



HAL
open science

Détermination des paramètres clinico-évolutifs des cancers bronchiques non à petites cellules avec mutation BRAF dans la région Lorraine

Saïd Azerkan

► **To cite this version:**

Saïd Azerkan. Détermination des paramètres clinico-évolutifs des cancers bronchiques non à petites cellules avec mutation BRAF dans la région Lorraine. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298386

HAL Id: hal-03298386

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298386v1>

Submitted on 20 Apr 2022

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

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

Année 2019

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

Par

Saïd AZERKAN

Le 29 octobre 2019

DETERMINATION DES PARAMETRES CLINICO-EVOLUTIFS DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES AVEC MUTATION BRAF DANS LA REGION LORRAINE

Membres du Jury :

Président :

Mr le Professeur François CHABOT

Juges :

Mr le Professeur Jean-Louis MERLIN

Mr le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Mme le Docteur Angelica TIOTIU (Directrice de thèse)



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseeurs :

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 GROSDIDIER - 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 cytologie pathologiques*)

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 LOZNIEWSKI – 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° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

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

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° 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° sous-section : (*Neurochirurgie*)

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

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

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

4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5° 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° sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4° 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° sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4° 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° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

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

Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4° 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° 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 Eva 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 PRESIDENT DU JURY,

Monsieur le Professeur François CHABOT

Département de Pneumologie

CHRU de Nancy – Brabois Adulte – Bâtiment Philippe Canton

Université de Lorraine

Vous nous faites l'honneur de juger et présider ce jury de thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre service, vous avez partagé avec enthousiasme vos connaissances et votre expérience clinique.

Vous nous avez aidé à acquérir la rigueur et à développer notre esprit critique nécessaire à la réflexion médicale.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN

Unité de Biologie des Tumeurs- Service de Biopathologie

Institut de Cancérologie de Lorraine

Université de Lorraine

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Département de Dermatologie-Allergologie

CHRU de Nancy – Brabois Adulte – Bâtiment Philippe Canton

Université de Lorraine

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

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

A NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame le docteur Angelica TIOTIU

Département de Pneumologie

CHRU de Nancy – Brabois Adulte – Bâtiment Philippe Canton

Université de Lorraine

Je te remercie de m'avoir donné ce travail et de m'avoir si justement encadré pour le réaliser.

Merci pour ta confiance, ta disponibilité et ton soutien.

Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A ma famille,

À mes parents qui m'ont toujours soutenu et inculqué les valeurs de travail, d'ambition et de respect.

A mes frères et sœurs pour leur soutien et amour. Pensée particulière à Naouel, pour être toujours là même pendant les moments difficiles.

A Inâs et Zacharia, je suis déjà fier de vous. Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite.

A mes neveux et nièces.

A tout le reste de la famille que je n'ai pas eu le temps de voir autant que je l'aurais voulu.

Aux médecins ayant participé à ma formation,

Département de pneumologie : Mr Le Pr Chaouat, Les Docteurs Billon, Vaillant, Gomez, Guillaumot, Boubaya, Drevait, Faure, Knoepfli.

Pneumologie à Mercy :

Au Dr Paillot pour m'avoir encadré et fait confiance pour mon mémoire. Je vous remercie de me permettre de poursuivre ma formation dans votre équipe. Aux Docteurs Olaru, Voicu et Villemain.

Pneumologie à Forbach : Les Dr Telaroli, Noel, Tannous, Gavrila, Gerber, Claussner.

Oncologie médicale à Thionville : Les Docteurs Al Aukla et Makiese-Zola.

Radiothérapie à Epinal : Les Docteurs Beckendorf, Baumann, Maillot-Baron, Py.

Réanimation polyvalente au CHR de Thionville : Aux Dr Bemer, Aboud, Mahjoub, Tahon, Brie, Delaveuve, Le Gall et Jaud-Fisher merci pour votre accueil avec gentillesse dans le monde de la réanimation. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Un grand merci pour votre soutien constant dans l'élaboration de ce travail.

A mes amis et co-internes,

A Jean-Michel et Kevin, pour les bons moments passés ensemble depuis la P1.

A mes co-internes du DP : Julie, Benjamin, Julia, Pierre, Gauthier, Léa, Nicolas, Mathilde, Pauline, Sophia, Helena, Amaury, Aurélien, Bruno, Simon, Vincent, Helene, Luc, Laura.

A mes co-internes de périphérie : Elise, Kaouthar, Hajar, Thomas, Justine, Amelia, Lauriane, Gurcan.

SERMENT

« Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : INTRODUCTION	16
1. Généralités sur le cancer bronchique	16
1.1. Épidémiologie.....	16
1.2. Histologie.....	18
1.2.1. Carcinome bronchique à petites cellules (CBPC)	18
1.2.2. Carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC).....	19
1.3. Diagnostic et stadialisation	21
1.3.1. Diagnostic	21
1.3.2. Bilan d'extension	22
1.4. Moyens thérapeutiques	24
2. Les addictions oncogéniques (hors mutation BRAF).....	25
2.1. Définition.....	25
2.2. Diagnostic moléculaire dans le CB.....	26
2.3. Caractéristiques clinico-évolutives et thérapies ciblées pour les diverses addictions oncogéniques (hors BRAF)	28
2.3.1. Les mutations du gène EGFR	28
2.3.2. Les réarrangements ALK.....	30
2.3.3. L'oncogène ROS 1	30
2.3.4. L'oncogène KRAS	31
2.3.5. Les mutations du gène HER 2 :	31
2.3.6. Mutation du gène MET (mesenchymal-to-epithelial transition)	32
2.3.7. Les mutations de RET (rearranged during transfection)	32
2.3.8. Les mutations de PI3KCA.....	33
2.3.9. Les fusions du gène NRG1 (neuregulin 1)	33
2.3.10. Les gènes NTRK (neurotrophic Tyrosine Kinase).....	33
3. Les mutations BRAF.....	34
3.1. Caractéristiques en biologie moléculaire	34
3.2. Caractéristiques clinico-évolutives.....	36
3.3. L'Inhibition de BRAF	39
3.3.1. Thérapies ciblées pour la mutation BRAF V600E	39
3.3.2. Thérapies ciblées pour BRAF non-V600E	41
3.3.3. Résistance aux inhibiteurs de BRAF	41
3.3.4. Place de l'immunothérapie et de la chimiothérapie pour les patients BRAF mutés	43
PARTIE II : ARTICLE	45
1. Introduction.....	45
2. Matériel et méthode	46
3. Résultats	48
4. Discussion.....	67
PARTIE III : CONCLUSION.....	72
REFERENCES	73

PARTIE I : INTRODUCTION

1. Généralités sur le cancer bronchique

1.1. Épidémiologie

Le cancer bronchique (CB) est le plus fréquent des cancers dans le monde avec une incidence de 2 093 876 nouveaux cas/an et la première cause de mortalité par cancer avec 1 761 007 décès/ an. [1] En Europe, c'est le troisième cancer par ordre de fréquence après le cancer du sein et colorectal avec 470 000 nouveaux cas /an. [2]

En France métropolitaine en 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer bronchique (CB) était estimé à 46 363 avec une prédominance masculine (67 % des cas). Le CB est au 2e rang des cancers les plus fréquents 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. En revanche, il est la première cause de décès par cancer chez l'homme et la seconde chez la femme, juste après le cancer du sein avec 33 117 décès estimés en France en 2018 dont 69 % chez l'homme. En 2018, l'incidence et la mortalité liée au CB restait encore deux fois plus élevées chez l'homme que chez la femme. [3]

Les taux d'incidence standardisée au Monde (TSM) sont de 50,5 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 23,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 2,2). Si chez l'homme, l'incidence diminue régulièrement depuis 1990, chez la femme, on constate une augmentation constante, encore plus évidente dès l'âge de 50 ans. De manière similaire, le risque d'être atteint de CB entre 0 et 74 ans diminue légèrement chez l'homme selon la cohorte de naissance, passant de 1,2 % pour la cohorte née en 1920 à 0,9 % pour celle née en 1950. Chez la femme, l'évolution est sensiblement contraire avec un risque passant de 0,1 % à 0,3 %. Les médianes d'âge au diagnostic et au décès en 2018 étaient de 67 ans, respectivement 69 ans chez l'homme et de 65 ans, respectivement 68 ans chez la femme. [3] Pour le CB, l'incidence diminue moins vite que la mortalité chez l'homme et augmente plus vite que la mortalité chez la femme. Cette évolution serait liée à l'augmentation de la prévalence du tabagisme féminin, notamment pour la génération de femmes nées entre 1946 et 1955 et qui ont atteint l'âge où les effets du tabac sur le risque de cancer sont visibles. Chez la femme, la mortalité par CB augmente de presque 4 % par an depuis près de 30 ans. [4]

L'histoire naturelle et les facteurs de risque (au premier rang le tabagisme) sont bien connus. On sait notamment que le pronostic de la maladie est lié au stade avancé de celle-ci, évalué par la classification TNM. La survie à 5 ans est de 77-92 % pour le stade I, 53-60 % pour le stade II, 13-36 % pour le stade III et moins de 10 % pour les stades IV. [5] On sait aussi que la découverte de CB de stades précoces est bien souvent fortuite car la maladie n'induit des symptômes que tardivement. Ainsi, dans l'enquête KBPCPHG-2010, seuls 18,3 % des CB étaient diagnostiqués aux stades I/II alors que 62,4% étaient diagnostiqués au stade IV. [6]

Une étude cas-contrôle européenne a clairement démontré que le tabac reste la principale cause du CB avec une relation dose-effet avec un Odd Ratio (OR) à 23,9 (IC95% : 19,7-29) pour un tabagisme à > 40 PA. Par ailleurs, il existe une augmentation du risque selon la durée du tabagisme avec OR à 21.6 (IC95% : 18.6–24.9) chez l'homme et 8.6 (IC95% : 6.6–11.3) chez la femme pour un tabagisme évoluant depuis plus de 40 ans. [7] Le risque diminue en quelques années chez les ex-fumeurs, d'autant plus si le sevrage est précoce. Un sur-risque persistera tout au long de la vie chez les ex-fumeurs qui ont cessé de fumer trop tard (après 45 ans) quand, en cas de sevrage tabagique avant 20 ans de tabagisme, la courbe de survie des ex-fumeurs rejoint celle des non-fumeurs. [8] La survenue de CB chez les non-fumeurs implique l'existence d'autres facteurs de risque comme le tabagisme passif ou l'exposition professionnelle. [9,10]

La relation entre la consommation de cannabis et la survenue d'un CB n'est pas bien établi pour le moment même si des données émergentes suggèrent un lien entre les deux. [11,12] Une étude cas-contrôle a rapporté un Risque Relatif (RR) de CB de 1,07 (IC95 % 1,05-1,09) pour chaque paquet année (P-A) de tabac consommé, 1,08 (IC95 % 1,02-1,15) pour chaque joint-année (JA) de marijuana consommée et ce RR augmentait à 1,10 (IC95 % 1,02-1,18) après 5 années de consommation de cannabis. [11].

Concernant l'exposition professionnelle, en 2000, la proportion de CB qui lui était attribué était de 12,5 % chez les hommes et 6,5 % chez la femme en France. [13]

L'Amiante est le facteur de risque le plus connu, reconnu en maladie professionnelle (régime général RG 30, 30bis, régime agricole RA 47bis). Sa recherche doit être systématique en cas de survenue CB afin d'identifier une exposition ancienne, durable et répétée. Sa relation dose-effet serait linéaire sans seuil rapporté, avec un accroissement de l'ordre de 1 % par fibre par ml par année (f/ml/année). Une méta-analyse rapportait un RR de CB de 1,02 (IC95 %, 1,02-1,03) pour des sujets ayant une exposition cumulée faible à l'amiante de 4 f/ml/année et de 1,30 (IC95 % 1,215-1,392) pour une exposition à 40 f/ml/année. [14]

L'exposition à la silice cristalline est également décrite comme facteur de risque de CB et reconnue comme maladie professionnelle (RG 25). Une méta-analyse a démontré une corrélation positive entre l'augmentation du risque de CB avec l'exposition cumulée à la silice cristalline : pour une exposition cumulée à la silice cristalline de 1,0 mg/m³/année, le RR était de 1,22 (IC95 %, 1,01—1,47) et pour une exposition cumulée de 6,0 mg/m³/année, le RR était de 1,84 (IC95 %, 1,48—2,28) avec un effet plateau pour > 6,0 mg/m³/année. [15]

Concernant l'exposition environnementale au radon comme facteur de risque de CB, une étude cas-contrôle européenne retrouvait que le risque augmentait de 8,4 % à 15,8 % (p = 0,0007) pour une augmentation de 100 Bq/m³ de la concentration de radon mesurée. [16]

La pollution dans l'environnement domestique est un facteur de risque reconnu de CB chez des femmes asiatiques non-fumeuses. Une méta-analyse chinoise rapportait que l'exposition au charbon domestique est associée à un OR de 1,83 (IC95 % : 0,62-5,41) et l'exposition à la vapeur d'huile de cuisson à un OR de 2,12 (IC95 % : 1,81-2,47). [17] L'effet carcinogène est lié à la combustion de charbon ou de bois dans des maisons mal ventilées. L'exposition aux fumées de cuisson à haute température à base d'huiles végétales non raffinées a également été rapporté dans la littérature. [18]

Pour le gaz d'échappement de moteur diesel, une analyse a rapporté que l'exposition cumulative au diesel était associée à un RR 1,31 de CB (IC95 % : 1,19-1,43) et avec une relation dose-réponse significative ($p < 0,01$). [19]

1.2. Histologie

Selon l'aspect histologique, on distingue deux types de CB:

- le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui représente 80-85% des cas et
- le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) qui représente 15-20% des cas.

1.2.1. *Carcinome bronchique à petites cellules (CBPC)*

En 2018, le nombre de nouveaux cas de CBPC en France Métropolitaine était de 3 363 chez l'homme et de 1 644 chez la femme avec des TSM de 5,5, respectivement 2,7 pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 2,0). L'âge médian au diagnostic était de 67 ans chez l'homme et de 63 ans chez la femme. Si chez l'homme, l'incidence diminue régulièrement depuis 1990, avec un TSM qui passe de 7,1 pour 100 000 en 1990 à 5,5 en 2018 (variation annuelle moyenne de -0,9 % par an), chez la femme, l'incidence est en augmentation depuis 1990. Le TSM s'accroît en moyenne de +4,4 % par an entre 1990 et 2018 (0,8 pour 100 000 en 1990 contre 2,7 en 2018) et de +4,7 % par an sur la période récente 2010-2018. [3]

Histologiquement, le CBPC est le plus fréquent des tumeurs neuro-endocrines (qui intègrent aussi le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes). La classification des tumeurs neuro-endocrines broncho-pulmonaires est essentiellement basée sur l'activité mitotique et l'importance de la nécrose tumorale. Le diagnostic histologique du CBPC repose sur la présence de cellules de petite taille avec un cytoplasme rare, un noyau déformé, contenant une chromatine granuleuse et ne comportant pas de nucléole, avec des foyers fréquents de nécrose. L'index mitotique est élevé. L'immunohistochimie (IHC) aide au diagnostic en confirmant la nature épithéliale (expression de cytokératine), le phénotype neuroendocrine (expression de chromogranine, synaptophysine, CD56) et l'origine pulmonaire (expression du TTF1). Cependant 10 % des CPC ont juste des marqueurs neuroendocrines et sont TTF1 négatifs. De plus, il existe des variants combinés (formes composites associant une autre histologie). [20]

Parmi les autres tumeurs neuro-endocrines, les tumeurs carcinoïdes typiques correspondent à des tumeurs d'au moins 5 mm de diamètre, avec un index mitotique inférieur à 2 mitoses pour 10 champs (2mm²), sans aucune plage de nécrose ; l'existence d'un index mitotique compris entre 2 et 10, ou de plages de nécrose, souvent punctiforme, est en faveur d'une forme carcinoïde atypique. Comme toute tumeur neuro-endocrine, on retrouvera dans la majorité des cas l'expression de marqueurs immuno-histochimiques de différenciation neuro-endocrine (chromogranine A, synaptophysine, CD56). [20]

Les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules sont caractérisés par des cellules peu différenciées, de grande taille, avec des plages de nécrose quasi-constantes. Le diagnostic nécessite obligatoirement une confirmation du caractère neuro-endocrine par immunohistochimie (au moins un des trois marqueurs neuroendocrines spécifiques doit être exprimé). Si un seul de ces marqueurs est exprimé, il doit l'être par au moins 50 % de la population cellulaire. [21]

1.2.2. Carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Le CBNPC représente la forme prédominante des CB (80%) avec la moitié d'entre eux des adénocarcinomes.

- **Adénocarcinome (ADK)**

En 2018, en France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas estimés d'ADK était de 15 293 chez l'homme et de 9 498 chez la femme. Le TSM était de 26,2 pour les hommes, respectivement de 15,1 pour les femmes pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 1,7). L'âge médian au diagnostic en 2018 était de 65 ans chez l'homme et de 63 ans chez la femme. Chez l'homme, l'incidence augmente depuis 1990 en moyenne de +3,9 % par an, avec un TSM qui passe de 8,9 pour 100 000 en 1990 à 26,2 en 2018, avec un ralentissement à partir de 2005 (augmentation de 2,4 % par an sur la période récente 1990-2018). Chez la femme, l'incidence est en forte augmentation depuis 1990. Le TSM s'accroît en moyenne de +7,7 % par an entre 1990 et 2018 (1,9 pour 100 000 en 1990 contre 15,1 en 2018) et de 6,8 % par an sur la période récente 2010-2018. [3]

Sur le plan histologique, le diagnostic d'ADK repose sur la mise en évidence d'une architecture de type glandulaire, avec muco-sécrétion intracellulaire, l'expression en immunohistochimie (IHC) de TTF1 et l'absence d'expression de p40 ou p63. L'expression du facteur de transcription thyroïdien 1 (TTF1) est typique de l'origine bronchopulmonaire d'un ADK. [22]

La classification de 2011 de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), suivie par la classification l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2015 réalisée sur les prélèvements chirurgicaux a introduit les notions d'ADK in situ (< 3 cm) et d'ADK in situ avec invasion minime (foyer invasif < 5 mm), entités qui partagent le même bon pronostic (100 % de survie sans récurrence si la lésion est enlevée en totalité) mais dont le diagnostic ne peut pas être porté sur des petits prélèvements. [23]

Les ADK invasifs, connus pour leur hétérogénéité morphologique, sont classés en fonction de l'architecture prédominante : acinaire, papillaire, micro-papillaire et solide, quantifiées en pourcentage par rapport à la prolifération tumorale.

Le type lépidique est un type particulier d'ADK caractérisé par la prédominance de la composante in situ, qui complique la mesure de la taille tumorale qui est définie par la taille de la composante invasive et permet d'établir le stade tumoral TNM. La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre N est l'initiale de « node » qui signifie adénopathie ; la lettre M est l'initiale de métastase et quantifie la présence ou non de métastases. Les types micro-papillaire et solide font partie de la forme d'ADK invasif avec un pronostic péjoratif mais avec une sensibilité acceptable à la chimiothérapie. [23,24]

La classification de 2015 a également individualisé parmi les ADK invasifs le type mucineux, anciennement classé dans les carcinomes bronchiolo-alvéolaires et estimé à 5% des ADK. Son architecture est variable, plus fréquemment de type lépidique.

Les ADK mixtes associent une composante non mucineuse et une composante mucineuse.

Il existe d'autres formes rares d'ADK : colloïde, fœtal exceptionnel, d'aspect pseudo-endométriote et de type entérique. Les ADK avec cellules en bague à chatons et cribriformes ne sont pas individualisées mais sont considérés comme des variants d'ADK solides ou acinaires. [26]

- **Carcinome épidermoïde (CE)**

Les carcinomes épidermoïdes (CE) représentent 20-30 % des CB. Le nombre de nouveaux cas estimés de CE en 2018 en France Métropolitaine était de 7 331 chez l'homme et de 1 648 chez la femme avec les TSM à 11,3 pour les hommes et 2,4 pour les femmes pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 4,7). L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme. Chez l'homme, l'incidence diminue en moyenne depuis 1990 de -2,9 % par an, avec un TSM qui passe de 25,9 pour 100 000 en 1990 à 11,3 en 2018 (variation annuelle moyenne de -2,4 % par an sur la période récente 1990-2018). Inversement, chez la femme, l'incidence est en augmentation depuis 1990. Le TSM s'accroît en moyenne de +2,1 % par an entre 1990 et 2018 (1,4 pour 100 000 en 1990 contre 2,4 en 2018) et montre une progression plus marquée sur la période récente 2010-2018 avec une variation de +3,4 % par an. [3]

Si classiquement, il est localisé plutôt central, les localisations périphériques deviennent dernièrement plus fréquentes. La consommation de tabac est associée dans 96 % des cas. Ces cancers sont développés à partir des cellules basales qui n'expriment pas le facteur de transcription TTF1. En IHC, la caractéristique est l'expression de p40 ou p63 nécessaire pour confirmer le diagnostic de CE sur des petits prélèvements montrant un CBNPC et lors d'absence de kératinisation (20 %). [23]

- **Carcinome adéno-squameux**

Les carcinomes adéno-squameux sont des tumeurs composites qui associent une composante épidermoïde et adénocarcinomateuse dans le même foyer tumoral. La composante adénocarcinomateuse exprime habituellement le TTF1. Ces sont des tumeurs plutôt de localisation périphérique, dans lesquelles les deux contingents d'apparence tous deux néoplasiques sont plutôt en plages distinctes. Ils doivent être différenciés des carcinomes muco-épidermoïdes de haut grade, de localisation plutôt bronchique (centrale) et TTF1 négatif. [25] Ils doivent faire l'objet de mêmes recherches moléculaires que les ADK et sont associés souvent à un pronostic péjoratif. [26]

- **Carcinome à grandes cellules**

Pour les carcinomes à grandes cellules, l'IHC et les études génomiques ont montré que ce type histologique pouvait être reclassé en ADK solide ou CE non kératinisant selon l'expression respective de TTF1 ou p63-p40. [22]

- **Carcinome sarcomatoïde**

Les carcinomes sarcomatoïdes primitifs pulmonaires représentent environ 1% des CBNPC. La classification OMS 2015 a réuni sous ce terme tout carcinome ayant des cellules d'aspect pseudosarcomateux du fait de leur apparence fusiforme ou de cellules géantes. Cinq sous-types sont décrits : le carcinome pléomorphe, le carcinome à cellules fusiformes, le carcinome à cellules géantes, le carcinosarcome et le pneumoblastome. L'IHC permet d'identifier la pancytokératine exprimée par les cellules cancéreuses. Il existe une extension hématogène fréquente pour ce type histologique avec des métastases viscérales atypiques. [27]

1.3. Diagnostic et stadialisation

1.3.1. Diagnostic

Les circonstances de découverte de CB sont très variables allant des signes fonctionnels respiratoires à l'altération inexpliquée de l'état général ou encore des signes en rapport avec un envahissement loco-régional (ex. dysphonie, dysphagie, syndrome cave supérieur). Le CB peut également se révéler en particulier pour le CBPC par des syndromes paranéoplasiques (ex. fièvre inexpliquée, sécrétion inappropriée d'ADH) ou il peut s'agir d'une découverte fortuite sur un examen d'imagerie.

Le bilan initial en cas de suspicion de CB comprend la réalisation d'une radiographie thoracique de face et profil et d'un scanner thoracique avec injection de produit de contraste avec coupes abdominales si la radiographie thoracique est suspecte.

Le diagnostic repose sur l'étude anatomopathologique de biopsies qui sont préférées à l'examen cytologique. Le nombre de biopsies doit être supérieur à 3. Pour une tumeur centrale, la fibroscopie bronchique souple est l'examen de référence. La ponction transpariétale sous guidage radiologique est discutée en cas de tumeur périphérique avec nécessité de réaliser 1 à 2 carottes, en gauge 18 et en coaxial. [28]

Pour un CE de stade avancé chez le non-fumeur et non épidermoïde de stade avancé, la recherche d'altérations moléculaires est obligatoire. Les anomalies moléculaires recherchées de manière systématique en France sont : EGFR (récepteur de l'Epidermal Growth Factor), KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B), ALK (Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase), ROS 1 (c-Ros proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase), cMET (MET Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase) et HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2). Par ailleurs, l'expression de PD-L1 (Programmed death-ligand 1) par l'étude en IHC des cellules tumorales doit être systématiquement réalisée dès le stade localement avancé. [28]

1.3.2. Bilan d'extension

Le bilan d'extension doit dater de moins de 6 semaines avant l'initiation du traitement et comporte :

- pour l'évaluation de la taille tumeur (T) : un scanner thoracique avec injection de produit de contraste et une fibroscopie bronchique souple avec des biopsies des éperons adjacents;
- pour l'extension ganglionnaire (N) : une tomographie par émission de positons couplé au scanner (TEP) ± des prélèvements par ponction-biopsie transbronchique avec ou sans échoguidage, transoesophagienne échoguidée ou transthoracique ou médiastinoscopie cervicale (examen de référence);
- pour la recherche de métastases : une imagerie cérébrale (IRM injecté ou scanner) pour compléter le TEP. [29]

L'évaluation initiale permettra d'établir le stade clinique de la maladie selon la classification TNM (8^e édition de l'IASLC). Cette stadialisation représentée ci-dessous orientera la prise en charge thérapeutique. [28]

CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.	
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.	
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

Tableau 1. Les stades du CB selon la classification TNM de l'IASLC (2017). [28]

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

1.4. Moyens thérapeutiques

Toute prise en charge thérapeutique oncologique doit faire l'objet d'une discussion du dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) oncologique, un des objectifs du PLAN CANCER mise en place en 2003 en France. [30] Le traitement sera adapté en fonction de l'âge, l'état général du patient (performance status PS) et le stade de la maladie.

Pour les stades localisés I et II cliniques, si le patient est opérable, un traitement chirurgical sera proposé. La lobectomie avec un curage ganglionnaire complet est le « gold standard ». Une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine plus en 2^{ème} produit est indiquée chez tous les patients avec les stades pII et pIII si l'état général le permet. Si le patient est inopérable, une radiothérapie à visée curative de type stéréotaxique pourra être proposée en cas de tumeur N0.

