



**HAL**  
open science

**Efficacité et tolérance de l'immunothérapie, seule ou en association avec la chimiothérapie, dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutation BRAF, HER2 ou MET exon 14 ou translocation RET ou NTRK, en traitement de première ligne métastatique ou après échec des thérapies ciblées. Étude GFPC 03-2020 IMAD-3**

Juliette Da Cunha

► **To cite this version:**

Juliette Da Cunha. Efficacité et tolérance de l'immunothérapie, seule ou en association avec la chimiothérapie, dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutation BRAF, HER2 ou MET exon 14 ou translocation RET ou NTRK, en traitement de première ligne métastatique ou après échec des thérapies ciblées. Étude GFPC 03-2020 IMAD-3. Médecine humaine et pathologie. 2022. <dumas-03794155>

**HAL Id: dumas-03794155**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03794155v1>**

Submitted on 3 Oct 2022

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

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



HAL Authorization

**UFR DE SANTÉ DE ROUEN NORMANDIE**

**ANNÉE 2021-2022**

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

DA CUNHA Juliette

Née le 20 mars 1993 à Rambouillet (78)

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2022 à Rouen

**Efficacité et tolérance de l'immunothérapie, seule ou en association avec la chimiothérapie, dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutation *BRAF*, *HER2* ou *MET* exon 14 ou translocation *RET* ou *NTRK*, en traitement de première ligne métastatique ou après échec des thérapies ciblées.  
Etude GFPC 03-2020 IMAD-3**

Président du jury : Monsieur le Professeur Mathieu SALAÜN

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Florian GUISIER

Membres du jury :  
Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE  
Monsieur le Professeur Christos CHOUAID  
Monsieur le Docteur Maxime ROGER

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

*Professeur Benoît VEBER*

ASSESEURS :

*Professeur Loïc FAVENNEC*

*Professeur Agnès LIARD*

*Professeur Guillaume SAVOYE*

I - MEDECINE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

<i>Mr Frédéric ANSELME</i>	<i>HCN</i>	<i>Cardiologie</i>
<i>Mme Gisèle APTER</i>	<i>Havre</i>	<i>Pédopsychiatrie</i>
<i>Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR</i>	<i>HCN</i>	<i>Chirurgie plastique</i>
<i>Mr Jean-Marc BASTE</i>	<i>HCN</i>	<i>Chirurgie Thoracique</i>
<i>Mr Fabrice BAUER</i>	<i>HCN</i>	<i>Cardiologie</i>
<i>Mme Soumeya BEKRI</i>	<i>HCN</i>	<i>Biochimie et biologie moléculaire</i>
<i>Mr Ygal BENHAMOU</i>	<i>HCN</i>	<i>Médecine interne</i>
<i>Mr Jacques BENICHOU</i>	<i>HCN</i>	<i>Bio statistiques et informatique médicale</i>
<i>Mr Olivier BOYER</i>	<i>UFR</i>	<i>Immunologie</i>
<i>Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS</i>	<i>HCN</i>	<i>Chirurgie Vasculaire</i>
<i>Mme Sophie CANDON</i>	<i>HCN</i>	<i>Immunologie</i>
<i>Mr François CARON</i>	<i>HCN</i>	<i>Maladies infectieuses et tropicales</i>
<i>Mr Philippe CHASSAGNE</i>	<i>HCN</i>	<i>Médecine interne (gériatrie)</i>
<i>Mr Florian CLATOT</i>	<i>CB</i>	<i>Cancérologie – Radiothérapie</i>
<i>Mr Moïse COEFFIER</i>	<i>HCN</i>	<i>Nutrition</i>
<i>Mr Vincent COMPERE</i>	<i>HCN</i>	<i>Anesthésiologie et réanimation chirurgicale</i>
<i>Mr Jean-Nicolas CORNU</i>	<i>HCN</i>	<i>Urologie</i>
<i>Mr Antoine CUVELIER</i>	<i>HB</i>	<i>Pneumologie</i>
<i>Mr Jean-Nicolas DACHER</i>	<i>HCN</i>	<i>Radiologie et imagerie médicale</i>
<i>Mr Stéfan DARMONI</i> <i>communication</i>	<i>HCN</i>	<i>Informatique médicale et techniques de</i>
<i>Mr Pierre DECHELOTTE</i>	<i>HCN</i>	<i>Nutrition</i>
<i>Mr Stéphane DERREY</i>	<i>HCN</i>	<i>Neurochirurgie</i>
<i>Mr Frédéric DI FIORE</i>	<i>CHB</i>	<i>Cancérologie</i>
<i>Mr Fabien DOGUET (disponibilité)</i>	<i>HCN</i>	<i>Chirurgie Cardio Vasculaire</i>
<i>Mr Jean DOUCET</i>	<i>SJ</i>	<i>Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie</i>
<i>Mr Bernard DUBRAY</i>	<i>CHB</i>	<i>Radiothérapie</i>
<i>Mr Frank DUJARDIN</i>	<i>HCN</i>	<i>Chirurgie orthopédique - Traumatologique</i>

<i>Mr Fabrice <b>DUPARC</b></i> <i>traumatologique</i>	<i>HCN</i>	<i>Anatomie - Chirurgie orthopédique et</i>
<i>Mr Eric <b>DURAND</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Cardiologie</i>
<i>Mr Bertrand <b>DUREUIL</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Anesthésiologie et réanimation chirurgicale</i>
<i>Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Cardiologie</i>
<i>Mr Manuel <b>ETIENNE</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Maladies infectieuses et tropicales</i>
<i>Mr Jean François <b>GEHANNO</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Médecine et santé au travail</i>
<i>Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Imagerie médicale</i>
<i>Mme Priscille <b>GERARDIN</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Pédopsychiatrie</i>
<i>M. Guillaume <b>GOURCEROL</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Physiologie</i>
<i>Mr Dominique <b>GUERROT</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Néphrologie</i>
<i>Mme Julie <b>GUEUDRY</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Ophthalmologie</i>
<i>Mr Olivier <b>GUILLIN</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Psychiatrie Adultes</i>
<i>Mr Claude <b>HOUDAYER</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Génétique</i>
<i>Mr Fabrice <b>JARDIN</b></i>	<i>CHB</i>	<i>Hématologie</i>
<i>Mr Luc-Marie <b>JOLY</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Médecine d'urgence</i>
<i>Mr Pascal <b>JOLY</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Dermato – Vénérologie</i>
<i>Mme Bouchra <b>LAMIA</b></i>	<i>Havre</i>	<i>Pneumologie</i>
<i>Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Anesthésie et réanimation chirurgicale</i>
<i>Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b></i>	<i>HB</i>	<i>Endocrinologie et maladies métaboliques</i>
<i>Mr Thierry <b>LEQUERRE</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Rhumatologie</i>
<i>Mme Anne-Marie <b>LEROI</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Physiologie</i>
<i>Mr Hervé <b>LEVESQUE</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Médecine interne</i>
<i>Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Chirurgie Infantile</i>
<i>Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Chirurgie cardiaque</i>
<i>M. David <b>MALTETE</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Neurologie</i>
<i>Mr Christophe <b>MARGUET</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Pédiatrie</i>
<i>Mme Isabelle <b>MARIE</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Médecine interne</i>
<i>Mr Jean-Paul <b>MARIE</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Oto-rhino-laryngologie</i>
<i>Mr Loïc <b>MARPEAU</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Gynécologie - Obstétrique</i>
<i>Mr Stéphane <b>MARRET</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Pédiatrie</i>
<i>Mme Véronique <b>MERLE</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Epidémiologie</i>
<i>Mr Pierre <b>MICHEL</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Hépto-gastro-entérologie</i>
<i>M. Benoit <b>MISSET</b> (détachement)</i>	<i>HCN</i>	<i>Réanimation Médicale</i>
<i>Mr Marc <b>MURAINÉ</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Ophthalmologie</i>
<i>Mr Gaël <b>NICOLAS</b></i>	<i>UFR</i>	<i>Génétique</i>
<i>Mr Christian <b>PFISTER</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Urologie</i>
<i>Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Bactériologie - Virologie</i>
<i>Mr Didier <b>PLISSONNIER</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Chirurgie vasculaire</i>
<i>Mr Gaëtan <b>PREVOST</b></i>	<i>HCN</i>	<i>Endocrinologie</i>

Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> (détachement)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE–COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Me Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire

<i>M. Florent</i> <b>MARGUET</b>	<i>HCN</i>	<i>Histologie</i>
<i>Mme Chloé</i> <b>MELCHIOR</b>	<i>HCN</i>	<i>Hépto-gastro-entérologie</i>
<i>M. Sébastien</i> <b>MIRANDA</b>	<i>HCN</i>	<i>Médecine Vasculaire</i>
<i>Mr Thomas</i> <b>MOUREZ</b> (détachement)	<i>HCN</i>	<i>Virologie</i>
<i>Mme Muriel</i> <b>QUILLARD</b>	<i>HCN</i>	<i>Biochimie et biologie moléculaire</i>
<i>Mme Laëtitia</i> <b>ROLLIN</b>	<i>HCN</i>	<i>Médecine du Travail</i>
<i>Mme Pascale</i> <b>SAUGIER-VEBER</b>	<i>HCN</i>	<i>Génétique</i>
<i>M. Abdellah</i> <b>TEBANI</b>	<i>HCN</i>	<i>Biochimie et Biologie Moléculaire</i>
<i>Mme Anne-Claire</i> <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	<i>HCN</i>	<i>Anatomie</i>
<i>Mr Julien</i> <b>WILS</b>	<i>HCN</i>	<i>Pharmacologie</i>

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

<i>Mr Thierry</i> <b>WABLE</b>	<i>UFR</i>	<i>Communication</i>
<i>Mme Mélanie</i> <b>AUVRAY-HAMEL</b>	<i>UFR</i>	<i>Anglais</i>

**ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS**

<i>Mme Justine</i> <b>SAULNIER</b>	<i>UFR</i>	<i>Biologie</i>
------------------------------------	------------	-----------------

