Les autres mutations (duplication/insertion de l'exon 20, mutation L861Q de l'exon 21, mutation G719X de l'exon 18, mutation T790M de l'exon 20) sont rares, et certaines peuvent apparaître secondairement.

Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde, en particulier les sous types papillaire et lépidique, chez les non-fumeurs (plus particulièrement non-fumeurs non exposés au tabagisme passif), les femmes et les ethnies asiatiques (20).

L'addiction oncogénique est définie par le maintien de la prolifération d'une cellule cancéreuse grâce à l'activation d'un seul oncogène. Celle-ci étant développée par les cellules tumorales présentant une mutation de l'*EGFR*, ce récepteur constitue donc une cible thérapeutique de choix. En effet, certaines mutations, dont les délétions de l'exon 19 et la mutation L858R de l'exon 21, sont prédictives d'une sensibilité de la tumeur aux traitements inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Les mutations rares d'*EGFR* paraissent moins sensibles aux ITK (21).

Les options de traitement de première ligne pour ces cancers mutés EGFR sont désormais bien établies.

1.3. Prise en charge du CBNPC métastatique (stade IV)

1.3.1. CBNPC sans altération moléculaire

Le pronostic du cancer du poumon s'est amélioré ces dernières années atteignant jusqu'à 30 mois en 2017 chez des patients sélectionnés (22).

La chimiothérapie reste un standard dans la prise en charge thérapeutique du cancer bronchique métastatique sans altération moléculaire. Elle permet d'augmenter la durée de vie avec une réduction du risque de décès de 23%, un gain de survie à un an de 9% et une augmentation de la survie médiane de 1,5 mois par rapport aux soins de support exclusifs. Elle permet également une amélioration de la qualité de vie (23). La chimiothérapie consiste en une bithérapie associant un sel de platine à une molécule de troisième génération, pour les patients en bon état général, dont le *performans status* (PS) est de 0 ou 1, et sans comorbidité majeure. Cette bithérapie peut être suivie d'une monothérapie d'entretien moins toxique. Pour les patients âgés de plus de 70 ans ou avec un état général plus altéré (PS 2), la chimiothérapie est adaptée (23).

Le développement de nouvelles thérapies antinéoplasiques a permis d'améliorer le pronostic du cancer broncho-pulmonaire. Ainsi, le bevacizumab, anticorps ciblant le *VEGF* («vascular endothelial growth factor») avec une action anti-angiogénique a permis une amélioration de la survie globale de 2 mois (12,3 mois versus 10,3 mois) en association avec la chimiothérapie par sels de platine et paclitaxel chez les patients atteints de CBNPC avec un PS de 0 à 1 (24).

Plus récemment, l'immunothérapie a ouvert de nouvelles voies dans la stratégie thérapeutique des CBNPC de stade IV, par le biais d'anticorps monoclonaux restaurant l'immunité contre la tumeur. Le nivolumab et le pembrolizumab ciblent le PD1 (Programmed cell death 1) et l'atezolizumab cible son ligand, le PDL1 (Programmed death-ligand 1). Ils sont autorisés en France en deuxième ligne thérapeutique après échec d'une chimiothérapie (25). Le

pembrolizumab est également autorisé en première ligne chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique exprimant fortement (supérieur ou égal à 50%) le PDL1 (22). Récemment, des essais d'association immunothérapie et chimiothérapie ont montré leur supériorité par rapport à une chimiothérapie seule en termes de survie sans progression et de survie globale en première ligne thérapeutique (26).

Les analyses de sous-groupes réalisées au sein des essais cliniques sur l'immunothérapie suggèrent une réponse tumorale différente en fonction de la présence ou non d'altérations oncogéniques. L'étude ImmunoTarget retrouve un taux de réponse objective faible chez les patients avec mutation EGFR et traités par immunothérapie (12% ; taux de contrôle 33%) ; ainsi qu'une médiane de survie sans progression à 2.1 mois (27).

1.3.2 CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR

Chez les patients porteurs de CBNPC localement avancé ou métastatique avec altérations oncogéniques, il est recommandé, selon la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), de proposer un traitement de première ligne par thérapie ciblée (28-29).

En cas de mutations activatrices de l'*EGFR*, la première ligne thérapeutique considère trois options possibles : le gefitinib, l'erlotinib ou l'afatinib. Le gefitinib et l'erlotinib sont des ITK de première génération et inhibiteurs réversibles de l'EGFR. L'afatinib quant à lui, est un ITK de seconde génération et inhibiteur irréversible des quatre récepteurs HER dont l'EGFR, par formation de liaisons covalentes permanentes en se liant au domaine tyrosine kinase (30). Les ITK de l'EGFR inhibent l'activité kinase en se fixant sur le domaine intracellulaire de façon compétitive à l'ATP (31). Cette fixation empêche le récepteur d'initier la cascade de phosphorylation protéique qu'il induit normalement, notamment la voie de signalisation cellulaire passant par la PI3-K. Incapables de stimuler la voie PI3-K/AKT, les cellules meurent d'apoptose (32). Les mutations activatrices de l'*EGFR* (exon 19 et 21) favorisent la

fixation des ITK aux dépens de l'ATP, d'où une meilleure inhibition du récepteur par ces molécules.

IRESSA Pan-Asia Study (IPASS) a été la première étude à démontrer une amélioration significative des taux de réponse et de survie médiane sans progression chez les patients atteints de CBNPC avec mutation activatrice de l'*EGFR* traités par ITK de l'*EGFR* en comparaison à la chimiothérapie : 71,2% vs 47,3% et 9,5 mois vs 6,3 mois respectivement (hazard ratio (HR) = 0,48 [IC 95% : 0,34 – 0,67] (33).

Plusieurs études de phase III ultérieures ont démontré de façon constante l'efficacité clinique du gefitinib et de l'erlotinib en première ligne thérapeutique dans le CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation *EGFR* (34-38). Les options de traitement de première ligne ont ensuite été élargies avec l'approbation de l'afatinib, sur la base des résultats des deux études de phases III randomisées, LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 (39-41). Ces trois ITK sont supérieurs au traitement standard de chimiothérapie, chez ces patients, en termes de réponse tumorale, de survie sans progression et de tolérance, avec une médiane de survie globale de 24 à 30 mois et un taux de réponse de 70%.

Le dacomitinib, ITK de seconde génération est commercialisé à l'étranger mais non disponible en France.

Enfin, l'osimertinib a récemment obtenu une AMM en première ligne thérapeutique. A l'heure actuelle il n'est cependant pas utilisé en pratique courante, son prix n'ayant pas été fixé par le laboratoire dans cette indication.

Après plusieurs mois de réponse sous ITK, des progressions tumorales sont observées du fait de l'apparition de mécanismes de résistance secondaire aux ITK.

Dans 50% des cas, il s'agit de la mutation ponctuelle T790M de l'exon 20. Cette mutation réduit l'affinité de l'ITK pour le domaine intracellulaire de l'*EGFR* et restaure l'affinité de l'*EGFR* pour l'ATP. Ces patients présentent une lente progression tumorale (42).

Dans 20% des cas, il s'agit d'une amplification génique secondaire d'un autre récepteur tyrosine kinase appelé C-Met, capable d'activer les différentes voies de signalisation dont les voies RAS/RAF/MEK/MAPK et PI3K/AKT/mTOR (43).

Dans les autres cas, il peut s'agir de la restauration de la voie de signalisation PI3K/AKT par d'autres altérations moléculaires comme une amplification de HER2, une mutation de c-Met, une autre mutation secondaire de l'*EGFR*, ou bien il peut également s'agir d'une transformation histologique en carcinome bronchique à petite cellule (44-45).

En cas de progression, il est recommandé de réaliser de nouvelles biopsies liquides (sur sang périphérique, liquide pleural ou céphalo- rachidien) avec recherche de la mutation de résistance T790M dans l'exon 20. En cas d'absence de détection de la mutation T790M sur ADN tumoral circulant, des biopsies solides sur site primitif et/ou métastatique sont recommandées. La détection de cette mutation permet de proposer un traitement de seconde ligne par osimertinib, ITK de troisième génération qui constitue le standard thérapeutique dans cette indication (46).