Pour les stades III inopérable, la radio-chimiothérapie est le traitement de choix et comporte 2-4 cures de chimiothérapie à base de sels de platine plus en second produit associées à une radiothérapie thoracique externe (66 Gy délivrés). L'association radio chimiothérapie concomitante est recommandée en l'absence de comorbidités sévères, âge < 70 ans, bon état général. Dans les autres cas, elle sera séquentielle. Le durvalumab, un anticorps monoclonale anti-PD-L1 pourra être proposer dans les 42 jours suivant la fin de la radio-chimiothérapie et pour une durée de 12 mois chez les patients dont la tumeur exprime au moins 1% de PD-L1 et en l'absence de progression ou contre-indication. Pour les tumeurs

de l'apex, l'association radio-chimiothérapie concomitante est indiquée jusque 46 Gy avec une réévaluation en vue d'une éventuelle chirurgie si la tumeur n'est pas N2 et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à 66 Gy. Pour les patients douloureux et avec un mauvais état général, la radiothérapie seule est une option. [28]

Pour les formes métastatiques (hors altérations moléculaires ciblables), l'association pembrolizumab et chimiothérapie à base doublet de platine plus un second produit est recommandée pour les CBNPC non épidermoïdes quel que soit l'expression de PD-L1 et si l'état général le permet. Pour les CBNPC non épidermoïdes, comme alternative, l'association sels de platine et pemetrexed est également indiquée avec adjonction de bévacicumab en l'absence de contre-indication. Une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed avec ou sans bévacicumab pourra être poursuivie en cas de réponse tumorale et bonne tolérance du traitement. [31,32] Si l'expression de PD-L1 est $\geq 50\%$ et si l'état général le permet et hors altération moléculaire ciblables, le pembrolizumab est indiqué en première intention. [28,33] En cas de PD-L1 $<50\%$ ou de contre-indication au pembrolizumab, une chimiothérapie doit être proposée, de préférence une bithérapie à base de sels de platine et une molécule de troisième génération. [34] En cas d'altération de l'état général avec PS à 2, une chimiothérapie est recommandée avec carboplatine- associée au paclitaxel, gemcitabine ou encore le pemetrexed pour les non-épidermoïdes. Chez le sujet âgé avec PS < 3 , l'association carboplatine et paclitaxel est préférable avec un protocole hebdomadaire. [28]

Les altérations moléculaires ciblables dans les stades IV seront traitées dans la deuxième partie.

En cas de progression tumorale, si l'état général le permet, l'indication d'une immunothérapie ou chimiothérapie sera discutée en RCP.

2. Les addictions oncogéniques (hors mutation BRAF)

2.1. Définition

L'addiction oncogénique est basée sur le fait que la tumeur soit dépendante ou « addictive » à un oncogène pour sa survie. L'inhibition de cet oncogène ou « ciblage » entrainera alors l'arrêt de la prolifération cellulaire et/ou la mort cellulaire. Le caractère même de drivers oncogéniques ciblables, rend indispensable leur identification au diagnostic pour une prise en charge optimale de tous les patients porteurs d'un CBNPC de stade localement avancé ou métastatique de type non-épidermoïde ou patients jeunes/non-fumeurs d'autres types histologiques. [35]

Les découvertes d'altérations moléculaires « drivers » définissant l'addiction oncogénique concernent essentiellement les CBNPC non épidermoïdes (n'exprimant pas p40 ou p63 en IHC). Il s'agit des mutations EGFR, BRAF, HER2, des anomalies de la voie MET, des réarrangements de ALK, ROS, RET mais aussi NRG1 (Neuregulin-1) et NTRK (Neurotrophic tyrosine kinase). D'autres mutations comme KRAS (la plus fréquente) ou comme PIK3CA (phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide) n'ont pas encore de thérapie ciblée

effective. Parmi les ADK, 60-80 % sont associés à des altérations moléculaires en fonction de l'exposition au tabac. [36]

L'étude de Barlesi incluant 18 679 échantillons histologiques provenant de 28 plateformes de biologie moléculaire en France a permis d'établir une carte des altérations moléculaires comme représentés dans les diagrammes en dessous (**Figure 1**) (Full WT =patients avec un profil moléculaire établi sans mutation de EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PIK3CA ou un réarrangement ALK. (A) Population totale, (B) adénocarcinome uniquement, (C) femmes uniquement et (D) jamais fumeurs seulement). [36]

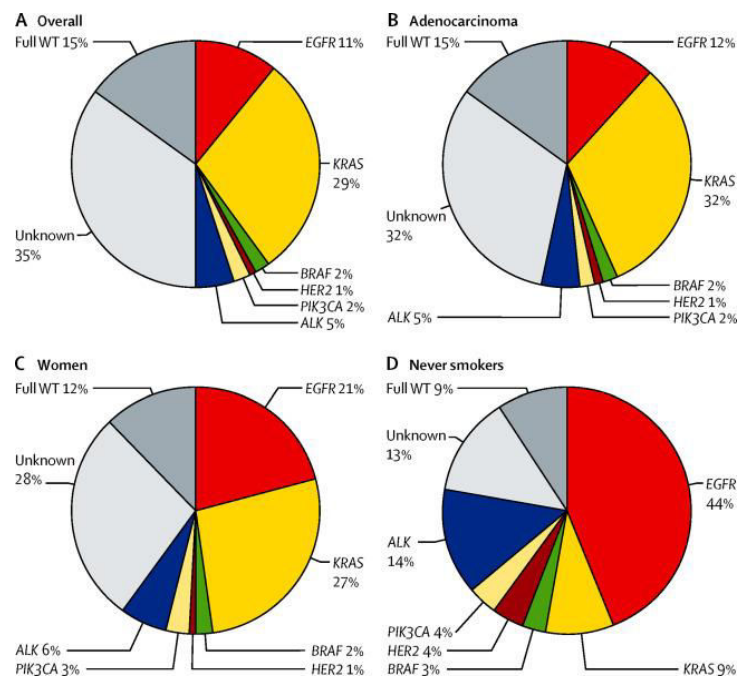


Figure 1. Prevalence des anomalies moléculaires dans le CB [36]

2.2. Diagnostic moléculaire dans le CB

Les plateformes de biologie moléculaire en France réparties sur 28 centres utilisent des techniques validées et adaptées au type de biopsie analysées (solide ou liquide). La recherche des altérations moléculaires sur prélèvements tissulaires est contrainte par la fragmentation de l'ADN inhérente à l'inclusion des tissus en paraffine et pour les biopsies liquides l'ADN tumoral circulant composé de fragments courts. Les techniques utilisées actuellement sont la PCR digitale et le séquençage de nouvelle génération (NGS).

La recherche de mutations repose sur la réaction de PCR (Polymerase Chain Reaction) qui consiste en une copie de l'ADN en des milliers d'exemplaires. [37] Le séquençage Sanger était la méthode utilisée auparavant permettant de détecter une séquence mutée lorsqu'elle représente 25 % de l'ADN total, c'est-à-dire correspondant à une cellularité tumorale d'au moins 50 % pour une mutation hétérozygote sans polysomie ou amplification du gène considéré. Elle a surtout été utilisée pour la recherche de mutation EGFR. Il s'agit d'une méthode longue et peu contributive lorsque la cellularité tumorale est faible ce qui est fréquemment le cas pour les biopsies bronchiques.

Depuis 2017, l'ensemble des 28 plateformes de biologie moléculaire française utilisent des méthodes de séquençage de nouvelle génération (NGS) pour la détection de mutations somatiques. Cette technique analysant un panel ciblé de gènes permet la détermination en une seule fois du statut mutationnel de dizaines de gènes simultanément pour un coût relativement favorable. [38] Le séquençage NGS est un processus complexe. La première étape consiste à générer une « librairie » de fragments d'ADN en sélectionnant les régions cibles par amplification PCR (stratégie par amplicon) ou par hybridation à des sondes (stratégie par capture). Des séquences nucléotidiques spécifiques pour chaque échantillon analysé sont ajoutées aux extrémités des fragments générés. Ces index moléculaires permettront l'analyse simultanée de plusieurs échantillons en une seule fois (multiplexage). Après amplification et purification des produits de la librairie, le séquençage est réalisé sur un séquenceur de nouvelle génération. Les données brutes sont ensuite analysées au moyen d'outils bio-informatiques qui les compareront aux séquences de génome humain de référence.

L'interprétation est réalisée conjointement par un bio-informaticien et un biologiste moléculaire avec un compte. Les résultats sont hiérarchisés en deux parties : les mutations ou variants dont les conséquences tératogènes sont validées et les mutations ou variantes sans effet tératogène connu mais avec un potentiel effet activateur ou délétère. La sensibilité de détection des variants est estimée à 5 %. L'inconvénient majeur de cette méthode est la découverte de variants rares d'oncogènes drivers connus (EGFR, BRA etc) dont la valeur prédictive n'est pas toujours connue.

D'autres techniques alternatives comme la spectrométrie de masse permettant la mesure directe de la masse des acides nucléiques *via* l'utilisation de primeurs d'extension de taille variable, adjacents au site de mutation et la PCR digitale basée sur l'une amplification par PCR de fragments uniques d'ADN dans des micro-compartiments ont été décrits. [37]

Les translocations ou gènes de fusion recherchés en routine dans les CBNPC sont celles impliquant les gènes ALK, ROS1 et RET [39, 40, 41] et plus récemment NRG1 et NTRK. [42,43] L'immunohistochimie (IHC) est une technique permettant de détecter les protéines de fusion. L'hybridation *in situ* (FISH) permet quant à elle de visualiser le réarrangement génique par la mise en évidence d'un point de cassure sur le gène étudié ou l'identification des deux partenaires d'une translocation (sonde fusion spécifique) avec un seuil de positivité d'au moins 15 noyaux réarrangés. [37] Pour les translocations du gène ALK, l'expression de la protéine cytoplasmique et /ou membranaire en IHC (clone 5A4) est suffisante au diagnostic, le seuil de positivité est de 10 % de cellules marquées avec une intensité de marquage >2. La confirmation par FISH n'est plus nécessaire, sauf analyse douteuse (marquage de très faible intensité). [44] Pour les translocations de ROS1, un dépistage par IHC (clone D4D6) est recommandé et la confirmation par FISH est indispensable. [45] La technique permet également de rechercher les translocations RET ou NRG1. [37]

La Reverse Transcriptase-PCR (RT-PCR) multiplex à partir d'ARN lorsque que le point exact de cassure et les partenaires de fusions sont connus ; le comptage moléculaire à partir de l'hybridation directe sur l'ARN avec multiples sondes de fusion et le NGS sont des méthodes non encore validées pour la recherche de translocations. [37]

Le schéma ci-joint (**Figure 2**) représente un schéma récapitulatif du diagnostic moléculaire des addictions oncogéniques dans le CBNPC. [37]

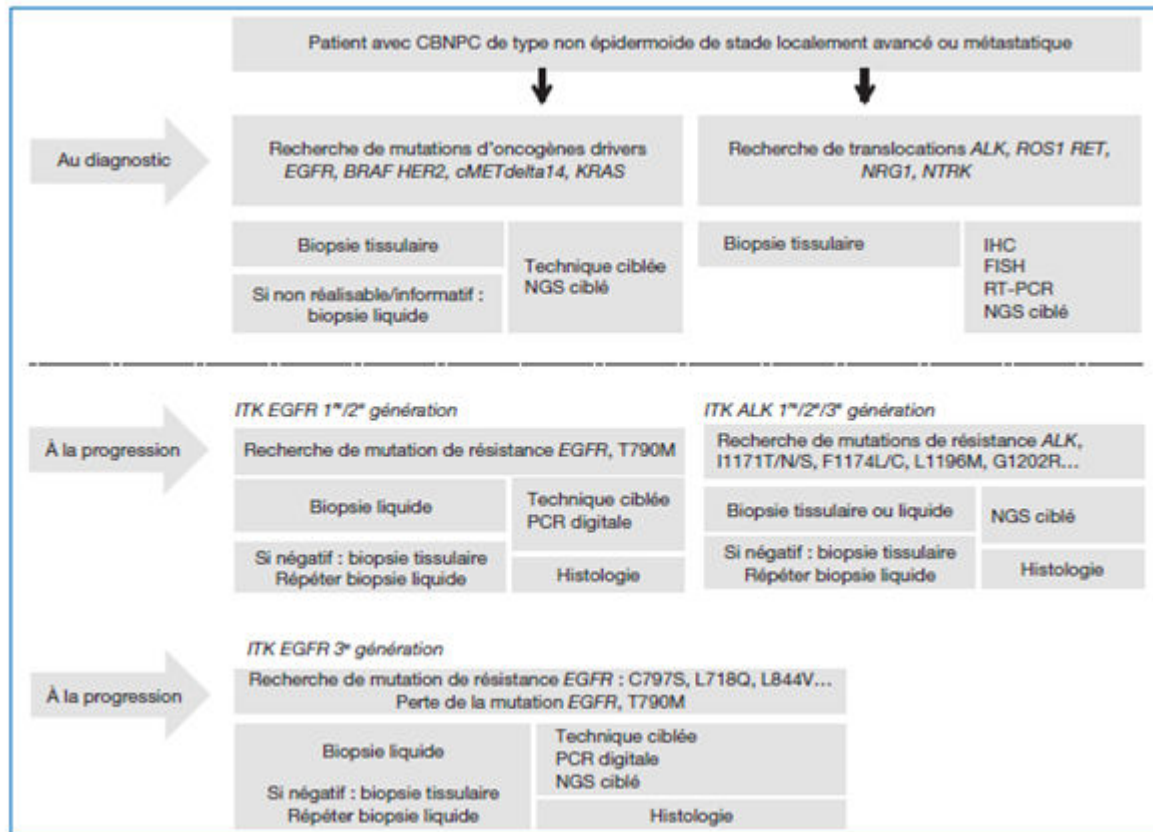


Figure 2. Schéma diagnostique pour les anomalies moléculaires dans le CB [37].

2.3. Caractéristiques clinico-évolutives et thérapies ciblées pour les diverses addictions oncogéniques (hors BRAF)

2.3.1. Les mutations du gène EGFR

Le Récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase dont l'activation dépend, en situation normale, de la fixation de son ligand. Il en découle l'activation de différentes voies de signalisation en aval, dont les principales sont :

- La voie Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) régulant la prolifération, la migration et l'apoptose ;
- La voie du phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) /Akt entraînant l'expression de protéines anti-apoptotiques;
- La voie de la phospholipase C γ (PLC γ) et protein kinase C aboutissant à la progression du cycle cellulaire ;

- La voie de signal transducer and activator of transcription (STAT) qui régule la transcription de gènes essentiels à la survie et la prolifération. [35]

Les mutations du gène EGFR ont été décrites pour la première fois en 2004 et ont été rapidement reconnues comme drivers oncogéniques conférant une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de l'EGFR. [46] Les mutations du gène EGFR, qui code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, sont des mutations activatrices portant sur les exons 18 à 21. Elles sont retrouvées dans 10 % de la population caucasienne et sont dans la majorité des cas des délétions situées dans l'exon 19 et des mutations ponctuelles dans l'exon 21 (L858R). Elles sont associées à un meilleur pronostic que pour les patients n'ayant pas ces mutations. [47] Elles sont plus fréquentes dans la population asiatique (40 %), chez les femmes et les non-fumeurs. [48] Elles ne sont que très rarement décrites dans les ADK mucineux et il existe une corrélation positive avec les formes bien différenciées comme les types in situ, avec invasion minime, lésion papillaire ou papillaire. [49] Cette mutation est recherchée de manière systématique en France dans le CBNPC non épidermoïde. [36,50]

Plusieurs TKI de l'EGFR sont disponibles en France à l'heure actuelle : Afatinib, Erlotinib, Gefitinib et Osimertinib. Ces produits administrés par voie orale agissent en bloquant spécifiquement l'activité tyrosine kinase de l'EGFR par inhibition compétitive de la fixation de l'ATP. [51, 52, 53] et ont bien démontré leur efficacité par rapport à la chimiothérapie dans les ADK mutés EGFR, donc sont recommandés en première ligne thérapeutique pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif. Il ne semble pas exister de différences significatives d'efficacité entre ces molécules dans les quelques essais randomisés disponibles pour les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR de stade IV. [54-58]

Malheureusement, des mutations de résistance aux TKI EGFR sont apparues avec réévolutions de la maladie néoplasique au bout de quelques mois. La mutation la plus connue est T790M sur l'exon 20. [59, 60] En cas de progression avec un TKI de 1ère ou 2ème génération, il est recommandé de rechercher la mutation T790M sur l'ADN tumoral circulant. En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de re-biopsier un site tumoral (avec analyse moléculaire) à la recherche du mécanisme de résistance.

L'osimertinib, un TKI de l'EGFR irréversible de troisième génération, est capable de surmonter cette résistance et a prouvé une efficacité supérieure par rapport aux TKI EGFR de première et deuxième génération en ce qui concerne la survie sans progression (SSP) et la réponse cérébrale pour les patients ayant des métastases à ce niveau [61]. A l'heure actuelle, son administration en France est recommandée en cas de mutation T790M documentée.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par TKI de 1ère ou 2ème génération, sans mutation T790M, une chimiothérapie à base de sels de platine-pemetrexed, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée quel que soit le statut PDL1 et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

En cas de progression sur un seul site accessible à un traitement local, le dossier doit être discuté en RCP pour la réalisation d'un traitement local et la poursuite du même TKI. En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre le même TKI avec une réévaluation précoce. [28]

2.3.2. Les réarrangements ALK

L'existence d'un réarrangement d'ALK (Anaplastic lymphoma kinase) avec EML4 (Echinoderm microtubule associated protein like 4), dû à l'inversion du chromosome 2, a été décrite pour la première fois en 2007. [62] Il est retrouvé dans 4% des CBNPC, préférentiellement chez les patients jeunes, non-fumeurs ou petits fumeurs ayant un ADK. [63]

Le crizotinib est le premier TKI de l'ALK montrant une efficacité meilleure par rapport à la chimiothérapie en termes de SSP et taux de patients répondeurs chez les porteurs d'un CBNPC ALK muté localement avancé ou métastatique. [64,65] Des résultats comparables ont été retrouvés avec ceritinib. [66] Plus récemment, l'alectinib a démontré une efficacité supérieure par rapport au crizotinib en terme de SSP (68,4% vs 48,7%, $P < 0,001$) et réponse au niveau des métastases cérébrales (59% vs 26%). [67-69]

En France, à l'heure actuelle, pour les CBNPC de stades avancés ou métastatique avec réarrangement ALK (quel que soit le statut de PDL1), le traitement de 1ère ligne repose sur l'alectinib (600mg x 2/j). Le traitement de seconde ligne repose sur un autre TKI ALK adapté au profil moléculaire à la progression, ou un autre TKI non utilisé au préalable, le ceritinib (450mg/j au cours du repas) et le brigatinib en autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATU).

Le traitement de 3ème ligne et plus repose sur un TKI ALK adapté au profil moléculaire à la progression, l'utilisation séquentielle des différents TKI disponibles, les ATU (brigatinib, lorlatinib), l'inclusion dans des essais thérapeutiques ou une chimiothérapie (doublet platine et pemetrexed +/- bevacizumab). La chimiothérapie est une possibilité thérapeutique aussi en cas d'échec des TKI.

En cas de progression, la recherche des mutations de résistance aux TKI d'ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant est recommandée. En cas de mise en évidence d'une mutation de résistance, le dossier doit être discuté en RCP pour le choix thérapeutique. [28]

Un traitement prometteur qui surmonte plusieurs mutations de résistance ALK (G1202R incluse) est le Lorlatinib. [70]

2.3.3. L'oncogène ROS 1

L'oncogène c-ros 1 (ROS1) est un récepteur à activité tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l'insuline. Il entraîne une activation de la cascade de signalisation MAPK par phosphorylation de RAS. Initialement décrit dans le glioblastome, il est mis en évidence dans 2% des CBNPC comme un driver oncogénique. [71,72]

Les patients mutés ROS1 partagent des caractéristiques similaires avec les patients mutés ALK comme le type histologique adénocarcinome, l'aspect morphologique cellulaire, âge jeune et une prévalence plus élevée chez le non-fumeur. [73] Il n'existe pas de TKI ciblant spécifiquement ROS1. Le crizotinib a prouvé une certaine efficacité dans les stades

ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif avec une médiane de SSP de 9,1 mois et taux de réponse à 12 mois de 44%. [71] Cependant, malgré la réponse initiale au crizotinib, la plupart des patients développent une résistance acquise avec une modification du contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire. La mutation émergente la plus connue est CD74-ROS 1 mais parfois d'autres mutations indépendantes de ROS1 peuvent apparaître comme la mutation EGFR. [74,75]

De manière similaire, le ceritinib semble efficace dans les stades avancés mutés ROS1 avec une médiane de SSP de 9,3 mois (IC95% : 0 -22 mois) tous patients confondus et 19,3 mois (IC 95% : 1 - 37 mois) pour les patients naïfs de crizotinib. La médiane de survie globale (SG) était de 24 mois (IC 95% : 5 à 43 mois). [76]

Le lorlatinib, un inhibiteur ALK et ROS1 de troisième génération très puissant, sélectif et à bonne diffusion cérébrale, a montré une activité antitumorale chez les patients atteints d'un CBNPC avancé muté ROS1 précédemment traité et pourrait être une option intéressante chez ces patients. [77]

En France, pour les CBNPC avancés avec réarrangement ROS1, le traitement de 1ère ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg x 2/j). Le ceritinib ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Une ATU pour le lorlatinib peut aussi être demandée lors d'une progression ultérieure. La chimiothérapie, si indiquée, doit inclure un doublet à base de sels de platine et pemetrexed. [28]

2.3.4. L'oncogène KRAS

La famille RAS code pour de petites enzymes qui hydrolysent la guanosine triphosphatase (GTPase), reliant les récepteurs de la surface cellulaire comme EGFR, FGFR et ERBB2-4 aux voies de prolifération et de survie : RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR et RALGDS-RA. Les gènes RAS jouent donc un rôle crucial dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire. [78]

C'est l'oncogène le plus fréquemment impliqué dans la survenue des cancers avec les mutations KRAS, NRAS et HRAS dans 30% des cas. KRAS est la mutation la plus fréquente (86% des cas), suivi de NRAS (11%) et du HRAS (3%). [79]

La plupart des mutations impliquent l'exon 2 au niveau du codon 12, G12C étant la mutation la plus fréquente, suivie de G12V, G12D et G12A. Les autres impliquent le codon 13 et occasionnellement l'exon 3 au niveau du codon 61. Des mutations de KRAS sont présentes dans environ 30% des ADK bronchiques et 5% des CE. Elle est plus fréquente dans la population européenne que dans la population asiatique (26% vs 11%) et chez les fumeurs que les non-fumeurs (30% vs 10%). [80]

La valeur pronostique de la mutation KRAS reste controversée. Actuellement, aucune thérapie ciblée n'a obtenu l'AMM pour les mutations KRAS devant l'absence d'arguments pour une efficacité certaine. [81,82]

2.3.5. Les mutations du gène HER 2 :

L'Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2/ERBB2) est un récepteur tyrosine kinase de la famille ERBB qui comprend 3 autres membres : EGFR (HER1 / ERBB1), HER3 (ERBB3) et HER4 (ERBB4). La liaison du ligand au domaine extracellulaire de EGFR, HER3 et

HER4 entraîne l'activation des plusieurs voies en aval impliquées dans la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose cellulaires. [87] Elle est retrouvée dans 1 à 6 % des CBNPC. [40] Cette mutation est principalement observée chez les patients de sexe féminin, non-fumeurs et ayant un sous-type d'ADK peu ou modérément différencié comme la mutation EGFR. [83,84]

La surexpression de HER2, définie par immunohistochimie (IHC), semble avoir une valeur pronostique péjorative pour les CBNPC en particulier pour les ADK bronchiques. [85]

Dans le CBNPC avec amplification HER2, les essais de phase II n'ont montré aucun bénéfice clinique du trastuzumab ou pertuzumab, deux thérapies ciblées pour cette mutation avec indication dans d'autres types de cancers. [86,87,88] L'afatinib semble avoir une activité anti-tumorale chez les patients mutés HER2 au stade avancé antérieurement traité par chimiothérapie à base de platine avec une SSP médiane de 17 semaines. [89] Le trastuzumab emtansine (T-DM1), un nouveau anticorps-conjugué qui utilise le trastuzumab, semble prometteur selon les résultats d'un essai de phase II chez les patients ayant un CBNPC muté HER2 au stade avancé, en progression après au moins une ligne de chimiothérapie. [90]

2.3.6. Mutation du gène MET (mesenchymal-to-epithelial transition)

Le gène MET (Mesenchymal to Epithelial Transition), situé sur le chromosome 7, encode le récepteur MET membranaire à activité tyrosine kinase, dont l'unique ligand est le facteur de croissance hépatocytaire HGF. [91]

L'activation de MET peut être liée à plusieurs mécanismes [86,87]:

- une amplification du gène décrite dans 4 % des CBNPC (à distinguer en FISH d'une polysomie) ;
- des mutations activatrices du gène de la tyrosine kinase ;
- différentes variétés de mutations de sites d'épissage (mutations « skipping ») sur l'exon 14.

Les mutations de l'exon 14 ont été décrites plus fréquentes dans les carcinomes sarcomatoïdes, mais avec une fréquence très variable dans la littérature (4,9 à 26,7 %). Elle est souvent retrouvée chez les sujets âgés. Il n'est pas rapporté de phénotype particulier en termes de sexe et intoxication tabagique. [92 - 94]

Le crizotinib semble avoir une activité anti-tumorale dans les CBNPC de stade avancé avec une mutation MET de l'exon 14. [95,96] D'autres TKI ciblant la mutation MET comme capmatinib, tepotinib, salvolitinib, cabozantinib, glesatinib et merestinib sont actuellement en cours d'étude.

2.3.7. Les mutations de RET (rearranged during transfection)

RET est relié phylogénétiquement au récepteur du facteur de croissance fibroblastique et est nécessaire au développement du rein et du système nerveux central, de même qu'à la maturation des cellules hématopoïétiques. Il appartient à la superfamille des récepteurs de tyrosine kinases. Les mutations germinales et somatiques de RET sont à l'origine de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 et de cancer thyroïdien médullaire sporadique. Les gènes de fusion de RET somatique comme CCDC6-RET (PTC1) et NCOA4-RET (PTC3) sont associés aux cancers thyroïdiens papillaires sporadiques et radio-induits.