**II - PHARMACIE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

<i>Mr Jérémy</i> <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	<i>Pharmacologie</i>
<i>Mr Thierry</i> <b>BESSON</b>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<i>Mr Jean</i> <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	<i>Pharmacologie</i>
<i>Mme Isabelle</i> <b>DUBUS</b>	<i>Biochimie</i>
<i>Mr Abdelhakim</i> <b>EL OMRI</b>	<i>Pharmacognosie</i>
<i>Mr François</i> <b>ESTOUR</b>	<i>Chimie Organique</i>
<i>Mr Loïc</i> <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	<i>Parasitologie</i>
<i>Mr Jean Pierre</i> <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	<i>Toxicologie</i>
<i>Mme Christelle</i> <b>MONTEIL</b>	<i>Toxicologie</i>
<i>Mme Martine</i> <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	<i>Microbiologie</i>
<i>Mr Rémi</i> <b>VARIN</b> (PU-PH)	<i>Pharmacie clinique</i>
<i>Mr Jean-Marie</i> <b>VAUGEOIS</b>	<i>Pharmacologie</i>
<i>Mr Philippe</i> <b>VERITE</b>	<i>Chimie analytique</i>

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

<i>Mme Margueritta</i> <b>AL ZALLOUHA</b>	<i>Toxicologie</i>
<i>Mme Cécile</i> <b>BARBOT</b>	<i>Chimie Générale et Minérale</i>
<i>Mr Frédéric</i> <b>BOUNOURE</b>	<i>Pharmacie Galénique</i>
<i>Mr Thomas</i> <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	<i>Chimie Organique</i>
<i>Mr Abdeslam</i> <b>CHAGRAOUI</b>	<i>Physiologie</i>
<i>Mme Camille</i> <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	<i>Statistiques</i>
<i>Mme Elizabeth</i> <b>CHOSSON</b>	<i>Botanique</i>
<i>Mme Marie Catherine</i> <b>CONCE-CHEMTOB</b> <i>santé</i>	<i>Législation pharmaceutique et économie de la</i>
<i>Mme Cécile</i> <b>CORBIERE</b>	<i>Biochimie</i>
<i>Mme Nathalie</i> <b>DOURMAP</b>	<i>Pharmacologie</i>
<i>Mme Isabelle</i> <b>DUBUC</b>	<i>Pharmacologie</i>
<i>Mme Dominique</i> <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	<i>Pharmacologie</i>
<i>Mr Gilles</i> <b>GARGALA (MCU-PH)</b>	<i>Parasitologie</i>
<i>Mme Nejla EL</i> <b>GHARBI-HAMZA</b>	<i>Chimie analytique</i>
<i>Mr Chervin</i> <b>HASSEL</b>	<i>Biochimie et Biologie Moléculaire</i>
<i>Mme Maryline</i> <b>LECOINTRE</b>	<i>Physiologie</i>
<i>Mme Hong</i> <b>LU</b>	<i>Biologie</i>
<i>Mme Marine</i> <b>MALLETER</b>	<i>Biologie Cellulaire</i>
<i>M. Jérémie</i> <b>MARTINET (MCU-PH)</b>	<i>Immunologie</i>
<i>M. Romy</i> <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	<i>Parasitologie</i>
<i>Mme Tiphaine</i> <b>ROGEZ-FLORENT</b>	<i>Chimie analytique</i>
<i>Mr Mohamed</i> <b>SKIBA</b>	<i>Pharmacie galénique</i>
<i>Mme Malika</i> <b>SKIBA</b>	<i>Pharmacie galénique</i>
<i>Mme Christine</i> <b>THARASSE</b>	<i>Chimie thérapeutique</i>

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

<i>Mme Cécile</i> <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	<i>Pharmacie officinale</i>
<i>Mme Caroline</i> <b>BERTOUX</b>	<i>Pharmacie</i>

### **PAU-PH**

<i>M. Mikaël</i> <b>DAOUPHARS</b>
<i>M. Pierre</i> <b>BOHN</b>

### **PAU**

<i>M. Damien</i> <b>SALAUZE</b>
---------------------------------

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

<i>Mme Mathilde</i> <b>GUERIN</b>	<i>Anglais</i>
-----------------------------------	----------------

### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie
M. Paul <b>BILLOIR</b>	Hématologie
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie
M. Thomas <b>DUFLLOT</b>	Pharmacologie
Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Chaïma <b>EZZINE</b>	Pharmacologie
M. Abdelmounaim <b>MOUHAJIR</b>	Parasitologie
M. Olivier <b>PERRUCHON</b>	Pharmacognosie

### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie
------------------------	---------------

### **LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

#### **ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**

##### **PROFESSEURS**

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

##### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mr Jonathan **BRETON** (med) Nutrition

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

*Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)*

*Physiologie (Unité Inserm 1076)*

*Mr Frédéric **PASQUET***

*Sciences du langage, orthophonie*

*Mme Anne-Sophie **PEZZINO***

*Orthophonie*

*Mme Christine **RONDANINO** (med)*

*Physiologie de la reproduction*

*Mr Youssan Var **TAN***

*Immunologie*

*Mme Isabelle **TOURNIER** (med)*

*Biochimie (UMR 1079)*

**DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

*Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation in imbrobations*

## Plan

I.	Introduction	p. 16
II.	Matériels et méthodes	p. 18
III.	Résultats	p. 19
	A. Caractéristiques des patients et des tumeurs	p. 19
	B. Efficacité de l'immunothérapie	p. 23
	C. Toxicité	p. 28
IV.	Discussion	p. 29
V.	Conclusion	p. 31
	Bibliographie	p. 32
	Résumé	p. 37

## I. Introduction

Le cancer bronchopulmonaire est une pathologie fréquente, de mauvais pronostic. C'est la première cause de décès par cancer dans le monde avec 20 % de survie à 5 ans <sup>1-2</sup>, faisant de cette pathologie un important enjeu de santé publique.

Le principal type histologique du cancer pulmonaire est le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), représentant 85 % des cas <sup>3</sup>, dont les sous-types majoritaires sont les adénocarcinomes (50 %) et les carcinomes épidermoïdes (40 %) <sup>4</sup>.

Le sous-type histologique va guider le traitement. Il est déterminé à partir des prélèvements anatomopathologiques, qui vont aussi permettre de déterminer les caractéristiques immunohistochimiques et moléculaires de la tumeur. Désormais ces caractéristiques sont nécessaires à la prise en charge des CBNPC, aussi bien au stade métastatique <sup>5</sup>, qui représente plus de la moitié des cas <sup>6</sup>, qu'au stade localisé (immunothérapie après radio-chimiothérapie, anti-*EGFR* ou immunothérapie péri-opératoire). En effet l'apparition ces dernières années de l'immunothérapie ciblant l'association PD-1/PD-L1 et des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ciblant les altérations moléculaires ont permis une amélioration de la survie globale <sup>5,7-14</sup>.

Les anomalies moléculaires correspondent à des altérations sur les gènes impliqués dans la carcinogenèse pulmonaire (activation d'oncogènes ou inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs). En pratique, les addictions oncogéniques ciblables sont recherchées de manière systématique en cas de cancer non épidermoïde de stade avancé et en cas de cancer épidermoïde de stade avancé chez les non fumeurs : cela concerne les gènes *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *MET*, *HER2*, *BRAF*, *NTRK*, *RET*, *KRAS* <sup>15</sup>.

Certaines de ces altérations ont des thérapies ciblées disponibles et validées en 1<sup>ère</sup> ligne : *EGFR*, *ALK*, *ROS1*. En France, jusqu'à aujourd'hui, les autres anomalies moléculaires ciblables disposent de thérapies ciblées uniquement dans le cadre d'essais cliniques, ou en seconde ligne (par exemple : DABRAFENIB+TRAMETINIB ciblant la mutation *BRAF* V600 ou CAPMATINIB pour les mutations de type saut d'exon 14 de *MET*) <sup>15</sup>. En 2022, l'accès à plusieurs de ces thérapies ciblées a même été annulé, y compris en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

Pour les mutations *MET* exon 14, *HER2* ou *BRAF* et les translocations *RET*, *NTRK*, qui sont présentes dans environ 10 % des CBNPC non épidermoïdes <sup>16</sup>, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique repose donc essentiellement sur la chimio-immunothérapie ou l'immunothérapie seule dans le cas où  $\geq 50$  % des cellules tumorales expriment PD-L1 <sup>17-19</sup>.

L'efficacité de l'immunothérapie est améliorée en présence de certaines caractéristiques tumorales : taux élevé d'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales, instabilité génomique (notamment mesurée par la charge mutationnelle tumorale (TMB) ou la présence d'instabilité des microsatellites) et une plus grande infiltration de cellules immunitaires<sup>7,17,20-24</sup>. Elle est aussi modulée par le statut tabagique, souvent associé à un environnement tumoral plus immunogène et donc plus propice à l'efficacité de l'immunothérapie<sup>25</sup>. Elle peut être également diminuée par la présence de certaines co-mutations (notamment des gènes *LBK1/STK11* chez les patients avec mutation *KRAS*)<sup>26-28</sup>.

De 52 à 67 % des CBNPC expriment PD-L1 (dont 23-30 % avec un taux supérieur à 50 %) <sup>17,21,29-30</sup>. Ce n'est pas un biomarqueur "parfait" : moins de la moitié des patients dont la tumeur présente une expression de PD-L1 répondent à l'immunothérapie, et à l'inverse certaines tumeurs sans expression de PD-L1 répondent à ce traitement<sup>31-33</sup>. Toutefois, il s'agit du biomarqueur le plus robuste actuellement utilisable en pratique clinique de routine.

Certaines altérations oncogéniques peuvent modifier les paramètres associés à l'efficacité de l'immunothérapie. Ainsi la charge mutationnelle tumorale est souvent plus faible en présence de ces altérations oncogéniques, et la composition du micro-environnement tumoral est différente, modifiant alors l'efficacité de l'immunothérapie. Cependant les données de la littérature à ce sujet sont parfois contradictoires<sup>34-38</sup>.

De ce fait, plusieurs études se sont intéressées à l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec altération moléculaire ciblable.

Chez les patients avec mutation *EGFR*, une étude de phase II évaluant le PEMBROLIZUMAB en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients avec PD-L1  $\geq$  50 % a été arrêtée pour manque d'efficacité<sup>42</sup>.

