



Analyse du statut HER2 et corrélation clinico-pathologique dans les adénocarcinomes pulmonaires : étude LASHES

Anne Mouraire

► To cite this version:

Anne Mouraire. Analyse du statut HER2 et corrélation clinico-pathologique dans les adénocarcinomes pulmonaires : étude LASHES. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04434112

HAL Id: dumas-04434112

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04434112>

Submitted on 2 Feb 2024

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

MOURAIRE, Anne

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2023

**ANALYSE DU STATUT HER2 ET CORRÉLATION CLINICO-PATHOLOGIQUE
DANS LES ADÉNOCARCINOMES PULMONAIRES
ÉTUDE LASHES**

Directrice de thèse :

Madame KOSSAÏ Myriam, Docteure, Département d'anatomie et de cytologie pathologiques,
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Présidente du jury :

Madame PENAULT-LLORCA Frédérique, Professeure, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand, Département d'anatomie et de cytologie pathologiques,
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur FILAIRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de
Clermont-Ferrand, Département de chirurgie thoracique, Centre Jean Perrin, Clermont-
Ferrand

Monsieur GALVAING Géraud, Docteur, Département de chirurgie thoracique, Centre Jean
Perrin, Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

MOURAIRE, Anne

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2023

**ANALYSE DU STATUT HER2 ET CORRÉLATION CLINICO-PATHOLOGIQUE
DANS LES ADÉNOCARCINOMES PULMONAIRES
ÉTUDE LASHES**

Directrice de thèse :

Madame KOSSAÏ Myriam, Docteure, Département d'anatomie et de cytologie pathologiques,
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Présidente du jury :

Madame PENAULT-LLORCA Frédérique, Professeure, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand, Département d'anatomie et de cytologie pathologiques,
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur FILAIRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de
Clermont-Ferrand, Département de chirurgie thoracique, Centre Jean Perrin, Clermont-
Ferrand

Monsieur GALVAING Géraud, Docteur, Département de chirurgie thoracique, Centre Jean
Perrin, Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mlle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mlle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mlle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mlle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

M. LIBERT Frédéric
Mlle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mlle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë

M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. BUISSON Anthony
M. COLL Guillaume
Mme SARRET Catherine

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Gastroentérologie
Neurochirurgie
Pédiatrie

M. MASDASY Salwan
Mme NOURRISSON Céline

Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques
Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte
Mme VAURS-BARRIERE Catherine
M. BAILLY Jean-Luc
Mle AUBEL Corinne
M. BLANCHON Loïc
Mle GUILLET Christelle
M. BIDEY Yannick
M. MARCHAND Fabien
M. DALMASSO Guillaume
M. SOLER Cédric
M. GIRAUDET Fabrice
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène
Mme LAPORTE Catherine
M. LOLIGNIER Stéphane
Mme MARTEIL Gaëlle
M. PINEL Alexandre

Biophysique et Traitement de l'Image
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie Virologie
Oncologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Nutrition Humaine
Oncogénétique
Pharmacologie Médicale
Bactériologie
Biochimie Biologie Moléculaire
Biophysique et Traitement de l'Image
Médecine Générale
Médecine Générale
Neurosciences – Neuropharmacologie
Biologie de la Reproduction
Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles
M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

À LA PRÉSIDENTE DU JURY

Madame la Professeure Frédérique PENAULT-LLORCA

Responsable universitaire du département d'anatomie et de cytologie pathologique,
Directrice générale du Centre Jean Perrin

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de m'avoir proposée ce sujet de thèse. Merci de m'avoir accompagnée depuis le début de mes études médicales et de m'avoir permis de découvrir cette spécialité. Soyez certaine de ma reconnaissance et de mon estime.

À LA DIRECTRICE DE THÈSE

Madame la Docteure Myriam KOSSAÏ

Département d'anatomie et de cytologie pathologique, Centre Jean Perrin

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Ton optimisme, ta disponibilité et ton soutien sans faille m'ont grandement aidée dans sa réalisation. Merci également pour ta bienveillance et ton enseignement tout au long de mon internat. J'ai apprécié travailler avec toi et je serais honorée de continuer à tes côtés par la suite.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Marc FILAIRE

Département de chirurgie thoracique, Centre Jean Perrin

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de partager votre expertise dans ce domaine. Veuillez recevoir l'expression de toute ma gratitude.

Monsieur le Docteur Géraud GALVAING

Département de chirurgie thoracique, Centre Jean Perrin

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous suis reconnaissante d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

Merci à **mes parents**, qui m'ont toujours soutenu et ont tout donné pour m'aider à parvenir jusqu'ici. Je vous aime.

À **mes frères et sœurs**, qui m'ont offert mon premier (et dernier) stéthoscope. Je vous aime aussi, malgré cette erreur de parcours.

Merci à **Joris**, qui égaye mon quotidien et ne cesse jamais de me faire rire.

Merci à **Anna, Camille, Manon et Roxane**, les zouz de ma vie. À **Matthieu et Morand**, mes soleils blaisiens. À **Nicolas**, de MSN à l'externat. **Aux survivants clermontois**. Aux soirées d'été au bombshell et au baraka. Ces souvenirs me sont chers.

À **Coralie, Joséphine, Margaux, Raphaëlle et Suzanne**. Merci pour tout le soutien que vous avez pu m'apporter. La PACES et l'externat étaient plus doux à vos côtés.

À **Nathalie**, ma plus belle rencontre en anapath. Tu as pris très à cœur la notion d'accompagnement des plus jeunes lors de ta prise de poste à l'internat et je t'en remercie.

Aux bonnards. Sans vous, l'internat n'aurait pas été aussi riche, en fêtes comme en rires.

Merci à **mes co-internes**. À **Victoria et Alan** pour les pauses Fortnite et les nombreux top 1 durant ce travail, aidant néanmoins à sa rédaction. À **Ahlem**, pour son sourire et sa bonne humeur à toute épreuve. À **Camille et Myriam L**, qui m'ont beaucoup appris.

Au service d'anatomie et cytologie pathologiques du Centre Jean Perrin. Merci à **Marie, Océane, Laurie, Charlotte, Céline, Jérôme, Pauline, David, Émeline, Isabelle et Lucie**, sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé.

Aux services d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU Estaing et Gabriel Montpied. À **Yass la menace, Clemclem, Lulu, Princesse Saïda, Laurine, Laurie, Kelly et Jérémy**, avec qui j'ai passé de très bons moments pleins de rigueur et d'assiduité en macro.

Aux médecins du laboratoire Sipath, qui m'ont aidé à m'affirmer comme pathologiste lors de rudes mois d'hiver.

TABLE DES MATIÈRES

1. LISTE DES TABLEAUX, FIGURES ET ANNEXES.....	13
2. LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	15
3. INTRODUCTION DU SUJET.....	17
3.1 Généralités sur l'adénocarcinome pulmonaire	17
3.1.1 Épidémiologie.....	17
3.1.2 Facteurs de risque.....	18
3.2 Anatomie et diagnostic histologique de l'adénocarcinome pulmonaire.....	18
3.2.1 Anatomie.....	18
3.2.2 Histologie	20
3.2.3 Immunohistochimie.....	27
3.3 Profil mutationnel de l'adénocarcinome pulmonaire et cibles thérapeutiques.....	29
3.3.1 Généralités.....	29
3.3.2 Épidémiologie moléculaire	30
3.3.3 Cibles thérapeutiques actuelles.....	31
3.4 Immunothérapie et score TPS.....	33
3.5 Stadification et classification TNM.....	35
3.6 Le statut HER2.....	37
3.6.1 Généralités sur le gène <i>ERBB-2</i>	37
3.6.2 Définition du statut HER2 dans les tumeurs.....	37
3.6.3 Altérations du gène <i>ERBB-2</i> et thérapies ciblées.....	42
3.6.4 Le statut HER2 dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules.....	43
3.7 Objectifs de ce travail.....	46
4. ARTICLE.....	47
4.1 Abstract.....	48
4.2 Introduction.....	49
4.3 Material and methods.....	50
4.4 Results.....	52
4.5 Discussion.....	63
4.6 Conclusion.....	67
5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	69
6. ANNEXES.....	80

1. LISTE DES TABLEAUX, FIGURES ET ANNEXES

Tableaux :

Tableau I. Système de grading selon la différenciation des AP proposé par l'IASLC en 2020 [21].....	22
Tableau II. Synthèse des essais cliniques de phase II portant sur l'efficacité des AC monoclonaux, TKI et ADC ciblant HER2 dans les CPNPC ERBB-2-mutés [103].....	44
Table III. Clinical characteristics of the patients from the cohort.....	53
Table IV. Pathological characteristics of the tumors from the cohort.....	56
Table V. Immunohistochemical findings for PD-L1 and HER2 expression in the cohort.....	58
Table VI. Molecular findings for ERBB-2 and other oncogenic mutations in the cohort.....	59
Table VII. Contingency table for the variable positive PD-L1 expression (PD-L1 $\geq$ 1%) and HER2 category.....	63

Figures :

Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France selon l'année (1990-2018) [1]	17
Figure 2. Anatomie du poumon [2].....	19
Figure 3. Anatomie d'une alvéole pulmonaire [10].....	19
Figure 4. Adénocarcinome pulmonaire d'architecture acineuse situé autour d'une bronche, coloration HPS x30.....	20
Figure 5. Proportion des types histologiques dans le carcinome pulmonaire [12].....	20
Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence dans la cohorte issue de l'étude Moreira et al. établie à partir d'AP classés selon le système de grading de l'IASLC [21].....	23
Figure 7. Architecture lépidique, coloration HPS x100.....	24
Figure 8. Architecture acineuse, coloration HPS x70.....	25
Figure 9. A : Architecture papillaire, coloration HPS x10, B : architecture micro-papillaire, coloration HPS x20.....	25
Figure 10. Architecture solide, coloration HPS x50.....	26
Figure 11. Dissémination aérienne (STAS), coloration HPS x45.....	27
Figure 12. Expression nucléaire de l'anticorps anti-TTF1 dans un adénocarcinome pulmonaire, immunohistochimie x200 [31].....	28

Figure 13. Proportion des mutations oncogéniques dans l'adénocarcinome pulmonaire [12].....	31
Figure 14. Schématisation d'un immunomarquage anti-PD-L1 sur CT et formule du score TPS [76].....	35
Figure 15. Algorithme du traitement des CPNPC selon le stade [77].....	36
Figure 16. Algorithme d'évaluation de l'expression de la protéine HER2 en IHC dans un adénocarcinome mammaire invasif [90].....	40
Figure 17. Algorithme d'évaluation de l'amplification du gène ERBB-2 en FISH dans un adénocarcinome mammaire invasif, selon les recommandations ASCO et CAP 2018 [97].....	41
Figure 18. Distribution of age at diagnosis among 206 patients.....	54
Figure 19. Stage at diagnosis distribution within the cohort.....	54
Figure 20. Distribution of predominant architecture pattern within the cohort.....	55
Figure 21. PD-L1 expression in LAD. A: acinar LAD and B: solid LAD showing PD-L1 expression in 80-100% TC.....	57
Figure 22. HER2 expression in LAD. A: no expression of HER2 in TC, B: HER2 expression showing with weak and incomplete membranous staining and C: HER2 expression showing moderate and sometimes complete membranous staining.....	57
Figure 23. Overall and progression-free survival Kaplan-Meier curves by HER2 category.....	60
Figure 24. Boxplot of quantitative clinical variables compared with HER2 category and associated p-values.....	61
Figure 25. A : Distribution of TP53 mutation, B : Distribution of PD-L1 positive expression ($\geq 1\%$) within the three HER2 category groups.....	62

Annexes :

Annexe I. Classification TNM des carcinomes pulmonaires non à petites cellules, 8 ^{ème} édition 2017 d'après UICC / AJCC.....	81
Annexe II. Stade selon la classification TNM (8 ^{ème} édition 2017).....	82
Annexe III. Recommandations GEFPICS 2021 pour l'évaluation du statut HER2 en immunohistochimie dans les cancers infiltrants du sein [89].....	83
Annexe IV. Panel NGS (ADN) customisé du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Jean Perrin.....	84
Annexe V. Extrait des tableaux de contingence issus de l'étude LASHES.....	85

2. LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC anticorps

ADC *antibody-drug conjugates* anticorps drogue-conjugués

ADN acide désoxyribonucléique

AIS adénocarcinome in situ

AJCC *American Joint Committee on Cancer* – Comité Américain Contre le Cancer

AP adénocarcinome pulmonaire

ARN acide ribonucléique

ASCO *American Society of Clinical Oncology* – Société Américaine d’Oncologie Clinique

ATS *American Thoracic Society* - Société Thoracique Américaine

CISH hybridation in situ chromogénique

CAP *College of American Pathologists* - Collège des Pathologistes Américains

CNV *Copy Number Variation* – variation du nombre de copies

CP cancer du poumon

CPNPC carcinome bronchique non à petites cellules

CT cellules tumorales

EGFR *Epithelial Growth Factor Receptor* - récepteur du facteur de croissance épidermique

EMA Agence européenne des médicaments

ERS *European Respiratory Society* - Société Européenne de Pneumologie

FDA *Food and Drug Administration*

FISH *Fluorescent In Situ Hybridization* - hybridation *in situ* en fluorescence

GEFPICS Groupe d’Étude des Facteurs Pronostiques Immunohistochimiques dans le Cancer du Sein

GEJ gastroesophageal junction – jonction gastro-oesophagienne

HAA hyperplasie adénomateuse atypique

HES hématoxyline éosine safran

HER2 ou ErBb-2 *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

HG haut grade

HLA human leukocyte antigen

HPS hématoxyline phloxine safran

HR hormone receptor – récepteur aux hormones

ICI *immune checkpoint inhibitors* - inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

IASLC *International Association for the Study of Lung Cancer* - Association Internationale pour l'Étude des Cancers du Poumon

IHC immunohistochimie

KD kilo-Dalton

LAD *lung adenocarcinoma*

MIA adénocarcinome avec invasion minime

N/A *not applicable* - non applicable

NGS *Next-Generation Sequencing* – séquençage à haut débit

NSCLC *non-small cell lung cancer*

OMS Organisation mondiale de la Santé

OS *overall survival* survie globale

PFS *progression-free survival* survie sans progression

PD-1 *Programmed Cell Death Protein 1*

PD-L1 *Programmed-Death Ligand 1* - ligand de mort cellulaire programmé de type 1

SSP survie sans progression

STAS *spread through air spaces* - dissémination aérienne

TC tumor cells – cellules tumorales

TKI inhibiteurs de tyrosine kinase

TPS *tumor proportion score*

UICC *Union for International Cancer Control* - Union Internationale contre le Cancer

3. INTRODUCTION DU SUJET

3.1 Généralités sur l'adénocarcinome pulmonaire

3.1.1 Épidémiologie

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en France, avec plus de 33 000 décès par an. En 2023, les hommes sont les plus nombreux à être touchés, avec 33 438 nouveaux cas estimés chez les hommes et 19 339 chez les femmes. Néanmoins, depuis une dizaine d'années, l'incidence du cancer du poumon est en légère baisse chez les hommes et en nette augmentation chez les femmes (-0,5 % par an chez l'homme, +4,3 % par an chez la femme). De la même façon, la mortalité diminue chez les hommes mais continue d'augmenter chez les femmes (-1,6 % par an en moyenne chez l'homme et +3 % par an en moyenne chez la femme) (Fig. 1). Le pronostic est sombre avec une survie nette standardisée à 5 ans de seulement 20 %. [1]

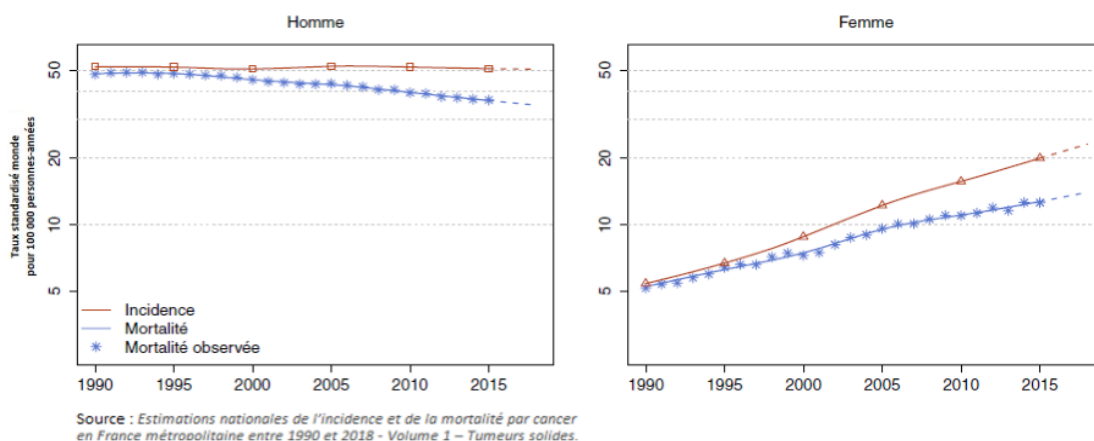


Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France selon l'année (1990-2018). [1]

Aujourd'hui, l'adénocarcinome a largement dépassé le carcinome épidermoïde et est devenu le type histologique majoritaire du cancer du poumon dans le monde, à la fois chez les hommes et chez les femmes. [2] L'incidence de l'adénocarcinome pulmonaire est stable chez les hommes, mais continue d'augmenter chez les femmes. [3]

3.1.2 Facteurs de risque

Le tabagisme, actif ou passif, est le facteur de risque principal du cancer pulmonaire. D'autres facteurs étiologiques sont aujourd'hui nettement identifiés, tels que l'exposition professionnelle à l'amiante, à la silice cristalline, ou aux hydrocarbures polycycliques aromatiques, mais également l'exposition environnementale au radon et à la pollution de l'air. [4] Depuis de nombreuses années, il est reconnu qu'une exposition à l'amiante, en concomitance avec une exposition tabagique, agit de façon synergique dans le développement d'un cancer du poumon [5].

Cependant, l'adénocarcinome est de plus en plus diagnostiqué chez des femmes non fumeuses. [2] En effet, l'adénocarcinome est le cancer pulmonaire le plus fréquemment identifié chez les non-fumeurs. [6]

À l'heure actuelle, les facteurs génétiques ont été peu étudiés et aucune prédisposition génétique n'est clairement identifiée [4, 7].

3.2 Anatomie et diagnostic histologique de l'adénocarcinome pulmonaire

3.2.1 Anatomie

Le poumon est un organe du corps humain appartenant au système respiratoire et contenu dans la cage thoracique. Dans l'arbre respiratoire, il fait partie des voies aériennes inférieures et fait suite à la trachée. Sa fonction essentielle est de permettre les échanges en oxygène, depuis l'air inspiré jusqu'à la circulation sanguine, et les échanges en gaz carbonique, du sang vers l'air expiré.

Il s'agit d'un organe bilatéral (Fig. 2). Le poumon droit est composé de trois lobes : le lobe supérieur, le lobe moyen et le lobe inférieur. Le poumon gauche ne comporte que deux lobes : le lobe supérieur et le lobe inférieur. Chaque lobe est divisé en segments.