1.4. Problématique

Plusieurs essais prospectifs ont déjà permis de montrer la supériorité des ITK de 2^{ème} et 3^{ème} génération en comparaison aux ITK de 1^{ère} génération. En particulier, dans l'essai de phase IIB LUX-Lung 7, l'afatinib a démontré une amélioration de la survie globale médiane en comparaison au gefitinib (27,9 mois vs 24,5 mois, HR = 0,74 [IC 95% : 0,57 - 0,95], p = 0,0178), bien que non significative (47). L'étude de phase III ARCHER 1050 a conclu non seulement à une amélioration significative de la survie sans progression en faveur du dacomitinib en comparaison au gefitinib, mais également à une survie globale médiane supérieure : 34,1 mois dans le groupe dacomitinib vs 26,8 mois dans le groupe gefitinib (HR = 0,76 [IC 95% : 0,58 - 0,99], p = 0,04) (48-49). Dans l'étude FLAURA, l'osimertinib a

été comparé aux ITK de première génération (erlotinib et gefitinib) en première ligne, et a également démontré une meilleure survie sans progression (50).

Au vu de ces résultats, plusieurs auteurs recommandent donc l'utilisation des ITK de 2^{ème} génération en 1^{ère} ligne chez les patients atteints de CBNPC de stade IV présentant une mutation de l'*EGFR*. Cependant, l'utilisation des ITK de 2^{ème} génération est limitée en pratique clinique par leurs effets secondaires, avec un recours fréquent à des réductions de dose de l'afatinib : 53.3% et 28% dans LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 (51). Ainsi, ils sont plus facilement prescrits à des patients jeunes, avec un bon *performans status*, et sans métastase cérébrale ; une diminution de posologie de l'afatinib pouvant avoir un impact sur le contrôle de la maladie au niveau cérébral (52).

1.5. Objectifs de notre étude

Les patients inclus dans les essais cliniques sont majoritairement des malades hyper-sélectionnés, ne représentant pas forcément la population générale en pratique quotidienne. Ainsi, l'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer la survie et la toxicité médicamenteuse des ITK de 1^{ère} et 2^{ème} génération chez des patients présentant un adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique avec mutation activatrice de l'*EGFR*, rencontrés en pratique courante.

Enfin, il existe peu de données sur l'intérêt d'une séquence faisant suivre un ITK de 3^{ème} génération après un ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération. Nous avons donc cherché à évaluer l'impact pronostique de ces 2 schémas.

2. ARTICLE ORIGINAL

Comparisons of outcomes between first and second generations EGFR-TKIs in stage IV non-small cell lung cancer harboring *EGFR* mutations.

Mauguin P¹, Seitlinger J², MD, MSc ; Guerrera F³, MD, MSc ; Tiotiu A¹, MD ; Yguel C⁴, MD ; Vignaud JM⁴, MD, PhD ; Godbert B⁵, MD ; Champy B⁶, MD ; Scheid P⁷, MD ; Chabot F¹, MD, PhD ; Beau-Faller M⁸, MD, PhD ; Renaud S⁹, MD, PhD

¹ Chest Department, Nancy University Hospital, France

² Department of thoracic surgery, Strasbourg University Hospital, France

³ Department of thoracic surgery, Turin University Hospital, Italy

⁴ Department of Pathology, Nancy University Hospital, France

⁵ Pneumology Department, Private Hospital Metz, France

⁶ Pneumology Department, Epinal Hospital Center, France

⁷ Pneumology Department, Gentilly Clinic, France

⁸ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Strasbourg University Hospital, France

⁹ Department of thoracic surgery, Nancy University Hospital, France

Acknowledgements: none to declare

Conflicts of interests: none to declare

Fundings: none to declare

Corresponding author: Pauline MAUGUIN. Chest department. Nancy University Hospital.

Rue du Morvan 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France. E-mail :pauline.mauguin@gmail.com.

Key words: Non-small-cell lung cancer, Epidermal growth factor receptor, Tyrosine kinase inhibitor, afatinib, erlotinib, gefitinib

2.1. Abstract

Introduction: The aim of this study was to compare survival and tolerance between first and second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs), in unselected *EGFR*-mutated patients encountered in daily practice.

Materials and methods: In this multicenter retrospective study, data from all patients with *EGFR*-mutated stage IV NSCLC treated by TKIs (first or second generation), between 2010 and 2018, were retrospectively reviewed. Patients were assigned to two groups: first-generation TKIs (erlotinib and gefitinib) or second-generation TKIs (afatinib). Predictors of survival were assessed using log rank and Cox proportional hazard models.

Results: Our population consisted in 268 patients. Two hundred and twenty-one (82.5%) patients were treated by 1st generation TKIs whereas forty-seven (17.5%) by afatinib (2nd generation). Patients in the second-generation group had significantly poorer performance status (21.3% with ECOG PS \geq 2 vs 13.6%), more advanced disease (80.9% with \geq M1b stage vs 63.3%) and more uncommon *EGFR* mutations (25.5% vs 5.5%). Although no significant difference was noted between the two groups for median OS ($p = 0.46$), median OS was the lowest for afatinib (14 months: 95% CI: 11.98 – 16.02). Erlotinib (24 months: 95% CI: 22.14 – 25.86), was associated to significant better median overall survival (OS) than gefitinib (21 months: 95% CI: 17.74 – 24.26), $p = 0.03$. There were significantly more adverse effects in the 2nd generation TKIs group compared to the first generation TKIs group: skin toxicity (68.1% vs 41.6%, $p = 0.001$) and digestive toxicity (61.7% vs 34.8%, $p < 0.0001$).

Conclusion: Second-generation TKIs seem to jeopardize outcomes in fragile patients.

2.2. Background

With nearly 1.8 million deaths annually, lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide in both genders (1). Outcomes remain poor with a 5-year survival rate only reaching 15% (2).

In the 2000's, a better understanding of epidermal growth factor receptor (EGFR) led to the discovery of *EGFR* mutations in NSCLC, and to the advent of EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), a major breakthrough in NSCLC management.

The clinical efficacy of EGFR-TKIs in first-line treatment in NSCLC with *EGFR* mutations has been proven in many large randomized controlled trials and meta-analyses (3-11).

Many TKIs have been approved for clinical use : gefitinib and erlotinib, first-generation EGFR-TKIs and reversible inhibitors, afatinib, a second-generation EGFR-TKI and irreversible ErbB-family blocker, and osimertinib, a third generation TKI used in second line to this day and recently approved in first line of treatment (12).

Several prospective studies have already shown the superiority of second and third generation TKIs compared to first-generation TKIs (13-16).

In light of these results, several authors therefore recommend the use of second generation TKIs as the first line of treatment in stage IV NSCLC with *EGFR* mutations. However, the use of second generation TKIs is limited in clinical practice by their side effects. Thus, they are more easily prescribed to young patients, with good performance status, and without brain metastases.

However, patients in these clinical trials are hyper-selected, and do not represent the general population encountered in daily practice. Thus, the objective of this study was to assess survival and drug toxicity in *EGFR* mutated patients, encountered in daily practice, receiving first or second generation TKI.

2.3. Materials and methods

This study was approved by the Ethical Committee of the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons.

2.3.1 Patients

Between 2010 and 2018, data from all stage IV adenocarcinoma NSCLC patients harboring *EGFR* mutations, aged over 18, and receiving first or second generation TKIs were reviewed from the following French hospitals: Nancy Regional University Hospital, Epinal Hospital, Metz private Hospital, Gentilly private Hospital, Strasbourg University Hospital.

Before initiation of TKI therapy, all patients underwent complete tumor staging including fiber-optic bronchoscopy, chest and abdomen computed tomography (CT) scan, brain CT-scan or magnetic resonance imaging (MRI) and if required, ¹⁸F-FDG-positron emission tomography (¹⁸F-PET)-scan. All patients were finally staged according to the 8th edition of lung TNM classification (17).

Pathological evidences of NSCLC adenocarcinoma were obtained in each departments of pathology by expert pathologists. Tissues analyses were performed from primary lesion biopsies or from metastases obtained by endobronchial biopsies, endobronchial ultrasound (EBUS) fine needle aspiration, CT-guided biopsies, or surgical specimen.