Ils sont décrits plus souvent chez les sujets jeunes et non-fumeurs et les ADK solides et peu différenciés. La fréquence est estimée à 1 - 2% des CBNPC. [97,98]

Dans un essai de phase II, le vandetanib, un TKI semble avoir une activité anti-tumorale chez le porteur de la mutation RET au stade avancé en 2^e ligne après une progression sous chimiothérapie à base de platine. Alectinib a également montré une certaine activité tumorale en phase préclinique. [99,100]

2.3.8. Les mutations de PI3KCA

PI3KCA (Phosphatidylinositol- 3-kinase Catalytic Subunit Alpha) est une famille de kinases intracytoplasmiques ayant des cibles lipidiques et favorisant la prolifération et la survie cellulaire.

La mutation du gène PI3KCA est retrouvée dans environ 2 % des CBNPC. [36] Cette mutation semble plus fréquente dans les CE. [101,102] Elles sont parfois associées à des mutations EGFR, KRAS, BRAF ou ALK. [102,103]

Son intérêt comme cible thérapeutique n'est pas encore bien démontré.

2.3.9. Les fusions du gène NRG1 (neuregulin 1)

La fusion CD74-NRG1 est une nouvelle anomalie moléculaire décrite récemment dans les ADK mucineux dans la population asiatique. Sa prévalence est estimée à 1,7% des ADK et jusqu'à 27% pour les ADK mucineux. Elle est retrouvée en particulier chez des patients non-fumeurs et les femmes. [104] SLC3A2-NRG1 a aussi été décrite plus fréquemment dans des adénocarcinomes mucineux.

Les protéines de fusion NRG1 contiennent un domaine EGF-like qui active des récepteurs tyrosine kinases dans la famille des récepteurs EGF, pouvant produire un signal oncogénique par la voie ERBB2-ERBB3. Elles pourraient être alors des cibles thérapeutiques potentielles. [105]

2.3.10. Les gènes NTRK (neurotrophic Tyrosine Kinase)

Ils s'agissent d'une famille de gènes (NTRK1, NTRK2, NTRK3) dont les réarrangements sont décrits dans plusieurs types de tumeurs : glioblastomes, cancers de la thyroïde, cholangiocarcinomes et CBNPC. Leur fréquence est d'environ 3% dans les CBNPC.

Ces gènes encodent des récepteurs protéiques impliqués dans le développement neuronal, la prolifération cellulaire et la survie. La protéine de fusion a une activité kinase augmentée qui intervient dans les voies MAPK, PI3K/AKT et PLC/PKC. Le diagnostic est obtenu par FISH ou PCR et NGS mais pourra faire aussi l'objet d'une détection par l'IHC [106]

Le réarrangement de NTRK1 pourrait constituer une cible thérapeutique pour certains TKI. [107]

3. Les mutations BRAF

3.1. Caractéristiques en biologie moléculaire

La voie de signalisation RAS (Rat Sarcoma) – RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma)-MEK (Mitogen-Activated Protein/Extracellular Signal-Regulated Kinase Kinase) – ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinase) de MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) est l'une des plus importantes, modulant les réponses cellulaires aux signaux de croissance essentiels à la prolifération cellulaire et à la survie. Elle a été identifiée comme un driver oncogénique pour la première fois en 2002. [108]

Les sérine/thréonine kinases RAF inclut trois isoformes codés par les gènes suivants :

- v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog A (ARAF),
- v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF),
- v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog C [CRAF]. [109]

La fixation de facteurs de croissance au récepteur tyrosine kinase provoque son auto-phosphorylation et le recrutement de RAS qui va être impliqué dans une cascade de phosphorylation incluant RAF, MEK et ERK. Cette cascade aboutit à la translocation d'ERK vers le noyau où il active les facteurs de transcription qui contrôlent le cycle cellulaire, la différenciation, la synthèse et le métabolisme des protéines, la survie cellulaire, la migration cellulaire, l'invasion et la sénescence. [110]

La **Figure 3** représente la multitude de procès cellulaires qui impliquent la voie de signalisation RAS. [111]

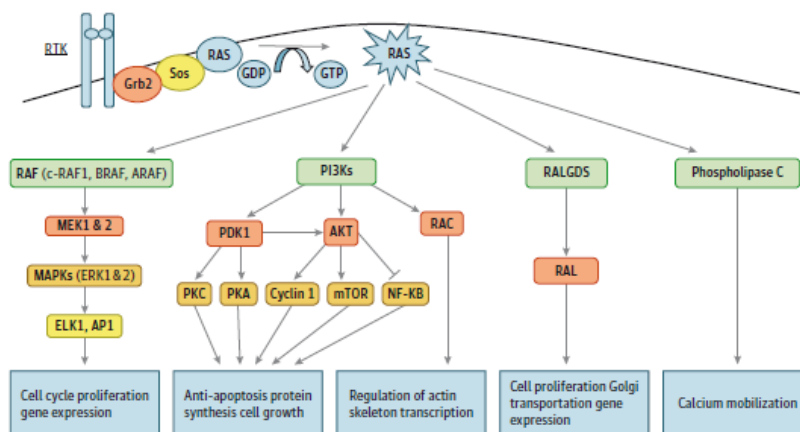


Figure 3. Représentation des voies de signalisation impliquant RAS

L'apparition des mutations BRAF ainsi que KRAS dans les CB semblent survenir lors de l'activation de la voie MAPK, ce qui en fait une cible thérapeutique attrayante chez ces patients. [112]

Le gène BRAF situé sur le chromosome 7 (7q34) encode la protéine BRAF. Les protéines RAF contiennent dans la partie N-terminale les régions CR1 et CR2 et dans la partie C-terminale la région CR3 qui contient le domaine kinase. Toutes les mutations BRAF acquises, somatiques et non germinales se trouvent soit sur l'exon 11 altérant les résidus glycine du domaine kinase ou surtout dans le segment activateur de l'exon 15. [113]

La **Figure 4** représente les mutations BRAF situées sur le segment activateur de l'exon 15 et sur l'exon 11, altérant les résidus glycine (bleu foncé) du domaine kinase (couleur jaune). [113]

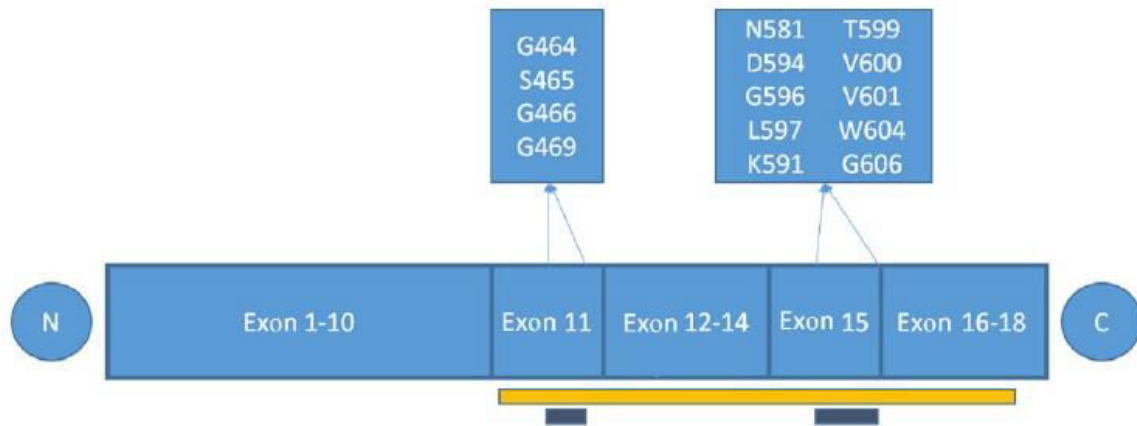


Figure 4. Localisation des plus fréquentes mutations BRAF

Les mutations BRAF sont retrouvées dans 8% des cancers, principalement dans la leucémie à tricholeucocytes (100%), le mélanome (50%), le carcinome papillaire de la thyroïde (45%), le cancer colorectal (10%) et plus rarement dans les cancers de l'ovaire et CB. [114]

La mutation ponctuelle T1799 (thymine 1799 transformée en adénine A) dans l'exon 15 du gène BRAF, entraînant une substitution de valine en glutamate au codon 600 (V600E) affectant le domaine kinase de la protéine BRAF est la mutation la plus fréquente dans le mélanome (90%). [115,116]. Elle n'est retrouvée que dans environ 50% des cas dans le CB. [114] Les mécanismes d'acquisition de la mutation V600E ne sont pas encore identifiés. La protéine mutée BRAF V600E a une activité kinase très supérieure à la forme sauvage de BRAF et va stimuler la phosphorylation de la protéine ERK et modifier ainsi la signalisation cellulaire de manière significative. [108]

Pour le diagnostic, les mutations BRAF sont généralement détectées à l'aide de la méthode d'extraction et de séquençage de l'ADN. Des techniques de PCR quantitative (qPCR) peuvent être utilisées aussi pour la détection de mutations BRAF. L'introduction récente du NGS permet le screening et la détection de plusieurs mutations en même temps, BRAF incluse. [117]

L'IHC est également un outil diagnostique. Ilie et al. ont comparé la détection de la mutation BRAF V600E par biologie moléculaire et par l'IHC dans une série consécutive de 450 patients caucasiens porteurs d'un ADK bronchique primitif. La mutation BRAF a été détectée dans 9% des cas. Comparé aux résultats de séquençage, l'IHC a révélé une sensibilité de 90,5%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 1 et une valeur prédictive négative de 0,99. [118]

La biopsie liquide dans le CPNPC est un outil non invasif de détection et de surveillance de la mutation EGFR dans le sang [119], mais les connaissances sur son application à la détection de la mutation du gène BRAF sont limitées. Dans une petite série de 6 cas, l'analyse de l'ADN tumoral circulant par PCR a démontré une meilleure sensibilité par rap-

port à l'ADN extrait des cellules tumorales circulantes (CTC) et une bonne spécificité pour la détection de la mutation BRAF. Ce résultat mérite d'être vérifié par des larges études pour trouver des méthodes de diagnostic moléculaire minime invasives pour les patients. [120]

Les sociétés savantes internationales recommandent la recherche systématique de la mutation BRAF pour les ADK au stade avancé quel que soit la présentation clinique. La NGS est préférable comme méthode diagnostique afin d'identifier toutes les addictions oncogéniques mais, quand cette méthode n'est pas disponible, le clinicien pourrait demander des tests moléculaires comme l'IHC et le séquençage d'ADN) en cas de forte suspicion. [121]

3.2. Caractéristiques clinico-évolutives

Les caractéristiques clinico-évolutives des patients porteurs d'un ADK muté BRAF et les facteurs pronostiques sont mal connus car les études publiées dans ce domaine ne sont pas nombreuses et avec des résultats parfois contradictoires.

Dans une cohorte chirurgicale, incluant 1046 CBNPC, l'analyse rétrospective a permis la découverte des mutations BRAF dans 3,5% des cas de CBNPC et 4,9% des ADK. La mutation V600E était présente plus souvent chez les non-fumeurs, les femmes, associée au type histologique d'ADK le plus agressif (micropapillaire) et représentaient 58% des cas de BRAF documentées. En revanche, pour les non-V600E, les patients mutés étaient fumeurs actifs ou anciens. Les patients porteurs de la mutation BRAF V600E avaient une SSP et une survie globale (SG) plus courtes par rapport aux non-V600E et non mutés BRAF. Il n'y avait aucune différence de SSP ou de SG observée chez les patients avec mutations non-V600E et non mutés BRAF. [122]

Dans la cohorte d'Ilie et al., parmi les mutés BRAF, une mutation BRAF V600E était présente dans 53% des cas et BRAF non-V600E dans 47% des cas. La mutation BRAF V600E était significativement plus fréquente chez les non-fumeurs (19%) que chez les fumeurs actifs/anciens (3%) ($p < 0,001$). Les mutations BRAF non-V600E étaient associées plus fréquemment avec des tumeurs au stade localisé (16%) qu'avec des tumeurs au stade avancé (7%) ($p = 0,026$). Les mutations BRAF V600E étaient associées à l'ADK micro papillaire dans 43% des cas, papillaire dans 28% des cas et acineuse dans 28% des cas ($p < 0,001$). La présence de la mutation V600E était plutôt de mauvais pronostic avec une SSP ($p=0,013$) et SG ($p=0,026$) plus courte que les mutés non V600E. L'analyse multivariée a démontré que le stade pTNM et la mutation BRAF V600E étaient deux facteurs indépendants permettant de prédire la SSP (stade I-II vs III-IV : HR=0,051, IC95% : 0,006–0,420, $p = 0,006$; BRAF V600E vs non V600E : HR=0,282, IC95% : 0,092–0,869, $p = 0,027$). Pour la SG seul le stade pTNM était un facteur prédictif sans la mutation BRAF (stade I-II vs III-IV : HR=0,086, IC95% : 0,011–0,711, $p = 0,023$; V600E vs non-V600E : HR=0,267, IC95% : 0,057–1,259, $p = 0,063$). [118]

Dans la méta-analyse de Chen et al, il n'y avait pas de différence significative concernant la consommation de tabac parmi les patients mutés BRAF. La présence de la mutation BRAF était plus fréquemment associée au type histologique ADK (OR : 4,96, IC95% : 2,29–10,75) et BRAF V600E avec le genre féminin (OR : 0,27, IC95% : 0,12–0,59) et statut non-fumeur (OR : 0,14, IC95% : 0,05–0,42). [123] De manière similaire, dans une autre méta-analyse, le taux de mutés BRAF était estimé à 2,6% des CBNPC, plus fréquent dans les ADK (OR : 3,96, IC95% : 2,13–7,34, $p < 0,001$). La mutation V600E semblait significativement plus fréquente chez les femmes (OR : 0,45, IC95% CI : 0,26–0,77, $p = 0,004$) et les non-fumeurs (OR : 0,12, IC95% : 0,05–0,29, $p < 0,001$). [124]

Dans la cohorte de 63 patients porteurs d'un ADK bronchique muté BRAF de Livtak et al, il n'y avait pas de différence significative entre les V600 et non V600E pour l'âge, le sexe, le stade tumoral. Les mutations BRAF non V600E étaient retrouvées dans 43% des cas. Les patients ayant la mutation V600E étaient plus souvent non ou petit fumeurs ($p=0,007$). Aucune co-mutation EGFR, KRAS et ALK n'a été retrouvée. Pour le stade localisé, la SG à 3 ans après chirurgie semblait similaire pour les mutations V600E et non V600E (67% vs 75%, $p=0,42$). Les patients porteurs de V600E au stade avancé semblaient avoir une SG à 3 ans plus longue que les non V600E (24% vs 0%, $p<0,001$). Par ailleurs, 50% des patients porteurs de V600E au stade avancé ont bénéficié d'une thérapie ciblée anti-BRAF avec 60% de réponses partielles, 30 % de stabilités et 10% de progressions. Dix-neuf pourcents de patients mutés BRAF au stade précoce avaient un second CB primitif métachrone ou synchrone, avec mutation KRAS. Ce sous-groupe de patients atteints d'un second CB primitif avait comme caractéristique commune un tabagisme important. [125]

Dans la cohorte de Nathaniel et al, la fréquence de la mutation V600E au sein des patients porteur d'un CBNPC muté BRAF était de 72% et souvent associée au statut non- ou petit-fumeur (< 15PA). La médiane de SG pour les stades localisés était de 40,1 mois (IC95%, 24,7–55,5 mois) et pour le stade IV de 28,1 mois (IC95%, 13,3–42,9 mois). Les sites métastatiques les plus fréquents étaient : les ganglions cervicaux, le cerveau, les os, le foie, les glandes surrénales, les ganglions axillaires et les ganglions sous-pectoraux. Quatre patients n'avaient initialement que des métastases intrathoraciques. Les taux de survie à 2 et 5 ans pour les stades IV étaient de 56% et 13% respectivement. [126]

Dans une étude incluant des patients asiatiques, l'incidence de la mutation BRAF était de 1,3% inférieure aux cohortes européennes mais avec une distribution similaire selon le genre. Plus de la moitié de patients (54%) mutés BRAF étaient anciens ou fumeurs actifs. Les V600E semblait majoritairement associés au sous type histologique micropapillaire et papillaire d'ADK. Cinq patients étaient porteurs d'une double mutation BRAF non-V600E/EGFR et un patient BRAF non-V600E/KRAS. Il n'existait pas de différence significative en termes de SG entre les V600E, non V600E et non mutés. [127] Dans la cohorte de Ali et al, sur 3300 CB étudiés, la mutation BRAF a été retrouvé dans 4,9% de CBNPC avec seulement <1% chez les patients ayant un CE. Si la mutation BRAF V600E était présente dans 50% des ADK mutés BRAF, 85% des CB indifférenciés mutés BRAF étaient non V600E. [128]

Dans l'étude de cohorte de Brustugun et al, la mutation BRAF V600E/K était retrouvée dans 1,7% des CBNPC, respectivement 2,3% des ADK bronchiques. Aucune mutation BRAF n'a été mise en évidence parmi 231 CE inclus. Une co-mutation KRAS - ALK a été retrouvée. La proportion de patients non-fumeurs mutés BRAF V600E étaient de 29% et la médiane de SG tout stade confondu pour les patients BRAF mutés était de 34,3 mois, respectivement 9,3 mois pour les stades IV. La médiane de SG des patients porteurs de BRAF V600E était comparable aux autres CBNPC de stade IV (12 mois). [129]

Une autre étude effectuée sur 697 patients ayant un ADK bronchique de stade précoce et métastatique, des mutations BRAF étaient retrouvées chez 3% des patients et les mutations les plus fréquemment identifiées étaient V600E (50%), G469A (39%) et D594G (11%). Il n'y avait aucune différence significative en terme de SG au stade avancé de la maladie chez les patients mutés BRAF en comparaison avec les patients mutés EGFR, ALK et KRAS. [130]

Des résultats comparables ont été retrouvés dans une autre étude avec une prévalence des mutations BRAF de 4% parmi les ADK bronchiques, dont la moitié porteurs de V600E, sans différences significatives concernant les caractéristiques cliniques entre patients

mutés et non mutés BRAF, ni entre les BRAF mutés V600E et non V600E. Des co-mutations ont été retrouvées avec un patient porteur de V600E et PIK3CA et deux patients porteurs de BRAF non V600E et KRAS. La médiane de la SSP des patients au stade IV BRAF mutés traités par chimiothérapie à base de sels de platine était de 5,2 mois vs 6,7 mois pour les non mutés. ($p = 0,622$). [131]

Dans une étude multicentrique nationale française d'Auliac et al incluant 59 patients mutés BRAF 93,1% des cas étaient des ADK avec 74% porteurs de la mutation V600E, 82,1% des non V600E étaient des fumeurs actifs ou anciens-fumeurs et 4 patients avaient une double mutation (2 avec EGFR et 2 avec une translocation ALK). Un antécédent personnel de cancer était retrouvé chez 20,3% et familial chez 31% patients. Soixante-quinze pourcents des patients mutés étaient de stade IV et les sites métastatiques les plus fréquents étaient : poumon, cerveau et foie. La médiane de SSP après 1ère ligne de traitement était de 8,7 mois (IC95% : 6,4-22,2 mois), pour les V600E de 8,2 mois (IC95% : 5,9-19 mois) et pour les non V600E de 8,7 mois (IC95% : 6-18,7 mois). La médiane de SSP chez les traités par TKI anti-BRAF (14,2%) était de 9,2 mois (IC95% : 6,4-22,2 mois). Il n'existait pas de différence significative en termes de SG chez les V600E vs non V600E. La SG à 2 ans tout stade confondu était estimé à 58%. La médiane de SSP après une 2ème ligne de traitement était de 4,1 mois (IC95% : 2-10,9 mois). [132]

Des études précliniques suggèrent que les mutations de BRAF sont biologiquement hétérogènes et activent les kinases RAF à différents degrés. Ces études ont permis de classer les mutations de BRAF en trois classes :

- 1) classe I : mutations V600 signalant comme des monomères.
- 2) classe II : mutations non-V600 comme des dimères.
- 3) classe III : mutations V600 « amplifiant » la signalisation ERK en présence de récepteurs tyrosine kinases activés en amont ou de co-altérations augmentant l'activité RAS [133,134]

Dans la cohorte étudiant les caractéristiques cliniques des mutés BRAF en tenant compte de ces classes (I-III), 236 patients porteurs d'un CBNPC BRAF mutés étaient repartis en classe I ($n=107$, 45%), classe II ($n=75$, 32%), et classe III ($n=54$, 23%). Des différences significatives entre la classe I comparativement aux autres ont été retrouvées pour le statut non-fumeur (22% classe I vs 3% classe II, $p<0,001$; 22% classe I vs 6% classe III, $p=0,011$) et avec une prévalence moindre de métastases cérébrales (9% classe I vs 29% classe II, $p<0,011$; 9% classe I vs 31% classe III, $p=0,007$). Pour les stades IV traités par chimiothérapie (le plus souvent à base de carboplatine et pemetrexed) la SSP médiane était de 6,2 mois pour la classe I, 3,3 mois pour la classe II et 4,9 mois pour la classe III. La seule différence significative de SSP médiane était pour la classe III qui paraissait plus courte que la classe I ($p=0,034$). La médiane de SG était de 40,1 mois (IC95% : 17,5-56,1 mois) pour la classe I, 13,9 mois (IC95% : 3,7-18,7 mois) pour la classe II et 15,6 mois (IC95% : 8,9-37,4 mois) pour la classe III, significativement plus courte pour les classes II et III vs la classe I ($p<0,001$, respectivement $p=0,023$). [135]

Dans une large étude chinoise, la prévalence de la mutation BRAF était inférieure par rapport aux autres études (0,6%). Huit patients avaient une double mutation EGFR/BRAF et 7 patients KRAS / BRAF. La présence de la double mutation EGFR/BRAF était associée à une moins bonne réponse aux TKI EGFR (deux réponses partielles et une stabilité sur sept patients traités). L'administration d'une chimiothérapie pour 5 patients ayant la double mutation KRAS/BRAF a permis le contrôle de la maladie dans 80% des cas. [136]

Dans la cohorte de Tisot et al, 48% des patients ayant un CBNPC étaient porteurs des mutations BRAF non V600E et 5 patients avec une co-mutation non V600E/KRAS. Il n'y avait pas de différence significative sur la distribution de l'âge, sexe, histologie, état général et stade de la maladie entre V600E et non V600E. Dans le stade IV, la mutation BRAF était présente dans 57,5% des cas. La proportion de fumeurs était significativement plus importante chez les non-V600E et moins importante chez les patients mutés V600E (95% vs 62%, $p < 0,0001$). La majorité étaient des ADK sans différence de sous type histologique entre non V600E et V600E. Neuf patients (11%) ont été traités par des TKI anti-BRAF, tous dans le cadre des essais cliniques : 3 patients par dabrafenib, 3 par vémurafénib et 3 par l'association dabrafenib- trametinib. La médiane de SG des patients porteurs d'un CBNPC muté BRAF tout stade confondu était de 22,1 mois vs 14,5 mois chez le groupe témoin sans différence significative entre les groupes ($p = 0,095$). La médiane de SG des mutés BRAF V600E était plus longue que celle des mutés BRAF non-V600E mais sans différence statistiquement significative (25 vs 13 mois, $p = 0,153$). La SG des patients mutés V600E de stade IV était également plus longue que celle des patients non-V600E sans différence significative entre les groupes (16 mois vs 7 mois, $p = 0,272$). [137]

Dans une étude de cohorte française analysant sur un an le profil moléculaire de patients porteur d'un CBNPC avancé, sur les 17 664 CBNPC étudiés, la prévalence des mutations BRAF était de 1,9 %. Parmi les caractéristiques de cette population, 87% étaient des ADK et 0,4% des CE, 61,1% des cas étaient des hommes et 25% des cas non-fumeurs. La majorité des patients mutés BRAF (86,1 %) étaient déjà en stade métastatique au moment du diagnostic. Après une 1^{ère} ligne de traitement (plus de la moitié des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie), la SSP médiane était de 7,5 mois (IC95% : 5,6-12,3) avec 41,6% de réponses à 12 mois. Après une 2^e ligne de traitement, la SSP médiane était de 3,1 mois (IC95% : 1,4-6,1) avec un taux de réponse à 12 mois de 18,2% (IC95% : 6,2-30,1). La médiane de SG était de 13,8 mois (IC95% : 8,5-21,9) après une 2^e ligne de traitement. [36]

Au vue de ses résultats, il est très important de poursuivre les recherches dans ce domaine afin de mieux caractériser cette population et adapter au mieux la prise en charge.