Ainsi, l'arbre bronchique comporte deux bronches souches principales droite et gauche pour chaque poumon, puis se divise en bronches lobaires dans chaque lobe, en bronches segmentaires le long des segments, et se termine par les bronchioles. [8]

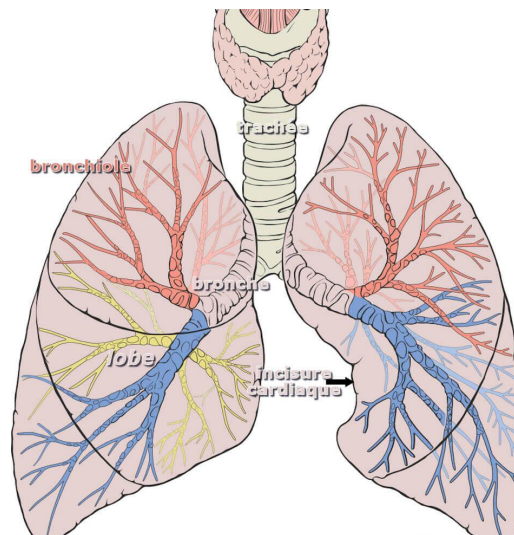


Figure 2. Anatomie du poumon. [9]

C'est au niveau des bronchioles qu'on observe les alvéoles pulmonaires et les capillaires pulmonaires qui permettent les échanges gazeux avec la circulation sanguine (Fig. 3). Un ensemble d'alvéoles constitue un saccule alvéolaire. Le surfactant est un agent tensioactif qui tapisse les alvéoles afin d'éviter leur collapsus lors de l'expiration. [10]

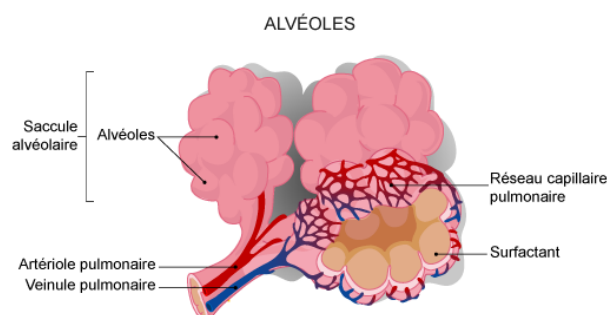


Figure 3. Anatomie d'une alvéole pulmonaire. [10]

L'adénocarcinome pulmonaire, de nature glandulaire, se développe aux dépens des bronches (Fig. 4). Il se situe préférentiellement en périphérie, vers la plèvre et dans les lobes supérieurs. [11]

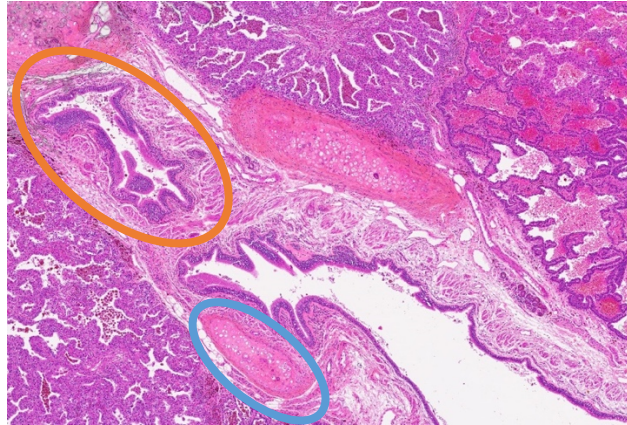


Figure 4. Adénocarcinome pulmonaire d'architecture acineuse situé autour d'une bronche, coloration HPS x30.

En bleu : cartilage sain. En orange : glande bronchique saine.

3.2.2 Histologie

Les tumeurs pulmonaires primitives sont principalement de type épithélial et divisées en deux catégories : les carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) et les carcinomes pulmonaires à petites cellules (Fig. 5). Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules (85% des cas). Parmi les CPNPC, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (60% des cas). [2, 12]

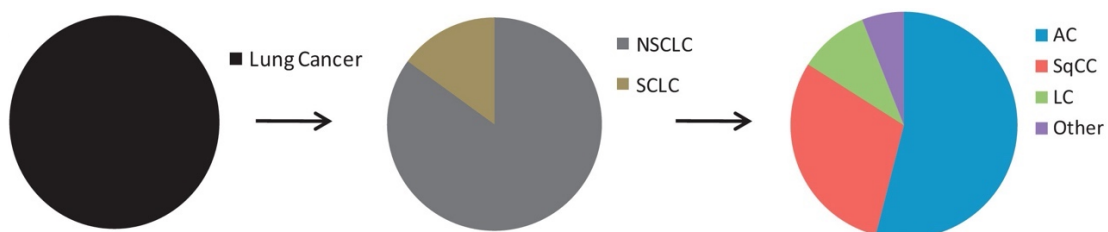


Figure 5. Proportion des types histologiques dans le carcinome pulmonaire [12]

(NSCLC : carcinome pulmonaire non à petites cellules, SCLC : carcinome neuroendocrine à petites cellules AC : adénocarcinome, SqCC : carcinome épidermoïde, LC : carcinome à grandes cellules)

Le diagnostic histologique d'un adénocarcinome pulmonaire (AP) se fait tout d'abord sur l'étude de la morphologie. L'AP se développe à partir de l'épithélium des glandes bronchiques, qui permettent la sécrétion du mucus bronchique. C'est pourquoi il présente une différenciation glandulaire. Seulement, il existe plusieurs variantes morphologiques. Cette tumeur est classiquement d'architecture acinaire, mais peut également être lépidique, papillaire, micro-papillaire, ou solide. Il n'est pas inhabituel qu'un adénocarcinome pulmonaire comporte plusieurs composantes architecturales à la fois. Plus rarement, il peut être de type mucineux (3 à 10% des AP), et exceptionnellement colloïde, fœtal ou de type intestinal. [13] Au cours de ce travail, nous étudierons les AP invasifs dans leur forme classique, dits « non mucineux ».

En 2011, l'Association Internationale pour l'Étude des Cancers du Poumon (IASLC), la Société Thoracique Américaine (ATS), et la Société Européenne de Pneumologie (ERS) ont suggéré de nouveaux critères diagnostiques concernant l'adénocarcinome pulmonaire, basés sur la preuve histologique d'invasion. Ils distinguent les lésions pré-invasives - l'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA) et l'adénocarcinome *in situ* (AIS) - avec un excellent pronostic, l'adénocarcinome avec invasion minime (MIA) dont l'exérèse complète est curative, et les carcinomes invasifs. [2]

En 2015, la 4^{ème} édition de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs thoraciques a introduit une nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires invasifs, à sous-typier selon la composante architecturale prédominante, qui constitue un facteur pronostique essentiel. En effet, les études ont démontré que le sous-type histologique de la tumeur est significativement corrélé au pronostic. [14–16] De cette façon, les AP à prédominance lépidique sont associés à un bon pronostic, les acinaires et papillaires à un pronostic intermédiaire, et les solides et micropapillaires à un mauvais

pronostic [17, 18]. Cette nouvelle classification prend également en compte les critères diagnostiques suggérés par l'IASLC, l'ATS et l'ERS en 2011. [19]

En 2021, la 5^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs thoraciques continue de recommander de sous-typier la tumeur selon l'architecture prédominante, après évaluation de chaque composante architecturale par incrément de 5%-10%. L'incrément de 5% permet de signaler la présence d'une composante solide ou micropapillaire, qui même lorsqu'elle est minime (5%) est significativement associée à un mauvais pronostic. [13, 20] Pour cette raison, l'OMS 2021 a introduit un nouveau système de grading des AP invasifs selon leur différenciation, proposé en premier lieu par l'IASLC en 2020 (Tableau I). [21]

Proposed grading of resected early-stage invasive non-mucinous lung adenocarcinoma		
Grade	Differentiation	Patterns
1	Well-differentiated	Lepidic-predominant with no or < 20% high-grade pattern
2	Moderately differentiated	Acinar or papillary-predominant with no or < 20% high-grade pattern
3	Poorly differentiated	Any tumour with ≥ 20% high-grade pattern (solid, micropapillary, cribriform, or complex glandular pattern ^a)

^aFused glands or single cells infiltrating in a desmoplastic stroma.

Tableau I. Système de grading selon la différenciation des AP proposé par l'IASLC en 2020 [21]

Grade 1, bien différencié : AP majoritairement lépidique, avec < 20% de pattern de haut grade (HG)

Grade 2, moyennement différencié : AP majoritairement acinaire ou papillaire, avec < 20% de pattern de HG

Grade 3, peu différencié : tout AP avec 20% ou plus de pattern de HG

Le pattern de HG est défini par une architecture solide, micropapillaire, cribriforme ou glandulaire complexe (avec des glandes fusionnées ou des cellules isolées dans un stroma desmoplastique).

Comme en témoignent les courbes de survie suivantes issues de l'étude de Moreira et al. en 2020, les AP peu différenciés (grade 3 selon le système de grading de l'IASLC) sont associés à une diminution significative de la survie sans récidence par rapport aux AP bien et moyennement différenciés (respectivement de grades 1 et 2 selon l'IASLC) (Fig. 6).

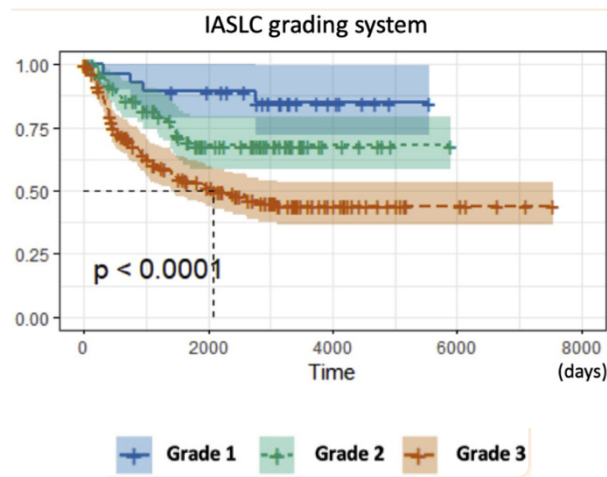


Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récidence dans la cohorte issue de l'étude Moreira et al. établie à partir d'AP classés selon le système de grading de l'IASLC [21]

De plus, les lésions pré-invasives, le MIA et l'adénocarcinome à prédominance lépidique sont à présent regroupés sous le terme « lésions glandulaires précurseurs ». [13]

- **Hyperplasie adénomateuse atypique (HAA)**

L'HAA est une lésion pré-carcinomateuse mesurant moins de 0,5 cm, d'architecture lépidique stricte, aux cellules faiblement atypiques, séparés par des espaces. L'adjectif « lépidique » est utilisé pour qualifier une prolifération tumorale de cellules pneumocytaires non mucipares (pneumonocytes de type II ou cellules de Clara), colonisant les alvéoles, sans réelle invasion. [2, 19]

- **Adénocarcinome *in situ* (AIS)**

Autrefois nommé carcinome bronchio-alvéolaire, il s'agit d'un adénocarcinome d'architecture purement lépidique, dont les atypies nucléo-cytoplasmiques sont modérées à marquées. La dénomination carcinome bronchio-alvéolaire a été abandonnée depuis la classification OMS 2015. La présence d'invasion vasculaire ou pleurale ou de dissémination aérienne (STAS) exclut le diagnostic. [2, 19]

- **Adénocarcinome avec invasion minimale (MIA)**

On utilise cette dénomination lorsqu'un adénocarcinome est de petite taille (≤ 30 mm), avec un contingent lépidique majoritaire et une zone de micro-invasion ≤ 5 mm. Ils sont diagnostiqués sur pièce opératoire. La présence de nécrose tumorale, d'invasion vasculaire ou pleurale ou de dissémination aérienne (STAS) exclut le diagnostic. [2, 19]

- **Adénocarcinome invasif à prédominance lépidique**

Il existe des adénocarcinomes invasifs dont l'architecture principale est de type lépidique (Fig. 7). Le diagnostic implique la présence d'une zone d'invasion de plus de 5 mm formée d'un autre contingent (de type acinaire, papillaire, micro-papillaire ou solide) ou d'une stroma réaction fibroblastique.

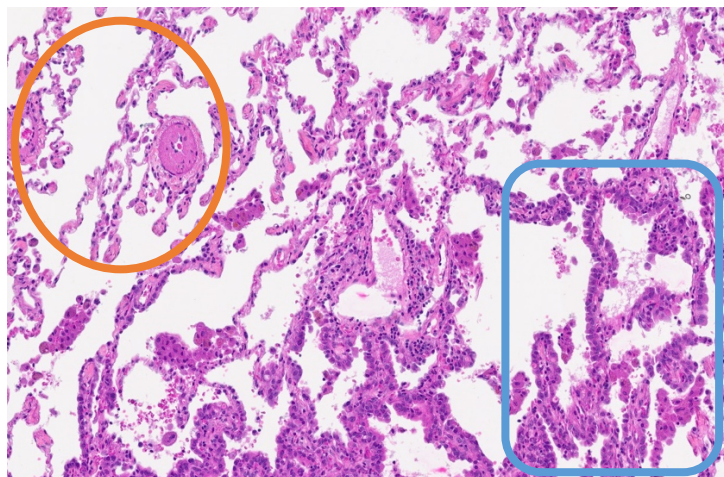


Figure 7. Architecture lépidique, coloration HPS x100.

En bleu : alvéoles revêtues d'une prolifération lépidique. En orange : alvéole saine.

- **Adénocarcinome invasif d'architecture acinaire**

Il s'agit de la forme classique de l'adénocarcinome. La tumeur est composée de glandes infiltrantes aux cellules atypiques et aux lumières plus ou moins visibles (Fig. 8).

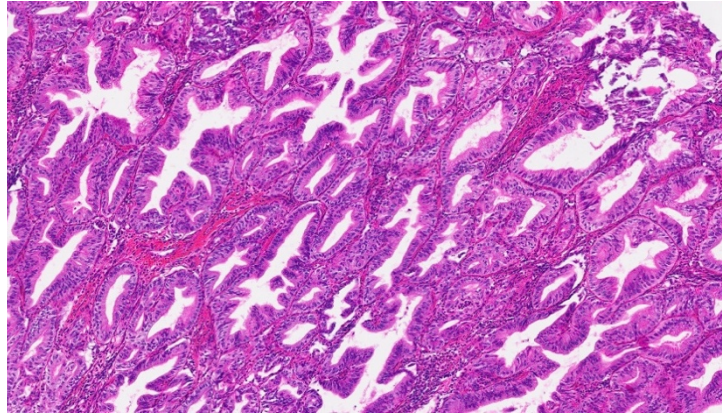


Figure 8. Architecture acineuse, coloration HPS x70.

- **Adénocarcinome invasif d'architecture papillaire**

L'architecture est papillaire quand les CT se disposent le long d'axes fibro-vasculaires (Fig. 9.A).

- **Adénocarcinome invasif d'architecture micro-papillaire**

L'architecture est micro-papillaire lorsque les CT sont cubiques et groupées en petits amas ou « touffes », sans axe fibro-vasculaire (Fig. 9.B). Ces amas peuvent être connectés à la paroi alvéolaire ou détachés et flottant dans la lumière des alvéoles. [2, 19]

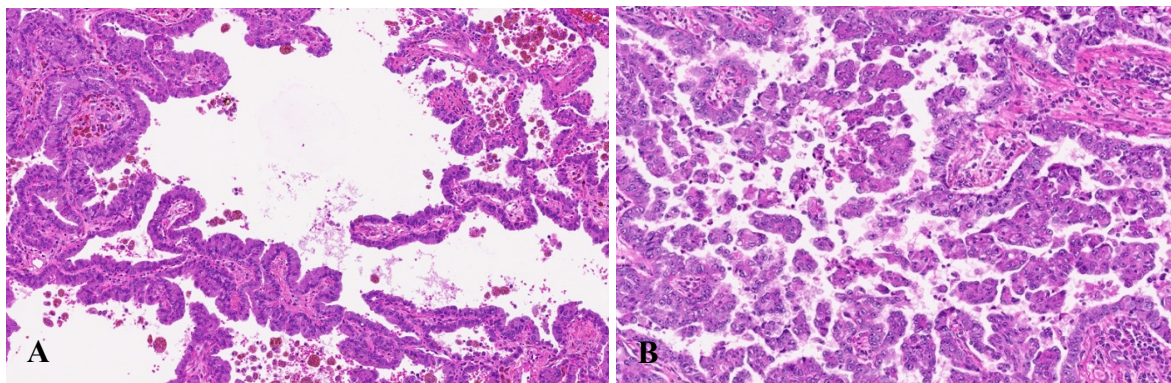


Figure 9. A : Architecture papillaire, coloration HPS x10. B : Architecture micropapillaire, coloration HPS x20.

- **Adénocarcinome invasif d'architecture solide**

L'architecture est solide lorsque la prolifération tumorale est uniquement composée de massifs ou de plages (Fig. 10). La mise en évidence de vacuoles de sécrétion de mucine intracytoplasmiques, notamment à l'aide de colorations telles que le PAS diastase et le Bleu Alcian, est assez spécifique pour confirmer la nature glandulaire du carcinome. Cependant, l'expression positive des immunomarqueurs TTF1 et/ou Napsine A est aussi spécifique et plus sensible que les colorations pour établir le diagnostic d'adénocarcinome solide. C'est dans ce contexte qu'il est fortement recommandé, depuis la 4^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs thoraciques 2015, d'avoir recours à l'étude immuno-histochimique. [2, 19, 22–24]

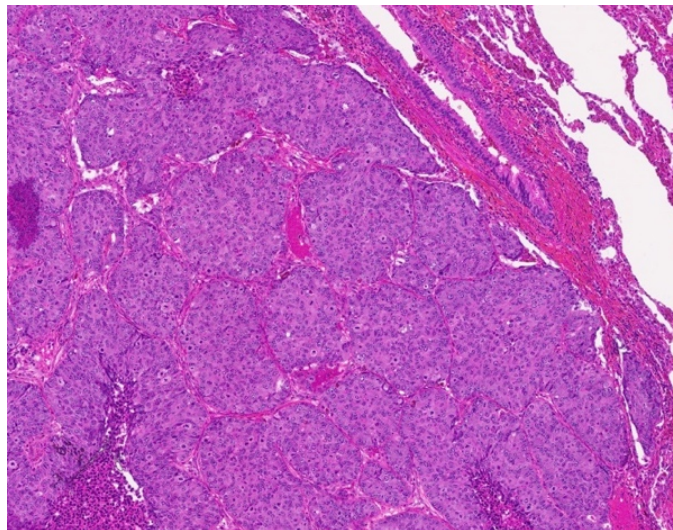


Figure 10. Architecture solide, coloration HPS x50.

La dissémination aérienne ou STAS (spread through air spaces) correspond à la présence de cellules tumorales (CT) isolées non cohésives flottant au sein des espaces alvéolaires autour de la tumeur (Fig. 11). Le STAS est un facteur de mauvais pronostic et concerne surtout les sous-types de « haut grade » micro-papillaire et solide. [19, 25]

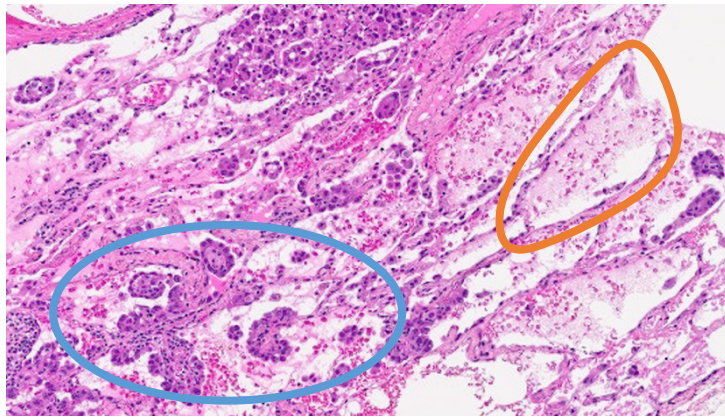


Figure 11. Dissémination aérienne (STAS), coloration HPS x45.

En bleu : alvéoles avec STAS. En orange : alvéole saine.

