



Transformation des adénocarcinomes en cancer bronchique à petites cellules : un mode de résistance au traitement

Léonie Ferrer

► To cite this version:

Léonie Ferrer. Transformation des adénocarcinomes en cancer bronchique à petites cellules : un mode de résistance au traitement. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01362695

HAL Id: dumas-01362695

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01362695>

Submitted on 9 Sep 2016

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
Année : 2016

**Transformation des adénocarcinomes en cancer
bronchique à petites cellules :
Un mode de résistance au traitement**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE DIPLOME
D'ETUDE SUPERIEURE DE PNEUMOLOGIE

DIPLOME D'ETAT

FERRER LÉONIE

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE*

Le : 02/09/2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Le Professeur Denis MORO-SIBILOT

Membres du jury :

M. Le Professeur Christophe PISON

M. Le Professeur Nicolas GIRARD

Mme Le Docteur Anne-Claire TOFFART

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

A mon président et directeur de thèse, **Pr Denis Moro-Sibilot**,

Je vous remercie chaleureusement pour votre aide et votre enthousiasme, depuis deux années maintenant, dans ce travail de thèse. J'ai beaucoup appris et j'espère pouvoir profiter longtemps de vos conseils.

A mes juges,

Pr Christophe Pison, *merci de votre accueil depuis mon arrivée dans l'équipe de pneumologie Grenobloise. J'apprécie votre enthousiasme communicatif pour la médecine et l'enseignement.*

Pr Nicolas Girard, *merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et merci pour vos conseils.*

Dr Anne Claire Toffart, *merci pour ton aide et ta grande disponibilité. Je suis très heureuse de continuer à travailler avec toi.*

Dr Giaj Levra, *merci pour ton aide au cours de ce travail que nous allons poursuivre ensemble.*

Merci à tous les **oncologues thoraciques participants**, *sans qui rien n'aurait été possible.*

Table des matières

Table des matières	7
Abréviations	8
Introduction	9
Épidémiologie du cancer bronchique non à petites cellules (CNPC) :	9
CBNPC et analyses moléculaires :	10
Les mutations de l'EGFR :	11
Traitement des CBNPC de stades avancés mutés EGFR :	12
Les mécanismes de résistance aux ITKs de l'EGFR :	14
CBPC un mécanisme de résistance :	15
Le CBPC « classique » :	17
Matériel et méthode :	19
Résultats :	23
Conclusion	33
Perspectives	36
Bibliographie :	38
Serment d'Hippocrate	42
Résumé	43

Abréviations

CNPC : carcinome bronchique non à petites cellules

CPC : carcinome bronchique à petites cellules

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

EGFR : epidermal growth factor

NOS : not otherwise specified

ALK : anaplastic lymphoma kinase

NGS : new generation sequencing

PS : performance status

Introduction

Épidémiologie du cancer bronchique non à petites cellules (CNPC) :

Il représente la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques (environ 85%). C'est la première cause de décès par cancer chez l'homme. L'incidence du CBNPC est de 40 à 70 pour 100000 chez l'homme. Le taux de survie à 5 ans est de 15,9%. (1–3)

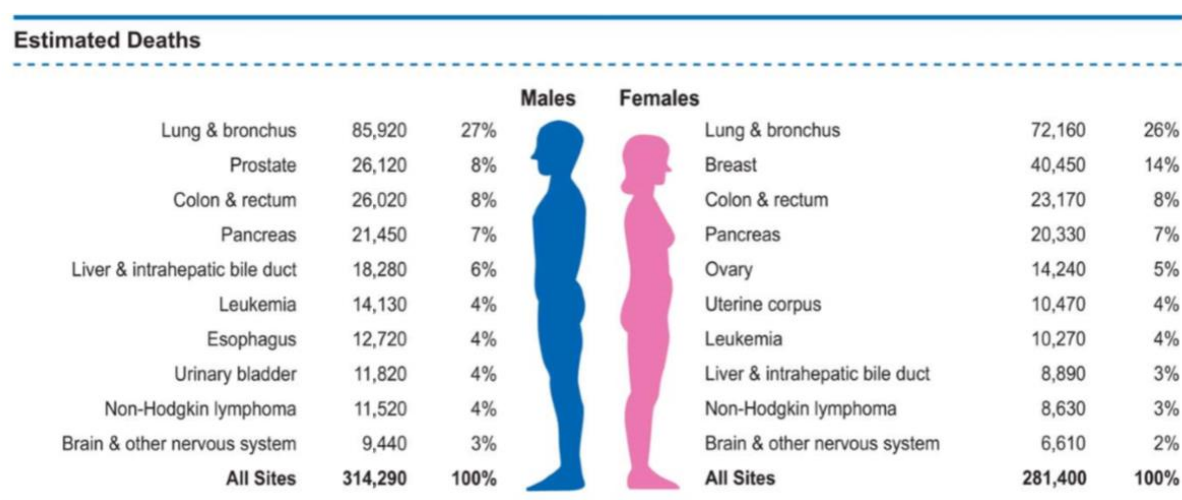


FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2016.
Estimates are rounded to the nearest 10 and cases exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

Il regroupe deux grands types histologiques : l'adénocarcinome bronchique et le carcinome malpighien et une catégorie par défaut les carcinomes à grandes cellules. (1)

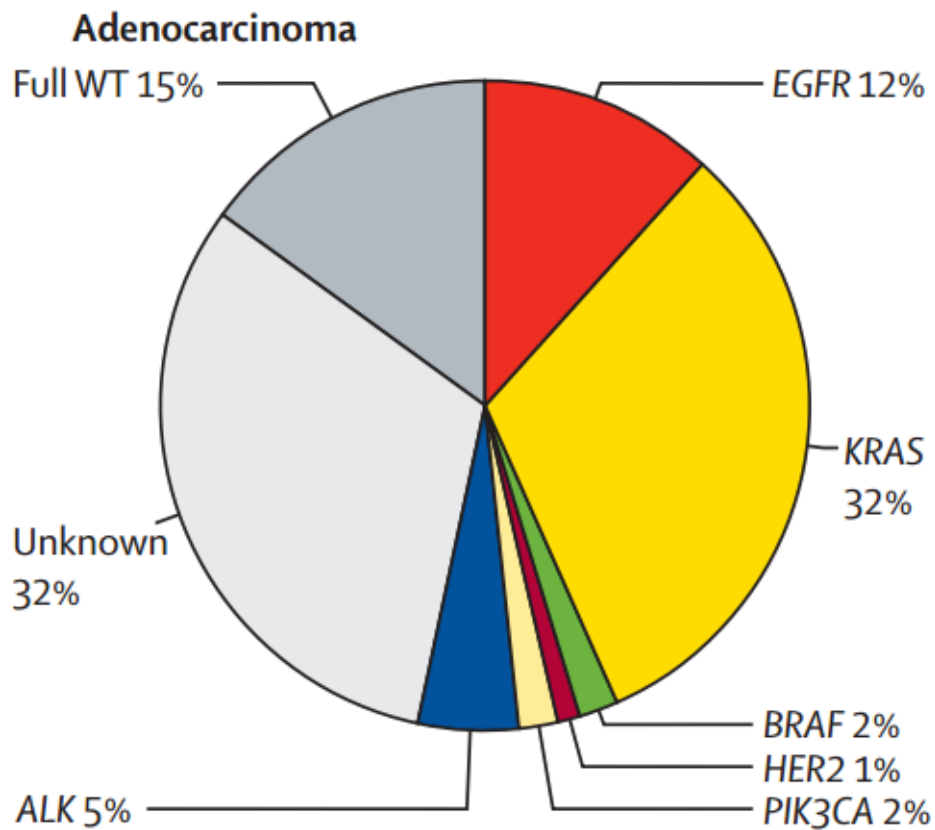
CBNPC et analyses moléculaires :

Il est actuellement recommandé de réaliser des analyses moléculaires sur le tissu de la biopsie diagnostique, chez les patients ayant un cancer bronchique à un stade avancé (IIIb ou IV), non épidermoïde. La recherche peut également être faite dans les cas de carcinomes malpighiens survenant chez le non-fumeur. (1)

Les 6 mutations et translocations suivantes sont recherchées de manière systématique: EGFR, KRAS, BRAF, HER2, les réarrangements d'ALK et de ROS1. (4)

Quarante pour cent des patients atteints de CNPC présentent une mutation connue. Ces mutations sont d'autant plus fréquentes que le patient est non-fumeur.