EGFR mutations sequencing was performed in regional reference centers for molecular biology (i.e. Strasbourg and Nancy). All specimens were routinely checked for mutations on exons 18 to 21, as previously described (18).

All treatment decisions were discussed with a multidisciplinary board including a certified thoracic oncologist. However, generation of TKIs-EGFR were prescribed according to physician's habits. Patients of this cohort received at least 3 months of first-generation (gefitinib or erlotinib) or second-generation (afatinib) TKIs, as first line of treatment for all

but 18 patients (7%), who previously received cytotoxic chemotherapy as first line of treatment.

EGFR-TKIs were administered according to INCa guidelines: gefitinib 250mg, erlotinib 150mg, or afatinib 40mg, once a day orally, until disease progressed, or until adverse effects became intolerable.

In those who progressed under first or second-generation TKI therapy, osimertinib, a third-generation TKI, was administered when exon 20 T790M mutation was found. In case of brain metastases, patients who underwent brain radiation therapy were not excluded from this study.

2.3.2 Study design

Patients were assigned to two groups: first-generation, or second-generation TKI. Patients who received afatinib after progression on gefitinib or erlotinib were analyzed in first generation group.

The following data were collected for each patient : gender, age at diagnosis, smoking status (non-smokers if <100 cigarettes in their lifetime, smokers if > 100 cigarettes, former smokers when quit smoking for >1 year), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, type of *EGFR* mutation, initial cancer localization, metastatic sites (pulmonary, pleural, central nervous system (CNS), bone, liver, adrenal gland, other), number of previous lines of chemotherapy, type of TKI administered (gefitinib, erlotinib, or afatinib), treatment tolerance, and duration of response.

Treatment efficiency was evaluated after 3 months of treatment and then repeated every 8 to 12 weeks by clinical examination and imaging (brain, chest, abdomen and pelvis CT scan). Progression was defined according to revised Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1) (19).

Overall survival (OS) was defined as the time-period between the first day of TKI treatment and the date of death from any cause. Patients still alive or lost at the time of the last follow-up were censored. Progression-free survival was defined as the time elapsed between the first day of TKI treatment and the date of disease progression or death. Adverse effects related to TKIs were reported and classified according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

2.3.3 Statistical Analysis

Variables were described using position and dispersion statistics as the mean, median and standard deviation values and as percentages for qualitative variables. Comparisons among groups were performed using chi-square tests or Fisher's non-parametric test for proportions, depending on theoretical effectiveness. To check for a Gaussian distribution, the Shapiro test for normality was used. ANOVA tests or non-parametric Kruskal-Wallis tests were used to compare numerical data. The association of each factor with survival was modeled by first using Kaplan-Meier graphs and then associated univariate Cox proportional hazard models. P values were estimated by likelihood type III tests in models. Coefficients were also used to estimate hazard ratios within 95% confidence intervals.

Those variables for which univariate P values were less than 0.20 were then analyzed using a multivariate Cox regression. A backward stepwise variable selection was performed to avoid redundant information. The results are presented as hazard ratios fitted from the multivariate final model.

All statistical tests were two-tailed and P values of <0.05 were considered significant. All analyses were performed using IBM SPSS v25 (Chicago, Illinois, USA).

2.4. Results

2.4.1 Clinical and molecular characteristics

According to selection criteria, the population consisted in 268 patients. The median age at time of lung cancer diagnosis was 68.4 years old (IQR: 7.32). The population was mainly composed by females (83.2%) and non-smokers (64.2%). Molecular analysis revealed a majority of *EGFR* exon 19 deletions (59%). Forty-seven patients (17.5%) were offered afatinib as first line EGFR-TKI, meanwhile 221 (82.5%) patients were offered erlotinib or gefitinib, respectively 109 and 112.

Data are sampled in table 1.

2.4.2 Overall survival

The median overall survival (mOS) of the whole population was 23 months [95% CI: 20.95 - 25.05], with corresponding 5-year OS of 17%.

In univariate analysis, mOS was significantly impacted by the type of *EGFR* mutation : it only reached 4 months in case of exon 18 mutations, increasing to 24 months for both exon 19 [95% CI: 20.3 - 27.7] and exon 21 [95% CI: 22.58 - 25.42], and decreasing to 12 months [95% CI: 5.9 - 18.1] for other mutations ($p = 0.01$).

Furthermore, mOS was also significantly influenced by the type of EGFR TKI. Although no significant differences were observed when first EGFR TKI were pooled ($p = 0.46$) (Figure 1a), when analyzed separately median OS was 24 months [95% CI: 22.14 - 25.86] for erlotinib, 21 months [95% CI: 17.74 - 24.26] for gefitinib and 14 months [95% CI: 11.98 - 16.02] for afatinib ($p = 0.03$) (Figure 1b). Even though median OS was lower for afatinib, it did not reach significance when compared to gefitinib ($p = 0.09$) or erlotinib ($p = 0.74$). However, median OS was significantly better for erlotinib compared to gefitinib ($p = 0.01$).

When analyzed according to the mutational status, erlotinib seems to be more effective in the improvement of OS when the mutations are present in exon 19 compared to exon 21 (median OS: 36 months [95% CI: 21.99 - 50] vs 23 months [95% CI: 21.85 - 24.15], $p = 0.08$), as well as gefitinib in exon 19 compared to exon 21 (median OS: 24 months [95% CI: 18.69 - 29.31] vs 21 months [95% CI: 16.2 - 25.8], $p = 0.06$) even though these results are not statistically significant.

Because the sample sizes were too small for exon 18, and for other EGFR mutations, and afatinib (6 patients in the exon 21 subgroup), no further statistical analyses were performed. Finally, osimertinib significantly improved the OS (31 months [95% CI: 24.41- 37.59] vs 21 months [95% CI: 18.69 - 23.32], $p < 0.0001$) (Figure 1c), more particularly when used after a first generation TKI (32 months [95% CI: 8.8 - 45.19] vs 14 months [95% CI: 12.76 - 15.24], $p = 0.04$) after second generation.

In multivariate analysis, the type of EGFR TKI used was still an independent prognostic factor with a deleterious effect found for afatinib compared to first generation TKIs (HR = 3.766 [95% CI: 1.967 - 7.211], $p < 0.0001$). The impact of the use of osimertinib is also noticeable ($p < 0.0001$).

Data are disclosed in table 2.

2.4.3 Progression free survival

The median PFS of the whole population was 10 months [95% CI: 9.13 - 10.87] with corresponding 12-months and 24-months PFS of 40% and 9% respectively. In univariate analysis, PFS was significantly impacted by the type of EGFR mutation : 2 months in case of exon 18 mutation, increasing to 11 months [95% CI: 9.85 - 12.15] for exon 19, and 9 months [95% CI: 6.8 - 11.2] for exon 21, and decreasing to 5 months [95% CI: 2.92 - 7.08] for other mutations ($p < 0.0001$). Although PFS was worst for the 2nd generation TKI (Figure 2a), including when compared to erlotinib and gefitinib (Figure 2b), the differences did not reach

significance ($p = 0.9$ and $p = 0.66$, respectively). In line with these results, there was no significant differences in median PFS between afatinib and gefitinib ($p = 0.84$), afatinib and erlotinib ($p = 0.42$), and gefitinib and erlotinib ($p = 0.22$). When analyzed according to the mutational status, erlotinib significantly improved PFS in exon 19 compared to exon 21 (12 months [95% CI: 10.3 - 13.7] vs 9 months [95% CI: 3.4 - 14.6], $p = 0.04$). Because the sample sizes were too small for exon 18, other EGFR mutations, and afatinib (3 patients in the exon 21 subgroup), no further statistical analyses were performed. Finally, osimertinib significantly improved PFS (13 months [95% CI: 11.13 - 14.87] vs 9 months [95% CI: 7.81 - 10.19], $p = 0.04$) (Figure 2c), more particularly when used after a first generation TKI (13 months [95% CI: 11.31 - 14.69] vs 7 months [95% CI: 5.76 - 8.24], $p = 0.04$).

Data are disclosed in table 3.

2.4.4 Adverse events

There were significantly more side effects in the second-generation TKIs group compared to the first-generation TKIs group.