Plusieurs études rétrospectives, dont IMAD-1, menée par le Groupe Français de Pneumologie (GFPC), ont également rapporté un très faible taux de réponse à l'immunothérapie chez les patients avec mutation *EGFR* ou translocation *ALK* ou *ROS1* (quelle que soit la ligne de traitement)<sup>34,39-41,45</sup>.

Cependant, certaines études démontrent que l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie après échec des TKI pourrait être intéressante pour les patients avec mutation *EGFR* ou translocation *ALK*, quelle que soit le niveau d'expression de PD-L1<sup>43-44</sup>.

En ce qui concerne les mutations *KRAS*, la présence de la mutation ne modifierait pas l'efficacité de l'immunothérapie selon la littérature<sup>46</sup>.

Dans l'étude rétrospective IMAD-2 que nous avons menée avec le GFPC, l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients avec mutation *HER2*, *MET* et *BRAF* semblait proche de celle observée chez les CBNPC sans addiction oncogénique <sup>47</sup>. Une autre étude rétrospective retrouvait de même une réponse et une survie sans progression semblable au reste des CBNPC pour les patients avec mutation *HER2* ou *EGFR* exon 20, en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne (résultats inférieurs pour les mutations exon 19 et 21 d'*EGFR*) <sup>48</sup>.

En 2021, deux revues de la littérature (dont une par notre groupe) rapportaient une faible réponse à l'immunothérapie chez les patients avec translocation *RET*, mais une réponse équivalente aux CBNPC sans addiction oncogénique chez les patients avec mutation *BRAF* et *MET*. Les données restaient contradictoires pour les mutations *HER2* et la translocation *NTRK* <sup>34,46</sup>.

Ainsi, pour les mutations *EGFR* et les translocations *ALK* et *ROS1*, l'immunothérapie n'est à discuter qu'avec précaution et après épuisement des thérapies ciblées <sup>15</sup>. Mais pour les mutations ciblées plus rares, les données de la littérature sont moins nombreuses et parfois discordantes. En particulier, il existe très peu de données sur l'efficacité de l'immunothérapie en première ligne de traitement pour ces sous-groupes. Il est donc nécessaire d'améliorer notre connaissance face à cette problématique afin d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique. Nous avons donc mis en place avec le GFPC l'étude IMAD-3, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie, seule ou en association à la chimiothérapie, en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique chez des patients atteints de CBNPC avec mutation *HER2*, *BRAF* et *MET* exon 14, ou translocation *RET* ou *NTRK*.

## II. Matériels et méthodes

L'étude IMAD-3 est une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique (18 centres français), créée par et menée au sein du GFPC.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients de plus de 18 ans, porteurs d'un CBNPC avec mutation ou anomalie permettant une thérapie ciblée : mutation *BRAF*, mutation *HER2*, mutation saut d'exon 14 de *MET*, translocation *RET* ou translocation *NTRK* ; ayant reçu un traitement par immunothérapie anti-PD-L1/PD-1, hors essai clinique, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, en première ligne métastatique ou après échec des thérapies ciblées.

Les critères d'exclusion étaient : patient sous curatelle ou tutelle, impossibilité d'obtenir un recueil de données, opposition du patient à la collecte des données, traitement antérieur par chimiothérapie (les patients ayant reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement curatif étaient inclusibles si la dernière chimiothérapie avait été administrée plus de 12 mois avant le début de l'immunothérapie).

Les patients étaient identifiés dans chaque centre à partir des bases de données des laboratoires de biologie moléculaire et/ou des comptes-rendus de RCP et/ou par les cliniciens des différents centres. Le recueil des données était effectué sur un CRF électronique comportant : données épidémiologiques (âge, sexe, statut tabagique, antécédents), date du diagnostic, histologie, stade TNM 8ème édition, expression de PD-L1, anomalies moléculaires, échelle de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'initiation de l'immunothérapie, traitements entrepris avec les données d'efficacité et de tolérance.

L'analyse statistique a été réalisée en collaboration avec l'équipe du GFPC. La survie sans progression (SSP) était définie par la durée entre le début de l'immunothérapie et la progression tumorale sous ce traitement ou le décès. La progression était définie par les investigateurs selon les critères radiologiques RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) ou par une progression clinique. La survie globale (SG) était définie par la durée entre l'introduction de l'immunothérapie jusqu'au décès. En l'absence d'événement, les données de SSP et SG étaient censurées à la date de dernière nouvelle. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la SSP, la SG ainsi que les durées de suivi et de traitement. Le taux de réponse correspondait aux réponses complètes et partielles et le taux de contrôle de la maladie correspondait aux réponses complètes, partielles et stabilité selon RECIST 1.1. La comparaison des taux de réponse et de contrôle était réalisée par le test du Chi2 avec intervalle de confiance (IC) à 95 % et l'Odds Ratio (OR) était déterminé. Les effets indésirables étaient rapportés selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.

Les investigateurs de chaque centre ont remis une note d'information et ont recueilli la non-opposition des patients en vie au moment de l'étude. Les patients décédés étaient inclus sous réserve qu'ils n'aient pas exprimé de leur vivant leur opposition au recueil de données. Les données étaient recueillies de manière anonyme en conformité avec la méthodologie MR004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Le protocole a reçu l'approbation du comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnelle de la Société de Pneumologie de Langue Française (avis CEPRO 2021-026).

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques des patients et des tumeurs

Cent-cinquante-trois patients dont le diagnostic de CBNPC a été posé entre octobre 2014 et décembre 2021 ont été inclus dans 18 centres (Tableau 1A). Les patients avaient un âge médian de 66 ans, avec une prédominance masculine (59,5 %). Ils étaient 112 fumeurs ou ex-fumeurs au diagnostic (73,2 %), avec un ECOG 0-1 dans 73,2 % des cas à l'initiation de l'immunothérapie. Les patients avec la mutation *HER2* ne suivaient pas toutes ces tendances :

on y retrouve une majorité de femmes (68,4 %) et une majorité de non fumeurs (63,2 %). Les patients avec translocation *RET* avaient majoritairement un ECOG à 2 (58,3 %). Les principaux antécédents retrouvés étaient l'hypertension artérielle (29,4 %), les antécédents cardiovasculaires (21,6 %) et le diabète (14,4 %).

L'histologie la plus fréquente était l'adénocarcinome (87,6 %). La médiane du nombre de sites métastatiques était de 2, dont près de la moitié de localisation secondaire osseuse (44,4 %). Les altérations moléculaires retrouvées étaient : 71 mutations *BRAF* (40 *BRAF* non V600 et 31 *BRAF* V600), 45 mutations *MET*, 19 mutations *HER2*, 12 translocations *RET* et 6 translocations *NTRK*. L'expression de PD-L1 était  $\geq 50$  % chez 87 patients (56,9 %) et  $\geq 1$  % chez 115 patients (75,2 %). Néanmoins, l'expression de PD-L1 était négative chez la majorité des patients avec mutation *HER2* (42,1 %) et la moitié des patients avec translocation *NTRK* (Tableau 1B).

	n=153	<i>BRAF</i> non V600 n=40	<i>BRAF</i> V600 n=31	<i>HER2</i> n=19	<i>MET</i> n=45	<i>RET</i> n=12	<i>NTRK</i> n=6
	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)
<b>Age au diagnostic</b>							
Médiane en années (min - max)	66 (39-91)	64 (46-82)	63 (52-78)	68 (43-78)	74 (53-91)	61 (39-73)	57 (41-80)
<b>Sexe</b>							
Masculin	91 (59,5)	30 (75)	17 (54,8)	6 (31,6)	26 (57,8)	7 (58,3)	5 (83,3)
Féminin	62 (40,5)	10 (25)	14 (45,2)	13 (68,4)	19 (42,2)	5 (41,7)	1 (16,7)
<b>Tabac</b>							
Fumeur actif	36 (23,5)	16 (40)	9 (29)	2 (10,5)	4 (8,9)	2 (16,7)	3 (50)
Ex-fumeur	76 (49,7)	23 (57,5)	16 (51,6)	5 (26,3)	24 (53,3)	6 (50)	2 (33,3)
Non fumeur	39 (25,5)	1 (2,5)	6 (19,4)	12 (63,2)	17 (37,8)	3 (25)	
Non connu	2 (1,3)					1 (8,3)	1 (16,7)
<b>Antécédents</b>							
Aucun	36 (23,5)	10 (25)	4 (12,9)	6 (31,6)	13 (28,9)	1 (8,3)	2 (33,3)
BPCO	13 (8,5)	6 (15)	4 (12,9)		3 (6,7)		
Cirrhose	2 (1,3)		1 (3,2)			1 (8,3)	
Insuffisance rénale, néphropathie	8 (5,2)	2 (5)	3 (9,7)		3 (6,7)		
ATCD cardiovasculaire	33 (21,6)	10 (25)	5 (16,1)	2 (10,5)	11 (24,4)	5 (41,7)	
Maladie vasculaire cérébrale	9 (5,9)	4 (10)	2 (6,4)	1 (5,3)	1 (2,2)	1 (8,3)	
HTA	45 (29,4)	15 (37,5)	5 (16,1)	3 (15,8)	17 (37,8)	4 (33,3)	1 (16,7)
Hypercholestérolémie	19 (12,4)	3 (7,5)	5 (16,1)	2 (10,5)	8 (17,8)	1 (8,3)	
Diabète	22 (14,4)	4 (10)	6 (19,4)	1 (5,3)	8 (17,8)	3 (25)	
Obésité	3 (2)	1 (2,5)	1 (3,2)		1 (2,2)		
Autre cancer que CBNPC	15 (9,8)	4 (10)	3 (9,7)	2 (10,5)	4 (8,9)	1 (8,3)	1 (16,7)
<b>Traitement par TKI avant immunothérapie</b>	7 (4,6)		1 (3,2)		4 (8,9)	1 (8,3)	1 (16,7)
<b>ECOG performans status au début de l'immunothérapie</b>							
0	34 (22,2)	11 (27,5)	7 (22,5)	4 (21)	11 (24,4)	0	1 (16,7)
1	78 (51)	19 (47,5)	15 (48,4)	12 (63)	24 (53,3)	5 (41,7)	3 (50)
2	26 (17)	8 (20)	5 (16,1)		4 (8,9)	7 (58,3)	2 (33,3)
3	4 (2,6)	2 (5)			2 (4,4)		
Non connu	11 (7,2)		4 (12,9)	3 (15,8)	4 (8,9)		