Dans les adénocarcinomes bronchiques, la mutation la plus fréquente est la mutation de KRAS (32%), suivie par les mutations de l'EGFR (12%) d'autres sont plus rares, comme ALK, PIK3CA, BRAF et HER2. (4)



Barlesi F et al. Lancet 2016

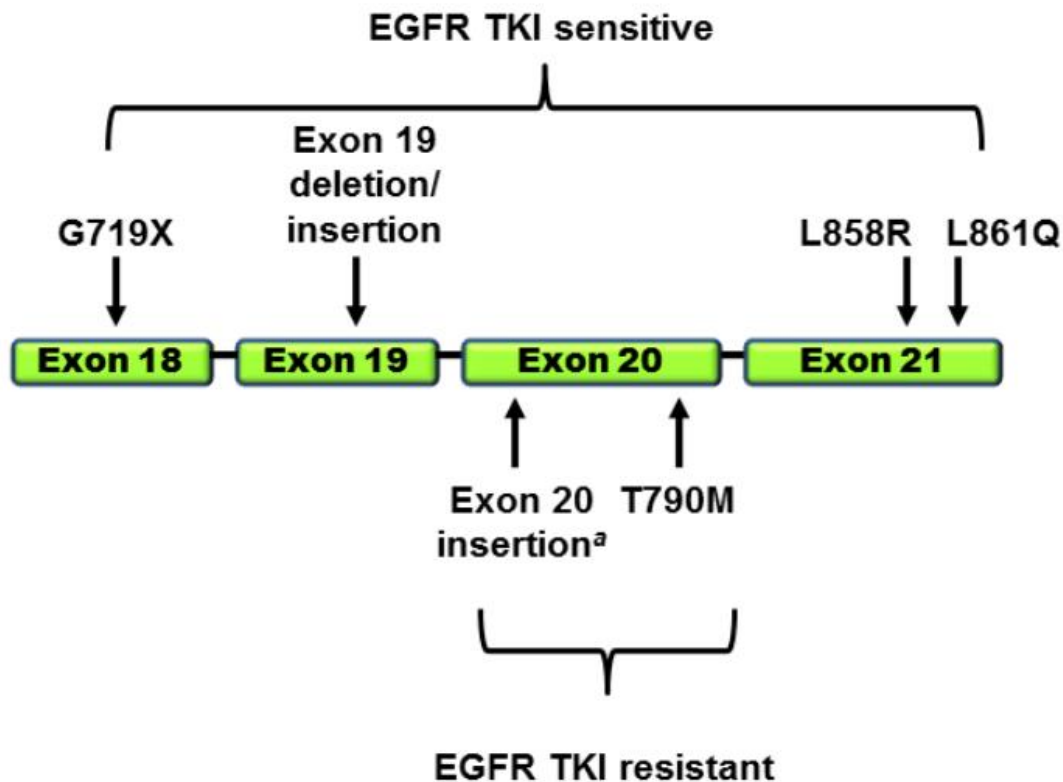
Les mutations de l'EGFR :

L'incidence de la mutation EGFR est élevée chez les femmes, non ou petites fumeuses (moins de 100 cigarettes dans toute la vie) ayant un adénocarcinome pulmonaire. (5–8)

Ces mutations surviennent entre les exons 18 et 21, qui codent pour une partie du domaine kinase de l'EGFR. Ces mutations sont souvent hétérozygotes, avec l'allèle mutant entraînant l'amplification génique. (9) Elles regroupent pour 90% d'entre elles des mutations délétions de l'exon 19 ou des mutations L858R (de substitution) de l'exon 21. (10)

Ces mutations augmentent l'activité kinase du récepteur de l'EGFR et entraînent une hyper activation de la voie de signalisation en aval.

Les mutations de l'EGFR, leur localisation sur le gène
et leur sensibilité aux ITK :



I

Dans la majorité des cas, les mutations de l'EGFR ne sont pas associées à d'autres mutations connues.

Traitement des CBNPC de stades avancés mutés EGFR :

La présence de ces mutations du gène de l'EGFR (exon 19 et 21) confère une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. (5,7,11)

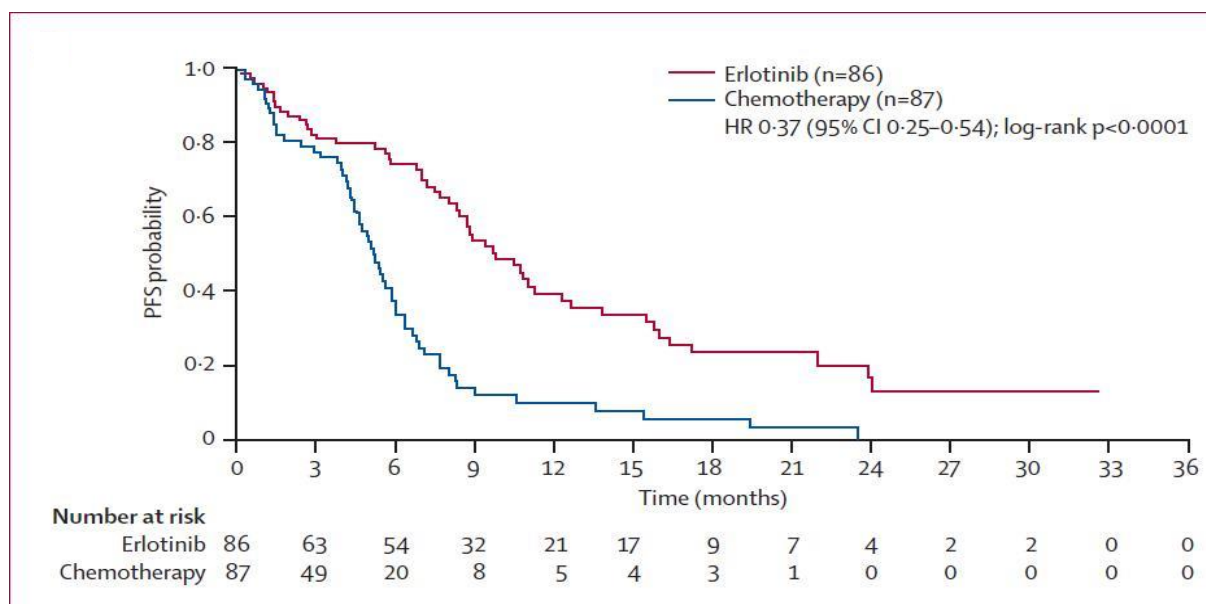
En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé d'initier le traitement par une des molécules suivantes : gefitinib, afatinib ou erlotinib. (4,10,12)

Ces molécules sont actuellement bien connues et ont fait la preuve de leur efficacité en première ligne face aux chimiothérapies dites « classiques » en termes de taux de réponse et de survie sans progression chez les patients EGFR mutés.

La médiane de survie sans progression des patients traités par ITK est d'environ 12 mois, avec une qualité de vie supérieure à celle sous chimiothérapie. (11–17)

Dans les essais concernant l'erlotinib et le gefitinib, la survie globale est non modifiée, probablement du fait d'un cross over avec la chimiothérapie (chez un peu plus de 60% des patients).

Les analyses en sous-groupes des essais ayant comparés l'afatinib à la chimiothérapie en traitement de première ligne des tumeurs avec mutation de l'EGFR suggère un bénéfice en survie globale avec l'afatinib, en cas de déletion de l'exon 19. (18)



Résultats en terme de survie sans progression d'une étude de phase III comparant l'erlotinib et la chimiothérapie en première ligne chez les patients avec CNPC muté EGFR

Rosell R et al, Lancet Oncol. 2012

Les mécanismes de résistance aux ITKs de l'EGFR :

Les mécanismes de résistance aux ITKs ont été décrits dans plusieurs cas cliniques et séries.

Dans l'étude de Séquist et al., tous les patients ayant un CBNPC muté pour l'EGFR, ont bénéficié d'une nouvelle biopsie au moment de la résistance au traitement par ITK.

