



HAL
open science

Profils moléculaires des cancers bronchiques non à petites cellules à La Réunion

Diane Moreau

► **To cite this version:**

Diane Moreau. Profils moléculaires des cancers bronchiques non à petites cellules à La Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02363190

HAL Id: dumas-02363190

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02363190>

Submitted on 14 Nov 2019

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.

UNIVERSITE DE LA REUNION

UFR SANTE

Année : 2019

N° : 2019LARE017M

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : Pneumologie

**Profils moléculaires des cancers bronchiques non à petites cellules
à la Réunion**

Présentée et soutenue publiquement le 18/09/2019 à 18h30 à La
Réunion

Par MOREAU Diane

Née le 07/04/1990 à Saint-Denis

JURY

Président : Monsieur le Professeur MERLIO Jean-Philippe

Assesseurs :

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Monsieur le Professeur PAGANIN Fabrice

Monsieur le Docteur HUCHOT Eric

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur ANDRE Michel

UNIVERSITE DE LA REUNION

UFR SANTE

Année : 2019

N° : 2019LARE017M

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : Pneumologie

**Profils moléculaires des cancers bronchiques non à petites cellules
à la Réunion**

Présentée et soutenue publiquement le 18/09/2019 à 18h30 à La
Réunion

Par MOREAU Diane

Née le 07/04/1990 à Saint-Denis

JURY

Président : Monsieur le Professeur MERLIO Jean-Philippe

Assesseurs :

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Monsieur le Professeur PAGANIN Fabrice

Monsieur le Docteur HUCHOT Eric

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur ANDRE Michel

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	7
Chapitre I : Introduction	9
A) Rappels généraux sur les cancers broncho-pulmonaires	10
1) Diagnostic et bilan d'extension.....	10
2) Classification TNM.....	10
3) Classification histologique des cancers broncho-pulmonaires.....	11
4) Mécanisme de la carcinogénèse pulmonaire.....	13
5) Classifications immuno-histochimiques et biomoléculaires.....	14
6) Prise en charge.....	27
7) Impact des délais de prise en charge sur la survie.....	29
B) Epidémiologie	30
1) Dans le monde.....	30
2) Données épidémiologiques de la Réunion comparées à celles de la France Métropolitaine	32
C) Facteurs de risque des cancers broncho-pulmonaires	36
1) Intoxication tabagique.....	36
2) Facteurs environnementaux, professionnels et domestiques.....	37
3) Cannabis.....	38
D) Cas particulier du cancer broncho-pulmonaire du non-fumeur	38
1) Epidémiologie.....	38
2) Caractéristiques des non-fumeurs.....	39
3) Causes de CBP chez le non-fumeur.....	39
4) Altérations génétiques chez le non-fumeur.....	40
5) Prédispositions génétiques chez le non-fumeur.....	40
E) Cas particulier de la Réunion	40
1) Géographie.....	40
2) Démographie.....	40
3) Histoire.....	40
4) Prise en charge d'un cancer broncho-pulmonaire à la Réunion.....	41
5) Les profils moléculaires des cancers broncho-pulmonaires à la Réunion.....	42
Chapitre II : Matériel et Méthodes	43
A) Recueil de données	43
1) Patients.....	43
2) Analyses moléculaires.....	43

3) Données recueillies	44
B) Objectifs	45
C) Analyses statistiques.....	46
Chapitre III : Résultats.....	47
A) Résultats principaux	47
1) Caractéristiques des patients	47
2) Profils moléculaires des CBNPC à la Réunion	50
B) Résultats secondaires	51
1) Profil moléculaire des adénocarcinomes.....	51
2) Profil moléculaire des femmes.....	52
3) Profil moléculaire des hommes	53
4) Profil moléculaire des non-fumeurs	53
5) Profil moléculaire des fumeurs ou anciens fumeurs	54
6) Profil moléculaire en fonction de l'origine de naissance	54
7) Délais diagnostiques histologiques et biomoléculaires	55
8) Caractéristiques de la mutation EGFR.....	56
Chapitre IV : Discussion	67
A) Profils moléculaires	67
B) Pour la mutation EGFR.....	68
C) Forces et limitations de cette étude.....	70
D) Hypothèses et perspectives	71
Chapitre V : Conclusion	73
Références bibliographiques.....	74
Annexe.....	91

SOMMAIRE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Démarche diagnostique anatomopathologique devant un cancer broncho-pulmonaire primitif sans signe morphologique de différenciation	13
Figure 2 : Propriétés des cellules cancéreuses	14
Figure 3 : Emergence de nouvelles propriétés des cellules cancéreuses	14
Figure 4 : Evolution de la segmentation des CBNPC : de l'histologie à la biologie moléculaire	15
Figure 5 : Les voies de signalisation de l'EGFR.....	18
Figure 6 : Mutation EGFR pour les CBNPC.....	19
Figure 7 : Fréquence des différentes mutations activatrices de l'EGFR	19
Figure 8 : Les mutations oncogéniques de l'EGFR dans le CBP	21
Figure 9 : Fréquence des mutations oncogéniques de l'EGFR et sensibilité in vitro aux ITK de l'EGFR	21
Figure 10 : Fréquence relative des mécanismes de résistance acquise	22
Figure 11 : Mécanismes de résistance aux ITK de ALK	23
Figure 12 : Profil moléculaire en fonction du type histologique et de l'origine démographique	31
Figure 13 : Répartition mondiale des mutations EGFR pour les adénocarcinomes	31
Figure 14 : Evolution du taux standardisé de mortalité par cancer du larynx, de la trachée, des bronches et des poumons à La Réunion et en métropole selon le sexe	32
Figure 15 : Evolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon entre 1990 et 2018 en France Métropolitaine	33
Figure 16 : Evolution des taux d'incidence du cancer du poumon en fonction des profils histologiques entre 1990 et 2018 en France Métropolitaine	34
Figure 17 : Fréquence des altérations moléculaires de 6 gènes de 18679 analyses	35
Figure 18 : Fréquence d'analyses positives pour chaque altération moléculaires à la Réunion	36
Figure 19 : Niveaux d'usage quotidien de tabac dans les DOM et en France Métropolitaine par âge et par sexe en %	36
Figure 20 : Evolution des usages réguliers du tabagisme à 17 ans dans les trois DOM et en France Métropolitaine	37
Figure 21 : Etablissements équipés pour le traitement du cancer au 1er janvier 2018	41
Figure 22 : Flow chart de l'étude	48
Figure 23 : Fréquence des altérations moléculaires de la population totale	51
Figure 24 : Distribution de toutes les mutations pour les adénocarcinomes	52
Figure 25 : Distribution des mutations chez les femmes.....	52
Figure 26 : Distribution des mutations chez les hommes.....	53
Figure 27 : Distribution des mutations chez les non-fumeurs.....	53
Figure 28 : Distribution des mutations chez les fumeurs ou anciens fumeurs	54
Figure 29 : Distribution des mutations en fonction du lieu de naissance	55
Figure 30 : Délai entre les diagnostics histologiques et moléculaires	56
Figure 31 : Taux de mutation EGFR chez les femmes en fonction du tabac et de l'origine de naissance	60
Figure 32 : Taux de mutation EGFR chez les hommes en fonction du tabac et de l'origine de naissance	60
Figure 33 : Taux de mutation EGFR selon le statut tabagique non-fumeur en fonction du sexe et de l'origine de naissance	61
Figure 34 : Taux de mutation EGFR selon le statut tabagique fumeur ou ancien fumeur en fonction du sexe et de l'origine de naissance	61
Figure 35 : Taux de mutation EGFR chez les patients nés à la Réunion en fonction du sexe et du statut tabagique	62

Figure 36 : Exons impliqués dans la mutation EGFR	63
Figure 37 : Séquence thérapeutique des mutés EGFR	65
Tableau 1 : Classification OMS 2015 des adénocarcinomes bronchiques	12
Tableau 2 : Liste minimale de gènes à analyser dans le cadre d'un usage à visée diagnostique du NGS	16
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients	49
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et démographiques des analyses moléculaires réalisées pour la recherche de la mutation EGFR	57
Tableau 5 : Principales caractéristiques cliniques et démographiques associées à la mutation EGFR pour les adénocarcinomes : analyse univariée.....	58
Tableau 6 : Principales caractéristiques cliniques et démographiques associées à la mutation EGFR pour les adénocarcinomes : analyse multivariée	59
Tableau 7 : Détails des exons impliqués dans la mutation EGFR.....	63
Tableau 8 : Classification TNM, 8ème édition : T	91
Tableau 9 : Classification TNM, 8ème édition : N	91
Tableau 10 : Classification TNM, 8ème édition : M	92
Tableau 11 : Regroupement par stade dans la 8ème édition TNM	92
Tableau 12 : Terminologie à employer pour les petits prélèvements comparés aux résections	93
Tableau 13 : Fréquence des co mutations.....	93

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ALK : Anaplastic lymphoma kinase
ARN : acide ribonucléique
ASCO : American Society of Clinical Oncology
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules
CBP : Cancer broncho-pulmonaire
CHU : Centre hospitalier universitaire
CPC : carcinome bronchique à petites cellules
CPHG : Collège de Pneumologie des Hôpitaux Généraux
DOM : Département d'outre-mer
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EML4 : Echinoderm microtubule associated protein like 4
FISH : hybridation in situ
FWT : « full wild type » ou sauvage
HER : Human epidermal growth factor receptor
IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer
ICI : Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire
IHC : immuno-histochimie
INCa : Institut national du cancer
INDS : Institut des données de santé
ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase
MAPK : mitogen-activated protein kinase
MET : Mesenchymal to Epithelial Transition
NGS : Séquençage nouvelle génération
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORS : Observatoire régional de santé
PD1 : Programmed Death-1
PDL-1 : Programmed Death-ligand 1

PIK3CA : Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha

PLC γ : Phospholipase C γ

RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

STK11 : Sérine-Thréonine Kinase 11

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TTF1 : Thyroid Transcription Factor 1

Chapitre I : Introduction

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est un cancer fréquent de mauvais pronostic.

Sa prise en charge a été révolutionnée par la découverte d'altérations moléculaires potentiellement actionnables par des thérapies ciblées. L'intérêt d'établir en routine clinique le profil moléculaire des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) a été établi, entre autres, par l'étude Biomarqueurs France (1). Le fait de présenter une anomalie moléculaire potentiellement actionnable améliore de façon statistiquement significative la survie (2).

Dans la littérature, la prévalence de la mutation activatrice Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) est plus élevée dans les populations asiatiques et indiennes que dans les populations caucasiennes (3,4). La population réunionnaise est une population cosmopolite et fortement métissée, dont la part d'origine asiatique, essentiellement indienne et chinoise, est importante.

Les profils moléculaires des patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules à la Réunion ne sont pas connus depuis la généralisation du séquençage haut débit. Il y a donc un intérêt à identifier les caractéristiques démographiques, cliniques, épidémiologiques des patients porteurs d'altérations moléculaires et leur prise en charge.

L'objectif de ce travail est de déterminer la fréquence des profils histologiques et moléculaires des CBNPC diagnostiqués à la Réunion ayant bénéficié d'une analyse biomoléculaire.

Il s'agit d'un travail rétrospectif incluant les patients porteurs d'un CBNPC diagnostiqués à la Réunion et ayant bénéficié d'une recherche d'altérations moléculaires.

Au préalable, nous ferons des rappels sur le CBP, les classifications, l'épidémiologie, les facteurs de risque, la prise en charge, le cas particulier du CBP du non-fumeur et le cas particulier de la Réunion.

A) Rappels généraux sur les cancers broncho-pulmonaires

1) Diagnostic et bilan d'extension

Le diagnostic de certitude de CBP repose sur l'examen anatomopathologique histologique ou cytologique de la tumeur primitive, des adénopathies ou des métastases. La stratégie diagnostique consiste à choisir les examens :

- avec les meilleures performances diagnostiques en restant le moins invasif possible
- avec suffisamment de matériel pour le diagnostic histologique et le diagnostic biomoléculaire
- contributifs pour la stadification du cancer (5).

Les prélèvements doivent permettre d'effectuer un diagnostic : du type histologique selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2015 ; du sous-type histologique avec une analyse morphologique et des analyses complémentaires (analyse histochimique et/ou des techniques d'immunomarquage). De plus, les CBNPC non épidermoïdes bénéficient d'une recherche en biologie moléculaire (6,7).

Le diagnostic du CBP est fait le plus souvent à un stade localement avancé ou métastatique. En France, une étude réalisée dans huit régions françaises retrouve que le CBP est découvert dans 79% des cas à ces stades (8).

2) Classification TNM

Le bilan d'extension du CBP précise le stade de la tumeur : I à IV en fonction de la taille de la tumeur, de l'atteinte ganglionnaire médiastinale, de l'envahissement d'organes par contiguïté et de l'atteinte métastatique. Le stade est établi selon la 8ème édition de la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) révisée et utilisée depuis janvier 2017. Cette nouvelle classification clinique a été révisée à partir de l'analyse, entre 1999 et 2010, de plus de 70000 dossiers issus de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (9,10). Par rapport à la 7ème édition, la principale modification dans l'évaluation du statut de la tumeur (T) est la place importante de la taille de la tumeur (chaque centimètre est pris en compte). Elle permet de séparer plus précisément les patients en terme pronostique. Il n'y a pas de modification majeure dans le statut ganglionnaire (N). La modification principale du statut métastatique (M) est la présence d'une métastase unique extra-thoracique. Elle permet de séparer les tumeurs oligo-métastatiques qui sont de meilleur pronostic que les tumeurs multi-métastatiques.

Le stade de la maladie a un impact pronostic majeur. Il permet aussi de guider la prise en charge thérapeutique.

La 8ème édition de la classification TNM, utilisée dans notre étude, est détaillée en annexe (tableaux 8, 9, 10) et est regroupée par stade en annexe dans le tableau 11 (9,11).

3) Classification histologique des cancers broncho-pulmonaires

Le CBP primitif, selon la classification de l'OMS mise à jour en 2015 est représenté essentiellement par deux groupes histologiques :

- le CBNPC qui comprend les adénocarcinomes, les carcinomes indifférenciés, les carcinomes épidermoïdes et plus rarement les carcinomes sarcomatoïdes ou les carcinomes à grandes cellules

- les tumeurs neuro-endocrines qui comprennent le cancer bronchique à petites cellules (CPC), le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques (6).

Le CBNPC est le groupe histologique le plus fréquent (80-85% des CBP) (12).

Le diagnostic histologique est porté sur des caractères morphologiques mais également sur des critères immuno-histochimiques (IHC).

a. Adénocarcinomes

Une architecture de type glandulaire sur les colorations standards et/ou de mucosécrétion intracellulaire et/ou l'expression IHC de Thyroid Transcription Factor (TTF1) et l'absence d'expression de p40 ou p63 permet de porter le diagnostic d'adénocarcinome. Cette catégorie histologique a été modifiée lors de la mise à jour de la classification OMS en 2015 du fait d'une grande hétérogénéité morphologique. Cette nouvelle classification OMS sur les adénocarcinomes a repris la classification internationale de l'IASLC publiée en 2011 (7). (Tableau 1). La terminologie à utiliser lors des petits prélèvements est rapportée en annexe tableau 12.

Adenocarcinoma
 Lepidic adenocarcinoma^a
 Acinar adenocarcinoma
 Papillary adenocarcinoma
 Micropapillary adenocarcinoma^a
 Solid adenocarcinoma
 Invasive mucinous adenocarcinoma^a
 Mixed invasive mucinous and
 nonmucinous adenocarcinoma
 Colloid adenocarcinoma
 Fetal adenocarcinoma
 Enteric adenocarcinoma^a
 Minimally invasive adenocarcinoma^a
 Nonmucinous
 Mucinous
 Preinvasive lesions
 Atypical adenomatous hyperplasia
 Adenocarcinoma in situ^a
 Nonmucinous
 Mucinous

Tableau 1 : Classification OMS 2015 des adénocarcinomes bronchiques (6)

b. Carcinomes épidermoïdes

Le carcinome épidermoïde est associé au tabac dans 96% des cas. Sa morphologie est malpighienne sur les colorations standards. Ils sont développés à partir des cellules basales qui n'expriment pas le facteur de transcription TTF1. L'expression de p40 ou de p60 en IHC est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

c. Carcinomes indifférenciés

Si une tumeur ne présente pas de morphologie glandulaire ou malpighienne sur les colorations classiques, on réalise une recherche des mucines par colorations histochimiques et une étude IHC avec les anticorps anti TTF1 et P40 (7,13,14). (Figure 1)

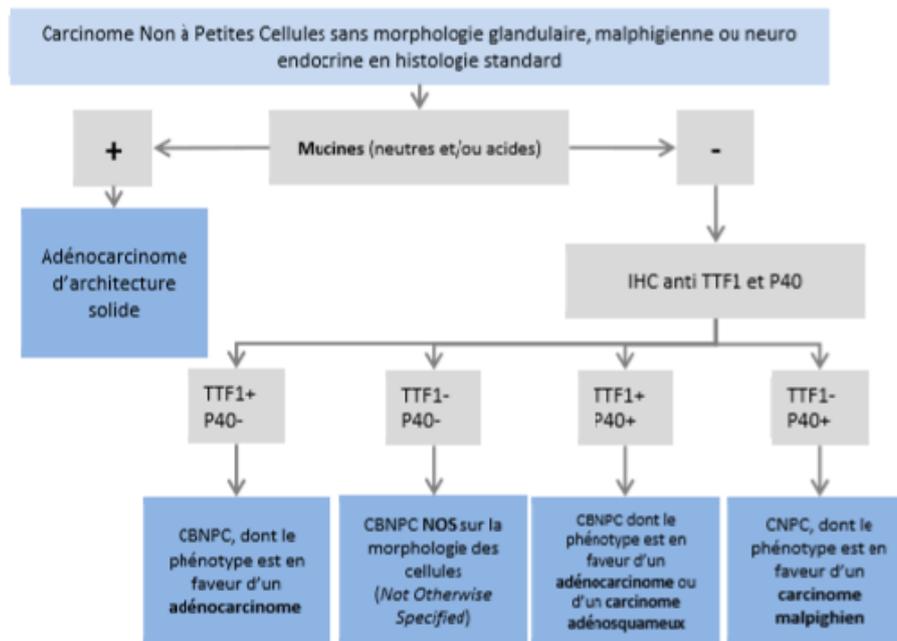


Figure 1 : Démarche diagnostique anatomopathologique devant un cancer broncho-pulmonaire primitif sans signe morphologique de différenciation (13)

d. Carcinomes sarcomatoïdes

Les carcinomes sarcomatoïdes pulmonaires sont des tumeurs pulmonaires rares et représentent environ 2 à 3 % des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Leur diagnostic est difficile à obtenir sur une biopsie et nécessitent un prélèvement plus large de la tumeur.

e. Carcinomes à grandes cellules

Il s'agit d'un carcinome indifférencié qui ne présente aucun caractère de différenciation épidermoïde, glandulaire ou neuroendocrine. C'est un diagnostic d'élimination. Son diagnostic ne peut être fait que sur des prélèvements larges.

4) Mécanisme de la carcinogénèse pulmonaire

Le développement des CBNPC est un processus permettant aux cellules d'acquérir des altérations génétiques. Ces cellules pourront alors se transformer et avoir des propriétés de prolifération, d'invasion et d'échappement à l'apoptose vers une tumeur maligne (15). Au cours de la croissance tumorale, d'autres altérations moléculaires apparaissent au niveau des cellules néoplasiques (mutations et amplifications géniques, pertes alléliques, sur ou sous-expression géniques). Ces cellules ont le potentiel de se multiplier et d'envahir les tissus périphériques (15,16). Les propriétés de la cellule tumorale sont représentées par les figures 2 et 3.

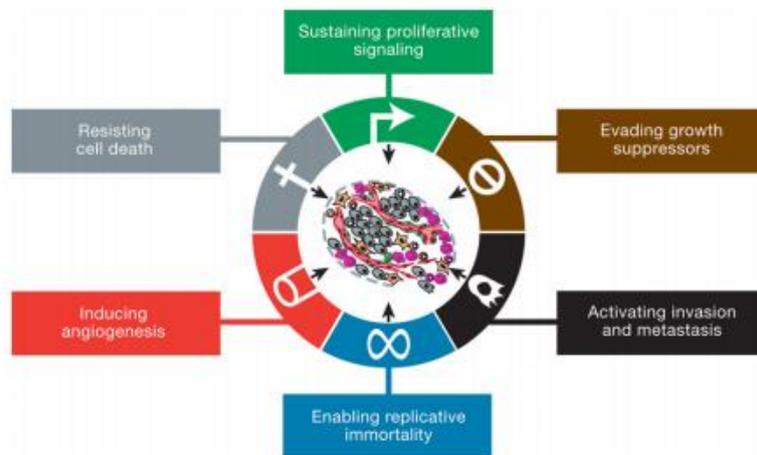


Figure 2 : Propriétés des cellules cancéreuses (16)

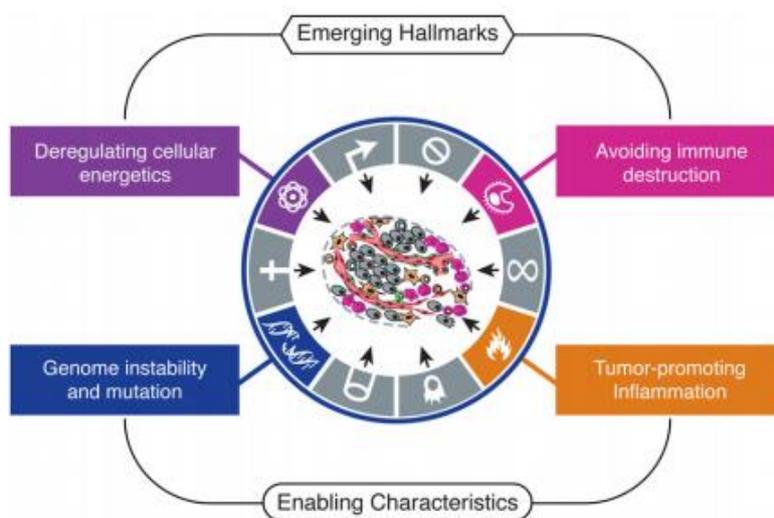


Figure 3 : Emergence de nouvelles propriétés des cellules cancéreuses (16)

5) Classifications immuno-histochimiques et biomoléculaires

Un grand nombre d'anomalies moléculaires contribuent à l'oncogénèse (il s'agit de drivers ou d'addictions oncogéniques). Ces altérations sont en général activatrices et exclusives c'est-à-dire qu'elles sont essentielles au développement de la tumeur, stimulent la prolifération cellulaire et le potentiel métastatique. Ces altérations sont très fréquentes dans le CBP puisqu'il

s'agit d'un des cancers avec la plus grande hétérogénéité moléculaire (17). Celles-ci se voient essentiellement dans les CBNPC non épidermoïdes.

Elles constituent des cibles potentielles intéressantes et grâce aux progrès de la recherche, elles ont permis le développement de thérapies ciblées en particulier suite à la découverte des mutations activatrices de l'EGFR puis du réarrangement d'ALK (Anaplastic lymphoma kinase) (18,19). L'étude Biomarqueurs France a établi le profil moléculaire de 6 mutations, entre 2012 et 2013, de patients suivis en France Métropolitaine pour un CBNPC métastatique et a montré que la présence d'une altération moléculaire allongeait significativement la médiane de survie globale (1).

Le type histologique seul ne suffit plus à la décision thérapeutique (Figure 4) (20). Il est recommandé depuis 2008 par les sociétés savantes et l'Institut National du Cancer (INCa) de demander une recherche d'altérations moléculaires s'il y a suffisamment de matériel tumoral pour les patients ne relevant pas d'un traitement loco-régional pour : les CBNPC, non épidermoïdes de stade avancé et les cancers épidermoïdes chez les non-fumeurs (21,22). La recherche systématique de 7 biomarqueurs est réalisée en routine : les mutations EGFR, KRAS, BRAF, HER2 (Human epidermal growth factor receptor), MET (Mesenchymal to Epithelial Transition) et la recherche des réarrangements ALK et ROS1.

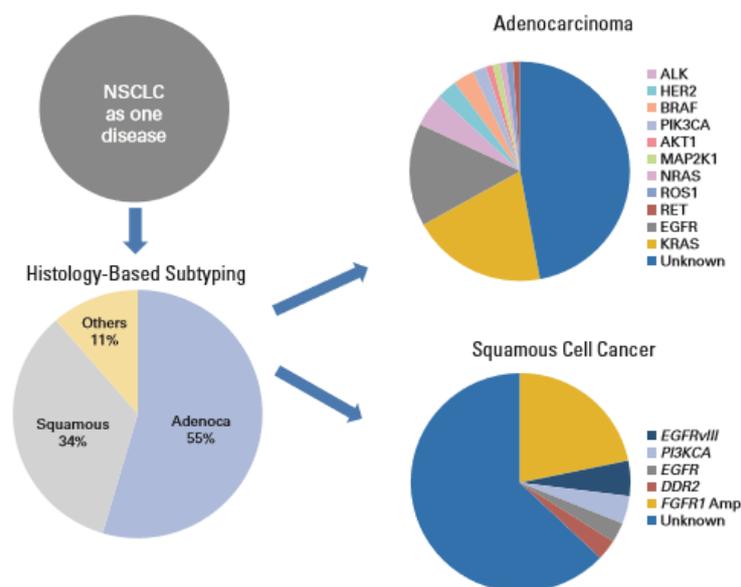


Figure 4 : Evolution de la segmentation des CBNPC : de l'histologie à la biologie moléculaire (20)

Ces anomalies sont identifiées au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (mutation ponctuelle, insertion ou délétion d'une paire de bases, amplification ou délétion du gène, translocation chromosomique, méthylation anormale), de l'acide ribonucléique (ARN) (translocations) ou des protéines (surexpression d'une protéine) par IHC. Les techniques d'identification de ces mutations ont évolué au cours du temps. La méthode de référence pour l'étude des mutations au sein de l'ADN est le séquençage selon la méthode de Sanger, décrite en 1977 (23). Depuis 2015, les plateformes de biologie moléculaire adoptent de nouvelles technologies avec l'arrivée progressive du séquençage nouvelle génération (NGS) permettant de multiplier le nombre d'analyses moléculaires afin de permettre aux patients d'accéder à des essais de recherche clinique avec des thérapeutiques innovantes (24). La liste minimale de gènes à analyser dans les cancers solides dans le cadre d'un usage à visée diagnostique du NGS en France en février 2016 est rapportée dans le tableau 2.