3.3. L'Inhibition de BRAF

3.3.1. Thérapies ciblées pour la mutation BRAF V600E

Les thérapies ciblées BRAF V600E ont d'abord été étudiées dans le mélanome puis secondairement dans le CBNPC. Pour le mélanome BRAF V600E muté, deux essais de phase III ont démontré l'efficacité pour chacun des TKI anti-BRAF (sélective de 2^e génération) étudié : vemurafenib avec un taux de réponse objective de 48% à 6 mois (IC95% : 42 à 55), une SSP médiane de 5,3 mois et une SG de 84% (IC à 95% : 78 à 89) et le dabrafenib avec un taux de réponse objective de 50% (IC95% : 42,4–57,1) et une SSP médiane de 5,1 mois. Ceci a conduit à leur autorisation par la Food and Drug Administration (FDA) et European Medicines Agency (EMA) pour le traitement du mélanome avancé BRAF V600E muté. [138,139]

Plus récemment, le trametinib, un TKI ciblant MEK a été étudié dans un essai de phase III et a montré son efficacité dans le mélanome BRAF V600E et V600K muté avancé avec un taux de réponse objective de 22% (IC95% : 17 à 28), une médiane de SSP à 4,8 mois et un taux de SG de 81 % à 6 mois. [140]

Une étude multicentrique de phase III a évalué l'association de dabrafenib-trametinib vs dabrafenib en monothérapie chez les patients porteurs d'un mélanome non opérable ou métastatique. Le taux de réponse objective était de 69% à 8 semaines (IC95% : 62–75) vs 53% (IC95% : 62–75) pour le bras dabrafenib ($p=0,0014$) et la SSP médiane était de 11 mois (95% CI 8,0-13,9) pour l'association vs 8,8 mois (IC95% : 5,9-9,3) pour le bras dabrafenib ($p=0,0004$). La médiane de SG était de 25,1 mois (IC95% : 19,2 - non atteint) dans le bras dabrafenib-trametinib vs 18,7 mois (15,2-23,77) dans le bras dabrafenib ($p=0,0107$). [141]

Des études précliniques se sont intéressées aux mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse et régulation de l'oncogène BRAF dans le CB. [142] Des études in vitro sur des cellules de CBNPC BRAF V600E mutés ont montrés une efficacité de l'association trametinib - vemurafenib (majoration de l'apoptose des cellules tumorales). [143]

L'efficacité du Vemurafenib dans le CBNPC a d'abord été rapportée par des cases reports dans la littérature illustrant chez des patients porteurs d'ADK métastatique mutés V600E des réponses tumorales significatives. [144,145] La première étude ayant montré l'efficacité du Vemurafenib dans le CBNPC avancé BRAF 600E mutés regroupait des cancers BRAF V600E mutés et prétraités sauf mélanomes. Parmi les 19 patients avec un CBNPC évaluables prétraités, 42% (IC95% : 20 à 67) ont obtenu une réponse objective, avec une réduction de la taille de la tumeur observée chez 14 sujets. La SSP médiane était de 7,3 mois (IC95% : 3.5 - 10.8) avec un taux de SSP à 12 mois de 23% (IC95% : 6 à 46). [146]

La cohorte EURAF représente une preuve rétrospective de l'importance de l'inhibition de BRAF par thérapie ciblée dans le CBNPC en pratique clinique. Dans cette étude de cohorte multicentrique rétrospective en Europe, des patients porteurs d'un ADK BRAF muté ont reçu un traitement avec vemurafenib ($n = 29$), dabrafenib ($n = 9$), ou sorafenib ($n = 1$). La mutation V600E était présente dans 83% des cas et les autres mutations pour le reste. Un patient avait une double mutation BRAF/KRAS. Concernant la sous-cohorte BRAF V600E traité par vemurafenib, 54% des cas avaient une réponse tumorale à 8 semaines, avec un taux de contrôle de la maladie de 96% (IC95% : 79–100). En ce qui concerne les patients porteurs de mutations non V600E, un patient muté BRAF G596V a obtenu une réponse partielle avec le vemurafenib, tandis que les patients avec BRAF G466V, G469A, G469L, V600K et K601E n'ont répondu à aucun traitement. Dans toute la cohorte, quel que soit le traitement spécifique, la médiane de la SSP et la médiane de la SG étaient de 5,0 (IC95% : 12–41 semaines), respectivement 10,8 mois (IC95%: 22–96 semaines) avec des résultats médiocres pour les mutés BRAF non-V600E. Il en était de même pour les patients traités par chimiothérapie en 1ere ligne avec une SSP de 9,3 mois pour les mutés V600E vs 1,5 mois pour les mutés non-V600E et une SG de 25,3 vs 11,8 mois respectivement. [147]

Dans l'étude Acsé française, 101 patients porteurs d'un CBNPC BRAF V600E mutés de stade avancé ayant progressés après une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine ont été traités par vemurafenib. Le taux de réponse objectif moyen à 8 semaines était de 44,9% (IC 95% : 35,2 ; 54,8). La durée médiane de réponse était de 6,5 mois (IC95% : 5,1 à 7,3). La SSP médiane était de 5,2 mois (IC95% : 3,8 à 6,9) et la médiane de SG était 9,3 mois. [148]

L'activité anti-tumorale neuroméningée du vemurafenib dans les CBNPC BRAF V600E mutés avancés a été rapportée dans des cas cliniques avec une réponse partielle cérébrale pour un patient et une amélioration clinique et stabilité radiologique leptoméningée pour un autre patient. [149,150]

Le dabrafenib en monothérapie a été étudié dans un essai prospectif multicentrique de phase II chez les porteurs d'un CBNPC BRAF V600E de stade IV. Parmi les 78 sujets traités antérieurement, 33% de cas ont obtenu une réponse objective et 58% un contrôle de la maladie à 12 semaines de traitement. La médiane de la SSP était de 5,5 (IC95% : 3,4–7,3) mois et la durée médiane de réponse était 9,6 (IC95% : 5,4–15,2) mois. [151]

L'association dabrafenib -trametinib chez les patients porteurs d'un CBNPC BRAF V600E de stade IV antérieurement traités a entraîné un taux de réponse objective dans 63,2% des cas (IC 95% 49,3–75,6) à 12 semaines et le taux de contrôle de la maladie pendant > 12 semaines était de 78,9% (66,1–88,6). La médiane de SSP était de 9,7 mois (6,9–19,6) et la durée médiane de réponse de 9,0 mois (6,9–18,3). [152,153]. Pour les patients non traités antérieurement, l'association dabrafenib- trametinib a entraîné un taux de réponse objective dans 64% des cas (IC95% : 46–79) à 12 semaines et un taux de contrôle de la maladie dans 75% des cas (IC95% : 58–88). La médiane de SSP était de 10,9 mois (IC95% : 7,0–16,6) et la durée médiane de la réponse de 10,4 mois (IC95% :8,3–17,9). [154]

3.3.2. Thérapies ciblées pour BRAF non-V600E

Dans les études précliniques sur cellules cancéreuses, les mutations BRAF non-V600 semblent insensibles aux inhibiteurs de RAF. En effet, les BRAF V600 mutants sont des monomères activés lorsque l'activité RAS est faible ; tous les autres mutants de BRAF non V600E fonctionnent comme des dimères constitutifs indépendants de RAS. Les inhibiteurs de RAF inhibent efficacement les monomères mutants, mais pas les dimères ; leur liaison à un site du dimère réduit considérablement leur affinité pour le second. Les tumeurs contenant des mutants BRAF non-V600E sont donc insensibles à ces médicaments et une expression accrue des dimères de BRAF V600E provoque une résistance acquise. [132]

Dans l'étude in vitro de Joshi et al, l'efficacité du trametinib en monothérapie semblait similaire dans les CBNPC mutés BRAF V600E ou non-V600E et le rajout du vemurafenib semblait augmenter l'activité apoptotique des cellules tumorales. [155] Malheureusement, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans la cohorte européenne EURAF car tous les mutés non-V600E situés à l'extérieur du segment d'activation du domaine BRAF kinase (codon 596 à 600) étaient réfractaires au traitement anti-BRAF. Cependant, un patient présentant une mutation G596V a obtenu une réponse partielle au vemurafenib. [147]

Quelques cas cliniques avec une réponse au sorafenib ont été publiés chez les patients ayant un CBNPC mutés BRAF non V600E (G469V, G469R). [156,157]

3.3.3. Résistance aux inhibiteurs de BRAF

Malgré d'excellents résultats depuis l'introduction de l'inhibition de BRAF pour le traitement de BRAF-mutés dans le mélanome avancé, la récurrence de la maladie est due à la survenue de résistance acquise aux thérapies ciblées. Les connaissances sur les mécanismes de résistance résultent principalement d'études menées sur le mélanome métastatique. Jusqu'à présent, seules des données limitées sont disponibles pour le CBNPC, mais les altérations moléculaires et les mécanismes sous-jacents devraient se superposer.

A l'heure actuelle, les mécanismes de résistance secondaires aux inhibiteurs de BRAF peuvent être dus à :

- Une réactivation de la signalisation ERK par la voie MAPK ;
- Un contournement de la voie MAPK *via* l'activation de voies de signalisation alternatives ;
- D'autres mécanismes inconnus. [158]

La réactivation de la signalisation ERK représente le principal mécanisme impliqué dans la résistance secondaire aux inhibiteurs de BRAF dans les mélanomes métastatiques. Les mécanismes impliqués incluent les variantes d'épissage de BRAF (16%) et l'amplification du gène BRAF (13%), qui augmentent les niveaux d'homodimères BRAF V600E ou des mutations secondaires d'autres gènes impliqués dans la voie de signalisation MAPK / ERK menant à une réactivation indépendante de BRAF de la signalisation ERK avec comme mutations NRAS / KRAS (20%) ou MEK 1/2 (7%). Les mutations de MEK1/2 induisent les résistances aux TKI ciblant BRAF et MEK. [159] L'activation de voies by-pass représente un autre mécanisme crucial de résistance. Les anomalies de la voie PI3K-PTEN AKT et l'amplification de MET seraient responsable de résistances acquises dans cette situation. [160,161]

La **Figure 5** illustre la voie de signalisation MAPK avec les thérapies ciblées et les diverses voies d'activation alternatives expliquant l'«échappement» thérapeutique. [114]

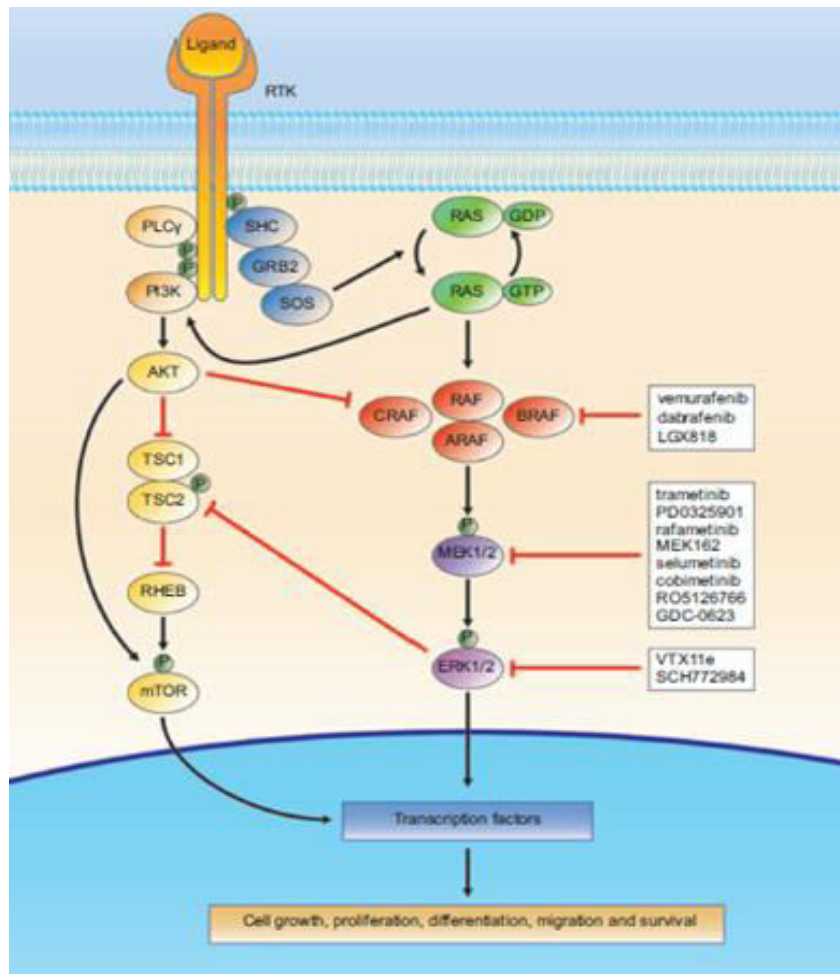


Figure 5. Mécanismes de résistance aux thérapies ciblées BRAF

AKT(Ak strain transforming); ARAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog A); BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B); CRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog C); ERK-1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2); GDP (guanosine diphosphate); GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2); GTP (guanosine triphosphate); MAP (mitogen-activated protein); MEK1/2 (mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase1 et 2); mTOR (mammalian target of rapamycin); P (phosphate); PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase); PLCγ (phospholipase Cγ); RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma); RAS (rat sarcoma); RHEB(Ras homolog enriched in brain); RTK, (receptor tyrosine kinase); SHC (Src homology 2 domain-containing-transforming protein); SOS (son of sevenless); TSC1/2 (tuberous sclerosis protein 1 /2).

La mutation KRAS G12D a été aussi rapporté chez un patient ayant un ADK bronchique métastatique muté BRAF V600E qui a progressé sous dabrafenib après une réponse partielle initiale. [162]

Des inhibiteurs de troisième génération de RAF ont récemment fait l'objet d'études pré-cliniques principalement dans le mélanome. [163] Ces produits, aux propriétés structurales et biochimiques diverses, peuvent être schématiquement divisés en deux groupes différents :

- Des molécules efficaces contre les mutations BRAF monomères et homodimères (TAK632 [164], TAK580 [165]) ;
- Les inhibiteurs de RAF paradoxaux, capables d'inhiber les cellules mutées BRAF en évitant l'activation paradoxale de la voie MAPK dans les cellules BRAF de type sauvage ou portant des activateurs en amont (PLX7904, PLX8394). [166]

Une étude de phase Ib est en cours qui étudie l'association d'un inhibiteur pan-RAF (LXH254) et d'un inhibiteur ERK (LLT462) dans les CBNPC mutés KRAS et BRAF. [167]

Une autre stratégie pour contourner la résistance acquise aux inhibiteurs de BRAF / MEK consiste à bloquer la voie MAPK réactivée en aval, ciblant directement son principal effecteur, ERK. Des inhibiteurs sélectifs de l'ERK 1/2 sont en cours de développement. Des études de phase I sont en cours pour les molécules CC-90003 et BVD-523. [168,169]

3.3.4. Place de l'immunothérapie et de la chimiothérapie pour les patients BRAF mutés

• Immunothérapie

Les inhibiteurs de checkpoint semblent avoir une activité favorable à la fois dans les CPNPC mutés BRAF V600E et BRAF non-V600E par l'expression élevée de PD-L1 et une charge mutationnelle faible.

Dans une revue rétrospective multi-institutionnel de dossiers, 39 patients porteurs de CPNPC mutés BRAF ont été identifiés. Les patients ont été divisés en deux groupes : V600E (groupe A, n = 21) et non V600E (groupe B, n = 18). L'expression du PD-L1, la charge mutationnelle tumorale (TMB : tumor mutational burden) et l'instabilité des microsatellites ont été évalués. Une expression élevée de PD-L1 était définie par $\geq 50\%$, intermédiaire par 1-49% et nulle par $<1\%$ de PD-L1. Quarante-deux pourcent de patients avaient une expression élevée, 32% intermédiaire et 26 % nulle dans le groupe A et 50% une expression élevée, 10% une expression intermédiaire et 40% une expression nulle dans le groupe B. Deux tumeurs du groupe A présentaient un taux élevé de TMB (25%); aucun n'avait un statut d'instabilité des microsatellites élevé. La médiane de SSP avec un inhibiteur de checkpoint était de 3,7 mois (IC 95% : 1,6-6,6) dans le groupe A et de 4,1 mois (IC95%: 0,1-19,6) dans le groupe B (p = 0,37). [170]

En 2017, une étude de registre rétrospective internationale ("IMMUNOTARGET") auprès de patients atteints de CBNPC avancé, muté (KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, HER2, MET et RET) et traité par inhibiteur de checkpoint PD-L1 a été lancée. En avril 2018, le registre comprenait 551 patients d'Europe, des États-Unis, d'Israël et d'Australie dont 43 mutés BRAF (8%). La plupart des patients ont reçu du nivolumab (466 patients) ou du pembrolizumab (48 patients) et avait été traités par immunothérapie en deuxième ou troisième ligne (67%). Le taux de réponse objective était de 24% pour les mutés BRAF à 12 mois (26% pour KRAS, 17% pour ROS1, 16% pour MET, 12% pour EGFR, 7% pour HER2, 6% pour RET et 0% pour ALK). Le taux médian d'expression de PD-L1 pour les mutés BRAF était de 50%. Dans une analyse en sous-groupe, la SSP médiane était de 3,1 mois (IC95% : 1.8-4.6) pour les BRAF mutés (3,2 mois pour KRAS, 2,1 mois pour EGFR, 2,5 mois pour ALK, 2,5 mois pour HER2, 2,1 mois pour RET, respectivement 3,4 mois pour MET mutés).

- **Chimiothérapie**

Il existe très peu de données dans la littérature concernant la place de la chimiothérapie chez les patients porteur d'un CBNPC muté BRAF.

Dans l'étude de cohorte de Cardarella et al, la médiane de SSP des patients porteurs d'un CBNPC de stade IV traités par chimiothérapie à base de sels de platine semblait similaire entre mutés BRAF vs non mutés. (5,2 vs 6,7 mois respectivement, $p = 0,622$). De manière comparable, la médiane de SG était de 15,2 mois pour les patients mutés BRAF vs 15,9 mois pour les patients non mutés ($p = 0,707$). Il n'y avait pas de différence significative entre la médiane de SSP pour les patients porteurs de la mutation V600E comparativement aux autres porteurs de mutations BRAF non V600E (4,1 vs 8,9 mois, $p = 0,297$). [124]

Une étude cas-témoins incluant 83 de cas mutés BRAF (dont 66,3% mutés V600E) et 166 témoins a retrouvé des médianes de SSP et de SG après une 1ère ligne de chimiothérapie comparables pour les deux groupes : pour la SSP de 5,8 mois (IC95% : 5,1-7,5) pour les mutés vs 5,4 mois (IC95% : 4,8-7,2) pour les non mutés ($p = 0,32$) ; pour la SG de 13,5 mois (IC95% : 10,1-25,1) pour les mutés vs 10,2 mois pour les non mutés (IC95% : 8,3-12,7) ($p = 0,39$). Les résultats étaient comparables pour la médiane de SSP après une deuxième ligne de chimiothérapie. L'usage du pemetrexed semblait être associé à un meilleur pronostic pour la SG chez les patients mutés BRAF en comparaison aux taxanes mais le résultat n'était pas statistiquement significatif : 13,5 mois (IC95% : 10,1-25,1) vs 8,5 mois (IC95% : 3,5-17,9) ($p = 0,89$) et HR : 0,80 (IC95% : 0,5-1,4) pour le pemetrexed vs HR : 1,70 (IC95% : 0,9-3,1) pour les taxanes ($p = 0,09$). Dans l'analyse en sous-groupe des mutés V600E vs non V600E, il n'y avait aucune différence significative en termes de SSP et SG par rapport à la chimiothérapie, ni bénéfique différent selon le type de cytotoxique utilisé. [172] Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte-tenu du faible nombre de patients inclus et le caractère rétrospectif de l'étude.

En France, la chimiothérapie reste une solution de recours pour les patients mutés BRAF au stade localement avancé ou métastatique à la progression après les TKI BRAF disponibles après discussion du dossier en RCP. Le schéma recommandé est un doublet à base de sels de platine avec un 2^{ème} produit anticancéreux sur les mêmes principes que pour les patients non mutés (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et traitement de maintenance). [28]

PARTIE II : ARTICLE

1. Introduction

Le CB représente le cancer dont la mortalité est la plus élevée dans le monde avec environ 1,7 millions de décès par an. [1] En France, son incidence est estimée à 46 363 donc 67 % d'hommes en 2018. [3] Il représente la 1ère cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 2ème chez la femme avec 33 117 décès estimés en France en 2018 dont 69 % chez l'homme.

L'addiction oncogénique est basée sur le fait que la tumeur soit dépendante ou « addictive » à un oncogène pour son développement. L'inhibition de cet oncogène ou « ciblage » entrainera alors l'arrêt de la prolifération cellulaire et/ou la mort cellulaire. Les progrès dans l'étude moléculaire des drivers oncogéniques ont conduit depuis plusieurs années à des avancées significatives dans la prise en charge du CB. [35]

La découverte d'altérations moléculaires « drivers » définissant l'addiction oncogénique concerne essentiellement les CBNPC non épidermoïdes. Les altérations moléculaires recherchées de manière systématique en France sont les mutations EGFR, BRAF, HER2, KRAS, PIK3CA, des anomalies de la voie MET, des réarrangements de ALK, ROS, RET, NRG1 et NTRK. [36]

Le ciblage par TKI (afatinib, gefetinib, erlotinib et, plus récemment, osimertinib) des ADK bronchiques avancés mutés EGFR a permis une nette amélioration de la survie des patients par une meilleure réponse tumorale en comparaison avec la chimiothérapie chez les patients porteurs de ces tumeurs. [51-55, 61] Une efficacité similaire a été retrouvée chez les patients porteurs de réarrangements ALK (crizotinib, ceritinib, alectinib) [64-69], ROS1 (crizotinib, ceritinib) [71,76] et mutation MET de l'exon 14 (crizotinib). [95,96]

Le gène V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF) situé sur le chromosome 7 (7q34) code une sérine/thréonine kinases RAF qui fait partie de la voie de signalisation incluant RAS (Rat Sarcoma) - MEK (Mitogen-Activated Protein/Extracellular Signal-Regulated Kinase Kinase) - ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinase) de MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) l'une des plus importantes, modulant les réponses cellulaires aux signaux de croissance essentiels à la prolifération cellulaire et à la survie des cellules tumorales. [108-110,113]

Les mutations somatiques BRAF sont retrouvées dans 8% des cancers, principalement dans la leucémie à tricho-leucocytes (100%), le mélanome (50%), le carcinome papillaire de la thyroïde (45%), le cancer colo-rectal (10%) et, plus rarement, dans le cancer de l'ovaire. [114] Toutes les mutations somatiques BRAF se trouvent soit sur l'exon 11 altérant les résidus glycine du domaine kinase ou surtout dans le segment activateur de l'exon 15. [113] La mutation ponctuelle T1799A (thymine 1799 transformée en adénine A) dans l'exon 15 du gène BRAF, entraînant une substitution de valine en glutamate au codon 600 (V600E) affectant le domaine kinase de la protéine BRAF est la mutation la plus fréquente dans le mélanome (90%). [115,116]

Dans le CB, la mutation BRAF est retrouvée dans environ 2% des CBNPC avec la moitié de cas porteurs de la mutation V600E. [36,114,130-131] Les mécanismes d'acquisition de la mutation V600E ne sont pas encore identifiés. La protéine mutée BRAF V600E a une activité kinase supérieure à la forme sauvage de BRAF et va stimuler la phosphorylation de la pro-

téine ERK. Ceci va aboutir à la translocation d'ERK vers le noyau où il active les facteurs de transcription qui contrôlent le cycle cellulaire, la différenciation, la synthèse et le métabolisme des protéines, la survie cellulaire, la migration cellulaire, l'invasion et la sénescence. [108,110]

Des études précliniques suggèrent que les mutations de BRAF sont biologiquement hétérogènes et activent les kinases RAF à différents degrés. Ces études ont permis de classer les mutations de BRAF en classe I (mutations V600 signalant comme des monomères), classe II (mutations non-V600 comme des dimères), classe III (mutations V600 « amplifiant » la signalisation ERK en présence de récepteurs tyrosine kinases activés en amont ou de co-altérations augmentant l'activité RAS) [133,134]

Les caractéristiques clinico-évolutives des patients porteurs de CBNPC muté BRAF et les facteurs pronostiques sont mal connus car les études publiées dans ce domaine ne sont pas nombreuses et sont très hétérogènes avec des résultats parfois contradictoires. De plus, du fait de la rareté de la mutation, les cohortes étudiées sont de faibles effectifs.

Il ne semble pas avoir de différences significatives sur la distribution de l'âge, sexe, statut tabagique, ethnie, histologie et stade de la maladie chez les porteurs de CBNPC muté BRAF en comparaison aux non mutés. [131] Cependant, la mutation BRAF V600E semble plus fréquente chez les non-fumeurs et les femmes. [122, 123,124] Les études publiées antérieurement suggèrent que la SG ne semble pas différer entre le CBNPC muté BRAF en comparaison à d'autres drivers oncogéniques et à celui du CBNPC non muté. [129,130,137]

L'application en France du séquençage de nouvelle génération (NGS) analysant un panel ciblé de gènes a fait de la mutation BRAF une cible thérapeutique intéressante. [37,38] Récemment, des essais multicentriques de phase II ont montrés l'efficacité de l'association dabrafenib -trametinib chez les patients porteurs d'un CBNPC BRAF V600E stade IV antérieurement traités ou non avec une amélioration de la SSP et de la réponse tumorale chez ces patients [152,153,154]. L'émergence des thérapies ciblées anti-BRAF semble donc élargir l'arsenal thérapeutique chez ces patients mutés au stade avancé de la maladie néoplasique et les résultats sont intéressants notamment en deuxième ligne de traitement. Cependant, les facteurs pronostiques chez les patients porteurs de CBNPC muté BRAF ne sont pas encore identifiées et les données de la littérature restent limitées.

L'objectif principal de cette étude observationnelle rétrospective multicentrique est de déterminer les facteurs pronostiques de survie dans une cohorte de patients de la région Lorraine porteurs d'un CBNPC avec mutation BRAF. L'objectif secondaire est de comparer les caractéristiques du groupe des patients porteurs de la mutation V600E et non-V600E.

2. Matériel et méthode

- **Population étudiée**

Une étude rétrospective multicentrique a été réalisée sur les patients adultes ayant un CBNPC avec la mutation BRAF dans la région Lorraine. Les patients ont été identifiés à partir de la base de données de la Plateforme de Biologie Moléculaire du CHRU de NANCY, une des 28 plateformes soutenues par l'Institut National du Cancer (INCa). Tous les patients ayant un CBNPC avec une mutation BRAF ont été inclus entre le 1^{er} février 2014 et 31 octobre 2018. L'étude a été conduite après avoir informé et reçu l'avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ainsi que la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) du CHRU de Nancy.

- **Recueil de données**

Le recueil de données a été réalisé dans six centres de la région Lorraine qui prenaient en charge les patients identifiés (CHRU de Nancy, CH Schuman à Metz, CHR Metz-Thionville, CH Emile Durkheim à Epinal, Institut de Cancérologie Lorrain à Vandœuvre-Lès-Nancy).