3.2.3 Immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode de reconnaissance spécifique des antigènes dans les tissus ou cellules, qui s'appuie sur la propriété d'appariement antigène-anticorps. Elle permet de révéler des antigènes membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires grâce à des anticorps spécifiques poly ou monoclonaux. [26] En oncologie, on l'utilise pour typer précisément l'origine d'une tumeur maligne, définir son degré d'agressivité, et dans certains cas, indiquer des cibles thérapeutiques.

Dans le cadre du carcinome pulmonaire non à petites cellules, le panel d'anticorps standardisé est composé des anti-cytokératines CK7 et CK20, de l'anticorps P40 et de l'anticorps TTF1.

Tout d'abord, il faut établir la nature primitive ou secondaire du carcinome de localisation pulmonaire à l'aide du duo de cytokératines CK7 et CK20. Une origine primitive pulmonaire est suspectée si les immunomarquages sont à la fois CK7+ et CK20-, tandis qu'un profil phénotypique CK7- CK20+ est en faveur d'une localisation secondaire d'origine colique. [27] En effet, 90 % des carcinomes pulmonaires sont CK7+ CK20-, et ils expriment presque systématiquement la cytokératine 7 [28].

Pour différencier un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde, on utilise l'anticorps TTF1, qui lorsqu'il est positif est spécifique de l'adénocarcinome, et l'anticorps P40, dont la positivité est spécifique du carcinome épidermoïde. Le profil phénotypique classique d'un AP est donc CK7+ CK20- TTF1+ et P40-. La cytokératine 7 est assez fréquemment exprimée par le carcinome épidermoïde et ne permet donc pas d'affirmer la nature glandulaire de la tumeur. [28, 29] On estime que 15 % des adénocarcinomes pulmonaires n'expriment pas TTF1, essentiellement le sous-type solide, ce qui constitue un piège diagnostique relativement fréquent à ne pas méconnaître par le pathologiste. [19] Dans ce contexte, il est recommandé d'avoir également recours à la Napsine A, dont les études la montrent plus spécifique et aussi sensible que TTF1. Cependant, dans la majorité des cas, l'anticorps TTF1 suffit au panel de routine pour prouver la différenciation glandulaire du carcinome et il est préférable à la Napsine A du fait de son marquage nucléaire simple d'interprétation (Fig. 12). [22, 24, 30]

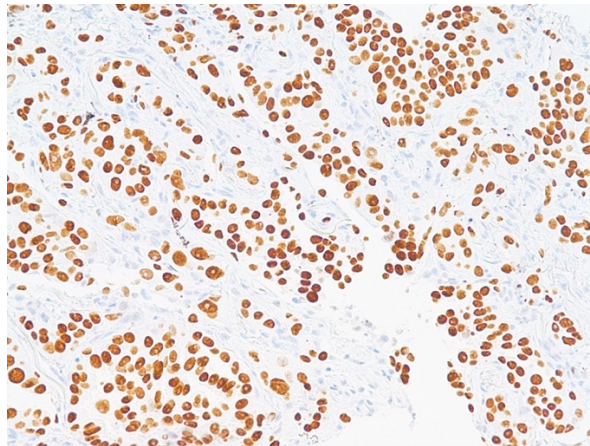


Figure 12. Expression nucléaire de l'anticorps anti-TTF1 dans un adénocarcinome pulmonaire, immunohistochimie x200. [31]

3.3 Profil mutationnel de l'adénocarcinome pulmonaire et cibles thérapeutiques

3.3.1 Généralités

La classification OMS 2021 des tumeurs thoraciques met en avant les altérations génomiques d'intérêt dans l'adénocarcinome pulmonaire et les cibles thérapeutiques associées. Elle recommande la recherche d'anomalies moléculaires dès le stade précoce de la maladie afin d'établir le profil mutationnel de la tumeur, en plus de la recherche de cibles thérapeutiques, qui était déjà systématique dans le cadre des AP réséqués aux stades avancés de la maladie. [13] Plus de 70% des AP comportent une mutation ou fusion oncogéniques parmi les gènes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *ALK*, *ROS-1*, *MET*, *RET*, *NTRK* et *ERBB-2*. [32, 33]

En 2004, la mise en évidence de mutations somatiques activatrices du gène *EGFR* dans les tumeurs de patients répondant cliniquement aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), a bouleversé l'arsenal thérapeutique des CPNPC. [34] Ces mutations du domaine tyrosine kinase du récepteur EGFR sont dites « activatrices » parce qu'elles conduisent à une activité tyrosine kinase indépendante de la présence de ligands, habituellement nécessaire. Les TKI gefinitib et erlotinib agissent comme des inhibiteurs compétitifs en se liant de façon réversible au domaine tyrosine kinase du récepteur EGFR. [35]

Les réarrangements chromosomiques des gènes *ALK*, *ROS-1*, *RET* et de la famille *NTRK* engendrent des transcrits de fusion codant des protéines chimériques à activité kinase pouvant être ciblés par les TKI de la même façon. [36]

À l'heure actuelle, il existe des thérapies ciblées disponibles aux stades avancés de la maladie pour les patients dont les tumeurs présentent une altération moléculaire des gènes *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF*, *MET*, *RET* et de la famille *NTRK*. [13] Des essais cliniques aux résultats prometteurs ont utilisé des agents ciblant le variant p.G12C chez des AP *KRAS*-

mutés, et des anticorps armés ou anticorps drogue-conjugués (*antibody-drug conjugates* - ADC) anti-HER2 chez des AP *ERBB-2*-mutés ou amplifiés. [37–39]

3.3.2 Épidémiologie moléculaire de l'adénocarcinome pulmonaire

Les mutations des gènes *EGFR*, *ERBB-2* et *BRAF*, ainsi que les réarrangements des gènes *ALK*, *ROS-1*, *RET* et *NTRK*, sont principalement décrits dans les adénocarcinomes TTF1-positifs, chez des patients peu ou non fumeurs. [13, 40] Les mutations activatrices du gène *EGFR* sont les plus fréquemment observées, avec une prévalence de 30 à 40% chez les asiatiques contre 10 à 15% chez les européens. Elles sont particulièrement observées chez les femmes et les populations de l'Asie de l'Est. [41, 42] Dans les stades avancés de la maladie, une tumeur comportant un variant *EGFR* est de pronostic plus favorable avec une sensibilité aux TKI ciblant EGFR comme l'erlotinib, le gefitinib et l'afatinib. [43] Le plus souvent, il s'agit du variant p.L858R ou d'une délétion de l'exon 19, puisqu'ils représentent 90% des mutations activatrices dans les CPNPC. [44] Les mutations du gène *BRAF* sont retrouvées dans 1 à 2% des AP, dont majoritairement le variant p.V600E [40, 45]. Les réarrangements chromosomiques des gènes *ALK*, *ROS-1*, *RET* et de la famille *NTRK* en concernent 5 à 10%. [36]

En revanche, les mutations activatrices de *KRAS*, qui touchent 20% des AP, sont fortement associées au tabagisme et semblent conférer un mauvais pronostic. [46, 47] Des mutations inactivatrices du gène suppresseur de tumeur *TP53* surviennent dans 45% des AP et semblent aussi liées au tabagisme [46, 48].

De plus, des études ont montré des associations statistiques entre le sous-type histologique et le profil mutationnel [13]. Les mutations du gène *EGFR* sont plus fréquentes dans les AP à prédominance lépidique, d'architecture acinaire ou papillaire. [15, 49, 50] Une mutation *KRAS* est plus souvent observée dans les AP à prédominance solide et les MIA. [49, 51]. Un

réarrangement du gène *ALK*, *ROS-1* ou *RET* est fortement associé aux AP à prédominance acinaire ou solide. [13] Le variant p.V600E du gène *BRAF* est plus fréquemment rencontré dans le sous-type histologique agressif à prédominance micro-papillaire. [45]

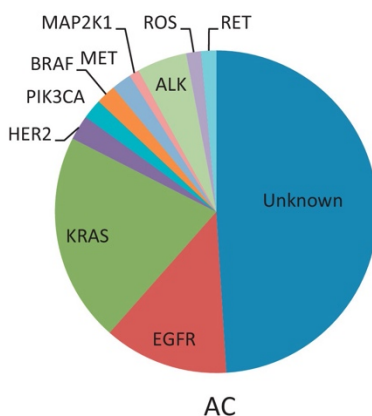


Figure 13. Proportion des mutations oncogéniques dans l'adénocarcinome pulmonaire [12]

3.3.3 Cibles thérapeutiques actuelles dans le traitement de l'adénocarcinome pulmonaire

Ces altérations moléculaires se produisent au sein de gènes codant des protéines de signalisation, dont les rôles majeurs sont la prolifération et la survie cellulaires. On parle d'activation de voie de signalisation cellulaire. Chacune des principales altérations citées ci-dessus, dans le cadre de l'oncogénèse pulmonaire, correspond à une mutation activatrice d'un oncogène - ou mutation pilote (*driver*) - qui favorise donc la prolifération et la survie des CT. La cancérogénèse pourrait dépendre de l'unique expression d'une mutation pilote pour survivre, même en l'absence de mutation inactivatrice de gènes suppresseurs de tumeurs. Cette théorie s'appelle « l'addiction oncogénique » et a été introduite pour la première fois par Bernard Weinstein en 2000. [52] Ce concept suggère que l'inactivation de cette voie de signalisation cesserait la prolifération et entraînerait la mort cellulaire par apoptose. L'exploitation de ce point faible a permis d'établir le développement des thérapies ciblées, dont la plupart repose sur ce mode d'action. [53]

La présence d'une mutation du gène *EGFR*, du variant p.V600E du gène *BRAF*, d'un réarrangement des gènes parmi *ALK*, *ROS-1* et *RET*, ou d'une mutation du site d'épissage avec skipping de l'exon 14 du gène *MET* prédit fortement l'efficacité des TKI ciblés, jusqu'à atteindre des taux de réponse de plus de 70% dans plusieurs études pour les CPNPC *EGFR*-mutées. [53] Aux stades avancés de la maladie, il a été démontré que le recours à la thérapie ciblée, pour chacune de ces altérations, prolonge la survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie. [50, 54–60] Ces altérations moléculaires sont le plus souvent mutuellement exclusives. [61, 62]

La chimiothérapie aux sels de platine a longtemps été le gold-standard du traitement adjuvant en post-opératoire des CPNPC entièrement réséquées de stades II à IIIa. Cependant, ce traitement adjuvant, lorsqu'employé seul, n'est associé qu'à une diminution de 16% du risque de récurrence ou de décès. [63] Dans l'essai clinique international randomisé en double-aveugle ADAURA publié par Wu. et al. en 2020, le TKI anti-*EGFR* osimertinib utilisé en traitement adjuvant, après chirurgie curative, a montré une amélioration significative de la SSP pour les CPNPC *EGFR*-mutées de stade IB à IIA, avec ou sans chimiothérapie adjuvante. [63] Actuellement en France, l'osimertinib est recommandé pendant 3 ans, en cas de variant p.L858R du gène *EGFR* ou de délétion de l'exon 19, chez les patients avec CPNPC de stades IB, II et IIIA (plus les T4N2 dans la 8^{ème} classification TNM), réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée ou réalisable, et restant Performans Status 0-1. [64]

Cependant, les tumeurs s'adaptent et développent des mécanismes de résistance au traitement ciblé, par résistance primaire ou acquise. La résistance primaire est définie par l'absence de réponse de la tumeur au traitement. Certaines mutations activatrices du gène *EGFR*, comme les insertions de l'exon 20, ne sont pas sensibles à la plupart des TKI anti-*EGFR*. [65] La résistance acquise se produit, comme son nom l'indique, après une première

période de réponse au traitement. Dans ce contexte, l'étiologie la plus fréquente est l'acquisition du variant p.T790M du gène *EGFR*, concernant 50 à 60% des patients rechutant après une réponse initiale au gefinitib ou à l'erlotinib. [66, 67]

Aujourd'hui, en France, les thérapies ciblées par TKI constituent la première ligne de traitement, en cas de maladie métastatique ou stade IV, quel que soit le statut de PD-L1, si une altération ciblable est présente parmi les gènes *EGFR* (osimertinib), *ALK* (alectinib, brigatinib, lorlatinib) et *ROS-1* (crizotinib). [68]

3.4 Immunothérapie et score TPS

La recherche du statut d'expression du ligand de mort cellulaire programmé de type 1 (PD-L1) en immunohistochimie est recommandée dans tous les CPNPC à partir du stade III non réséqué(able), dès le diagnostic initial. [64]

Il s'agit d'un ligand situé à la surface des CT ayant pour but d'inactiver les mécanismes de défense du système immunitaire face au cancer. En se liant aux récepteurs de surface PD-1 (*programmed cell death protein 1*) des lymphocytes T, le point de contrôle immunitaire « PD-1/PD-L1 » est activé et inhibe la réponse anti-tumorale de ces derniers.

Des traitements inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (*immune checkpoint inhibitors* - ICI) ont été développés en utilisant des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1, sous le nom d'immunothérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1. Ils empêchent la liaison du ligand PD-L1 des CT aux récepteurs PD-1 des lymphocytes T en les saturant. Ainsi, les lymphocytes T peuvent de nouveau reconnaître les CT et agir comme défense du système immunitaire. [69, 70] Ces traitements ont fait leur preuve dans les stades avancés de nombreux cancers, tels que le mélanome, les cancers mammaire, rénal ou pulmonaire, avec une bonne réponse anti-tumorale au long terme. [71]

En pathologie, il est possible d'analyser l'expression du biomarqueur PD-L1 sur les CT et les cellules immunitaires en ayant recours à l'IHC, dans le but de prédire la réponse aux immunothérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1 [69].

Dans les CPNPC, les niveaux d'expression du biomarqueur sont analysés avec le score TPS (tumor proportion score) (Fig. 14) mais le pourcentage d'expression des CT marquées peut également être utilisé de façon interchangeable. [72] Environ 25% des CPNPC de stade avancé comportent une forte expression IHC de PD-L1, qui est définie par l'expression membranaire complète ou incomplète de PD-L1 par un minimum de 50% des CT, indépendamment de l'intensité du marquage. [73] En France, il s'agit également du seuil d'expression IHC validé pour bénéficier d'une monothérapie par Pembrolizumab, Atezolizumab ou du Cemiplimab, en première ligne de traitement dans un CPNPC de stade IV métastatique, en l'absence d'altération moléculaire ciblable *EGFR*, *ALK* ou *ROS-1*. Dans les cas où le score TPS est inférieur à 50%, les patients sont traités par chimiothérapie mais il est possible que l'immunothérapie par Pembrolizumab soit administrée en combinaison. [68] Contrairement aux mutations pilotes qui sont présentes dans chacune des cellules tumorales, l'expression de PD-L1 est hétérogène au sein même d'une tumeur et peut évoluer dans le temps, par exemple après certains traitements. Ainsi, il est recommandé d'analyser l'immunomarquage sur au moins 100 CT viables. [72]

Bien que ce biomarqueur semble imparfait du fait d'une grande disparité de réponses dans les essais cliniques, le statut PD-L1 reste à ce jour le marqueur prédictif le plus robuste de l'efficacité des ICI anti-PD-1 et anti-PD-L1. [13] Dans les CPNPC de stade avancé, un score TPS égal ou supérieur à 50% s'accompagne généralement d'une bonne réponse au traitement et d'une augmentation des survies globale et sans progression. [73–75]

Comme vu précédemment pour les TKI, les ICI anti-PD-1 et anti-PD-L1 font aussi l'objet de résistance primaire ou acquise. Chez certains patients, ils peuvent s'avérer toxiques ou faire progresser la maladie. [72]

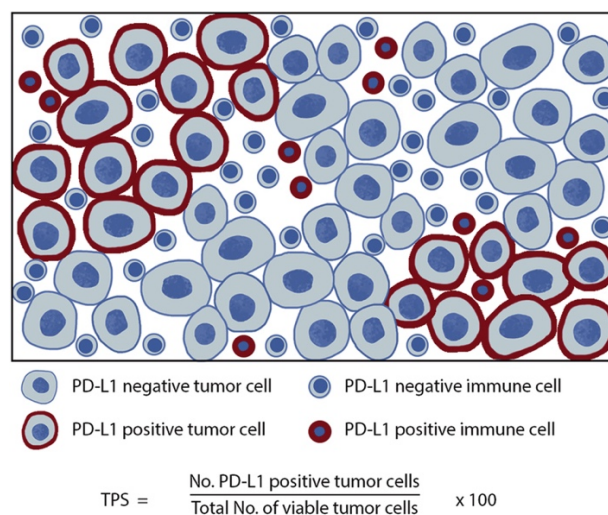


Figure 14. Schématisation d'un immunomarquage anti-PD-L1 sur CT et formule du score TPS.

Le score TPS est défini par le nombre de CT exprimant PD-L1 divisé par le nombre total de CT viables, multiplié par 100. [76]

3.5 Stadification et classification TNM

Le stade du cancer oriente la décision thérapeutique et conditionne le pronostic de récurrence et de mortalité. [77] Plus il est évolué, plus le pronostic est sombre. Le stade est établi à partir de la classification TNM, système international de classement des cancers selon la taille et l'invasion locale de la tumeur (T), la présence de métastases ganglionnaires régionales (N pour *nodes*) et de métastases à distance (M). [78] Il s'agit tout d'abord d'une classification clinique, mais également pathologique après l'examen du médecin pathologiste en post-opératoire. Dès lors, le classement passe en pTNM. De la même façon, après traitement néoadjuvant, la tumeur est reclassée en ypTNM. Depuis 2017, les CPNPC sont stadifiés selon la 8^{ème} édition de la classification TNM révisée conjointement par l'Union

Internationale contre le Cancer (UICC) et le Comité Américain contre le Cancer (AJCC). [79]

(Annexes I et II)

Le stade avancé de la maladie est défini par la présence d'une métastase à distance (stade IV-A ou IV-B). Comme l'indique l'algorithme ci-dessous, plusieurs options thérapeutiques sont aujourd'hui à disposition des patients souffrant d'un CPNPC avancé (Fig. 15). Malgré cette diversité de traitements, les patients éligibles aux thérapies ciblées ou à l'immunothérapie continuent d'avoir une faible survie à 5 ans, comprise entre 15% et 50% selon le biomarqueur ciblé [80]. Ainsi, la mise en place de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients est toujours une nécessité à l'heure actuelle.