The main side effects were diarrhea and skin toxicity included rash and paronychia. A total of 32 patients (68.1%) in the second-generation group had skin toxicity, of which 8.5% grade 3 vs 92 patients (41.6%) in the first-generation group, $p = 0.001$.

Digestive toxicity occurred in 29 patients (61.7%) in the second group vs 77 (34.8%) in the first group, $p < 0.0001$.

2.5. Discussion

The superiority of second-generation TKIs compared to first-generation TKIs has been highlighted in many clinical trials. LUX-Lung 7, a phase IIb clinical trial on 297 patients with advanced (stage IIIB and IV) *EGFR*-mutated NSCLC, found significantly higher PFS with afatinib compared to gefitinib (HR = 0.74 [95% CI: 0.57 - 0.95], p = 0.0178), a better tumor response (70% vs 56%) and a higher time-to-treatment failure (13.7 months vs 11.5 months, HR = 0.73 [CI 95%: 0.58 - 0.92], p = 0.007) (20). However, there was no significant difference in OS (27.9 months for afatinib, vs 24.5 months for gefitinib, HR = 0.86 [95% CI: 0.66 - 1.12], p = 0.258) (13). Another phase 3 study on 452 patients with advanced *EGFR*-mutated NSCLC (ARCHER 1050) compared dacomitinib (another second-generation TKI) to gefitinib as first line TKI treatment, and concluded that dacomitinib significantly improved PFS (14.7 months versus 9.2 months, HR = 0.59 [95% CI: 0.47 - 0.74], p < 0.0001), but also significantly improved OS (34.1 months versus 26.8 months, HR = 0.76 [95% CI: 0.582 - 0.993], p = 0.044) (14-15). Very recently, Lau et al, in a retrospective cohort study of 484 patients with advanced *EGFR*-mutated NSCLC, found that second-generation TKIs significantly improved OS, with a median OS of 39.0 versus 25.0 months (HR = 0.69 [95% CI: 0.47 - 1.0], p = 0.05). However, the studied population was heterogeneous: patients receiving second-generation TKIs were younger, had less CNS metastases, and presented more *EGFR* exon 19 deletions. Their subgroup analyses however revealed that second-generation TKI only significantly improved OS in patients bearing exon 19 deletions. Furthermore, 97% of patients in the first-generation TKI group were treated with gefitinib, and only 3% received erlotinib limiting its impact in the analysis (21). Our cohort seems more representative of daily practice, since half of the patients were treated with erlotinib.

Our results do not concur with current literature. Although we found no difference in PFS between first and second-generation TKIs, the use of afatinib was associated with lower OS than those published in the literature and was a poor predictor of OS in multivariate analysis (HR = 3.766 [95% CI: 1.967 - 7.211], $p < 0.0001$). This worse OS may be explained by the number of negative prognostic factors in the afatinib group, significantly higher than in the first-generation TKI group : not only did the patients present higher PS scores (more patients with a PS score ≥ 2), more advanced disease, with extra thoracic metastases, especially brain metastases, but more importantly, the number of *EGFR* mutations that do not respond well to TKI treatment was significantly higher than in the other group (25.5% versus 5.5%, $p < 0.0001$).

It is now admitted that the type of *EGFR* mutation is a predictive factor of treatment response, with better outcomes in frequent mutations such as exon 19 deletions or L858R point mutations in exon 21 (22). In contrast, Watanabe et al. showed that rare mutations were associated with poorer outcome : median OS was only 11.9 months, versus 29.3 months for frequent mutations when treated with gefitinib (23). Hence, Brindel et al. encourage the use of chemotherapy rather than TKIs in case of uncommon mutations (excepted T790M and exon 20 insertion), with an OS of 27.7 months versus 16.9 months under TKI therapy (24).

The low proportion of patients in the second-generation group can be explained by a later approval of afatinib (in February 2014) compared to gefitinib and erlotinib and an absence of availability of dacomitinib in France.

In our study, there were more adverse effects in the afatinib group, as observed in the current literature (25-26). The most common adverse events associated with the use of TKIs are diarrhea, rash/ acne, stomatitis, and nail effects (27). Second-generation TKIs are stronger *EGFR* inhibitors than first-generation TKIs, through irreversible inhibition of all four HER

receptors including EGFR, which also leads to greater toxicity : in LUX Lung 7, severe adverse effects due to TKI treatment (grades 3-4) were more frequent in the afatinib group, with more diarrhea, skin rash, and fatigue (13). Similarly, Lau and al found that 40% of patients in the afatinib group had to stop or reduce doses, due to treatment toxicity (21).

There are a few limits to our study, that must be taken into account when analyzing the results. First, as a retrospective cohort study, there was some missing data, particularly concerning tumor response. Furthermore, our sample size was small, with less than 50 patients in the afatinib group, preventing us from undertaking further statistical analyses according to the type of *EGFR* mutations. However, our study is strengthened by multi-center recruitment, and by the inclusion of unselected patients, making it representative of daily practice.

In conclusion, this multi-center retrospective study of patients encountered in clinical practice reveals that second-generation TKIs may jeopardize outcomes in fragile patients. We hereby confirm that second generation TKI should probably be prescribed to patients with good performance status, and without brain metastases. However, our results must be interpreted with caution in light of the above-mentioned limitations, particularly the high proportion of patients with uncommon *EGFR* mutations in the second-generation group.

2.6. References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* avr 2008;58(2):71-96.
3. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2011;29(21):2866-74.
4. 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.* 3 sept 2009;361(10):947-57.
5. 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.* févr 2010;11(2):121-8.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 24 juin 2010;362(25):2380-8.
7. 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.* août 2011;12(8):735-42.

8. 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.* mars 2012;13(3):239-46.
9. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2013;31(27):3327-34.
10. 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.* févr 2014;15(2):213-22.
11. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* févr 2015;16(2):141-51.
12. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;376(7):629-40.
13. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2017;28(2):270-7.
14. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-66.

15. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2018;36(22):2244-50.
16. 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*. 11 2018;378(2):113-25.
17. Chassagnon G, Bennani S, Revel M-P. [New TNM classification of non-small cell lung cancer]. *Rev Pneumol Clin*. févr 2017;73(1):34-9.
18. Renaud S, Falcoz P-E, Schaëffer M, Guenot D, Romain B, Olland A, et al. Prognostic value of the KRAS G12V mutation in 841 surgically resected Caucasian lung adenocarcinoma cases. *Br J Cancer*. 20 oct 2015;113(8):1206-15.
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. janv 2009;45(2):228-47.
20. Park K, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):577-89.
21. Lau SC, Chooback N, Ho C, Melosky B. Outcome Differences Between First- and Second-generation EGFR Inhibitors in Advanced EGFR Mutated NSCLC in a Large Population-based Cohort. *Clin Lung Cancer*. 11 mai 2019;
22. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2129-39.

23. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2014;9(2):189-94.
24. Brindel A et al. Uncommon EGFR mutations in lung adenocarcinomas : clinical features and response to tyrosine kinase inhibitors. ESMO 2018, #BA60.
25. Yang JC-H, Sequist LV, Zhou C, Schuler M, Geater SL, Mok T, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(11):2103-10.
26. Ke E-E, Wu Y-L. Afatinib in the first-line treatment of epidermal-growth-factor-receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: a review of the clinical evidence. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(3):256-64.
27. Califano R, Tariq N, Compton S, Fitzgerald DA, Harwood CA, Lal R, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs*. août 2015;75(12):1335-48.