Les paramètres recueils comportaient :

- les données démographiques des patients : âge, genre, le Performans Status (PS) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ;
- les facteurs de risque carcinologique : antécédents personnels et familiaux carcinologiques, la consommation tabagique, l'exposition professionnelle ;
- la date de diagnostic histologique du CB ;
- le type histologique de CB et la localisation de la tumeur primitive ;
- le type de mutation BRAF, la présence ou non d'une co-mutation ;
- le stade tumoral de la maladie selon la classification TNM (8ème édition selon l'IASLC) au diagnostic et la localisation des métastases initiales ;
- les différentes lignes de traitements reçues avec la quantification de la réponse tumorale obtenue sur le scanner d'évaluation selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1.: réponse partielle ou complète, stabilité, progression [173] ;
- les différentes dates clés recueillies étaient : la date du traitement chirurgical, la date du traitement non chirurgical (jusque 4 lignes de traitement), la date de scanner de réévaluation ;
- la survie globale SG (délai entre la date de diagnostic histologique et le décès/ dernier contact) et la survie sans progression SSP (délai entre le début du traitement et la date de la progression tumorale).

- **Analyse moléculaire**

Les techniques utilisées pour la caractérisation des mutations sont variables sur la plateforme de CHRU de Nancy. Pour la recherche de la mutation de l'exon 15 du gène BRAF, l'ADN est extrait du prélèvement par digestion à la protéinase K suivie d'une extraction à l'aide du kit NucleMag Tissue/DNA FFPE de chez Macherey-Nagel (Référence :744300.1/744320.4) sur l'extracteur à billes KingFisher et l'ADN est dosé avec le fibromètre Qubit avec le kit ds DNA HS Assay. Le séquençage de l'exon 15 du gène BRAF est réalisé à l'aide du kit BigDye Terminator Cycle sequencing kit (4336774) déposé sur Séquenceur automatique 3130 avec une sensibilité analytique de 20% (séquence de référence: NM_004333.4).

Une autre méthode pour la recherche de mutation V600E du gène BRAF est l'extraction de l'ADN par digestion à la protéinase K suivi d'une extraction à l'aide du kit MagneSilKF Genomic System de Promega (MD1460) sur extracteur KingFisher ml. Le dosage est fait à l'aide du BioSpec nano de Shimadzu. L'ARN est alors extrait à l'aide du Trizol (Fisherbio, 3478H) selon les recommandations du fabricant. La mutation BRAF V600E est mise en évidence par discrimination allélique à l'aide de sondes TaqMan avec une sensibilité analytique de 15% (séquence de référence : NM_004333.4).

La troisième méthode est la recherche par séquençage de nouvelle génération (NGS). L'analyse est réalisée à partir d'un prélèvement fixé au formol après macrodissection de la zone d'intérêt. La méthode d'extraction de l'ADN génomique tumoral implique le NucleoS-

pin FFPE DNA (référence : 740980.250 de Machery-Nagel). La recherche des mutations dans les gènes EGFR, KRAS, BRAF, HER2 est faite par séquençage haut débit (préparation de la librairie : panel Ion AmpliSeq™ Colon and Lung Panel v2, séquençage par séquenceur PGM, analyse de variant par Torrent Suite (tvc 5.0-13 (e975447))).

- **Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS 26. Pour l'analyse par groupe, pour les variables qualitatives, nous avons utilisé le test du Chi carré. Lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5 patients, nous avons utilisé le test exact de Fisher. Les résultats indiqués sont sous la forme d'effectif (pourcentage).

Pour les variables quantitatives, comme les groupes sont de taille inférieure à 30, le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé. Les résultats indiqués sont la médiane avec l'intervalle interquartile. Pour les tracés des courbes de survie, nous avons utilisé la méthode de Kaplan Meier. La méthode du Log-Rank a été utilisée pour la comparaison des courbes de survie entre les groupes étudiés.

Nous avons également réalisé des analyses uni- et multivariée pour la SG à l'aide de modèles de Cox afin d'étudier les facteurs pronostiques.

Le risque de première espèce alpha était arbitrairement fixé à 5 %. La différence était considérée comme significative pour une valeur du p inférieure à 0,05.

3. Résultats

- **Description de la population**

Entre le 1er février 2014 et 31 octobre 2018, sur la Plateforme de Biologie Moléculaire du Service d'Anatomo-pathologie du CHRU de Nancy, 3600 patients porteurs d'un CBNPC ont été testés pour la recherche de la mutation somatique BRAF.

Soixante-dix-neuf mutations BRAF ont été détectées, soit une fréquence estimée à 2,2%. Au total, 35 patients porteurs d'un CBNPC muté BRAF ont été inclus dans l'étude par recrutement dans les centres déjà énumérés avec une prédominance masculine (68,7 % d'hommes). L'âge médian au diagnostic était de 65,2 ans. La majorité était des fumeurs actifs (68,4%) et seulement 22,9% des patients avaient une exposition professionnelle à risque. **(Figure 1 a ; Tableau 1)**

Le type histologique prédominant était l'ADK (94,3%) et 51,4% avaient une mutation BRAF V600E. Six patients présentaient une co-mutation : 4 patients pour KRAS et 2 patients pour MET. Plus de 40% des patients avaient des antécédents personnels carcinologiques dont un avec un CB. **(Figures 1 b, e, f, g)**

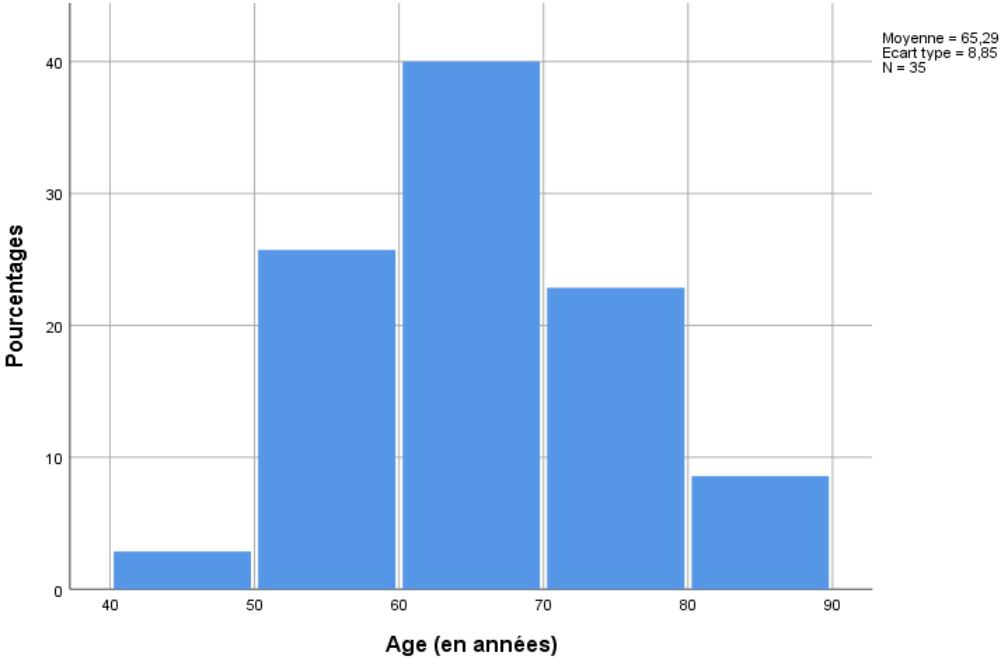
L'état général était conservé (PS 0-1) au moment du diagnostic pour la majorité des patients (88,6%). La tumeur primitive était le plus souvent localisée aux lobes supérieurs (34,3% à droite et 14,3% à gauche). **(Figure 1d)** Plus d'un tiers de la population étudiée (37,1%) était en stade métastatique. Le site métastatique initial le plus fréquent était la plèvre avec 14,3% des patients concernés. **(Figures 1 c, h, i ; Tableau 1)**

Tableau 1 : Description épidémiologique-clinique de la cohorte des patients porteur d'un CBNPC avec la mutation BRAF

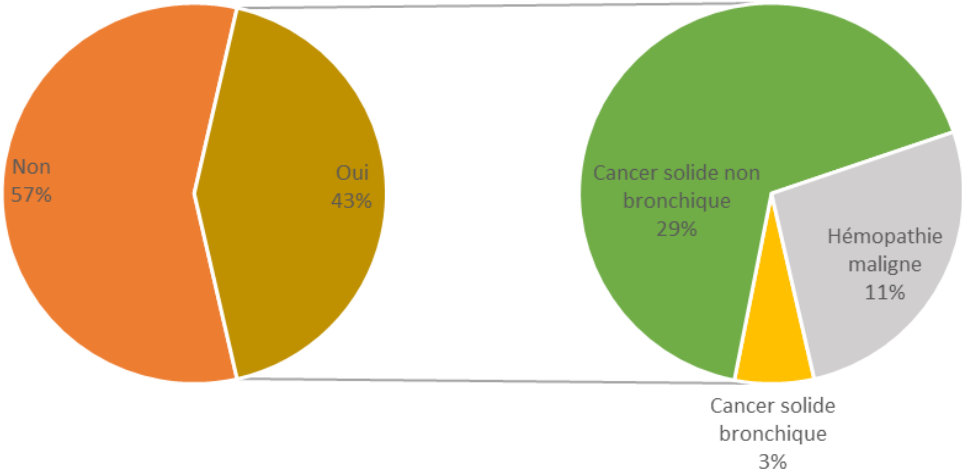
Caractéristiques	Mutation BRAF n=35
Age médian	65,2
Rang	[49-84]
Genre	
Femme	11 (31,4%)
Homme	24 (68,6%)
Tabagisme	
Non-fumeur	8 (22,9%)
Fumeur sévère	3 (8,6%)
Fumeur actif	24 (68,6%)
Exposition professionnelle à des substances carcinogènes	8 (22,9%)
Antécédents personnels carcinologiques	
Cancer bronchique	1 (2,9%)
Autre tumeur solide	10 (28,6%)
Hémopathie maligne	4 (11,4%)
PS de l'OMS	
0	14 (40%)
1	17 (48,6%)
2	2 (5,7%)
3	2 (5,7%)
4	0 (0%)
Localisation de la tumeur primitive	
Lobe supérieur droit	12 (34,3%)
Lobe inférieur droit	5 (14,3%)
Lobe moyen	0 (0%)
Lobe supérieur gauche	9 (25,7%)
Lobe inférieur gauche	9 (25,7%)
Histologie	
ADK	33 (94,3%)
Carcinome bronchique peu différencié	2 (5,7%)
Type de mutation BRAF	
V600E	18 (51,4%)
Non V600E	17 (48,6%)
Présence d'une co-mutation	
KRAS	4 (11,4%)
MET	2 (5,7%)
Stade tumoral de la maladie	
I	9 (25,7%)
II	7 (20%)
III	6 (17,1%)
IV	13 (37,1%)

Figures 1. Paramètres descriptifs de la population étudiée

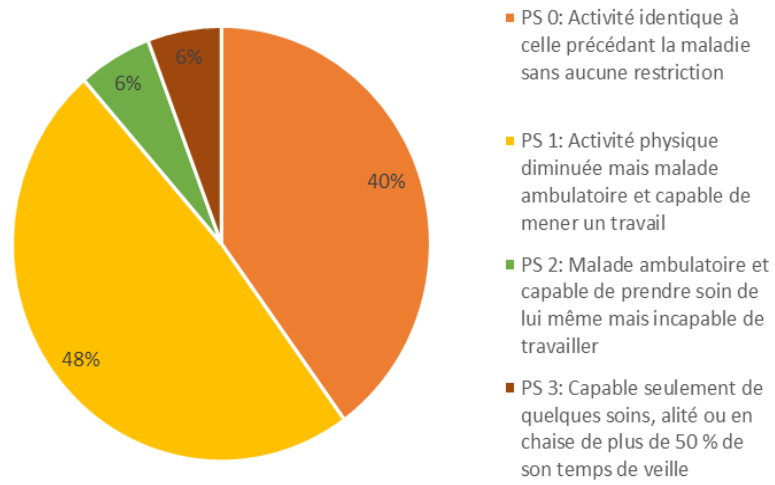
a) Distribution selon l'âge sur diagramme en barres



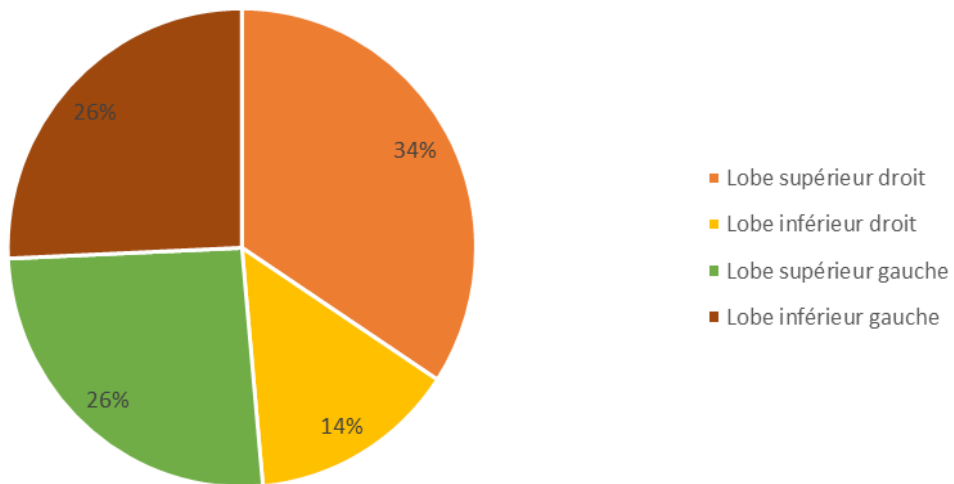
b) Distribution selon les antécédents personnels carcinologiques sur diagramme circulaire



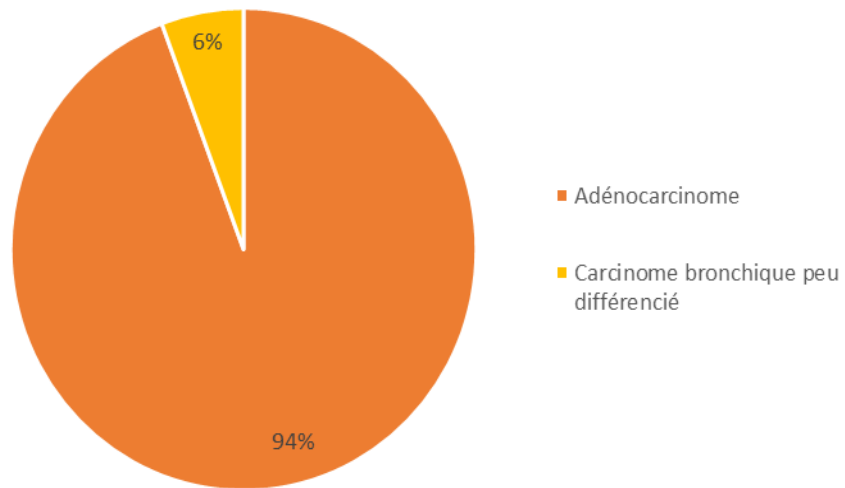
c) Distribution selon l'état général sur diagramme circulaire



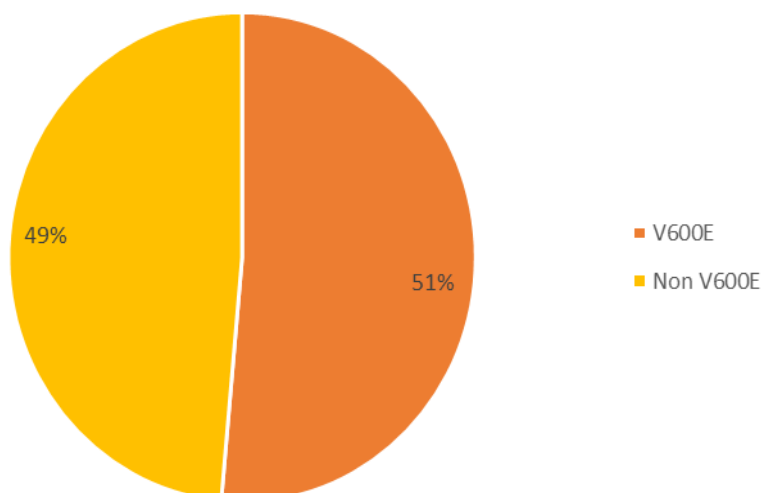
d) Distribution selon la localisation de la tumeur primitive sur diagramme circulaire



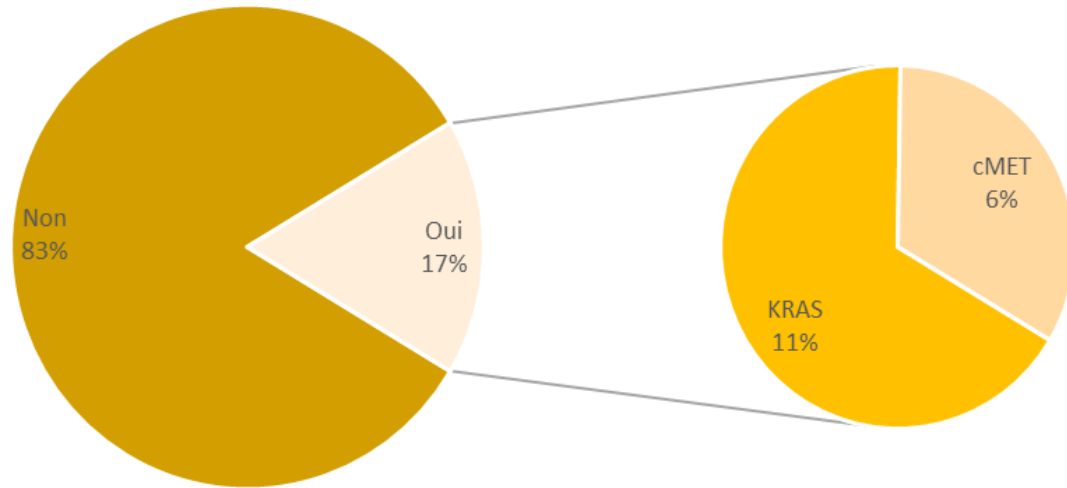
e) Distribution selon le type histologique de la tumeur primitive sur diagramme circulaire



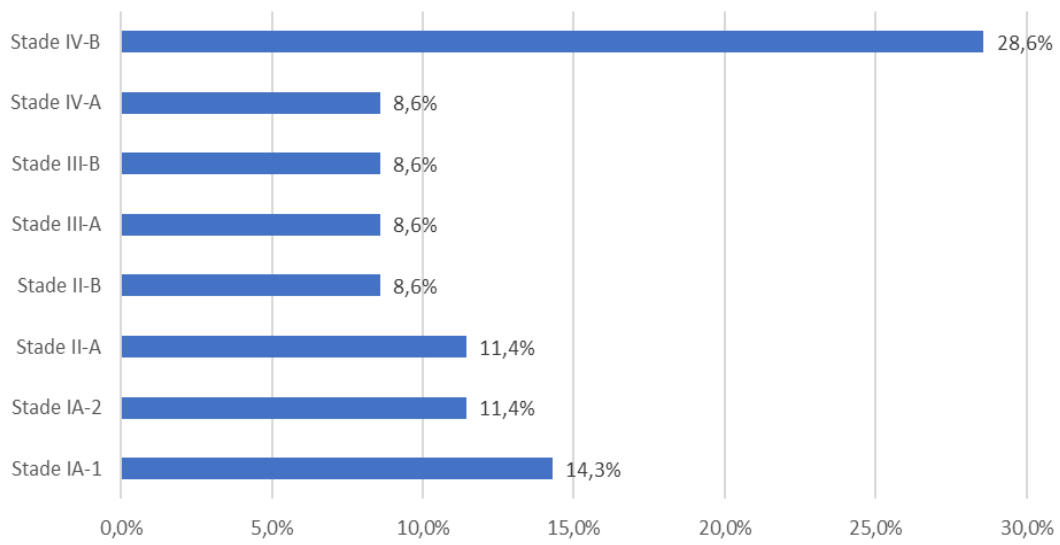
f) Distribution selon le type de mutation BRAF sur diagramme circulaire



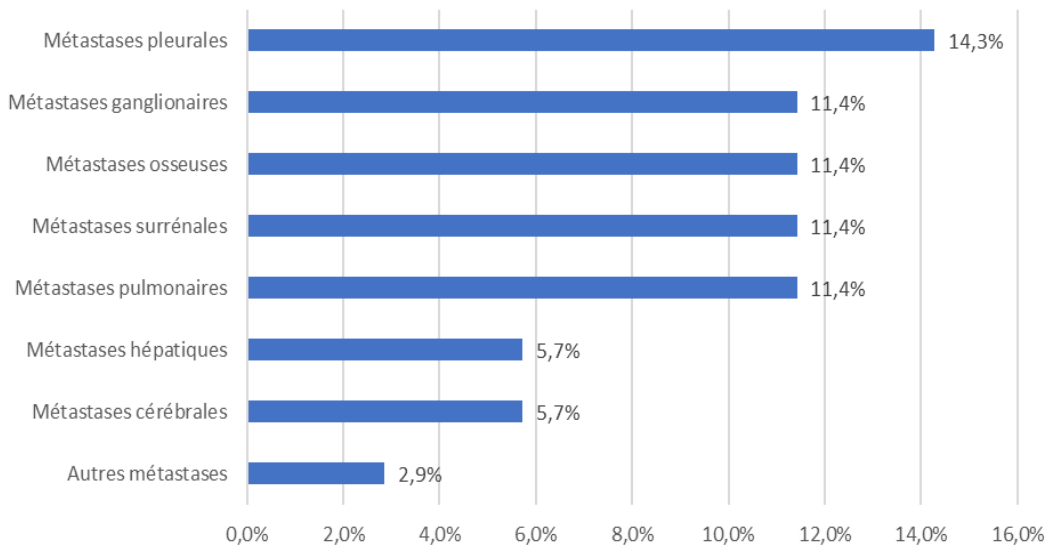
g) Présence de co-mutation au diagnostic sur diagramme circulaire



h) Distribution selon le stade tumoral de la maladie sur diagramme en barres



i) Distribution selon les sites métastatiques initiaux sur diagramme en barres



• **Description des traitements et de la réponse tumorale**

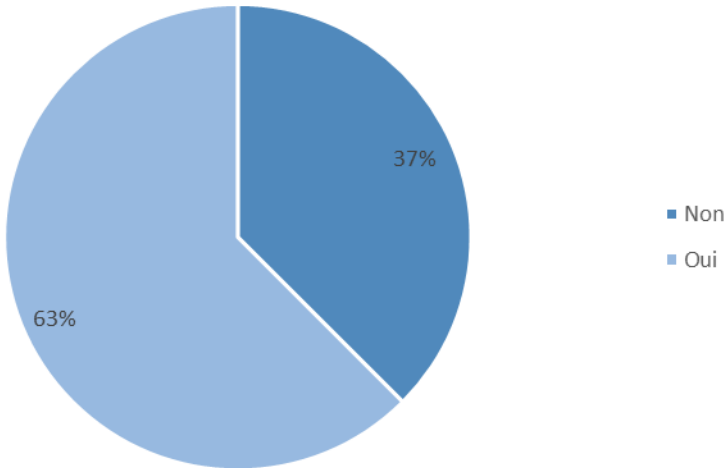
Pour la première ligne de traitement, 3 patients sur les 35 inclus sont décédés sans avoir eu la possibilité de tenter un traitement. Comme traitement de première ligne, la chirurgie a été réalisée dans 62,5% des cas traités. (**Figure 2a**) Vingt-et-un patients ont reçu un traitement non chirurgical dont 14 patients une chimiothérapie, 5 patients une radiochimiothérapie concomitante et seulement un patient une thérapie ciblée BRAF en première ligne dans le cadre du protocole ACSé Vemurafenib. Un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie exclusive en raison d'une contre-indication à la chimiothérapie. (**Figure 2b**)

Après la première ligne de traitement, 62,5 % des patients présentaient une réponse tumorale, 3,1% avaient une stabilité et 34,4 % avaient une progression tumorale. (**Figure 2c**) Les sites de progression tumorale les plus fréquents étaient les poumons (21,9%), suivi des ganglions et os (12,5% chacun). (**Figure 2d**) En deuxième ligne de traitement, seulement 12 patients ont été traités. Les traitements réalisés comportaient la chimiothérapie dans 41,7 %, l'immunothérapie dans 25 %, la thérapie ciblée anti-BRAF dans 16,7 %, la radiochimiothérapie ou radiothérapie seule dans 8,3 % des cas. (**Figures 3 a, b**)

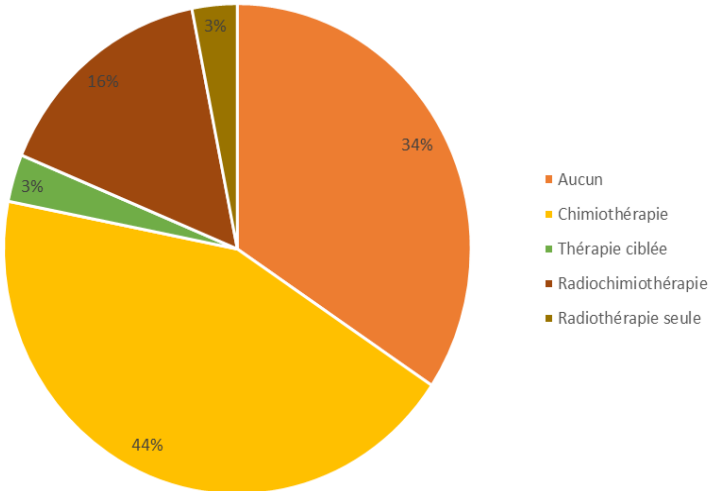
Après la deuxième ligne de traitement, 20 % des patients avaient une réponse tumorale, 10% une stabilité et 70 % une progression tumorale. Les sites de progression tumorale les plus fréquents étaient les mêmes qu'après la première ligne. (**Figures 3 c, d ; Tableau 2**)