La recherche des translocations ALK et ROS1 repose sur une technique IHC qui détecte la protéine de fusion, avec pour ROS1 une confirmation par hybridation in situ (FISH) qui visualise le réarrangement génique si l'IHC est positive (25).

Panel tumeurs solides				
Gène	Exons / hotspots	Transcrit de référence	Molécule associée	utilité clinique
AKT1	3	NM_001014431.1	AKT inhibitors	essais cliniques
ALK	23+24+25	NM_004304.1	crizotinib, ALK inhibitors	AcSé, essais cliniques
BRAF	11+15	NM_004333.4	vemurafenib, dabrafenib	AMM
EGFR	18+19+20+21	NM_005228.3	anti EGFR	AMM
ERBB2 (HER2)	20	NM_004448.2	trastuzumab, neratinib	essais cliniques
ERBB4	E452K et R393W	NM_005235.2	Afatinib	essais cliniques
FGFR2	S252, N549, K659	NM_000141.4	FGFR inhibitors	essais cliniques
FGFR3	7+9+14 (R248 à S249 et G370 à Y373)	NM_000142.4	FGFR inhibitors	essais cliniques
HRAS	2+3+4	NM_005343.2	inhibiteurs de MEK	essais cliniques
KIT	8+9+11+13+17+18	NM_000222.2	imatinib	AMM
KRAS	2+3+4	NM_033360.2	panitumumab et cetuximab	AMM
MAP2K1 (MEK1)	2	NM_002755.3	inhibiteurs de MEK	essais cliniques
MET	2 + 14 (de c.2942-63 en 5' à c.3082+20 en 34) à 20	NM_001127500.1	crizotinib	AcSé
NRAS	2+3+4	NM_002524.3	panitumumab, MEK inhibitors, BRAF inhibitors	pré-AMM, essais cliniques
PDGFRA	12+14+18	NM_006206.4	imatinib	AMM
PIK3CA	9 + 20	NM_006218.2	PI3K inhibitors	essais cliniques

Tableau 2 : Liste minimale de gènes à analyser dans le cadre d'un usage à visée diagnostique du NGS (24)

L'ensemble de ces analyses est réalisé dans l'une des 28 plateformes régionales de biologie moléculaire ce qui permet la détection de ces altérations sur tout le territoire français, en France métropolitaine et en Outre-mer (21,24).

Ces altérations moléculaires ne sont pas équivalentes en termes de pronostic, survie ou d'accès aux thérapies ciblées.

a. Biomarqueurs permettant d'avoir accès à une thérapie ciblée ayant l'Autorisation de mise sur le marché (AMM)

- Mutation EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

-Voie de l'EGFR

Le gène EGFR, situé sur le chromosome 7, code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille HER (26). La famille HER est composée de 4 protéines (EGFR/HER-1, HER-2/neu ou ERBB2, HER-3, HER-4 ou ERBB4). Ces récepteurs sont composés d'un domaine extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire avec une activité tyrosine kinase sauf pour HER-3 (27). L'activation de l'EGFR dépend de la fixation de son ligand. La fixation du ligand au domaine extracellulaire entraîne un changement de conformation du récepteur qui permet son hétéro ou homo-dimérisation (28). Cette dimérisation entraîne la phosphorylation du domaine tyrosine kinase qui permet l'activation des différentes voies de signalisation en aval.

Les 2 principales voies de signalisation sont :

- la voie Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) régulant la prolifération, la migration cellulaire et l'apoptose
- la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt entraînant l'expression de protéines anti-apoptotiques et régulant la prolifération tumorale et la progression du cycle cellulaire (29,30).

La figure 5 représente les voies de signalisation de l'EGFR (31)

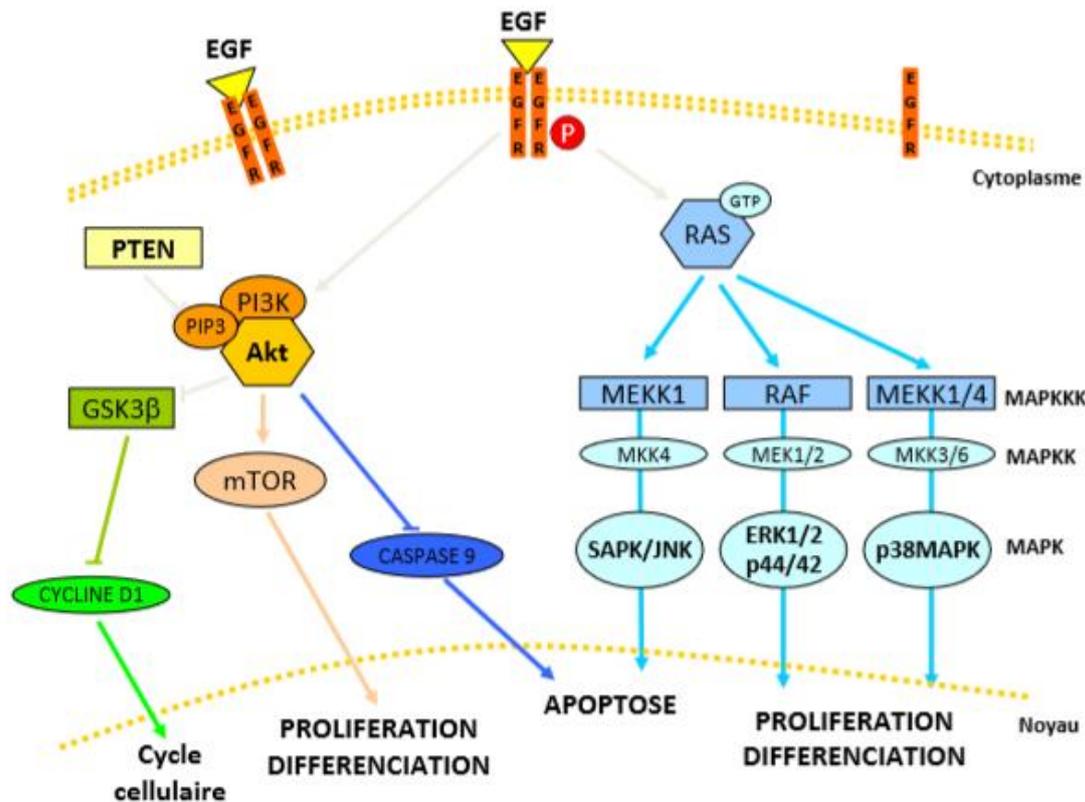


Figure 5 : Les voies de signalisation de l'EGFR (31)

-Ciblage de la voie EGFR au cours des CBP

Plusieurs mécanismes entraînent une activation constitutionnelle de l'EGFR : surexpression, mutation activatrice, amplification génique, et/ou surexpression des ligands (29,32–35). Cette activation conduit à une prolifération cellulaire et à une inhibition du processus apoptotique ce qui entraîne une croissance de la tumeur, une néo-angiogenèse et une activation de l'invasion de la tumeur (29).

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK), le Gefitinib et l'Erlotinib ont été étudiés à l'origine en population non sélectionnée. Les études ont retrouvé, en troisième ligne, des taux de réponse globale identiques à ceux observés avec les chimiothérapies (entre 8% et 28%) (36,37). Certaines études ont retrouvé qu'il existait des facteurs cliniques d'efficacité des ITK : les femmes, les patients d'origine asiatique, les non-fumeurs et les patients présentant un adénocarcinome ou un carcinome lépidique (38). Ces molécules administrées par voie orale, bloquent spécifiquement et de façon réversible, l'activité tyrosine kinase de l'EGFR par inhibition compétitive de la fixation de l'Adénosine-Tri-Phosphate (ATP). En 2004, il a été montré que des caractéristiques cliniques correspondaient sur le plan génétique à l'existence de

mutations activatrices de l'EGFR : ces mutations étaient plus fréquentes chez les femmes (40%), chez les patients asiatiques (29%), chez les non-fumeurs (46%), ou chez les patients ayant un adénocarcinome (30%) (18,39,40). (Figure 6)

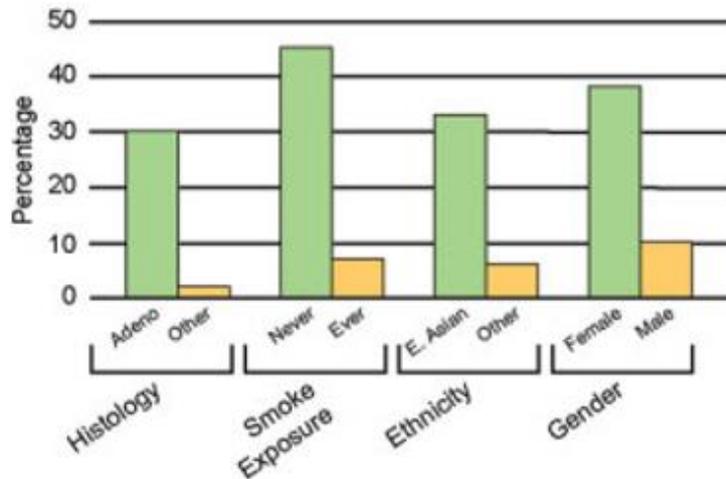


Figure 6 : Mutation EGFR pour les CBNPC (41)

-Epidémiologie et conséquences des mutations de l'EGFR

Les mutations de l'EGFR sont des mutations somatiques et dominantes. Celles-ci apparaissent au niveau de 4 exons (exons 18 à 21). Les mutations les plus fréquentes qui surviennent dans 80% des cas sont les délétions de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 (41,42). Ces mutations entraînent une activation constitutionnelle du récepteur EGFR, indépendante de la présence du ligand (41). La fréquence des différentes mutations activatrices est représentée sur la figure 7.

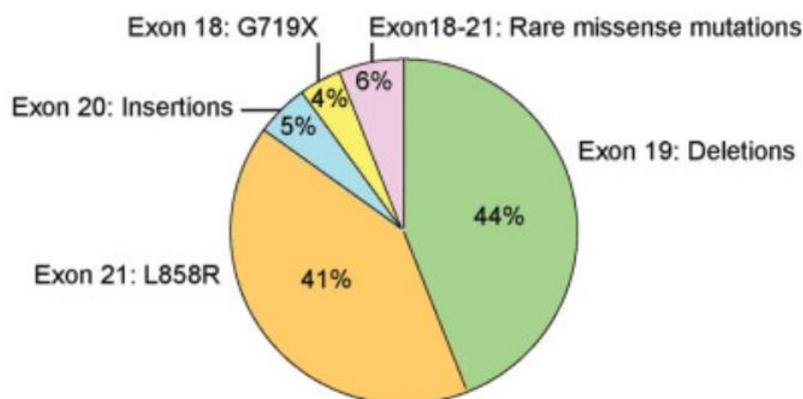


Figure 7 : Fréquence des différentes mutations activatrices de l'EGFR (41)

-Sensibilité aux ITK

○ Hétérogénéité moléculaire des mutations activatrices EGFR

Toutes les mutations EGFR n'ont pas les mêmes conséquences fonctionnelles : les délétions dans l'exon 19, les substitutions L858R de l'exon 21 sont associées à une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR (43) .

Un certain nombre de mutations EGFR ne sont pas sensibles aux ITK. Ces mutations de l'EGFR doivent être détectées afin de ne pas conduire à la prescription d'un ITK. En effet, cette baisse d'efficacité entraîne une diminution de la survie sans progression sous le seuil des 3 mois (44,45). Dans environ 5% des cas de mutation EGFR, il s'agit des insertions de l'exon 20 (44,46–48). Rarement, des résistances primaires ont été associées à des mutations ponctuelles dans l'exon 18, à la mutation D761Y dans l'exon 19 et dans l'exon 21 (49).

Exceptionnellement, une mutation T790M germinale sur l'exon 20 peut être observée (0,5% des CBNPC des non-fumeurs) et associée à un risque génétique de CBP (50–53). Elle provient d'une substitution de l'acide aminé thréonine en méthionine en position 790 sur l'exon 20. Cette mutation peut être présente chez les patients naïfs de traitement mais elle est rarement détectée lors du diagnostic avec les techniques de recherche utilisées en routine. Sa prévalence varie de 0 à 5,9% au sein des tumeurs ayant une mutation activatrice de l'EGFR non traitées (50,54).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de conséquence clinique mais l'arrivée de l'osimertinib en première intention dans les mutations EGFR pourrait permettre de contrôler cette mutation de novo (50).

La figure 8 regroupe les mutations oncogéniques de l'EGFR dans le CBP et la figure 9 regroupe les fréquences des mutations oncogéniques de l'EGFR et la sensibilité in vitro aux TKI de l'EGFR (49,55).

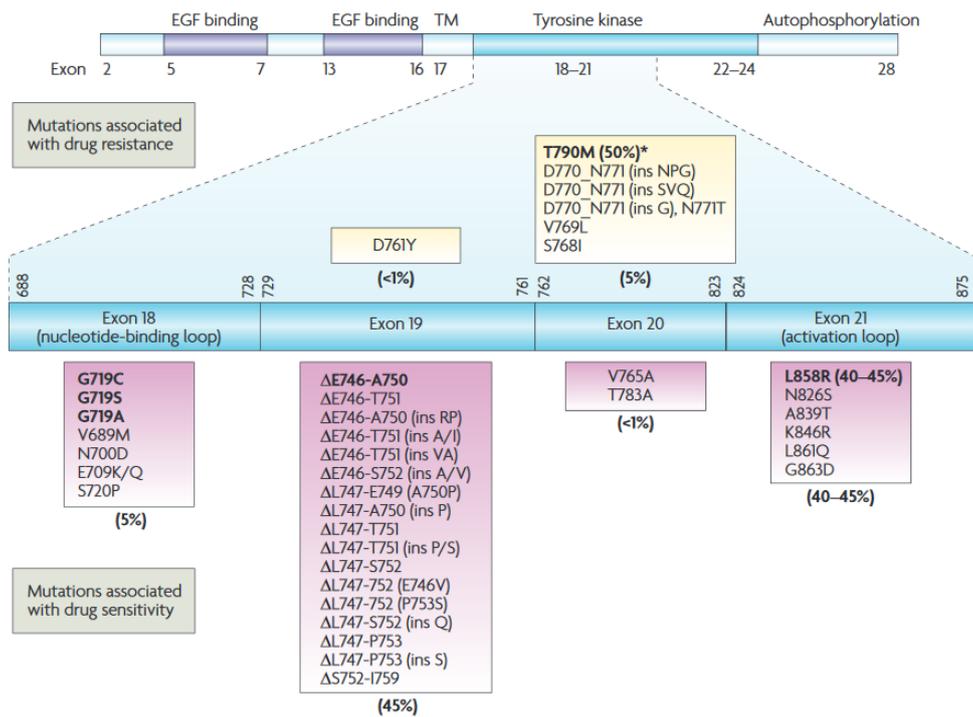


Figure 8 : Les mutations oncogéniques de l'EGFR dans le CBP (49)

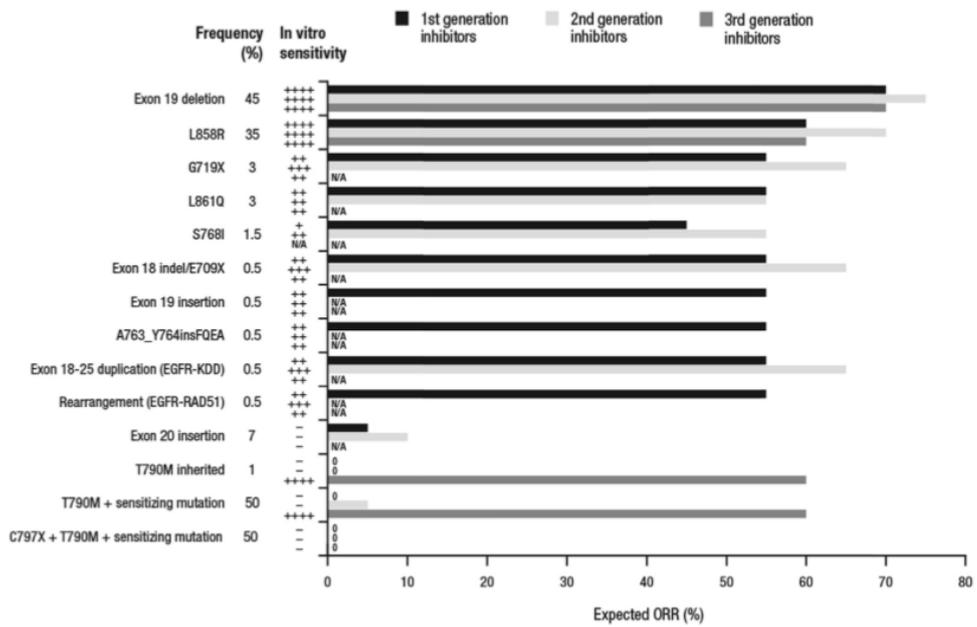


Figure 9 : Fréquence des mutations oncogéniques de l'EGFR et sensibilité in vitro aux ITK de l'EGFR (55)

TKI : inhibiteur de tyrosine kinase ; ORR : taux de réponse objective

○ Résistance secondaire

Grâce aux nouvelles techniques de séquençage haut débit, des mécanismes de résistance secondaire aux ITK ont été mis en évidence. Ces résistances font leur apparition entre 10 à 14 mois après l'introduction de l'ITK (56,57). La mutation la plus fréquente est la mutation T790M sur l'exon 20 (50% des résistances secondaires). (58,59). L'apparition de cette mutation T790M permet l'accès en deuxième ligne à l'osimertinib (60).

D'autres mécanismes de résistance secondaire existent : l'activation de MET, l'amplification de HER2 et le changement de type histologique avec une transformation en CPC (46,48,61). (Figure 10)

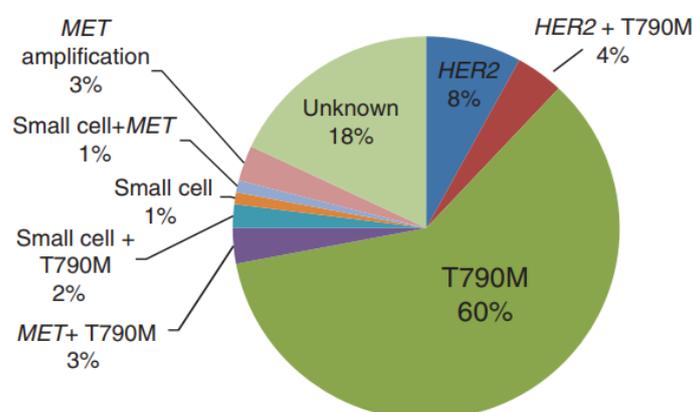


Figure 10 : Fréquence relative des mécanismes de résistance acquise (61)

- Réarrangement ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

-Voie ALK

Le gène ALK, situé sur le chromosome 2, code aussi pour un récepteur à tyrosine kinase et n'est pas exprimé normalement dans le poumon. Il a été mis en évidence pour la première fois dans le lymphome anaplasique à grandes cellules (62). L'altération moléculaire la plus fréquente est le réarrangement du gène ALK avec un autre gène EML4 (Echinoderm microtubule associated protein like 4) du même chromosome, découvert en 2007 (63,64). Ce réarrangement entraîne l'expression d'une protéine chimérique qui présente une activation constitutive de ALK et intervient dans différentes voies de signalisation (63). Une dizaine de variants a été décrite avec des fréquences variables.

-Epidémiologie ALK

Sa prévalence varie entre 3 à 7% des CBNPC en population non sélectionnée (63,65,66). Cette altération est exclusive (66,67), est retrouvée dans les adénocarcinomes de type acinaire (68) et chez des patients jeunes, non-fumeurs ou peu fumeurs (69). Il existe une atteinte métastatique multiple, en particulier des métastases pleurales et cérébrales (70).

-Mécanismes de résistance aux ITK de ALK

Le développement des ITK de ALK, en particulier le crizotinib a montré un taux de réponse de 60% en première ligne de traitement et une supériorité en termes de survie sans progression comparée à la chimiothérapie. Cependant, l'apparition de mécanismes de résistance est systématique. Les mécanismes de résistance connus actuellement sont : les mutations dépendantes de ALK (L1196M, G1269A et les amplifications de ALK) et indépendantes de ALK (71).(Figure 11)

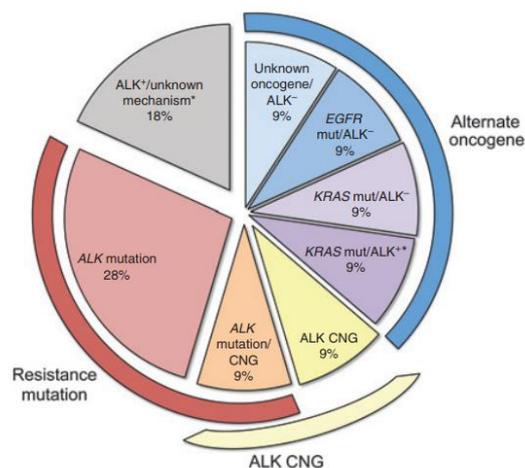


Figure 11 : Mécanismes de résistance aux ITK de ALK (71)

- Réarrangement ROS1

-Voie ROS1

ROS1 est un récepteur à activité tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l'insuline. Il provoque l'activation de la voie de signalisation MAPK par phosphorylation de RAS. Son activation entraîne la croissance et la prolifération cellulaire (72).

-Epidémiologie ROS1

Sa prévalence est d'environ 1 à 2% des CBNPC et ce réarrangement est exclusif (73,74). On le retrouve le plus souvent chez des patients jeunes, non-fumeurs, d'origine asiatique, atteints d'un adénocarcinome (75).

-Mécanismes de résistance aux ITK

Les ITK anti-ALK et en particulier le crizotinib ont montré leur action dans le traitement des patients présentant un réarrangement ROS1 (76–78). On explique cette efficacité par la proximité phylogénétique de ces deux réarrangements (76). Les mécanismes de résistance connus à l'heure actuelle sont : les mutations dépendantes de ROS1 (la mutation G2032R est la plus fréquente) et indépendantes de ROS1 (Kit, caténine, GNA11) (79,80).

- Mutation BRAF V600E

Le gène BRAF code pour une serine/thréonine kinase intra-cytoplasmique. Les mutations de ce gène entraînent l'activation de la voie des MAPK en aval d'EGFR et de RAS (81). Les mutations BRAF sont présentes entre 1 et 4% des CBNPC (82–84). Contrairement au mélanome, les CBNPC présentent dans 88% des cas des mutations non V600E (82–84). Elles sont exclusives et sont plus fréquentes chez les femmes, les fumeurs et les adénocarcinomes (84,85).

b. Biomarqueurs ne permettant pas d'avoir accès à une thérapie ciblée ayant l'AMM

- Mutation KRAS

La protéine RAS a un rôle important dans la croissance, la différenciation et l'apoptose cellulaire. Elle est en aval de la cascade de signalisation EGFR et peut également interagir avec d'autres voies d'aval de l'EGFR (MAPK, PI3K...) s'affranchissant ainsi de son activation. Elle est active lorsqu'elle est liée au GTP. Les mutations de KRAS dans le CBNPC ont été initialement exposées dans les adénocarcinomes chez des patients ayant une forte exposition tabagique (20). Elles s'associent à une résistance primaire aux ITK de EGFR (86). Elle n'est actuellement pas accessible à un traitement ciblé en routine. Les données préliminaires présentées à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2019 sont prometteuses : la molécule AMG 510 sur la mutation KRAS G12C permet 50% de taux de réponse objective pendant 10 mois avec une bonne tolérance (87).

- Mutation HER 2

HER 2 fait partie de la même famille que les mutations EGFR. Le gène ERBB2 qui code pour HER 2 active en aval les voies de signalisation PI3K-AKT et MEK-ERK. Aucun ligand n'a été décrit pour ce récepteur puisque son activation est médiée par homo ou hétéro-dimérisation avec les autres membres de la famille HER (88).

Les mutations HER 2 sont des insertions sur l'exon 20. Sa prévalence varie entre 2% et 4% des CBNPC (89,90) et peut atteindre 6% dans les populations sélectionnées (91). Elles sont plus fréquentes chez les non-fumeurs, les femmes et les patients d'origine asiatique et chez patients présentant un adénocarcinome (92,93). Elles sont exclusives.

Elle reste une des cibles potentiellement actionnables. Les surexpressions de la protéine ou les amplifications n'ont pas démontré leur utilité clinique dans le CBP.

Une étude de phase 2 de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique est en cours de recrutement : elle évalue l'association trastuzumab-pertuzumab et doxetaxel chez les patients présentant un CBNPC pré-traité avec une mutation HER2 (94).

c. Biomarqueurs émergents

- Mutation MET

Le gène MET situé sur le chromosome 7 code pour un récepteur à activité tyrosine kinase dont le ligand est le facteur de croissance hépatocytaire (95,96). L'activation de la voie MET intervient dans la cancérogénèse des CBNPC mais également dans les cancers de l'estomac, du sein, du cancer papillaire du rein. Plusieurs mécanismes entraînent son activation : amplification dans 4% des CBNPC, mutation activatrice et délétions de l'exon 14, surexpression du ligand (97,98). Ces mutations sont plus fréquentes dans les carcinomes sarcomatoïdes avec une fréquence variant entre 5 et 31,8% (99–101). On ne retrouve pas de caractéristiques cliniques associées à cette mutation.