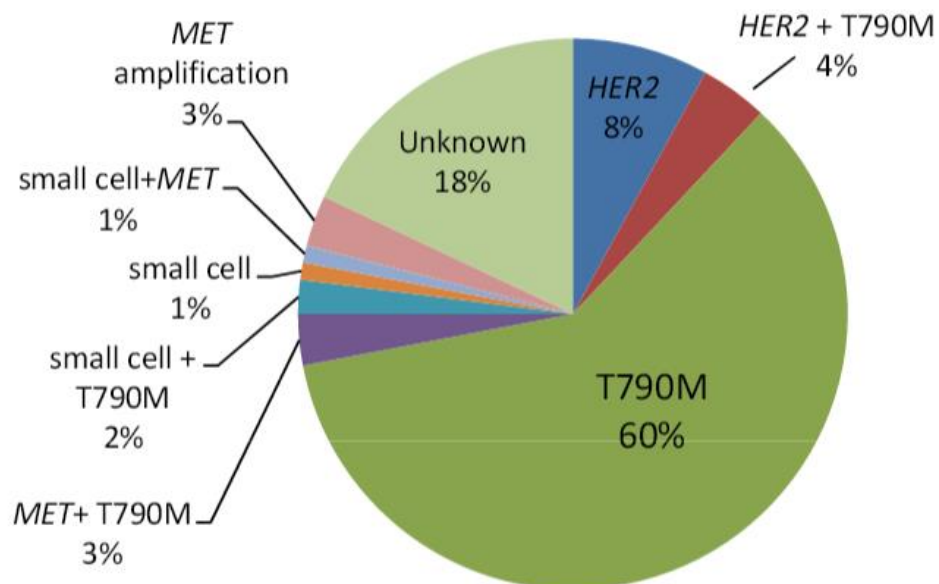
Le mécanisme de résistance le plus fréquent est la mutation T790M. Cette mutation est présente chez plus de 50% des patients mutés EGFR au moment de la résistance aux ITK. (19–21)

D'autres mutations de résistance ont également été retrouvées, moins fréquentes, c'est le cas de cMet, HER2, PIK3CA ou encore la transition épithélio-mésenchymateuse. (20–23)

Selon les études, 4 à 14% des patients présentent au moment de la résistance aux ITK une transformation histologique en carcinome bronchique à petites cellules (CPC). (21,24–30)

La majorité de ces patients présentent un deuxième mécanisme de résistance associé à la transformation en CPC de type T790M, PIK3CA, HER2. (20,26)

Les différents mécanismes de résistance aux ITK en fonction de leur fréquence (en %) :



Yu H , Clin Cancer Res 2013

CBPC un mécanisme de résistance :

Au moment de la transformation en CBPC, une partie des patients exprime sur ce CPC, la mutation de l'EGFR présente au diagnostic initial. (20,21,27–29,31,32)

Les mutations de l'EGFR au diagnostic initial sont principalement des mutations délétion de l'exon 19 et L858R de l'exon 21. (21)

Ces CPC évalués sur des séries limitées en nombre de patients sont ou non porteurs de l'anomalie mutationnelle initiale et sont décrits comme potentiellement sensibles aux chimiothérapies de référence des CPC. (20,21,30)

Une partie des mécanismes moléculaires est connue mais compte tenu de la rareté des observations une connaissance plus large de ces patients est nécessaire. (23,33,34)

D'autre part des transformations en CPC survenant dans des cas d'authentiques cancers bronchiques non à petites cellules (CNPC) non mutés ont été aussi rapportées. (24,35,36)

Ces CPC semblent sensibles au traitement utilisé dans les CPC classiques, associant les sels de platine et l'etoposide. (21)

Une résistance à ces traitements survient chez tous les patients, avec un délai moyen de 12 mois après le début du traitement par ITK.

Il est donc nécessaire de discuter de l'intérêt d'une biopsie au moment de la progression, afin de rechercher un mécanisme de résistance et de pouvoir traiter le patient de manière adaptée (par exemple, la recherche de la mutation de résistance T790M si elle est positive permet la mise sous ITK de 3^{ème} génération). (37)

La re-biopsie est importante afin de guider le traitement après progression des malades ayant un CNPC muté EGFR.

Ces re-biopsies sont réalisables et acceptables chez une majorité de patients. Elles permettent de guider le traitement chez plus d'un patient sur 3.

Cependant, celles-ci ne sont pas toujours faisable ou rentable (en terme de matériel analysable) et peuvent s'accompagner de complications liées au geste.

Il n'y a pas d'impact thérapeutique chez une proportion importante de patient. (38–40)

Il n'existe actuellement pas de recommandations sur les indications précises, le site de prélèvement, la procédure optimale et le coût effectif de ces re-biopsies.

Le CBPC « classique » :

Le CBPC représente environ 15% des tumeurs bronchiques primitives.

Il appartient au groupe des tumeurs neuroendocrines. Le phénotype neuroendocrine est confirmé par la présence de marqueurs : chromogranine, synaptophysine et CD56 associés au TTF1. (1)

Parmi les CPC, 2 % surviennent chez des non-fumeurs. (32)

Le traitement du CBPC est palliatif. La survie sans traitement est de 3 à 6 mois, contre 10 à 12 mois sous traitement par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie avec une amélioration de la qualité de vie.

Le traitement standard de première ligne des CBPC de stade IV, est un doublet à base de platine et d'Etoposide pour une durée de 4 à 6 cycles. (3,41,42). Cette chimiothérapie peut être suivie d'une radiothérapie thoracique pour les patients PS 0 et 1 avec extension extra thoracique limitée. (43) Une radiothérapie pan-encéphalique prophylactique doit être proposée aux patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2 avec une réponse objective à la chimiothérapie. (44,45)

Pour les CBPC de stade I à III une radio chimiothérapie est proposée avec une survie à 5 ans entre 15 et 25%.

Il n'existe pas de profil mutationnel spécifique des CPC.

Il existe quelques rares cas de CPC mutés EGFR d'emblée. (32)

La transformation histologique des CNPC bronchique en CPC a été rarement observée et souvent expliquée comme le résultat d'une sélection sous traitement du CNPC, d'un clone CPC préexistant.

La survenue de CPC chez les patients EGFR mutés, traités par ITK est un phénomène en cours de description.

Ce CPC est étonnant car survenu chez des patients petits ou non-fumeurs, et présente majoritairement la persistance de la mutation EGFR (présente avant transformation).

(21)

Cette étude est proposée pour mieux connaître ces rares observations de transformations en CPC.

Nous allons décrire et comparer les caractéristiques des CPC qui surviennent chez les patients porteurs d'un CNPC selon qu'il soit mutés ou non pour l'EGFR.

Matériel et méthode :

Objectifs :

L'objectif principal de l'étude était l'analyse des données de survie après transformation.

Les objectifs secondaires étaient de définir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-moléculaires au moment du diagnostic initial et à transformation en CPC ainsi que les traitements des CNPC et des CPC dans les deux groupes.

Enfin les données de survie et suivi à partir du diagnostic initial et après transformation ont été calculées.

Méthode d'observation :

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique internationale rétrospective consistant à recueillir les données cliniques, anatomopathologiques et moléculaires des patients présentant une transformation en CPC, en France et en Italie entre 2005 et 2015.

Le recueil des cas s'est fait par envoi d'un mail à la liste de diffusion de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) et par un réseau informel d'oncologues thoraciques en Italie. Vingt-six centres sont concernés par l'étude, 21 en France et 5 en Italie.

Population concernée :

Critères d'inclusion :

Les patients présentant un CBNPC de stade III ou IV, avec transformation sous traitement par chimiothérapie ou ITK, prouvée par biopsie en CPC ont été inclus, et divisés en deux groupes selon qu'ils soient mutés ou non pour le gène de l'EGFR.

Critères de non inclusion :

Les patients ayant un antécédent de CPC ou de carcinome neuroendocrine ont été exclus, de même que ceux dont le diagnostic initial retrouvait un carcinome mixte avec composante à petites cellules et non à petites cellules.

Nous avons obtenu l'approbation des comités d'éthiques le 8 décembre 2015 (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, IRB 5891 puis CCTIRS).

Modalités de recrutement :

Le recrutement s'est fait de manière rétrospective sur le dossier du patient.

Les résultats rendus confidentiels sans mention du nom ni du prénom (1ère lettre du nom de famille, 1ère lettre du prénom, mois et année de naissance) ont été recueillis sous forme de fichiers électroniques sécurisés.

Les dernières données ont été recueillies le 26 mai 2016.

Pour tout patient inclus, les variables collectées sont:

- Les caractéristiques épidémiologiques au diagnostic initial
- Les caractéristiques histo-moléculaires au diagnostic, et le site de la biopsie (laboratoire, date, Numéro de prélèvement)
- Bilan clinique initial (PS, Stade, date de diagnostic)
- Nombre et type de lignes de traitement anti-tumoral, réponse au traitement, date de début de chaque ligne, date d'arrêt de chaque ligne, raison de l'arrêt.
- Site de la biopsie amenant au diagnostic de transformation (laboratoire, date, Numéro de prélèvement), caractéristiques histologiques et moléculaires,
- Traitement en cours au moment de la biopsie.
- Traitement du CPC, date de début et de fin, type de traitement, réponse
- Traitement ultérieur, type.
- Dernier état connu, date et statut vital

Méthode d'analyse des données :

Tous les cas déclarés ont été inclus et analysés, cela représente 47 cas (38 cas français et 9 cas italiens)

Nous avons réalisé une analyse descriptive des données.