Figures 2. Description iconographique des traitements de première ligne

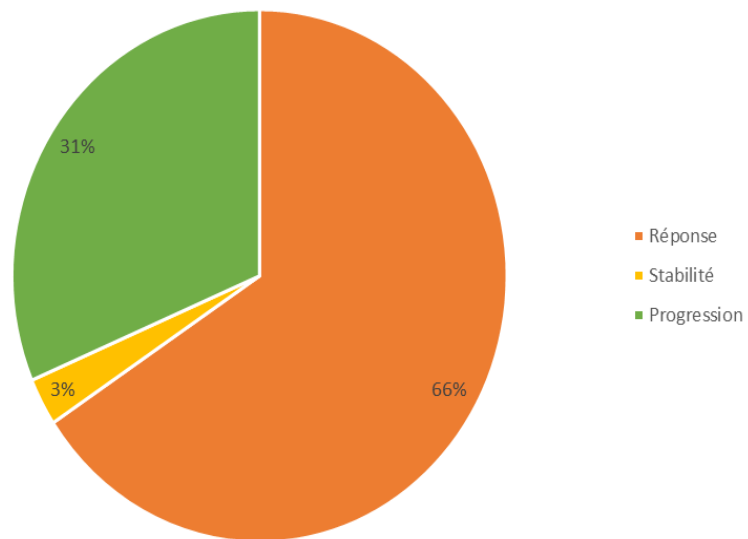
a) Distribution de la chirurgie radicale en première ligne thérapeutique



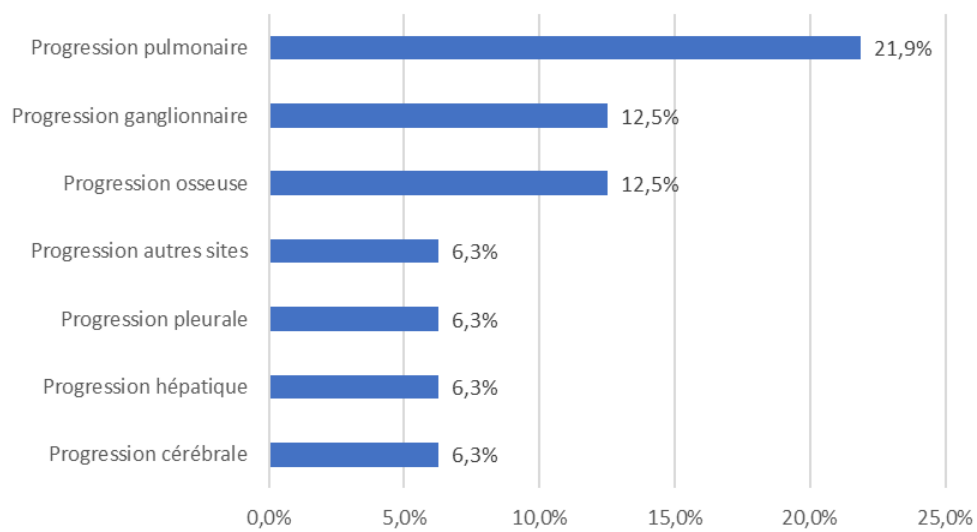
b) Distribution du traitement non chirurgical de première ligne



c) Réponse tumorale scanographique après la première ligne de traitement sur diagramme circulaire

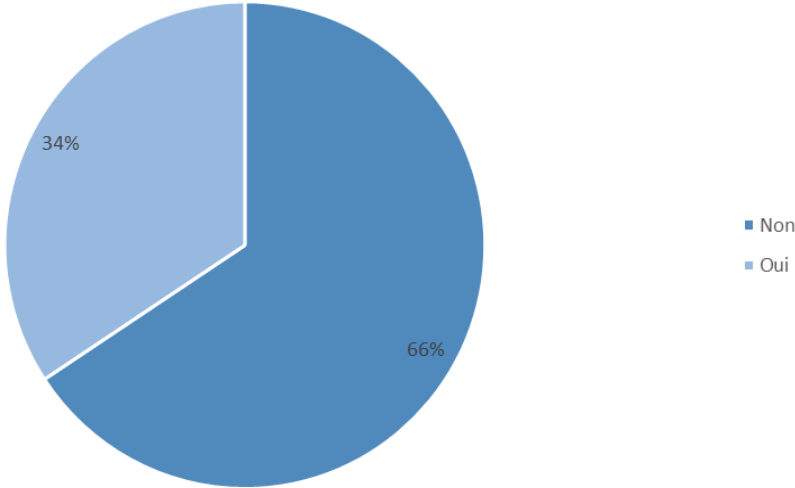


d) Sites de progression scanographique après la première ligne de traitement sur diagramme circulaire

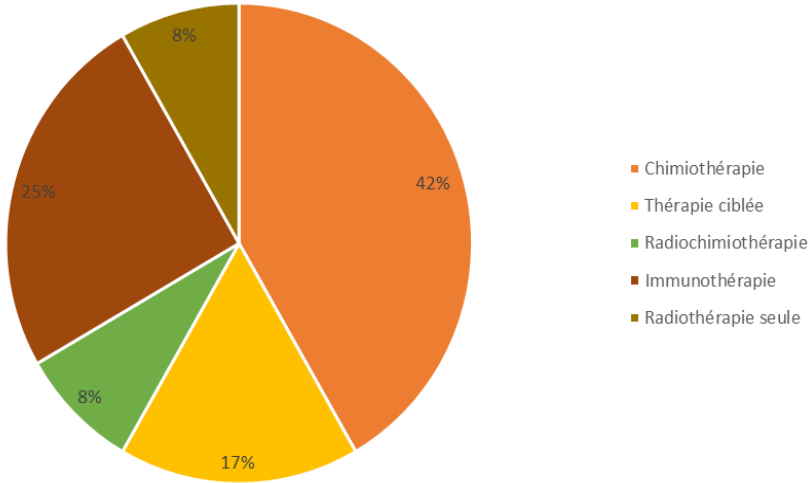


Figures 3. Description iconographique du traitement de deuxième ligne

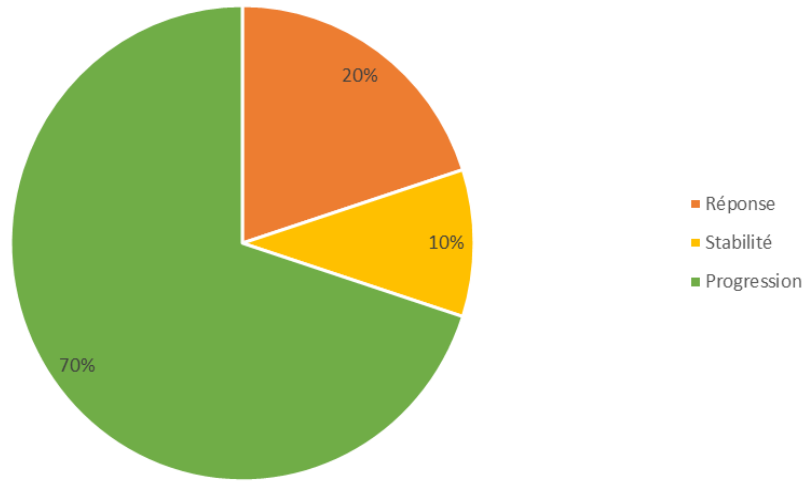
a) Proportion de patients traités en seconde ligne sur diagramme circulaire



b) Distribution du traitement de deuxième ligne sur diagramme circulaire



c) Réponse tumorale scanographique après la seconde ligne sur diagramme circulaire



d) Sites de progression métastatique après la seconde ligne de traitement sur diagramme en barres

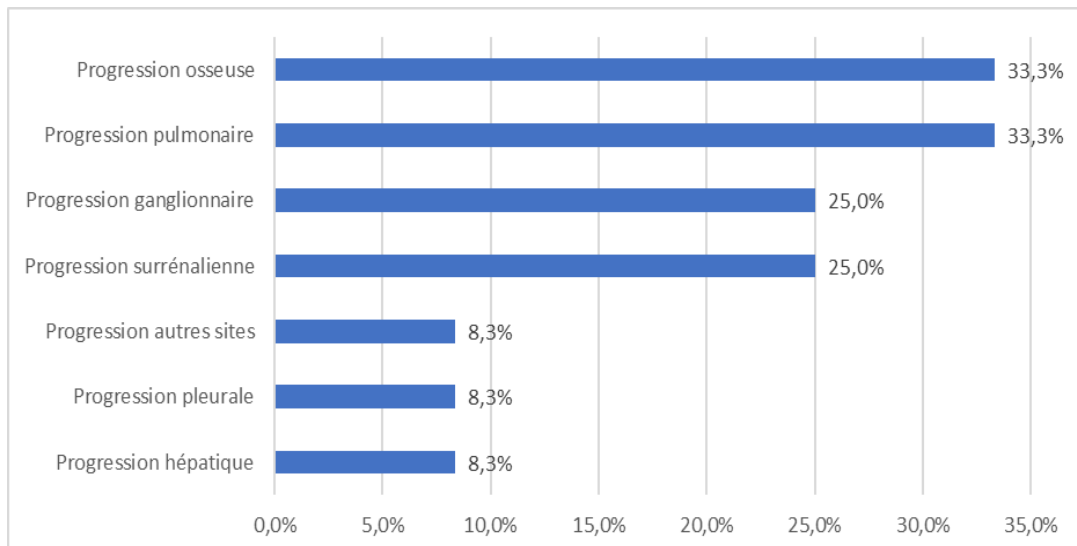


Tableau 2 : Analyse descriptive des traitements et de la réponse tumorale des patients porteurs d'un CBNPC avec la mutation BRAF

	Première ligne thérapeutique n=32 (91,4%)	Deuxième ligne thérapeutique n=12 (34,3%)
Traitement chirurgical		
	20 (62,5%)	0 (0%)
Traitement non chirurgical		
Chimiothérapie	14 (43,8%)	5 (41,7%)
Radio-chimiothérapie	5 (15,6%)	1 (8,3%)
Thérapie ciblée anti-BRAF	1 (3,1%)	2 (16,7%)
Immunothérapie	0 (0%)	3 (25%)
Radiothérapie seule	1 (3,1%)	1 (8,3%)
Aucun	11 (34,4%)	0 (0%)
Evaluation thérapeutique scanographique		
Réponse tumorale (partielle ou complète)	20 (62,5%)	2 (20%) *
Stabilité tumorale	1 (3,1%)	1 (10%) *
Progression tumorale	11 (34,4%)	7 (70%) *
Sites de progression métastatique		
Pleural	2 (6,3%)	1 (8,3%)
Pulmonaire	7 (21,9%)	4 (33,3%)
Osseux	4 (12,5%)	4 (33,3%)
Surrénalien	0 (0%)	0 (0%)
Ganglionnaire	4 (12,5%)	3 (25%)
Hépatique	2 (6,3%)	1 (8,3%)
Cérébral	2 (6,3%)	0 (0%)
Autre site	2 (6,3%)	1 (8,3%)

*au moment du recueil, un patient n'avait pas eu son évaluation scanographique et un autre est décédé avant l'évaluation de la deuxième ligne.

- **Analyse comparative dans les sous-groupes selon le type de mutation BRAF**

Concernant la comparaison entre les sous-groupes V600E et non-V600E (**Tableau 3**), il n'y avait pas de différence significative pour l'âge, le genre et le type histologique. Les patients non-fumeurs (38,9%) et fumeurs sevrés (11,1%) étaient plus fréquemment retrouvés dans le groupe avec la mutation V600E par rapport à celui avec la mutation non V600E (5,9% chacun). Dans le groupe de mutés non V600E, les patients étaient majoritairement des fumeurs actifs (88,2% vs 50%) et le résultat était significatif statistiquement ($p=0,035$).

Le stade métastatique était significativement plus fréquent dans le groupe mutés V600E (45,5% vs 17,7%, $p=0,048$) et inversement les stades localisés (I+II) étaient majoritairement dans le groupe de mutés non V600E (58,8% vs 33,4%, $p=0,048$). Il n'y avait de différence statistiquement significative des sites métastatiques entre les groupes pour les stades IV.

Dans le groupe de mutations non-V600E il y avait plus de patients traités par chirurgie en première ligne de traitement sans que la différence soit significative entre les groupes (75% vs 50 %, $p=0,144$). Inversement, le groupe avec des patients mutés V600E avait plus de patients traités par chimiothérapie en première ligne (50% vs 37,5%, $p=0,842$). La réponse tumorale scanographique après la première ligne de traitement était similaire avec une réponse/stabilité tumorale dans 66,7% des cas mutés V600E vs 70,6% pour les mutés non V600E ($p=0,803$). Après la deuxième ligne de traitement, le taux de réponse/stabilité tumorale semblait meilleur dans le groupe des patients mutés V600E (66,7%) par rapport au groupe des patients ayant une mutation non V600E (25%) mais le résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,524$).

Tableau 3 : Comparaison des paramètres clinico-pathologiques selon le type de mutation BRAF

Caractéristiques	Mutation BRAF		p value *
	V600E n=18 51,4%	Non V600E n=17 48,6%	
Age			
	62,00 [58,75 ; 74,25]	65,00 [59,00 ; 71,00]	0,732
Genre			
Homme	11 (61,1)	13 (76,5)	0,328
Femme	7 (38,9)	4 (23,5)	
Tabagisme			
Non-fumeur	7 (38,9)	1 (5,9)	0,035
Ancien fumeur	2 (11,1)	1 (5,9)	
Fumeur actuel	9 (50,0)	15 (88,2)	
Type histologique			
Adénocarcinome	17 (94,4)	16 (94,1)	1,000
Carcinome bronchique peu différencié	1 (5,6)	1 (5,9)	
Site métastatique			
Métastase pulmonaire	2 (11,1)	2 (11,8)	1,000
Métastase pleurale	4 (22,2)	1 (5,9)	0,338
Métastase surrénale	2 (11,1)	2 (11,8)	1,000
Métastase cérébrale	1 (5,6)	1 (5,9)	1,000
Métastase osseuse	4 (22,2)	0 (0,0)	0,104
Métastase hépatique	2 (11,1)	0 (0,0)	0,486
Métastase ganglionnaire	4 (22,2)	0 (0,0)	0,104
Stade tumoral			
Stade I	5 (27,8)	4 (23,5)	0,048
Stade II	1 (5,6)	6 (35,3)	
Stade III	2 (11,1)	4 (23,5)	
Stade IV	10 (45,5)	3 (17,7)	
Traitement chirurgical			
Non	8 (50,0)	4 (25,0)	0,144
Oui	8 (50,0)	12 (75,0)	
Traitement non chirurgical			
Aucun	5 (31,3)	6 (37,5)	0,842
Chimiothérapie	8 (50,0)	6 (37,5)	
Thérapie ciblée	1 (6,3)	0 (0,0)	
Radio-chimiothérapie	2 (12,5)	3 (18,8)	
Radiothérapie seule	0 (0,0)	1 (6,3)	
Réponse tumorale après la première ligne de traitement			
Réponse/Stabilité tumorale	12 (66,7)	12 (70,6)	0,803
Progression tumorale	6 (33,3)	5 (29,4)	
Réponse tumorale après la deuxième ligne de traitement			
Réponse/Stabilité tumorale	4 (66,7)	1 (25,0)	0,524
Progression tumorale	2 (33,3)	3 (75,0)	

*valeur de p pour la comparaison des sous-groupes V600E vs non-V600E.

- **Analyse de survie globale et survie sans progression**

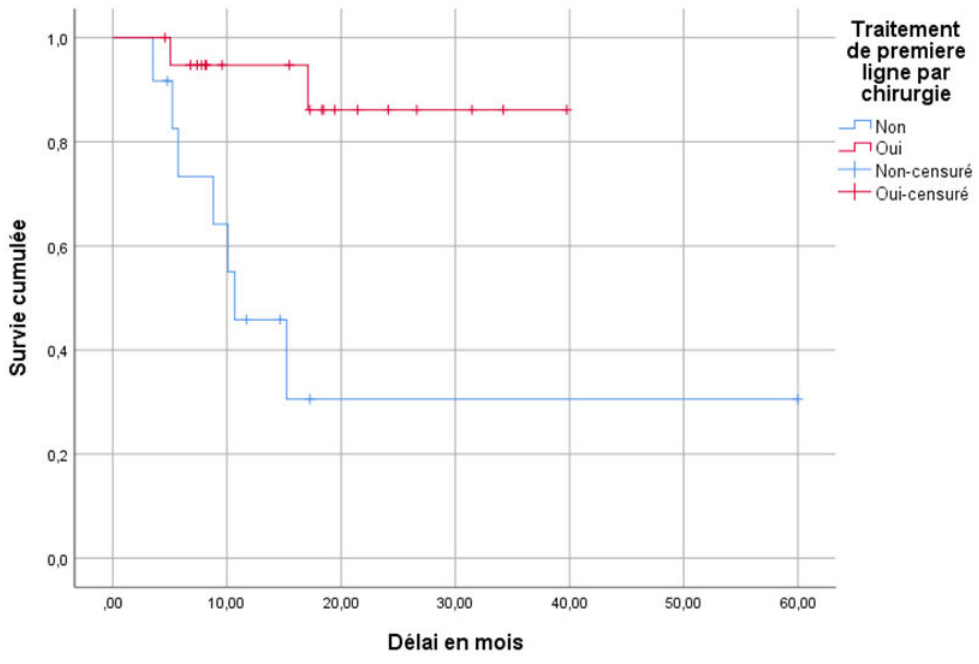
Les patients traités par chirurgie avaient une meilleure SG par rapport aux patients non opérables avec SG à 6 mois de 94,7% vs 55%, respectivement à 12 mois de 86,1% vs 30,6% ($p=0,003$) (**Figure 4**). Les patients traités en première ligne par chimiothérapie avaient une SG de 84,6% à 6 mois et 50,8% à 12 mois ($p<0,001$), respectivement une SSP de 70,1% à 6 mois et de 26,3% à 12 mois ($p=0,027$). Les patients ayant reçu de la radio-chimiothérapie en première ligne avaient une SG de 75 % à 6 mois et 37,5% à 12 mois ($p<0,001$). En raison du nombre de patients insuffisant (un chacun), la SG et SSP n'a pas pu être déterminé pour les patients traités par thérapie ciblée et radiothérapie seule (**Figures 5 a, b**).

La SG des patients mutés BRAF V600E était de 88,9% à 3 mois, 83% à 6 mois et 60,5% à 12 mois. Pour les patients mutés non V600E, les SG étaient de 88,2% à 3 mois, 75,6% à 6 mois, respectivement 56,7% à 12 mois. Il n'existait pas de différence de SG statistiquement significative selon le type de mutation ($p=0,864$). (**Figure 6**)

La médiane de SG de la population n'a pu être atteinte car > 50% des patients restent vivants à la fin de l'étude (survie cumulée ne descend pas au-dessous de 50%). La médiane de SSP après la première ligne de traitement était de 19 mois. La SSP était de 80,6% à 6 mois, 70% à 12 mois et 55% à 24 mois après la première ligne thérapeutique (**Figure 7**) La médiane de SSP après la deuxième ligne de traitement était de 1 mois.

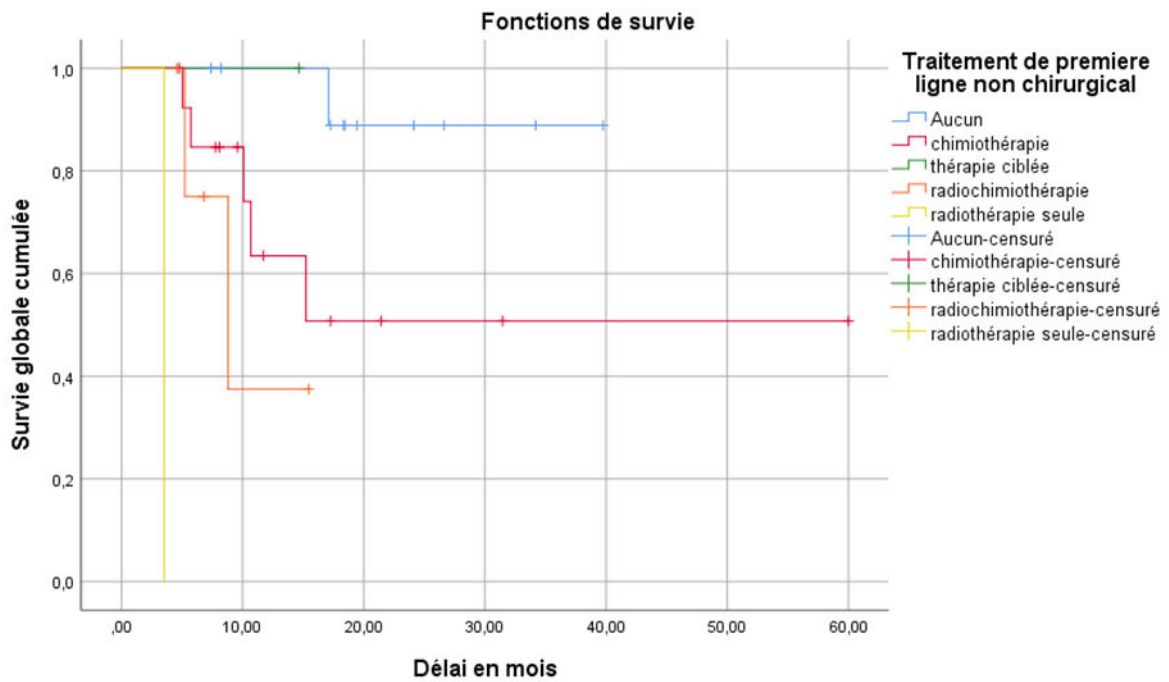
L'analyse univariée par la méthode de Cox a été réalisée pour retrouver les facteurs pronostiques ayant un impact sur la SG (**Tableau 4**). Le seul facteur pronostique positive ressortant de cette analyse était la prise en charge chirurgicale avec une meilleure SG (HR : 0,122 [IC95% : 0,025 ; 0,606], $p= 0,010$). Parmi les facteurs de pronostique négatif, associés à une SG significativement plus courte il y avait la présence de métastase surrénalienne (HR : 6,079 [IC95% : 1,951 ; 24,967], $p=0,003$) ainsi que, de manière inattendue, le traitement par radio-chimiothérapie concomitante en première ligne thérapeutique (HR : 13,86 ; [IC95% : 1,150 ; 166,976], $p= 0,038$). Le traitement non chirurgical semblait être aussi un facteur de mauvais pronostic en ce qui concerne la SG mais le résultat n'était pas statistiquement significatif (HR : 7,649 ; [IC95% : 0,932 ; 62,804], $p=0,058$). De manière similaire, le traitement par la chimiothérapie semblait être un facteur de pronostique négatif même si le résultat n'était pas significatif statistiquement (HR : 6,494 ; [IC95% : 0,745 ; 56,593], $p= 0,09$). L'analyse en sous-groupe de la thérapie ciblée et de l'immunothérapie en deuxième ligne comme facteur pronostic n'a pas pu être réalisée en raison d'un effectif trop petit. L'âge, le genre, le tabagisme et le type histologique ne semblaient pas influencer la survie globale. L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée en raison d'un nombre de patient insuffisant et qu'après une sélection descendante une seule variable restait- le traitement chirurgical.

Figure 4. Courbe de survie globale de patients mutés BRAF traités par chirurgie en première ligne (n=20, p= 0,003).