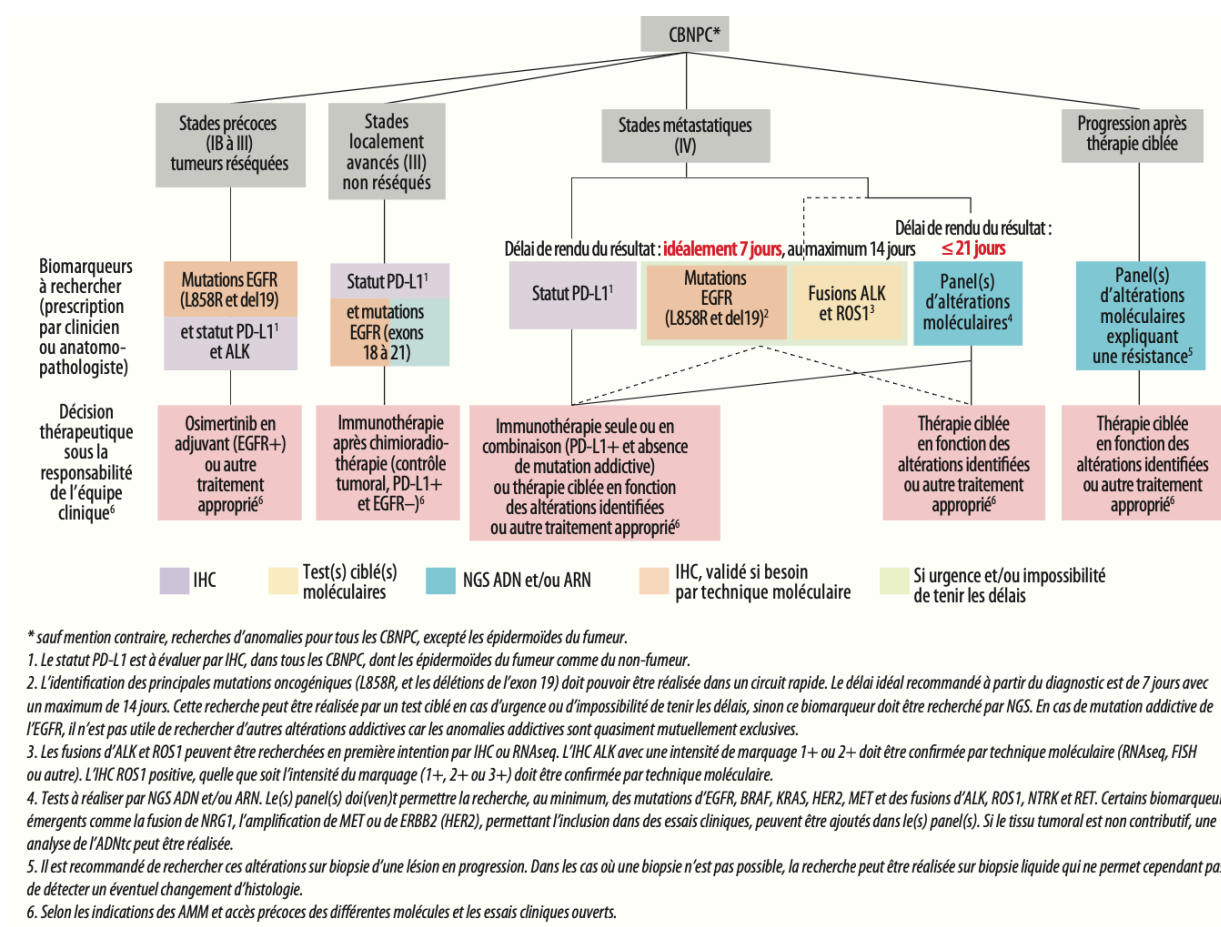


Figure 15. Algorithme du traitement des CPNPC selon le stade, recommandations INCa 2023 [81]

3.6 Le statut HER2

3.6.1 Généralités sur le gène *ERBB-2*

Le gène *ERBB-2* est un oncogène situé sur le bras long du chromosome 17. Il code pour le récepteur HER2 (ou ErbB-2), glycoprotéine transmembranaire de 185-kD à activité tyrosine kinase intrinsèque. Cette protéine appartient à la famille ErbB des récepteurs tyrosine kinases, qui comprend également les récepteurs ErbB-1 (ou HER1 mais plus connu sous le nom de EGFR), ErbB-3 (HER3) et ErbB-4 (HER4). Cette famille de récepteurs est fortement impliquée dans le développement du CP et de plusieurs autres tumeurs solides. [82] Les mutations du gène *ERBB-2* sont des mutations pilotes ou activatrices, qui induisent une cascade de signalisation en aval, via les voies phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K-AKT) et mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK). [83, 84] Aucun ligand n'a été décrit pour le récepteur HER2, qui est activé par homodimérisation ou hétérodimérisation avec les autres membres de la famille ErbB. [85] La dimérisation entraîne une phosphorylation du domaine enzymatique tyrosine kinase, qui permet au récepteur HER2 de transmettre un signal dans la cellule par transduction. Il s'agit d'un signal de prolifération et différenciation cellulaires, de survie induite par diminution de l'apoptose et de migration. [86, 87]

3.6.2 Définition du statut HER2 dans les tumeurs

Les altérations du gène *ERBB-2*, qui peuvent s'exprimer sous la forme de surexpression protéinique, d'amplification génique ou simplement de mutation, sont retrouvées dans de nombreuses tumeurs solides, dont les CPNPC. [88, 89] Dans la plupart des cas, ces altérations sont de mauvais pronostic, notamment la surexpression de la protéine HER2 dans les adénocarcinomes mammaires et gastriques. [86]

En pathologie, il est possible d'évaluer, au sein d'une tumeur, la surexpression de la protéine HER2 avec l'IHC, ou de détecter une amplification génique de *ERBB-2* avec l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou l'hybridation *in situ* chromogénique (CISH). Ces méthodes permettent d'établir le statut HER2, et en fonction des résultats, d'avoir recours à une thérapie ciblée. [90]

- Surexpression de la protéine HER2 en IHC

La technique est effectuée sur une coupe de tissu, fixé dans le formol et inclus en paraffine. Dans cette sous-section, nous développons les critères d'évaluation de l'expression protéinique de HER2 en IHC dans l'adénocarcinome mammaire invasif, selon les recommandations internationales 2018 de la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO) et du Collège des Pathologistes Américains (CAP), de nouveau affirmées en 2023 [91]. Des recommandations françaises ont également été publiées en 2021 par le groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS). [92] L'expression est évaluée sous la forme de score : 0, 1+, 2+ et 3+ (Fig. 16).

Un score 3+ est d'emblée considéré comme résultat positif et est défini par un marquage membranaire complet et intense, de plus de 10% des CT.

Un score 2+ est jugé équivoque, et doit donner lieu à une FISH ou un CISH. En effet, depuis les années 2000, on sait qu'il existe une bonne corrélation entre la surexpression protéinique de HER2 et l'amplification génique de *ERBB-2* dans l'adénocarcinome mammaire [90]. Ainsi, un score 2+ amplifié est positif et pourra profiter d'un traitement ciblé anti-HER2. Le score est 2+ lorsque le marquage membranaire est complet, d'intensité faible à modéré, et observé dans plus de 10% des cellules tumorales.

Un score 1+ correspond à un marquage de plus de 10% des CT avec un marquage membranaire incomplet de faible intensité.

Un score 0 correspond soit à un marquage membranaire incomplet et d'intensité faible de 10% ou moins des CT, soit à une absence totale de marquage des CT.

En 2021, le GEPICS a introduit la notion émergente du statut HER2 « low » ou faible (Annexe III). Cette catégorie HER2-faible comprend les adénocarcinomes mammaires de score 2+ non amplifiés en hybridation *in situ* et de score 1+, qui étaient auparavant considérés négatifs. [92] À présent, une tumeur avec un statut HER2 faible peut bénéficier d'un nouveau traitement ADC anti-HER2, le trastuzumab deruxtecan, approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats Unis et par la Haute Autorité de Santé en France, dans certaines indications : cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant préalablement reçu au moins une ligne de traitement anti-HER2 ; cancer du sein HER faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante, cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) HER2-positif de stade avancé ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement comportant le trastuzumab. [91, 93]

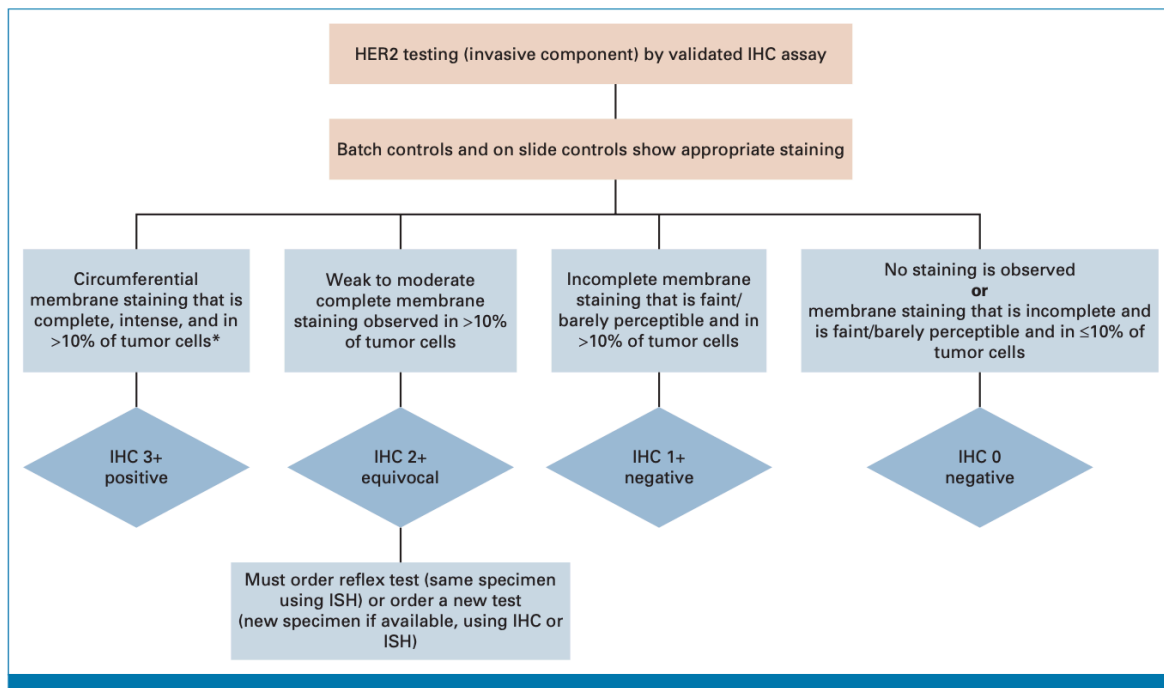


Figure 16. Algorithme d'évaluation de l'expression de la protéine HER2 en IHC dans un adénocarcinome mammaire invasif, selon les recommandations ASCO et CAP 2018. [91]

*Apprécié au faible grossissement et observé au sein d'une population cellulaire invasive homogène et contiguë.

- Amplification du gène *ERBB-2* en FISH ou CISH

L'hybridation *in situ* repose sur le principe de complémentarité des paires de bases azotées adénine/thymine (A/T) et guanine/cytosine (G/C) constituant les brins d'acide désoxyribonucléique (ADN), et de l'uracile (U) dans l'acide ribonucléique (ARN). Elle signale, au sein des cellules d'intérêt, des séquences d'acides nucléiques recherchées par le biais de sondes d'acides nucléiques complémentaires. [94]

La technique CISH utilise une sonde marquée avec un chromogène. Par le biais d'une réaction enzymatique immunoperoxydase, après dénaturation thermique et hybridation complémentaire entre l'ADN de la sonde et l'ADN de la cible chromosomique, la sonde hybridée révèle des clusters de copies géniques intra-nucléaires peroxidase-positives dans

les cellules tumorales au fort grossissement. [95] De cette façon, la CISH est utile pour rechercher des amplifications géniques, des délétions ou translocations chromosomiques. Elle est réalisée sur une coupe de tissu, fixé dans le formol et inclus en paraffine. [94]

La technique FISH utilise une sonde marquée avec un fluorochrome. L'ADN de la sonde est hybridé avec l'ADN de la cible chromosomique, puis révélé par un signal fluorescent. Ainsi, il est possible de quantifier les copies d'un chromosome donné et déterminer une amplification ou une délétion, mais également des réarrangements géniques. Elle est effectuée sur une coupe de tissu, fixé dans le formol et inclus en paraffine. [94, 96]

Dans l'adénocarcinome mammaire, les recommandations ASCO/CAP 2018 considèrent positif en FISH, la présence en moyenne de plus de 6 copies du gène *ERBB-2* par noyau, ou d'un ratio FISH de signaux géniques *ERBB-2* sur signaux chromosome 17 égal ou supérieur à 2. Un résultat négatif correspond à moins de 4 copies du gène *ERBB-2*, ou d'un ratio FISH de moins de 2. Entre ces valeurs, le résultat était auparavant considéré équivoque mais depuis les recommandations ASCO/CAP 2018, ce dernier est également négatif (Fig. 17). [97]

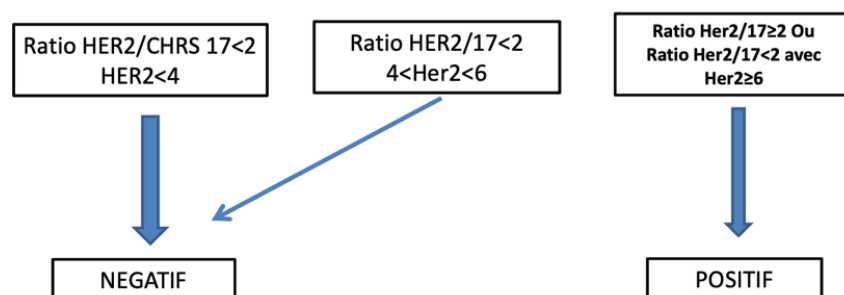


Figure 17. Algorithme d'évaluation de l'amplification du gène *ERBB-2* en FISH dans un adénocarcinome mammaire invasif, selon les recommandations ASCO et CAP 2018. [98]

- Amplification du gène *ERBB-2* par détection des CNV en NGS

Aujourd'hui, la détection des variations du nombre de copies (CNV) d'un gène par séquençage à haut débit (NGS) constitue une nouvelle méthode de détermination du statut amplifié du gène *ERBB-2*. [99, 100] Il s'agit d'un moyen à la fois économique et rentable puisqu'il utilise très peu de tissu tumoral, qui est un matériel précieux ainsi préservé, et qu'il permet, dans le même temps analytique, de déterminer la présence d'autres altérations, comme les mutations somatiques. [101]

En biologie moléculaire, un CNV correspond à un fragment spécifique d'ADN dont le nombre de copies varie de celui du génome de référence. [102] Il peut notamment exprimer la présence d'une insertion, d'une délétion ou d'une duplication d'une région génomique. [103]

En 2020, une étude de Niu et al. comparant les résultats entre les méthodes FISH et NGS dans le cancer du sein, a déterminé qu'un CNV du gène *ERBB-2* supérieur à 4 était le cut-off positif suffisant à confirmer la présence d'une amplification génique. [99]

3.6.3 Altérations du gène *HER2* et thérapies ciblées

De nos jours, la détermination du statut HER2 joue un rôle essentiel dans la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes mammaires, gastriques et de la jonction oeso-gastrique. Une surexpression protéinique et/ou une amplification génique de *ERBB-2* sont retrouvées dans 18-20% des cancers mammaires, et dans presque 20% des cancers de l'estomac et de la jonction oeso-gastrique. [99] Des traitements ciblés anti-HER2, sous la forme d'anticorps (AC) monoclonaux ou de TKI, sont approuvés par la FDA des États-Unis et/ou l'Agence européenne des médicaments (EMA) en traitement adjuvant ou au stade

métastatique, parmi lesquels on retrouve le trastuzumab, le pertuzumab, le lapatinib, l'ado-trastuzumab emtansine et le neratinib. [93, 101] Ces thérapies ciblées ont augmenté significativement la survie des patients souffrant de cancers mammaires et gastriques avec statut HER2 positif. [86] L'avènement des ADC ciblant HER2, comme le trastuzumab deruxtecan (T-DXd, DS-8201) et le disitamab vedotin (RC48), continue d'améliorer la prise en charge thérapeutique des cancers mammaires et gastriques au statut HER2 positif, jusqu'à même lutter efficacement contre les tumeurs aux faibles niveaux d'expression de HER2 dans le cancer du sein (tumeurs dites de catégorie HER2 faible). [83, 93]

3.6.4 *Le statut HER2 dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules*

Les CPNPC avec mutations du gène *ERBB-2* partagent des caractéristiques clinico-pathologiques similaires aux CPNPC *EGFR*-mutés : ils sont associés de façon significative au type histologique adénocarcinome, et sont plus fréquents chez les femmes, les non-fumeurs, et la population asiatique. [83, 86]

Il s'agit le plus souvent d'insertions *in-frame* dans l'exon 20, surtout dans la séquence acide-aminé Tyr-Val-Met-Ala au niveau du codon 776 [53]. Ces mutations entraînent l'activation constitutive du récepteur et des voies de signalisation AKT et MEK. [85] Elles sont mutuellement exclusives des mutations activatrices des gènes *EGFR* et *KRAS* [86].

Les amplifications et mutations du gène *ERBB-2* sont observées dans respectivement 2-5% et 2-3% des AP. [104, 105] La présence de ces altérations dans un CPNPC, ainsi que la surexpression protéinique de HER2 (7,7-23% des CPNPC) sont toutes associées à un mauvais pronostic. [83] Contrairement au cancer du sein, la corrélation entre surexpression protéinique et/ou amplification génique et/ou présence d'une mutation somatique de *ERBB-2* est controversée. [106] Ce phénomène suggère l'existence d'entités clinico-pathologiques

distinctes parmi les CPNPC *ERBB-2*-altérés, avec potentiellement des thérapies ciblées propres à l'altération moléculaire concernée. [83]

L'article de synthèse de Passaro et al. en 2022 fait le bilan des recherches et des résultats obtenus dans les essais cliniques de phase II portant sur l'efficacité des AC monoclonaux, TKI ou ADC ciblant HER2 dans les CPNPC *ERBB-2*-mutés (Tableau II).

Drug Type and Reference†	No. of Patients	Agent or Agents	Objective Response no. of patients (%)	Disease Control	Median Progression-free Survival (95% CI) mo	Median Overall Survival (95% CI) mo
Pan-ErbB family TKIs						
Kris et al. 2015	26	Dacomitinib	3 (12)	—	3 (2–4)	9 (7–21)
Hyman et al. 2018	26	Neratinib	1 (4)	11 (42)	5.5‡	—
Dziedzic et al. 2019	13	Afatinib	1 (8)	7 (54)	3.7 (1.4–8.1)§	12.9 (3.7–NR)§
Wang et al. 2019	15	Pyrotinib	8 (53)	11 (73)	6.4 (1.6–11.2)	12.9 (2.1–23.8)
Zhou et al. 2020	60	Pyrotinib	18 (30)¶	51 (85)	6.9 (5.5–8.2)	14.4 (12.3–21.3)
Selective HER2 TKIs						
Liu et al. 2020	9	Tarloxotinib	2 (22)	6 (67)	—	—
Le et al. 2021	74	Pozotinib	26 (35)	61 (82)	5.5 (0.6–17.6)	—
Cornelissen et al. 2021	48**	Pozotinib	21 (44)	36 (75)	5.6 (0–20.2)	—
Elamin et al. 2021	30	Pozotinib	8 (27)	22 (73)	5.5 (4.0–7.0)	15 (9.0–NR)
Trastuzumab						
Hainsworth et al. 2018	14	Trastuzumab and pertuzumab	3 (21)	6 (43)	—	—
Mazieres et al. 2021	45	Trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel	13 (29)	39 (87)	6.8 (4.0–8.5)	—
Antibody–drug conjugates						
Li et al. 2018 ⁴	18	Trastuzumab emtansine	8 (44)	15 (83)	5 (3–9)	—
Li et al. 2021 ⁶	91	Trastuzumab derux-tecan	50 (55)	84 (92)	8.2 (6.0–11.9)	17.8 (13.8–22.1)

* CI denotes confidence interval, HER2 human epidermal growth factor receptor 2, NR not reached, and TKI tyrosine kinase inhibitor.

† Complete reference information is provided in the Supplementary Appendix, available with the full text of this editorial at NEJM.org.

‡ A confidence interval was not provided.

§ To obtain values in months, values in weeks were multiplied by 0.23.

¶ Data are for objective response as assessed by an independent review committee.

|| Data for 74 of 90 patients could be evaluated for response.

** Data are for patients who had not previously received treatment and were treated with pozotinib at a dose of 16 mg once a day.