Tableau 1A : Caractéristiques des patients

	n=153	<i>BRAF</i> non V600 n=40	<i>BRAF</i> V600 n=31	<i>HER2</i> n=19	<i>MET</i> n=45	<i>RET</i> n=12	<i>NTRK</i> n=6
	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)
<b>Histologie au diagnostic</b>							
Adénocarcinome	134 (87,6)	34 (85)	29 (93,5)	19 (100)	37 (82,2)	10 (83,3)	5 (83,3)
Autre	19 (12,4)	6 (15)	2 (6,5)		8 (17,8)	2 (16,7)	1 (16,7)
<b>Stade au diagnostic initial</b>							
I-II	6 (4)	1 (2,5)	2 (6,5)	1 (5,3)	1 (2,2)	1 (8,3)	
III	8 (5,2)	2 (5)	4 (12,9)		1 (2,2)		1 (16,7)
IV	139 (90,8)	37 (92,5)	25 (80,6)	18 (94,7)	43 (95,6)	11 (91,7)	5 (83,3)
<b>Sites métastatiques</b>							
Nombre (médiane)	2	2	1	3	2	2	2
Os	68 (44,4)	18 (45)	8 (25,8)	14 (73,7)	19 (42,2)	6 (50)	3 (50)
Poumon	48 (31,4)	10 (25)	8 (25,8)	7 (36,8)	15 (33,3)	5 (41,7)	3 (50)
Adénopathie	46 (30,1)	11 (27,5)	10 (32,3)	7 (36,8)	10 (22,2)	6 (50)	2 (33,3)
Plèvre	41 (26,8)	6 (15)	11 (35,5)	7 (36,8)	12 (26,7)	4 (33,3)	1 (16,7)
SNC	33 (21,6)	9 (22,5)	5 (16,1)	5 (26,3)	10 (22,2)	1 (8,3)	3 (50)
Foie	23 (15)	6 (15)	1 (3,2)	4 (21,1)	7 (15,6)	3 (25)	2 (33,3)
Surrénales	21 (13,7)	7 (17,5)	1 (3,2)	3 (15,8)	10 (22,2)		
Sous cutanées	7 (4,6)	2 (5)	3 (9,7)		1 (2,2)	1 (8,3)	
Péricarde	6 (3,9)	1 (2,5)	1 (3,2)	1 (5,3)	1 (2,2)	1 (8,3)	1 (16,7)
Carcinose péritonéale	4 (2,6)	2 (5)	1 (3,2)		1 (2,2)		
Rein	2 (1,3)			1 (5,3)	1 (2,2)		
Méningite carcinomateuse	1 (0,6)				1 (2,2)		
Autres	24 (15,7)	8 (20)	7 (22,6)	3 (15,8)	6 (13,3)		
Non précisé	4 (2,6)	1 (2,5)	2 (6,5)		1 (2,2)		
<b>Expression de PD-L1</b>							
Négative	34 (22,2)	12 (30)	2 (6,5)	8 (42,1)	6 (13,3)	3 (25)	3 (50)
Inférieure à 49 %	28 (18,3)	5 (12,5)	8 (25,8)	6 (31,6)	4 (8,9)	3 (25)	2 (33,3)
Supérieure ou égale à 50 %	87 (56,9)	23 (57,5)	18 (58,1)	5 (26,3)	34 (75,6)	6 (50)	1 (16,7)
Non connue	4 (2,6)		3 (9,7)		1 (2,2)		

Tableau 1B : Caractéristiques tumorales

## B. Efficacité de l'immunothérapie

L'immunothérapie a été utilisée en association à la chimiothérapie chez 89 patients (58,2 %) (Tableau 2). Si on s'intéresse à chaque altération moléculaire, les deux types de traitement ont été utilisés de manière équivalente chez les patients avec mutations *BRAF* V600 ou *MET* et translocation *NTRK*, tandis qu'il y avait une majorité d'association immunothérapie-chimiothérapie chez les patients avec mutation *BRAF* non V600 ou *HER2* et translocation *RET* (respectivement 62,5 %, 79 % et 75 %).

Les durées de traitements et les médianes de SSP et SG en fonction du sous-type moléculaire sont résumées dans le tableau 2.

		<i>BRAF</i> nonV600 n=40	<i>BRAF</i> V600 n=31	<i>HER2</i> n=19	<i>MET</i> n=45	<i>RET</i> n=12	<i>NTRK</i> n=6
<b>Immunothérapie Seule</b>	n=153	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)	nb (%)
Oui	64 (41,8)	15 (37,5)	16 (51,6)	4 (21)	23 (51,1)	3 (25)	3 (50)
Non	89 (58,2)	25 (62,5)	15 (48,4)	15 (79)	22 (48,9)	9 (75)	3 (50)
<b>Durée de suivi</b>							
Médiane (IC 95 %)	11,9 (6,6-22,3)	10 (6,9-12,9)	18,8 (13,5-25,2)	11,1 (5,3-14,3)	12,5 (9,6-14,2)	11 (3,9-25,8)	7,6 (0,5-27,2)
<b>Durée de traitement</b>							
Médiane (IC 95 %)	4,7 (1,9-11,1)	4,5 (3,2-8,6)	6,6 (3,4-11,7)	3,5 (1,9-11,1)	4,8 (2,3-6,9)	3,8 (1,4-6,9)	2,9 (0,5-19,6)
<b>Survie sans progression</b>							
Médiane (IC 95 %)	5,8 (2,3-11,5)	5,3 (3,2-13,7)	11 (5,1-24,9)	4,8 (1,9-9)	5,3 (2,7-8,3)	4,5 (1,6-22,9)	20,1 (2,3-NR)
<b>Survie globale</b>							
Médiane (IC 95 %)	11,9 (6,6-22,3)	12,9 (9-NR)	42,8 (29,9-43,4)	NR (9,3-NR)	26 (15,4-NR)	46,5 (10,7-46,5)	27,2 (0,5-27,2)
<b>Motif d'arrêt</b>	n=120	n=30	n=24	n=16	n=36	n=9	n=5
Progression	83 (69,2)	19 (63,3)	16 (66,7)	13 (81,3)	25 (69,4)	7 (77,8)	3 (60)
Intolérance	16 (13,3)	2 (6,7)	5 (20,8)	1 (6,2)	7 (19,4)	1 (11,1)	
Autres	21 (17,5)	9 (12,5)	3 (12,5)	2 (12,5)	4 (11,1)	1 (11,1)	2 (40)
<b>Seconde ligne</b>	n=83	n=16	n=18	n=14	n=25	n=7	n=3
Thérapie ciblée	49 (59)	1 (6,25)	14 (77,7)	12 (85,7)	15 (60)	6 (85,7)	1 (33,3)
Chimiothérapie	26 (31,3)	11 (68,7)	2 (11,1)	2 (14,3)	8 (32)	1 (14,3)	2 (66,7)
Radiothérapie	8 (9,6)	4 (25)	2 (11,1)		2 (8)		
<b>Traitement par thérapie ciblée quelle que soit la ligne</b>	62 (40,5)	1 (2,5)	17 (54,8)	12 (63,2)	22 (48,9)	8 (66,7)	2 (33,3)

Tableau 2 : Efficacité de la (chimio-)immunothérapie

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant le taux de réponse en cas d'association chimio-immunothérapie *versus* immunothérapie seule, avec un taux de 55,1 % *versus* 45,3 % ( $p = 0,26$ , OR 1,48, IC 95 % [0,77-2,83]). Le taux de contrôle était significativement différent, avec respectivement un taux de 79,8 % *versus* 64,1 % ( $p=0,03$ , OR 2,21, IC 95 % [1,08-4,53]).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les taux de réponse entre immunothérapie seule ou immuno-chimiothérapie au sein des différents sous-groupes (Tableau 3).

	<i>BRAF</i> non V600 n=40	<i>BRAF</i> V600 n=31	<i>MET</i> n=45	<i>HER2</i> n=19	<i>RET</i> n=12	<i>NTRK</i> n=6
<b>Taux de réponse</b>						
Chimio-immunothérapie	13/25 (52%)	10/15 (67%)	12/22 (55%)	7/15 (47%)	5/9 (56%)	2/3 (67%)
Immunothérapie seule	11/15 (73%)	6/16 (37,5%)	9/23 (39%)	1/4 (25%)	2/3 (67%)	0/3 (0%)
<i>valeur p</i>	0,18	0,1	0,3	0,4	0,7	1

Tableau 3 : Taux de réponse suivant l'altération moléculaire et le traitement reçu

Les données de SSP et SG pour les patients avec mutation *BRAF* non-V600, *BRAF* V600, *MET* exon 14 et *HER2* en fonction du traitement reçu sont résumées dans le tableau 4. Les courbes de SSP et SG correspondantes sont présentées figures 1 et 2.

La survie globale médiane parmi les patients avec mutation *HER2* était meilleure en cas de chimio-immunothérapie qu'en cas d'immunothérapie seule (Tableau 4), mais il faut noter que seuls 4 patients avec mutation *HER2* ont reçu une immunothérapie seule. Il n'y avait pas d'autre différence statistiquement significative concernant les SSP et SG médianes entre immunothérapie seule ou immuno-chimiothérapie dans les différents sous-groupes (Tableau 4).

La SSP à 12 mois parmi les patients avec mutation *BRAF* V600 était meilleure en cas de chimio-immunothérapie qu'en cas d'immunothérapie seule (60 % *vs* 38 %,  $p=0,002$ ). La SG à 12 mois parmi les patients avec mutation *HER2* était meilleure en cas de chimio-immunothérapie qu'en cas d'immunothérapie seule (77 % *vs* 25 %,  $p<0,001$ ) ainsi que parmi les patients avec mutation *MET* (81 % *vs* 65 %,  $p=0,01$ ). Il n'y avait pas d'autre différence statistiquement significative concernant les SSP et SG à 12 mois entre immunothérapie seule ou immuno-chimiothérapie dans les différents sous-groupes.