L'analyse statistique consiste en une description des caractéristiques des patients: médiane et interquartile 25-75% pour les variables quantitatives et n (%) pour les variables qualitatives.

Des comparaisons entre les groupes de patients ont été faites à l'aide d'un test du chi-2 ou de Wilcoxon.

Les patients ont été suivis jusqu'au 26 mai 2015.

La survie globale est définie comme le temps écoulé entre le diagnostic initial de cancer du poumon et la date de point ou de décès et la survie après transformation CPC comme le temps écoulé entre la date de la nouvelle biopsie et la date de point ou de décès.

Des courbes de Kaplan -Meier de survie ont été comparées entre les groupes en utilisant le test du log-rank.

Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives

L'analyse statistique a été réalisée dans le CRI INSERM/UJF U823 Rond-point de la Chantourne 38706 La Tronche Cedex sous la direction de AC Toffart à l'aide du logiciel SAS9.3.

Résultats :

Nous avons recensé 47 cas de transformation en CPC dont 34 avec une mutation initiale de l'EGFR et 13 non mutés EGFR au diagnostic initial.

Caractéristiques épidémiologiques:

L'âge médian des patients était de 62 ans [Interquartile 25-75%, 56-70].

Les données du tabagisme étaient connues chez 30 des 34 patients EGFR mutés, 19 (63%) sont non-fumeurs, 9 (30%) sont des anciens fumeurs, et 2 (7%) sont fumeurs actifs.

Stade de la maladie initiale, type de prélèvement :

La plupart des patients (n=37, 82%) ont des cancers pulmonaires de stade IV, les autres avaient des pathologies de stade III non résécables.

Dans les deux groupes la majorité des biopsies du diagnostic initial ont été réalisées sur la tumeur primitive pulmonaire 74% des cas (n=35). Deux cas ont bénéficiés de biopsies pleurales dans le groupe EGFR mutés et 1 cas a bénéficié du diagnostic sur biopsie ganglionnaire cervicale dans le groupe EGFR non muté. Pour 9 cas (19%) nous n'avions pas le site de prélèvement au diagnostic initial.

Les principales caractéristiques cliniques épidémiologiques et histologiques des patients sont regroupées dans le tableau suivant.

	Tous (n=47)	EGFR mutés (n=34)	EGFR non mutés (n=13)	chi2 test ou Wilcoxon
Age (années)	62 [56-70]	61 [54-73]	62 [56-64]	0.49
genre (féminin)(%)	27 (57)	21 (61)	6 (46)	0.33
PS (données manquantes=2) (%)				0.54
0	18 (40)	12 (28)	6 (46)	
1	25 (56)	19 (59)	6 (46)	
2	2 (4)	1 (3)	1 (8)	
Tabagisme (données manquantes=4)(%)				0.04
Actif	4 (9)	2 (7)	2 (15)	
Sevré	17 (40)	9 (30)	8 (62)	
Jamais	22 (51)	19 (63)	3 (23)	
Paquets/année (données manquantes=5)				
≤20	5 (31)	4 (44)	1 (14)	
>20	11 (69)	5 (56)	6 (86)	
Stade IV/III (données manquantes=2)(%)	37 (82) / 8 (18)	27 (84) / 8 (16)	10 (77) / 3 (23)	0.67 (Fisher)
Histologie				0.01
Adénocarcinome	40 (85)	30 (88)	10 (77)	
Malpighien	3 (6)	0 (0)	3 (23)	
NOS	4 (9)	4 (12)	0 (0)	

Caractéristiques histo-moléculaires :

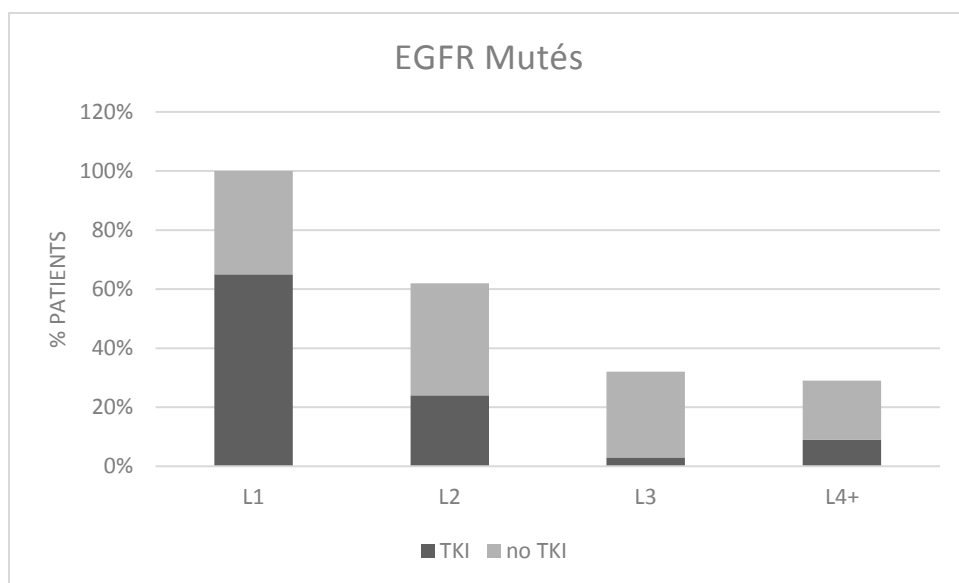
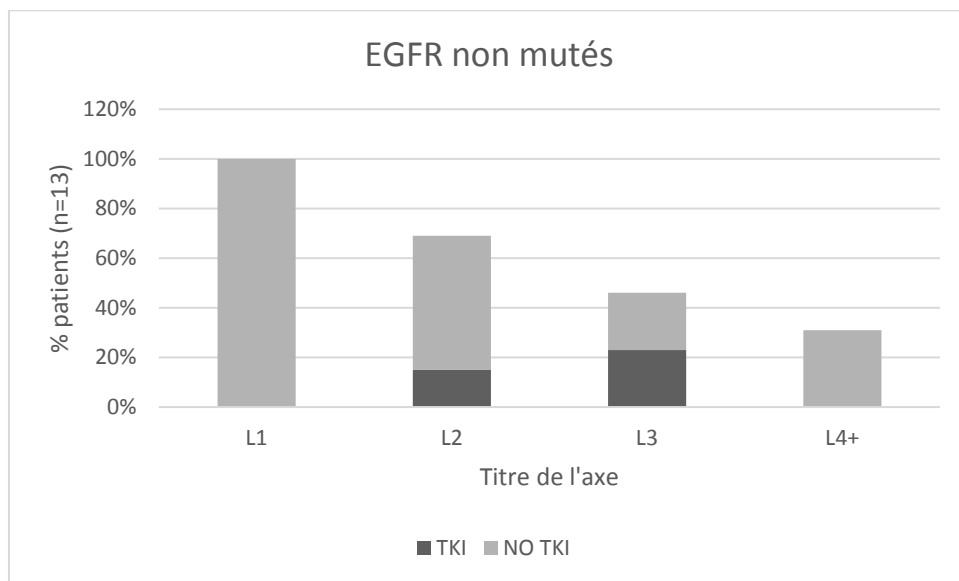
Au diagnostic initial, 43 patients (91% des cas) ont bénéficié d'une analyse moléculaire.

	Mutation au moment du diagnostic initial		
n=34	exon 19, n=26	L858R n=6	exon 18 or 20, n=2
	Mutation au moment de la transformation en CPC		
Analyses moléculaires réalisées	19/26 (73%)	5/6 (83%)	1/2 (50%)
exon 19	15/19 (79%)	0	0
L858R	0	4/6 (67%)	0
exon 18 ou 20	0	0	1/2 (50%)
ALK	1/19 (5%)	0	0
PI3K	1/19 (5%)	0	0
Pas de mutation	2/19 (11%)	1/6 (17%)	0
Pas d'analyses moléculaires	7/26 (27%)	1/6 (17%)	1/2 (50%)

Traitement du cancer au diagnostic initial :

Les patients bénéficiaient de 2 [IQ 25-75, 1-3] lignes avant transformation en CPC dans le groupe muté et non muté EGFR.