Tableau II. Synthèse des essais cliniques de phase II portant sur l'efficacité des AC monoclonaux, TKI et ADC ciblant HER2 dans les CPNPC ERBB-2-mutés [107]

Les essais cliniques étudiant l'effet de l'AC monoclonal trastuzumab sur les CPNPC *ERBB-2*-altérés ont montré peu d'effet clinique. [86] En effet, le trastuzumab donné en combinaison avec le duo gemcitabine-cisplatine ou le docetaxel n'a pas apporté d'amélioration de la survie chez des patients souffrant de CPNPC surexprimant la protéine HER2 en IHC. [85]

En revanche, les TKI anti-HER2 (neratinib, afatinib, poziotinib et pyrotinib) ainsi que l'ADC ciblant HER2 T-DXd ont chacun montré un réel bénéfice clinique chez des patients aux CPNPC *ERBB-2*-altérés de stade avancé. [83] Dans l'essai clinique de phase II DESTINY-lung01, les réponses au T-DXd ont été observées chez des patients dont les CPNPC *ERBB-2*-mutés ne surexprimaient pas la protéine HER2 et n'avaient pas non plus montré d'amplification du gène. Cette étude a montré une réponse objective chez 55% des patients quelque soit le site de la mutation *ERBB-2*, avec une médiane de durée de réponse de 9,3 mois, et une médiane de SSP ainsi que de survie en général de 8,2 et 17,8 mois respectivement. [38]

L'ado-trastuzumab emtansine, un autre ADC que le T-DXd ciblant également HER2, semble aussi efficace, atteignant des taux de réponse plus élevés que les TKI anti-HER2 dans les essais de phase II (0 à 19% vs 44%) et une SSP de 5 mois chez des CPNPC *ERBB-2*-mutés. Ces réponses ont également été observées avec différents variants du gène *ERBB-2* et différents degrés d'expression de la protéine HER2. [107, 108]

À l'image des recommandations internationales actuelles sur l'évaluation du statut HER2 dans les cancers mammaires et gastriques, l'identification des altérations moléculaires du gène *ERBB-2* semble tout aussi essentielle dans la prise en charge thérapeutique des patients souffrant de CPNPC, et pourtant des recommandations ne sont pas encore clairement établies à ce sujet.

3.7 Objectifs de ce travail

Devant les résultats très encourageants des essais cliniques de phase II testant les ADC anti-HER2 dans les CPNPC, nous nous sommes penchés sur l'évaluation du statut HER2 des adénocarcinomes pulmonaires opérés au centre Jean Perrin, entre 2011 et 2014, afin d'une part d'avoir des données épidémiologiques et d'autre part, d'établir d'éventuelles corrélations entre la présence d'altérations moléculaires du gène *ERBB-2* et les caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires associées à la tumeur.

4. ARTICLE

Lung Adenocarcinomas Status of HER2 and Significance (LASHES)

MOURAIRE Anne^α, FERREIRA Marie Céleste^α, MOLNAR Ioana^β, PENAULT-LLORCA
Frédérique^{αχ}, KOSSAI Myriam^{αχ}

^α Department of Pathology and Molecular Pathology, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand,
France

^β Department of Clinical Research and Innovation, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand,
France

^χ UMR INSERM 1240, IMOST/Université Clermont Auvergne, Clermont Ferrand, France

4.1 ABSTRACT

Background: Non-small cell lung cancer (NSCLC) has a poor prognosis despite an increasingly broad therapeutic range. Patients with breast or gastric cancer are eligible for anti-HER2 monoclonal antibodies if *ERBB-2* gene overexpression or amplification is identified in tumor cells. Recent cytotoxic molecules conjugated to anti-HER2 monoclonal antibodies have shown efficacy in HER2-low breast cancers (low expression without gene amplification) and are undergoing phase II clinical trials with promising results in *ERBB-2*-altered NSCLC, particularly adenocarcinoma. The aim of this study is to determine the incidence of *ERBB-2* alterations at protein and gene levels in a French cohort of patients with invasive lung adenocarcinoma, and to identify any correlations between these alterations and clinico-pathological and molecular data.

Materials and methods: This single-center retrospective study involved 206 patients who underwent first-line surgery for invasive lung adenocarcinoma between 2011 and 2014 at the Centre Jean Perrin in Clermont-Ferrand. All clinicopathological data were reported. Immunohistochemical analysis was performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples with anti-HER2 and PD-L1 antibodies. Next-generation DNA sequencing was performed using a custom-targeted panel of 45 genes of interest.

Results: Only seven mutations (2.9%) in the *ERBB-2* gene were identified in all tumor samples. No overexpression or amplification was found. PD-L1 was expressed in 30% of tumors. HER2 expression without gene amplification was observed in 60% of cases (25% HER2-low, 35% HER2 ultra-low). A positive correlation was observed between PD-L1 positive expression ($\geq 1\%$) and HER2-low expression ($p=0.02$). Somatic *TP53* mutation was significantly associated with HER2-low expression ($p=0.002$). Due to the small size of the cohort, statistical analysis of *ERBB-2* mutation was not possible.

Discussion: The low incidence rate of *ERBB-2* mutations is consistent with the literature. We observed no association between HER2 expression and gene mutation, as described in several studies. Relationship between HER2-low expression and PD-L1 positive status in NSCLC should be further determined in future studies. *TP53* mutation associated with HER2-low expression may be related to its ability to induce HER2 overexpression in cancer cells.

Conclusion: We plan to collect a large cohort of invasive lung adenocarcinomas selected on the presence of *ERBB-2* mutation to establish possible correlations with clinico-pathological and molecular features.

Keywords: Lung adenocarcinoma, Molecular testing, HER2, Targeted therapy

4.2 INTRODUCTION

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths worldwide. [109] In France, both the incidence and mortality rates have slightly been decreasing in men whilst rising sharply in women for the past decade. However, prognosis has yet to be improved in both parties with a standardized five-year net survival of barely 20%. [1] Despite smoking being the main risk factor of lung cancer, adenocarcinoma, which is currently the most frequent histological type of NSCLC, has shown to be linked to non-smokers status and women suggesting the existence of a subtype of adenocarcinoma that is due to other risk factors with a distinct tumor biology. [2, 3, 7] Emerging treatments have been brought to light thanks to advances in molecular testing and targeted therapies that are challenging both disease management and the diagnosis process. In fact, the latest 5th edition of the WHO classification of thoracic tumors underlines the importance of molecular profiling in NSCLC. [13] In France, the only targeted agents approved for the first-line treatment of advanced NSCLC are TKI either targeting *EGFR* mutations or *ALK* and *ROS-1* rearrangements. [68] Studies observed that *EGFR*-mutant NSCLC share similar clinical and pathological characteristics with *ERBB-2*-mutant NSCLC, including the fact that both are seen predominantly in lung adenocarcinomas (LAD). [86] Given that the therapeutic landscape is updating based on the molecular identification of tumor-specific target sites and that HER2 status is already well recognized in breast, gastric and gastro-esophageal cancers, the future of *ERBB-2*-targeted therapy in LAD seems closer than ever. [101] Phase II clinical trials studying the effect of *ERBB-2*-targeted antibody-drug conjugates (ADC) in NSCLC showed promising results. [107] The aim of this study is therefore to explore *ERBB-2* alterations, at both protein and gene levels in a cohort of 206 patients with invasive LAD, in order determine the frequency of these alterations and to possibly establish clinico-pathological and molecular correlations.

4.3 MATERIAL AND METHODS

Patients selection

This observational retrospective study included 206 patients with invasive LAD who underwent surgery as first-line treatment at Centre Jean Perrin in Clermont-Ferrand between 2011 and 2014. We retrieved clinical and pathological data from the electronic medical record system.

Status of HER2 and TPS score evaluations

Each formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor sample from the resected specimens was cut into a 4- μ m-thick section. Expression levels of biomarkers HER2 and PD-L1 were assessed by immunohistochemistry using commercially available antibodies (HER2, clone 4B5, Ventana, Tucson, AZ and PD-L1, clone SP263, Ventana Tucson, AZ) and detection kits by automated staining techniques (Benchmark ULTRA, Ventana, Tucson, AZ). Evaluation of the two biomarkers expression on the immunohistochemistry slides was reviewed by a certified pathologist (M. KOSSAÏ) and a resident (A. MOURAIRE). HER2 expression levels were assessed according to the GEPICS 2021 breast cancer guidelines (Appendix III). HER2 overexpression is composed of score 3+ and amplified score 2+, whereas HER2-low expression includes score 1+ and non amplified score 2+. HER2-ultra-low expression is defined as any weak membranous staining of 10% tumor cells (TC) or less. PD-L1 expression levels were evaluated using the tumor proportion score (TPS), which is the number of PD-L1 positive TC, defined by partial or complete membrane staining at any intensity, on the total number of viable TC among at least a hundred. A TPS score superior to 1% was viewed as positive (1+) and one superior to 50% as highly positive (2+). Any TPS score below 1% was considered negative.

Molecular testing with next-generation sequencing (NGS)

Areas of interest were selected on tumor slides stained with hematoxylin phloxine saffron (HPS). Corresponding FFPE samples were macro-dissected to extract the deoxyribonucleic acid (DNA) from each tumor. DNA extraction was performed using the Promega Maxwell 16 and Maxwell[®] 16 FFPE LEV DNA Purification kits. Libraries were prepared thanks to the KAPA HyperPlus ROCHE kit. Capture techniques were made according to the Solid Tumor Solution CSTS_B_V1 SOPHIA GENETICS panel. Sequencing was then conducted on Illumina's MiSeq sequencer. The panel used in Centre Jean Perrin targets 45 genes of interest (partial gene sequences apart from *TP53*) in the theranostic molecular analysis of solid tumors (Appendix IV).

Computer data analysis

Computer data analysis was performed using the SOPHIA DDM[®] platform version 5.2.1.1, with ILL1XG1S4_FFPE_1 pipeline and GRCh37/hg19 as the human genome reference sequence. This DNA-based molecular analysis or DNA-seq allows the detection of numerous alterations: nucleotide substitution (SNV), insertion/deletion (indel), copy number variation (CNV) and micro-satellite instability (MSI). SNV and indel significance thresholds are defined as followed: an allelic frequency of 5% and a sequencing depth of 300X. As regards CNVs, the positivity threshold recommended by the supplier is the presence of at least 7 copies of the gene of interest. Each of these criteria applied led to the selection of variants of interest.

Ethical approval

A no-objection letter was issued to each patient informing them of the use of their medical data. Study ethics approval was obtained on June 12, 2023 (IRB committee of Centre Jean Perrin, IRB 00013468).

Statistical analysis

The primary objective of our study was to identify *ERBB-2* alterations in treatment-naive invasive lung adenocarcinomas, such as protein overexpression with immunohistochemistry, as well as gene amplification and mutation with DNA-based NGS. Secondary objectives were to assess the existence of correlations between clinical, pathological and/or molecular features and *ERBB-2* alterations, as well the existence of correlations between HER2 overexpression and amplification and/or mutation. Survival probabilities were calculated using the Kaplan-Meier method. Quantitative variables were studied with Kruskal-Wallis tests and qualitative variables with Chi-squared and Fisher's exact tests. Statistical analysis was performed using R software, version 4.3.1 and GraphPad Prism version 10. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

4.4 RESULTS

Patient characteristics

Clinical data were collected for the 206 patients and all their characteristics are presented in Table III. There were more men (62.6%) than women (37.4%). The mean age at diagnosis was 63,5 years old (range 41-84 years old) (Fig. 18). About 39% of patients had a history of cancer from another location prior to diagnosis. Most patients (85%) were exposed to smoking including 2% of them who suffered from passive smoking. More than half of the active smokers had already quit at the time of diagnosis (55.8%) despite a median number of pack-years of 30. Asbestosis exposure was found in 15 cases (7.3%). At diagnosis, node metastases were present in 30.1% of cases and distant visceral metastasis in 5.9%. About half of the patients (49%) underwent curative surgery and did not need follow-up treatment. Forty-six percent of the patients either received adjuvant chemotherapy or radio chemotherapy. Only one patient was eligible for immunotherapy at the time. Even though

42% of patients were lost to follow-up, the prognosis of the disease in this study seemed rather pejorative with 39% of reported cancer recurrences and a cancer-related death rate of 19%.

		N=206 No.	N=206 %
Gender	Male	129	62.6%
	Female	77	37.4%
Age at diagnosis	Median (range)	64	(41-84)
Smoking status	Yes	175	85%
	No	31	15%
Type of smoke exposure	Active	171	83%
	Passive	4	2%
	No exposure	31	15%
Pack-years of smoking	Median (range)	30	(0-82)
Smoking cessation before diagnosis	Yes	115	55.8%
	No	56	27.2%
	Not concerned	35	17%
History of cancer	Yes	80	38.8%
	No	126	61.2%
Asbestosis exposure	Yes	15	7.3%
	No	191	92.7%
Multifocality at diagnosis	Yes	35	17%
	No	171	83%
Node metastasis	Yes	62	30.1%
	No	126	61.2%
	Unknown	18	8.7%
Stage	IA-1	13	6.3%
	IA-2	39	18.9%
	IA-3	20	9.7%
	IB	20	9.7%
	IIA	5	2.4%
	IIB	40	19.4%
	IIIA	38	18.4%
	IIIB	11	5.4%
	IV-A	11	5.4%
	IV-B	1	0.5%
Post-surgery treatment	Surveillance	101	49%
	Chemotherapy/radiochemotherapy	96	46.6%
	Radiotherapy only	8	3.9%
	Immunotherapy	1	0.5%
Cancer recurrence	Yes	80	38.8%
	No	67	32.5%
	Unknown	59	28.7%
Cancer-related death	Yes	39	19%
	No	82	39.8%
	Lost to follow-up	85	41.2%

Table III. Clinical characteristics of the patients from the cohort.

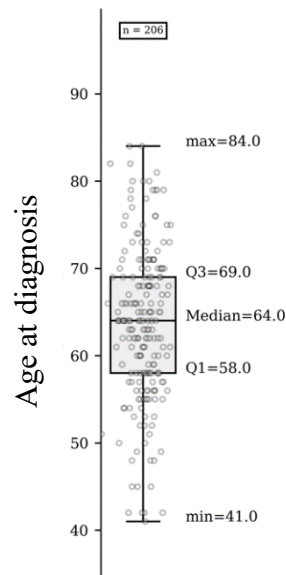


Figure 18. Distribution of age at diagnosis among 206 patients

The distribution of stage at diagnosis was rather regular between the different stages of the disease apart from the IIA stage (Fig. 19). However, both the very early (IA-1) and the later stages (III-B, IV-A and IV-B) are less represented.

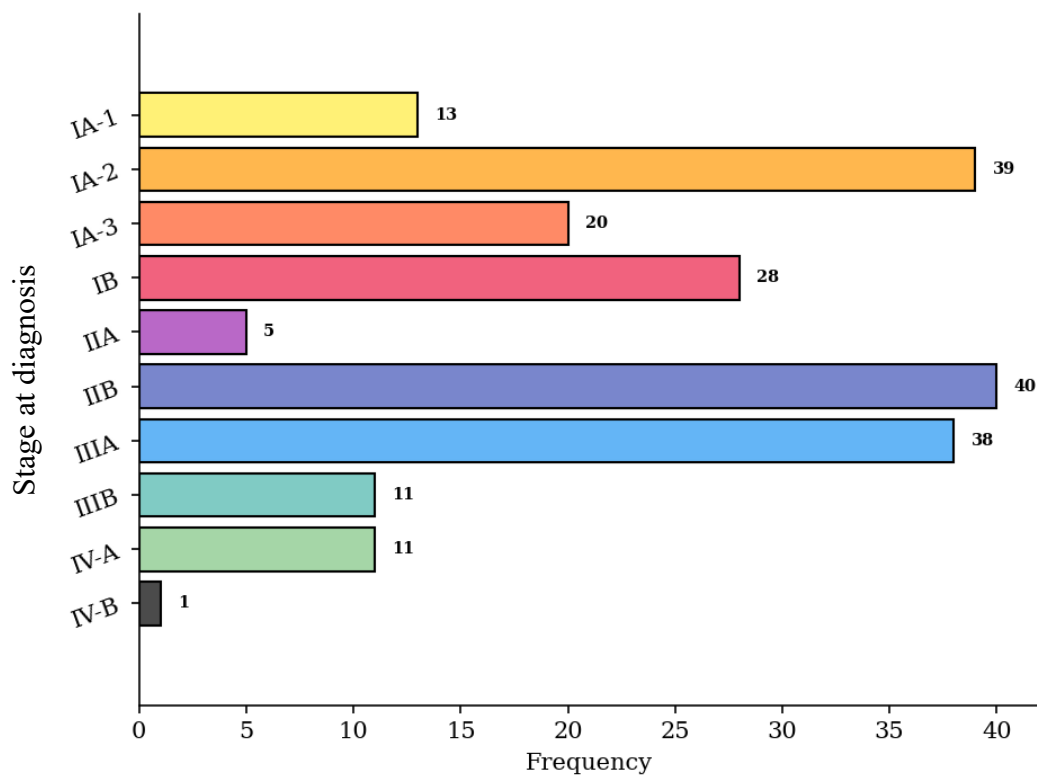


Figure 19. Stage at diagnosis distribution within the cohort

Tumor characteristics

Because of multifocality at diagnosis (17%), 242 tumors were eventually included. About 60% of the tumors were found in the right lung and most of them were peripheral (206 out of 242 tumors). The mean tumor size was 2,44 cm (range from 0,20 to 10 cm). About 29.8% vascular and 30.6% pleural invasions were reported at diagnosis. Most tumors were TTF1-positive (79%). Four cases were *ALK*-rearranged and only one carried *ROS-1* rearrangement. Per its glandular nature, more than half of the tumors (54.2%) showed acinar as main pattern of architecture (Fig. 19). Pathological characteristics of the tumors are presented in Table IV.

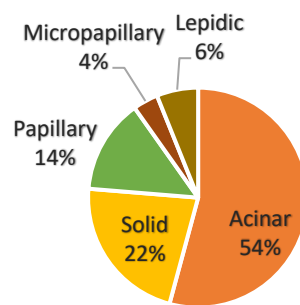


Figure 20. Distribution of predominant architecture pattern within the cohort.

		N=242 No.	N=242 %
Laterality	Right	145	60%
	Left	92	38%
	Bilateral at diagnosis	5	2%
Situation	Peripheral	206	85.5%
	Proximal	29	12%
	Not communicated	6	2.5%
Tumor size	Mean, cm (range)	2.44	(0.20-10)
Predominant pattern of architecture (≥ 50%)	Acinar	142	54.2%
	Solid	53	22.1%
	Papillary	31	13.9%
	Micropapillary	5	3.7%
Necrosis	Lepidic	11	6.1%
	Yes	41	17%
	No	5	2%
Vascular emboli	Not communicated	196	81%
	Yes	72	29.8%
	No	123	50.8%
Pleural invasion	Not communicated	47	19.4%
	Yes	74	30.6%
	No	168	69.4%
TTF1+	Yes	191	79%
	No	19	7.8%
	Unknown	32	13.2%
ALK rearrangement	Yes	4	1.7%
	No	113	46.7%
	Unknown	125	51.6%
ROS-1 rearrangement	Yes	1	0.4%
	No	29	12%
	Unknown	212	87.6%

Table IV. Pathological characteristics of the tumors from the cohort

Immunohistochemical findings

A total of 30.6% of tumors expressed PD-L1 (TPS score). Among them, 47 tumors (19.4%) showed a positive PD-L1 expression ($\geq 1\%$ and $\leq 49\%$) and 27 tumors (11.2%) were highly positive (PD-L1 $\geq 50\%$). 168 tumors (69.4%) did not express PD-L1 (PD-L1 $<1\%$). Figure 19 illustrates PD-L1 expression in some highly positive cases.