- Mutation PIK3CA

Les phosphatidylinositol 3-kinases Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA) sont des kinases lipidiques (102). Les mutations de PIK3CA entraînent la prolifération et la survie cellulaire. Elles intéressent entre 1 et 3 % des CBNPC (103,104). Ces mutations n'ont pas de phénotype particulier et sont rapportées dans de plus fortes proportions dans les carcinomes épidermoïdes comparés aux adénocarcinomes (104–106). Elles sont parfois associées à des mutations de l'EGFR, de KRAS, de BRAF ou ALK (104,107).

Son intérêt comme cible thérapeutique n'est pas élucidé. Ces mutations sont un des mécanismes de résistance aux ITK de l'EGFR.

Une amplification de PIK3CA a été rapportée chez des hommes, des fumeurs et des patients présentant un carcinome épidermoïde. Son implication oncogénique n'est pas encore clarifiée (106,108,109).

- Autres mutations rares

D'autres mutations plus rares existent et sont retrouvées grâce au panel NGS. Des molécules en développement ont été présentées à l'ASCO 2019 pour les mutations RET, NTRK1, STK11 (Sérine-Thréonine Kinase 11), NRG1.

d. Les doubles mutations.

Le concept de mutations mutuellement exclusives est débattu. En effet, une étude réalisée à partir de la base de données de l'étude Biomarqueurs France retrouve une prévalence 0,9% de double mutations et 0,02% de triples mutations. Les co-mutations sont dans cette étude entre KRAS, PIK3CA et EGFR. Les patients étaient le plus souvent des hommes, non-fumeurs, avec des adénocarcinomes (110). Ces co-mutations ne diminuent pas la survie globale mais les patients présentant une co-mutation avec EGFR présentent une diminution de la survie sans progression (110). Une étude réalisée en Chine avait retrouvé une prévalence de co-mutations de l'ordre de 3% (111).

e. PDL-1

La réponse immunitaire anti-tumorale est médiée par l'activation des lymphocytes T (112). Il y a une régulation de signaux activateurs et inhibiteurs appelés checkpoints immunologiques. Ces checkpoints immunologiques correspondent à des interactions ligand-récepteur localisés à la surface de la cellule tumorale et des lymphocytes T (113). Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI), tels que les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur Programmed Death-1 (PD1) et son ligand le Programmed Death-ligand 1 (PDL-1), sont utilisés pour bloquer l'inhibition de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques de l'hôte contre la tumeur (114).

La recherche du statut IHC du PDL-1 en IHC est systématique pour tous les CBNPC métastatique puisque l'immunothérapie est indiquée en première ligne chez les patients exprimant fortement le PD-L1 (supérieur à 50%) (115).

Les données concernant l'utilisation des ICI chez les patients présentant une addiction oncogénique sont limitées. A l'heure actuelle, les ICI n'ont pas montré d'efficacité chez les patients EGFR mutés. Les analyses en sous-groupe ne montrent aucune différence de survie entre les patients recevant l'immunothérapie et ceux traités par doxétaxel. Cependant il ne s'agissait pas d'études spécifiques et l'effectif de patients était réduit (116,117). Dans ces études randomisées, les ICI chez les patients mutés KRAS semblaient avoir un bénéfice significatif. Mais les études sont discordantes (118). D'après l'étude rétrospective ImmunoTarget, évaluant l'efficacité des ICI chez les patients présentant une altération moléculaire, il semblerait que le bénéfice des ICI chez patients mutés KRAS, BRAF et MET exon 14 soit meilleur que chez les patients mutés EGFR, ALK et RET (119).

6) Prise en charge

La prise en charge du CBP fait l'objet de recommandations de sociétés savantes internationales (European Society for Medical Oncology et l'ASCO) et nationales (INCa et le référentiel piloté par les régions Rhone-Alpes et Auvergne) (13). La prise en charge thérapeutique du CBP est en constante évolution.

Les stades localisés des CBNPC bénéficient d'une prise en charge curative dans l'objectif d'une guérison. La pierre angulaire de la prise en charge est chirurgicale avec en fonction de la taille de la tumeur. Une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante sera discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du stade TNM.

Les stades localement avancés des CBNPC peuvent bénéficier en fonction du statut ganglionnaire d'une prise en charge chirurgicale ou d'une radio-chimiothérapie. L'immunothérapie par durvalumab dans les suites de la radio-chimiothérapie pendant 12 mois a été validée pour les tumeurs avec statut PDL-1 supérieur à 1% en l'absence de progression et en l'absence contre-indication (120).

L'arrivée des thérapies ciblées et de l'immunothérapie dans les stades métastatiques a transformé l'algorithme de prise en charge dans les stades métastatiques des CBPNC.

a. CBNPC métastatique sans addiction oncogénique

Les CBNPC sans addiction oncogénique bénéficient en première ligne d'une immunothérapie par pembrolizumab si le statut PDL-1 est supérieur à 50% ou d'une chimiothérapie à base de sels de platine si le statut PDL-1 est inférieur à 50%. En effet, l'essai KEYNOTE 024 publié en 2016 a montré une supériorité du pembrolizumab comparé à la chimiothérapie en première

ligne chez les patients avec un PDL-1 supérieur à 50% : médiane de survie globale de 30 mois dans le groupe pembrolizumab contre 14 mois dans le groupe chimiothérapie (115).

b. CBNPC métastatique avec addiction oncogénique

L'identification de certaines de ces anomalies peut conduire à un traitement efficace dans le cadre d'essai clinique ou ayant une autorisation sur le marché (AMM).

- EGFR

Le traitement de première ligne des patients mutés EGFR repose sur les ITK : les ITK de première (géfitinib et erlotinib) et deuxième (afatinib) génération ont montré chez les patients mutés EGFR un bénéfice significatif en termes de survie sans progression (médianes de plus de 9 mois) comparés à la chimiothérapie standard (121–123).

Récemment en 2018, l'osimertinib (ITK de troisième génération) a montré sa supériorité en première ligne comparé aux autres ITK (géfitinib et erlotinib) avec une survie sans progression de 18,9 mois contre 10,2 mois (124). La survie globale n'est pas encore atteinte. Cette molécule est remboursée en première ligne depuis 2019.

La prescription d'un ITK ne peut se faire qu'en présence de la mutation EGFR. En effet, si il n'existe pas de mutation EGFR, la prescription d'un ITK en 1ère ligne est délétère comparativement à la chimiothérapie à base de sels de platine (56).

En présence de mutation EGFR rare, la prise en charge thérapeutique doit être discutée en RCP. Des molécules sont en cours de développement pour les mutations (non T790M) de l'exon 20 et il est recommandé de rechercher un essai clinique en cours d'inclusion dans ces indications.

- ALK

Le crizotinib est la première génération d'ITK anti-ALK et a montré sa supériorité comparé à la chimiothérapie depuis 2014 et était considéré comme le standard de traitement jusqu'en 2017 (125). Cependant, l'efficacité cérébrale du crizotinib est limitée du fait d'une mauvaise pénétration de la barrière hémato-encéphalique.

L'ITK de deuxième génération ceretinib a également montré son efficacité comparée à la chimiothérapie malgré des effets secondaires notables et a l'AMM en première ligne et en deuxième ligne (126,127).

Les études ALEX et J-ALEX ont montré une efficacité supérieure de l'alectinib (ITK de deuxième génération) comparé au crizotinib en termes de médiane de survie sans progression

à 44 mois (54% vs 86%). Les données de survie sont immatures (128,129). Son efficacité est notable dans le contrôle des métastases cérébrales ou dans le délai de prise en charge. Actuellement le traitement de première ligne repose sur l'alectinib.

D'autres molécules existent : le brigatinib (ITK de deuxième génération) qui présente une AMM européenne en deuxième ligne après crizotinib et le lorlatinib (ITK de troisième génération) pour les lignes ultérieures qui est actif sur la mutation de résistance ALK G1202R (130,131).

- ROS1

Le traitement de première ligne repose sur le crizotinib (77). Le lorlatinib peut être demandé en autorisation temporaire d'utilisation en deuxième ligne.

- BRAF V600E

L'association dabrafenib et trametinib a montré son efficacité en première et en deuxième ligne en présence de la mutation V600E (132–134). L'HAS a émis un avis défavorable à la prise en charge dans cette indication car il n'y a pas d'essai randomisé (135).

- MET

La mutation MET est une cible potentielle. Des molécules sont en cours de développement pour la délétion de l'exon 14 comme le capmatinib (136).

7) Impact des délais de prise en charge sur la survie

La recherche de mutations responsables d'addictions oncogéniques permet l'allongement de la survie et l'accessibilité à des thérapies ciblées. La contrepartie est l'allongement du délai diagnostic puisqu'on a besoin d'identifier les altérations moléculaires afin de choisir le traitement adéquat.

Le lien entre les délais de prise en charge des patients et la survie n'est pas clairement démontré chez les patients atteints de CBP (137–140).

En effet, pour les stades métastatiques certaines études ont montré que l'allongement du délai diagnostic était associé à un meilleur pronostic. Une étude canadienne concluait qu'un délai plus long entre l'imagerie et la mise en place d'une thérapeutique permettait d'améliorer des symptômes ou une altération de l'état général et de débiter un traitement dans des conditions optimales (141). Dans les stades localisés, une étude a montré que l'allongement du délai entre le diagnostic et la chirurgie avait un effet délétère sur la survie (142). Cependant, l'allongement

des délais pour les stades métastatiques peut favoriser la progression tumorale et majorer l'anxiété des patients (143,144).

En France, il n'y a pas de recommandations concernant les délais de prise en charge du CBP.

Une étude rétrospective a été réalisée dans huit régions françaises afin d'améliorer le parcours de soins. Le délai moyen entre la première imagerie et la mise en place du traitement par chimiothérapie était de 49 jours avec : un délai moyen entre le diagnostic et la RCP entre 13 et 18 jours ; un délai moyen entre la RCP et la chimiothérapie entre 19 et 29 jours et un délai moyen d'accès à la chimiothérapie de 15 jours (145). Ces délais étaient hétérogènes en fonction des régions.

B) Epidémiologie

1) Dans le monde

a. Incidence, mortalité et survie

Le CBP est le cancer le plus fréquent dans le monde, les 2 sexes confondus, avec plus de 2 millions de cas incidents en 2018 (12% des cas incidents). Il se situe également à la première place des décès par cancer avec 1,7 millions de décès annuellement (146). La survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge varie dans le monde de 3,7% en Inde à 32,9% au Japon pour les patients diagnostiqués entre 2010 et 2014. L'évolution de la survie a été généralement stable entre 1995-1999 et 2000-2014 mais on note une augmentation de la survie dans 21 pays dont 15 pays européens et la France entre 5 et 10% et pour la Chine et la Corée une augmentation de plus de 10% de la survie (147,148).

b. Répartition histologique

La répartition histologique sur une période de 5 ans entre 2008 et 2012 dans 11 pays parmi l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Océanie, retrouve chez l'homme une augmentation des adénocarcinomes. Chez la femme, l'adénocarcinome reste le sous-type histologique le plus fréquent et il continue d'augmenter dans cette population (149).

c. Répartition moléculaire

L'analyse précise du profil génétique des tumeurs a permis de retrouver que plus de 80% des adénocarcinomes présentaient une addiction oncogénique. La figure 12 représente le profil moléculaire en fonction du type histologique et de l'origine démographique.

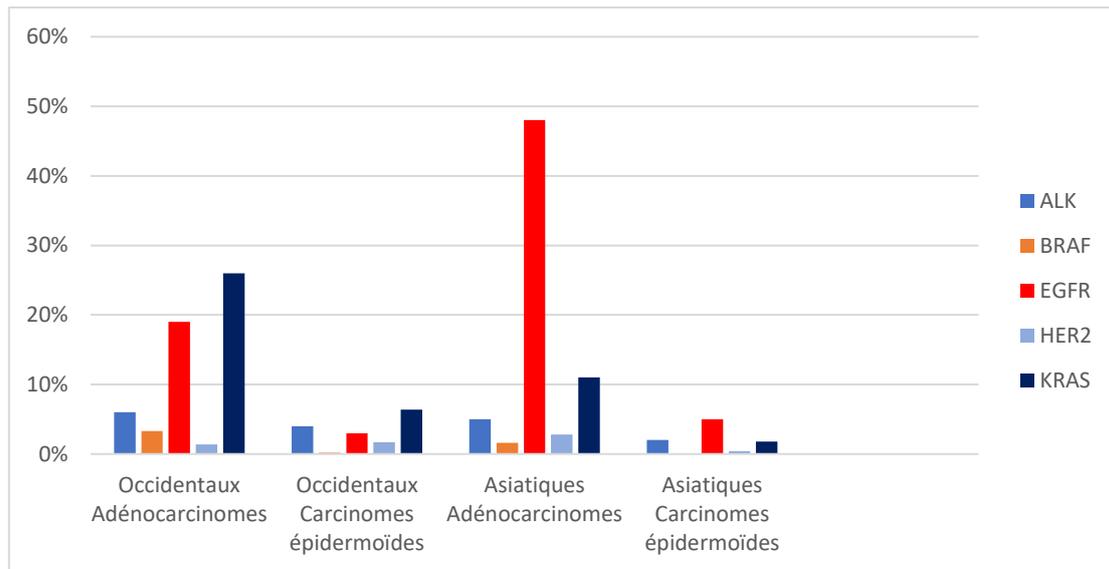


Figure 12 : Profil moléculaire en fonction du type histologique et de l'origine démographique (150)

Une méta-analyse parue en 2015 a établi une répartition mondiale de la fréquence des mutations EGFR (figure 13). Cette méta-analyse a retrouvé que les mutations EGFR sont plus fréquentes dans la population asiatique entre 40 et 50% (4) et la population indienne entre 21 et 30% (3,151). Elle est moins fréquente dans les populations européennes entre 11 et 20% (152–154). Ces mutations EGFR sont plus fréquentes chez les femmes et chez les non-fumeurs (155).

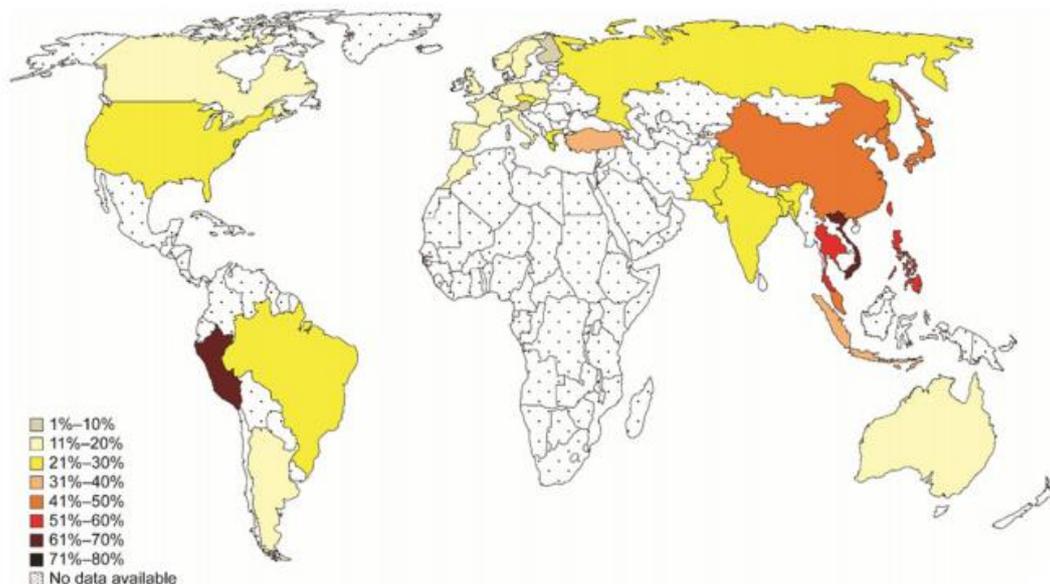


Figure 13 : Répartition mondiale des mutations EGFR pour les adénocarcinomes (155)

2) Données épidémiologiques de la Réunion comparées à celles de la France Métropolitaine

a. Incidence, mortalité et survie

Avec 46364 nouveaux cas estimés en 2018 en France Métropolitaine, le CBP se place au 2ème rang des cancers incidents chez l'homme et au 3ème rang des cancers incidents chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale estimés en 2018 sont alors respectivement de 50,5 pour 100 000 chez l'homme et de 23,2 pour 100 000 chez la femme (156). (Figure 14)

D'après le rapport publié en 2019 de l'Observatoire régional de santé Océan Indien (ORS) s'appuyant sur le registre des cancers à la Réunion, les taux d'incidence standardisés en 2013 sont inférieurs à ceux retrouvés en France Métropolitaine : pour les hommes 36,5 pour 100000 et pour les femmes 9,7 pour 100000 (157). Ces données ont été étudiées dans un précédent travail de thèse réalisé entre 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2015. Cette étude avait permis de rapporter 708 cas incidents de cancers broncho-pulmonaires primitifs. Les taux d'incidence standardisés étaient de 33,9/100 000 chez l'homme, 10,7/100 000 chez les femmes (158).

Selon l'ORS, les tumeurs malignes du larynx et de la trachée et broncho-pulmonaire sont comme en France métropolitaine, la première cause de décès par cancer chez l'homme et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme. Nous n'avons pas de données plus précises et plus récentes sur la mortalité des CBP à la Réunion (157). Par rapport à la France métropolitaine, la Réunion connaît une mortalité moindre des tumeurs malignes du larynx et de la trachée et broncho-pulmonaire avec un taux de mortalité standard entre 2013 et 2015 de 30,0 pour 100000 à la Réunion contre 45,6 pour 100000 en France métropolitaine (157). (Figure 14)

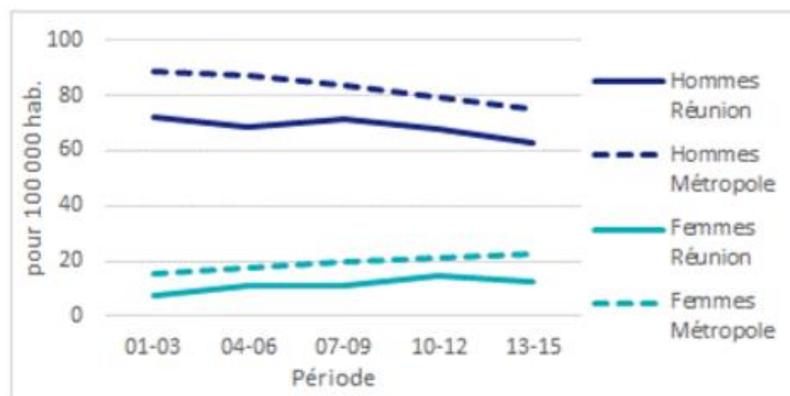


Figure 14 : Evolution du taux standardisé de mortalité par cancer du larynx, de la trachée, des bronches et des poumons à La Réunion et en métropole selon le sexe (157)

En raison de son diagnostic à stade tardif, le CBP reste la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième cause chez la femme après le cancer du sein : 33117 décès estimés en France métropolitaine en 2018 avec une globale diminution de la mortalité chez l'homme depuis 1980 et une augmentation du taux de mortalité chez la femme (Figure 15) (159).

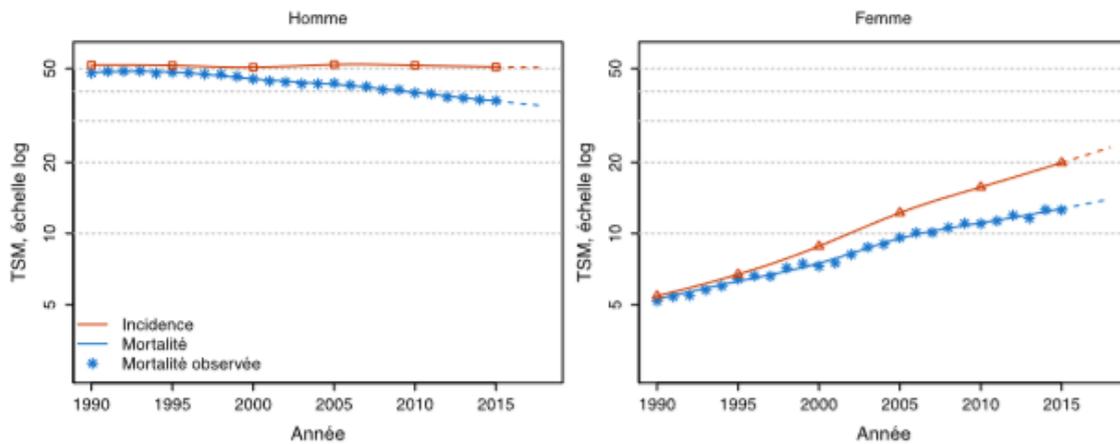


Figure 15 : Evolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon entre 1990 et 2018 en France Métropolitaine (156)

La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans en France métropolitaine s'est légèrement améliorée et est estimée à 17,3% pour les patients diagnostiqués entre 2010 et 2014. Elle est toujours inférieure au Canada et aux Etats Unis qui ont une survie à 5 ans à 21% tous stades confondus (147). Le CBP reste un cancer de très mauvais pronostic.

Les résultats à long terme de l'étude Biomarqueurs France à 5,6 ans du profilage moléculaire en routine a montré que le fait de présenter une anomalie moléculaire potentiellement actionnable modifie de façon statistiquement significative la survie sans progression en première ligne (9,2 mois versus 7,2 mois en l'absence d'altération moléculaire) mais n'a pas d'impact majeur sur la survie sans progression en deuxième ligne. En revanche, la survie globale des patients présentant une altération moléculaire était significativement augmentée, de 16,5 mois versus 12 mois en l'absence d'altération moléculaire ($p < 0,0001$). La médiane de survie globale chez l'ensemble des patients porteurs d'une anomalie moléculaire était de 13,7 mois. Elle était pour les mutations EGFR, HER 2, BRAF ou un réarrangement ALK de 24,3 ; 21,6 ; 14 et 20,4 mois respectivement. La survie globale était de 11,7 mois en cas de mutation de KRAS (2).

b. Répartition histologique

La répartition par stade et par histologie a été bien décrite par l'étude KBP-2010-CPHG (Collège de Pneumologie des Hôpitaux Généraux) en France. Elle a montré en 10 ans une augmentation significative des adénocarcinomes avec une proportion d'adénocarcinome estimée à 31,5% en 2000 contre 48% en 2010, une diminution des carcinomes épidermoïdes et des CPC (160). A la Réunion, la thèse réalisée retrouvait une plus grande fréquence d'adénocarcinomes bronchiques (62%), différence significative avec l'étude KBP-2010-CPHG (158,160).

Les tendances des types histologiques selon le sexe entre 1990 et 2018 en France Métropolitaine sont représentées sur la figure 16 (156). Ces tendances peuvent s'expliquer par la modification de la structure et de la composition des cigarettes (161,162).

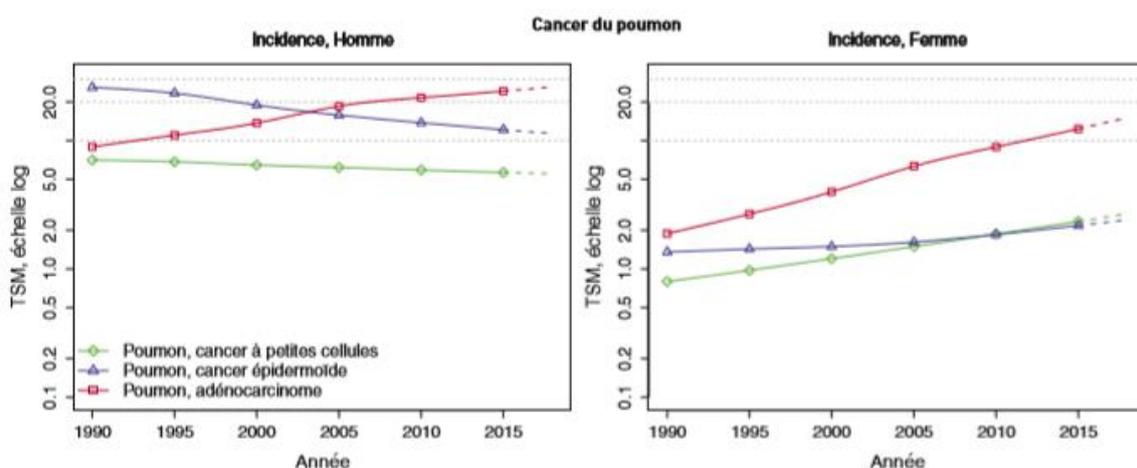


Figure 16 : Evolution des taux d'incidence du cancer du poumon en fonction des profils histologiques entre 1990 et 2018 en France Métropolitaine (156)

c. Répartition moléculaire

L'étude Biomarqueurs France réalisée entre 2012 et 2013 a permis d'analyser la fréquence de six altérations moléculaires analysées en routine. 18679 analyses moléculaires des 17664 patients ont été faites. Une altération moléculaire a été retrouvée dans 50% des analyses. Dans la population totale, une mutation EGFR a été retrouvée dans 11% des cas, une mutation KRAS dans 29% des cas, un réarrangement ALK dans 5% des cas, une mutation BRAF et PIK3A dans 2% des cas et une mutation HER2 dans 1% des cas (figure 17).

Les données actualisées en 2017 sur le registre de cancer en France Métropolitaine retrouvent 13% de mutations EGFR, 32% de mutations KRAS, 2,6% de mutations ALK, 4% de mutations BRAF et 1,5% de mutations HER 2 et translocations ROS 1 (24).