A la date de dernière nouvelle (suivi médian de 11,9 mois), 120 patients avaient arrêté le traitement par immunothérapie, dont 69 % pour progression tumorale et 13 % pour toxicité. Quatre-vingt-trois patients avaient reçu un traitement de seconde ligne, dont 49 (59%) une thérapie ciblée. Au total, 62 patients (41 %) avaient reçu au minimum une ligne de traitement par thérapie ciblée.

	<i>BRAF</i> non V600 n=40	p	<i>BRAF</i> V600 n=31	p	<i>MET</i> n=45	p	<i>HER2</i> n=19	p
<b>SSP médiane</b>								
Chimio-immunothérapie	4,6 (3,2-NR)	0,2	24,7 (6,8-NR)	0,2	7,9 (4,3-NR)	0,3	5,0 (2,9-NR)	0,9
Immunothérapie seule	10,6 (3,4-NR)		8,4 (2,6-NR)		4,1 (1,9-NR)		1,5 (0,3-NR)	
<b>SSP à 12 mois</b>								
Chimio-immunothérapie	39% (23-64)	0,3	60% (40-91)	<0,01	21% (8-54)	0,9	27% (12-62)	0,7
Immunothérapie seule	47% (27-80)		38% (20-71)		20% (9-47)		25% (5-100)	
<b>SG médiane</b>								
Chimio-immunothérapie	12,9 (9,0-NR)	0,7	43,4 (NR-NR)	0,8	23,0 (15,4-NR)	0,3	NR (14,1-NR)	0,03
Immunothérapie seule	22,3 (7,2-NR)		35,2 (30-NR)		13,2 (9,6-NR)		5,4 (1,3-NR)	
<b>SG à 12 mois</b>								
Chimio-immunothérapie	54% (37-80)	0,9	80% (62-100)	0,12	81% (64-100)	0,01	77% (57-100)	<0,01
Immunothérapie seule	53% (33-86)		88% (73-100)		65% (48-88)		25% (5-100)	

Tableau 4 : Survie sans progression et survie globale suivant l'altération moléculaire et le traitement reçu

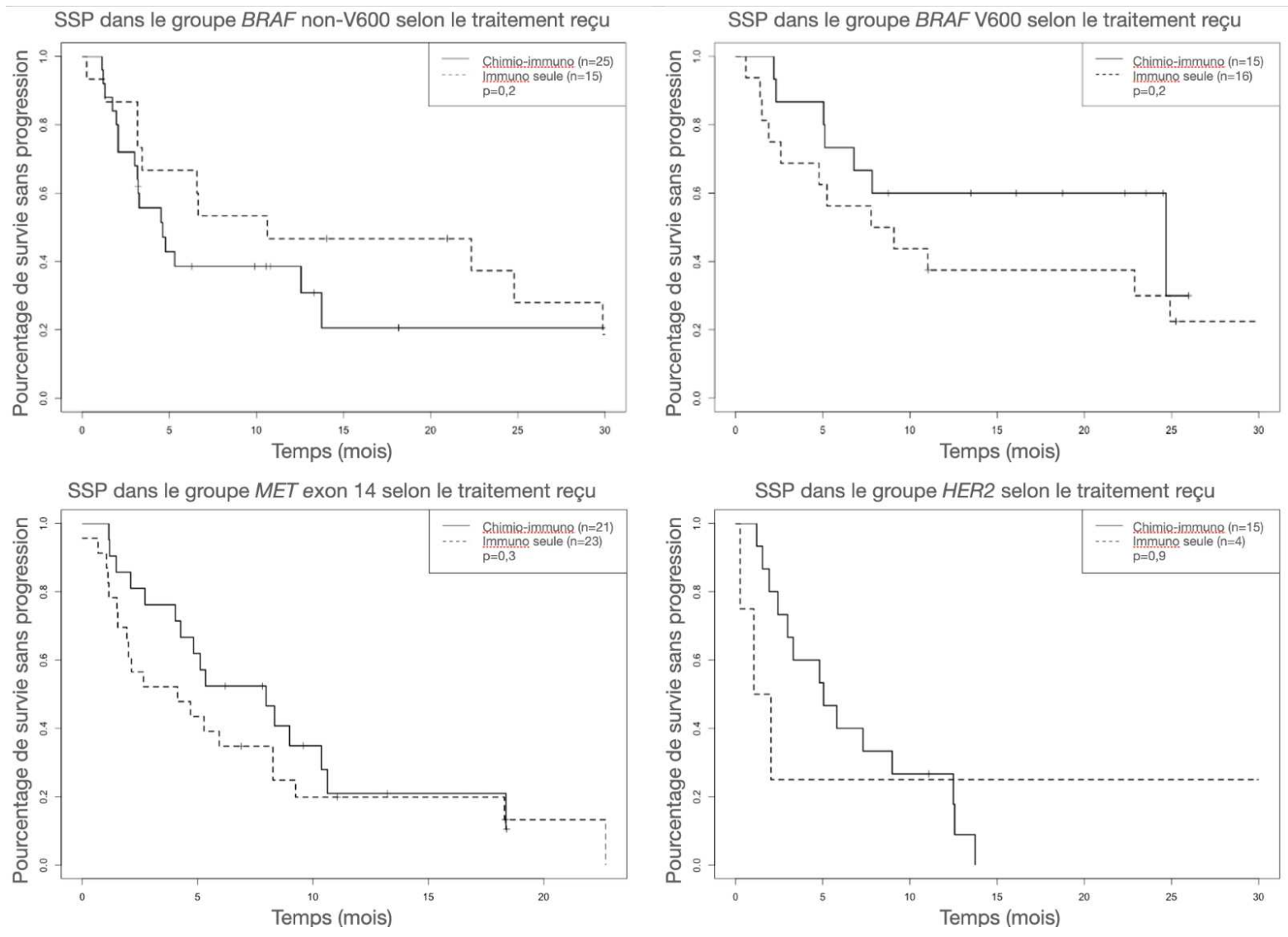


Figure 1 : Survie sans progression selon le traitement reçu parmi différents sous-groupes

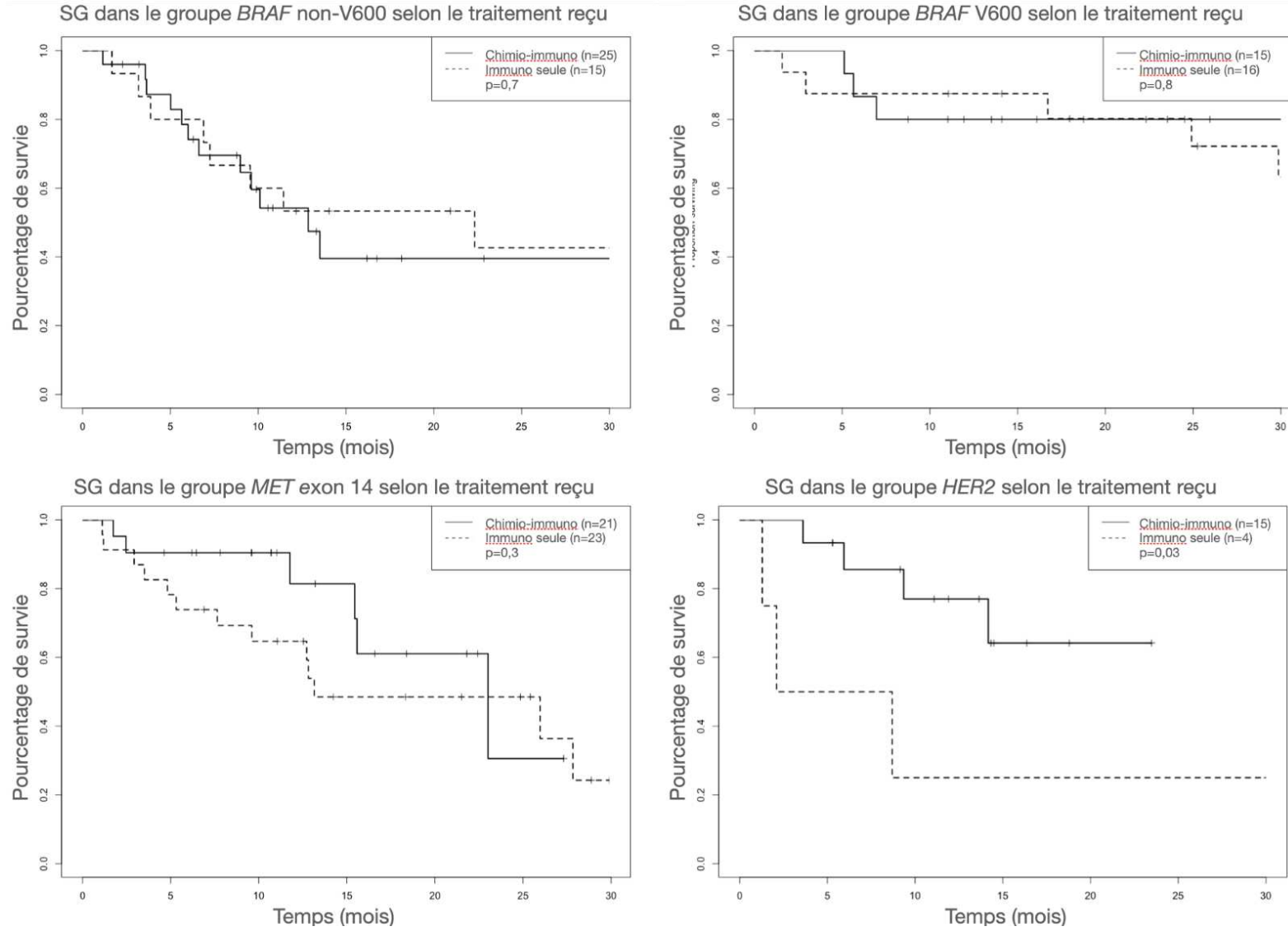


Figure 2 : Survie globale selon le traitement reçu parmi différents sous-groupes

### C. Toxicité

Parmi les 146 patients pour lesquels des données de tolérance étaient disponibles, 62 patients (42,5 % des cas) ont présenté une toxicité conduisant à l'arrêt ou la suspension du traitement, une hospitalisation ou un décès. Un effet indésirable de grade  $\geq 3$  était rapporté chez 25 patients (17,1 %) (Tableau 5). Les principaux types d'effets indésirables spécifiques rapportés étaient digestifs (15,1 %), asthénie (15,1 %), cutanés (8,9 %) puis rénaux et pulmonaires (7,5 % chacun).