Histogrammes des lignes de traitement avant transformation :



La médiane de temps avant la transformation en CPC était de 17 mois [IQ 25-75%, 11-29] dans le groupe EGFR mutés et de 26 mois [IQ 25-75% 23-36] chez les non mutés EGFR (p=0.03).

La dernière ligne de traitement avant transformation en CBPC était un ITK chez 23 cas (68%) dans le groupe muté EGFR. Trois patients (23%) du groupe EGFR non muté ont bénéficié d'une dernière ligne de traitement par erlotinib avant transformation (et ce dans le cadre de l'AMM de l'erlotinib en seconde ligne chez les CNPC non mutés).

Transformation en CPC :

Chez 15 (54%) patients mutés EGFR et 5 (55%) patients non mutés, le site de re-biopsie était la tumeur pulmonaire.

Dans le groupe non EGFR mutés, il n'y a pas eu d'analyses moléculaires au moment de la re-biopsie.

En revanche, 25 patients (74%) EGFR mutés ont bénéficié d'une analyse moléculaire lors de la transformation en CPC.

Chez 20 de ces 25 patients (84%) une mutation oncogénique a été retrouvée et dans la plupart des cas, cette mutation était la même que celle observée au diagnostic initial.

Un cas présentant une mutation de l'exon 19 de l'EGFR au diagnostic initial, présentait un réarrangement de ALK au moment de la transformation en CPC.

Deux cas de mutations T70M ont été décrits dans le groupe EGFR muté, une mutation présente au diagnostic initial, concomitante d'une mutation de l'exon 19 de l'EGFR et l'autre retrouvée au moment de la transformation en CPC chez un patient initialement muté pour l'exon 19 de l'EGFR.

Aucune mutation n'était retrouvée à transformation en CPC, chez deux patients initialement muté au niveau de l'exon 19 de l'EGFR.

Un cas présentait une amplification de cMet et une mutation PIK3CA au moment de la transformation en CBPC (initialement muté au niveau de l'exon 19).

Tableau résumant les caractéristiques moléculaires de patients au moment de la transformation en CPC :

	Mutation au diagnostic initial		
n=34	exon 19, n=26	L858R n=6	exon 18 or 20, n=2
	Mutation au moment de la transformation en CPC		
Analyse moléculaire réalisée	19	5	1
exon 19	15(79%)	0	0
T790 M	1(5%)		
L858R	0	4(80%)	0
exon 18 or 20	0	0	1
ALK	1(5%)	0	0
Pas de mutation	2(11%)	1(20%)	0
Pas d'analyse moléculaire	7	1	1

Traitement du CPC :

Dans le groupe EGFR muté, 30 des 34 (88%) patients ont bénéficié d'au moins une ligne de traitement après transformation.

La première ligne de traitement chez ces patients était dans tous les cas une association à base de sel de platine et d'etoposide.

La plupart des patients ont eu un bon taux de réponse au traitement du CPC comme c'est habituellement observé (75% de réponse dans le groupe EGFR mutant et 40 % dans le groupe EGFR non muté).

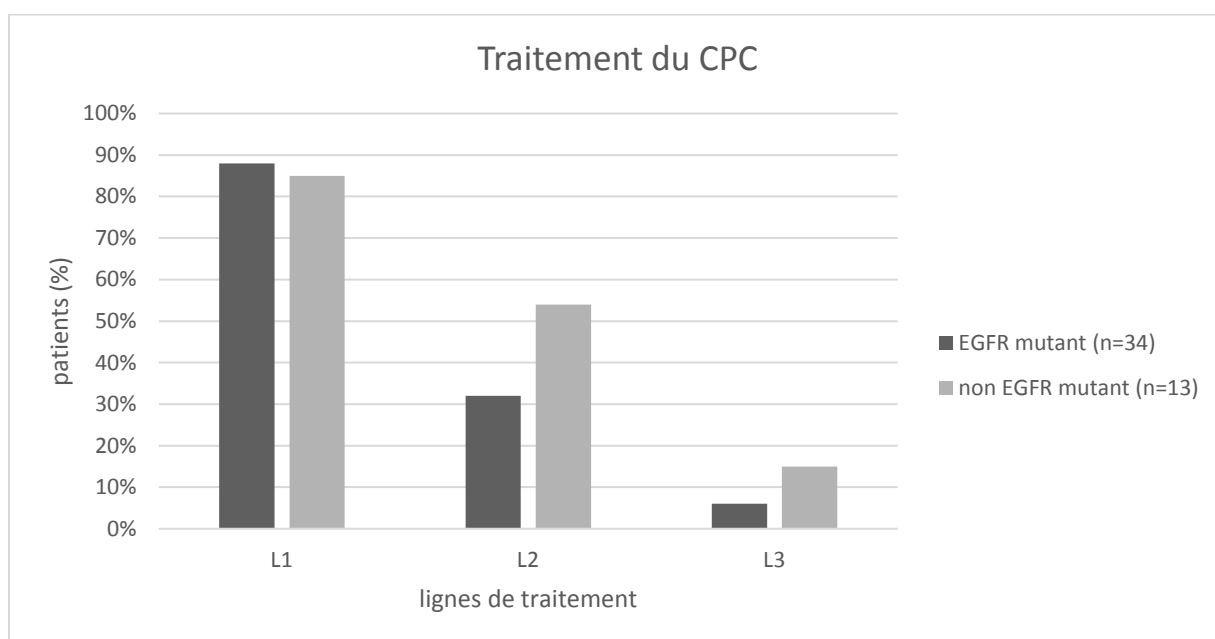
Le taux de réponse était disponible chez 24 des 30 cas traités avec une réponse partielle chez 13 cas (54%), une stabilité chez 5 cas (21%) et 6 patients (25%) présentaient une progression de la maladie

Dans le groupe EGFR non mutés, 11 patients (85%) ont reçu au moins une ligne de traitement et dans tous les cas il s'agissait d'un doublet à base de sel de platine et d'etoposide.

Le taux de réponse était disponible chez 10 des patients traités avec une réponse partielle chez 4 cas (40%), une stabilité chez 2 cas (20%) et 4 patients (40%) présentaient une progression de la maladie.

Il n'existe pas de différence significative dans le type de réponse dans les deux groupes ($p=0.79$).

Histogramme des lignes de traitement après transformation :



	(n=47)	EGFR Mutés (n=34)	EGFR Non mutés (n=13)
Non traités	6(13%)	4(12%)	2(15%)
carboplatine etoposide	31(66%)	22(65%)	9(70%)
cisplatine etoposide	9(19%)	7(20%)	2(13%)
cisplatine etoposide erlotinib	1(2%)	1(3%)	0

Données de survie :

Dans le groupe EGFR muté, les médianes de survie étaient respectivement 28 mois [IQ 25-75%, 17-41] après le diagnostic initial et 8 mois [IQ25-75%, 3-12] après la transformation.