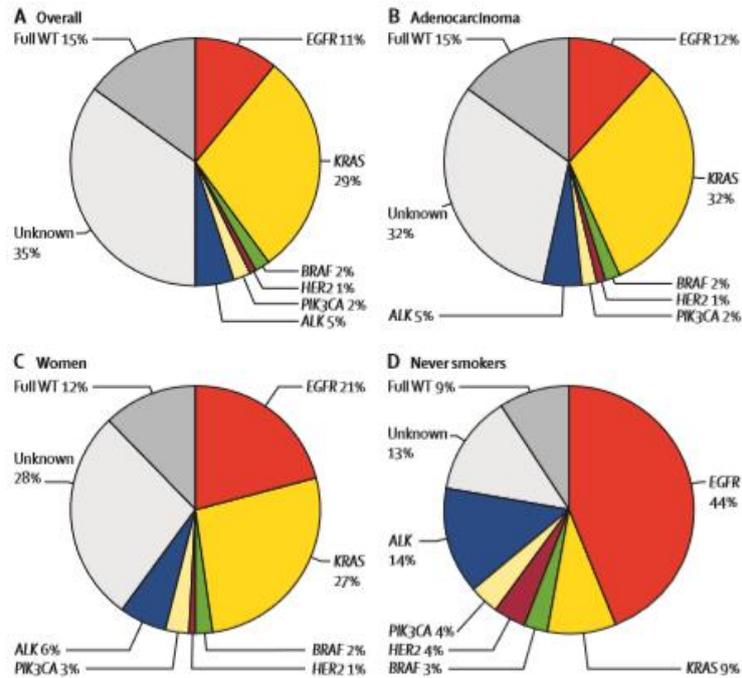


Figure 17 : Fréquence des altérations moléculaires de 6 gènes de 18679 analyses (1)

A population totale ; B adénocarcinomes ; C Femmes ; D Non-fumeurs

L'étude réalisée à la Réunion entre les années 2013 et 2015 avait montré une plus grande fréquence des mutations EGFR au sein de cette population (22%) (158). La figure 18 représente la fréquence des analyses moléculaires à la Réunion entre 2013 et 2015.

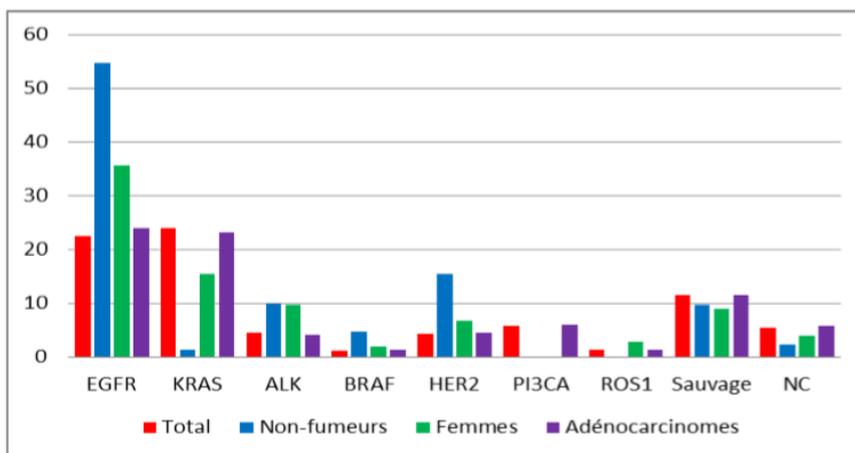


Figure 18 : Fréquence d’analyses positives pour chaque altération moléculaires à la Réunion (158)

C) Facteurs de risque des cancers broncho-pulmonaires

1) Intoxication tabagique

Le tabac est un facteur de risque identifié de cancer broncho-pulmonaire (163,164). Ceci est démontré quel que soit le type histologique (161).

A la Réunion en 2014, l’usage quotidien apparaît plus faible qu’en Métropole (165). Cette différence est plus marquée chez les femmes où l’usage quotidien du tabac est de 20% ce qui est en dessous de la moyenne métropolitaine (de l’ordre de 24%). Pour les hommes adultes, cet usage est comparable à la France métropolitaine (32%). La figure 19 montre le niveau d’usage quotidien de tabac dans les autres départements outre-mer (DOM).

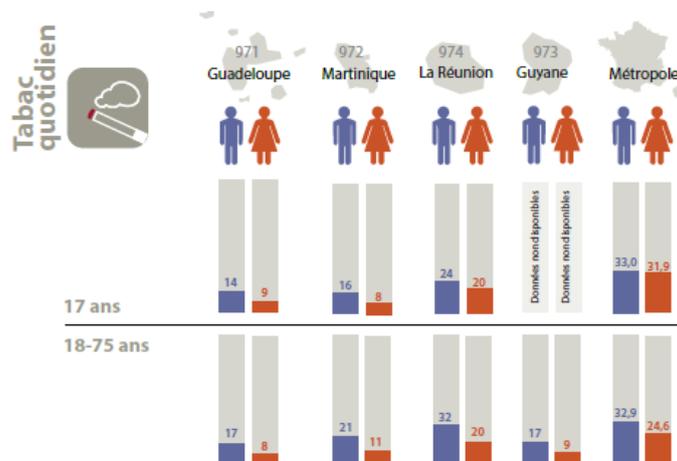


Figure 19 : Niveaux d’usage quotidien de tabac dans les DOM et en France Métropolitaine par âge et par sexe en % (165,166)

L'évolution de la consommation tabagique à la Réunion a connu une hausse entre 2008 et 2011 mais cette tendance diminue entre 2011 et 2014 pour les personnes âgées de 17 ans (166). (Figure 20)

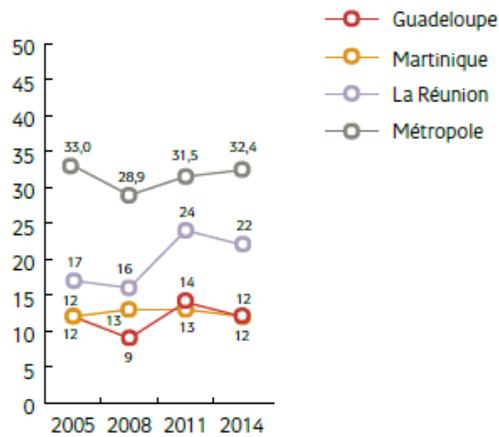


Figure 20 : Evolution des usages réguliers du tabagisme à 17 ans dans les trois DOM et en France Métropolitaine (165)

En France métropolitaine, après une stabilité observée entre 2010 et 2016, une baisse significative de la prévalence du tabagisme de 9% a été observée parmi les 18-75 ans entre 2016 et 2017 dans les 2 sexes soit près de 1 million de fumeurs quotidiens en moins (167).

Le tabac est la première cause de décès par cancer. A la Réunion, entre 2012 et 2014, 564 décès sont liés au tabac. Parmi ceux-ci, 190 soit 17% sont des décès par cancer ORL ou broncho-pulmonaires (157).

Le tabagisme passif est considéré depuis 1984 comme carcinogène par l'United States Environmental Protection Agency.

2) Facteurs environnementaux, professionnels et domestiques

a. Expositions professionnelles

Plusieurs facteurs de risque professionnels sont considérés comme carcinogènes et ceux-ci sont regroupés sur le site de l'International Agency for Research on Cancer : amiante, gaz d'échappement des moteurs diesel, radon, arsenic, nickel, cobalt, chrome, hydrocarbures polycycliques aromatiques, exposition aux rayonnements ionisants, silice, cadmium (168).

b. Pollution environnementale

Un des polluants environnementaux connu pour augmenter le risque de CBP est l'exposition au radon (169). C'est un gaz qui remonte du sol dans les maisons et est à l'origine de pollution intérieure. L'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire classe 3 communes de la Réunion (Cilaos, Salazie et Saint Benoit) en potentiel radon catégorie 2. Ces communes sont celles localisées sur des formations géologiques présentant des teneurs en uranium faibles mais sur lesquelles des facteurs géologiques particuliers peuvent faciliter le transfert du radon vers les bâtiments. Le reste des communes est classé en catégorie 1 c'est-à-dire que les teneurs en radon sont très faibles. Pour comparaison, la Martinique, île volcanique, présente certaines communes en catégorie 2 et une étude réalisée au CHU (Centre hospitalier universitaire) de Fort de France retrouve dans une population sélectionnée de 175 adénocarcinomes avec un taux élevé de femmes de 49% et de non-fumeurs de l'ordre de 54%, le taux de mutation EGFR était de 36% (170).

c. Pollution domestique

Concernant la pollution domestique, les populations réunionnaises et nées en Océan Indien ont gardé les traditions ancestrales culinaires avec la cuisine au feu de bois et l'exposition aux vapeurs d'huiles de cuissons (cuisine frite ou sautée) venant des traditions asiatiques (171,172).

3) Cannabis

L'intoxication chronique au cannabis est un facteur de risque potentiel de CBP mais les études sont discordantes étant donné les difficultés méthodologiques et le facteur confondant lié au tabagisme (173,174). L'usage régulier du cannabis apparait identique à la Réunion par rapport à la France métropolitaine en population adulte tous sexes confondus.

D) Cas particulier du cancer broncho-pulmonaire du non-fumeur

L'individu non- fumeur est la personne ayant consommé moins de 100 cigarettes au cours de sa vie (175–177). Le cancer du non-fumeur se distingue du CBP du fumeur par ses caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires (175,177).

1) Epidémiologie

Une proportion croissante de CBNPC est diagnostiquée chez des non-fumeurs (178–181).

L'OMS a estimé dans les années 2000 que 25% des CBP dans le monde surviennent chez des non-fumeurs (182,183). Si l'on considère le CBP du non-fumeur comme un cancer à part, il est

placé en 7ème position pour la mortalité par cancer dans le monde (182,184). Mais sa prévalence est variable dans le monde avec une prévalence de non-fumeurs plus élevée dans les régions asiatiques de l'ordre de 20% et moindre dans les pays américains ou européens respectivement de 10% et 5% (176,185). En France métropolitaine, l'étude KBP de 2010 comparée à l'étude de 2000 retrouve une augmentation de la population de non-fumeurs chez l'homme (4,7% vs 2,5%, $p \leq 0,0001$) et une stabilité chez la femme (36% vs 34%, $p=0,32$) (160).

2) Caractéristiques des non-fumeurs

Chez les non-fumeurs, le CBP a des caractéristiques différentes que le CBP du fumeur : répartition histologique, spectre mutationnel (176). Le sous-type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome et la plupart des patients sont des femmes (175,176,185–189). La survie globale des patients non-fumeurs atteints de CBP est supérieure à celle des patients fumeurs quel que soit le traitement administré (190–193).

3) Causes de CBP chez le non-fumeur

Les causes du CBP du non-fumeur ne sont pas complètement clarifiées. Des études épidémiologiques ont identifié des facteurs de risque possiblement impliqués dans le CBP du non-fumeur :

- le tabagisme passif impliqué dans 30% des cas (194,195)
- l'exposition au radon dans 25% des cas (196,197)
- les expositions professionnelles (198)
- la pollution atmosphérique dans 2% des cas (199)

Ces études sont rétrospectives, comportent de nombreux biais et incluent des fumeurs.

Environ 40% des CBP du non-fumeur sont de cause inconnue. Plusieurs études réalisées ont émis des hypothèses sur l'association entre le CBP du non-fumeur et l'imputabilité : de l'exposition aux vapeurs d'huiles de cuisson (cuisine asiatique) (172), des facteurs alimentaires (194), d'infections virales (200) et des facteurs hormonaux qui seraient associés à un risque plus élevé d'avoir un CBP.

4) Altérations génétiques chez le non-fumeur

Le profil moléculaire du non-fumeur est différent du profil moléculaire du fumeur. Les mutations des gènes de la famille HER (EGFR et HER 2) sont plus fréquents chez les non-fumeurs (177). A l'inverse, les mutations KRAS et BRAF sont plus fréquentes chez les fumeurs (201,202).

5) Prédispositions génétiques chez le non-fumeur

Chez les non-fumeurs qui ne sont donc pas exposés directement aux carcinogènes, il y a probablement des prédispositions génétiques (51). L'existence d'une susceptibilité génétique au CBP a initialement été identifiée dans des séries de cas familiaux (203,204). Les études d'association pan-génomique permettent d'étudier des polymorphismes génétiques entre des individus porteurs d'une maladie et un groupe contrôle sain. Elles ont montré l'existence d'une prédisposition génétique au CBP médiée par la dépendance et la consommation tabagique (205). Ces études n'ont pas montré de différence de risque significative entre les groupes fumeurs et non-fumeurs. Régulièrement, de nouveaux polymorphismes de susceptibilité au CBP sont identifiés.

La mutation germinale T790M de l'EGFR est une cause rare de prédisposition génétique (52).

E) Cas particulier de la Réunion

1) Géographie

Située dans le sud-ouest de l'océan Indien à 11000 km de la France Métropolitaine, La Réunion est un DOM. Cette île s'étend sur une surface de 2 515 km², avec un massif montagneux où culmine à 3 069 m le Piton des Neiges. Cette île est située à 200 km à l'ouest de Maurice, 800 km à l'est de Madagascar, 2 500 km des côtes africaines.

2) Démographie

Au 1er janvier 2019, la population est estimée à 866500 (346 habitants au km²) (206). Ce département français se caractérise par une population très jeune.

3) Histoire

Jusqu'au début du XVIIe siècle, La Réunion était une île inhabitée et une escale de la route des Indes. Avec l'arrivée des colons européens vers la deuxième moitié du XVIIe siècle, sont

également arrivés les Malgaches et les Africains appelés à la Réunion les *Cafres*. Ces premiers colons ont épousé peu après leur arrivée sur l'île les femmes malgaches et des métis indo-portugais et ont donné naissance aux premiers enfants métis. Puis après l'abolition de l'esclavage en 1848, les colons et l'administration locale ont fait venir des engagés, des cultivateurs libres les Indiens du Sud de religion hindou appelés les *Malbars* et du Nord de l'Inde de religion musulmane appelés les *Zarabs* et les Chinois venus du Sud de la Chine. Du fait de ces différentes vagues de migration, il existe un métissage ethnique de la population réunionnaise. Du fait de ce métissage, la cuisine réunionnaise est également très variée et chaque « ethnies » a gardé ses traditions ancestrales culinaires avec la cuisine au feu de bois, les épices, les croyances en la médecine traditionnelle.

Même si aucune étude ne pourra être réalisée en France et à la Réunion, on estime qu'il y a à la Réunion environ 40% de *Cafres*, 25% de *Malbars*, 15% de créoles métissés, 10% de Métropolitains appelés *Zoreils*, 5% de *Zarabs*, 3% de chinois. A cela se rajoute l'immigration récente des Malgaches, des Mahorais et Comoriens.

4) Prise en charge d'un cancer broncho-pulmonaire à la Réunion

A la Réunion, les cancers broncho-pulmonaires sont pris en charge dans trois centres : au CHU avec ses deux sites Nord (Felix Guyon à Saint Denis) et Sud (Alfred Isautier à Saint Pierre) et dans le privé à la Clinique Sainte Clotilde. Les cas sont discutés dans les deux RCP des deux CHU. Les patients du privé sont discutés dans la RCP Nord. (Figure 21)

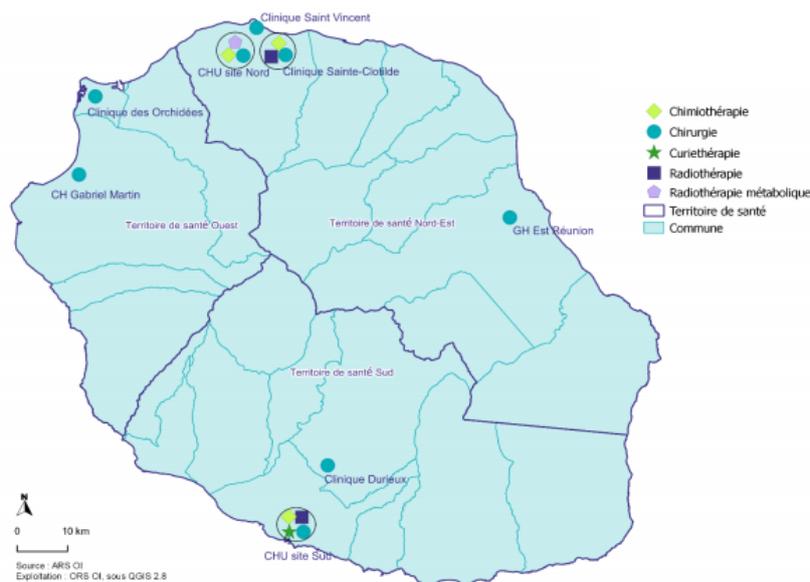


Figure 21 : Etablissements équipés pour le traitement du cancer au 1er janvier 2018 (157)

5) Les profils moléculaires des cancers broncho-pulmonaires à la Réunion

En 2019, à la Réunion, il n'existe pas de plateforme de biologie moléculaire. Les prélèvements sont transmis suite au résultat anatomopathologique conformément aux recommandations à la plateforme de biologie moléculaire validée par l'INCa au CHU Pessac à Bordeaux.

L'objectif de cette étude est de déterminer la fréquence des profils histologiques et biomoléculaires des CBNPC diagnostiqués à la Réunion.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

A) Recueil de données

1) Patients

C'est une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique recueillant les nouveaux cas de cancers broncho-pulmonaires diagnostiqués histologiquement ou cytologiquement sur l'île de la Réunion entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2018 et ayant bénéficié d'une analyse biomoléculaire au niveau de la plateforme de biomoléculaire au CHU Pessac à Bordeaux.

Les critères d'inclusion étaient les patients :

- âgés de plus de 18 ans
- ayant un diagnostic histologique ou cytologique de CBNPC dans un des laboratoires d'anatomopathologie de l'île de la Réunion
- et ayant bénéficié d'une analyse biomoléculaire au niveau de la plateforme de biomoléculaire du CHU de Bordeaux Pessac.

Les critères d'exclusion étaient :

- les CBNPC n'ayant pas bénéficié d'analyses de biologie moléculaire
- les carcinomes neuroendocrines
- les tumeurs thoraciques extra-pulmonaires (les mésothéliomes pleuraux et les tumeurs thymiques).

Les données ont été anonymisées. Cette étude est enregistrée dans le répertoire public de l'Institut des données de santé (INDS) en conformité avec la méthodologie de référence (MR004). Cette étude a été signalée au Comité d'évaluation pour les recherches observationnelles de la Société de pneumologie de la langue française.

2) Analyses moléculaires

Les analyses moléculaires sont réalisées en routine dans la plateforme de biologie moléculaire : Service de Biologie des tumeurs à l'Hôpital Haut-Lévêque au CHU de Pessac à Bordeaux (plateforme reliée au service d'anatomopathologie de la Réunion).

Ces analyses moléculaires étaient faites par la technique utilisée de Séquençage Haut débit Torrent Ion S5, kit Ion Ampliseq custom. La méthode d'analyse utilise les logiciels Torrent suite et Alamut. Le panel de cibles étudiées comprend : EGFR (exons 18, 19,20 et 21), KRAS (exons 2, 3 et 4), BRAF (exons 11 et 15), PIK3CA (exons 10 et 21), HER 2 ou ERBB2 (exon 20), MET (exons 2, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 20) et autres mutations rares STK11 (exons 1, 4, 5, 6 et 8), ERBB4 (exon 10 et 12), FGFR2 (exons 7, 12 et 14), FGFR3 (exons 7,9 et 14), HRAS (exons 2,3 et 4), KIT (exons 8, 9, 11, 13, 17 et 18) MAP2K1 (exons 2 et 3), NRAS (exons 2,3 et 4), PDGFRA (exons 12, 14 et 18), POLE (exons 9, 13 et 14). Les indéterminés sont les patients pour lesquels il y a au moins une mutation non analysable ou si le matériel tumoral n'est pas suffisant pour analyser l'ADN tumoral. Les patients sauvages ou « full wild type » (FWT) sont des patients pour lesquels toutes les analyses ont été effectuées et sont négatives.

Les analyses immuno-histochimiques sont réalisées à la Réunion pour le réarrangement ALK et la translocation ROS1, puis confirmées par FISH au CHU de Bordeaux Pessac.

Ces analyses étaient réalisées selon les recommandations nationales.

L'ADN tumoral circulant sanguin pour la recherche des mutations du gène EGFR est envoyé également au Service de Biologie des tumeurs à l'Hôpital Haut-Lévêque au CHU de Bordeaux Pessac. La technique utilisée est Cobas® z480 analyzer et kit Cobas® EGFR Mutation cf DNA Sample Préparation Kit.

3) Données recueillies

Au CHU, les dossiers médicaux sont informatisés et sont regroupés dans un logiciel commun, le logiciel Crossway®. La liste des patients présentés en RCP est donc obtenue par ce logiciel. Toutes les RCP du site Nord (où sont présentés également les patients du privé et du Centre hospitalier Ouest Réunion) et Sud sont également regroupées dans le logiciel. Les données nécessaires à l'étude ont été extraites du dossier médical informatisé : les comptes-rendus de RCP, courriers médicaux, comptes rendu anatomopathologique et de biologie moléculaire. Les comptes rendus de biologie moléculaire sont systématiquement intégrés par les services d'anatomo-pathologie dans ce même logiciel.

Les données suivantes étaient recueillies :

- l'âge au moment du diagnostic
- le sexe

- le statut tabagique
- la profession ou l'exposition professionnelle
- le lieu de naissance (Réunion, France métropolitaine, Zone Océan Indien -Maurice, Mayotte, Comores, Madagascar-, Autres)
- le stade OMS au moment du diagnostic
- les antécédents personnels et familiaux de cancer
- la date et le type de prélèvement ayant permis de faire le diagnostic histologique
- la date du diagnostic histologique
- le sous-type histologique
- le stade TNM selon la 8^{ème} édition
- la date du diagnostic moléculaire à Bordeaux
- la date de réception ou d'intégration dans le logiciel Crossway ®
- le statut moléculaire EGFR, HER2, BRAF, KRAS, PIK3CA, MET, ALK, ROS et les autres mutations plus rares
- pour les adénocarcinomes mutés, il était également noté la prise en charge thérapeutique : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie, thérapies ciblées
- la réponse au traitement selon RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors)
- la date des dernières nouvelles (date de point : 15 juin 2019)
- la date de décès

B) Objectifs

L'objectif principal est de déterminer la fréquence des profils histologiques et biomoléculaires des CBNPC diagnostiqués à la Réunion ayant bénéficié d'une analyse biomoléculaire.

Les objectifs secondaires sont :

- de déterminer la prévalence des profils mutationnels pour les adénocarcinomes, en fonction du sexe, du tabagisme et du lieu de naissance

- de déterminer les délais diagnostiques anatomopathologiques et biomoléculaires à Bordeaux et la réception de résultat à la Réunion
- pour les mutations les plus fréquentes et ayant une application clinique, analyses stratifiées selon les caractéristiques cliniques et socio-démographiques

C) Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs ou pourcentages, les variables quantitatives en moyenne avec leur écart type (ET) ou médiane avec le 25^{ème} et 75^{ème} percentile. Pour les données qualitatives, la recherche d'association avec les facteurs d'intérêt a été réalisée par le test du Chi² ou le test exact de Fisher, selon conditions de validité. Les comparaisons concernant les variables continues l'ont été par le test de Student ou le test de U Man-Whitney. L'analyse des facteurs liés à la présence ou non d'une mutation a été réalisée par régression logistique afin de tenir compte des effets de confusion et d'identifier les facteurs liés indépendants : la variable dépendante est le fait d'avoir une mutation (oui/non) au prélèvement anatomopathologique, les variables indépendantes entrées dans le modèle étant les variables pour lesquelles le seuil de significativité était inférieur 0,2 ($p < 0,2$) lors de l'analyse bivariée, en ayant à chaque fois forcé l'âge. L'adéquation du modèle a été vérifiée par le test d'Hosmer Lemeshow. Le seuil de significativité retenu pour les tests est le classique seuil à 5% ($p < 0,05$). Les intervalles de confiance sont donnés à 95%. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA 11.2 (StataCorp, Texas).

Chapitre III : Résultats

A) Résultats principaux

1) Caractéristiques des patients

490 dossiers de patients atteints de cancer broncho-pulmonaires diagnostiqués histologiquement entre le 01 janvier 2017 et le 31 décembre 2018 ont été présentés en RCP : 312 adénocarcinomes (63,7%), 97 carcinomes épidermoïdes (19,8%), 50 cancers bronchiques à petites cellules (10,2%), 22 carcinomes indifférenciés (4,5%), 6 tumeurs carcinoïdes (1,2%), 1 carcinome neuroendocrine à grandes cellules (0,2%), 1 carcinome à grandes cellules (0,2%), 1 tumeur sarcomatoïde (0,2%).

310 patients ont bénéficié d'une analyse de biologie moléculaire au niveau de la plateforme de biologie moléculaire au CHU de Bordeaux Pessac. (Figure xx). Il s'agissait de CBNPC ayant bénéficié d'analyse biomoléculaire quel que soit leur stade et leur histologie. (Figure 22)

Le tableau 3 regroupe les principales caractéristiques des 310 patients inclus. Nous retrouvons une majorité d'hommes (65%), de patients nés à la Réunion (66%), avec un état général conservé dans 77% des cas (OMS 0 ou 1), de stade 3 (17%) ou 4 (66,5%). Il y a une majorité d'adénocarcinomes (91%).

