



STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME PULMONAIRE METASTATIQUE

Expérience du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès

Mémoire présenté par :

Docteur YASSINE EL OUAI

Né le 21/09/1991 à Kénitra

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN
MEDECINE

OPTION : Oncologie Médicale

Sous la direction de Professeur. Mellas Nawfel

Session de Juin 2022

PLAN

LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
PATIENTS ET MÉTHODES.....	12
I. Matériel d'étude	13
1. Type d'étude.....	13
2. Population d'étude	13
1.1. Les critères d'inclusion	13
1.2. Les critères d'exclusion	13
II. Méthodes d'étude	14
1. Recueil des données	14
2. Fiche d'exploitation	14
3. Analyse statistique	15
RÉSULTATS	16
I. Données épidémiologiques	17
1. Incidence	17
2. Age	18
3. Sexe	19
4. Exposition professionnelle	20
5. Intoxication tabagique	21
II. Données cliniques	22
1. Délai de consultation	22
2. Motif de consultation	23
3. Statut de performance (OMS)	24

STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME
PULMONAIRE METASTATIQUE

III. Données paracliniques	25
1. TDM thoracique	25
2. Fibroscopie bronchique	25
3. Bilan d'extension	25
IV. Données anatomopathologiques	26
1. Confirmation histologique	26
2. Profil moléculaire : Statut EGFR	27
V. Profil des patients et des tumeurs présentant une mutation de l'EGFR	28
1. Profil des patients	28
2. Profil de la tumeur	28
3. Analyse univariée et multivariée	30
VI. Données thérapeutiques	32
1. Traitement systémique	32
a. Chimiothérapie	32
b. Inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR	34
c. Toxicité des traitements systémiques	34
2. Radiothérapie palliative	37
3. Soins palliatifs	37
VII. Evolution	37
1. Sous chimiothérapie	37
a. Réponse objective	37
b. Survie	38
2. Sous TKI anti-EGFR	39
a. Réponse objective	39
b. Survie	40

3. Comparaison des résultats thérapeutiques entre les patients EGFR WT et EGFR muté	41
DISCUSSION	42
I. Données épidémiologiques	43
1. Incidence	43
2. Age	43
3. Sexe	44
4. Exposition professionnelle	45
5. Intoxication tabagique	46
II. Données cliniques	47
1. Délai de consultation	47
2. Motif de consultation	48
3. Statut de performance (OMS)	49
III. Données paracliniques	50
1. TDM thoracique	50
2. Fibroscopie bronchique	50
3. Bilan d'extension	51
IV. Données anatomopathologiques	54
1. Confirmation histologique	54
2. Type histologique	55
3. Analyse de la mutation EGFR	55
a. Fréquence de la mutation EGFR	55
b. Fréquence de mutation EGFR selon les sous-types	57
V. Profil des patients présentant une mutation de l'EGFR	59
1. Profil des patients	59

STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME
PULMONAIRE METASTATIQUE

a. Age	59
b. Sexe	60
c. Statut tabagique	61
2. Analyse univariée et multivariée	62
VI. Données thérapeutiques	63
1. Traitement systémique	63
a. Chimiothérapie	63
b. Mécanisme d'action de la chimiothérapie	64
c. Immunothérapie	67
d. Thérapies ciblées	80
e. Toxicité des traitements systémiques	92
VII. Pronostic	96
CONCLUSION	97
RESUME	99
BIBLIOGRAPHIE	103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients présentant une mutation EGFR.

Tableau 2 : Analyse univariée des principales caractéristiques associées à la mutation EGFR.

Tableau 3 : Analyse multivariée des principales caractéristiques associées à la mutation EGFR

Tableau 4 : Principaux effets indésirables observés sous chimiothérapie

Tableau 5 : Principaux effets indésirables observés sous TKI anti-EGFR

Tableau 6 : Délai moyen de consultation dans différentes séries de la littérature

Tableau 7 : Motif de consultation des patients atteints de CBNPC dans différentes séries de littérature

Tableau 8 : Classification TNM, 8ème édition

Tableau 9 : Regroupement par stade dans la 8ème édition TNM

Tableau 10 : Fréquence de mutation EGFR dans différents pays

Tableau 11 : distribution des sous types de mutation EGFR

Tableau 12 : La médiane d'âge chez les patients EGFR muté selon différentes études