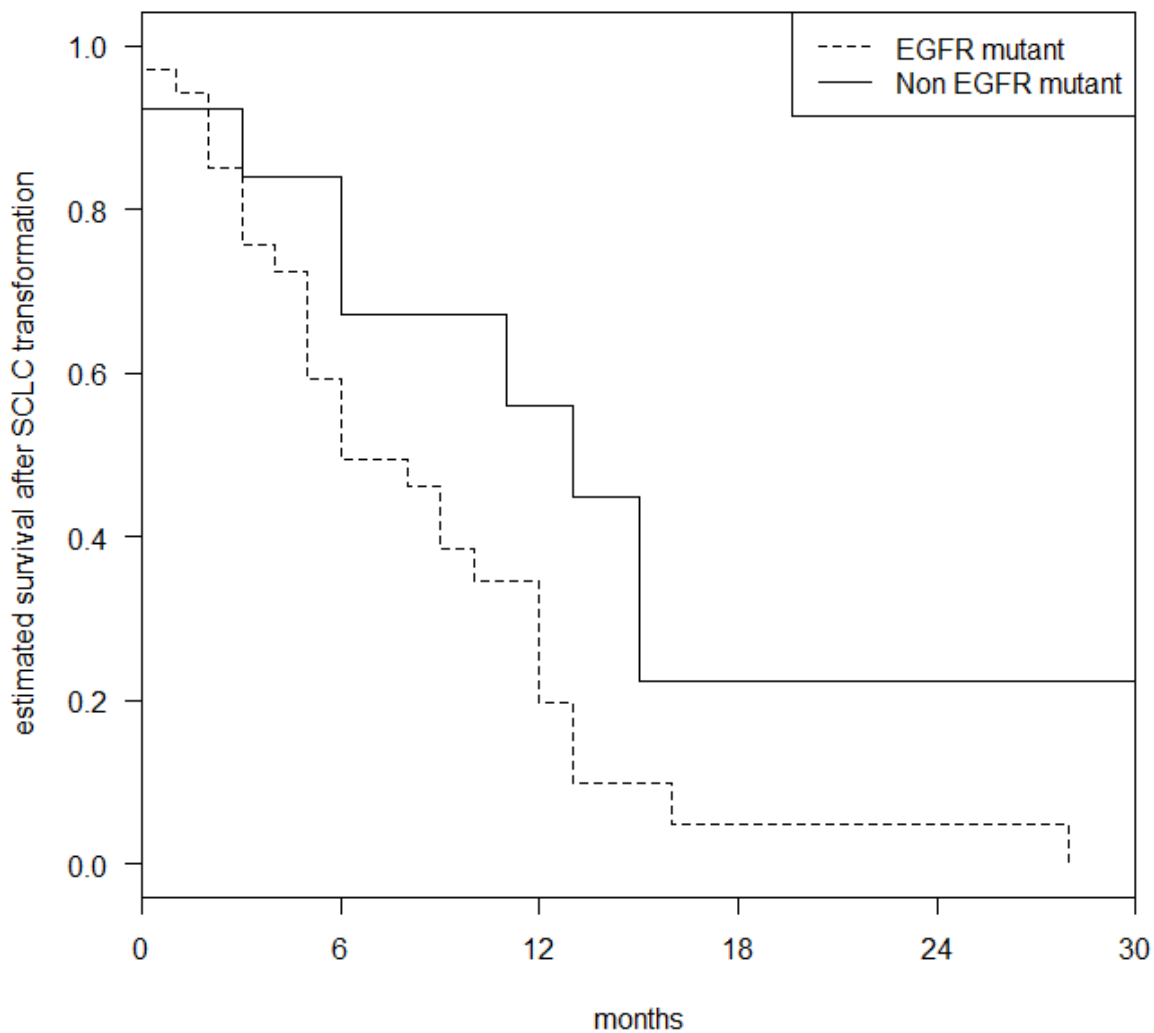
Dans le groupe EGFR non mutés, les médianes de survie étaient respectivement 49 mois [IQ25-75%, 36-118] après le diagnostic initial et 13 mois [IQ25-75%, 6-15] après la transformation.

Dans l'ensemble, 37 (79%) patients étaient décédés au moment de la dernière date de suivi (groupe EGFR mutés : 27 (79%) patients, groupe EGFR non mutés : 10 (77%) des patients).

La survie globale des CPC est moins bonne dans le groupe EGFR muté sans différence significative ($p=0,06$). La survie globale à partir du diagnostic initial est significativement moins bonne dans le groupe EGFR muté par rapport au groupe EGFR non muté ($p=0,01$).

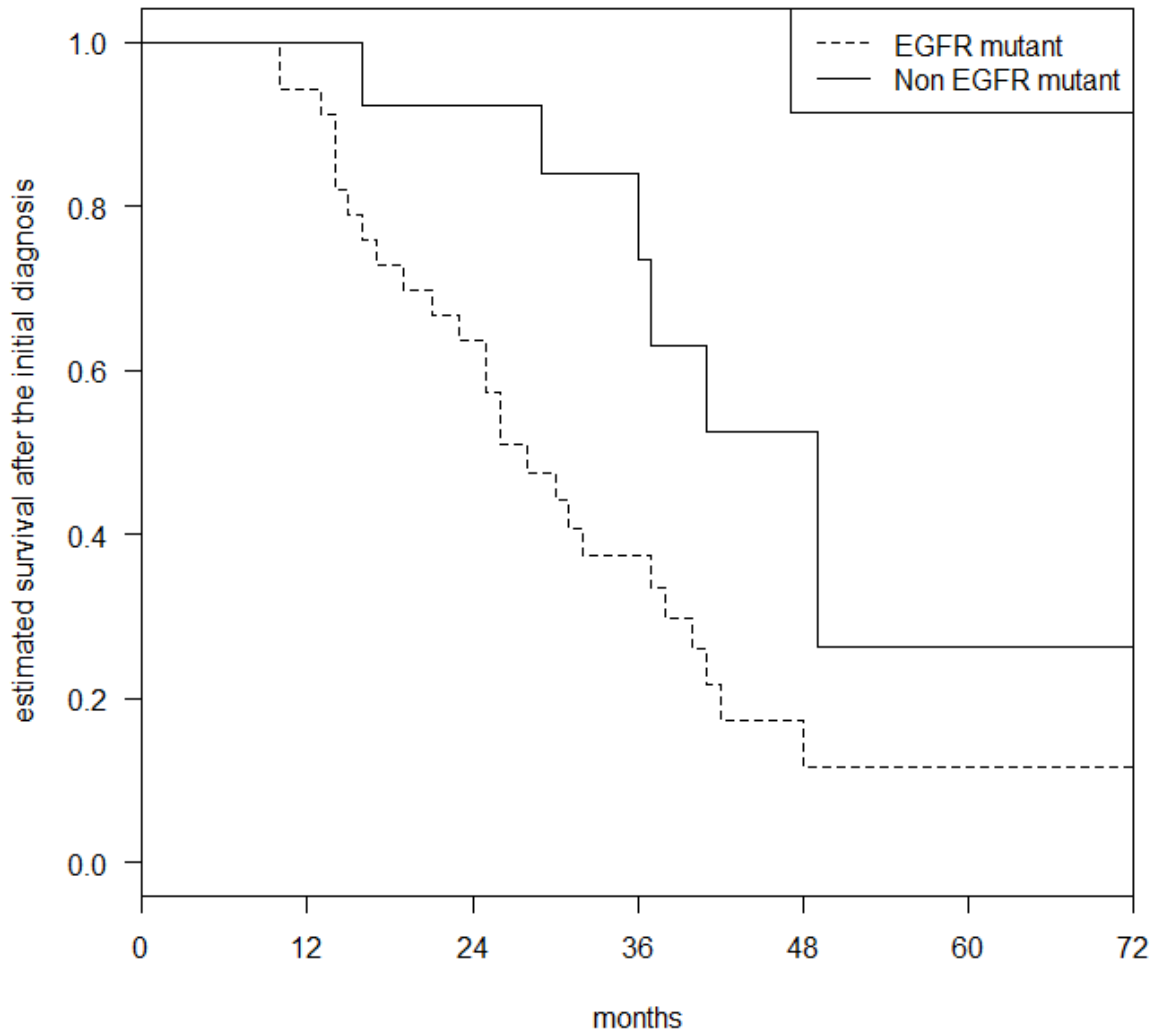
	Tous (n=47)	EGFR mutés (n=34)	EGFR non mutés (n=13)	Log rank test
Survie globale médiane des CPC (mois)	9 [5-13]	8 [3-12]	13 [6-15]	0.06
Survie globale médiane à partir du diagnostic initial (mois)	36 [21-48]	28 [17-41]	49 [36-118]	0.01

Survie globale à partir de la transformation en CPC:



Temps (mois)	0	6	12	18	24	30
N à risque	47	28	12	2	2	2
EGFR mutés	34	18	7	1	1	1
EGFR non mutés	13	10	5	1	1	1

Survie globale à partir du diagnostic initial:



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72
N à risque	47	44	31	18	7	3	3
EGFR mutés	34	31	20	10	3	1	1
EGFR non mutés	13	13	11	8	4	2	2

Conclusion

Chez les CNPC, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont utilisés pour traiter les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR. Ces traitements sont associés à des taux élevés de réponse mais les patients développent inévitablement une résistance au traitement. Dans 50 à 60 % des cas, la résistance au traitement est liée à la mutation T790M. Dans 4 à 14% des cas, on observe une transformation histologique en CPC au moment de la résistance. (19,20,23,31,46,47)

Les mécanismes histo-moléculaires de transformation en CPC sont actuellement mal compris, deux hypothèses ont été proposées.

La première est celle d'un changement de phénotype histologique d'un CNPC vers un CPC.