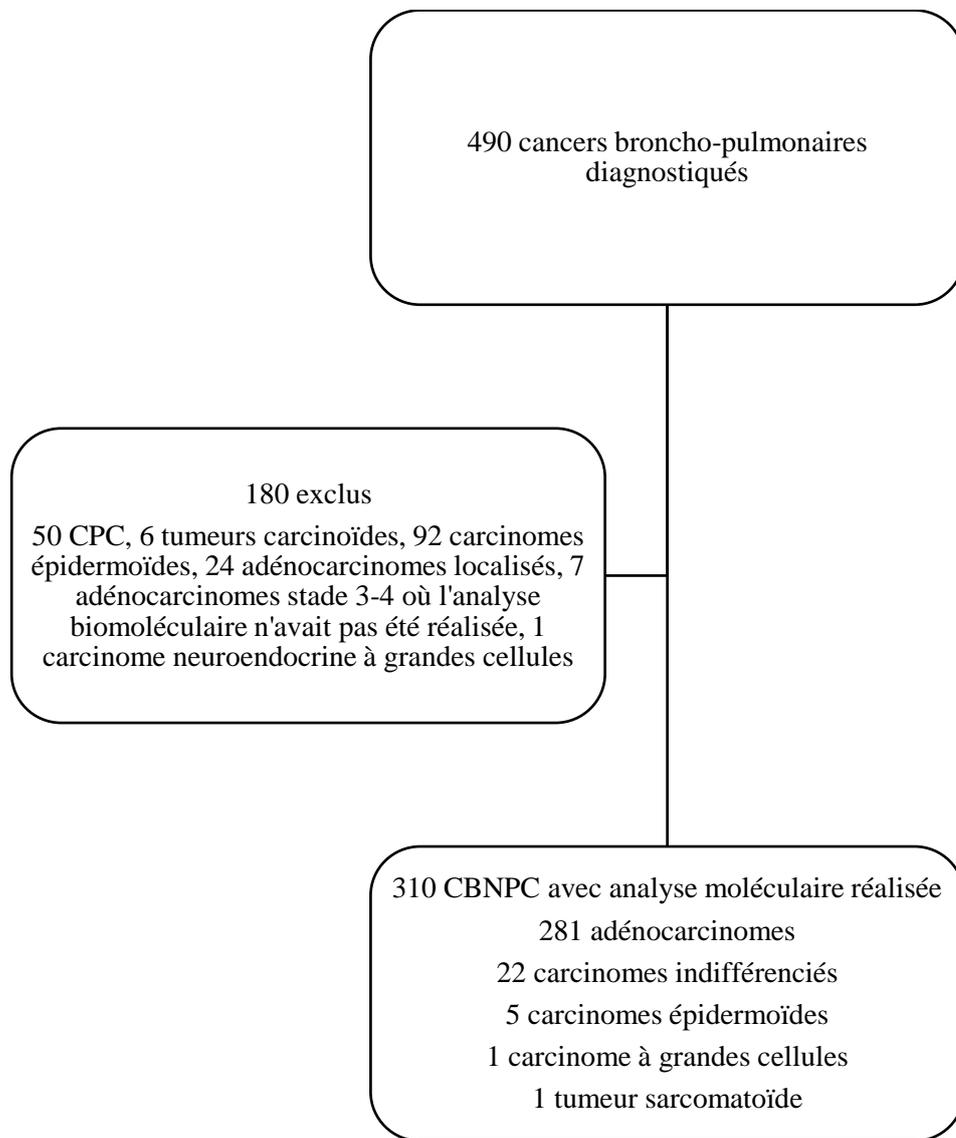


Figure 22 : Flow chart de l'étude

	Patients (N=310)
Age moyen au diagnostic, années	65 (29-95)
Sexe	
Hommes	201 (64.8%)
Femmes	109 (35.2%)
Lieu de naissance	
Réunion	207 (66.8%)
France Métropolitaine	66 (21.3%)
Madagascar	15 (4.8%)
Maurice	4 (1.3%)
Mayotte	4 (1.3%)
Comores	1 (0.3%)
Autres	13 (4.2%)
Statut tabagique	
Non-Fumeur	79 (25.5%)
Ancien Fumeur	93 (30%)
Fumeur Actif	138 (44.5%)
Statut OMS	
0 ou 1	239 (77.4%)
2	31 (10%)
3-4	39 (12.5%)
Antécédent personnel de cancer	
Non	265 (85.5%)
Oui	43 (13.9%)
Non connu	2 (0.6%)
Antécédent familial de cancer	
Non	272 (87.7%)
Oui	26 (8.4%)
Non connu	12 (3.9%)
Stade TNM 2017	
1 ou 2	50 (16.1%)
3	54 (17,4%)
4	206 (66,5%)
Histologie	
Adénocarcinome	281 (90.7%)
Carcinome indifférencié	22 (7.1%)
Carcinome épidermoïde	5 (1.6%)
Carcinome à grandes cellules	1 (0.3%)
Tumeur sarcomatoïde	1 (0.3%)
Méthode diagnostique	
Bronchoscopie	124 (40%)
Biopsie Trans-Thoracique sous scanner	94 (30.3%)
Chirurgie	23 (7.4%)
Autre	69 (22.2%)

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients

2) Profils moléculaires des CBNPC à la Réunion

Une altération moléculaire est retrouvée chez 178 patients (57%).

Une mutation EGFR a été retrouvée chez 69 patients (22%), une mutation KRAS chez 71 patients (23%), des mutations PIK3CA et MET chez 11 patients (3,5%), une mutation BRAF chez 10 patients (3%), une mutation HER2 chez 7 patients (2%), un réarrangement ALK chez 5 patients (1,6%) et un réarrangement ROS1 est présent chez un patient (0,30%).

Pour les autres mutations rares : 4 patients présentent la mutation STK11 (1.3%) et 1 patient (0,30%) présente une mutation MAP2K1, ERB4 ou INI 1.

Nous notons 45 patients indéterminés et 87 patients sauvages.

14 patients présentent une double mutation (7,8%) : la plus fréquente est la co-mutation EGFR-PIK3CA chez 7 patients, puis pour 3 patients les co-mutations EGFR-KRAS et KRAS-PIK3KA et pour 1 patient la co-mutation BRAF-KRAS (Annexe tableau 13).

La figure 23 représente la fréquence des anomalies moléculaires sur notre population totale en tenant compte des doubles mutations (total de 324).

Sur les 310 patients, 4 prélèvements sanguins ont été réalisés pour la recherche de la mutation EGFR par l'ADN tumoral circulant devant des prélèvements non analysables et 3 de ces prélèvements étaient positifs pour l'EGFR.

Parmi les indéterminés, 1 patient a bénéficié de la recherche de la mutation EGFR par l'ADN tumoral circulant, revenu négatif.

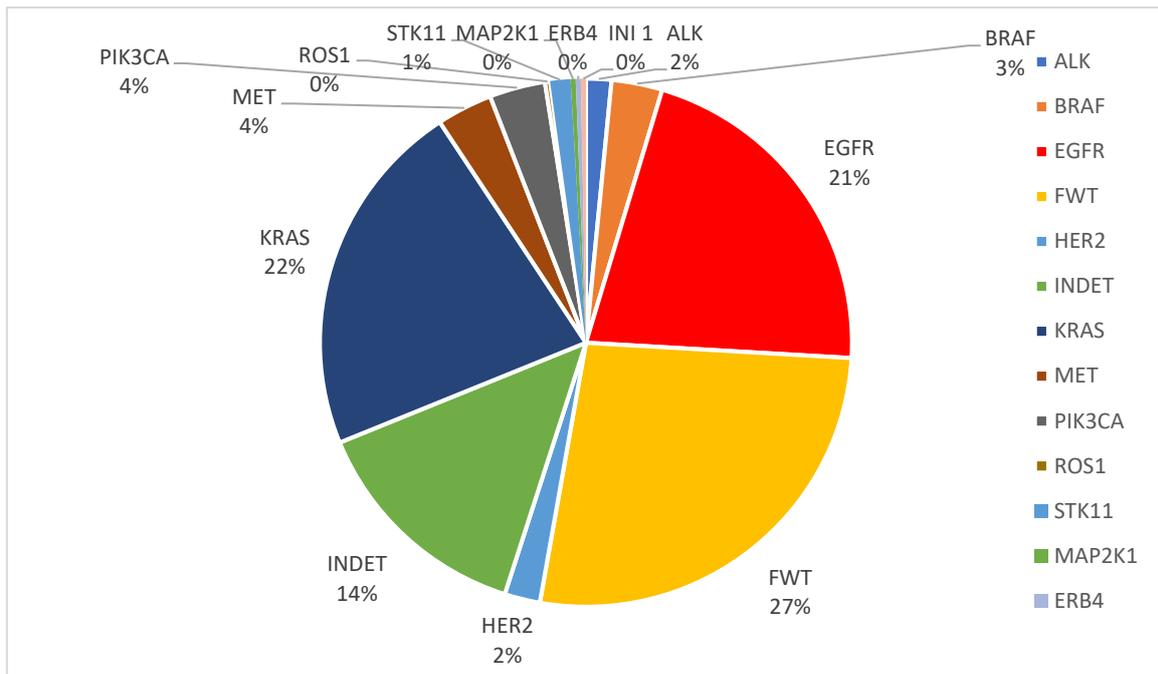


Figure 23 : Fréquence des altérations moléculaires de la population totale

B) Résultats secondaires

1) Profil moléculaire des adénocarcinomes

Si on prend le sous-groupe des adénocarcinomes, on retrouve la mutation EGFR chez 67 patients soit 23.8% des 281 patients présentant un adénocarcinome. Il y a 12 co-mutations. Le reste des mutations est reporté sur la figure 24.

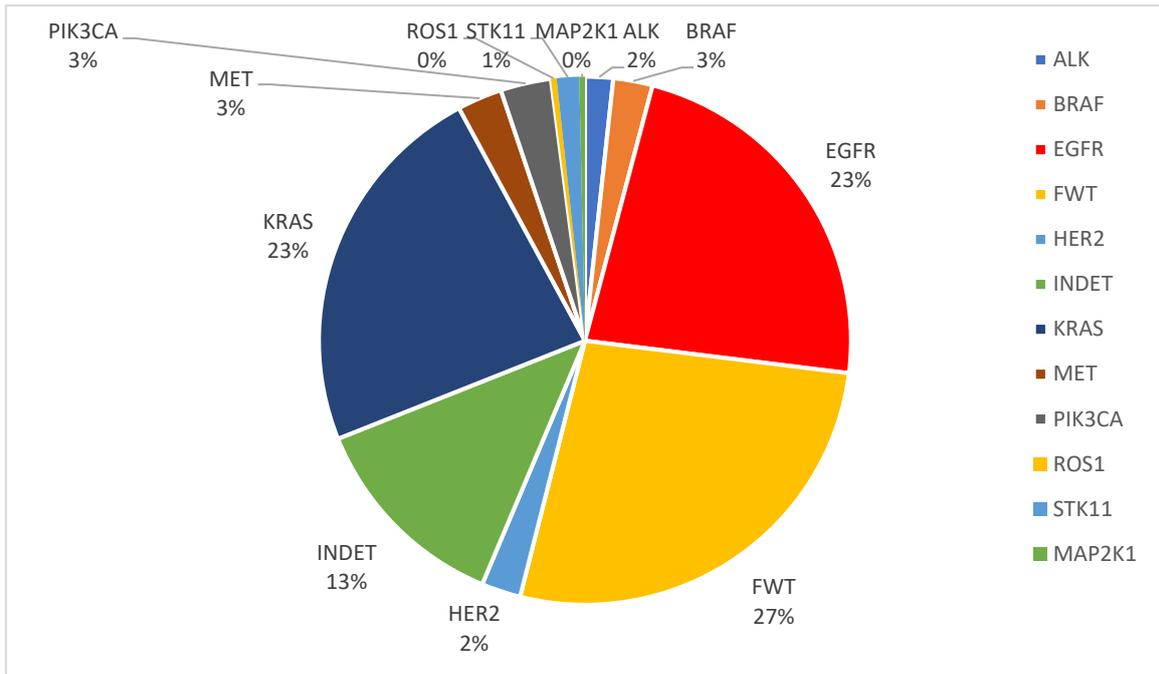


Figure 24 : Distribution de toutes les mutations pour les adénocarcinomes

2) Profil moléculaire des femmes

Dans le sous-groupe des 109 femmes, il y a 47 femmes mutées EGFR soit 43% des patientes. Il y a 9 co-mutations. Le reste des mutations est reporté sur la figure 25.

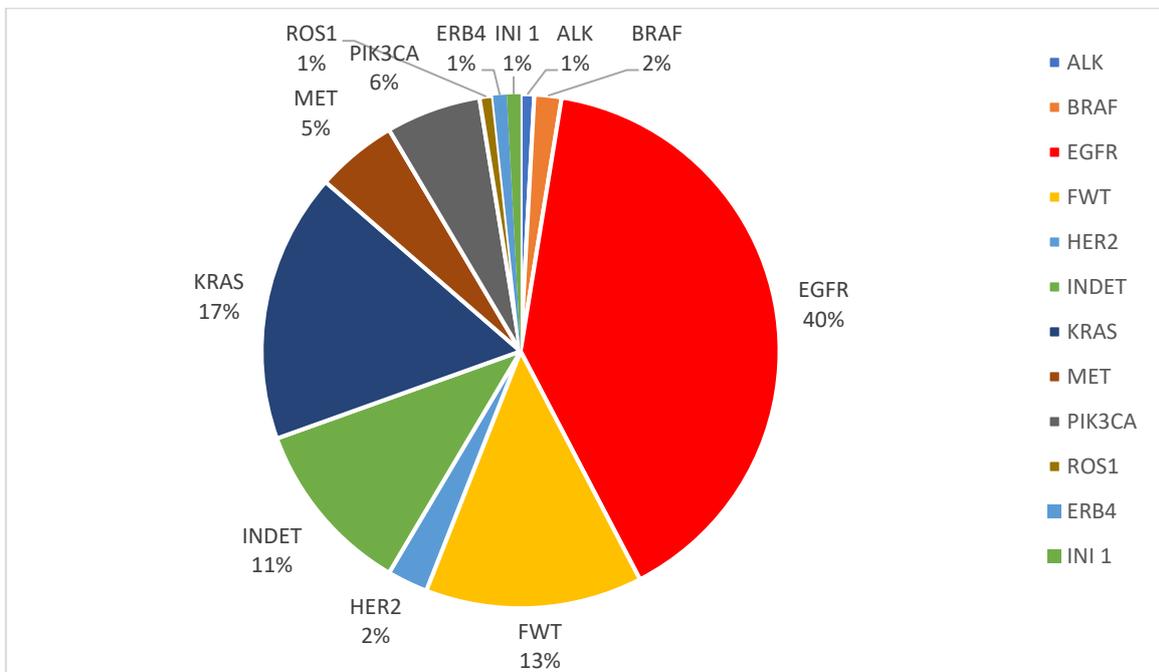


Figure 25 : Distribution des mutations chez les femmes

3) Profil moléculaire des hommes

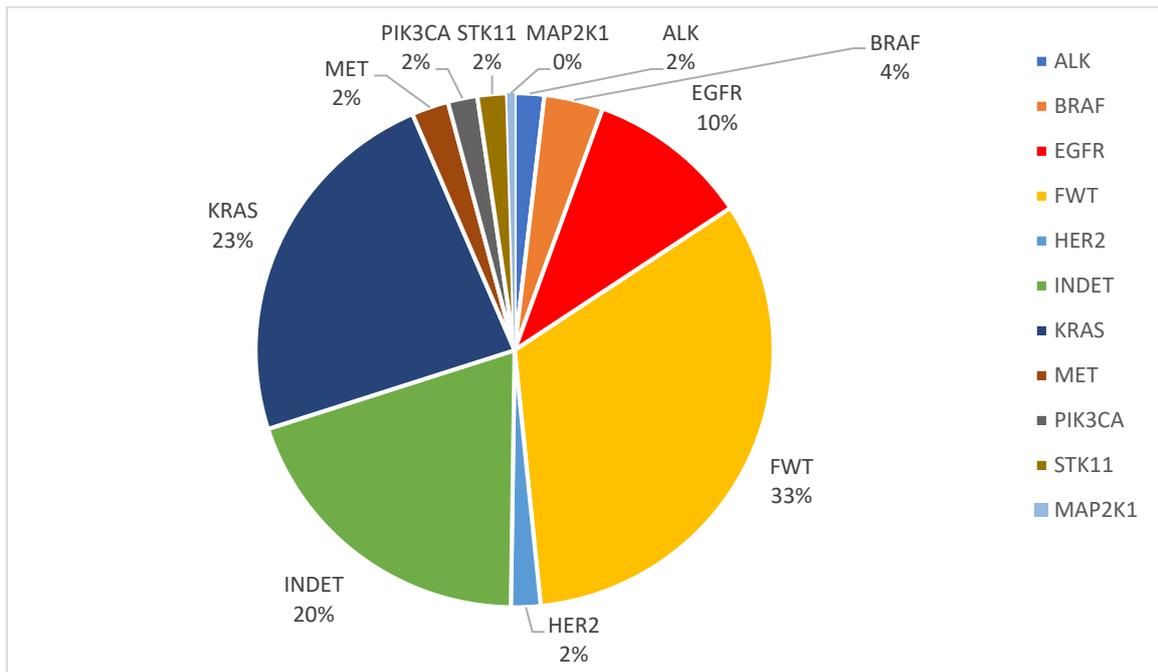


Figure 26 : Distribution des mutations chez les hommes

4) Profil moléculaire des non-fumeurs

Dans le sous-groupe des non-fumeurs, plus de la moitié sont mutés EGFR.

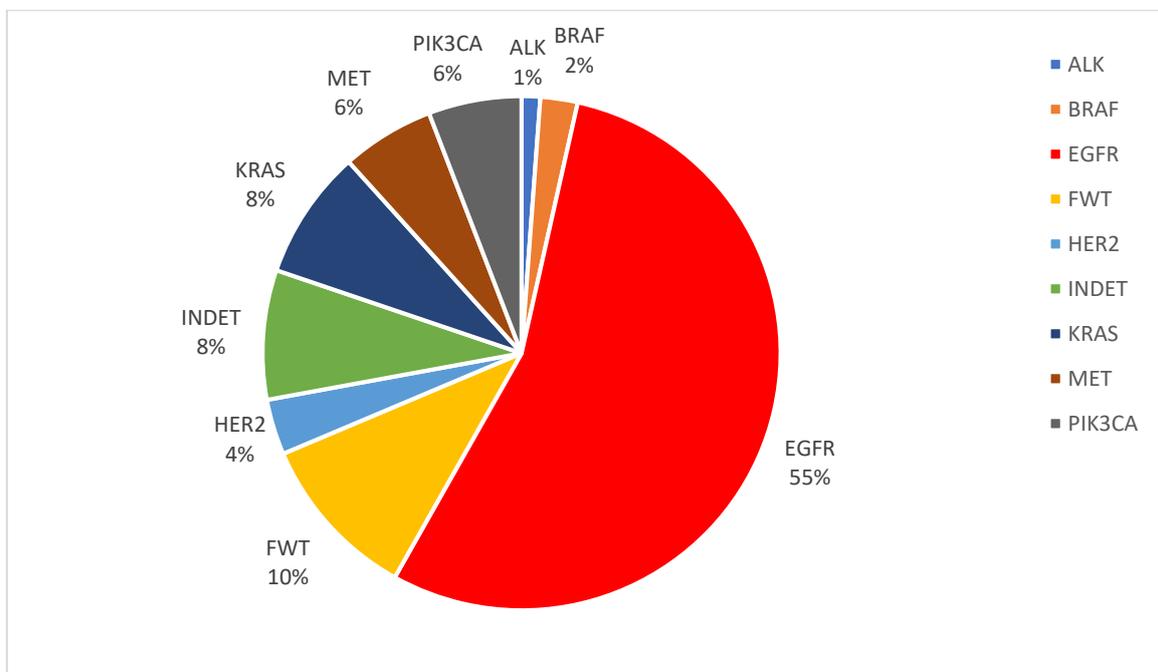


Figure 27 : Distribution des mutations chez les non-fumeurs

5) Profil moléculaire des fumeurs ou anciens fumeurs

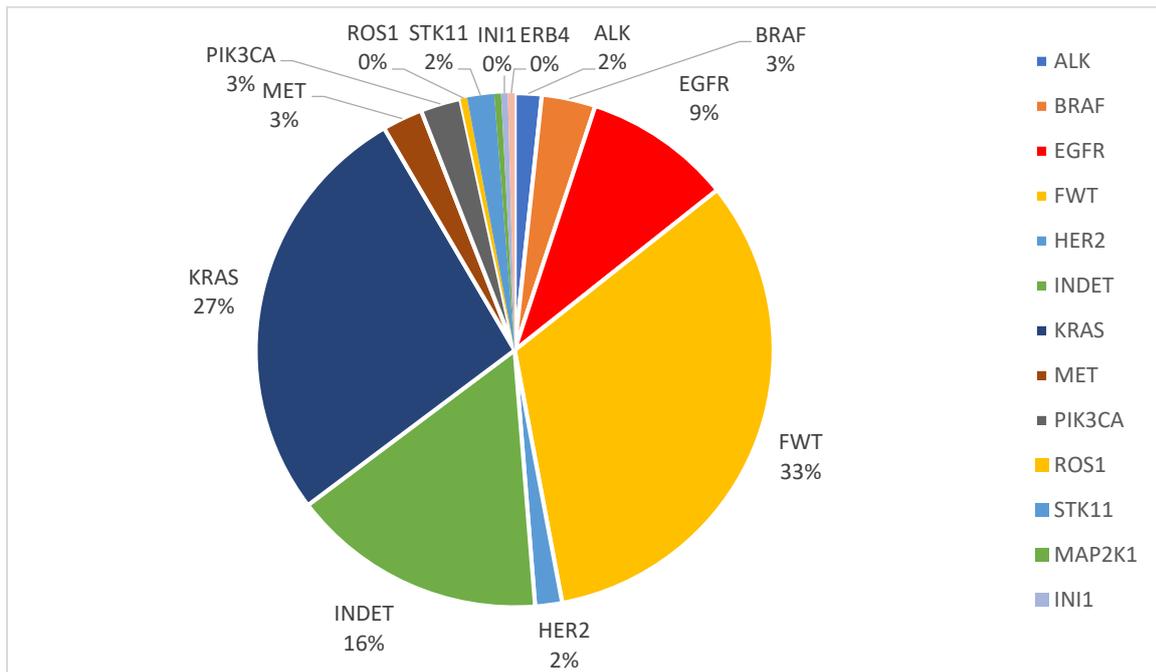


Figure 28 : Distribution des mutations chez les fumeurs ou anciens fumeurs

6) Profil moléculaire en fonction de l'origine de naissance

La répartition des mutations selon le lieu de naissance est détaillée dans la figure 29.

On retrouve 49 patients nés à la Réunion, 10 patients nés en France Métropolitaine et 10 patients nés en Zone Océan Indien mutés EGFR. Aucune mutation EGFR n'est retrouvée chez les patients d'autres origines. En proportion, par lieu de naissance, nous retrouvons une proportion de 43% de mutés EGFR pour les patients nés en Zone Océan Indien.

Les patients classés « Autres » étaient composés de 6 patients nés en Afrique, 4 nés en Europe, 1 né en Inde, 1 né en Chine et 1 né en Martinique.

Concernant la mutation KRAS, une proportion de 55% est notée pour ces patients « Autres », de 25% pour les patients nés en France Métropolitaine, de 22% pour les patients nés à la Réunion et de 0% pour les patients nés en Zone Océan Indien.

La proportion de FWT est équivalente pour les patients nés à la Réunion, en France Métropolitaine, en Zone océan Indien ou « Autres ».

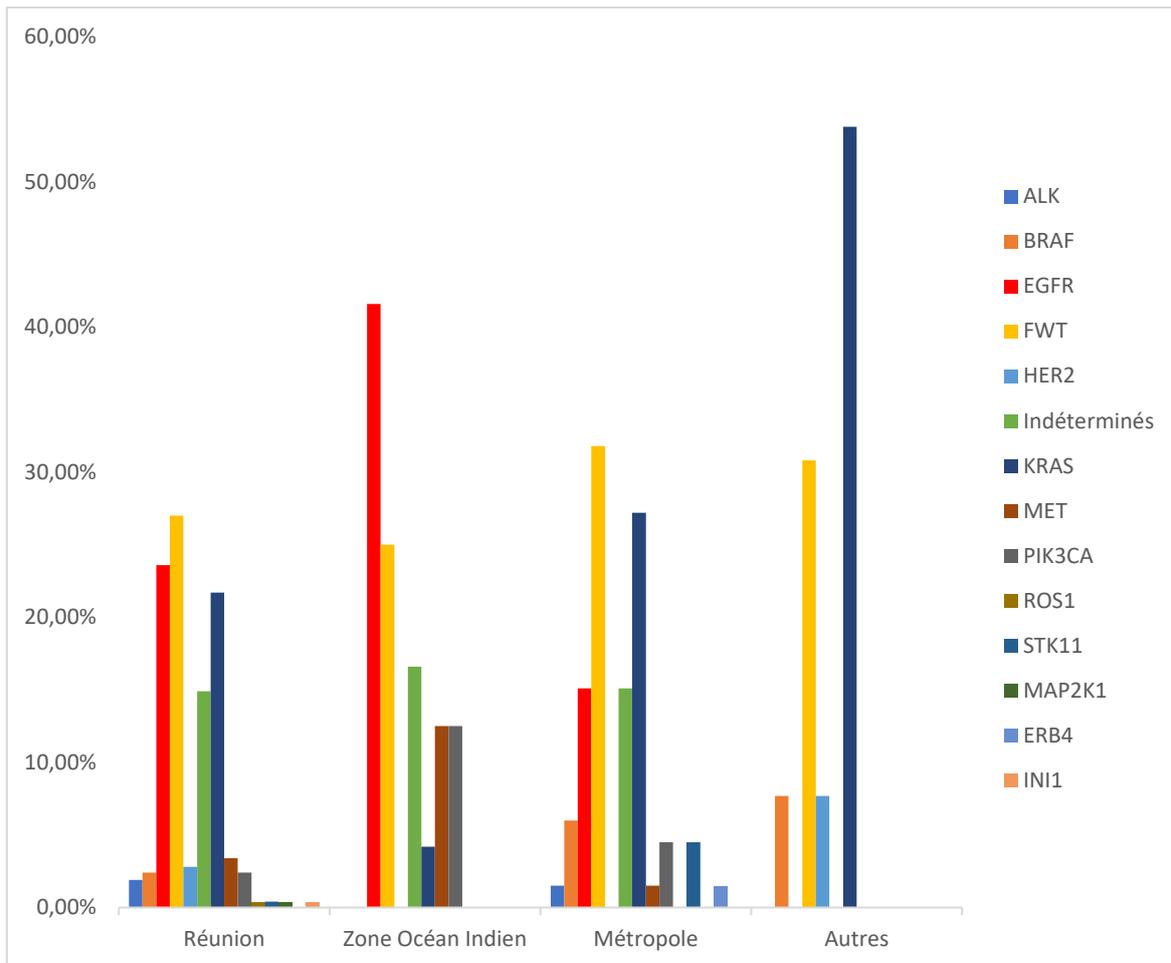


Figure 29 : Distribution des mutations en fonction du lieu de naissance

7) Délais diagnostiques histologiques et biomoléculaires

Le délai diagnostique moyen entre la réalisation du prélèvement et de l'obtention du diagnostic histologique est de 6 jours (médiane 6 jours).