	n=146	<i>BRAF</i> nonV600 n=40	<i>BRAF</i> V600 n=31	<i>HER2</i> n=19	<i>MET</i> n=45	<i>RET</i> n=12	<i>NTRK</i> n=6
<b>Toxicité</b>	n= 146	n=38	n=29	n=17	n=45	n=11	n=6
Oui	62 (42,5)	20 (52,6)	13 (44,8)	8 (47,1)	14 (31,1)	4 (36,4)	3 (50)
Non	84 (57,5)	18 (47,4)	16 (55,2)	9 (52,9)	31 (68,9)	7 (63,6)	3 (50)
<b>Grade 3 et plus</b>	25 (17,1)	10 (25)	5 (16,1)	2 (10,5)	4 (8,9)	4 (33,3)	
<b>EI type digestif</b>	22 (15,1)	n=9	n=4	n=2	n=4	n=2	n=1
Dont grade 3/4	5 (22,7)	1 (11,1)	1 (25)	1 (50)	1 (25)	1 (50)	
<b>EI type cytolysé</b>	7 (4,8)	n=0	n=2	n=2	n=2	n=0	n=1
Dont grade 3/4	3 (42,9)		1 (50)	1 (50)	1 (50)		
<b>EI type respiratoire</b>	11 (7,5)	n=4	n=4	n=0	n=2	n=1	n=0
Dont grade 3/4	2 (18,2)	1 (25)	1 (25)				
<b>EI type cutané</b>	13 (8,9)	n=4	n=1	n=1	n=6	n=0	n=1
Dont grade 3/4	1 (7,7)	1 (25)					
<b>EI type rénal</b>	11 (7,5)	n=4	n=3	n=2	n=0	n=2	n=0
Dont grade 3/4	2 (18,2)	1 (25)	1 (33,3)				
<b>EI type Thyroïde (hypo)</b>	2 (1,4)	n=1	n=1				
Dont grade 3/4	0						
<b>EI type Thyroïde (hyper)</b>	1 (0,7)	n=1					
Dont grade 3/4	0						
<b>EI type asthénie</b>	22 (15,1)	n=4	n=9	n=1	n=6	n=2	
Dont grade 3/4	0						
<b>EI type autre</b>	34 (23,3)	n=11	n=6	n=2	n=10	n=4	n=1
Dont grade 3/4	12 (35,3)	6 (54)	1 (16,7)		2 (20)	3 (75)	

Tableau 5 : Tolérance de la (chimio-)immunothérapie

#### IV. Discussion

Cette étude multicentrique française a permis de rassembler une large cohorte de patients porteurs d'altérations moléculaires rares (mutations *BRAF*, *MET* exon 14 ou *HER2*, translocations *RET* ou *NTRK*), peu représentés dans la littérature.

Les données d'efficacité (taux de réponse, SSP et SG) apparaissent meilleures dans notre étude que celles rapportées dans la littérature pour les patients avec ces altérations moléculaires<sup>40,47-55</sup>, mais les précédentes études comportaient une majorité de patients traités en deuxième ligne ou plus, tandis qu'aucun des patients de notre étude n'avait reçu de chimiothérapie antérieurement à l'immunothérapie, et seule une faible proportion (5 %) avait reçu une thérapie ciblée.

Il faut noter cependant que l'étude IMAD-3 comporte une population de patients « de vie réelle », non sélectionnée sur des critères aussi drastiques que ceux d'essais cliniques. En témoignent par exemple l'âge médian relativement élevé (66 ans), la présence de nombreuses comorbidités et la présence de 20 % de patients avec ECOG PS  $\geq 2$ .

Malgré cela, on note que les taux de réponse observés (45 % avec immunothérapie seule, 55 % avec chimio-immunothérapie) sont similaires à ceux rapportés dans les essais cliniques de phase 3 évaluant l'immunothérapie et la chimio-immunothérapie en première ligne (dans lesquels les patients n'étaient pas sélectionnés sur la présence des altérations moléculaires étudiées ici)<sup>8-9</sup>.

Dans notre étude, la survie globale était plus longue chez les patients avec mutation *BRAF* V600 qu'en cas de mutation *BRAF* non V600 (43 mois vs 13 mois). Ceci peut s'expliquer au moins en partie par l'utilisation de thérapies ciblées en seconde ligne chez 77,7% des mutations *BRAF* V600 (versus 6,25 % pour *BRAF* non V600). Néanmoins, la SSP des patients avec mutation *BRAF* V600 était également supérieure à celle observée en cas de mutation non-V600 (11 mois vs 5 mois), et ce, malgré une utilisation plus importante de la chimio-immunothérapie dans ce dernier groupe. Il semble donc que la mutation V600 confère une meilleure sensibilité à l'immunothérapie que les mutations *BRAF* non-V600. Chez les patients atteints de mélanome, la présence d'une mutation *BRAF* non-V600 est associée à un moins bon pronostic que la mutation *BRAF* V600, y compris en cas de traitement par immunothérapie<sup>56</sup>.

On retrouve également chez les patients avec mutation *BRAF* un taux de réponse plus élevé et une SSP plus longue que chez les patients avec mutation *MET* exon 14 ou *HER2*. Ceci est concordant avec les études précédentes<sup>34, 40, 47</sup>.

Parmi les patients avec mutation *MET* exon 14, on relève un âge médian plus élevé (74 ans), une large proportion de non-fumeurs (38 %) et la présence de 8 patients avec histologie autre qu'adénocarcinome (2 carcinomes épidermoïdes, 3 carcinomes adéno-squameux et 3 carcinomes sarcomatoïdes). Il y avait par contre une large majorité (76%) de patients avec PD-L1  $\geq$  50 %. Le taux de réponse (21/45, 47 %) et la SSP médiane (5,3 mois) étaient similaires à ceux observés dans le CBNPC sans mutation oncogénique.

Dans notre étude, il existait une variation des tendances épidémiologiques concernant les patients mutés *HER2* comparativement aux autres mutations : il y avait plus de femmes et plus de non fumeurs. Ce constat était également retrouvé dans de précédentes études <sup>40,47-48</sup>. Les patients avec mutation *HER2* avaient donc des critères de moins bonne réponse à l'immunothérapie : plus souvent non-fumeurs et avec une expression de PD-L1 faible voire le plus souvent absente. Cela peut expliquer en partie le taux de réponse plus faible et la SSP plus courte observée dans ce sous-groupe. La médiane de survie globale n'était cependant pas atteinte chez ces patients (IC 95 % : 9,3-NR), qui pour la majorité (86 %) avaient reçu ultérieurement une thérapie ciblée.

Concernant les patients avec translocation *RET*, la SSP était similaire à celles retrouvées dans la littérature <sup>34,40,47,54-55</sup>, avec un taux de réponse plus élevé. La SG était également plus longue, ce qui peut s'expliquer par le fait que les patients inclus dans notre étude ont eu un très large accès aux TKI anti-*RET*, qui présentent une excellente efficacité.

Les patients avec translocation *NTRK* sont très peu représentés dans la littérature. L'étude rétrospective de Dudnik *et al* <sup>50</sup> regroupait seulement 2 patients porteurs d'une translocation *NTRK* traités par immunothérapie, dont 1 avait présenté une réponse tumorale. Un cas clinique a également été rapporté, chez un patient ayant présenté une progression après deux cycles d'immunothérapie malgré un PD-L1 à 20-30 % et un TMB élevé <sup>57</sup>. Une revue de la littérature a recueilli les facteurs de réponse à l'immunothérapie chez ces patients : l'expression de PD-L1 était positive dans 23 % des cas, mais les données sur le TMB étaient imprécises <sup>58</sup>. Dans notre étude, ces patients avaient la SSP la plus longue malgré de faibles taux d'expression de PD-L1. Néanmoins la SSP a été calculée sur 6 patients uniquement et est donc difficilement interprétable.

Cette étude étant rétrospective, la fréquence des effets secondaires sont probablement sous-estimés, en particulier pour ceux de faible grade. On observait des effets indésirables de grade  $\geq$  3 chez 17,1 % des patients pour lesquels les données de toxicité avaient été renseignées, sans toxicité inhabituelle pour ce type de traitements.

Les principales limites de cette étude sont liées à son caractère rétrospectif et sans revue centralisée des évaluations tumorales. La précision de certaines données, notamment les taux de réponse et les SSP, est donc moins bonne. Il existe par ailleurs un biais de recrutement, certains centres ne disposant pas d'une base de données permettant d'identifier tous les patients remplissant les critères de sélection.

## V. Conclusion

Comparativement aux CBNPC non mutés, l'immunothérapie en 1ère ligne métastatique semble être aussi efficace chez les patients avec mutation *BRAF* V600 ou *MET* exon 14. Il n'y a donc pas lieu d'exclure ces patients des traitements par immunothérapie. De même, il semble important de comparer les nouvelles thérapeutiques en développement (TKI, anticorps, ...) au standard actuel qui doit inclure l'immunothérapie chez ces patients.

Les résultats du traitement par immunothérapie sont moins bons chez les patients avec mutation *BRAF* non-V600, qui pourraient cependant présenter un pronostic moins bon indépendamment du traitement reçu, ou *HER2*.

Les faibles effectifs des cohortes de patients avec translocation *RET* ou *NTRK* ne permettent pas de tirer de conclusion à l'heure actuelle, de nouvelles données seront nécessaires.

Ces résultats restent à confirmer par des études avec de plus larges effectifs, et idéalement prospectives.