La deuxième est la présence initiale de deux contingents CPC et adénocarcinome puis la sélection du contingent CPC après traitement initial par ITK. (24,29)

Dans la littérature, les cas de transformation en CBPC étaient traités par des doublets à base de Platines (cisplatine ; carboplatine) et d'etoposide, mais aucune donnée n'est disponible sur le taux de survie et ou de réponse. (18,19,30)

D'autre part, la combinaison de CPC et de CNPC non mutés EGFR sont décrits dans mais rarement des cas de transformation en CPC après traitement par chimiothérapie d'un CNPC non muté EGFR. (1,24,32,35,36)

Dans cette série de 47 patients, 34 transformations en CPC surviennent chez des CNPC EGFR mutés et 13 chez des EGFR non mutés. Dans aucun cas la biopsie initiale ne retrouvait une composante de CPC aussi bien dans le groupe EGFR muté que non muté.

Nous faisons l'hypothèse que les 13 cas de CPC chez les EGFR non mutés sont représentatifs des CPC classiques, en s'appuyant sur leurs caractéristiques épidémiologiques de tabagisme.

A l'inverse, les CPC du groupe EGFR mutés qui surviennent chez des non ou petits-fumeurs et représentent une forme originale de transformation avec la même mutation EGFR présente dans le CNPC et le CPC.

Les caractéristiques thérapeutiques des deux groupes paraissent comparables.

Le nombre médian de ligne avant transformation était 2. Cependant la dernière ligne avant transformation en CPC était plus fréquemment un ITK dans le groupe EGFR muté (68%) que dans le groupe non EGFR muté (23%). Le taux de réponse est dans la lignée de ce que l'on observe habituellement dans les CPC.

La médiane de survie après transformation en CPC était significativement plus courte chez les patients mutés de l'EGFR, ce qui est paradoxal car les tumeurs EGFR mutées sont souvent considérées d'évolution lente.

Malgré un taux de réponse à la chimiothérapie, la transformation en CPC dans le groupe EGFR muté semble donc plus agressive avec une survie plus courte que dans le groupe EGFR non muté.

Nous constatons que l'évolution habituellement indolente des patients EGFR mutés est modifiée par la transformation en CPC. Ces résultats sont différents de ceux retrouvés dans la série d'Engelman et al., sur 11 patients qui décrit une évolution plus indolente que dans les CPC « classiques ». (34)

Dans le CPC « classique », sur le plan moléculaire le gène du rétinoblastome (RB) est altéré. Ceci est observé aussi dans la transformation en CPC, suggérant que le mécanisme de transformation passe par l'acquisition de certaines caractéristiques moléculaires d'un CPC « classique ». (23,24,32–34)

La plupart des tumeurs expriment la même mutation EGFR qu'au diagnostic initial de CNPC. Cette mutation est soit présente au niveau du CPC soit dans un sous clone résiduel du CNPC.

L'observation d'un réarrangement de ALK suggère la coexistence de deux clones plutôt que un CPC avec un réarrangement de ALK.

Une observation récente de transformation en CPC après traitement par Alectinib d'un CNPC avec réarrangement de ALK a été décrite. (48)

Ces dernières observations de transformation en CPC après ITK de l'EGFR suggèrent que la transformation en CPC est un mécanisme rare mais commun aux ITKs.

Le cas de mutation T790M au moment de la transformation démontre que plusieurs mécanismes de résistance aux ITKs de l'EGFR peuvent être présents sur la même tumeur. (21,23)

Perspectives

Concernant TransCPC, une révision histologique des cas inclus est prévue en collaboration avec les équipes de Paris, Lyon et Turin dirigé par le Dr Martine Antoine et le Pr Marie Brevet.

Une analyse translationnelle des biopsies au diagnostic initial et à transformation en CPC est prévue.

Actuellement, 10 centres français y participent et le matériel de 20 patients de TransCPC a été collecté. Pour 10 d'entre eux, nous avons le matériel avant et après transformation.

Une révision histologique va être réalisée en France pour les cas Français et en Italie pour les cas Italiens.

Une analyse NGS est prévue sur les biopsies avant et après transformation.

Nous souhaitons réaliser une comparaison du NGS avec un groupe de patients EGFR mutés qui ne se transforment pas en CPC.

Nous savons déjà qu'il existe une perte du RB et diminution de l'expression de la mutation de l'EGFR lors de la transformation en CPC (Niederst et al. et Ross et. al) qui entraînent une perte de sensibilité aux ITK. (33,34)

Une collection plus large de cas permettrait de mieux comprendre les mécanismes de transformation et les caractéristiques de ces CPC survenant après traitement.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Léonie FERRER

Transformation des adénocarcinomes en cancer bronchique à petites cellules :
Un mode de résistance au traitement

Objectifs: Une mutation du gène de l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) est retrouvée dans 12% des adénocarcinomes pulmonaires. Elle confère une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs). Parmi les mécanismes de résistance connus, une transformation en cancer bronchique à petites cellules (CPC) est décrite dans 3 à 4 % des cas. L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques et données de survie de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) transformé en CPC.

Méthode : Cette étude est multicentrique, rétrospective (27 centres en France et en Italie). Entre 2005 et 2015 les patients présentant un CBNPC de stade III ou IV, avec transformation en CPC, prouvée histologiquement ont été inclus.

Résultats : Parmi les 47 cas étudiés, 34 étaient initialement EGFR mutés et 13 ne l'étaient pas. L'âge médian des patients était de 62 [Interquartile 25-75%, 56-70] ans. Parmi les patients mutés, 19 (63%) sont non-fumeurs, et 25 (74%) ont bénéficié d'une analyse moléculaire à transformation (identification de 20 mutations oncogéniques). La médiane de survie au diagnostic initial était significativement moins bonne pour les patients mutés, 28 [IQ 25-75%, 17-41] mois contre 49 [36-118] mois pour les non mutés ($p=0.01$). Après transformation en CPC, la même tendance était retrouvée avec une médiane de survie de 8 [3-12] mois pour les mutés et 13 [6-15] mois pour les non mutés ($p=0,06$).

Conclusion : Le CPC survenant chez les patients initialement atteints d'un CBNPC mutés pour l'EGFR, et traités par ITKs, semble plus agressif qu'un CPC classique et a des caractéristiques épidémiologiques différentes de celui-ci. En effet, il survient chez des patients non ou petits fumeurs. Cette nouvelle entité n'est que partiellement expliquée et les caractéristiques moléculaires avant et après la transformation en CPC est nécessaire afin de mieux comprendre les mécanismes de cette nouvelle pathologie et d'en optimiser le traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 11/04/16

LE DOYEN
J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE
Pr Denis MORO-SIBILOT

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET



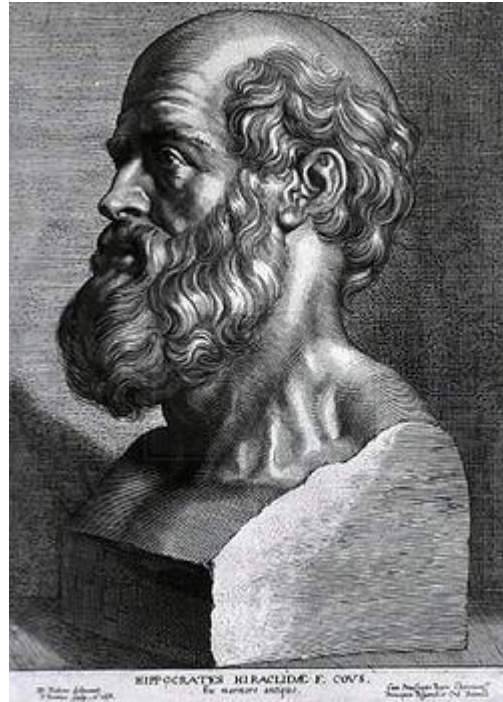
Bibliographie :

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1240-2.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1243-60.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016: Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* janv 2016;66(1):7-30.
4. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debievre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet.* avr 2016;387(10026):1415-26.
5. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129–2139.
6. Paez J G et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy *Science* 2004
7. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from « never smokers » and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(36):13306–13311.
8. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature.* 17 mai 2001;411(6835):355-65.
9. Soh J, Okumura N, Lockwood WW, Yamamoto H, Shigematsu H, Zhang W, et al. Oncogene Mutations, Copy Number Gains and Mutant Allele Specific Imbalance (MASI) Frequently Occur Together in Tumor Cells. *Ng IO-L, éditeur. PLoS ONE.* 14 oct 2009;4(10):e7464.
10. Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol.* mai 2008;21:S16-22.
11. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121–128.
12. Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 1 sept 2012;131(5):E822-9.