Le délai moyen entre le prélèvement et le diagnostic biomoléculaire à Bordeaux est de 31 jours (médiane de 29 jours).

Le délai moyen entre le diagnostic biomoléculaire à Bordeaux et la réception du diagnostic biomoléculaire à la Réunion qui correspond à l'intégration du résultat dans le logiciel est de 22 jours (médiane de 20 jours).

Le délai moyen total entre la réalisation du prélèvement et la réception du diagnostic biomoléculaire à la Réunion de 53 jours (médiane 51 jours). (Figure 30)

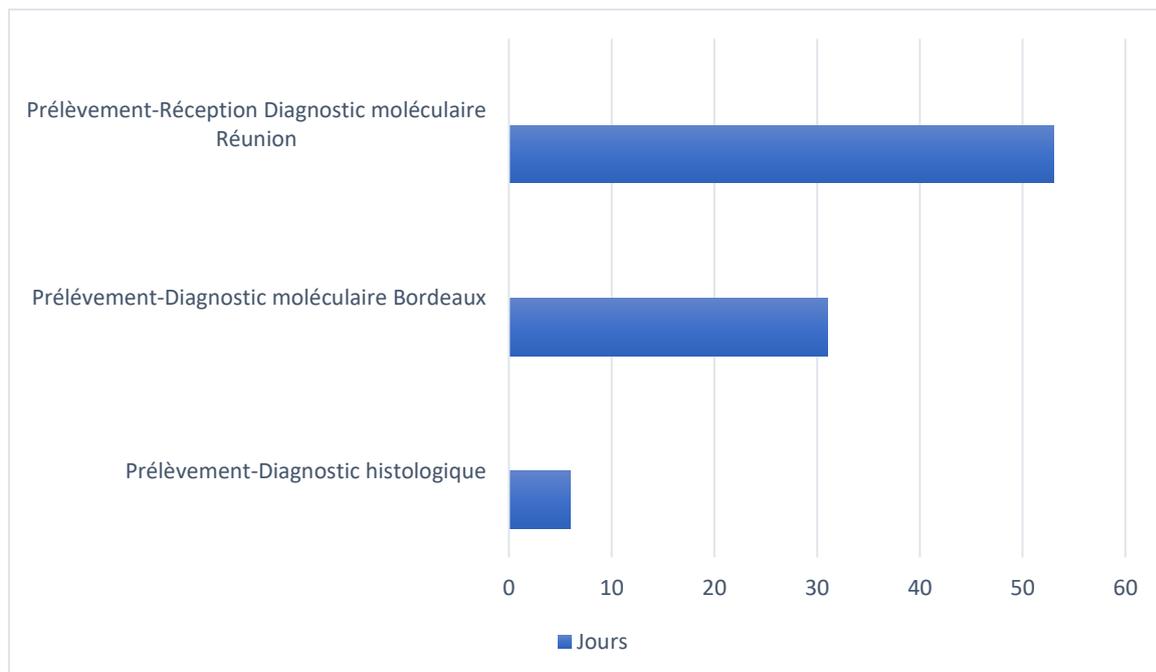


Figure 30 : Délai entre les diagnostics histologiques et moléculaires

8) Caractéristiques de la mutation EGFR

Concernant les analyses moléculaires des exons de l'EGFR, on retrouve une mutation EGFR chez 65 patients (21%), une mutation de résistance T790M de novo chez 4 patients (1,3%). 214 patients (69%) des EGFR sont « sauvages » et 27 patients (8,7%) indéterminés. (Tableau 4)

	EGFR			
	Mutation	Résistance T790M de novo	Sauvages	Indéterminés
Nombre	65	4	214	27
Age moyen au diagnostic (années)	68	63	67	69
Sexe				
Homme	21	1	158	21
Femme	44	3	56	6
Lieu de naissance				
Réunion (n=207)	46	3	139	19
France Métropolitaine (n=66)	9	1	50	6
Zone Océan Indien (n=13)	10	0	12	2
Autres	0	0	13	0
Statut Tabagique				
Non-fumeur (n=79)	44	3	30	2
Ancien fumeur (n=93)	15	1	67	10
Fumeur actif (n=138)	6	0	117	15
Statut OMS				
0 ou 1 (n=239)	58	4	158	19
2 (n=30)	3	0	24	3
3-4 (n=38)	4	0	29	5
Antécédents personnels ou familiaux de cancer				
Non	51	2	71	22
Oui	14	2	43	5
Stade TNM 2017				
1 ou 2	9	0	35	1
3	3	2	36	6
4	38	2	143	20
Histologie				
Adénocarcinome	64	3	194	20
Carcinome indifférencié	1	1	13	7
Carcinome épidermoïde	0	0	5	0
Carcinome à grandes cellules	0	0	1	0
Tumeur sarcomatoïde	0	0	1	0

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et démographiques des analyses moléculaires réalisées pour la recherche de la mutation EGFR

Parmi les indéterminés de l'analyse réalisée pour l'EGFR uniquement, 20 étaient stade 4. Un patient a bénéficié d'un prélèvement sanguin pour la recherche d'ADN tumoral qui était négatif. 4 patients ont bénéficié de soins de confort (OMS 3-4). Un patient a été perdu de vue. Le reste des patients (16 patients) n'a pas bénéficié de nouvelles biopsies ou d'un prélèvement de l'ADN tumoral.

a. Analyse univariée et multivariée

Nous avons réalisé pour les adénocarcinomes mutés EGFR, une analyse univariée puis multivariée pour les variables sexe, âge, lieu de naissance et les antécédents familiaux de cancer. Les tableaux 5 et 6 regroupent les principales caractéristiques cliniques associées à la mutation EGFR selon l'analyse univariée et multivariée.

	EGFR		p
	Oui	Non	
Sexe Homme Femme	22 (13%) 45 (47%)	144 (86%) 50 (52,6%)	$p \leq 10^{-3}$
Statut tabagique Non-fumeur Ancien fumeur Fumeur	47(62%) 14 (17,5%) 6 (5,6%)	28 (37%) 66 (82,5%) 100 (94%)	$p \leq 10^{-3}$
Lieu de naissance Réunion France Métropolitaine Zone Océan Indien Autres	48 (27,4%) 9 (16,7%) 10 (50%) 0 (0%)	127 (72,5%) 45 (83,3%) 10 (50%) 12 (100%)	$p = 0,004$
Antécédent personnel de cancer Non Oui	60 (27%) 7 (19,4%)	163 (73,4%) 29 (80,5%)	$p = 0,363$
Antécédent familial de cancer Non Oui	58 (25%) 9 (40%)	171(75%) 13 (59%)	$p = 0,106$

Tableau 5 : Principales caractéristiques cliniques et démographiques associées à la mutation EGFR pour les adénocarcinomes : analyse univariée

	Odds Ratio ajusté	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds Ratio	p
Sexe Femme Homme	1 0,46	[0,21-0,99]	0,0049
Statut tabagique Non-fumeur Ancien fumeur Fumeur	1 0,16 0,05	[0,07-0,38] [0,02-0,13]	$p \leq 10^{-3}$ $p \leq 10^{-3}$
Lieu de naissance Métropole-Autres Réunion-Zone Indien	1 1,54	[0,57-4,22]	0,396
Antécédent familial de cancer Non Oui	3,03	[0,90-10,14]	0,072

Tableau 6 : Principales caractéristiques cliniques et démographiques associées à la mutation EGFR pour les adénocarcinomes : analyse multivariée

Les figures 31 et 32 représentent les taux de mutation respectivement chez les femmes et chez les hommes en fonction du statut tabagique et de l'origine de naissance.

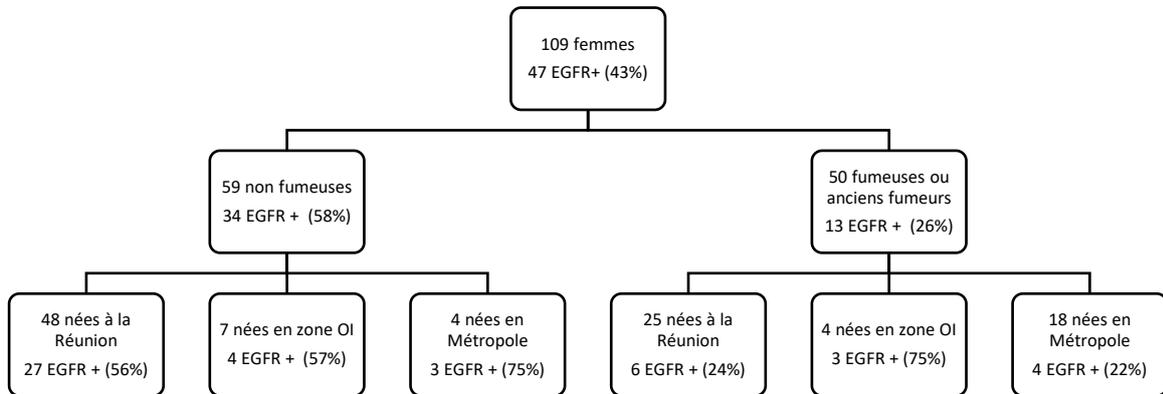


Figure 31 : Taux de mutation EGFR chez les femmes en fonction du tabac et de l'origine de naissance

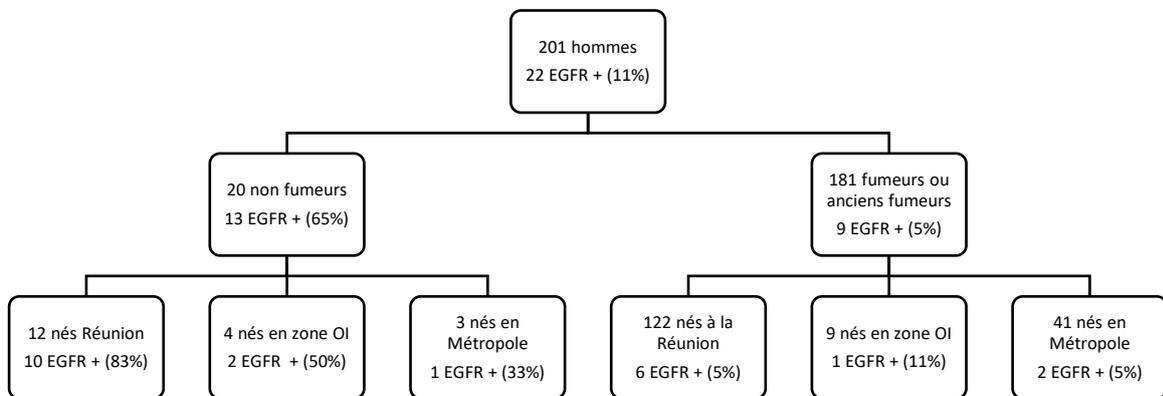


Figure 32 : Taux de mutation EGFR chez les hommes en fonction du tabac et de l'origine de naissance

Les figures 33 et 34 représentent les taux de mutation respectivement chez les non-fumeurs et chez les fumeurs ou anciens fumeurs en fonction du sexe et de l'origine de naissance.

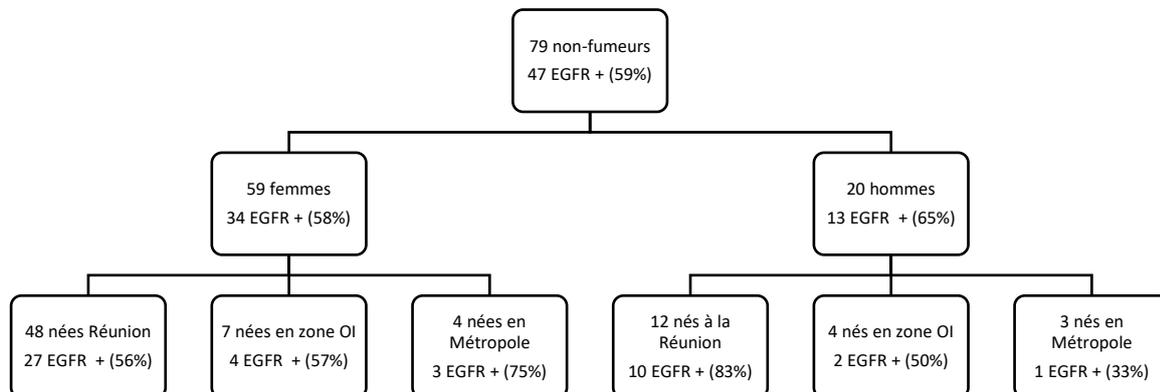


Figure 33 : Taux de mutation EGFR selon le statut tabagique non-fumeur en fonction du sexe et de l'origine de naissance

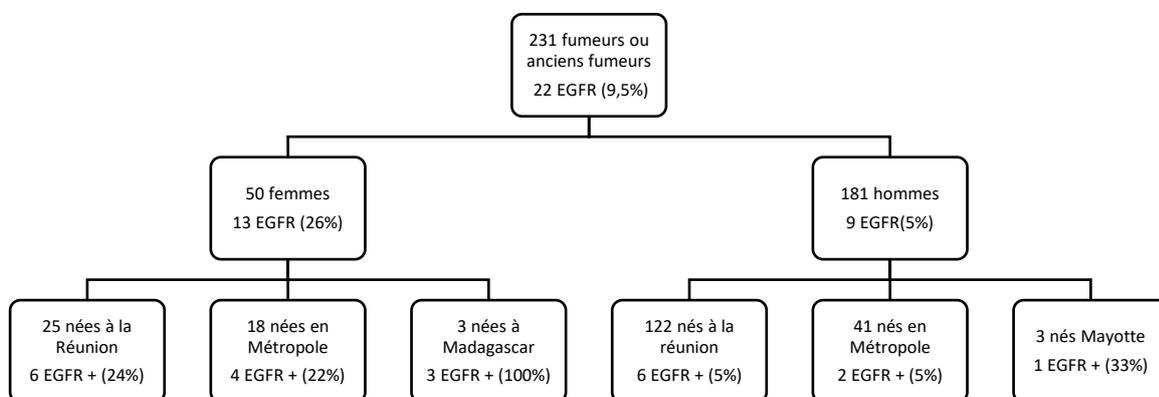


Figure 34 : Taux de mutation EGFR selon le statut tabagique fumeur ou ancien fumeur en fonction du sexe et de l'origine de naissance

De façon plus pratique, pour la mutation EGFR, les femmes non fumeuses nées à la Réunion, en Zone Océan Indien et en Métropole ont un fort risque d'être muté EGFR. Un homme non-fumeur né à la Réunion a également un très fort risque d'être muté EGFR. (Figure 35)

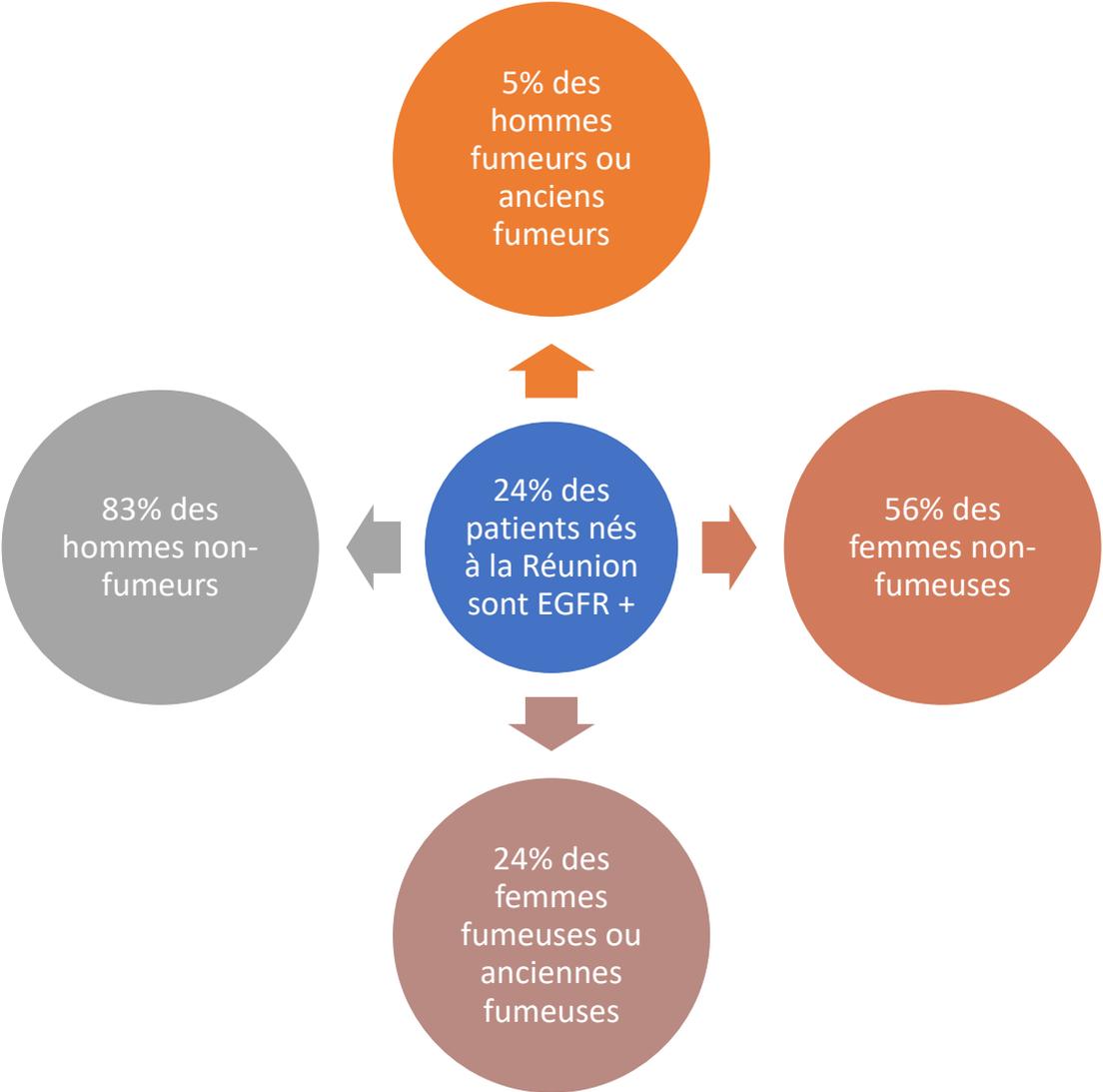


Figure 35 : Taux de mutation EGFR chez les patients nés à la Réunion en fonction du sexe et du statut tabagique

b. Répartition des exons de l'EGFR

Nous avons analysé la répartition des exons mutés de l'EGFR : on remarque une majorité d'exons 19 et 21 mais également une proportion de mutation sur l'exon 20 de 17%. 4 patients présentent une mutation T790M de novo (5,7%). (Figure 36). Le tableau 7 détaille les mécanismes des mutations en fonction des exons.

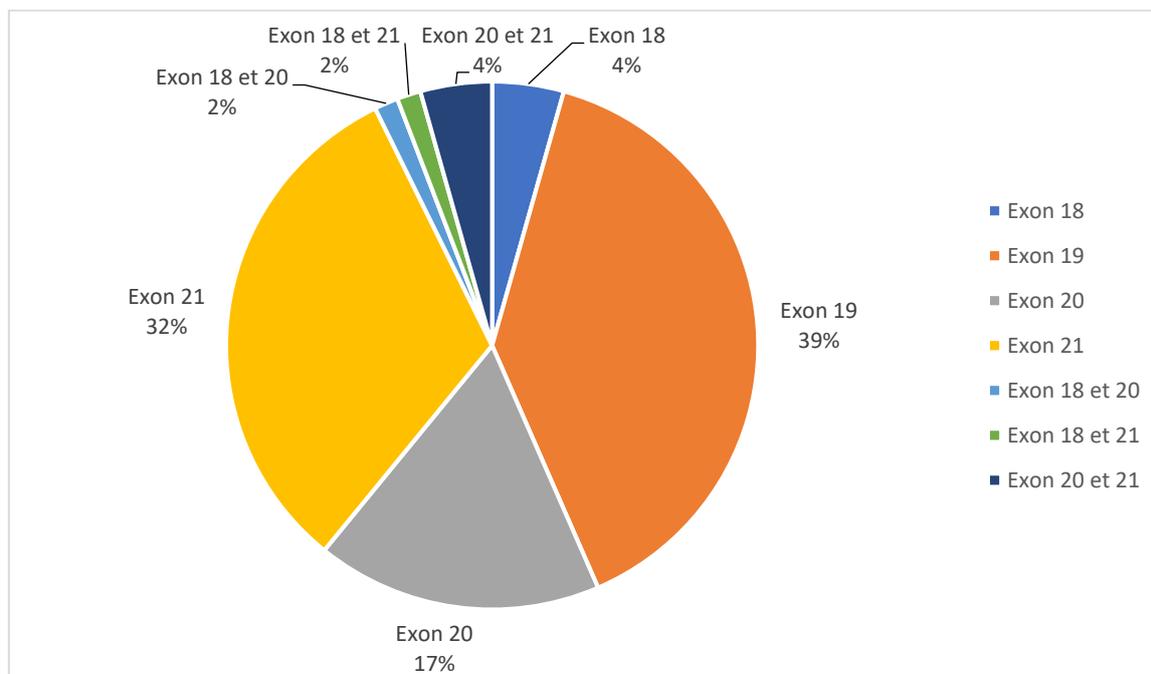


Figure 36 : Exons impliqués dans la mutation EGFR

Exons mutés de l'EGFR	Nombre	Pourcentage
Exon 18	3	4,3%
Exon 19 délétions	28	40,5%
Exon 20 Insertions	5	42%
T790M de novo	1	8%
S768I	3	25%
Autres	3	25%
Exon 21 L858R	21	30,4%
Exon 18 G719S et 20 S768I	1	1,4%
Exon 18 L703P et 21 L858R	1	1,4%
Exon 20 T790M de novo et 21 L858R	3	4,3%

Tableau 7 : Détails des exons impliqués dans la mutation EGFR

c. Séquence diagnostique des mutés EGFR stade 4

Le délai moyen entre la biopsie et le diagnostic histologique est de 7 jours (médiane de 6 jours).

Le délai moyen entre la biopsie et le résultat de l'analyse biomoléculaire à Bordeaux est de 33 jours (médiane 31 jours). Le délai moyen entre la biopsie et le résultat de l'analyse biomoléculaire à la Réunion, qui correspond à l'intégration définitive du résultat dans le logiciel est de 63 jours (médiane de 51 jours).

Le délai moyen entre l'imagerie et le compte rendu histologique est de 24 jours (médiane 16 jours).

d. Séquence thérapeutique des mutés EGFR stade 4

Le délai moyen entre la biopsie et l'initiation d'un traitement est de 49 jours.

Le délai moyen entre le diagnostic histologique et l'initiation d'un traitement est de 42 jours.

Sur les 43 patients mutés EGFR stade 4 tous exons confondus, 34 patients (79%) ont bénéficié d'une thérapie ciblée en première ligne, 5 patients (12%) d'une chimiothérapie à base de sels de platine, 2 patients (4,5%) une immunothérapie et 2 patients (4,5%) de soins de confort seuls.

Sur 2 EGFR mutés sur l'exon 18, 1 patient est traité par chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne et l'autre patient est traité par thérapie ciblée.

Parmi les 17 patients EGFR mutés sur l'exon 19, 1 patient a bénéficié d'un traitement par chimiothérapie en attendant le résultat de l'analyse biomoléculaire et les 16 autres patients ont reçu une première ligne par thérapie ciblée.

Parmi les 10 patients EGFR mutés sur l'exon 20 : 2 présentent une mutation de novo T790M avec initiation du TKI de 3^{ème} génération ; 3 ont reçu une chimiothérapie ; 2 ont reçu une immunothérapie ; 1 patient a reçu une thérapie ciblée de 2^{ème} génération avant d'avoir le résultat de l'analyse ; 2 patients n'étaient accessibles à aucun traitement et ont bénéficié de soins de confort.

Tous les patients mutés sur l'exon 21 (14 patients) ont bénéficié d'une thérapie ciblée en première ligne de traitement.

La figure 37 représente la séquence thérapeutique des EGFR mutés stade 4.