2.7 Tables

Table 1: Main clinical and molecular characteristics of the population

	1 st generation TKI	2nd Generation TKI	p
n	221	47	
Median age	68.4 (IQR: 8.28)	68.43 (IQR: 6.54)	0.89
EGFR exon 18	3 (1.5%)	3 (6.4%)	<0.0001
EGFR exon 19	129 (58.3%)	29 (61.7%)	
EGFR exon 21	80 (36.2%)	6 (12.8%)	
EGFR other mutations	9 (4%)	9 (19.1%)	
Gender			
Male	39 (17.6%)	6 (12.8%)	0.42
Female	182 (82.4%)	41 (87.2%)	
WHO performance status			
0	55 (24.9%)	20 (42.5%)	0.004
1	136 (61.5%)	17 (36.2%)	
2	27 (12.2%)	7 (14.9%)	
3	3 (1.4%)	3 (6.4%)	
Smoking habit			
Non-smoker	146 (66.1%)	26 (55.3%)	0.04
Former smoker	36 (16.3%)	15 (31.9%)	
Active smoker	39 (17.6%)	6 (12.8%)	
EGFR TKI			
Erlotinib	109	0	----
Gefitinib	112	0	
afatinib	0	47	
M stadification*			
1a	81 (36.7%)	9 (19.1%)	0.004
1b or 1c	140 (63.3%)	38 (80.9%)	
Number of metastasis			
1	83 (37.6%)	11 (23.4%)	0.08
2-3	114 (51.6%)	33 (70.2%)	

≥3	24 (10.8%)	3 (6.4%)	
Brain RT			
Yes	182 (82.4%)	35 (74.5%)	0.21
No	39 (17.6%)	12 (25.5%)	
Grade skin toxicity			
0	129 (58.4%)	15 (31.9%)	
1	68 (30.8%)	17 (36.2%)	0.001
2	18 (8.1%)	11 (23.4%)	
3	6 (2.7%)	4 (8.5%)	
Grade digestive toxicity			
0	144 (65.2%)	18 (38.3%)	
1	52 (23.5%)	6 (12.8%)	
2	9 (4.1%)	13 (27.6%)	<0.0001
3	0	10 (21.3%)	
4	16 (7.2%)	0	
Osimertinib at progression			
Yes	61 (27.6%)	15 (31.9%)	0.52
No	160 (72.4%)	32 (68.1%)	

WHO: World Health Organization, TKI: tyrosine kinase inhibitors, * M (metastasis)

stadification was performed according to 8th TNM. RT: Radiation Therapy

Table 2: Uni- and multivariate analysis on overall survival

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Median OS (95% CI)	p	Hazard Ratio (95% CI)	P
Age ≤ 64.8 years old	24 (21.09 – 26.91)	0.23	----	
Age > 64.8 years old	22 (18.56 – 25.44)			----
				0.003
EGFR exon 18	4	0.01	1	
EGFR exon 19	24 (20.3 – 27.7)		0.241 (0.110- 0.528)	<0.0001
EGFR exon 21	24 (22.58 – 25.42)		0.243 (0.112 – 0.526)	<0.0001
EGFR other mutations	12 (5.9 – 18.1)		0.125 (0.131 – 0.496)	0.003
Gender				
Male	18 (16.96 – 19.04)	0.5	----	----
Female	24 (22.35 – 25.66)			
WHO performance status				
0	21 (18.27 – 23.73)			
1	25 (22.19 – 27.81)	<0.0001	----	0.17
2	11 (7.2 – 14.8)			
3	4			
Smoking habit				0.02
Non-smoker	21 (14.16 – 27.84)		1	
Former smoker	24 (20.81 – 27.19)	0.01	1.418 (0.856 – 2.352)	0.18
Active smoker	24 (19.97 – 28.03)		2.844 (1.508 – 5.364)	0.001
EGFR TKI				<0.0001
Erlotinib	24 (22.14 – 25.86)	0.03	1	
Gefitinib	21 (17.74 – 24.26)		1.542 (0.905 – 2.628)	0.11
Afatinib	14 (11.98 – 16.02)		3.766 (1.967 – 7.211)	<0.0001
EGFR TKI				----
1 st generation	23 (21.30 – 24.7)	0.46	----	
2 nd generation	14 (11.98 – 16.02)			

M stadification*				
1a	21 (18.7 – 23.66)	0.09	----	0.35
1b or 1c	19.8 (17.65 – 22.26)			
Number of metastasis				
1	32 (27.34 – 36.67)		0.243 (0.126 – 0.469)	<0.0001
2-3	21 (18 – 23.99)	<0.0001	0.522 (0.288 – 0.944)	0.03
≥3	12 (10.31 – 13.69)		1	
Brain RT				
Yes	21 (14.14 – 27.86)	0.02	1.918 (1.164 – 3.16)	0.01
No	24 (22.15 – 25.85)		1	
Osimertinib				
Yes	31 (24.41 – 37.59)	<0.0001	1	
No	21 (18.69 – 23.32)		1.747 (1.195 – 2.555)	0.004
Osimertinib				
After 1 st generation TKI	32 (18.8 – 45.19)	0.04		
After 2 nd generation TKI	14 (12.76 – 15.24)		----	----

WHO: World Health Organization, TKI: tyrosine kinase inhibitors, * M (metastasis) stadification was performed according to 8th TNM. RT: Radiation Therapy. Bold values were used to highlight significant values

Table 3: Uni- and multivariate analysis on progression free survival

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Median OS (95% CI)	p	Hazard Ratio (95% CI)	P
Age ≤ 64.8 years old	10 (8.43 – 11.57)	0.22	----	----
Age > 64.8 years old	10 (8.76 – 11.24)			
				<0.0001
EGFR exon 18	2	<0.0001	8.075 (2.56 – 25.473)	<0.0001
EGFR exon 19	11 (9.85 – 12.15)		0.307 (0.160- 0.591)	<0.0001
EGFR exon 21	9 (6.8 – 11.2)		0.493 (0.247 – 0.986)	<0.0001
EGFR other mutations	5 (2.92 – 7.08)		1	0.04
Gender				
Male	9 (7.25 – 10.75)	0.003	----	0.39
Female	10 (8.81 – 11.19)			
WHO performance status				
0	10 (7.62 – 12.38)		0.044 (0.016 – 0.116)	<0.0001
1	10 (9.01 – 10.99)		0.05 (0.019 – 0.137)	<0.0001
2	7 (5.61 – 8.39)	<0.0001	0.123 (0.045 – 0.328)	<0.0001
3	1		1	
Smoking habit				
Non-smoker	12 (10.34 – 13.66)		0.511 (0.338 – 0.773)	0.001
Former smoker	10 (8.45 – 11.55)	<0.0001	1.032 (0.643 – 1.657)	0.89
Active smoker	6 (3.67 – 8.33)		1	
EGFR TKI				
Erlotinib	11 (10.05 – 11.95)			
Gefitinib	10 (7.71 – 12.29)	0.66	----	----
afatinib	6 (4.95 – 7.05)			
EGFR TKI				
1 st generation	10 (9.04 – 10.96)	0.9	----	----
2 nd generation	6 (4.95 – 7.05)			

M stadification*				
1a	13 (11.12 – 14.8)	0.02	----	0.81
1b or 1c	9 (7.72 – 10.28)			
Number of metastasis				0.002
1	13 (11.16 – 14.84)		0.333 (0.178 – 0.624)	0.001
2-3	9 (7.55 – 10.45)	0.001	0.416 (0.237 – 0.731)	0.002
≥3	9 (5.63 – 12.37)		1	
Brain RT				
Yes	7 (4.74 – 9.26)	0.09	1.790 (1.194 – 2.685)	0.005
No	10 (9.06 – 10.94)		1	
Osimertinib				
Yes	13 (11.13 – 14.87)	0.04	----	
No	9 (7.81 – 10.19)			0.09
Osimertinib				
After 1 st generation TKI	13 (11.31 – 14.69)	0.04		
After 2 nd generation TKI	7 (5.76 – 8.24)		----	----