13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380–2388.
14. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947–957.
15. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239–246.
16. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213–222.
17. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*. 20 sept 2013;31(27):3327-34.
18. Park K, Tan E-H, O’Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. mai 2016;17(5):577-89.
19. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non–small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352(8):786–792.
20. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res*. 15 avr 2013;19(8):2240-7.
21. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl Med*. 23 mars 2011;3(75):75ra26-75ra26.
22. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET Amplification Leads to Gefitinib Resistance in Lung Cancer by Activating ERBB3 Signaling. *Science*. 18 mai 2007;316(5827):1039-43.
23. Suda K, Tomizawa K, Fujii M, Murakami H, Osada H, Maehara Y, et al. Epithelial to mesenchymal transition in an epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib. *J Thorac Oncol*. 2011;6(7):1152–1161.
24. Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):e165–e172.
25. Suda K, Murakami I, Sakai K, Mizuuchi H, Shimizu S, Sato K, et al. Small cell lung cancer transformation and T790M mutation: complimentary roles in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Sci Rep*. 24 sept 2015;5:14447.

26. Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Lung Cancer OncoGenome Group. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med*. 13 juill 2006;355(2):213-5.
27. Kim W-J, Kim S, Choi H, Chang J, Shin H-J, Park C-K, et al. Histological transformation from non-small cell to small cell lung carcinoma after treatment with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Histological transformation of lung cancer. *Thorac Cancer*. nov 2015;6(6):800-4.
28. Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, Kawano Y, Sekijima M, Dote K, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer*. déc 2007;58(3):411-3.
29. Van Riel S, Thunnissen E, Heideman D, Smit EF, Biesma B. A patient with simultaneously appearing adenocarcinoma and small-cell lung carcinoma harbouring an identical EGFR exon 19 mutation. *Ann Oncol*. 2012;mds525.
30. Watanabe S, Sone T, Matsui T, Yamamura K, Tani M, Okazaki A, et al. Transformation to small-cell lung cancer following treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors in a patient with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. nov 2013;82(2):370-2.
31. Miyamoto S, Ikushima S, Ono R, Awano N, Kondo K, Furuhashi Y, et al. Transformation to small-cell lung cancer as a mechanism of acquired resistance to crizotinib and alectinib. *Jpn J Clin Oncol*. févr 2016;46(2):170-3.
32. Varghese AM, Zakowski MF, Helena AY, Won HH, Riely GJ, Krug LM, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):892–896.
33. Ross JS, Wang K, Elkadi OR, Tarasen A, Foulke L, Sheehan CE, et al. Next-generation sequencing reveals frequent consistent genomic alterations in small cell undifferentiated lung cancer. *J Clin Pathol*. sept 2014;67(9):772-6.
34. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, Mermel CH, Lockerman EL, Garcia AR, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun*. 11 mars 2015;6:6377.
35. Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1989;7(5):607-12.
36. Adelstein DJ, Tomashefski JF, Snow NJ, Horrigan TP, Hines JD. Mixed small cell and non-small cell lung cancer. *Chest*. 1986;89(5):699–704.
37. Jiang S-Y, Zhao J, Wang M-Z, Huo Z, Zhang J, Zhong W, et al. Small-Cell Lung Cancer Transformation in Patients With Pulmonary Adenocarcinoma: A Case Report and Review of Literature. *Medicine (Baltimore)*. févr 2016;95(6):e2752.
38. Bosc C, Ferretti GR, Cadranet J, Audigier-Valette C, Besse B, Barlesi F, et al. Rebiopsy during disease progression in patients treated by TKI for oncogene-addicted NSCLC. *Target Oncol*. juin 2015;10(2):247-53.
39. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. nov 2014;86(2):170-3.

40. Redig AJ, Costa DB, Taibi M, Boucher D, Johnson BE, Jänne PA, et al. Prospective Study of Repeated Biopsy Feasibility and Acquired Resistance at Disease Progression in Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer Treated With Erlotinib in a Phase 2 Trial. *JAMA Oncol*
41. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 10 mai 2012;30(14):1692-8.
42. Nagy-Mignotte H, Guillem P, Vignoud L, Coudurier M, Vesin A, Bonnetterre V, et al. Outcomes in recurrent small-cell lung cancer after one to four chemotherapy lines: a retrospective study of 300 patients. *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2012;78(1):112-20.
43. Pignon et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer *NEJM* 1992
44. Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476–484.
45. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2015;385(9962):36-42.
46. Huang L, Fu L. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Acta Pharm Sin B*. sept 2015;5(5):390-401.
47. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. New Strategies in Overcoming Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 sept 2011;17(17):5530-7.
48. Miyamoto S, Ikushima S, Ono R, Awano N, Kondo K, Furuhashi Y, et al. Transformation to small-cell lung cancer as a mechanism of acquired resistance to crizotinib and alectinib. *Jpn J Clin Oncol*. 27 nov 2015;hyv173.



Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Transformation des adénocarcinomes en cancer bronchique à petites cellules : un mode de résistance au traitement

Objectifs: Une mutation du gène de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) est retrouvée dans 12% des adénocarcinomes pulmonaires. Elle confère une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Parmi les mécanismes de résistance connus, une transformation en cancer bronchique à petites cellules (CPC) est décrite dans 3 à 4% des cas. L'objectif de l'étude TransCPC est de comparer les caractéristiques et données de survie de patients atteints d'un CBNPC transformé en CPC selon qu'il soit initialement muté ou non pour l'EGFR.

Méthode: Cette étude est multicentrique, rétrospective. Entre 2005 et 2015, les patients présentant un CBNPC de stade III ou IV, avec transformation en CPC prouvée histologiquement dans 27 centres en France et en Italie ont été inclus.

Résultats: Quarante-sept cas ont été étudiés, 34 dans le groupe EGFR mutés et 13 dans le groupe EGFR non mutés. L'âge médian des patients était de 62 [IQ 25-75%, 56-70] ans. Parmi les patients mutés, 19 (63%) sont non-fumeurs, 25 (74%) ont bénéficié d'une analyse moléculaire à transformation (mutation oncogénique activatrice retrouvée chez 20/25 (80%) d'entre eux). La médiane de survie globale au diagnostic initial était significativement moins bonne pour les patients EGFR mutés, 28 [IQ 25-75%, 17-41] mois contre 49 [36-118] mois chez les non mutés ($p=0.01$). Après transformation en CPC, on retrouvait la même tendance avec une médiane de survie de 8 [3-12] mois pour les mutés et 13 [6-15] mois pour les non mutés ($p=0.06$).

Conclusion: Le CPC des patients mutés est plus agressif et survient chez des patients non-fumeurs. Chez les non mutés, nous faisons l'hypothèse de deux maladies distinctes (apparition d'un CPC classique).

Transformation from adenocarcinoma to small cell lung cancer : a mechanism of resistance to treatment

Introduction : 12% of lung adenocarcinoma have a mutation in the gene encoding the epidermal growth factor (EGFR) and are sensitive to EGFR blockade with specific tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Transformation in small cell lung cancer (SCLC) is a mechanism of resistance to TKIs, that occurs in 3-4% of patients. In the current study we compare the characteristics of SCLC arising from mutant or non mutant NSCLC.

Methods : We performed a multicentric retrospective collection of cases in France and Italy. Two groups of patients were registered: patients with EGFR mutant NSCLC treated with TKI and a secondary transformation to SCLC after rebiopsy, patients with NSCLC treated with chemotherapy and secondary transformation to SCLC.

Results : Forty seven cases of SCLC transformation were registered, 34 in EGFR mutant NSCLC and 13 in the non EGFR mutant NSCLC. The median age was 62 [IQ 25-75%, 56-70] years. In the EGFR mutant, 19 (63%) are non-smoker and molecular analyses were performed on 25 (74%) cases after SCLC transformation. A driver mutation is found in 20/25 (80%) of these patients and it's often the same observed than at the initial diagnosis. There was no statistical difference in the type of response of SCLC treatment between the 2 groups. In the SCLC coming from the EGFR mutant group, there was a tendency to a worse overall survival (8[3-12] $p : 0.06$ vs 13[6-15] in the non EGFR mutant). EGFR mutants have a worse survival after the initial diagnosis with a statistically significant difference 28 months [17-41] vs 49 months [36-118] in the non EGFR mutant group ($p : 0.01$).

Conclusion : SCLC that occur in EGFR mutant are more aggressive than classical SCLC, and differ on epidemiological characteristics non smokers or former light smokers. We hypothesize that the latter 13 cases might be considered as genuine classical SCLC.