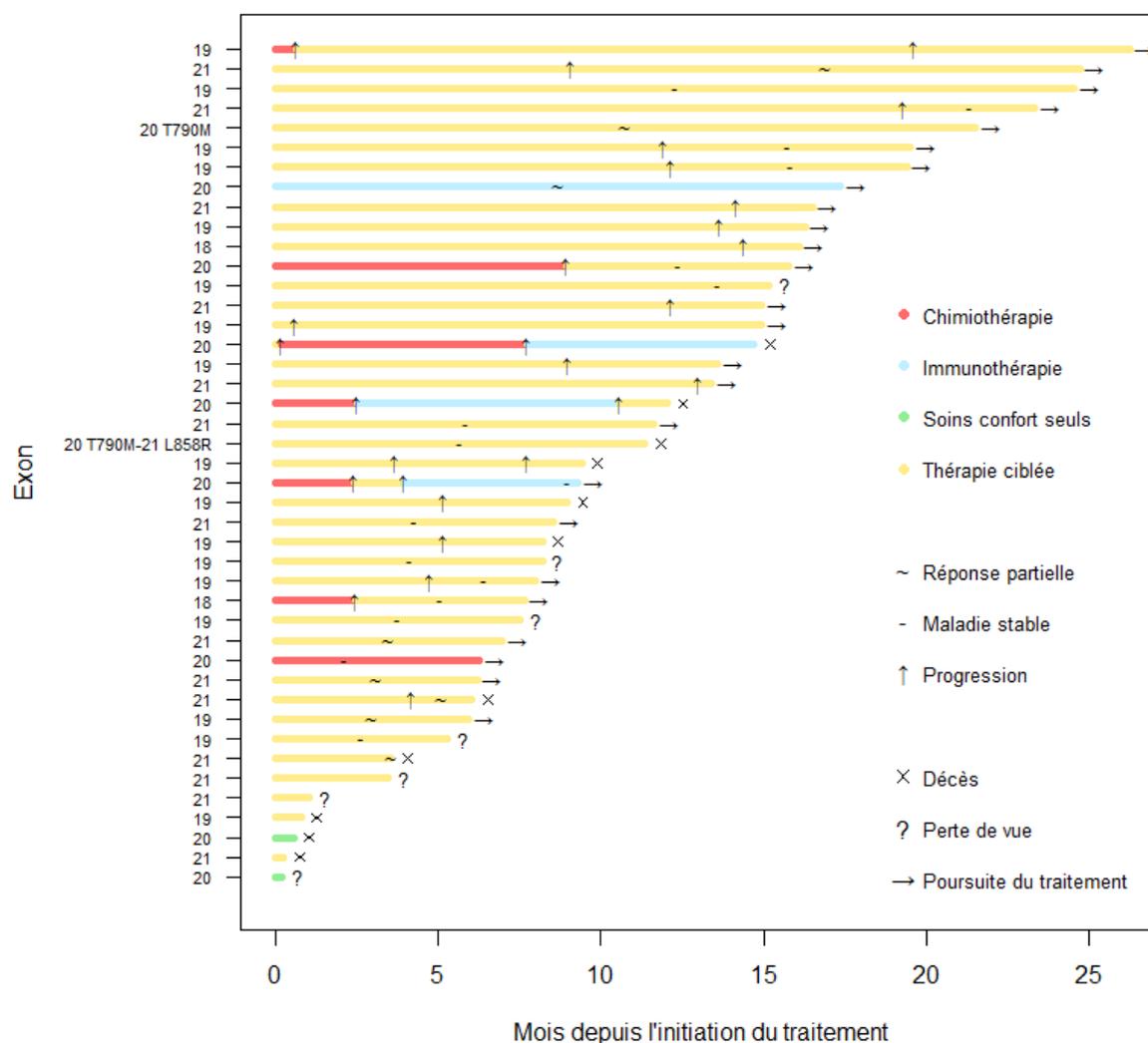


Figure 37 : Séquence thérapeutique des mutés EGFR

21 patients (49%) ont débuté un traitement de première ligne sans attendre le résultat de l'analyse moléculaire à la Réunion. Sur ces 21 patients, 5 patients ont débuté un traitement avant le résultat de l'analyse biologique moléculaire à Bordeaux. Les 16 patients chez qui un traitement a été initié avant l'intégration du résultat dans le logiciel ont tous bénéficié de thérapie ciblée et ils sont tous exons 18, 19 ou 21.

Sur les 5 patients ayant commencé un traitement avant le résultat à Bordeaux, 3 patients sont exons 20 (2 ont reçu une immunothérapie et 1 patient une chimiothérapie), 1 patient est exon

21 et a bénéficié d'une thérapie ciblée et 1 patient est exon 19 et a reçu une cure de chimiothérapie avant de changer pour une thérapie ciblée.

22 patients ont progressé après une 1ère ligne de traitement et 6 mutations de résistance T790M sont retrouvées (27%) :

- 14 patients ont bénéficié d'un prélèvement sanguin pour la recherche de mutation EGFR et 3 patients présentent une mutation de résistance T790M

- 5 patients ont bénéficié d'une nouvelle biopsie et 3 patients présentent la mutation de résistance T790M

A la progression de la 2ème ligne (5 patients), 2 ADN tumoraux circulants ont été prélevés et une mutation de résistance T790M a été retrouvée.

Chapitre IV : Discussion

A) Profils moléculaires

Cette étude permet de mieux connaître les particularités histologiques et moléculaires des patients atteints de cancers broncho-pulmonaires pris en charge à l'île de La Réunion.

Notre population est comparable à la population de Biomarqueurs France sur l'âge médian au diagnostic, le statut OMS, les antécédents de cancer, le stade TNM.

Cependant, il y a plus de non-fumeurs (25%) dans notre population comparée à celle de l'étude Biomarqueurs France (19%). 11.9% des patients étaient non-fumeurs dans une population non sélectionnée de CBP dans l'étude KBP-2010-CPHG (160).

Concernant les méthodes diagnostiques, nous avons plus de bronchoscopie diagnostique et moins de chirurgie que la population Biomarqueurs France ce qui pourrait traduire le moindre recours à la biologie moléculaire pour des patients de stade précoce. (1).

Notre étude retrouve une répartition histologique différente des études réalisées en France Métropolitaine avec une plus forte proportion d'adénocarcinomes bronchiques. En effet, nous avons dans notre population initiale de CBP, 63.7% d'adénocarcinomes avec 70,5% d'adénocarcinomes chez les femmes et 59,6% des adénocarcinomes chez les hommes. L'étude observationnelle KBP-2010-CPHG, incluant 6083 patients a retrouvé 64.6% d'adénocarcinomes chez les femmes et 48.7% d'adénocarcinomes chez les hommes (160). Chez les patients ayant bénéficié d'analyses biomoléculaires, 90% sont des adénocarcinomes ce qui est un résultat plutôt attendu puisqu'il s'agit d'une population sélectionnée. (92,6% d'adénocarcinomes chez les femmes et 89,6% d'adénocarcinomes chez les hommes). Cette proportion est également plus élevée que dans l'étude Biomarqueurs France (76% d'adénocarcinomes) (1).

Sur le lieu de naissance, notre population diffère de celle de Biomarqueurs France. En effet, dans l'étude métropolitaine il y avait 99% de patients caucasiens et 1% de patients asiatiques ou d'autres origines. Dans notre population diagnostiquée et suivie à la Réunion, il y a une majorité de patients nés à la Réunion (66%). Même si les origines ethniques ne sont pas précisées, il s'agit d'une population métissée de différentes origines ethniques (caucasiens, asiatiques dont indiens et chinois, africains dont malgaches).

Cette étude permet surtout de dresser un profil moléculaire des altérations moléculaires théranostiques et des autres altérations moléculaires des patients atteints de CBNPC à la

Réunion. Une altération moléculaire est retrouvée chez environ 57% des patients. Elle était de 50% dans l'étude Biomarqueurs France (1). Sur la population totale, 71 patients (23%) ont pu bénéficier d'une thérapie ciblée ayant l'AMM et le remboursement (EGFR, ALK et ROS1).

Nous avons beaucoup de patients « sauvages » (33%) ce qui est deux fois plus que dans l'étude Biomarqueurs France (1). Nous avons peu d'indéterminés (13%) dans la population totale de l'étude. Ils étaient de 35% dans la population Biomarqueurs France dans une étude réalisée sur une période antérieure. Ce résultat peut s'expliquer par la généralisation du NGS avec l'élargissement du panel de mutation, l'amélioration de la taille et de la qualité des prélèvements, l'optimisation du parcours des prélèvements histologiques vers des plateformes de biologie moléculaire elles-mêmes plus performantes en termes de sensibilité.

Le réarrangement ALK (1,5%) est inférieur à ce qui est retrouvé dans la littérature où sa prévalence est estimée entre 3 et 7% (1,24,63,65,66). Cette proportion est également inférieure à celle retrouvée dans un travail réalisé à la Réunion sur une période précédente (4,5%). Les réarrangements ALK sont uniquement des adénocarcinomes. Sur les 5 patients réarrangés ALK, 4 sont des hommes et 4 sont anciens fumeurs. Un seul patient est non-fumeur. Habituellement ce réarrangement est retrouvé chez les non-fumeurs ou peu fumeurs (69). Ce réarrangement ALK est présent en proportion similaire chez les patients nés à la Réunion et chez les patients nés en Métropole.

La mutation KRAS est présente dans les mêmes proportions que dans l'étude Biomarqueurs France quel que soit le sous-groupe et les mutations HER 2, BRAF sont comparables aux données de l'INCa (1,24). La mutation KRAS est majoritairement présente chez les hommes de l'ordre de 23%, chez les fumeurs et ancien-fumeur de l'ordre de 28%. Elle est présente dans de fortes proportions dans notre population classée « Autres », née en Métropole et à la Réunion avec respectivement des taux respectivement de 53%, 27% et 21%.

Nous avons un seul muté ROS1 qui est une femme tabagique, ce qui est étonnant au vu de notre nombre élevé de non-fumeurs.

B) Pour la mutation EGFR

Le résultat le plus marquant est le taux important de mutation EGFR (21%) pour la population totale qui est deux fois supérieur à la population de l'étude Biomarqueurs France.

Nous notons une proportion d'EGFR de 23% pour les adénocarcinomes, de 40% chez les femmes et de 55% chez les non-fumeurs. En analyse univariée et multivariée, la mutation EGFR

est majoritairement présente chez les femmes et chez les non-fumeurs avec une différence statistiquement significative. La mutation EGFR est présente quasi exclusivement pour les adénocarcinomes. Ces caractéristiques cliniques sont en accord avec toutes les études ayant étudié les caractéristiques prédictives d'une mutation EGFR (1,4,207).

Si l'on s'intéresse à l'origine de naissance, il y a une proportion encore plus importante et statistiquement significative de mutés EGFR chez les patients originaires de la zone Océan Indien (41%) ou natifs de la Réunion (26%). En pratique dans cette étude, une femme non-fumeuse née à la Réunion a 56% de risque d'être mutée EGFR et un homme non-fumeur né à la Réunion a un fort risque d'être muté (83%). La fréquence des mutations EGFR est constamment reliée dans les études, au sexe, au statut tabagique et à l'origine ethnique. Les mutations sont plus fréquentes dans la population asiatique que dans la population caucasienne ou africaine. Dans les pays asiatiques, les fréquences varient selon les études et les pays de 21% (Inde) à 64% (Vietnam). En Inde, le taux de mutations est plus important dans la partie sud du sous-continent que dans la partie nord soumise à une influence caucasienne semblant conforter l'hypothèse que l'existence des mutations EGFR est relié à l'origine ethnique (208). Néanmoins cette hypothèse est remise en cause par des études retrouvant des taux de mutation élevés en population non asiatique : le taux de mutations EGFR retrouvé chez les patients originaires des Antilles Françaises est de 41% contrastant avec le taux de 10 à 15% habituellement rapportés chez les patients afro-américains. Cette population est caractérisée par une prévalence plus faible du cancer broncho pulmonaire en rapport avec un faible tabagisme. Cette donnée pourrait ainsi montrer que le taux de mutation EGFR est une caractéristique du cancer broncho-pulmonaire du non-fumeur avant d'être relié à l'origine ethnique. Néanmoins, le taux de mutations en Asie est de 26% chez les fumeurs et anciens fumeurs contre 10% en population caucasienne. Ce taux de mutation est de 18% chez les fumeurs d'origine Afro –antillaise (170).

Dans notre étude, nous retrouvons aussi sur de petits effectifs des chiffres élevés de mutations EGFR dans la population originaire de Madagascar (originaires ethniquement d'Indonésie ou d'Afrique) ou des Comores originaires d'Afrique. Aucune donnée n'est disponible actuellement au sein de ces populations.

La question de l'existence d'autres facteurs environnementaux est posée sur l'origine de ces mutations acquises. Néanmoins, un certain nombre de mutations sont constitutionnelles et non acquises. Nous retrouvons 5,7% de mutation T790M de novo chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR. Cette proportion est proche de ce qui est retrouvé dans la

littérature (50,54). Un certain nombre de ces mutations sont germinales et pourraient être associées à risque génétique de cancer du poumon.

Nous avons également noté une plus forte proportion de patients mutés sur l'exon 20 (17%) par rapport à ce qui est retrouvé dans la littérature (5%) sans explication précise. Cela peut avoir un impact sur la prise en charge puisque les mutations de l'exon 20 présentent le plus souvent une sensibilité moindre aux inhibiteurs de tyrosine kinase (45,91,209–212).

Le délai moyen entre la première imagerie et le diagnostic histologique est de 24 jours. Le délai moyen entre la biopsie et l'initiation d'un traitement est de 49 jours. Il n'y a pas en France de recommandation concernant les délais de mise en œuvre du 1er traitement. Une étude réalisée par l'Inca avait mis en évidence un délai moyen entre la première imagerie suspecte et la mise en œuvre du premier traitement de 49 jours. Cependant cette étude s'est basée sur un délai entre l'imagerie et l'initiation de traitement par chimiothérapie et ne tenait pas compte du délai d'obtention de l'analyse biomoléculaire donc ces délais ne sont pas tout à fait comparables (145).

Parmi nos patients mutés, 21 patients (49%) ont débuté un traitement de première ligne sans attendre le résultat de l'analyse moléculaire à la Réunion mais parmi eux, seulement 5 patients ont débuté un traitement avant le résultat de l'analyse moléculaire à Bordeaux. Les 16 patients restants ont bénéficié d'une thérapie ciblée. On suppose donc que les médecins en charge de ces patients avaient obtenu le résultat de la mutation EGFR (par mail sécurisé ou fax) avant que le compte-rendu ne soit intégré dans le logiciel.

C) Forces et limitations de cette étude

Cette étude est exhaustive sur les patients inscrits en RCP. Cependant, si les patients ont été omis dans la liste RCP, il y a pu avoir des perdus de vue.

Ce travail permet d'avoir un état des lieux des altérations moléculaires présentes à la Réunion depuis la généralisation du NGS et des délais comparés à la France Métropolitaine.

C'est une étude rétrospective à partir de données recueillies sur des dossiers de patients et donc elle n'est transposable qu'à notre population. Il y a potentiellement des biais de confusion et de mémorisation. Une étude prospective est envisagée.

Nous n'avons pas pu recueillir de façon exhaustive les caractéristiques des patients sur les ethnies : nous avons essayé de limiter ce biais en prenant le lieu de naissance.

Nous nous comparons à l'étude Biomarqueurs France mais celle-ci a été réalisée entre 2013 et 2014 et le NGS n'était donc pas réalisé en routine. Les résultats sont donc à prendre avec précaution pour la comparaison.

Concernant les délais, nous avons recueilli les délais de diagnostic à Bordeaux qui était la date du compte-rendu de Bordeaux et les délais de réception à la Réunion qui était la date d'intégration sur notre logiciel. Le diagnostic moléculaire a pu être obtenu plus tôt par le médecin prenant en charge le patient. Ce biais était difficilement contrôlable.

D) Hypothèses et perspectives

Ces résultats suggèrent qu'il existe des interactions complexes entre la génétique et la part environnementale impliquées dans la carcinogénèse du CBNPC

Nous supposons que la mutation EGFR est présente en forte proportion à la Réunion et en Zone Océan Indien du fait métissage des populations, d'une proportion plus élevée de non-fumeurs, d'une cuisine traditionnelle ou d'une susceptibilité génétique. La population réunionnaise est intéressante car elle pourrait permettre de mieux distinguer l'importance de l'environnement ou de l'origine ethnique dans la carcinogénèse du CBP en particulier chez le non-fumeur. En effet, des populations ethniquement différentes d'origine asiatique ou caucasienne bénéficient d'un mode de vie « créole » commun. Cette particularité est rare. Arriver à déterminer de façon précise le taux de mutation EGFR chez un sujet créole d'origine caucasienne permettrait de mieux définir la part de l'environnement et des habitudes de vie par rapport à l'origine ethnique. Néanmoins, une telle étude nécessitera une durée d'inclusion élevée pour obtenir des effectifs suffisants. La définition des origines ethniques reste un obstacle dans une population métissée.

Il est crucial d'avoir un diagnostic moléculaire afin de pouvoir initier une thérapie ciblée. Le diagnostic peut être difficile du fait de petits prélèvements et de l'hétérogénéité tumorale. Même s'il n'existe pas de critère de qualité opposable, les délais d'obtention des résultats peuvent être allongés et nuire à la prise en charge des patients. Un certain nombre de stratégies ont été développées pour améliorer ces délais : mise en place d'un circuit court de recherche de l'EGFR par Cobas® puis seulement en cas de négativité élargissement de la recherche au panel NGS, généralisation de la communication des comptes rendus de biologies moléculaire via les messageries sécurisées type MSSanté.

Dans les pays où l'accès à la recherche d'altérations moléculaire est difficile, certains auteurs ont établi des scores prédictifs de mutation à partir de caractéristiques cliniques ou sur des

critères tomodensitométriques (213,214). Cependant, une étude nord-américaine a montré qu'en ne faisant la mutation EGFR uniquement chez les femmes et non-fumeurs, 57% des mutations EGFR n'étaient pas retrouvées (207). Une autre étude asiatique PIONEER retrouve que plus de 50% des patients avec une mutation EGFR étaient des hommes non-fumeurs (4). La connaissance du chiffre évaluant le taux de mutation selon l'origine, le sexe et le statut tabagique n'est pas suffisante pour justifier un traitement ou exclure un patient d'une recherche. L'obtention d'un résultat reste donc indispensable à la mise en œuvre du traitement. L'existence de forts taux de mutation justifie le recours précoce à la recherche de mutation EGFR sur ADN circulant dès réception des résultats des prélèvements histologiques.

Du fait d'un fort taux de mutations en particulier EGFR, il serait intéressant de discuter la possibilité de développement d'une plateforme de biologie moléculaire à l'Ile de La Réunion. La mise en place d'une plateforme de biologie moléculaire impliquerait des moyens financiers et des humains importants dont l'intérêt médico-économique mérite d'être évalué de manière précise.

Chapitre V : Conclusion

Notre étude a permis de mieux définir les particularités histologiques et moléculaires des cancers broncho-pulmonaires à La Réunion. Ces résultats suggèrent qu'il existe des interactions complexes entre la génétique et la part environnementale impliquées dans la carcinogénèse du CBNPC. Les particularités du cancer broncho-pulmonaire à La Réunion justifie une prise en charge spécifique des patients prenant en compte l'importance des mutations EGFR et les difficultés de prise en charge en territoire ultra marin.

Références bibliographiques

1. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2 avr 2016;387(10026):1415-26.
2. Barlesi F, Debieuvre D, Westeel V, Léna H, Veillon R, Monnet I, et al. Biomarqueurs France : résultats à long terme du profilage moléculaire en routine des cancers bronchiques non à petites cellules. *Abstr Mal Respir*. janv 2019;36:A38-9.
3. Choughule A, Noronha V, Joshi A, Desai S, Jambhekar N, Utture S, et al. Epidermal growth factor receptor mutation subtypes and geographical distribution among Indian non-small cell lung cancer patients. *Indian J Cancer*. juin 2013;50(2):107-11.
4. Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C-M, Khoa MT, et al. A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. févr 2014;9(2):154-62.
5. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S.
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. sept 2015;10(9):1243-60.
7. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2011;6(2):244-85.
8. INCa. Délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France en 2011 et 2012 : sein, poumon, côlon, prostate [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
9. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt W. 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*. janv 2016;11(1):39-51.
10. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux D, Chansky K, Crowley J. The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. nov 2014;9(11):1618-24.
11. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2015;10(11):1515-22.

12. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, Sobbin LH, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. Berlin : Springer Verlag; 1999.
13. Couraud S, Westeel V, Toffart AC, Souquet PJ, 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 [Internet]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et www.lecancer.fr
14. Brambilla E, Lantuejoul S. Nouvelle classification des cancers pulmonaires : application aux prélèvements biopsiques de petite taille. *Ann Pathol.* 3 nov 2010;30(5 Suppl 1):60-3.
15. Yokota J, Kohno T. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci.* 2004;95(3):197-204.
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74.
17. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer genes. *Nature.* 11 juill 2013;499(7457):214-8.
18. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 20 mai 2004;350(21):2129-39.
19. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 20 juin 2013;368(25):2385-94.
20. Li T, Kung H, Mack P, Gandara. Genotyping and Genomic Profiling of Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies. *J Clin Oncol.* 10 mars 2013;31(8):1039-49.
21. INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2012, en vue d'optimiser leur évolution. janv 2014; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
22. Nana-Sinkam SP, Powell CA. *Molecular Biology of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* mai 2013;143(5):e30S-e39S.
23. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1977;74(12):5463-7.
24. INCa. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr>
25. McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, Salameire D, Lefebvre C, Ceccaldi F, et al. Dual IHC and FISH Testing for ALK Gene Rearrangement in Lung Adenocarcinomas in a Routine Practice: A French Study. *J Thorac Oncol.* 1 févr 2012;7(2):348-54.

26. Mendelsohn J, Baselga J. Status of Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in the Biology and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 21 sept 2016;
27. Citri A, Skaria KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res.* 10 mars 2003;284(1):54-65.
28. Schlessinger J. Ligand-Induced, Receptor-Mediated Dimerization and Activation of EGF Receptor. *Cell.* 20 sept 2002;110(6):669-72.
29. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature.* 25 mai 2006;441(7092):424-30.
30. Pao W, Miller VA. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations, Small-Molecule Kinase Inhibitors, and Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Oncol.* avr 2005;23(11):2556-68.
31. Girard N. Tumeurs intra-thoraciques: mutations oncogéniques et problématiques cliniques: prédisposition génétique au cancer broncho-pulmonaire chez le patient non-fumeur: hétérogénéité inter- et intra- tumorale des cancers broncho-pulmonaires: étude génomique intégrative des tumeurs épithéliales du thymus. [Thèse de Doctorat d'Université]. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10142. tel-00926538. :97.
32. Pao W, Miller VA. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations, Small-Molecule Kinase Inhibitors, and Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 10;23(11):2556-68
33. Erman M, Grunenwald D, Penault-Llorca F, Grenier J, Besse B, Validire P, et al. Epidermal growth factor receptor, HER-2/neu and related pathways in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Lung Cancer Amst Neth.* mars 2005;47(3):315-23.
34. Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J, West H, Xavier AC, Gumerlock P, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1 oct 2005;23(28):6838-45.
35. Rusch V, Klimstra D, Linkov I, Dmitrovsky E. Aberrant expression of p53 or the epidermal growth factor receptor is frequent in early bronchial neoplasia and coexpression precedes squamous cell carcinoma development. *Cancer Res.* 15 mars 1995;55(6):1365-72.
36. Miller VA, Johnson DH, Krug LM, Pizzo B, Tyson L, Perez W, et al. Pilot Trial of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Gefitinib Plus Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1 juin 2003;21(11):2094-100.
37. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Thomas J, Lynch J, Prager D, Belani CP, 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):2149-58.

38. Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mars 2004;22(6):1103-9.
39. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 4 juin 2004;304(5676):1497-500.
40. 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*. 7 sept 2004;101(36):13306-11.
41. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*. 2006;118(2):257-62.
42. Murray S, Dahabreh IJ, Linardou H, Manoloukos M, Bafaloukos D, Kosmidis P. Somatic Mutations of the Tyrosine Kinase Domain of Epidermal Growth Factor Receptor and Tyrosine Kinase Inhibitor Response to TKIs in Non-small Cell Lung Cancer: An Analytical Database. *J Thorac Oncol*. 1 août 2008;3(8):832-9.
43. Cadranel J, Zalcman G, Sequist L. Genetic profiling and epidermal growth factor receptor-directed therapy in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 1 janv 2011;37(1):183-93.
44. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert A-M, Nanni-Metéllus I, Lacave R, Lacroix L, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol*. janv 2014;25(1):126-31.
45. Wu J-Y, Wu S-G, Yang C-H, Gow C-H, Chang Y-L, Yu C-J, et al. Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Mutations Is Associated with Poor Gefitinib Treatment Response. *Clin Cancer Res*. 1 août 2008;14(15):4877-82.
46. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 1 févr 2011;12(2):175-80.
47. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci*. 1 déc 2007;98(12):1817-24.
48. Pallis A, Briasoulis E, Linardou H, Papadimitriou C, Bafaloukos D, Murray PK and S. Mechanisms of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Molecular Considerations. *Curr Med Chem*. 31 mars 2011;18(11):1613-28.
49. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. mars 2007;7(3):169-81.
50. Denis MG, Vallée A, Théoleyre S. EGFR T790M resistance mutation in non small-cell lung carcinoma. *Clin Chim Acta*. avr 2015;444:81-5.

51. Girard N, Lou E, Azzoli CG, Reddy R, Robson M, Harlan M, et al. Analysis of genetic variants in never-smokers with lung cancer facilitated by an Internet-based blood collection protocol: a preliminary report. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 janv 2010;16(2):755-63.
52. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* déc 2005;37(12):1315-6.
53. Oxnard GR, Miller VA, Robson ME, Azzoli CG, Pao W, Ladanyi M, et al. Brief report: Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol.* juin 2012;7(6):1049-52.
54. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of Epidermal Growth Factor Receptor Gene T790M Mutation as a Minor Clone in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 15 août 2006;66(16):7854-8.
55. Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 avr 2017;12(4):612-23.
56. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 3 sept 2009;361(10):947-57.
57. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 3 sept 2009;361(10):958-67.
58. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation. *Clin Cancer Res.* 15 mars 2011;17(6):1616-22.
59. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, et al. Rebiopsy of Lung Cancer Patients with Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Enhanced Detection of the T790M Mutation Using a Locked Nucleic Acid-Based Assay. *Clin Cancer Res.* 1 mars 2011;17(5):1169-80.
60. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 6 déc 2016;376(7):629-40.
61. 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.
62. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science.* 4 mars 1994;263(5151):1281-4.

63. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. août 2007;448(7153):561-6.
64. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol*. 2014;6:423-32.
65. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. *EML4-ALK* fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juill 2008;14(13):4275-83.
66. Horn L, Pao W. *EML4-ALK*: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2009;27(26):4232-5.
67. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, et al. *EML4-ALK* Rearrangement in Non-Small Cell Lung Cancer and Non-Tumor Lung Tissues. *Am J Pathol*. 1 févr 2009;174(2):661-70.
68. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. *EML4-ALK* lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. avr 2009;22(4):508-15.
69. Wong DW-S, Leung EL-H, So KK-T, Tam IY-S, Sihoe AD-L, Cheng L-C, et al. The *EML4-ALK* fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 15 avr 2009;115(8):1723-33.
70. Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. oct 2015;16(13):e510-521.
71. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with ALK Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 mars 2012;18(5):1472-82.
72. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou S-HI. Targeting ROS1 with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Promising Therapeutic Strategy for a Newly Defined Molecular Subset of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 1 nov 2012;7(11):1625-30.
73. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. mars 2012;18(3):378-81.
74. Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou S-H, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol*. 3 janv 2012;30(8):863-70.
75. Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. juin 2015;4(3):300-9.
76. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 20 nov 2014;371(21):1963-71.

77. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort. *J Clin Oncol.* 9 févr 2015;33(9):992-9.
78. Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, Pérol M, Barlesi F, Otto J, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. *J Clin Oncol.* 20 mai 2015;33(15_suppl):8065-8065.
79. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ, et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017.
80. McCoach CE, Le AT, Gowan K, Jones K, Schubert L, Doak A, et al. Resistance Mechanisms to Targeted Therapies in ROS1+ and ALK+ Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 juill 2018;24(14):3334-47.
81. Leicht DT, Balan V, Kaplun A, Singh-Gupta V, Kaplun L, Dobson M, et al. Raf Kinases: Function, Regulation and Role in Human Cancer. *Biochim Biophys Acta.* août 2007;1773(8):1196-212.
82. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* juin 2002;417(6892):949.
83. Naoki K, Chen TH, Richards WG, Sugarbaker DJ, Meyerson M. Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1 déc 2002;62(23):7001-3.
84. Sasaki H, Kawano O, Endo K. Uncommon V599E BRAF Mutations in Japanese Patients with Lung Cancer. *J Surg Res.* 133(2):203-6.
85. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* oct 2008;455(7216):1069-75.
86. Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, et al. KRAS Mutations and Primary Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib. *PLoS Med.* janv 2005;2(1):e17.
87. Fakih M, O'Neil B, Price TJ, Falchook GS, Desai J, Kuo J, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 20 mai 2019;37(15_suppl):3003-3003.
88. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science.* 6 déc 1985;230(4730):1132-9.
89. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature.* 30 sept 2004;431(7008):525-6.
90. Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kosaka T, Endoh H, Sekido Y, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer.* 1 oct 2011;74(1):139-44.

91. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, Roy-Chowdhuri S, Lau C, Zaidinski M, et al. Prevalence, clinicopathologic associations and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 sept 2012;18(18):4910-8.
92. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, et al. Somatic Mutations of the HER2 Kinase Domain in Lung Adenocarcinomas. *Cancer Res*. 1 mars 2005;65(5):1642-6.
93. Mazières. Lung Cancer That Harbors an HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *J Clin Oncol*. 1 juin 2013;31(16):1997-2003.
94. Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. Phase II trial of trastuzumab in combination with pertuzumab in pretreated patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a Her2 mutation and receiving docetaxel R2D2 trial (Her2-positive lung cancer treated with Dedicated Drug). IFCT-1703 R2D2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ifct.fr/index.php/fr/la-recherche/item/2139-ifct-1703-r2d2>
95. 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*. juill 2011;3(4):171-84.
96. Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A, et al. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 mai 2017;109(5).
97. Sterlacci W, Fiegl M, Gugger M, Bubendorf L, Savic S, Tzankov A. MET overexpression and gene amplification: prevalence, clinico-pathological characteristics and prognostic significance in a large cohort of patients with surgically resected NSCLC. *Virchows Arch*. 1 juill 2017;471(1):49-55.
98. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discov*. 1 août 2015;5(8):850-9.
99. Fallet V, Saffroy R, Girard N, Mazieres J, Lantuejoul S, Vieira T, et al. High-throughput somatic mutation profiling in pulmonary sarcomatoid carcinomas using the LungCarta™ Panel: exploring therapeutic targets. *Ann Oncol*. 1 août 2015;26(8):1748-53.
100. Saffroy R, Fallet V, Girard N, Mazieres J, Sibilot DM, Lantuejoul S, et al. MET exon 14 mutations as targets in routine molecular analysis of primary sarcomatoid carcinoma of the lung. *Oncotarget*. 21 mars 2017;8(26):42428-37.
101. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 15 juin 2016;22(12):3048-56.
102. Jimenez C, Jones DR, Rodríguez-Viciana P, Gonzalez-García A, Leonardo E, Wennström S, et al. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J*. 2 févr 1998;17(3):743-53.

103. Samuels Y, Wang Z, Badelli A. High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers | Science. Science. avr 2004;304(5670):554.
104. Kawano O, Sasaki H, Endo K, Suzuki E, Haneda H, Yukiue H, et al. PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. Lung Cancer. 1 nov 2006;54(2):209-15.
105. Yamamoto H, Yatabe Y, Toyooka S. Inherited lung cancer syndromes targeting never smokers. Transl Lung Cancer Res. 21 juin 2018;7(4):498-504-504.
106. Okudela K, Suzuki M, Kageyama S, Bunai T, Nagura K, Igarashi H, et al. PIK3CA mutation and amplification in human lung cancer. Pathol Int. 1 oct 2007;57(10):664-71.
107. Chaft JE, Arcila ME, Paik PK, Lau C, Riely GJ, Pietanza MC, et al. Coexistence of PIK3CA and other oncogene mutations in lung adenocarcinoma – rationale for comprehensive mutation profiling. Mol Cancer Ther. févr 2012;11(2):485-91.
108. Kawano O, Sasaki H, Okuda K, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, et al. PIK3CA gene amplification in Japanese non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 1 oct 2007;58(1):159-60.
109. Angulo B, Suarez-Gauthier A, Lopez-Rios F, Medina PP, Conde E, Tang M, et al. Expression signatures in lung cancer reveal a profile for EGFR-mutant tumours and identify selective PIK3CA overexpression by gene amplification. J Pathol. 2008;214(3):347-56.
110. Guibert N, Barlesi F, Descourt R, Léna H, Besse B, Beau-Faller M, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Lung Cancer Harboring Multiple Molecular Alterations: Results from the IFCT Study Biomarkers France. J Thorac Oncol. juin 2017;12(6):963-73.
111. Li S, Li L, Zhu Y, Huang C, Qin Y, Liu H, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. Br J Cancer. mai 2014;110(11):2812-20.
112. Töpfer K, Kempe S, Müller N, Schmitz M, Bachmann M, Cartellieri M, et al. Tumor Evasion from T Cell Surveillance. BioMed Res Int. 2011;2011:918471.
113. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. avr 2012;12(4):252-64.
114. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. Trends Mol Med. 1 janv 2015;21(1):24-33.
115. 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.
116. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
117. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung

- cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
118. Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, Brandone N, Boucekine M, Grangeon M, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 1 juin 2019;14(6):1095-101.
 119. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 1 août 2019;30(8):1321-8.
 120. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2017;377(20):1919-29.
 121. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 24 juin 2010;362(25):2380-8.
 122. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. févr 2010;11(2):121-8.
 123. Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 20 avr 2015;33(17):1958-65.
 124. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):113-25.
 125. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 4 déc 2014;371(23):2167-77.
 126. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. 26 mars 2014;370(13):1189-97.
 127. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, 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. *The Lancet*. 4 mars 2017;389(10072):917-29.
 128. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38.

129. Seto T, Nishio M, Hida T, Nokihara H, Morise M, Kim YH, et al. Final PFS analysis and safety data from the phase III J-ALEX study of alectinib (ALC) vs. crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). *J Clin Oncol*. 20 mai 2019;37(15_suppl):9092-9092.
130. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2017;35(22):2490-8.
131. 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*. 2017;18(12):1590-9.
132. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):642-50.
133. 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*. juill 2016;17(7):984-93.
134. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 oct 2017;18(10):1307-16.
135. HAS. TAFINLAR MEKINIST Avis Commission de transparence [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2835407/fr/tafinlar-dabrafenib-en-association-a-mekinist-trametinib-inhibiteurs-de-la-proteine-kinase
136. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2019;37(15_suppl):9004-9004.
137. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Ståhle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 1 janv 2004;59(1):45-9.
138. Gonzalez-Barcala FJ, Falagan JA, Garcia-Prim JM, Valdes L, Carreira JM, Puga A, et al. Timeliness of care and prognosis in patients with lung cancer. *Ir J Med Sci* 1971 -. 1 sept 2014;183(3):383-90.
139. Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M, Waterston LB, Thomas CA, Benneyan JC, et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review. *Lung Cancer*. 1 oct 2017;112:156-64.
140. Olsson JK, Schultz EM, Gould MK. Timeliness of care in patients with lung cancer: a systematic review. *Thorax*. 1 sept 2009;64(9):749-56.

141. Diaconescu R, Lafond C, Whittom R. Treatment Delays in Non-small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Implications. *J Thorac Oncol.* 1 juill 2011;6(7):1254-9.
142. Kanarek NF, Hooker CM, Mathieu L, Tsai H-L, Rudin CM, Herman JG, et al. Survival After Community Diagnosis of Early-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Am J Med.* 1 mai 2014;127(5):443-9.
143. Mohammed N, Kestin LL, Grills IS, Battu M, Fitch DL, Wong CO, et al. Rapid Disease Progression With Delay in Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 1 févr 2011;79(2):466-72.
144. Risberg T, Sørbye SW, Norum J, Wist EA. Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male cancer patients. *Anticancer Res.* avr 1996;16(2):995-9.
145. INCa. Étude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon. juin 2012; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
146. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2018;144(8):1941-1953.
147. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 17 mars 2018;391(10125):1023-75.
148. Allemani C, Weir H, Harewood R, Spika D, Wang X. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* mars 2015;385(9972):977-1010.
149. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer.* 1 avr 2014;84(1):13-22.
150. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol.* sept 2013;24(9):2371-6.
151. Chougule A, Prabhash K, Noronha V, Joshi A, Thavamani A, Chandrani P, et al. Frequency of EGFR Mutations in 907 Lung Adenocarcinoma Patients of Indian Ethnicity. *PLoS One* 2013. oct 2013;8(10):e76164.
152. Vallée A, Sagan C, Le Loupp A, Bach K, Dejoie T, Denis M. Detection of EGFR gene mutations in non-small cell lung cancer: Lessons from a single-institution routine analysis of 1,403 tumor samples. *Int J Oncol.* 07 2013;43(4):1045-51.
153. Helland Å, Skaug HM, Kleinberg L, Iversen ML, Rud AK, Fleischer T, et al. EGFR Gene Alterations in a Norwegian Cohort of Lung Cancer Patients Selected for Surgery. *J Thorac Oncol.* 1 mai 2011;6(5):947-50.

154. Hlinkova K, Babal P, Berzinec P, Majer I, Mikle-Barathova Z, Piackova B, et al. Evaluation of 2-Year Experience With EGFR Mutation Analysis of Small Diagnostic Samples. *Diagn Mol Pathol*. 1 juin 2013;22(2):70-5.
155. 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 (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015. 15 août 2015;5(9):2892-2911.
156. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry A, Grosclaude P. 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. Rapport. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019. 161 p. [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>
157. Bardot M, Chirpaz E. Les Cancers à La Réunion. Tableau de Bord. Saint-Denis: ORSOI [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/orsoi_tb_cancers_reunion_2019.pdf
158. Florent Martin. Le cancer broncho-pulmonaire dans le département de La Réunion: caractéristiques cliniques et démographiques . [Thèse de Doctorat d'Université] Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01416758.
159. Blinder-Foucard F, Belot A, Delafosse P. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1. Tumeurs solides. [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://e-cancer.fr>
160. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir*. 1 nov 2014;31(9):805-16.
161. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 1 mars 2001;31(2):139-48.
162. Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control*. 1 janv 2011;22(1):13-22.
163. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016;48(3):889-902.
164. Doll R, Hill AB. Smoking and Carcinoma of the Lung. *Br Med J*. 30 sept 1950;2(4682):739-48.
165. Beck F, Richard J-B, Gauduchon T, Spilka S. Les usages de drogues dans les DOM en 2014 chez les adolescents et les adultes - Tendances 111 - juillet 2016 2 - OFDT [Internet]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettretendances/les-usages-de-drogues-dans-les-dom-en-2014-chez-les-adolescents-et-les-adultes-tendances-111-juillet-2016-2/>

166. Andler R, Richard J-B, Nguyen-Thanh. Baromètre santé DOM 2014. Tabagisme et usage d'e-cigarette. 2014;14.
167. Pasquereau A, Andler R, Guignard R, Richard J-B, Ardison P, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France : Premiers résultats du baromètre santé 2017. :9.
168. International Agency for Research on Cancer. Agents classified by the IARC monographs. volumes 1-122 [Internet]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
169. Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer—detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32(1):1-84.
170. Leduc N, Ahomadegbe C, Agossou M, Aline-Fardin A, Mahjoubi L, Dufrenot-Petitjean Roget L, et al. Incidence of Lung Adenocarcinoma Biomarker in a Caribbean and African Caribbean Population. *J Thorac Oncol*. 1 mai 2016;11(5):769-73.
171. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D. Lung Cancer and Indoor Pollution from Heating and Cooking with Solid Fuels. *Am J Epidemiol*. 15 août 2005;162(4):326-33.
172. Yu ITS, Chiu Y, Au JSK, Wong T, Tang J. Dose-Response Relationship between Cooking Fumes Exposures and Lung Cancer among Chinese Nonsmoking Women. *Cancer Res*. 1 mai 2006;66(9):4961-7.
173. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case–control study. *Eur Respir J*. 1 févr 2008;31(2):280-6.
174. Huang Y-HJ, Zhang Z-F, Tashkin DP, Feng B, Straif K, Hashibe M. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. janv 2015;24(1):15-31.
175. Sun S, Schiller J, Gazdar A. Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat Rev Cancer*. 7 oct 2007;7(10):778-90.
176. Subramanian J, Govindan R. Lung Cancer in Never Smokers: A Review. *J Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):561-70.
177. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur J Cancer*. 1 juin 2012;48(9):1299-311.
178. Enstrom JE. Rising lung cancer mortality among nonsmokers. *J Natl Cancer Inst*. avr 1979;62(4):755-60.
179. Boffetta P, Järnholm B, Brennan P, Nyrén O. Incidence of lung cancer in a large cohort of non-smoking men from Sweden. *Int J Cancer*. 2001;94(4):591-3.
180. Forastiere F, Perucci CA, Arcà M, Axelson O. Indirect estimates of lung cancer death rates in Italy not attributable to active smoking. *Epidemiol Camb Mass*. nov 1993;4(6):502-10.

181. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung Cancer Incidence in Never Smokers. *J Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):472-8.
182. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108. 26 nov 2014;385(9972):977-1010.
183. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 15 déc 2010;127(12):2893-917.
184. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, et al. Lung Cancer Occurrence in Never-Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies. *PLOS Med*. 9 sept 2008;5(9):e185.
185. Toh C-K, Gao F, Lim W-T, Leong S-S, Fong K-W, Yap S-P, et al. Never-Smokers With Lung Cancer: Epidemiologic Evidence of a Distinct Disease Entity. *J Clin Oncol*. 20 mai 2006;24(15):2245-51.
186. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity. *Cancer*. 2008;113(5):1012-8.
187. Govindan R. Lung cancer in never smokers: a new hot area of research. *Lancet Oncol*. 1 avr 2010;11(4):304-5.
188. Scagliotti G, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol*. 1 mars 2009;21(2):99-104.
189. Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol*. 1 juill 2002;13(7):1087-93.
190. Toh C-K, Ong W-S, Lim W-T, Tan DS-W, Ng Q-S, Kanesvaran R, et al. A Decade of Never-smokers Among Lung Cancer Patients—Increasing Trend and Improved Survival. *Clin Lung Cancer*. 1 sept 2018;19(5):e539-50.
191. Koo LC, Ho JH-C. Worldwide Epidemiological Patterns of Lung Cancer in Nonsmokers. *Int J Epidemiol*. 1 janv 1990;19(Supplement_1):S14-23.
192. Janjigian Y, McDonnell K, Kris M, Shen R, Sima C, Bach P. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 1 févr 2010;116(3):670-5.
193. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved Survival in Never-Smokers vs Current Smokers With Primary Adenocarcinoma of the Lung. *Chest*. 1 août 2004;126(2):347-51.
194. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer*. mars 2004;109(1):125-31.
195. Fontham ETH, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, et al. Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Nonsmoking Women: A Multicenter Study. *Jama*. 8 juin 1994;271(22):1752-9.

196. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 29 janv 2005;330(7485):223.
197. Krewski D, Lubin J, Zielinski J, Alavanja M, Catalan V, Field R, et al. Residential Radon and Risk of Lung Cancer: A Combined Analysis of 7 North American Case-Control Studies. *Epidemiology*. 1 mars 2005;16(2):137-45.
198. Pairon J-C, Andujar P, Matrat M, Ameille J. [Etiology, epidemiology, biology. Occupational respiratory cancers]. *Rev Mal Respir*. oct 2008;25(8 Pt 2):3S18-31.
199. Turner MC, Krewski D, Pope CA, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2011;184(12):1374-81.
200. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, Hsieh LL, Chen JT, Chen CY, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res*. 1 avr 2001;61(7):2799-803.
201. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring BRAF Mutations. *J Clin Oncol*. 11 avr 2011;29(15):2046-51.
202. Mounawar M, Mukeria A, Calvez FL, Hung RJ, Renard H, Cortot A, et al. Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS Mutations of p14arf Expression in Non-Small Cell Lung Cancers in Relation to Smoking History. *Cancer Res*. 15 juin 2007;67(12):5667-72.
203. Matakidou A, Eisen T, Bridle H, O'Brien M, Mutch R, Houlston RS. Case-control study of familial lung cancer risks in UK women. *Int J Cancer*. 2005;116(3):445-50.
204. Lissowska J, Foretova L, Dąbek J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control*. 1 juill 2010;21(7):1091-104.
205. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. avr 2008;452(7187):633-7.
206. Besbes M, Betti C. Tableaux de l'économie française [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676564?sommaire=3696937#titre-bloc-3>
207. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS, et al. Incidence of EGFR Exon 19 Deletions and L858R in Tumor Specimens From Men and Cigarette Smokers With Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 11 avr 2011;29(15):2066-70.
208. Doval DC, Prabhash K, Patil S, Chaturvedi H, Goswami C, Vaid AK, et al. Clinical and epidemiological study of EGFR mutations and EML4-ALK fusion genes among Indian patients with adenocarcinoma of the lung. *OncoTargets Ther*. 5 janv 2015;8:117-23.

209. Tu H-Y, Ke E-E, Yang J-J, Sun Y-L, Yan H-H, Zheng M-Y, et al. A comprehensive review of uncommon EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* 2017;114:96-102.
210. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* janv 2012;13(1):e23-31.
211. Oxnard GR, Lo P, Nishino M, Dahlberg S, Lindeman NI, Butaney M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* févr 2013;8(2):179-84.
212. Wu J-Y, Yu C-J, Chang Y-C, Yang C-H, Shih J-Y, Yang P-C. Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors on “Uncommon” Epidermal Growth Factor Receptor Mutations of Unknown Clinical Significance in Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 juin 2011;17(11):3812-21.
213. Girard N, Sima CS, Jackman DM, Sequist LV, Chen H, Yang JC-H, et al. Nomogram to predict the presence of EGFR activating mutation in lung adenocarcinoma. *Eur Respir J.* 1 févr 2012;39(2):366-72.
214. Zhang X, Zhang S, Yang X, Yang J, Zhou Q, Yin L, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer.* juill 2013;9:188.

Annexe

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.	

Tableau 8 : Classification TNM, 8ème édition : T (9,13)

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.

Tableau 9 : Classification TNM, 8ème édition : N (9,13)

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 10 : Classification TNM, 8ème édition : M (9,13)

	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

Tableau 11 : Regroupement par stade dans la 8ème édition TNM (11,13)

New Small Biopsy/Cytology Terminology	Morphology/Stains	2015 WHO Classification in Resection Specimens
Adenocarcinoma (describe identifiable patterns present)	Morphologic adenocarcinoma patterns clearly present	Adenocarcinoma predominant pattern: lepidic, acinar, papillary, solid, and micropapillary
Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, add note: an invasive component cannot be excluded) Invasive mucinous adenocarcinoma (describe patterns present; use term mucinous adenocarcinoma with lepidic pattern if pure lepidic pattern) Adenocarcinoma with colloid features Adenocarcinoma with fetal features Adenocarcinoma with enteric features ^b		Minimally invasive adenocarcinoma, adenocarcinoma in situ, or an invasive adenocarcinoma with a lepidic component Invasive mucinous adenocarcinoma Colloid adenocarcinoma Fetal adenocarcinoma Enteric adenocarcinoma
NSCC, favor adenocarcinoma ^c	Morphologic adenocarcinoma patterns not present but supported by special stains (i.e., TTF-1 positive)	Adenocarcinoma (solid pattern may be just one component of the tumor)
Squamous cell carcinoma	Morphologic squamous cell patterns clearly present	Squamous cell carcinoma
NSCC, favor squamous cell carcinoma ^c	Morphologic squamous cell patterns not present but supported by stains (i.e., p40-positive)	Squamous cell carcinoma (nonkeratinizing pattern may be a component of the tumor)
NSCC NOS ^d	No clear adenocarcinoma, squamous or neuroendocrine morphology or staining pattern	Large cell carcinoma

Tableau 12 : Terminologie à employer pour les petits prélèvements comparés aux résections (6)

	EGFRM	KRASM	PI3KCAM	BRAFM
EGFRM	-	3 (0,97%)	7 (2,26%)	0
KRASM	3 (0,97%)	-	3 (0,97%)	1 (0,32%)
PIK3KAM	0	3 (0,97%)	-	0
BRAFM	0	1 (0,32%)	0	0

Tableau 13 : Fréquence des co mutations

Résumé. Profils moléculaires des cancers bronchiques non à petites cellules à la Réunion

Introduction : La prise en charge du cancer broncho-pulmonaire (CBP) a été révolutionnée par la découverte des altérations moléculaires potentiellement actionnable par des thérapies ciblées. La population réunionnaise est cosmopolite et métissée. Les profils moléculaires des patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à la Réunion ne sont pas connus depuis la généralisation du séquençage haut débit.

Méthode : Cette étude est observationnelle, rétrospective, multicentrique et inclut les cas de CBNPC diagnostiqués à la Réunion entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2018 et ayant bénéficié d'une analyse moléculaire au CHU de Bordeaux. L'objectif principal est de déterminer la fréquence des profils histologiques et biomoléculaires des CBNPC diagnostiqués à la Réunion.

Résultats : Au total, 310 patients ont bénéficié d'un diagnostic de CBNPC et d'une recherche d'altération moléculaire dont 281 adénocarcinomes (91%). 207 patients (66%) sont nés à la Réunion, 79 (25%) sont non-fumeurs et 109 sont des femmes (35%). Parmi eux, 21% présentent une mutation activatrice EGFR. 23% des adénocarcinomes, 40% des femmes, 55% des non-fumeurs et 23% des patients nés à la Réunion sont mutés EGFR.

Conclusion : La population diagnostiquée à la Réunion présente un fort taux de mutations EGFR. Ce dernier se rapproche des populations indiennes ce qui est probablement en lien avec les migrations et le métissage réunionnais. Ces résultats suggèrent qu'il existe des interactions complexes entre la génétique et la part environnementale impliquées dans la carcinogénèse du CBNPC.

Discipline Pneumologie

Mots clés : cancer bronchique non à petites cellules, biomarqueurs, EGFR, origines ethniques, Ile de la Réunion

Abstract. Molecular profiles of non-small cell lung cancer (NSCLC) in Reunion Island

Background : In the lung cancer, the emergence of predictive biomarkers leading to the targeted therapy improved the prognosis of NSCLC patients. Population born in Reunion Island is a cosmopolitan and mixed race population. Molecular profile of NSCLC patients are not known since next generation sequencing.

Method : This study is an observational, retrospective and multi-centric study. It includes the diagnostic of NSCLC in Reunion Island from the 1st January 2017 until 31 December 2018 with molecular analysis in University Hospital of Bordeaux. It aims at determining the frequency of histologic and molecular profile of NSCLC diagnosed in Reunion Island.

Results : Of the 310 patients that suffered from NSCLC and had molecular analyse : 281 have adenocarcinomas (91%). 207 patients (66%) were born Réunion, 79 (25%) are never-smokers and 109 are women (35%). Among them, mutations of EGFR were detected in 21%. 23% of adenocarcinomas, 40% of women, 55% of non-smokers and 23% of patients borned in Reunion Island have a mutation of EGFR.

Conclusion : The population diagnosed in Reunion Island have high proportion of EGFR mutation. This high proportion reminds the one of the Indian populations and may be linked to the migration and the melting pot in Reunion Island. These findings suggest that there are interactions between genetic factors and environment.

Discipline Pulmonology

Keys words : non-small cell carcinoma, biomarkers, EGFR, ethnic groups, Reunion

UNIVERSITE DE LA REUNION

U.F.R SANTE