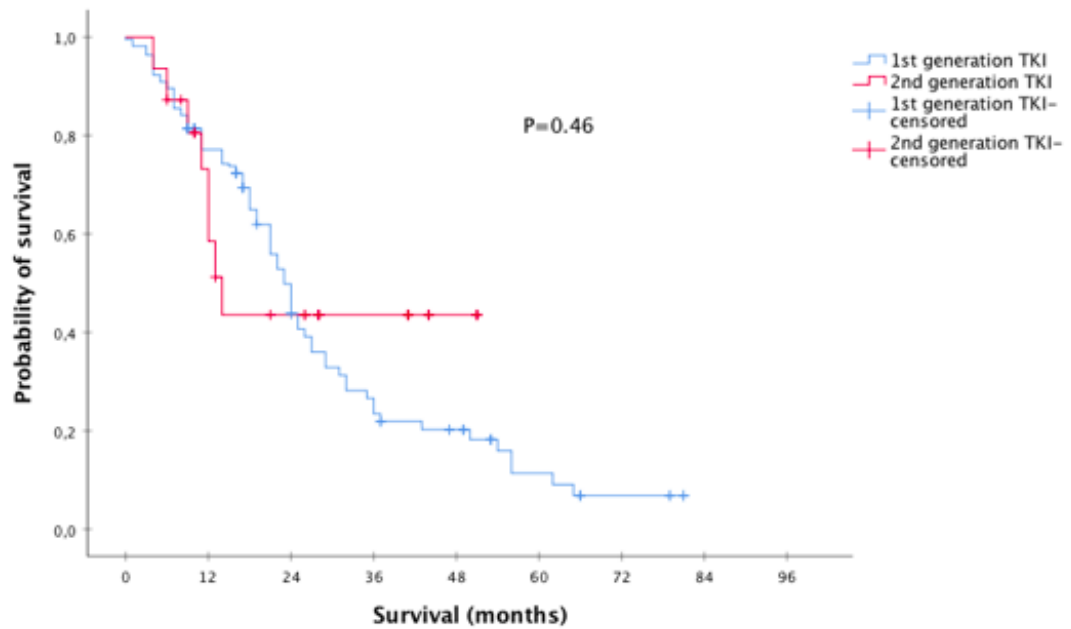
WHO: World Health Organization, TKI: tyrosine kinase inhibitors, * M (metastasis) stadification was performed according to 8th TNM. RT: Radiation Therapy? Bold values were used to highlight significant values

2.8. Figures

Figure 1: Schematic representation of Kaplan-Meier overall survival according to

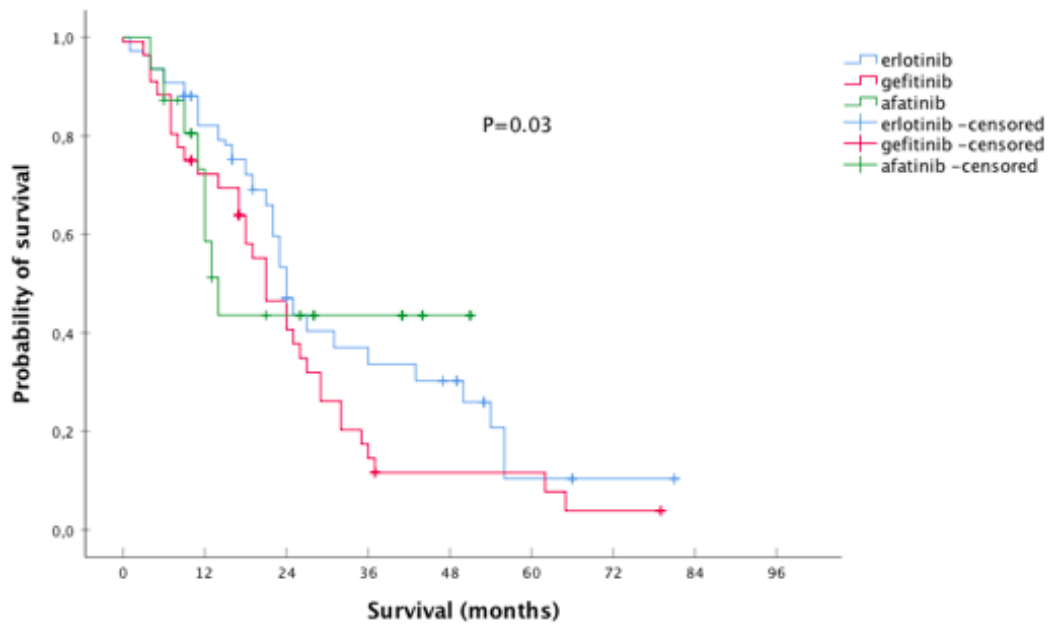
- the use of 1st or 2nd generation TKI
- the use of erlotinib, gefitinib or afatinib
- the use of osimertinib or not

1-a)



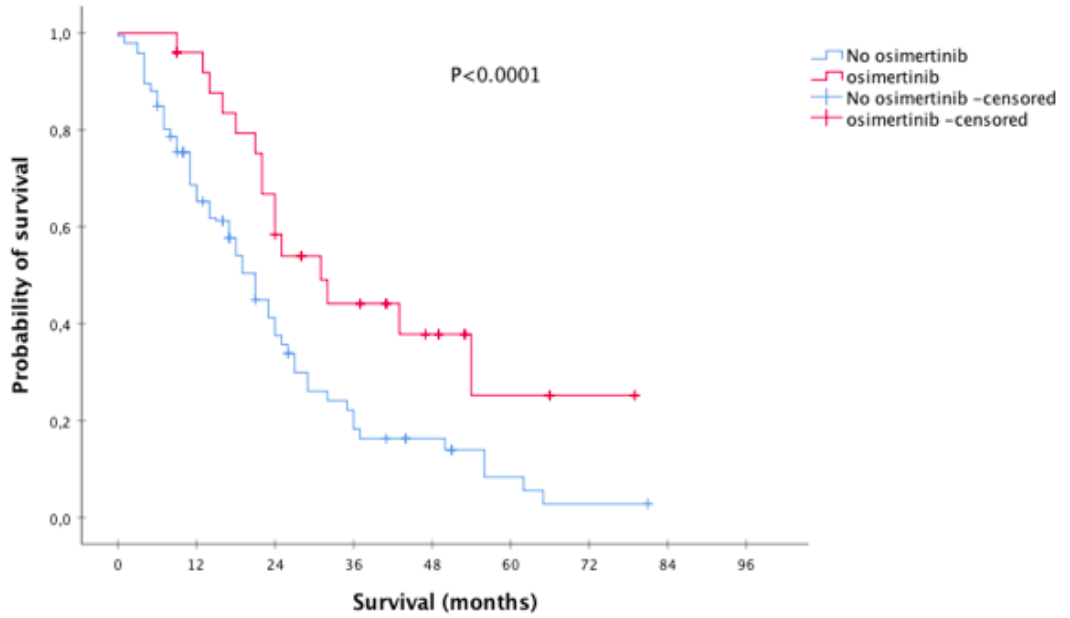
1st generation TKI	221	161	84	45	33	15	6	0	0
2 nd generation TKI	47	24	16	10	3	0	0	0	0

1-b)



<u>erlotinib</u>	109	83	42	30	24	6	3	0	0
<u>gefitinib</u>	112	78	42	15	9	9	3	0	0
<u>afatinib</u>	47	24	16	10	3	0	0	0	0

1-c)

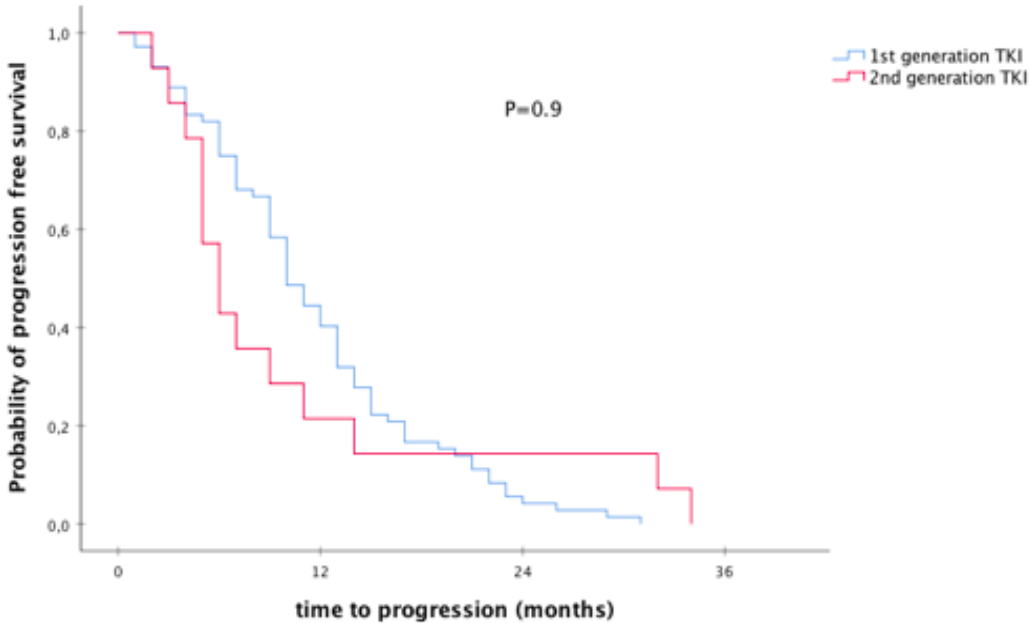


<u>No osimertinib</u>	192	115	61	28	21	9	3	0	0
<u>Osimertinib</u>	75	69	39	27	15	6	3	0	0