## Références

1. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209- 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1988-2018 - Poumon. Santé publique France
3. Youlten, Danny R., Susanna M. Cramb, et Peter D. Baade. « The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical Distribution and Secular Trends ». *Journal of Thoracic Oncology* 3, n° 8 (août 2008): 819-31. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818020eb>.
4. Chen, Zhao, Christine M. Fillmore, Peter S. Hammerman, Carla F. Kim, et Kwok-Kin Wong. « Non-Small-Cell Lung Cancers: A Heterogeneous Set of Diseases ». *Nature Reviews. Cancer* 14, n° 8 (août 2014): 535-46. <https://doi.org/10.1038/nrc3775>.
5. Barlesi, Fabrice, Julien Mazieres, Jean-Philippe Merlio, Didier Debieuvre, Jean Mosser, Hervé Lena, L'Houcine Ouafik, 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 (London, England)* 387, n° 10026 (2 avril 2016): 1415-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0).
6. Dela Cruz, Charles S., Lynn T. Tanoue, et Richard A. Matthay. « Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention ». *Clinics in Chest Medicine* 32, n° 4 (décembre 2011): 605-44. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001>.
7. Herbst, Roy S., Paul Baas, Dong-Wan Kim, Enriqueta Felip, José L. Pérez-Gracia, Ji-Youn Han, Julian Molina, et al. « Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial ». *Lancet (London, England)* 387, n° 10027 (9 avril 2016): 1540-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
8. Gadgeel, Shirish, Delvys Rodríguez-Abreu, Giovanna Speranza, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Manuel Dómine, Rina Hui, et al. « Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38, n° 14 (10 mai 2020): 1505-17. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>.
9. Reck, Martin, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csósz, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, et al. « Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37, n° 7 (1 mars 2019): 537-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
10. Borghaei, Hossein, Luis Paz-Ares, Leora Horn, David R. Spigel, Martin Steins, Neal E. Ready, Laura Q. Chow, et al. « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 373, n° 17 (22 octobre 2015): 1627-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
11. Benjamin, David J., Alyson Haslam, Jenny Gill, et Vinay Prasad. « Targeted Therapy in Lung Cancer: Are We Closing the Gap in Years of Life Lost? » *Cancer Medicine*, 22 mars 2022. <https://doi.org/10.1002/cam4.4703>.
12. Soria, Jean-Charles, Yuichiro Ohe, Johan Vansteenkiste, Thanyanan Reungwetwattana, Busyamas Chewaskulyong, Ki Hyeong Lee, Arunee Dechaphunkul, et al. « Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 378, n° 2 (11 janvier 2018): 113-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
13. Mok, T., D. R. Camidge, S. M. Gadgeel, R. Rosell, R. Dziadziuszko, D.-W. Kim, M. Pérol, et al. « Updated Overall Survival and Final Progression-Free Survival Data for Patients with Treatment-Naïve Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the ALEX Study ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 31, n° 8 (août 2020): 1056-64. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.
14. Shaw, A. T., G. J. Riely, Y.-J. Bang, D.-W. Kim, D. R. Camidge, B. J. Solomon, M. Varela-Garcia, et al. « Crizotinib in ROS1-Rearranged Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Updated Results, Including Overall Survival, from PROFILE 1001 ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 30, n° 7 (1 juillet 2019): 1121-26. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>.

15. Couraud S, Toffart A-C, Ranchon F, Merle P, Souquet P-J et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2022. ARISTOT 2022
16. Tsao, Anne S., Giorgio V. Scagliotti, Paul A. Bunn, David P. Carbone, Graham W. Warren, Chunxue Bai, Harry J. de Koning, et al. « Scientific Advances in Lung Cancer 2015 ». *Journal of Thoracic Oncology* 11, n° 5 (mai 2016): 613-38. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.012>.
17. Reck, Martin, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csőszi, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, et al. « Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer ». *New England Journal of Medicine* 375, n° 19 (10 novembre 2016): 1823-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
18. Gandhi, Leena, Delvys Rodríguez-Abreu, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Flávia De Angelis, Manuel Domine, et al. « Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 378, n° 22 (31 mai 2018): 2078-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
19. Paz-Ares, Luis, Alexander Luft, David Vicente, Ali Tafreshi, Mahmut Gümüş, Julien Mazières, Barbara Hermes, et al. « Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer ». *New England Journal of Medicine* 379, n° 21 (22 novembre 2018): 2040-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>.
20. Rizvi, Hira, Francisco Sanchez-Vega, Konnor La, Walid Chatila, Philip Jonsson, Darragh Halpenny, Andrew Plodkowski, et al. « Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36, n° 7 (1 mars 2018): 633-41. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3384>.
21. Garon, Edward B., Naiyer A. Rizvi, Rina Hui, Natasha Leighl, Ani S. Balmanoukian, Joseph Paul Eder, Amita Patnaik, et al. « Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 372, n° 21 (21 mai 2015): 2018-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>.
22. Rizvi, Naiyer A., Matthew D. Hellmann, Alexandra Snyder, Pia Kvistborg, Vladimir Makarov, Jonathan J. Havel, William Lee, et al. « Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer ». *Science (New York, N.Y.)* 348, n° 6230 (3 avril 2015): 124-28. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1348>.
23. Imyanitov, Evgeny N., Aglaya G. Iyevleva, et Evgeny V. Levchenko. « Molecular Testing and Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 157 (1 janvier 2021): 103194. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103194>.
24. Dong, Jingsi, Bingjie Li, Dan Lin, Qinghua Zhou, et Depei Huang. « Advances in Targeted Therapy and Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer Based on Accurate Molecular Typing ». *Frontiers in Pharmacology* 10 (12 mars 2019): 230. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00230>.
25. Govindan, Ramaswamy, Li Ding, Malachi Griffith, Janakiraman Subramanian, Nathan D. Dees, Krishna L. Kanchi, Christopher A. Maher, et al. « Genomic Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer in Smokers and Never-Smokers ». *Cell* 150, n° 6 (14 septembre 2012): 1121-34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.08.024>.
26. Skoulidis, Ferdinandos, Michael E. Goldberg, Danielle M. Greenawalt, Matthew D. Hellmann, Mark M. Awad, Justin F. Gainor, Alexa B. Schrock, et al. « STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma ». *Cancer Discovery* 8, n° 7 (juillet 2018): 822-35. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099>.
27. Skoulidis, Ferdinandos, Lauren A. Byers, Lixia Diao, Vassiliki A. Papadimitrakopoulou, Pan Tong, Julie Izzo, Carmen Behrens, et al. « Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS - mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities ». *Cancer discovery* 5, n° 8 (août 2015): 860-77. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1236>.
28. Koyama, Shohei, Esra A. Akbay, Yvonne Y. Li, Amir R. Aref, Ferdinandos Skoulidis, Grit S. Herter-Sprie, Kevin A. Buczkowski, et al. « STK11/LKB1 Deficiency Promotes Neutrophil Recruitment and Proinflammatory Cytokine Production to Suppress T-Cell Activity in the Lung Tumor Microenvironment ». *Cancer Research* 76, n° 5 (1 mars 2016): 999-1008. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1439>.

29. Wang, H., J. Agulnik, G. Kasymjanova, P. O. Fiset, S. Camilleri-Broet, M. Redpath, V. Cohen, et al. « The Metastatic Site Does Not Influence PD-L1 Expression in Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma ». *Lung Cancer* 132 (1 juin 2019): 36-38. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.009>.
30. Ambrosini-Spaltro, Andrea, Alessandra Dubini, Federica Pieri, Claudia Ravaglia, Angelo Delmonte, et Venerino Poletti. « PD-L1 Expression in NSCLC: Role of Cell Blocks and Concordance between Samples ». *Diagnostic Cytopathology* 49, n° 2 (2021): 303-10. <https://doi.org/10.1002/dc.24646>.
31. McLaughlin, Joseph et al. "Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer." *JAMA oncology* vol. 2,1 (2016): 46-54. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3638
32. Deborah Blythe Doroshow;Sheena Bhalla;Mary Beth Beasley;Lynette M. Sholl;Keith M. Kerr;Sacha Gnjatic;Ignacio I. Wistuba;David L. Rimm;Ming Sound Tsao;Fred R. Hirsch; (2021). *PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors* . *Nature Reviews Clinical Oncology*, (), -. doi:10.1038/s41571-021-00473-5
33. « Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ». *European Society for Medical Oncology*, 2020, 71. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-sm-all-cell-lung-cancer> Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237
34. Dantoing, Edouard, Nicolas Piton, Mathieu Salaün, Luc Thiberville, et Florian Guisier. « Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations ». *International Journal of Molecular Sciences* 22, n° 12 (11 juin 2021): 6288. <https://doi.org/10.3390/ijms22126288>.
35. Soo, Ross A., Sun Min Lim, Nicholas L. Syn, Rebecca Teng, Richie Soong, Tony S. K. Mok, et Byoung Chul Cho. « Immune Checkpoint Inhibitors in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Current Controversies and Future Directions ». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 115 (janvier 2018): 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.009>.
36. Dong, Zhong-Yi, Jia-Tao Zhang, Si-Yang Liu, Jian Su, Chao Zhang, Zhi Xie, Qing Zhou, et al. « EGFR Mutation Correlates with Uninflamed Phenotype and Weak Immunogenicity, Causing Impaired Response to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer ». *Oncoimmunology* 6, n° 11 (2017): e1356145. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1356145>.
37. Negrao, Marcelo V., Ferdinandos Skoulidis, Meagan Montesion, Katja Schulze, Ilze Bara, Vincent Shen, Hao Xu, et al. « Oncogene-Specific Differences in Tumor Mutational Burden, PD-L1 Expression, and Outcomes from Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer ». *Journal for Immunotherapy of Cancer* 9, n° 8 (août 2021): e002891. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002891>.
38. Azuma, K., K. Ota, A. Kawahara, S. Hattori, E. Iwama, T. Harada, K. Matsumoto, et al. « Association of PD-L1 Overexpression with Activating EGFR Mutations in Surgically Resected Nonsmall-Cell Lung Cancer ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 25, n° 10 (octobre 2014): 1935-40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu242>.
39. Bylicki, Olivier, Nicolas Paleiron, Jacques Margery, Florian Guisier, Alain Vergnenegre, Gilles Robinet, Jean-Bernard Auliac, Radj Gervais, et Christos Chouaid. « Targeting the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint in EGFR-Mutated or ALK-Translocated Non-Small-Cell Lung Cancer ». *Targeted Oncology* 12, n° 5 (octobre 2017): 563-69. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0510-9>.
40. Mazieres, J., A. Drilon, A. Lusque, L. Mhanna, A. B. Cortot, L. Mezquita, A. A. Thai, et al. « Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Lung Cancer and Oncogenic Driver Alterations: Results from the IMMUNOTARGET Registry ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 30, n° 8 (1 août 2019): 1321-28. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>.
41. Gainor, Justin F., Alice T. Shaw, Lecia V. Sequist, Xiujun Fu, Christopher G. Azzoli, Zofia Piotrowska, Tiffany G. Huynh, et al. « EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 22, n° 18 (15 septembre 2016): 4585-93. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101>.
42. Lisberg, A., A. Cummings, J. W. Goldman, K. Bornazyan, N. Reese, T. Wang, P. Coluzzi, et al. « A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients With Advanced NSCLC ». *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 13, n° 8 (août 2018): 1138-45. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.035>.