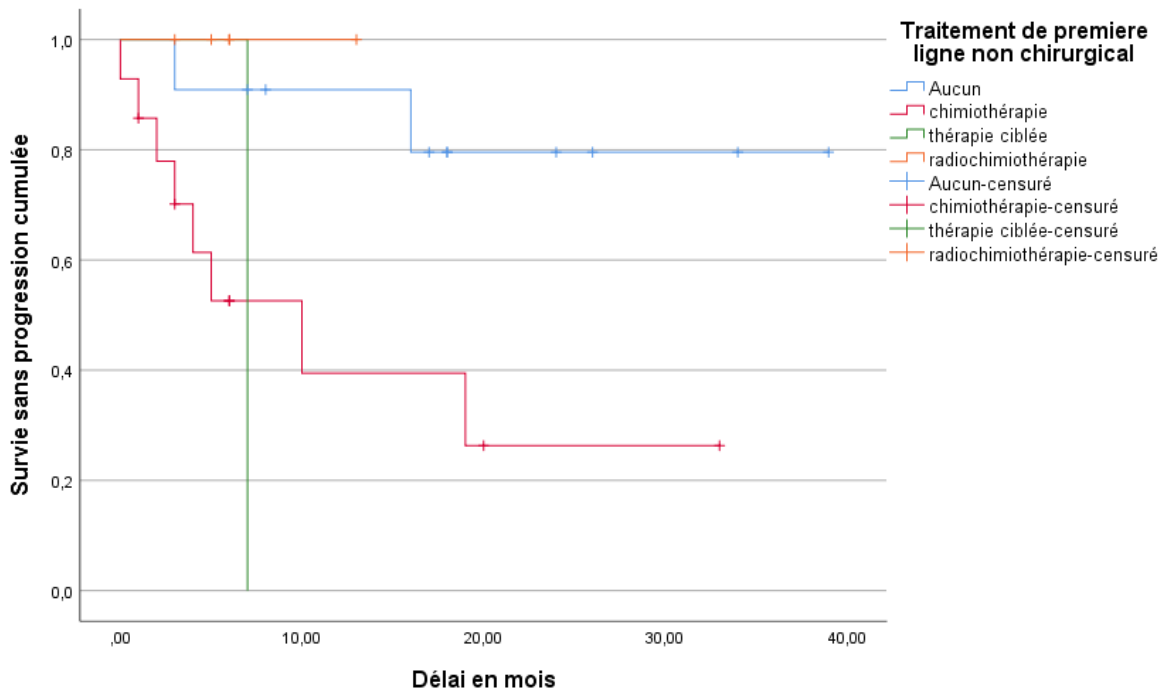


Figures 5.

a) Courbe de survie globale des patients mutés BRAF ayant bénéficiés d'un traitement non chirurgical en première ligne. (P logRank < 0,001)



b) Courbe de survie sans progression des patients mutés BRAF ayant bénéficiés d'un traitement non chirurgical* en première ligne. (P logrank = 0,027)



*Radiothérapie seule exclue

Figure 6. Courbe de survie globale selon le type de mutation BRAF (P logrank = 0,864)

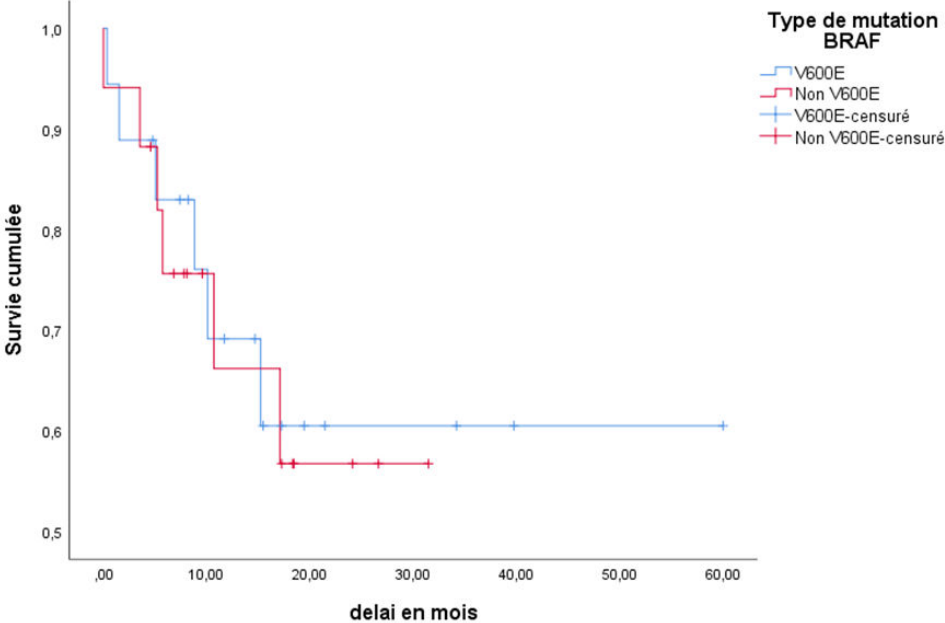


Figure 7. Courbe de survie sans progression après la première ligne de traitement (n=32)

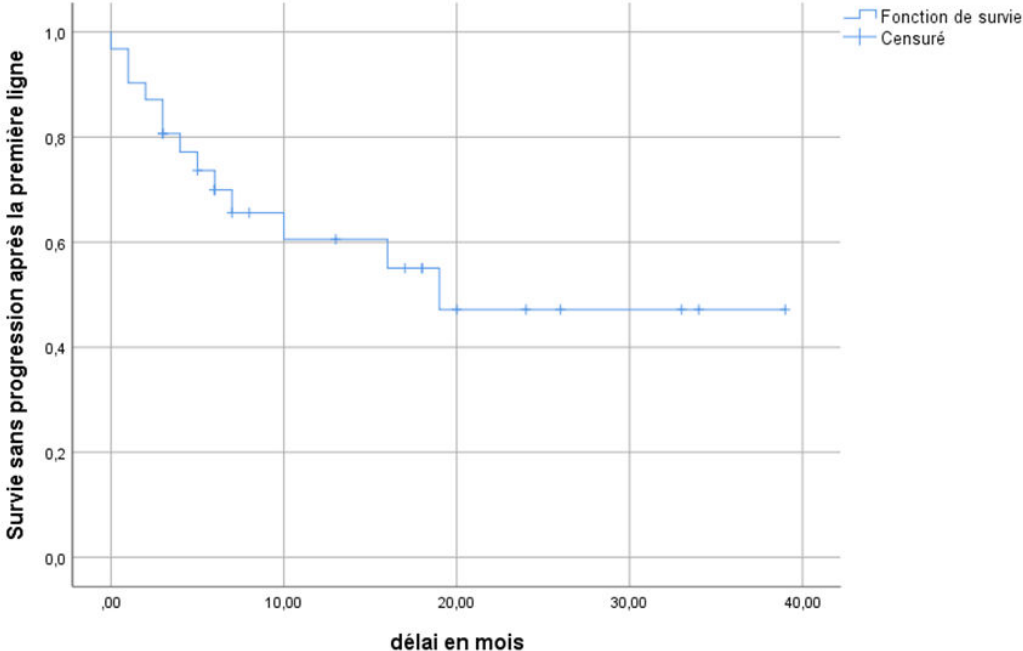


Tableau 4 : Facteurs pronostiques associés indépendamment à la survie globale en analyse univariée à l'aide de la méthode de Cox

Variables	Catégories	HR	IC 95%	p value
	Age	0,992	[0,926 ; 1,062]	0,816
Genre	Femme/ Homme	0,749	[0,202 ; 2,776]	0,666
Tabagisme	Fumeur/ Non-fumeur	0,816	[0,221 ; 3,021]	0,761
Histologie	Carcinome bronchique peu différencié/ADK	1,838	[0,234 ; 14,415]	0,563
Site métastatique	Métastase pulmonaire	2,506	[0,660 ; 9,518]	0,177
	Métastase pleurale	2,235	[0,601 ; 8,307]	0,230
	Métastase surrénale	6,079	[1,951 ; 24,967]	0,003
	Métastase cérébrale	5,245	[0,545 ; 50,437]	0,151
	Métastase osseuse	0,698	[0,090 ; 5,441]	0,732
	Métastase hépatique	2,256	[0,284 ; 17,901]	0,442
	Métastase ganglionnaire	1,891	[0,412 ; 8,674]	0,412
Traitement chirurgical en première ligne	Oui/Non	0,122	[0,025 ; 0,606]	0,010
Traitement non chirurgical en première ligne	Oui/Non	7,649	[0,932 ; 62,804]	0,058
	Chimiothérapie	6,494	[0,745 ; 56,593]	0,090
	Radio-chimiothérapie	13,86	[1,150 ; 166,976]	0,038

4. Discussion

La mutation BRAF est rare dans le CB et sa prévalence est estimée selon les diverses études de 1 à 4% des CBNPC. [36,122,129,130,131] Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique a confirmé que la prévalence de la mutation BRAF en Lorraine est de 2,2 % en concordance avec les résultats publiés précédemment. Par ailleurs, les résultats de notre étude confirment les caractéristiques cliniques et épidémiologiques du CB en général par l'âge médian de 65 ans, la prédominance masculine et des fumeurs actifs [1-3] et du CBNPC muté BRAF en particulier par la prédominance du type histologique d'ADK [122,124,129,130,131] avec plus de la moitié de cas ayant la mutation V600E. [114,130,131]

La prédominance du statut de fumeur actif chez les patients ayant un CBNPC mutés BRAF était décrite aussi dans la cohorte de Paik et al. En effet, tous les patients étaient des fumeurs actifs ou anciens et seulement 10,5% des mutés BRAF étaient des petits fumeurs (<15 paquet-année) [130]

L'exposition professionnelle à risque était assez peu fréquente (22,9%). Un résultat similaire a été retrouvé dans une étude de cohorte française multicentrique qui a étudié l'association entre la survenue de mutations somatiques du CB et l'exposition professionnelle chez les non-fumeurs, la fréquence d'exposition professionnelle documentée allait jusque 25% chez les porteurs d'un CBNPC muté BRAF avec surtout l'implication du gaz d'échappement diesel. [174]

De manière plus originale, nous avons retrouvé une prédominance de la localisation au niveau des lobes supérieurs des CBNPC mutés BRAF (plus de la moitié de cas). Dans la cohorte de Kinno et al, seulement 38,5% des CBNPC mutés BRAF étaient localisés aux lobes supérieurs [127]. Les patients inclus dans cette étude étaient plutôt en bon état général.

Décrite initialement comme une mutation exclusive par Livtak et al, [125] notre étude a démontré que la mutation BRAF pouvait s'associer à d'autres mutations. En effet, des co-mutations ont été retrouvées chez six patients dont 4 avec KRAS (3 mutés non-V600E et un muté V600E) et 2 avec MET (un muté non V600E et un V600E avec E168D et N375S respectivement). Si des publications sur l'association BRAF/KRAS existent dans le CBNPC [127,129,131,136,137], la co-mutation BRAF/MET au moment du diagnostic initial n'a pas été décrite dans la littérature précédemment.

Des antécédents personnels carcinologiques ont été retrouvés chez 42,9% des patients, un taux plus élevé que précédemment retrouvé dans une autre étude chez les patients présentant un CBNPC muté BRAF (20,3%). [132] Les sites métastatiques initiaux les plus fréquents étaient la plèvre (14,3%), suivi des poumons, os, surrénales et ganglions. Dans la cohorte de Nathaniel et al, les organes atteints des métastases au diagnostic étaient par ordre de fréquence les ganglions, le cerveau, les os, le foie et les glandes surrénales [126] quand dans la cohorte d'Auliac et al. plutôt les poumons, le cerveau et le foie. [132] Quant à la progression après traitement, on retrouvait surtout des réévolutions au niveau pulmonaire, osseux et ganglionnaire.

Contrairement au mélanome où la mutation BRAF V600E est la plus fréquente [115,116], nos résultats ont confirmé que la prévalence de cette mutation est moindre dans le CBNPC muté BRAF avec une distribution similaire des patients mutés V600E et non V600E (51,37% vs 48,6%) comme déjà retrouvé précédemment. [114] En opposition aux études publiées qui décrivaient une prédominance féminine pour la population ayant un CBNPC avec la mutation BRAF V600E (incluant certaines études sur la population asiatique)

[122,123,124], notre analyse ne retrouvait pas de différence statistiquement significative selon genre.

Le statut fumeur était significativement différent pour les groupes de patients mutés BRAF V600E vs non V600E ($p=0,035$). Dans notre étude, pour le groupe des patients ayant des mutations BRAF non V600E il y avait une prédominance de patients fumeurs actifs (88,2%) quand dans le groupe des patients mutés BRAF V600E la répartition fumeurs actifs et non-fumeurs/anciens fumeurs était équitable. Des résultats similaires ont été retrouvés dans la cohorte de Tissot et al. avec une proportion de fumeurs significativement plus importante chez les non-V600E par rapport aux mutés V600E (95% vs 62% $p < 0,0001$). [137] En contraste, dans la cohorte d'Ilie et al., la mutation BRAF V600E était significativement plus fréquente chez les non-fumeurs (19%) que chez les fumeurs actifs et sevrés (3%) ($p < 0,001$).

Dans notre population la mutation BRAF V600E est retrouvée de manière statistiquement significative plus fréquemment dans les stades localement avancés et métastatiques que dans les stades localisés en contraste avec les mutations BRAF non V600E où plus de la moitié de cas étaient localisés. Dans l'étude d'Ilie et al., les mutations BRAF non-V600E étaient associées plus fréquemment avec des tumeurs au stade localisé (16%) qu'avec des tumeurs au stade avancé (7%) ($p = 0,026$) et la distribution était similaire pour les mutés V600E mais non statistiquement significatif (13 vs 10%, $p=0,38$). [118]

Par ailleurs, il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes V600E et non V600E, concernant l'âge au diagnostic, le type histologique et le site métastatique. Ce dernier résultat est discordant avec une étude analysant les caractéristiques radiologiques des CBNPC mutés BRAF selon la classe fonctionnelle où il existait une prédominance significative de métastases intra-thoraciques pour la classe I soit V600 en comparaison aux classes II et III au moment du diagnostic (classe I 44% vs classe II 28% vs classe III 14%, $p=0,003$). De plus, les tumeurs de classe I avaient un risque plus élevé de dissémination pleurale (OR : 4,39, IC à 95%: 1,11-17,4) et moindre de dissémination intra-abdominale. (OR : 0,25, IC 95%: 0,07-0,92). [175]

Plus de 60% des patients traités dans notre cohorte ont bénéficiés d'une exérèse chirurgicale radicale en première ligne de traitement. Pour le traitement non chirurgical en première ligne, par ordre de fréquence, il y avait la chimiothérapie, la radio-chimiothérapie, puis des proportions égales pour les thérapies ciblées BRAF et la radiothérapie seule. Après la première ligne, le taux de réponse globale était de 62,5% dans la population étudiée. Des résultats similaires étaient retrouvés dans d'autres études sur les patients porteurs d'un CBNPC avancé muté BRAF traités par chimiothérapie en première ligne qui avaient un taux de réponse globale de 50% [131], respectivement 51,7%. [132] De plus, dans la dernière étude citée, la proportion de patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie et thérapie ciblée était supérieure à celle de notre étude (62%, respectivement 14,2 %) sans plus d'impact sur la réponse globale. [132] Le site le plus fréquent de réévolution tumorale après la première ligne thérapeutique était les poumons. Ce résultat n'est pas retrouvé dans la littérature.

Concernant la 2^{ème} ligne thérapeutique, par ordre de fréquence, dans la présente étude, il y avait la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées BRAF. Après la deuxième ligne de traitement, le taux de réponse globale était de seulement 20% et la progression tumorale était estimée 70% avec le poumon et l'os comme sites de progression métastatique les plus fréquents. Dans l'étude multicentrique nationale française d'Auliac et al, parmi les porteurs d'un CBNPC mutés BRAF au stade localement avancé ou métastatique traités en 2^{ème} ligne, deux tiers de patients ont reçu une chimiothérapie et presque un quart

d'entre eux une thérapie ciblée BRAF avec un taux de réponse globale supérieure (35.3%) à celui obtenu dans notre étude.[132] Il n'existait pas de différence statistiquement significative pour la réponse tumorale sur le plan de l'imagerie entre les sous-groupes mutés V600E et non-V600E.

Comme attendu, la SG des patients opérés était significativement supérieure aux patients non opérés avec une survie à 6 mois de 94,7% vs 55%, respectivement à 12 mois de 86,1% vs 30,6% ($p=0,003$). L'analyse univariée a démontré que le traitement chirurgical était un facteur de pronostic positif permettant de prédire une meilleure SG des patients ayant un CBNPC mutés BRAF (HR : 0,122 ; IC95% : 0,025-0,606, $p= 0,010$). Ce résultat est en concordance avec d'autres études publiées. Par exemple, dans l'étude d'Ilie et al., pour la SG seul le stade pTNM était un facteur prédictif indépendant (stade I- II vs III-IV : HR=0,086, IC95% : 0.011–0.711, $p = 0,023$), le traitement chirurgical étant la référence pour les CBNPC de stade localisé. [28,118] Dans la cohorte chirurgicale de Marchetti et al., le stade tumoral et la mutation V600E étaient les facteurs indépendants permettant de prédire la SG (stade III-IV vs I-II : HR=2,92, [IC95% : 1,95-4,37], $p < 0,001$; mutation V600E vs non muté BRAF : HR=2,18 ; [IC95% : 1.17-4.04], $p=0,014$). [122]

Paradoxalement, la SG était significativement supérieure chez les patients n'ayant pas reçu de traitement non chirurgical en comparaison à ceux qui en ont reçu avec une survie à 12 mois de 88,9% vs 65,5% ($p=0,028$). Le principal traitement non chirurgical était la chimiothérapie en première et deuxième ligne suivi de l'immunothérapie pour la deuxième ligne. La SG et SSP n'ont pas pu être déterminées pour les patients traités par thérapie ciblée et radiothérapie seule en raison des effectifs faibles. Pour les patients traités en première ligne par chimiothérapie, la SG était de 84,6% à 6 mois, respectivement 50,8% à 12 mois et la SSP de 70,1% à 6 mois, respectivement de 26,3% à 12 mois. Les patients ayant reçu de la radio-chimiothérapie en première ligne avaient une SG de 75 % à 6 mois et 37,5% à 12 mois. La radio-chimiothérapie en première ligne de traitement chez ces patients était associée à une diminution significative de la SG (HR : 13,86 ; IC95% : 1,150 ; 166,976, $p= 0,038$) dans l'analyse univariée dans le sous-groupe du traitement non chirurgical. L'impact pronostic dans les CBNPC mutés BRAF de la radio-chimiothérapie n'a pas été décrit dans la littérature à ce jour.

La chimiothérapie comme première ligne thérapeutique semblerait être aussi un facteur de mauvais pronostic même si le résultat n'était pas significatif. Les données dans la littérature sur l'impact pronostic de la chimiothérapie dans le CBNPC muté BRAF restent très limitées. Une étude cas-témoins incluant 83 de cas mutés BRAF (dont 66,3% mutés V600E) et 166 témoins a retrouvé des médianes de SSP et de SG après une 1ere ligne de chimiothérapie comparables pour les deux groupes: médiane de SSP de 5,8 mois (IC95% : 5,1-7,5) pour les mutés vs 5,4 mois (IC95% : 4,8-7,2) pour les témoins ($p=0,32$) et de SG de 13,5 mois (IC95% : 10,1-25,1) pour les mutés vs 10,2 mois (IC95% : 8,3-12,7) pour les témoins ($p= 0,39$). Les résultats étaient comparables pour la médiane de SSP après une deuxième ligne de chimiothérapie. De plus, dans une analyse en sous-groupe des mutés V600E vs non V600E, il n'y avait aucune différence significative en termes de SSP et SG après une 1ère et 2e ligne de chimiothérapie, ni bénéfique différent selon le type de cytotoxique utilisé. [172] Notre étude n'a pas pu déterminer la SG et SSP des patients traités par immunothérapie en deuxième ligne en raison d'un nombre insuffisant de patients.

La place de l'immunothérapie chez les porteurs d'un CBNPC muté BRAF est comme pour la chimiothérapie peu connue. Une étude de registre rétrospective internationale "IMMUNOTARGET" auprès de patients porteurs de CBNPC avancé, muté (KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, HER2, MET et RET) et traité par inhibiteur de checkpoint PD-L1 a été lancée en 2017. Le registre comprenait 551 patients dont 43 ayant un CBNPC muté BRAF (8%) en avril 2018. La plupart des patients ont reçu du nivolumab (466 patients) ou du pembrolizumab (48 patients) et avait été traités par immunothérapie en deuxième ou troisième ligne thérapeutique (67%). Le taux de réponse objective était de 24% pour les mutés BRAF (vs 26% pour KRAS, 17% pour ROS1, 16% pour MET, 12% pour EGFR, 7% pour HER2, 6% pour RET et 0% pour ALK). Le taux médian d'expression de PD-L1 pour les mutés BRAF était de l'ordre de 50%. Dans une analyse en sous-groupe, la SSP médiane était de 3,1 mois (IC95% : 1,8-4,6) pour les BRAF mutés comparable aux autres mutations : 2,1 mois [IC95% : 1.8-2.7] pour EGFR ; 3,2 mois [IC95% : 2.7-4.5] pour KRAS ; 2,5 mois [IC95% : 1,5- 3,7] pour ALK ; 2,5 mois [IC95% : 1.8-3.5] pour HER2 ; 2,1 [IC95% : 1,3-4,7] pour RET et 3,4 mois [IC95% : 1,7- 6,2] pour MET. La SSP était significativement supérieure chez les fumeurs en comparaison aux non-fumeurs (4,1 vs 1,9 mois, p=0,03). De plus, la SSP médiane était plus courte chez les mutés BRAF V600E que les non V600E mais les résultats n'étaient pas significatifs (1,8 vs 4,1 mois, p=0.20). [171]

Il est intéressant de constater dans cette étude que la présence de métastase surrenalienne était associée à une SG plus courte (HR : 6,079 ; [IC95% : 1,951 -24,967], p=0,003). Ce facteur de mauvais pronostic n'a pas été décrit dans la littérature jusqu'à présent. Dans notre analyse, la SG était similaire lors de la comparaison des mutés BRAF V600E et non V600E ce qui diffère de certaines études publiées où la mutation BRAF V600E semble avoir un impact sur la SG soit négatif, donc associée à une SG plus courte [122], soit positif donc associée à une SG plus longue. [137]

Concernant la SSP, notre analyse de survie a retrouvé une médiane de SSP après la première ligne de traitement de 19 mois. La SSP après la première ligne thérapeutique à 6 mois, 12 mois, 24 mois était de 80,6%, 70%, respectivement 55%. La SSP médiane après la deuxième ligne de traitement était de seulement 1 mois. Dans une autre étude de cohorte française les patients ayant un CBNPC avancé muté BRAF ayant bénéficiés d'une 1ère ligne de traitement avaient une SSP médiane plus courte de seulement 7,5 mois (IC95% : 5,6-12,3) mais la majorité des patients mutés BRAF (86,1 %) étaient déjà en stade métastatique au moment du diagnostic. Après une 2ème ligne de traitement, la SSP médiane était de 3,1 mois (IC95% : 1,4-6,1) avec seulement 30,1% de traités par chimiothérapie et 4,7% par thérapie anti-BRAF. [36] Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre cohorte où la médiane de SSP pour les patients ayant un CBNPC muté BRAF (avec 75% de stade IV) traités en première ligne (62% de chimiothérapie) était de 8,7 mois (IC95% : 6,4-15,2). La médiane de SSP après une 2ème ligne de traitement était de 4,1 mois (IC95% : 2-10,9 mois) avec 66,7% de patients traités par chimiothérapie et 23,8% par thérapie ciblée BRAF. [132]

Notre étude a certaines limites car il s'agit d'un travail observationnel et rétrospectif avec un nombre limité de patients inclus. Au vu de l'effectif réduit et que plus de la moitié de patients étaient encore en vie à la fin des inclusions, une partie des analyses sur la survie n'ont pas pu être réalisées. Par ailleurs, plus de la moitié de la population était traitée par chirurgie, donc créer un biais par rapport aux autres moyens thérapeutiques. Un autre point faible de notre étude est l'absence de comparaison des paramètres épidémiocliniques et de survies avec des patients dits « sauvages » pour l'ensemble des anomalies moléculaires actuellement recherchées en routine.

En synthèse, notre étude a démontré que le traitement chirurgical est le seul facteur indépendant pouvant prédire une meilleure SG chez les patients porteurs d'un CBNPC avec mutation BRAF. Un traitement par radio-chimiothérapie en première ligne thérapeutique et la présence de métastase surrenalienne sont des facteurs pronostiques négatifs et associés à une diminution significative de la SG. Il n'existe pas de différence significative de SG lors de la comparaison entre mutés V600E et non-V600E. Le statut « tabagisme actif » est plus fréquent chez les patients porteurs de la mutation BRAF non V600E par rapport aux patients ayant la mutation V600E. L'exposition professionnelle à risque est peu commune chez cette population. La prévalence des mutations BRAF V600E et non V600E est similaire chez les patients ayant un CBNPC. Une co-mutation BRAF avec MET est possible dans le CBNPC. Il existe une différence de distribution selon le stade tumoral avec la découverte du CBNPC avec la mutation V600E plutôt au stade avancé. En raison du faible effectif de notre population, les résultats doivent être confirmés par des études dans des cohortes plus larges.

PARTIE III : CONCLUSION

La présente étude a permis de caractériser mieux la population de patients ayant un CBNPC muté BRAF. Certains résultats sont en accord avec des données déjà existantes dans la littérature comme la prédominance du type histologique adénocarcinome dans cette population avec la moitié de patients porteurs de la mutation BRAF V600E.

Parmi les nouveaux éléments, nous avons retrouvé qu'il y avait une localisation tumorale préférentielle pour les lobes supérieurs pour les CBNPC muté BRAF avec la plèvre comme organe plus fréquemment atteinte de lésions secondaires au moment du diagnostic. Des co-mutations BRAF/KRAS (déjà décrites dans la littérature) et BRAF/MET (non décrites précédemment) ont été identifiées dans la population étudiée.

Le tabagisme est un facteur de risque pour le CB reconnu et plus souvent associé aux mutations BRAF non V600E qu'à la mutation V600E. L'exposition professionnelle ne semble pas être un facteur de risque spécifique pour le CBNPC muté BRAF.

La mutation BRAF V600E était retrouvée de manière statistiquement significative plus fréquemment dans les stades localement avancés et métastatiques que les stades localisés. En dehors du statut tabagique et le stade de la maladie, il n'y avait pas d'autres différences significatives entre les groupes BRAF V600E et non V600E.

Plus de 60% de patients dans la présente étude étaient opérés et le traitement chirurgical était identifié comme facteur pronostique positif pour la survie globale. Le traitement non chirurgical en première ligne, par ordre de fréquence la chimiothérapie (43,8%), la radio-chimiothérapie (15,6%), les thérapies ciblées (3,1%) et la radiothérapie seule (3,1%), ont permis une réponse tumorale dans 62,5% de cas. Le site préférentiel de progression après la première ligne était les poumons. Une radio-chimiothérapie en première ligne de traitement chez ces patients était associée à une diminution significative de la SG soit un facteur pronostic négatif. Après la deuxième ligne de traitement, le taux de réponse global était de seulement 20% avec une progression tumorale estimée 70%.

Dans notre étude, la survie globale des patients opérés était significativement supérieure aux non opérés avec survie à 6 mois de 94,7% vs 55% et à 12 mois de 86,1% vs 30,6%. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe ayant la mutation V600E et le groupe non V600E en ce qui concerne la réponse thérapeutique et la survie globale. La présence de métastase surrenalienne était associée à une survie globale plus courte, donc un facteur de pronostic négative dans cette étude.

Notre étude a retrouvé une SSP médiane de 19 mois après une première ligne de traitement, plus longue que dans d'autres études probablement du fait d'avoir un nombre important de patients qui ont bénéficié d'une chirurgie. La SSP à 6, 12, 24 mois était de 80,6%, 70%, respectivement 55% après la première ligne thérapeutique. La SSP médiane après la deuxième ligne de traitement était de 1 mois.

En conclusion, notre étude a démontré que le traitement chirurgical est le seul facteur indépendant pouvant prédire une meilleure survie globale chez les patients porteurs d'un CBNPC avec mutation BRAF. Les autres options de traitement permettent aussi une réponse thérapeutique dans plus de 60% des cas. Ces résultats doivent être confirmés par des études sur des cohortes plus larges.

REFERENCES

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018 Nov;103:356-387.
- [3] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p. Disponible à partir de : www.santepubliquefrance.fr et <https://www.e-cancer.fr>
- [4] Ribassin Majed L, Le Teuff G, Hill C. La fréquence des cancers en 2016 et leur évolution. *Bull Cancer* 2017;104:20-29.
- [5] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016 Jan;11(1):39-5.
- [6] Locher C, Debievre D, Coëtmeur D, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP CPHG studies. *Lung Cancer Amst Neth* 2013;81:32-8.
- [7] Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876-87.
- [8] Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
- [9] Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Eur Respir J* 1994;7:1877-88.
- [10] Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-8.
- [11] Aldington S, Harwood M, Cox B, et al. Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008;31:280-6.
- [12] Underner M, Urban T, Perriot J, et al. Cannabis smoking and lung cancer. *Rev Mal Respir.* 2014;31:488-98.
- [13] Boffetta P, Autier P, Boniol M, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52:399-406.