Figure 2: Schematic representation of Kaplan-Meier progression-free survival according to

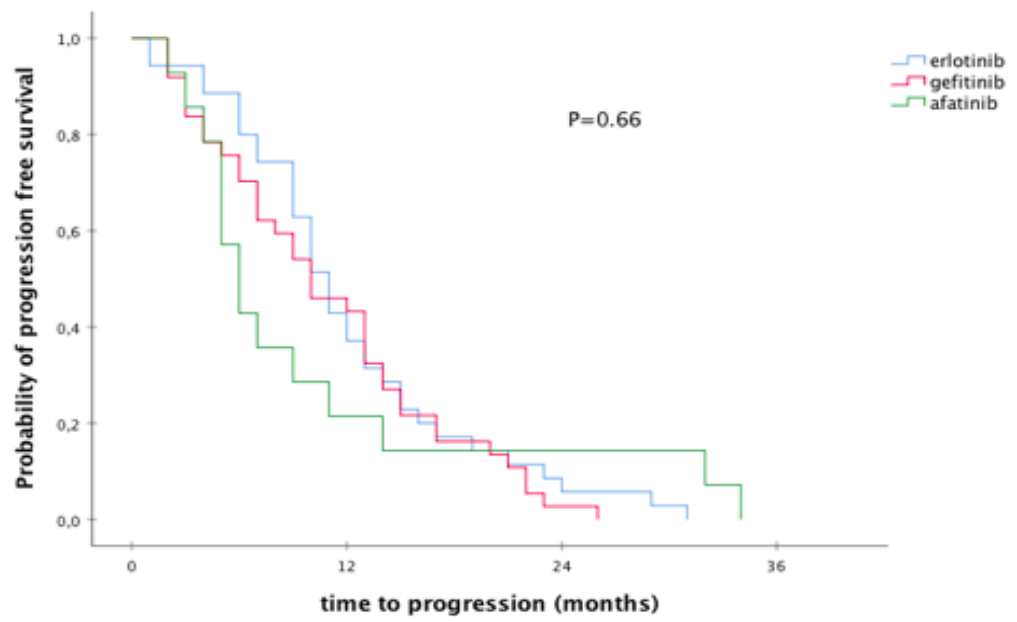
- a) the use of 1st or 2nd generation TKI
- b) the use of erlotinib, gefitinib or afatinib
- c) the use of osimertinib or not

2-a)



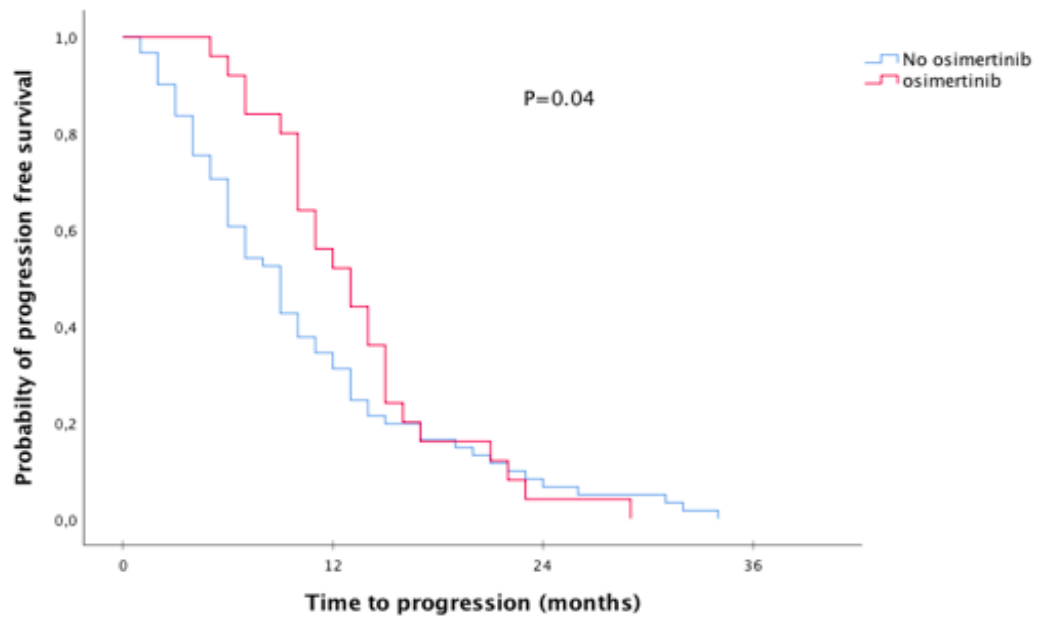
1st generation TKI	216	87	9	0
2 nd generation TKI	42	9	6	0

2-b)



<u>erlotinib</u>	105	39	6	0
<u>gefitinib</u>	111	48	3	0
<u>afatinib</u>	42	9	6	0

2-c)



No osimertinib	183	57	12	0
Osimertinib	75	39	3	0

3. CONCLUSION

En conclusion, nous avons confirmé dans cette étude rétrospective multicentrique basée sur des patients non sélectionnés rencontrés en pratique quotidienne que le type de traitement est un facteur pronostique indépendant et que les ITK de seconde génération ne devraient très vraisemblablement pas être prescrits aux patients fragiles. Ils semblent grever négativement leur pronostic et pourraient donc, être réservés aux patients en bon état général, avec une maladie moins avancée au diagnostic.

Nos résultats ne sont pas concordants avec les données de la littérature actuelle. En effet, bien que nous n'ayons pas observé d'impact sur la survie sans progression de la génération d'ITK utilisée, la survie globale sous afatinib était inférieure à celle observée dans les précédentes études, avec une survie globale chez les patients ayant bénéficié d'un ITK de seconde génération significativement plus mauvaise en analyse multivariée (HR = 3,766 [IC 95% : 1.967 - 7.211], $p < 0.0001$). La principale hypothèse pour expliquer cette discordance est une accumulation de facteurs de mauvais pronostics chez les patients ayant bénéficié d'un traitement par afatinib. Ainsi, les patients du groupe ITK de 2nde génération, en comparaison aux patients ayant bénéficiés d'un ITK de 1^{ère} génération, présentaient significativement plus de facteurs susceptibles d'impacter négativement la survie globale. En effet, ils présentaient un état général plus altéré (plus de patients avec un PS ≥ 2), davantage de mutations rares comme les mutations de l'exon 18 (G719X), les insertions/duplications de l'exon 20, les mutations L861Q de l'exon 21 et autres mutations complexes connues pour moins bien répondre aux ITK et, des tumeurs plus avancées au diagnostic avec un nombre de sites métastatiques plus élevé.

A notre connaissance, cette étude est la première étude réalisée sur des patients non sélectionnés rencontrés en pratique clinique courante avec une population homogène et une très faible proportion de malades ayant bénéficié d'une chimiothérapie en première ligne.

Cependant, nos résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, notre étude présente certaines limites qu'il faut bien évidemment prendre en compte. En premier lieu, du fait du caractère rétrospectif il en découle un faible niveau de preuve. Aussi, l'absence d'exactitude des données archivées peut entraîner des biais de sélection et d'information. De plus, l'étude était basée sur des échantillons faibles avec moins de 50 patients ayant bénéficié d'un traitement par afatinib et certaines données, telle que la réponse au traitement, n'ont pu être évaluées.