43. Socinski, Mark A., Robert M. Jotte, Federico Cappuzzo, Francisco Orlandi, Daniil Stroyakovskiy, Naoyuki Nogami, Delvys Rodríguez-Abreu, et al. « Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC ». *The New England Journal of Medicine* 378, n° 24 (14 juin 2018): 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
44. Reck, Martin, Tony S. K. Mok, Makoto Nishio, Robert M. Jotte, Federico Cappuzzo, Francisco Orlandi, Daniil Stroyakovskiy, et al. « Atezolizumab plus Bevacizumab and Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower150): Key Subgroup Analyses of Patients with EGFR Mutations or Baseline Liver Metastases in a Randomised, Open-Label Phase 3 Trial ». *The Lancet Respiratory Medicine* 7, n° 5 (1 mai 2019): 387-401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0).
45. Bylicki, Olivier, Florian Guisier, Isabelle Monnet, H el ene Doubre, Radj Gervais, Henri Janicot, Maurice Perol, et al. « Efficacy and Safety of Programmed Cell-Death-Protein-1 and Its Ligand Inhibitors in Pretreated Patients with Epidermal Growth-Factor Receptor-Mutated or Anaplastic Lymphoma Kinase-Translocated Lung Adenocarcinoma ». *Medicine* 99, n° 3 (janvier 2020): e18726. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018726>.
46. Seegobin, Karan, Umair Majeed, Nathaniel Wiest, Rami Manochakian, Yanyan Lou, et Yujie Zhao. « Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer With Actionable Mutations Other Than EGFR ». *Frontiers in Oncology* 11 (2021): 750657. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.750657>.
47. Guisier, Florian, Catherine Dubos-Arvis, Florent Vi nas, Helene Doubre, Charles Ricordel, Stanislas Ropert, Henri Janicot, et al. « Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With *BRAF*, *HER2*, or *MET* Mutations or *RET* Translocation: GFPC 01-2018 ». *Journal of Thoracic Oncology* 15, n° 4 (1 avril 2020): 628-36. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.129>.
48. Lau, Sally C. M., Aline Fusco Fares, Lisa W. Le, Kate M. Mackay, Spencer Soberano, Sze Wah Chan, Elliot Smith, et al. « Subtypes of *EGFR*- and *HER2*-Mutant Metastatic NSCLC Influence Response to Immune Checkpoint Inhibitors ». *Clinical Lung Cancer* 22, n° 4 (1 juillet 2021): 253-59. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.12.015>.
49. Dudnik, Elizabeth, Nir Peled, Hovav Nechushtan, Mira Wollner, Amir Onn, Abed Agbarya, Mor Moskovitz, et al. « *BRAF* Mutant Lung Cancer: Programmed Death Ligand 1 Expression, Tumor Mutational Burden, Microsatellite Instability Status, and Response to Immune Check-Point Inhibitors ». *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 13, no 8 (août 2018): 1128-37. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.024>
50. Dudnik, Elizabeth, Elias Bshara, Ahuva Grubstein, Ludmila Fridel, Tzippy Shochat, Laila C. Roisman, Maya Ilouze, et al. « Rare Targetable Drivers (RTDs) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Outcomes with Immune Check-Point Inhibitors (ICPi) ». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 124 (octobre 2018): 117-24. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.044>
51. Sabari, J K, G C Leonardi, C A Shu, R Umeton, J Montecalvo, A Ni, R Chen, et al. « PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with *MET* exon 14 altered lung cancers ». *Annals of Oncology* 29, no 10 (octobre 2018): 2085-91. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy334>
52. Mayenga, Marie, Jean-Baptiste Assi e, Isabelle Monnet, Marie-Ange Massiani, Laure Tabeze, Sylvie Friard, S everine Fraboulet, et al. « Durable Responses to Immunotherapy of Non-Small Cell Lung Cancers Harboring *MET* Exon-14-Skipping Mutation: A Series of 6 Cases ». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 150 (d ecembre 2020): 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.09.008>
53. Lai, Wei-Chu Victoria, Daniel L. Feldman, Darren J. Buonocore, Edyta B. Brzostowski, Hira Rizvi, Andrew J. Plodkowski, Ai Ni, et al. « PD-L1 expression, tumor mutation burden and response to immune checkpoint blockade in patients with *HER2*-mutant lung cancers. » *Journal of Clinical Oncology* 36, no 15\_suppl (20 mai 2018): 9060-9060. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9060](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9060)
54. Lee, Jiyun, Bo Mi Ku, Joon Ho Shim, Yoon La Choi, Jong-Mu Sun, Se-Hoon Lee, Jin Seok Ahn, Keunchil Park, et Myung-Ju Ahn. « Characteristics and outcomes of *RET*-rearranged Korean non-small cell lung cancer patients in real-world practice ». *Japanese Journal of Clinical Oncology* 50, no 5 (5 mai 2020): 594-601. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa019>
55. Offin, Michael, Robin Guo, Stephanie L. Wu, Joshua Sabari, Josiah D. Land, Ai Ni, Joseph Montecalvo, et al. « Immunophenotype and Response to Immunotherapy of *RET*-Rearranged Lung Cancers ». *JCO Precision Oncology* 3 (16 mai 2019): PO.18.00386. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00386>.

56. Nikanjam, Mina, Jose Tinajero, Donald A. Barkauskas, et Razelle Kurzrock. « *BRAF* V600E/V600K Mutations versus Nonstandard Alterations: Prognostic Implications and Therapeutic Outcomes ». *Molecular Cancer Therapeutics* 20, n° 6 (juin 2021): 1072-79. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0861>.
57. Zhang, Lei, Huanhuan Liu, Ye Tian, Huina Wang, et Xueying Yang. « A novel *NCOR2-NTRK1* fusion detected in a patient of lung adenocarcinoma and response to larotrectinib: a case report ». *BMC Pulmonary Medicine* 21, n° 1 (17 avril 2021): 125. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01490-x>.
58. Liu, Fangfang, Yuxuan Wei, Huan Zhang, Jizong Jiang, Peng Zhang, et Qian Chu. « *NTRK* Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance ». *Frontiers in Oncology* 12 (17 mars 2022): 864666. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.864666>.

## Résumé

### **Introduction**

La prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) a été profondément modifiée par le développement des immunothérapies et des thérapies ciblées. Dans les études évaluant l'immunothérapie, peu d'informations sont disponibles sur la présence d'une addiction oncogénique, en dehors des mutations EGFR et des translocations ALK/ROS1. D'autres altérations moléculaires (mutations *BRAF*, *HER2* ou *MET* exon 14 ou translocations *RET* ou *NTRK*) sont susceptibles de modifier l'efficacité de l'immunothérapie.

### **Méthodes**

IMAD-3 est une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique incluant les patients atteints de CBNPC avec mutation *BRAF*, *HER2* ou *MET* exon 14 ou translocation *RET* ou *NTRK* et ayant reçu un traitement par immunothérapie seule ou en association à la chimiothérapie, en première ligne métastatique. L'efficacité était évaluée par le taux de réponse, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

### **Résultats**

153 patients ont été inclus dans 18 centres : 71 avec mutation *BRAF* (non-V600 : 40, V600 : 31), 45 *MET* exon 14, 19 *HER2*, 12 avec translocation *RET*, 6 *NTRK*. Il s'agissait de 60 % d'hommes, 26 % de non-fumeurs et 88 % d'adénocarcinomes. L'expression de PD-L1 était  $\geq 1$  % chez 75 % et  $\geq 50$  % chez 57 %. Le traitement était une chimio-immunothérapie pour 58 %, mono-immunothérapie pour 42%. Les taux de réponse et les durées médianes de SSP et de SG sont présentés dans le tableau joint. Le taux de contrôle de la maladie était supérieur en cas de chimio-immunothérapie (79,8 % vs 64,1 %,  $p = 0,03$ ). La toxicité était marquée par 17,1 % d'effets indésirables de grade  $\geq 3$ .

### **Conclusion**

Dans cette étude rétrospective de vie réelle, le taux de réponse à l'immunothérapie en 1ère ligne métastatique en cas de mutation *BRAF* ou *MET* exon 14 est similaire à celui de 45 % rapporté dans l'étude KEYNOTE 024. La survie globale est également similaire, sauf pour le groupe avec mutation *BRAF* non-V600 chez qui elle est inférieure.

	<i>BRAF</i> non V600 n = 40	<i>BRAF</i> V600 n = 31	<i>MET</i> Exon 14 n = 45	<i>HER2</i> n = 19	<i>RET</i> n = 12	<i>NTRK</i> n = 6
<b>Taux de réponse</b>						
. chimio-immunothérapie	13/25 (52%)	10/15 (67%)	12/22 (55%)	7/15 (47%)	5/9 (56%)	2/3 (67%)
. immunothérapie	11/15 (73%)	6/16 (37,5%)	9/23 (39 %)	1/4 (25%)	2/3 (67%)	0/3 (0%)
<b>Survie sans progression</b>	5,3 (3,2-13,7)	11 (5,1-24,9)	5,3 (2,7-8,3)	4,8 (1,9-9)	4,5 (1,6-22,9)	20,1 (2,3-NR)
<b>Survie globale</b>	12,9 (9-NR)	42,8 (29,9-43,4)	26 (15,4-NR)	NR (9,3-NR)	46,5 (10,7-46,5)	27,2 (0,5-27,2)

**Mots clés :** CBNPC, immunothérapie, *MET* exon 14, *BRAF*, *HER2*, *NTRK*, *RET*.