- [14] Delva F, Andujar P, Lacourt A, et al. Facteurs de risque professionnels du cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir* 2016;33:444-59.
- [15] Steenland K, Ward E. Silica: a lung carcinogen. *CA Cancer JC Clin* 2014;64:63—9.
- [16] Darby S., Hill D., Auvinen A., et al: Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005 Jan 29;330(7485):223.
- [17] Zhao Y, Wang S, Aunan K, et al. Air pollution and lung cancer risks in China – a meta analysis. *Sci Total Environ* 2006;366:500-13.
- [18] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 95 Household use of solid fuels and high temperature frying. Lyon, World Health Organization/IARC, 2006.
- [19] Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:941-8.
- [20] I. Monnet . Cancer bronchique à petites cellules . *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2018), 10, 349-357.
- [21] Travis WD, Gal AA, Colby TV, et al. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 1998;29:272-9.
- [22] M. Antoine, J. Moroch, F. Kebir, et al. Classification histomoléculaire des cancers pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2018), 10, 236-247.
- [23] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of genetic, clinical, and radiologic advances since the 2004 classification. *JTO* 2015;10:1243-60.
- [24] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 Jan;151(1):193-203.
- [25] Borczuk AC. Uncommon types of lung carcinoma with mixed histologic histology; sarcomatoid carcinoma, adenosquamous carcinoma, and mucoepidermoid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:914-21.
- [26] Zhu L, Yang L, Yang J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with lung adenosquamous carcinoma after surgical resection: results from two institutes. *J Thorac Dis* 2018;10:2397-2402.
- [27] Vieira T, Antoine M, Ruppert A-M, et al. Blood vessel invasion is a major feature and a factor of poor prognosis in sarcomatoid carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2014;85:276-81.

[28] Couraud S, Westeel V., Toffart A.-C, Souquet P.-J. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules: actualisation 2019. ARISTOT.2019. ISBN 978-2-490858-00-2.

[29] Cancer du poumon, Bilan initial [Internet]. INCa; 2011 juin [cité 19 déc 2014]. (Recommandations et référentiels). Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>

[30] Institut National du Cancer (INCa). Plan cancer 2003-2007. www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007

[31] Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2013;31(24):3004-11.

[32] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 24 oct 2009;374(9699):1432-40.

[33] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33

[34] 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

[35] De Mello RA, Marques DS, Medeiros R, Araujo AM. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol*. 10 nov 2011;2(11):367-376.

[36] Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl* 2016;387:1415–26.

[37] M. Beau-Faller, D. Reita, V. Lindner, et al. Oncogenic addictions: From diagnosis to follow-up. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2018), 10, 358-368.

[38] Institut National du Cancer (INCa). SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION D'UN PANEL DE GÈNES POUR L'ANALYSE EN GÉNÉTIQUE SOMATIQUE Validation de la méthode. Mars 2016. Disponible sur internet : https://www.ecancer.fr/content/download/148150/1859133/file/validation%20de%20m%C3%A9thode%20ngs_fr%20final%20compil%C3%A9.pdf

- [39] Li W, Zhang J, Guo L, Chuai S, Shan L, et al. Combinational Analysis of FISH and Immunohistochemistry Reveals Rare Genomic Events in ALK Fusion Patterns in NSCLC that Responds to Crizotinib Treatment. *J Thorac Oncol* 2017;12:94-101.
- [40] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70.
- [41] Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Nakaoku T, Yoh K, et al. RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy. *Cancer Sci* 2013;104:1396-400.
- [42] Duruisseaux M, McLeer-Florin A, Antoine M, Alavizadeh S, Poulot V, et al. M. NRG1 fusion in a French cohort of invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Cancer Med* 2016;5:3579-85.
- [43] Farago AF, Azzoli CG. Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:550-9.
- [44] Melosky B, Agulnik J, Albadine R, Banerji S, Bebb DG, et al. Canadian consensus: inhibition of ALK-positive tumours in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2016;23:196-200.
- [45] Tsao MS, Torlakevic E, Bigras G. Establishment of a diagnostic algorithm for ROS1 resting in Canada. Presented at the ELCC. *Annals of Oncology* 2017;28:ii69-ii70.
- [46] Lynch T.J., Bell D.W.; Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2129–2139.
- [47] Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118:257–62.
- [48] Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mut-MapII). *Am J Cancer Res* 2015;5:2892–911.
- [49] Tsuta K, Kawago M, Inoue E, et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer* 2013;81:371-6.
- [50] Leduc C, Merlio JP, Besse B, et al; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. *Ann Oncol* 2017;2811:2715-24.
- [51] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA.* 22 oct 2003;290(16):2149-2158.

- [52] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 15 juin 2003;21(12):2237-2246.
- [53] Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of Tumor Response and Survival With Erlotinib in Patients With Non—Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 15 août 2004;22(16):3238-3247.
- [54] Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 28 févr 2017;116(5):568-74.
- [55] Paz-Ares L, Tan E.H., O’Byrne K., 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*. 2017, 28, 270–277.
- [56] Wu Y.-L., Cheng Y., Zhou X.,; 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, 1454–1466.
- [57] Ramalingam SS, O’Byrne K, Boyer M, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): pooled subset analyses from two randomized trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2016;27(3):423-9.
- [58] Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 2016;34(27):3248-57.
- [59] Wislez M, Mignard X, Ruppert AM, et al. Altérations moléculaires anciennes et émergentes : quand les rechercher ? *Rev Mal Resp* 2017;9:203-14.
- [60] Demierre N, Zoete V, Michielin O, Stauffer E, et al. A dramatic lung cancer course in a patient with a rare EGFR germline mutation exon 21 V843I: Is EGFR TKI resistance predictable? *Lung Cancer Amst Neth* 2013;80:81–4.
- [61] Soria J.-C., Ohe, Y. Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med*. 2018, 378, 113–125.
- [62] Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007, 448, 561–566.
- [63] Shaw A.T., Engelman J.A. ALK in lung cancer: Past, present, and future. *J. Clin. Oncol*. 2013, 31, 1105–1111.
- [64] Shaw A.T., Kim D.-W., Nakagawa K., et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med*. 2013, 368, 2385–2394.
- [65] Solomon B.J., Mok T., Kim D.-W., et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med*. 2014, 371, 2167–2177.

- [66] Soria J.-C., Tan D.S.W., Chiari R., et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017, 389, 917–929.
- [67] Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 829–838.
- [68] Gandhi L, Ou S-HI, Shaw AT, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2017;82:27 33.
- [69] Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 nov 2018;29(11):2214 22.
- [70] Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118 33
- [71] Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2015;33(9):992 9.
- [72] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al: ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 30:863-870, 2012.
- [73] Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al: ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: A comprehensive study of common and fusion pattern specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. *Lung Cancer* 84:121-126, 2014.
- [74] Davies KD, Mahale S, Astling DP, et al: Resistance to ROS1 inhibition mediated by EGFR pathway activation in non-small cell lung cancer. *PLoS One* 8:e82236, 2013.
- [75] Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al: Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med* 368:2395-2401, 2013.
- [76] Lim SM, Kim HR, Lee J-S, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2017;35(23):2613 8.
- [77] Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* déc 2017;18(12):1590 9.
- [78] J. Downward .Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003 Jan;3(1):11-22.

- [79] A.D. Cox, S.W. Fesik, A.C. Kimmelman, J. Luo, C.J. Der Drugging the undruggable RAS: mission possible? *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Nov;13(11):828-51.
- [80] P. Garrido, M.E. Olmedo, A. Gomes, L.P. Ares, F. Lopez-Rios, J.M. Rosa-Rosa, et al. Treating KRAS mutant NSCLC: latest evidence and clinical consequences. *Ther Adv Med Oncol.* 2017 Sep; 9(9): 589–597.
- [81] Wood K, Hensing T, Malik R, Salgia R. Prognostic and Predictive Value in KRAS in Non–Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):805–812.
- [82] Román M, Baraibar I, López I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer.* 2018;17(1):33.
- [83] Arcila M.E., Chaft J.E., Nafa K. et al. Prevalance, clinicopathologic associations and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2012, 18, 4910–4918.
- [84] K Tomizawa, K Suda, R Onozato , et al : Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer.* 2011 Oct;74(1):139-44.
- [85] L Liu, X Shao, W Gao , et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: A meta-analysis of published data J. *J Thorac Oncol.* 2010 Dec;5(12):1922-32.
- [86] Herbst R.S., Davies A.M., Natale R.B., et al. Efficacy and safety of single-agent pertuzumab, a human epidermal receptor dimerization inhibitor, in patients with non–small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 6175–6181.
- [87] Gatzemeier U., Groth G., Butts C., et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2004, 15, 19–27.
- [88] Clamon, G.; Herndon, J.; Kern, J.; Govindan, R.; Garst, J.; Watson, D.; Green, M. Lack of trastuzumab activity in nonsmall cell lung carcinoma with overexpression of erb-B2: 39810: A phase II trial of Cancer and Leukemia Group, B. *Cancer* 2005, 103, 1670–1675.
- [89] De Greve J., Moran T., Graas M.-P., et al. Phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in demographically and genotypically defined lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2015 Apr;88(1):63-9.
- [90] Hotta K, Aoe K, Kozuki T, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in HER2-positive non–small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2018, 13, 273–279.
- [91] Sattler M, Reddy MM, Hasina R, Gangadhar T, Salgia R. The role of the c-Met pathway in lung cancer and the potential for targeted therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:171–84.
- [92] Fallet V, Saffroy R, Girard N, et al. High-Throughput somatic mutation profiling in pulmonary sarcomatoid carcinomas using the Lungcarta™ Panel: exploring therapeutic targets. *Ann Oncol* 2015 26:1748 53.

- [93] Saffroy R, Fallet V, Girard N, et al. MET exon 14 mutations as targets in routine molecular analysis of primary sarcomatoid carcinoma of the lung. *Oncotarget* 2017;8:42428–37
- [94] Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34:721–30.
- [95] Drilon A.E., Camidge D.R., Ignatius Ou S.-H., et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol*. 2016, 34, 108.
- [96] Camidge D.R., Ignatius Ou S.-H., Shapiro G.I., et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol*. 2014, 32, 8001.
- [97] Wang R., Hu H., Pan Y., et al: RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4352-9.
- [98] K. Tsuta, T. Kohno, A. Yoshida, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18; 110(6): 1571–1578.
- [99] Lee S.-H., Lee J.-K., Ahn M.-J., et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: A phase II clinical trial. *Ann. Oncol*. 2017, 28, 292–297.
- [100] Kodama T., Tsukaguchi T., Satoh Y., et al. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*. 2014 Dec;13(12):2910-8.
- [101] Okudela K, Suzuki M, Kageyama S, et al. PIK3CA mutation and amplification in human lung cancer. *Pathol Int*. 2007;57(10):664-71.
- [102] Yamamoto H, Shigematsu H, Nomura M, et al. PIK3CA Mutations and Copy Number Gains in Human Lung Cancers. *Cancer Res*. 1 sept 2008;68(17):6913-6921.
- [103] Chaft JE, Arcila ME, Paik PK, et al. Coexistence of PIK3CA and other oncogene mutations in lung adenocarcinoma - rationale for comprehensive mutation profiling. *Mol Cancer Ther*. févr 2012;11(2):485-491.
- [104] Lynnette Fernandez-Cuesta, Dennis Plenker, Hirotaka Osada. CD74–NRG1 Fusions in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2014 Apr;4(4):415-22.
- [105] Shin DH, Lee D, Hong DW, et al. Oncogenic function and clinical implications of SLC3A2–NRG1 fusion in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Oncotarget*. ;7(43):69450–69465.

- [106] Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med* 2013;19:1469–72.
- [107] Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, Le AT, Estrada-Bernal A, Keysar S, et al. An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov* 2015;5:1049–57.
- [108] Davies, H., Bignell, G.R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27;417(6892):949-54.
- [109] J Downward. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy . *Nat Rev Cancer*. 2003 Jan;3(1):11-22.
- [110] Yoon, S. and Seger, R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors*. 2006 Mar;24(1):21-44.
- [111] Wood K, Hensing T, Malik R, Salgia R. Prognostic and Predictive Value in KRAS in Non–Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):805–812.
- [112] Hongbin Ji, Zhenxiong Wang, Samantha A. Perera, et al. Mutations in BRAF and KRAS Converge on Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Lung Cancer Mouse Models. *Cancer Res*. 2007 May 15;67(10):4933-9.
- [113] Adrianus J. de Langen and Egbert F. Smit. Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications . *Ther Adv Med Oncol* 2017, Vol. 9(1) 46–58.
- [114] Nguyen-Ngoc T et al. BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1396–1403.
- [115] Long, G., Menzies, A., Nagrial, A., Haydu, L., Hamilton, A., Mann, G. et al. (2011) Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 29: 1239–1246.
- [116] M Holderfield, MM Deuker, F McCormick, M McMahon Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond *Nat Rev Cancer*, 14 (2014), pp. 455-467.
- [117] Leonetti, A., Facchinetti, F., Rossi, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): pickaxing another brick in the wall, *Cancer Treat Rev*. 2018 May;66:82-94.
- [118] M. Ilie , E. Long , V. Hofman et al. Diagnostic value of immunohistochemistry for the detection of the BRAF V600E mutation in primary lung adenocarcinoma Caucasian patients. *Annals of Oncology* 24: 742–748, 2013.
- [119] Bernabé R, Hickson N, Wallace A, Blackhall FH. What do we need to make circulating tumour DNA (ctDNA) a routine diagnostic test in lung cancer? *Eur J Cancer* 2017;81:66–73.

- [120] Guibert N, Pradines A, Casanova A, Farella M, Keller L, Soria JC, et al. Detection and monitoring of the BRAF mutation in circulating tumor cells and circulating tumor DNA in BRAF-mutated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2016;11:e109–12.
- [121] Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 20 ; 36(9):911-919.
- [122] Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011 ;29 :3574–9.
- [123] Chen D, Zhang L-Q, Huang J-F, Liu K, Chuai Z-R, Yang Z, et al. BRAF Mutations in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9:e101354.
- [124] Cui G, Liu D, Li W, Fu X, Liang Y, Li Y, et al. A meta-analysis of the association between BRAF mutation and nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6552.
- [125] Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., et al.,2014. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2014 November; 9(11): 1669–1674.
- [126] Nathaniel J. Myall and al. Natural Disease History, Outcomes, and Co-mutations in a Series of Patients With BRAF-Mutated Non—small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019 March ; 20(2): e208–e217 .
- [127] T. Kinno, K. Tsuta, K. Shiraishi et al. Clinicopathological features of non-small cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Annals of Oncology* 25: 138–142, 2014.
- [128] S. Ali et al. 3007 Comprehensive genomic profiling characterizes the spectrum of non-V600E activating BRAF alterations including BRAF fusions in lung cancer. *European Journal of Cancer*, Volume 51, S597.
- [129] Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 84:36–8.
- [130] Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011 ;29 :2046–2051.
- [131] Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4532–4540.

- [132] J.B. Auliac , S. Bayle , A. Vergnenegre et al. Patients with non-small-cell lung cancer harbouring a BRAF mutation: a multicentre study exploring clinical characteristics, management, and outcomes in a real-life setting: EXPLORE GFPC 02-14. *Curr Oncol*. 2018 Oct;25(5):e398-e402.
- [133] Yao Z, Torres NM, Tao A, et al. BRAF Mutants Evade ERK-Dependent Feedback by Different Mechanisms that Determine Their Sensitivity to Pharmacologic Inhibition. *Cancer Cell*. 2015;28(3):370-383.
- [134] Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature*. 2017;548(7666):234-238.
- [135] Ibiayi Dagogo-Jack and al. Impact of BRAF Mutation Class on Disease Characteristics and Clinical Out-comes in BRAF-Mutant Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019 Jan 1;25(1):158-165
- [136] Xibin Zhuang and al. Clinical features and therapeutic options in non-small cell lung cancer patients with concomitant mutations of EGFR, ALK, ROS1, KRAS or BRAF. *Cancer Med*. 2019 Jun;8(6):2858-2866.
- [137] Tissot C, Couraud S, Tanguy R, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer*. 2016 Jan;91:23-8.
- [138] Chapman, P., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J., Ascierto, P., Larkin, J. et al. (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364: 2507–2516.
- [139] Hauschild, A., Grob, J., Demidov, L., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M. et al. (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380: 358–365.
- [140] Flaherty, K., Robert, C., Hersey, P., Nathan, P., Garbe, C., Milhem, M. et al. (2012) Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 367: 107–114.
- [141] Long, G., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de, B., Larkin, J. et al. (2015) Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386: 444–451.
- [142] Lin, L., Asthana, S., Chan, E., Bandyopadhyay, S., Martins, M., Olivas, V. et al. (2014) Mapping the molecular determinants of BRAF oncogene dependence in human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: E748–E757.
- [143] Joshi, M., Rice, S., Liu, X., Miller, B. and Belani, C. (2015) Trametinib with or without vemurafenib in BRAF mutated non-small cell lung cancer. *PLoS One* 10: e0118210.
- [144] Gautschi O, Pauli C, Strobel K, Hirschmann A, Printzen G, Aebi S, et al. A Patient With BRAF V600E Lung Adenocarcinoma Responding to Vemurafenib. *J Thorac Oncol* 2012;7:e23–4.

- [145] Peters S, Michielin O, Zimmermann S. Dramatic response induced by vemurafenib in a BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:e341-4.
- [146] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in Multiple Non-melanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726–36.
- [147] Gautschi O, Milia J, Cabarro B, Bluthgen M-V, Besse B, Smit EF, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol* 2015;10:1451–7.
- [148] Mazieres J, Cropet C, Barlesi F, Souquet PJ, Avrillon V, Coudert B, et al. Vemurafenib in patients (pts) harboring BRAF V600 mutation. Results of non-small cell lung cancer (NSCLC) cohort from the AcSé trial. *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_8): viii493-viii547. 10.1093/annonc/mdy292.
- [149] Robinson SD, O’Shaughnessy JA, Lance Cowey C, Konduri K. BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma with metastases to the brain responding to treatment with vemurafenib. *Lung Cancer* 2014;85:326–30.
- [150] Fernandes MG, Costa J, Reis J, Jacob M, Moura C, Machado J, et al. OA08.07 BRAFV600E Advanced Lung Adenocarcinoma with Leptomeningeal (LM) Disease Treated with Vemurafenib. *J Thorac Oncol* 2017;12:S274–5.
- [151] Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:642–50.
- [152] Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E -mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):984-993.
- [153] Planchard D, Besse B, Kim TM, Quoix EA, Souquet PJ, Mazieres J, et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E–mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. *J Clin Oncol* 2017;35:9075.
- [154] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1307-1316.
- [155] Joshi, M., Rice, S., Liu, X., Miller, B. and Belani, C. (2015) Trametinib with or without vemurafenib in BRAF mutated non-small cell lung cancer. *PLoS One* 10: e0118210.
- [156] Casadei Gardini A, Chiadini E, Faloppi L, Marisi G, Delmonte A, Scartozzi M, et al. Efficacy of sorafenib in BRAF-mutated non-small-cell lung cancer (NSCLC) and no response in synchronous BRAF wild type-hepatocellular carcinoma: a case report. *BMC Cancer*. 2016 Jul 7;16:429.
- [157] Sereno M, Moreno V, Moreno Rubio J, Gómez-Raposo C, García Sánchez S, Hernández Jurdado R, et al. A significant response to sorafenib in a woman with advanced lung adenocarcinoma and a BRAF non-V600 mutation. *Anticancer Drugs* 2015;26:1004–7.

- [158] Chan XY, Singh A, Osman N, Piva TJ. Role played by signalling pathways in overcoming BRAF inhibitor resistance in melanoma. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 14;18(7). pii: E1527.
- [159] Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, Eroglu Z, Ye F, Zhao S, et al. Acquired BRAF inhibitor re-sistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phe-notypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 2015;51:2792–9.
- [160] Krepler, C., Xiao, M., Spoesser, K., Brafford, P., Shannan, B., Beqiri, M. et al. Personalized pre-clinical trials in BRAF inhibitor resistant patient derived xenograft models identify second line combination therapies. *Clin Cancer Res.* 2016 Apr 1;22(7):1592-602.
- [161] Van Allen, E., Wagle, N., Sucker, A., Treacy, D., Johannessen, C., Goetz, E. et al. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov.* 2014 Jan;4(1):94-109.
- [162] Rudin, C., Hong, K. and Streit, M. (2013) Molecular characterization of acquired resistance to the BRAF inhibitor dabrafenib in a patient with BRAF-mutant non-small-cell lung cancer. *J Thorac On-col* 8: e41–e42.
- [163] Girotti M, Lopes F, Preece N, Niculescu-Duvaz D, Zambon A, Davies L, et al. Paradox breaking RAF inhibitors that also target SRC are effective in drug-resistant BRAF mutant melanoma. *Cancer Cell* 2015;27:85–96.
- [164] Okaniwa M, Hirose M, Arita T, Yabuki M, Nakamura A, Takagi T, et al. Discovery of aselective kinase inhibitor (TAK-632) targeting pan-RAF inhibition: Design, synthesis, and biological evaluation of C -7-substituted 1,3-benzothiazole derivatives *J Med Chem.* 2013 Aug 22;56(16):6478-94.
- [165] Sun Y, Alberta JA, Pilarz C, Calligaris D, Chadwick EJ, Ramkissoon SH, et al. A brain penetrant RAF dimer antagonist for the noncanonical BRAF oncoprotein of pediatric lowgrade astrocytomas. *Neuro Oncol* 2017;19:774–85.
- [166] Zhang C, Spevak W, Zhang Y, Burton EA, Ma Y, Habets G, et al. RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation. *Nature* 2015;526:583–6.
- [167] Disponible sur internet : US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02974725>.
- [168] Disponible sur internet : US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02313012>.
- [169] Disponible sur internet : US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01781429>.

- [170] Dudnik E, Peled N, Nechushtan H, Wollner M, et al. BRAF mutant lung cancer: PD-L1 expression, tumor mutational burden, microsatellite instability status and response to immune check-point inhibitors, *J Thorac Oncol*. 2018 Aug ;13(8) :1128-1137.
- [171] Mazières J, Drilon A, Lusque A et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019 May 24. pii: mdz167.
- [172] Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C et al. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations : results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. *Eur J Cancer*. 2019 Jul ;116:86-97.
- [173] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
- [174] Paris C, Do P, Mastroianni B, et al. Association between lung cancer somatic mutations and occupational exposure in never-smokers. *Eur Respir J*. 2017 Oct 26;50(4). pii: 1700716.
- [175] Mendoza D, Dagogo-Jack I, Chen T et al. Imaging Characteristics of BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer by Functional Class. *Lung Cancer*. 2019 Mar;129:80-84.

VU

NANCY, le **24 septembre 2019**

Le Président de Thèse

Professeur François CHABOT

NANCY, le **27 septembre 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10929**

NANCY, le **08 octobre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Les caractéristiques clinico-évolutives des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) mutés BRAF et les facteurs pronostiques sont mal connus car les données de la littérature sont limitées avec des résultats parfois discordants.

L'**objectif** principal de cette étude était de déterminer les facteurs pronostiques de survie dans la population de patients de la région Lorraine porteurs d'un CBNPC avec mutation BRAF.

Méthodes : Une étude rétrospective multicentrique a été réalisée sur les patients ayant un CBNPC muté BRAF le 1^{er} février 2014 et 31 octobre 2018. Les paramètres étudiés étaient les données démographiques, exposition professionnelle et tabagique, caractéristiques de la tumeur et cliniques du patients, les traitements reçus, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP). Des méthodes de séquençage et PCR quantitative étaient utilisées pour la détection de la mutation BRAF. Les facteurs pronostiques étaient étudiés par des analyses uni- et multivariées pour la SG à l'aide de modèles de Cox. La différence était considérée comme significative pour une valeur du p inférieure à 0,05.

Résultats : Soixante-dix-neuf mutations BRAF ont été détectées, soit une fréquence estimée à 2,2% et 35 patients porteurs d'un CBNPC muté BRAF ont été inclus. L'âge médian au diagnostic était de 65,2 ans avec une prédominance d'homme (68,7 %). La statut fumeur actif était majoritaire (68,4%) et l'exposition professionnelle à risque était peu commune (22,9%). La majorité (94,3%) de patients avaient adénocarcinome avec 51,4% avec la mutation V600E et 48,6% non-V600E. Des co-mutations BRAF/MET et BRAF/KRAS chez deux et quatre patients respectivement étaient retrouvées. L'état général était conservé (PS 0-1) au moment du diagnostic dans des 88,6% cas et 37,1% était en stade métastatique avec la plèvre comme site préférentiel (14,3%). Il n'y avait pas de différence significative pour l'âge, le genre et le type histologique entre les sous-groupes V600E et non-V600E. Les patients ayant des mutations BRAF non-V600E étaient plutôt des fumeurs actifs comparativement aux V600E (88,2% vs 50%, p=0,035) et en stade localisé (17,7% vs 45,5%, p= 0,048). Plus de 60% de patients étaient opérés et le traitement chirurgical était identifié comme seul facteur pronostique permettant de prédire une meilleure SG (HR : 0,122 ; IC95% : 0,025-0,606, p= 0,010). Une réponse tumorale a été retrouvée dans 62,5% des cas pour le traitement non chirurgical en première ligne avec la chimiothérapie (43,8%), la radio-chimiothérapie (15,6%), les thérapies ciblées (3,1%) et la radiothérapie seule (3,1%). Le site préférentiel de progression après la première ligne était les poumons (21,9%). Une radio-chimiothérapie en première ligne de traitement (HR : 13,86 ; IC95% : 1,150 ; 166,976, p= 0,038) chez ces patients et la présence de métastase surrénalienne (HR : 6,079 ; [IC95% : 1,951 -24,967], p=0,003) étaient associés à une diminution significative de la SG. Après la deuxième ligne de traitement, le taux de réponse global était de seulement 20%.

Conclusion : Cette étude démontre que le traitement chirurgical est un facteur pronostique positif pour la SG chez les patients porteurs d'un CBNPC avec mutation BRAF quand réalisable. Les autres options thérapeutiques pour les stades inopérables permettent une réponse tumorale dans plus de 60% des cas.

TITRE EN ANGLAIS: Determination of clinical and evolutive parameters of non-small cell lung carcinoma with BRAF mutation in the Lorraine region.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2019

MOTS CLES : CBNPC, mutation BRAF, facteurs pronostiques.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505, VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