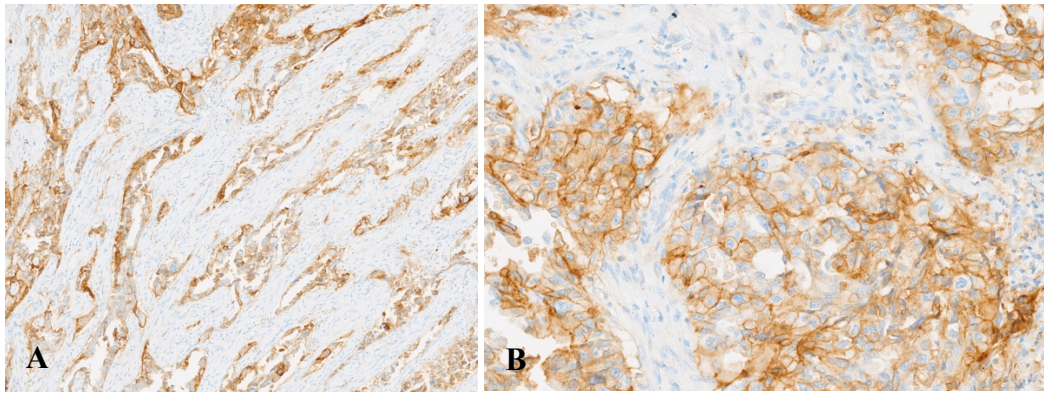


Figure 21. PD-L1 expression in LAD. A: acinar LAD and B: solid LAD showing PD-L1 expression in 80-100% TC.

HER2 overexpression was not observed in any case. HER2 low expression was reported in our study and found in around a quarter of cases (25.2%). Figure 20 shows the different types of HER2 expression and staining intensities found in the study. Immunohistochemical findings are presented in Table V.

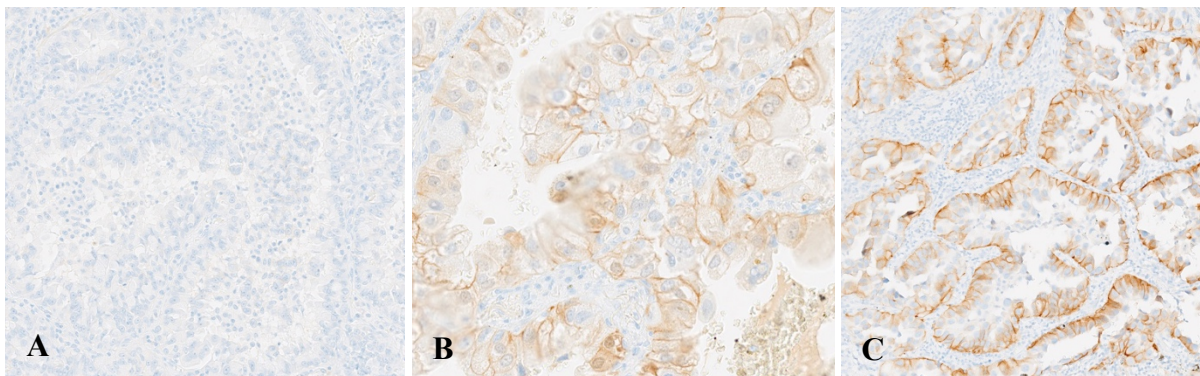


Figure 22. HER2 expression in LAD. A: no expression of HER2 in TC, B: HER2 expression showing weak and incomplete membranous staining and C: HER2 expression showing moderate and sometimes complete membranous staining.

		N=242 No	N=242 %
TPS score (PD-L1)	Highly positive (≥50%)	27	11.2%
	Positive (from 1 to 49%)	47	19.4%
	Negative (< 1%)	168	69.4%
HER2 score according to GEPICS 2021 guidelines	Negative	96	39.7%
	Ultra-low	85	35.1%
	Low	61	25.2%
	Positive	0	-

Table V. Immunohistochemical findings for PD-L1 and HER2 expression in the cohort

Molecular findings

Molecular findings are presented in Table VI. Mutations in the *ERBB-2* gene were found in 7 tumors (2.9%) by NGS analysis. In total, only 5 patients (2.4%) were affected because two of them had multifocal tumor at diagnosis. Both *EGFR* and *KRAS* genes were the most frequently found mutations, accounting for 83.5% and 62% of tumors respectively. The *TP53* tumor suppressor gene was altered in 46.3% cases.

			N=242 No	N=242 %
ERBB-2 mutation	p.(Ile654_Ile655delinsValVal)		3	1,2%
	p.(Ser335Cys)		2	0,8%
	p.(Ser310Phe)		1	0.4%
	p.(Tyr772_Ala775dup)		1	0.4%
	No variant found		235	97.2%
Other oncogenic mutations	<i>EGFR</i>	Yes	202	83.5%
		No	40	16.5%
	<i>KRAS</i>	Yes	150	62%
		No	92	38%
	<i>BRAF</i>	Yes	12	5%
		No	230	95%
	<i>MET</i>	Yes	23	9.5%
		No	219	90.5%
	<i>STK11</i>	Yes	38	25.7%
		No	204	84.3%
	<i>TP53</i>	Yes	112	46.3%
		No	130	53.7%
	<i>FOXO2</i>	Yes	8	3.3%
		No	234	96.7%
	<i>MYO11</i>	Yes	5	2%
		No	237	98%
	<i>SMAD4</i>	Yes	3	1.2%
		No	239	98.8%
	<i>CTNNB1</i>	Yes	4	1.7%
		No	238	98.3%
	<i>PIK3CA</i>	Yes	15	6.2%
		No	227	93.8%
	<i>CDKN2A</i>	Yes	24	10%
		No	218	90%
	<i>ALK</i>	Yes	1	0.4%
		No	241	99.6%
	<i>ESR1</i>	Yes	10	4.1%
		No	232	95.9%
	<i>MAP2K1</i>	Yes	4	1.7%
		No	238	98.3%

Table VI. Molecular findings for ERBB-2 and other oncogenic mutations in the cohort

Clinicopathological and molecular correlations according to HER2 category groups

Clinico-pathological and molecular characteristics as well as survival were compared according to HER2 category groups (negative, ultra-low and low). In our study, the Kaplan–Meier survival curves revealed that the overall survival (OS) and progress-free survival (PFS) were slightly better in the HER2 ultra-low category group (Fig. 23). In fact, PFS curve

indicated, with a close to being statistically significant p-value of 0.052, that there was a two to three-year shorter median between negative or HER2-low and HER2 ultra-low category groups, which is defined as the length of time between diagnosis and disease progression or death from any cause for 50% of patients within the group. Negative and HER2-low categories medians were respectively sitting at the 3 and 4-year mark after diagnosis whereas HER2 ultra-low categories only reached below the 50% PFS probability 6 years after diagnosis.

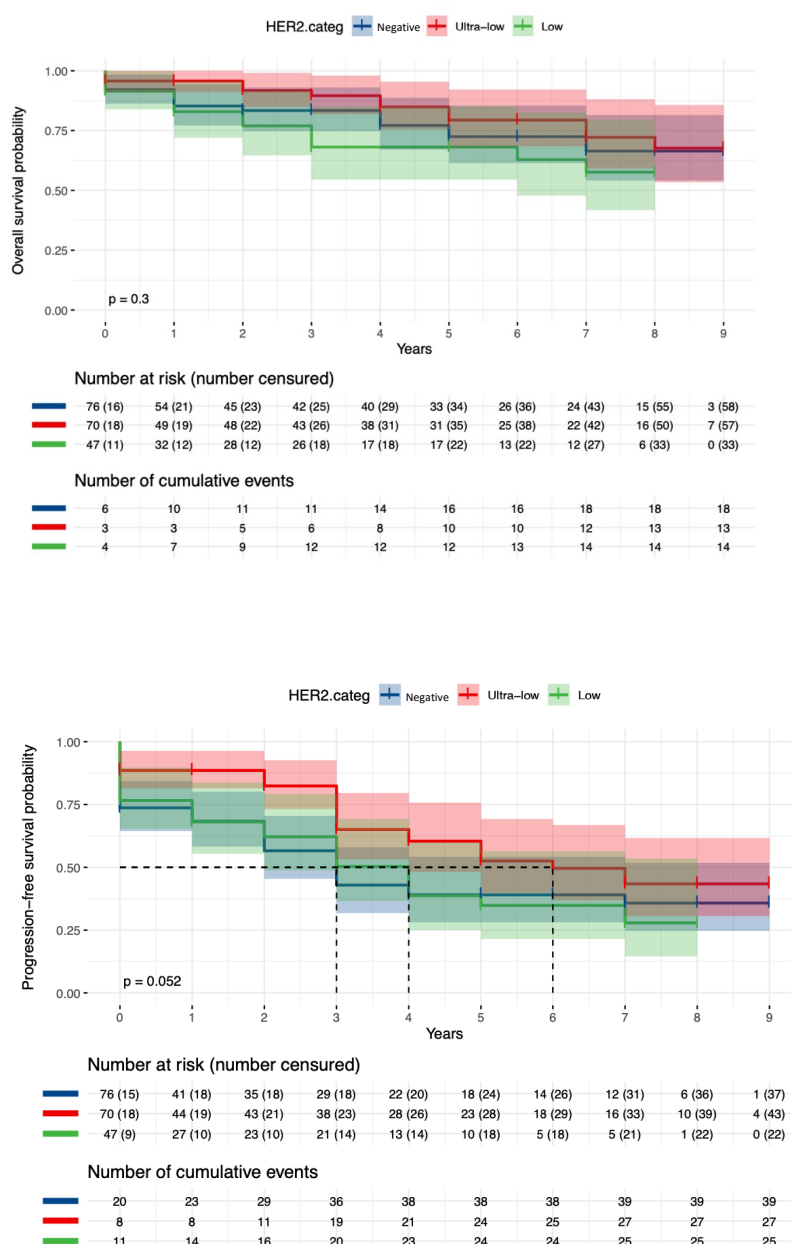


Figure 23. Overall and progression-free survival Kaplan-Meier curves by HER2 category

No difference between HER2 category groups could be demonstrated for the following quantitative clinical variables: tumor size and architectures (graphical analysis and Kruskal-Wallis tests, per observation, N=242).

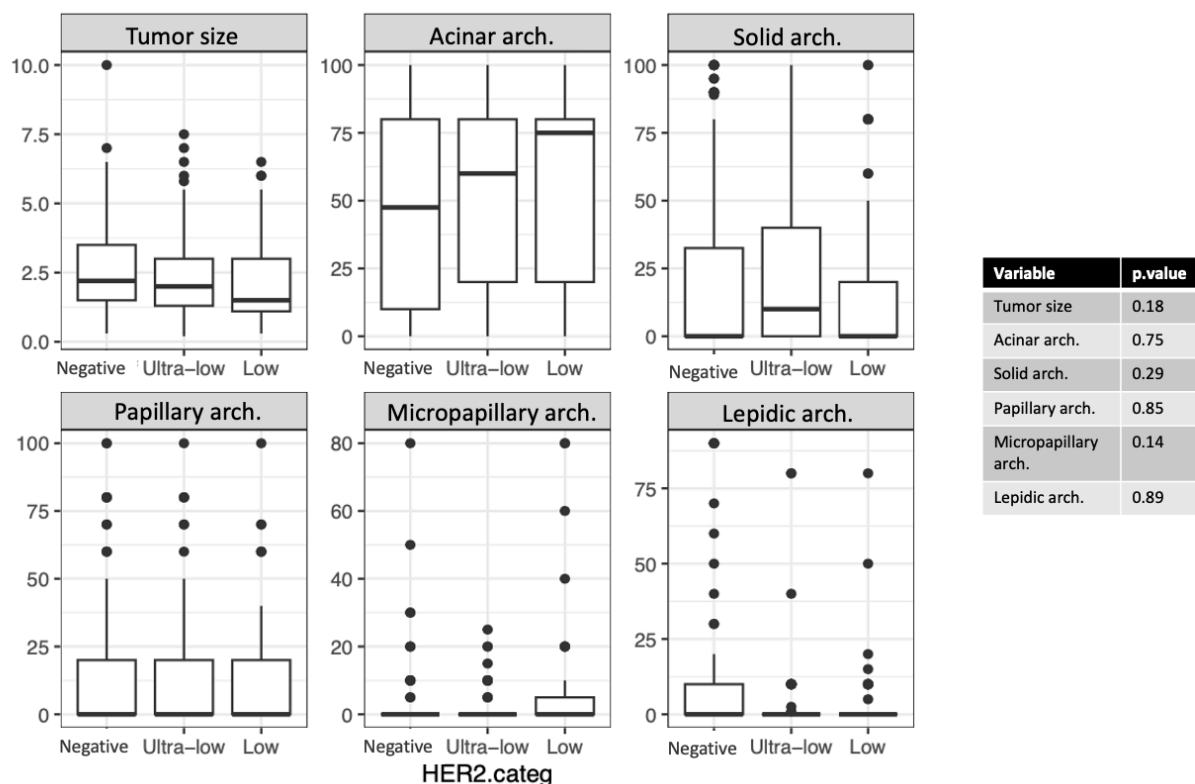


Figure 24. Boxplot of quantitative clinical variables compared with HER2 category and associated p-values

There was also no difference between HER2 category groups regarding the following clinical, pathological, and molecular qualitative variables: multifocality, laterality, situation, necrosis, vascular emboli, pleural invasion, lymph node metastasis, stage at diagnosis, TTF1 status, *ALK* and *ROS1* rearrangements and any of the 16 oncogenic mutations apart from *TP53* (Appendix V). We found a correlation between the presence of a *TP53* mutation and HER2-low expression ($p=0.002$, compared with negative HER2 expression) (Fig. 25A). Neither low nor ultra-low HER2 expression was correlated with the presence of an *ERBB-2* mutation. (Fisher's exact tests, per patient, N=206 or per tumor, N=242).

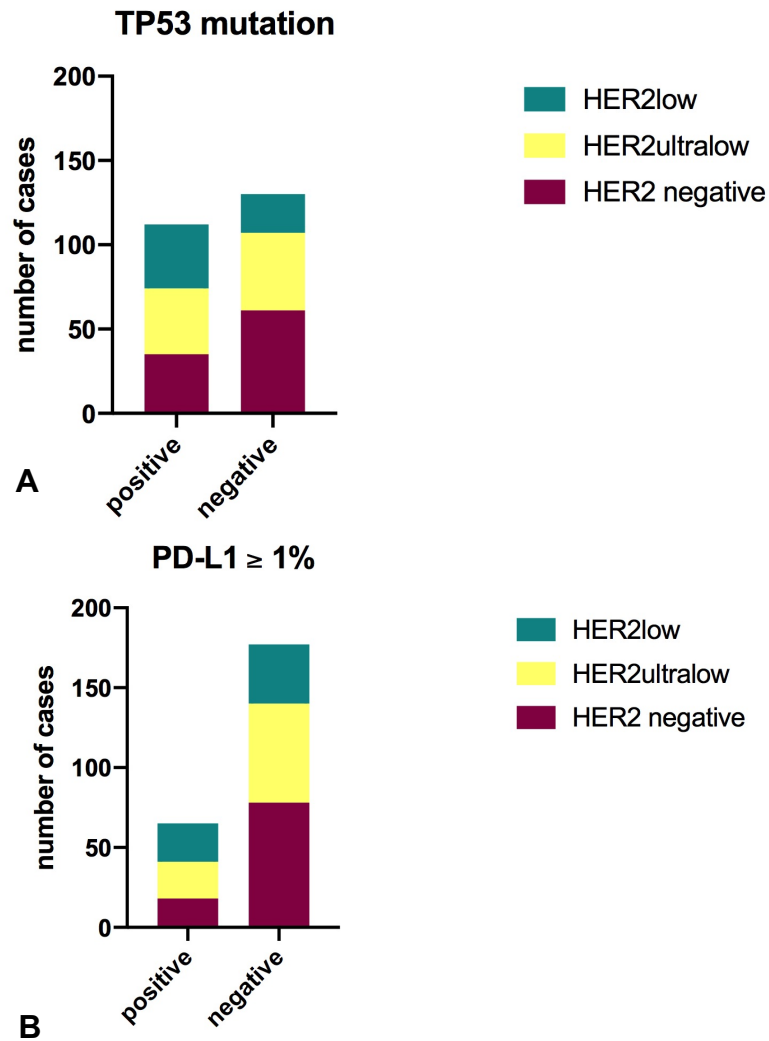


Figure 25. A : Distribution of TP53 mutation and B : Distribution of PD-L1 positive expression ($\geq 1\%$) within the three HER2 category groups

A Chi-squared test showed significant differences between the three category groups (negative, ultra-low and low) regarding PD-L1 positive (PD-L1+) expression $\geq 1\%$ ($p=0.02$) (Table VII). Fisher's exact tests also revealed HER2-low expression is associated with PD-L1+ expression ($\geq 1\%$) compared to HER2 negative (HER2-). When we grouped HER2 low and HER2ultra-low cases compared with HER2 negative cases, the difference was significant with more PD-L1+ ($\geq 1\%$) cases in those harboring HER2 expression ($p=0.03$) (Fig. 25B). There was no difference between groups with the highly positive PD-L1 threshold of 50%.

PDL1/HER2.categ	N=242 No	Negative PD-L1 < 1%	Positive PDL1 ≥ 1%
HER2 negative	96	78	18
HER2 ultra-low	85	62	23
HER2-low	61	37	24

p-value (Chi-squared test) = 0.02

Fisher's exact test	p-value
Low/Negative	0.006
Ultra-low/Negative	0.21
Ultra-low/Low	0.15
Low/Negative+Ultralow	0.36
Ultra-low+Low/Negative	0.03

Table VII. Contingency table for the variable positive PD-L1 expression (PD-L1 ≥ 1%) and HER2 category

Clinicopathological and molecular correlations according to ERBB-2 mutation

Clinicopathologic features and survival could not be compared according to *ERBB-2* mutation status as the number of tumors harboring an *ERBB-2* mutation was too low. Statistical analyses could not be carried out.

4.5 DISCUSSION

In this study, we sought to identify alterations of the *ERBB-2* gene in a cohort of LAD in order to analyze their frequency and to potentially highlight specific clinico-pathological and molecular features. Indeed, *ERBB-2*-altered LAD are not well documented yet and the understanding of their biology might be the key to new therapy targets, as in breast, gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancers [101].

A few phase II clinical trials studied the therapeutic effect of new antibody-drug conjugates in NSCLC, trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), already shown to be efficient in HER2-low expressing breast cancers. [83, 110] In 2018, a phase II clinical trial in *ERBB-2*-mutant advanced NSCLC showed a 44% objective response

rate (ORR) and a median PFS of 5 years with T-DM1. [108] In 2020, a phase II clinical trial by Li et al. studied the effect of T-DM1 in a cohort of *ERBB-2* amplified and/or mutant NSCLC and demonstrated anti-tumor activity with a median PFS of 5 years and an overall ORR of 51% (55% (6/11) ORR in the *ERBB-2* amplification cohort, 50% (14/28) ORR in the *ERBB-2* mutation cohort and 50% (5/10) ORR within the cohort of patients who had tumors with both amplification and mutation of *ERBB-2*). [39] Another phase II clinical trial selected patients with HER2-overexpressed NSCLC to be given T-DM1 and the 3+ IHC score cohort showed a 20% ORR with a 2.7 years median PFS. [111] In 2021, the DESTINY-Lung01 phase II clinical trial studied the efficacy of the other ADC T-DXd in HER2-overexpressed and in *ERBB-2*-mutant metastatic NSCLC and was met respectively with a 24.5% and 61.9% ORR, as well as 5.4 and 14 median PFS. [112, 113] Overall, as the evidence accumulates, it seems that ADCs will one day be approved agents in the treatment of advanced NSCLC.