L'essai international multicentrique de phase III, FLAURA, a révélé que l'osimertinib, ITK de 3^{ème} génération, actif à la fois sur les mutations *EGFR* communes (délétion de l'exon 19 et mutation L858R de l'exon 21), et sur les mutations de résistance T790M de l'exon 20 a montré une amélioration significative de la survie sans progression dans le bras osimertinib (18,9 mois vs 10,2 mois, HR = 0,46 [IC 95% : 0,37 - 0,57], p <0.001) avec une fréquence d'effets indésirables moindre (32% vs 41%) et une réponse notable à l'étage cérébral en comparaison aux ITK de 1^{ère} génération (erlotinib et gefitinib). Du fait de ces résultats, l'osimertinib a obtenu l'AMM en traitement de première ligne des CBNPC de stade IV et mutés *EGFR*. L'analyse de la survie globale n'est pas mature et son amélioration reste à confirmer dans le futur afin de définir l'osimertinib comme nouveau standard thérapeutique de première ligne dans les CBNPC mutés *EGFR*. Une communication à ce sujet est attendue prochainement.

A ce jour, les ITK de 1^{ère} et 2^{nde} génération restent prescrits en première intention dans cette indication et la séquence thérapeutique optimale devra être confirmée.

Pour conclure, notre étude n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'afatinib comparativement aux ITK de première génération (erlotinib et gefitinib) en terme de survie chez les patients présentant un état général altéré et une maladie avancée et, ne devraient probablement être prescrits qu'aux patients en bon état général.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution, compte tenu des limites de notre travail.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H, Baas P, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 2015;51(9):1144-63.
3. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth.* mars 2001;31(2-3):139-48.
4. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res.* 28 sept 2006;608(2):157-62.
5. Praud D, Rota M, Rehm J, Shield K, Zatoński W, Hashibe M, et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. *Int J Cancer.* 15 mars 2016;138(6):1380-7.
6. Hwang S-J, Cheng LS-C, Lozano G, Amos CI, Gu X, Strong LC. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: association between an inherited cancer predisposition, cigarette smoking, and cancer risk. *Hum Genet.* août 2003;113(3):238-43.
7. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 2012;48(9):1299-311.
8. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* mai 2008;83(5):584-94.

9. Sheng M, Wang F, Zhao Y, Li S, Wang X, Shou T, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations after tyrosine kinase inhibitors treatment: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2016;72(1):1-11.
10. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 24 2018;553(7689):446-54.
11. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* sept 2015;10(9):1243-60.
12. Holbro T, Civenni G, Hynes NE. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp Cell Res.* 10 mars 2003;284(1):99-110.
13. Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell.* 20 sept 2002;110(6):669-72.
14. Sergina NV, Moasser MM. The HER family and cancer: emerging molecular mechanisms and therapeutic targets. *Trends Mol Med.* déc 2007;13(12):527-34.
15. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* févr 2001;2(2):127-37.
16. 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.* déc 2013;88(3):477-93.
17. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* déc 2007;98(12):1817-24.

18. Lee SY, Kim MJ, Jin G, Yoo SS, Park JY, Choi JE, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2010;5(11):1734-40.
19. Cadranel J, Mauguen A, Faller M, Zalcman G, Buisine M-P, Westeel V, et al. Impact of systematic EGFR and KRAS mutation evaluation on progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated by erlotinib in a French prospective cohort (ERMETIC project--part 2). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. oct 2012;7(10):1490-502.
20. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2129-39.
21. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2014;9(2):189-94.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1823-33.
23. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
24. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 14 déc 2006;355(24):2542-50.
25. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 14 juin 2018;378(24):2288-301.

26. 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*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
27. 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*. 24 mai 2019;
28. Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1958-65.
29. Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2011;22(10):2277-85.
30. Kosaka T, Yamaki E, Mogi A, Kuwano H. Mechanisms of resistance to EGFR TKIs and development of a new generation of drugs in non-small-cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:165214.
31. Dancey J. Epidermal growth factor receptor inhibitors in clinical development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2004;58(3):1003-7.
32. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science*. 20 août 2004;305(5687):1163-7.

33. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2011;29(21):2866-74.
34. 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*. 3 sept 2009;361(10):947-57.
35. 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*. févr 2010;11(2):121-8.
36. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 24 juin 2010;362(25):2380-8.
37. 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*. août 2011;12(8):735-42.
38. 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*. mars 2012;13(3):239-46.
39. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2013;31(27):3327-34.

40. 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.* févr 2014;15(2):213-22.
41. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* févr 2015;16(2):141-51.
42. Yun C-H, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong K-K, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12 févr 2008;105(6):2070-5.
43. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 18 mai 2007;316(5827):1039-43.
44. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 avr 2013;19(8):2240-7.
45. Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol.* avr 2015;16(4):e165-172.
46. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;376(7):629-40.

47. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIB LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2017;28(2):270-7.
48. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-66.
49. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2018;36(22):2244-50.
50. 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*. 11 2018;378(2):113-25.
51. Yang JC-H, Sequist LV, Zhou C, Schuler M, Geater SL, Mok T, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(11):2103-10.
52. Tan W-L, Ng QS, Lim C, Tan EH, Toh CK, Ang M-K, et al. Influence of afatinib dose on outcomes of advanced EGFR-mutant NSCLC patients with brain metastases. *BMC Cancer*. 3 déc 2018;18(1):1198.

VU

NANCY, le **27 août 2019**

Le Président de Thèse

NANCY, le **28 août 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur François CHABOT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10842**

NANCY, le **06 septembre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Introduction : Dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutation *EGFR*, plusieurs essais prospectifs ont démontré la supériorité des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de 2^{ème} génération en comparaison aux ITK de 1^{ère} génération. Cependant, leur utilisation est limitée par leurs effets secondaires. L'objectif de cette étude rétrospective était de comparer la survie et la tolérance entre un traitement par des ITK de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération chez des patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques métastatiques mutés *EGFR* non sélectionnés.

Matériels et méthodes : Dans cette étude multicentrique, les données de tous les patients atteints d'adénocarcinome de stade IV avec une tumeur mutée *EGFR* et traités par ITK (1^{ère} ou 2^{ème} génération) entre 2010 et 2018 ont été revues. Les patients ont été assignés en 2 groupes : ITK de 1^{ère} génération (erlotinib et gefitinib) vs ITK de 2^{ème} génération (afatinib). La survie a été évaluée à l'aide d'un test du Log-rank et du modèle à risque proportionnel de Cox.

Résultats : 268 patients ont été inclus dont 221 (82.5%) traités par ITK de 1^{ère} génération et 47 (17.5%) par ITK de 2^{ème} génération. Dans les 2 groupes, l'âge de diagnostic médian des patients était comparable (68.40 ans (IQR : 8.28) vs 68.43 ans (IQR : 6.54), $p = 0.89$), de même que la proportion de femmes (82.4% vs 87.2%, $p = 0.42$). Les patients du groupe afatinib étaient plus altérés sur le plan général (PS lors de l'instauration de l'ITK ≥ 2 : 21.3% vs 13.6%, $p = 0.004$), avaient une maladie plus avancée (stade M1b ou M1c : 80.9% vs 63.3%, $p = 0.004$) et étaient porteurs de mutations *EGFR* plus rares (25.5% vs 5.5%, $p < 0.0001$). En analyse univariée, la médiane de survie globale sous erlotinib était de 24 mois [IC 95% : 22.1-25.9]. Elle était significativement meilleure en comparaison au gefitinib et à l'afatinib ; respectivement 21 mois [IC 95% : 17.7-24.3] et 14 mois [IC 95% : 11.9-16.0], $p = 0.03$. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes 1^{ère} et 2^{ème} génération, $p = 0.46$. En analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs pronostiques identifiés en analyse univariée, on retrouve un impact pronostique de l'erlotinib comparativement à l'afatinib, HR = 3.76 [IC 95% : 1.97-7.21], $p < 0.0001$. Il y a eu plus d'effets secondaires dans le groupe 2^{ème} génération par rapport au groupe 1^{ère} génération : toxicité cutanée (68.1% vs 41.6%, $p = 0.001$) et digestive (61.7% vs 34.8%, $p = 0.0001$).

Conclusion : Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'afatinib, comparativement aux ITK de 1^{ère} génération en termes de survie globale chez les patients fragiles.

TITRE EN ANGLAIS : Comparisons of outcomes between first and second generations EGFR-TKIs in stage IV non-small cell lung cancer harboring *EGFR* mutations.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019

MOTS CLÉS : Cancer bronchique non à petites cellules, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Inhibiteur de Tyrosine Kinase, afatinib, erlotinib, gefitinib

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE NANCY
9 Avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