In the meantime, it is important to better define the clinicopathological and molecular characteristics behind this specific subset of *ERBB-2*-altered NSCLC. This is what we have attempted to do in this study for the first time in France using a cohort of LAD with *ERBB-2* alterations. Epidemiology of *ERBB-2* overexpressed, amplified and mutant NSCLC has already been studied worldwide, notably in Germany, Italy, and Europe in general though there has not been any French data published yet. [83] We chose to target adenocarcinoma over NSCLC because it is the most frequently associated histological type with *ERBB-2* alterations (overexpression, amplification and mutation). [114, 115] Even though we found no HER2 overexpression nor *ERBB-2* amplification within our cohort, we observed a 2.9% incidence rate of *ERBB-2* mutation, which is consistent with the literature with 1-3% in NSCLC among European and American populations, in 2-3% in adenocarcinomas in general. [83, 105, 116] We may not have found any *ERBB-2* amplification because of the lack of standardization in defining amplification with NGS method in lung cancer. [83] We applied the supplier

recommended threshold of 6 copies to confirm amplification although Niu et al. suggested the use of 4 NGS-derived copies confident positive cut-off in breast cancers. [99] In breast cancer, HER2 overexpression, accounting for 15%-20% of primary breast cancers, occurs predominantly through amplification and is associated with a more aggressive phenotype and reduced time to progression and overall survival. [88, 117, 118] In NSCL, HER2 overexpression does not correlate with *ERBB-2* amplification in contrast to breast cancer and is more frequent in adenocarcinomas with well-differentiated histology. [119] According to Zhao et al., HER2 overexpression is also associated with worse survival in NSCLC. [120] Kim et al observed significant correlations between HER2 overexpression and papillary predominant architecture, as well as between *ERBB-2* amplification and pleural invasion in a cohort of 321 LAD. [106, 115]

Regarding HER2 expression by IHC, in our cohort, more than half of the tumors expressed HER2 on an either low (25.2%) or ultra-low level (35.1%). HER2-low expression is common across many solid tumors with 46.9% in lung, 47.1% in breast, 34.6% in gastric/GEJ and 50% in salivary gland cancers in a study evaluating 4701 patients. [121] In breast cancer, HER2-low cases are very heterogeneous and do not represent a molecular entity. Nevertheless, Li et al. described some clinical and biological features of HER2-low breast cancers according to the hormone receptor (HR) status. They also showed that, regardless of the HR status, HER2-low cancers highly expressed HLAs in TC and PD-L1 in immune cells, both of which play a key role in anti-tumor immunity [122]. On a clinical stand, HER2-low breast cancer should not be seen as a distinct clinical entity of breast cancers as researchers from the University of Chicago applied HER2-low status in 1.1 million breast cancer patients from the US National Cancer Database and did not find difference in terms of response to treatment and prognosis compared to HER2-negative tumors. [123]

In this study, we found significant differences between the three category groups of HER2 expression (low, ultra-low and negative) regarding PD-L1+ expression $\geq 1\%$, ($p=0.02$). HER2 expression was positively correlated with PD-L1 expression. Significant cross talks between HER2 and PD-L1 pathways have been demonstrated but the studies were mainly focused on HER2 overexpression. [124] Okita et al. also showed that PD-L1 and HER2 overexpression are inversely correlated in NSCLC whereas a recent study of Lian et al. observed positive correlation between HER2 overexpression and PD-L1 expression in gastric adenocarcinomas. [125, 126] The relationship between PD-L1 and HER2 expression, notably in NSCLC, should be further determined in future studies, along with the analysis of the tumor microenvironment which is influenced by both pathways. [127]

Our study also revealed a positive correlation between the presence of *TP53* mutation and HER2-low expression compared with negative HER2 expression ($p=0.002$). *TP53* somatic mutation is already known to induce overexpression of HER2 in cancer cells and this finding suggests that it may also be involved in lower expressions. [128]

We found no difference between HER2 category groups with respect to tumor size, architecture, stage at diagnosis, vascular and pleural invasions, TTF1 status, *ALK* and *ROS1* rearrangements and many other clinico-pathological and molecular features. In our study, the median PFS was not significantly different between the three HER2 category groups although patients with a HER2 ultra-low tumor tended to have a better prognosis than patients with HER2-low and negative tumors ($p=0.052$).

We also observe no difference in the relationship between *ERBB-2* mutation and HER2 levels of expression (among ultra-low, low and negative HER2) (Appendix V). Unlike breast and gastric cancers, *ERBB-2* mutation, amplification and overexpression are not strictly associated in NSCLC. [129] Consequently, Li et al. stated that *ERBB-2*-altered tumors are distinct molecular entities with their own clinico-pathological features and prognosis in

NSCLC, which should always be specified and studied accordingly. [105, 130] According to our results, we would suggest that HER2-low LAD is probably not a separate entity of lung cancer given the rare correlations identified, though further explorations must be carried out, particularly on the underlying mechanisms between HER2 expression, *TP53* gene and PD-L1 along with the tumor microenvironment.

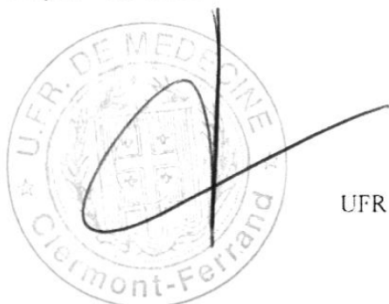
Unfortunately, the number of *ERBB-2*-mutant cases was not large enough to allow robust statistical analysis. Therefore, we decided to set up a second large cohort of patients with invasive lung adenocarcinomas this time selected on the *ERBB-2*-mutant criterion, which we will further develop in a second phase.

4.6 CONCLUSION

En France, le cancer du poumon est le troisième cancer le plus fréquent et constitue toujours la première cause de mortalité par cancer. Malgré l'avènement des thérapies ciblées et la mise à jour régulière de recommandations, le pronostic du cancer pulmonaire reste sombre et il persiste un réel besoin d'agents novateurs efficaces avec l'identification de nouvelles cibles. Il est donc primordial de connaître les altérations moléculaires permettant d'activer ce potentiel levier d'action. Des essais cliniques de phase II ont déjà montré des résultats prometteurs avec des molécules cytotoxiques conjuguées aux anticorps monoclonaux anti-HER2 sur des cancers pulmonaires non à petites cellules *ERBB-2*-mutés et dans les cancers du sein présentant une faible expression de HER2 sans amplification du gène (catégorie HER2 faible). Dans cette cohorte de 206 patients porteurs d'un adénocarcinome pulmonaire invasif, l'incidence d'une mutation oncogénique du gène *ERBB-2* était de l'ordre de 2.9%, en concordance avec la littérature. Néanmoins, cela correspond à un nombre de cas trop faible pour permettre d'établir des corrélations clinico-pathologiques avec significativité statistique et robustesse. En revanche, la catégorisation des cas selon

l'expression protéique de HER2 (catégories HER2-faible et ultra-faible) a permis de révéler un lien significatif entre les statuts HER2-faible et PD-L1 positif ($p=0.006$). Il a également été mis en évidence une association significative entre le statut HER2-faible et la présence d'une mutation oncogénique du gène *TP53*, altération déjà connue pour induire des fortes expressions de HER-2 dans les cellules tumorales ($p=0.002$). Afin de compléter cette étude, nous envisageons d'étudier une large cohorte composée d'adénocarcinomes pulmonaires invasifs sélectionnés sur la présence d'une mutation oncogénique du gène *ERBB-2* déjà identifiée afin d'établir d'éventuelles corrélations entre ces altérations et le profil clinique du patient, les caractéristiques histologiques et/ou moléculaires de la tumeur.

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 5/01/23
Le Président du Jury



UFR de Médecine et des Professions Paramédicales
Service de la formation – Pôle 4
TSA 50400
28, Place Henri-Dunant
63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. (2019) Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint Maurice : Santé Publique France 20 p.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al (2011) International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244–285.
<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
3. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, et al (2014) International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 84:13–22. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.009>
4. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, et al (2016) Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* 48:889–902. <https://doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
5. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H (1979) Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 330:473–790. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1979.tb18749.x>
6. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA (2011) Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine* 32:605–644. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001>
7. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* 85:8. <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
8. Anatomie du poumon. http://pneumocourlancy.fr/page_anatomie.html. Accessed 29 Jul 2023
9. Poumon : définition et explications. In: AquaPortail. <https://www.aquaportail.com/definition-5828-poumon.html>. Accessed 29 Jul 2023
10. Anatomie de l'appareil respiratoire - Cours soignants. In: EspaceSoignant.com. <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-de-lappareil-respiratoire>. Accessed 29 Jul 2023
11. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du poumon - Formes de la maladie - La stadification des cancers non à petites cellules.
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-poumon/formes-de-la-maladie/la-stadification-des-cbnpc.html/>. Accessed 28 Aug 2023
12. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL (2013) Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer* 82:179–189.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.025>
13. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al (2022) The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology* 17:362–387.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>

14. Cha MJ, Lee HY, Lee KS, et al (2014) Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: Clinical predictors of histopathology and outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 147:921-928.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.09.045>
15. Tsuta K, Kawago M, Inoue E, et al (2013) The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer* 81:371–376. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.06.012>
16. Saruwatari K, Ikemura S, Sekihara K, et al (2016) Aggressive tumor microenvironment of solid predominant lung adenocarcinoma subtype harboring with epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer* 91:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.11.012>
17. Pyo J-S, Kim JH (2018) Clinicopathological Significance of Micropapillary Pattern in Lung Adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 24:547–555. <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0274-7>
18. Miyahara N, Nii K, Benazzo A, et al (2019) Solid predominant subtype in lung adenocarcinoma is related to poor prognosis after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 45:1156–1162. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.01.220>
19. Lantuejoul S, Rouquette I, Brambilla E, Travis WD (2016) Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies. *Annales de Pathologie* 36:5–14. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2015.11.010>
20. Choi SH, Jeong JY, Lee SY, et al (2021) Clinical implication of minimal presence of solid or micropapillary subtype in early-stage lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer* 12:235–244. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13754>
21. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al (2020) A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol* 15:1599–1610. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.001>
22. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, et al (2012) Napsin A, a New Marker for Lung Adenocarcinoma, Is Complementary and More Sensitive and Specific Than Thyroid Transcription Factor 1 in the Differential Diagnosis of Primary Pulmonary Carcinoma: Evaluation of 1674 Cases by Tissue Microarray. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 136:163–171. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0320-OA>
23. Micke P, Botling J, Mattsson JSM, et al (2019) Mucin staining is of limited value in addition to basic immunohistochemical analyses in the diagnostics of non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 9:1319. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37722-0>
24. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al (2019) Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 14:377–407. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.005>
25. Kadota K, Nitadori J, Sima CS, et al (2015) Tumor Spread Through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences Following Limited

- Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 10:806–814.
<https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000486>
- 26.** Taylor CR (1994) An exaltation of experts: Concerted efforts in the standardization of immunohistochemistry. *Human Pathology* 25:2–11. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90164-3](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90164-3)
- 27.** Kummar S, Fogarasi M, Canova A, et al (2002) Cytokeratin 7 and 20 staining for the diagnosis of lung and colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 86:1884–1887.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600326>
- 28.** Chu P, Wu E, Weiss LM (2000) Cytokeratin 7 and Cytokeratin 20 Expression in Epithelial Neoplasms: A Survey of 435 Cases. *Modern Pathology* 13:962–972.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.3880175>
- 29.** Warth A, Muley T, Herpel E, et al (2012) Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies: *Immunomarkers for lung cancer*. *Histopathology* 61:1017–1025. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04308.x>
- 30.** Whithaus K, Fukuoka J, Prihoda TJ, Jagirdar J (2012) Evaluation of Napsin A, Cytokeratin 5/6, p63, and Thyroid Transcription Factor 1 in Adenocarcinoma Versus Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 136:155–162. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0232-OA>
- 31.** TTF1. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsttf1.html>. Accessed 16 Sep 2023
- 32.** Calvayrac O, Pradines A, Pons E, et al (2017) Molecular biomarkers for lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 49:1601734. <https://doi.org/10.1183/13993003.01734-2016>
- 33.** Chalela R, Curull V, Enríquez C, et al (2017) Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis* 9:2142–2158.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.20>
- 34.** Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al (2004) Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *New England Journal of Medicine* 350:2129–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
- 35.** Gazdar A (2009) Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 28:S24–S31.
<https://doi.org/10.1038/onc.2009.198>
- 36.** Mansuet-Lupo A, Garinet S, Damotte D, et al (2020) Les réarrangements moléculaires : cibles thérapeutiques en cancérologie thoracique. *Bulletin du Cancer* 107:896–903.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.05.008>
- 37.** Molina-Arcas M, Moore C, Rana S, et al (2019) Development of combination therapies to maximize the impact of G12C KRAS inhibitors in lung cancer. *Sci Transl Med* 11:eaaw7999.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw7999>

38. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al (2022) Trastuzumab Deruxtecan in *HER2* -Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 386:241–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112431>
39. Li BT, Micheline F, Misale S, et al (2020) *HER2*-Mediated Internalization of Cytotoxic Agents in *ERBB2* Amplified or Mutant Lung Cancers. *Cancer Discovery* 10:674–687. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0215>
40. Yan N, Guo S, Zhang H, et al (2022) *BRAF*-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. *Front Oncol* 12:863043. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863043>
41. Midha A, Dearden S, McCormack R (2015) *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* 5:2892–2911
42. Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, et al (2016) The prevalence of *EGFR* mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 7:78985–78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>
43. Ou S-HI (2013) Lung cancer in never-smokers. Does smoking history matter in the era of molecular diagnostics and targeted therapy? *Journal of Clinical Pathology* 66:839–846. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201296>
44. Kobayashi H, Kajiwarra H, Kanayama S, et al (2009) Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (Review). *Oncology Reports* 22:233–240. https://doi.org/10.3892/or_00000429
45. Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA, Peters S (2015) *BRAF* Alterations as Therapeutic Targets in Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 10:1396–1403. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000644>
46. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, et al (2005) *TP53* and *KRAS* mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 65:5076–5083. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0551>
47. Dogan S, Shen R, Ang DC, et al (2012) Molecular Epidemiology of *EGFR* and *KRAS* Mutations in 3,026 Lung Adenocarcinomas: Higher Susceptibility of Women to Smoking-Related *KRAS*-Mutant Cancers. *Clinical Cancer Research* 18:6169–6177. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3265>
48. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al (2008) Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 455:1069–1075. <https://doi.org/10.1038/nature07423>
49. Jiang L, Mino-Kenudson M, Roden AC, et al (2019) Association between the novel classification of lung adenocarcinoma subtypes and *EGFR*/*KRAS* mutation status: A systematic literature review and pooled-data analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 45:870–876. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.006>

50. Russell PA, Barnett SA, Walkiewicz M, et al (2013) Correlation of Mutation Status and Survival with Predominant Histologic Subtype According to the New IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification in Stage III (N2) Patients. *Journal of Thoracic Oncology* 8:461–468. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182828fb8>
51. Rekhtman N, Ang DC, Riely GJ, et al (2013) KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 26:1307–1319. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.74>
52. Sharma SV, Settleman J (2007) Oncogene addiction: setting the stage for molecularly targeted cancer therapy. *Genes Dev* 21:3214–3231. <https://doi.org/10.1101/gad.1609907>
53. Pao W, Girard N (2011) New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology* 12:175–180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70087-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70087-5)
54. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al (2016) An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E–mutant metastatic non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 17:984–993. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
55. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al (2013) Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. *JCO* 31:3327–3334. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>
56. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al (2014) Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 371:1963–1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766>
57. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al (2020) Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:813–824. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005653>
58. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al (2020) Capmatinib in *MET* Exon 14–Mutated or *MET*–Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:944–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>
59. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al (2009) Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
60. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 371:2167–2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
61. Gainor JF, Varghese AM, Ou S-HI, et al (2013) ALK Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in EGFR or KRAS: An Analysis of 1,683 Patients with Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 19:10.1158/1078-0432.CCR-13–0318. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0318>
62. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al (2014) Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Annals of Oncology* 25:138–142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt495>
63. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al (2020) Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:1711–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>

64. Formes localement avancées (stades IIIA non opérables, IIIB, IIIC) – AURA. <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/137-formes-localement-avancees-stades-iiia-iiib-iiic/>. Accessed 15 Aug 2023
65. Chhouri H, Alexandre D, Grumolato L (2023) Mechanisms of Acquired Resistance and Tolerance to EGFR Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 15:504. <https://doi.org/10.3390/cancers15020504>
66. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al (2005) Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain. *PLoS Med* 2:e73. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020073>
67. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al (2013) 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* 19:2240–2247. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2246>
68. Formes métastatiques – stade IV – AURA. <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/138-formes-metastatiques-stade-iv/>. Accessed 15 Aug 2023
69. Dieu-Nosjean M-C, Caux C (2019) La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. *Med Sci (Paris)* 35:957–965. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019192>
70. Lantuejoul S, Adam J, Girard N, et al (2018) Tests immunohistochimiques PD-L1 dans les cancers du poumon non à petites cellules : recommandations par le groupe PATTERN de pathologistes thoraciques. *Annales de Pathologie* 38:110–125. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2018.01.007>
71. Gong J, Chehraz-Raffle A, Reddi S, Salgia R (2018) Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer* 6:8. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0316-z>
72. Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, et al (2021) PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 18:345–362. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00473-5>
73. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375:1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
74. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
75. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al (2017) Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 389:255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)

- 76.** Ruiter EJ de, Mulder FJ, Koomen BM, et al (2021) Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Modern Pathology* 34:1125–1132. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0644-7>
- 77.** Wilkinson AN (2023) Cours accéléré sur le cancer du poumon. *Can Fam Physician* 69:e74–e77. <https://doi.org/10.46747/cfp.6904e74>
- 78.** Rosen RD, Sapra A (2023) TNM Classification. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
- 79.** Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al (2016) 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. *Journal of Thoracic Oncology* 11:39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
- 80.** Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al (2022) Non–Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 20:497–530. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025>
- 81.** INCa (2023) Patients atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules. Indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision
- 82.** Hirsch FR, Langer CJ (2004) The role of HER2/neu expression and trastuzumab in non-small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 31:75–82. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.12.018>
- 83.** Ren S, Wang J, Ying J, et al (2022) Consensus for HER2 alterations testing in non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* 7:100395. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100395>
- 84.** Kirouac DC, Du J, Lahdenranta J, et al (2016) HER2+ Cancer Cell Dependence on PI3K vs. MAPK Signaling Axes Is Determined by Expression of EGFR, ERBB3 and CDKN1B. *PLoS Comput Biol* 12:e1004827. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004827>
- 85.** Mazières J, Peters S, Lepage B, et al (2013) Lung Cancer That Harbors an HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6095>
- 86.** Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al (2012) Prevalence, clinicopathologic associations and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 18:10.1158/1078-0432.CCR-12–0912. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0912>
- 87.** Graus-Porta D, Beerli RR, Hynes NE (1995) Single-chain antibody-mediated intracellular retention of ErbB-2 impairs Neu differentiation factor and epidermal growth factor signaling. *Mol Cell Biol* 15:1182–1191
- 88.** Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al (1987) Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/ *neu* Oncogene. *Science* 235:177–182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>

89. Gravalos C, Jimeno A (2008) HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology* 19:1523–1529. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn169>
90. Arnould L, Denoux Y, MacGrogan G, et al (2003) Agreement between chromogenic in situ hybridisation (CISH) and FISH in the determination of HER2 status in breast cancer. *Br J Cancer* 88:1587–1591. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600943>
91. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al (2023) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update. *JCO* 41:3867–3872. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02864>
92. Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, et al (2021) Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France. *Annales de Pathologie* 41:507–520. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2021.07.014>
93. Penault-Llorca F (2023) Retour sur les recommandations pour la pratique clinique de l'ESMO de 2023
94. Jensen E (2014) Technical Review: In Situ Hybridization. *The Anatomical Record* 297:1349–1353. <https://doi.org/10.1002/ar.22944>
95. Tanner M, Gancberg D, Di Leo A, et al (2000) Chromogenic in Situ Hybridization. *Am J Pathol* 157:1467–1472
96. Abdelmoula N, Portnoi M, Vialard F, et al (2000) Les techniques de cytogénétique moléculaire : principes et progrès. *Med Sci (Paris)* 16:1405. <https://doi.org/10.4267/10608/1596>
97. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al (2018) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* 36:2105–2122. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>
98. Anne Cayre (2018) Les techniques d'Hybridation In Situ (HIS) comme outil pour évaluer des biomarqueurs théranostiques en Anatomie et Cytologie Pathologique
99. Niu D, Li L, Yu Y, et al (2020) Evaluation of Next Generation Sequencing for Detecting HER2 Copy Number in Breast and Gastric Cancers. *Pathol Oncol Res* 26:2577–2585. <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00844-w>
100. Ahn B-C, Han Y-J, Kim HR, et al (2023) Real World Characteristics and Clinical Outcomes of HER2-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Patients Detected by Next-Generation Sequencing. *Cancer Res Treat* 55:488–497. <https://doi.org/10.4143/crt.2022.359>
101. Dumbrava EEI, Balaji K, Raghav K, et al (2019) Targeting ERBB2 (HER2) Amplification Identified by Next-Generation Sequencing in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors Beyond Conventional Indications. *JCO Precis Oncol* 3:PO.18.00345. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00345>
102. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW (2015) A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet* 16:172–183. <https://doi.org/10.1038/nrg3871>

- 103.** Zhao M, Wang Q, Wang Q, et al (2013) Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data: features and perspectives. *BMC Bioinformatics* 14:S1. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-S11-S1>
- 104.** (2014) Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 511:543–550. <https://doi.org/10.1038/nature13385>
- 105.** Li BT, Ross DS, Aisner DL, et al (2016) HER2 Amplification and HER2 Mutation Are Distinct Molecular Targets in Lung Cancers. *Journal of Thoracic Oncology* 11:414–419. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.025>
- 106.** Kim EK, Kim KA, Lee CY, Shim HS (2017) The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. *PLoS One* 12:e0171280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171280>
- 107.** Passaro A, Peters S (2022) Targeting HER2-Mutant NSCLC — The Light Is On. *N Engl J Med* 386:286–289. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2119442>
- 108.** Li BT, Shen R, Buonocore D, et al (2018) Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol* 36:2532–2537. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9777>
- 109.** Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al (2019) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. *JAMA Oncol* 5:1749–1768. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>
- 110.** Nicolò E, Boscolo Bielo L, Curigliano G, Tarantino P (2023) The HER2-low revolution in breast oncology: steps forward and emerging challenges. *Ther Adv Med Oncol* 15:17588359231152842. <https://doi.org/10.1177/17588359231152842>
- 111.** Peters S, Stahel R, Bubendorf L, et al (2019) Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Previously Treated HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Efficacy, Safety, and Biomarkers. *Clinical Cancer Research* 25:64–72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1590>
- 112.** Nakagawa K, Nagasaka M, Felip E, et al (2021) OA04.05 Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Interim Results of DESTINY-Lung01. *Journal of Thoracic Oncology* 16:S109–S110. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.285>
- 113.** Smit E, Nakagawa K, Nagasaka M, et al (2021) MA11.03 Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Interim Results of DESTINY-Lung01. *Journal of Thoracic Oncology* 16:S173. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.248>
- 114.** Shigematsu H, Gazdar AF (2006) Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *International Journal of Cancer* 118:257–262. <https://doi.org/10.1002/ijc.21496>

- 115.** López-Malpartida AV, Ludeña MD, Varela G, García Pichel J (2009) Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Lung Cancer* 65:25–33. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.10.009>
- 116.** Buttitta F, Barassi F, Fresu G, et al (2006) Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: Mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *International Journal of Cancer* 119:2586–2591. <https://doi.org/10.1002/ijc.22143>
- 117.** Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al (2013) Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31:3997–4013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>
- 118.** Patani N, Martin L-A, Dowsett M (2013) Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. *Int J Cancer* 133:1–13. <https://doi.org/10.1002/ijc.27997>
- 119.** Nakamura H, Saji H, Ogata A, et al (2003) Correlation between encoded protein overexpression and copy number of the HER2 gene with survival in non-small cell lung cancer. *International Journal of Cancer* 103:61–66. <https://doi.org/10.1002/ijc.10795>
- 120.** Zhao J, Xia Y (2020) Targeting HER2 Alterations in Non–Small-Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review. *JCO Precision Oncology* 411–425. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00333>
- 121.** Uzunparmak B, Haymaker C, Raso G, et al (2023) HER2-low expression in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Annals of Oncology* 0: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.005>
- 122.** Li Y, Tsang JY, Tam F, et al (2023) Comprehensive characterization of HER2-low breast cancers: implications in prognosis and treatment. *eBioMedicine* 91: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104571>
- 123.** Peiffer DS, Zhao F, Chen N, et al (2023) Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of ERBB2-Low Breast Cancer Among Patients in the National Cancer Database. *JAMA Oncology* 9:500–510. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7476>
- 124.** Polk A, Svane I-M, Andersson M, Nielsen D (2018) Checkpoint inhibitors in breast cancer - Current status. *Cancer Treat Rev* 63:122–134. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.008>
- 125.** Okita R, Maeda A, Shimizu K, et al (2017) PD-L1 overexpression is partially regulated by EGFR/HER2 signaling and associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 66:865–876. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1986-y>
- 126.** Lian J, Zhang G, Zhang Y, et al (2022) PD-L1 and HER2 expression in gastric adenocarcinoma and their prognostic significance. *Digestive and Liver Disease* 54:1419–1427. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.01.128>
- 127.** Suh KJ, Sung JH, Kim JW, et al (2017) EGFR or HER2 inhibition modulates the tumor microenvironment by suppression of PD-L1 and cytokines release. *Oncotarget* 8:63901–63910. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19194>

- 128.** Román-Rosales AA, García-Villa E, Herrera LA, et al (2018) Mutant p53 gain of function induces HER2 over-expression in cancer cells. *BMC Cancer* 18:709.
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4613-1>
- 129.** Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, Planchard D (2021) Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *ESMO Open* 6:100260. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100260>
- 130.** Li BT, Zheng T, Ni A, et al (2016) Identifying HER2 mutation, amplification, and HER2 protein overexpression as therapeutic targets in lung cancers. *JCO* 34:e20666–e20666.
https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e20666
- 131.** Classifications TNM 8ème édition – AURA. <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/130-classifications/>. Accessed 19 Aug 2023

6. ANNEXES

ANNEXE I : Classification TNM des carcinomes pulmonaires non à petites cellules, 8^{ème} édition 2017 d'après UICC/AJCC [131]

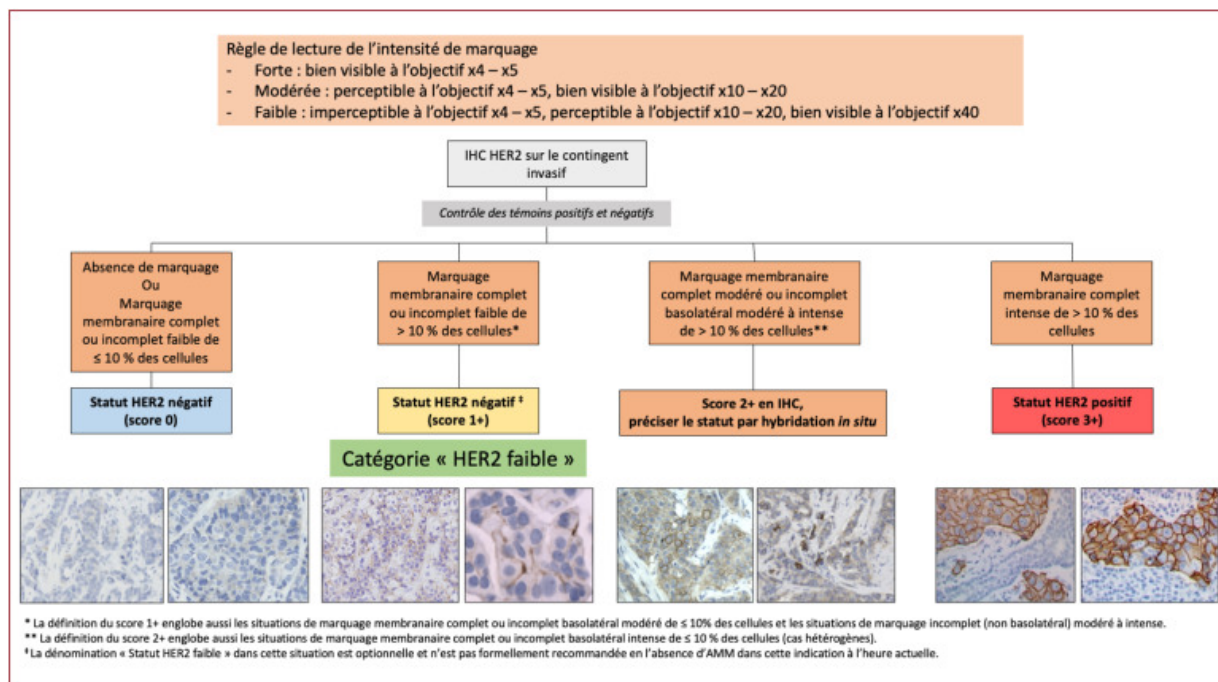
T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses 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 moins de 5 cm OU avec un 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
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

ANNEXE II. Stadification selon la classification TNM (8^{ème} édition 2017) [131]

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
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

À noter que les tumeurs TisNOM0 correspondent au stade 0 et les tumeurs T1a(mi)NOM0 à un stade IA-1. [131]

ANNEXE III : Recommandations GEPICS 2021 pour l'évaluation du statut HER2 en immunohistochimie dans les cancers infiltrants du sein [92]



ANNEXE IV : Panel NGS (ADN) customisé du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Jean Perrin

transcripts	NM	exon	transcripts	NM	exon	transcripts	NM	exon
AKT1	NM_005163.2	3	FGFR3	NM_000142.4	7 et 9 et 14 et 16	MYOD1	NM_002478.4	2
ALK	NM_004304.3	21 à 25	FOXL2	NM_023067.3	1	NRAS	NM_002524.3	2 à 4
BRAF	NM_004333.4	11 et 15	GNA11	NM_002067.4	4 et 5	PDGFRA	NM_006206.4	12, 14, 18
CDK4	NM_000075.3	1 à 3	GNAQ	NM_002072.4	4 et 5	PIK3CA	NM_006218.2	2, 3, 6, 8, 10, 21
CDKN2A	NM000077.4	1 à 3	GNAS	NM_000516.5	8	POLE	NM_006231.3	9, 13, 14
CTNNB1	NM_001904.3	3	H3F3A	NM_002107.4	2	PTPN11	NM_002834.3	3
DDR2	NM_001014796.1	18	H3F3B	NM_005324	2	RAC1	NM_018890.3	3
DICER	NM_177438.2	24 et 25	HIST1H3B	NM_003537.3	1	RAF1	NM_002880.3	7, 10, 12, 13, 14, 15
EGFR	NM_005228.3	18 à 21	HRAS	NM_005343.3	2 à 4	RET	NM_020975.4	11, 13, 15, 16
ERBB2	NM_004448.3	8 et 17 et 20	IDH1	NM_005896.3	4	ROS1	NM_02944.2	38, 41
ERBB4	NM_005235.2	10 et 12	IDH2	NM_002168.3	4	SF3B1	NM_012433.3	15 à 17
ESR1	NM_000125.3	4 à 8	KIT	NM_000222.2	8 à 11, 13, 17, 18	SMAD4	NM_005359.5	8 à 12
FBXW7	NM_033632.3	8 à 12	KRAS	NM_033360.3	2 à 4	STK11	NM_000455.4	1, 4, 5, 8
FGFR1	NM_001174063	13 et 15	MAP2K1	NM_002755.3	2, 3	TERT	NM_198253.2	promoteur, 1, 8, 9, 13
FGFR2	NM_000141.4	7 et 12 et 14	MET	NM_001127500.1	2, 14 à 20	TP53	NM_000546.5	entier

ANNEXE V : Extrait des tableaux de contingence issus de l'étude LASHES

PDL1/HER2.categ	N=242 No	PDL1 ≥ 1%	PD-L1 < 1%
HER2 negative	96	18	78
HER2 ultra-low	85	23	62
HER2-low	61	24	37

p-value (Chi-squared test) = 0.02

Fisher's exact test	p-value
Low/Negative	0.006
Ultra-low/Negative	0.21
Ultra-low/Low	0.15
Low/Negative+Ultralow	0.36
Ultra-low+Low/Negative	0.03

PDL1/HER2.categ	N=242 No	PDL1 ≥ 50%	PD-L1 < 50%
HER2 negative	96	9	87
HER2 ultra-low	85	10	75
HER2-low	61	8	53

p-value (Chi-squared test) = 0.75

ALK/HER2.categ	N=117 No	Positive ALK (IHC)	Negative ALK (IHC)
HER2 negative	51	3	48
HER2 ultra-low	40	1	39
HER2-low	27	0	27

Chi-squared test not valid

Fisher's exact test	p-value
Low/Negative	0.55
Ultra-low/Negative	0.63
Ultra-low/Low	>0.99
Low/Negative+Ultralow	N/A
Ultra-low+Low/Negative	N/A

ROS1/HER2.categ	N=31 No	Positive ROS1 (IHC)	Negative ROS1 (IHC)
HER2 negative	15	0	15
HER2 ultra-low	11	0	11
HER2-low	6	1	5

Chi-squared test not valid

Fisher's exact test	p-value
Low/Negative	0.29
Ultra-low/Negative	>0.99
Ultra-low/Low	0.35
Low/Negative+Ultralow	N/A
Ultra-low+Low/Negative	N/A

<i>BRAF</i>/HER2.categ	N=242 No	Positive for <i>BRAF</i> (NGS)	Negative for <i>BRAF</i>
HER2 negative	96	3	93
HER2 ultra-low	85	3	82
HER2-low	61	6	55

Chi-squared test not valid

Fisher's exact test	p-value
Low/Negative	0.09
Ultra-low/Negative	>0.99
Ultra-low/Low	0.16
Low/Negative+Ultralow	N/A
Ultra-low+Low/Negative	N/A

<i>STK11</i>/HER2.categ	N=242 No	Positive for <i>STK11</i> (NGS)	Negative for <i>STK11</i>
HER2 negative	96	15	81
HER2 ultra-low	85	16	69
HER2-low	61	7	54

p-value (Chi-squared test) = 0.48

<i>MYOD1</i> /HER2.categ	N=242 No	Positive for <i>MYOD1</i> (NGS)	Negative for <i>MYOD1</i>
HER2 negative	96	2	94
HER2 ultra-low	85	2	83
HER2-low	61	1	60

Chi-squared test not valid

Fisher's exact test	p-value
Low/Negative	>0.99
Ultra-low/Negative	>0.99
Ultra-low/Low	>0.99
Low/Negative+Ultralow	N/A
Ultra-low+Low/Negative	N/A

<i>TP53</i> /HER2.categ	N=242 No	Positive for <i>TP53</i> (NGS)	Negative for <i>TP53</i>
HER2 negative	96	35	61
HER2 ultra-low	85	39	46
HER2-low	61	38	23

Chi-squared test not valid

Fisher's exact test	p-value
Low/Negative	0.002
Ultra-low/Negative	0.22
Ultra-low/Low	0.06
Low/Negative+Ultralow	0.005
Ultra-low+Low/Negative	0.01

<i>ERBB2</i> /HER2.categ	N=242 No	Positive for <i>ERBB-2</i> (NGS)	Negative for <i>ERBB-2</i>
HER2 negative	96	1	95
HER2 ultra-low	85	5	80
HER2-low	61	1	60

Chi-squared test not valid

Fisher's exact test	p-value
Low/Negative	>0.99
Ultra-low/Negative	0.10
Ultra-low/Low	0.40
Low/Negative+Ultralow	N/A
Ultra-low+Low/Negative	N/A

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Analyse du statut HER2 et corrélation clinico-pathologique dans les adénocarcinomes
pulmonaires
Étude LASHES**

Résumé :

Contexte : Le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) est de pronostic sombre malgré un éventail thérapeutique de plus en plus large. Les patients porteurs d'un cancer du sein ou de l'estomac sont éligibles aux anticorps monoclonaux anti-HER2 si une surexpression ou une amplification du gène *ERBB-2* est identifiée au niveau des cellules tumorales. De récentes molécules cytotoxiques conjuguées à des anticorps monoclonaux anti-HER2 ont montré leur efficacité dans les cancers du sein de catégorie HER2 faible (faible expression sans amplification du gène) et font l'objet d'essais cliniques de phase II avec des résultats prometteurs dans les CPNPC *ERBB-2*-altérés, en particulier l'adénocarcinome.

Objectif : Le but de cette étude est de connaître l'incidence des altérations *ERBB-2* aux niveaux protéique et génique dans une cohorte française de patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire invasif et d'identifier d'éventuelles corrélations entre ces altérations et les données clinico-pathologiques et moléculaires.

Méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique a porté sur 206 patients opérés en première intention d'un adénocarcinome pulmonaire invasif, entre 2011 et 2014, au Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand. L'ensemble des données clinico-pathologiques a été reporté. Une analyse immunohistochimique a été effectuée sur les prélèvements tumoraux fixés au formol et inclus en paraffine avec les anticorps anti-HER2 et PD-L1 (TPS). Un séquençage de nouvelle génération sur ADN a été réalisé en utilisant un panel ciblé personnalisé de 45 gènes d'intérêt.

Résultats : Seules sept mutations (2,9%) du gène *ERBB-2* ont été identifiées sur l'ensemble des cas. Aucune surexpression ni amplification n'a été reportée. PD-L1 était exprimé dans 30% des tumeurs. Une expression de la protéine HER2 sans amplification du gène *ERBB-2* était observée dans 60% des cas (25% HER2 faible, 35% HER2 ultra-faible). Il y avait une différence significative dans l'expression positive de PD-L1 selon les trois groupes de catégories d'expression de HER2 ($p=0,02$). La mutation somatique de *TP53* était significativement associée à une faible expression de HER2 ($p=0,002$). En raison de la petite taille de la cohorte, les analyses statistiques n'ont pas pu être établies en ce qui concerne la mutation *ERBB-2*.

Conclusion : Le faible taux d'incidence des mutations de *ERBB-2* est en concordance avec la littérature. Nous n'avons pas observé d'association entre l'expression de HER2 et la mutation génétique, comme cela a été décrit dans plusieurs études. Le lien entre faible expression de HER2 et statut PD-L1 positif dans le CPNPC devrait être approfondi dans de futures études. L'association entre mutation *TP53* et faible expression de HER2 peut être liée à sa capacité à induire une surexpression de HER2 dans les cellules tumorales. Une seconde large cohorte composée d'adénocarcinomes pulmonaires sélectionnés sur le critère *ERBB-2*-muté suivra.

Mots-clés :

- | | |
|-----------------------------|-------------------|
| - Adénocarcinome pulmonaire | - HER2 |
| - Tests moléculaires | - Thérapie ciblée |