Tableau 13 : Principaux essais cliniques d'immunothérapie dans le CBNPC avancé

Tableau 14 : Principales thérapies ciblées anti EGFR du CBNPC avancé

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Répartition des patients selon les années
- Figure 2** : Répartition des patients selon la tranche d'âge
- Figure 3** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 4** : Répartition des patients selon l'exposition professionnelle
- Figure 5** : Répartition des patients selon l'intoxication tabagique
- Figure 6** : Répartition des patients selon le délai de consultation
- Figure 7** : Répartition des patients selon le motif de consultation
- Figure 8** : Répartition des patients selon le statut de performance
- Figure 9** : Différents sites métastatiques
- Figure 10** : Méthodes de confirmation histologique
- Figure 11** : Différentes mutations des exons de l'EGFR
- Figure 12** : Protocoles thérapeutiques utilisés en première ligne thérapeutique
- Figure 13** : Protocoles thérapeutiques utilisés au-delà de la première ligne thérapeutique
- Figure 14** : Types de TKI anti-EGFR reçus en première ligne
- Figure 15** : Courbe de survie sans progression chez les patients ayant reçu une chimiothérapie
- Figure 16** : Courbe de survie globale chez les patients ayant reçu une chimiothérapie
- Figure 17** : Courbe de survie sans progression chez les patients EGFR muté ayant reçu des TKI anti-EGFR
- Figure 18** : Courbe de survie globale chez les patients EGFR muté ayant reçu des TKI anti-EGFR
- Figure 19** : Comparaison de survie sans progression chez la population EGFR WT et EGFR muté
- Figure 20** : Comparaison de survie globale chez la population EGFR WT et EGFR muté

LISTE DES ABREVIATIONS

CBNPC	: cancer bronchique non à petites cellules
ADK	: adénocarcinome
CHU	: centre hospitalier universitaire
IHC	: immunohistochimie
OMS	: Organisation mondiale de la santé
TDM	: tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSP	: survie sans progression
SG	: survie globale

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus souvent diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer en 2020, représentant environ un cancer sur 10 (11,4 %) diagnostiqué et un décès sur 5 (18,0 %).

Au Maroc, il s'agit de la première cause de décès par cancer chez l'homme, et la troisième chez la femme (après le cancer du sein et colo-rectal).

L'adénocarcinome pulmonaire primitif est un type histologique particulier parmi les carcinomes non à petites cellules (CNPC). L'adénocarcinome primitif représente actuellement, le type histologique le plus fréquent des cancers broncho-pulmonaires primitifs. Son incidence est en augmentation depuis une vingtaine d'années.

Il se distingue par certaines particularités. Le tabagisme n'est probablement pas le seul facteur responsable de l'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome bronchique. En effet, près de 20% des patients ayant un adénocarcinome ne sont pas des fumeurs. Ceci suppose l'existence d'autres facteurs nutritionnels, professionnels, environnementaux et génétiques qui pourraient expliquer cette augmentation.

Environ 10 % des personnes atteintes d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) présentent une mutation du gène EGFR.

La présence de cette mutation est plus fréquente chez certaines catégories de patients. Elle se retrouve en effet chez les femmes, les non-fumeurs, les personnes d'origine asiatique ou chez les personnes atteintes d'adénocarcinome.

Malgré un pronostic globalement mauvais, son traitement a connu des progrès majeurs et l'espoir réside actuellement dans les thérapies ciblées.

Le but de ce travail est de décrire les principaux aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette pathologie, particulièrement chez la population EGFR mutée et de comparer nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature.

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Matériel d'étude :

1. Type d'étude :

C'est une étude prospective, portant sur 177 nouveaux cas d'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique, colligés au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, durant une période de 4ans allant du 1^{er} octobre 2017 au 30 septembre 2021.

2. Population d'étude :

1.1. Les critères d'inclusion :

Les cas inclus dans notre étude étaient les patients :

- Âgés de plus de 18 ans,
- Ayant un diagnostic histologique d'adénocarcinome broncho-pulmonaire,
- Et ayant bénéficié d'une analyse de biologie moléculaire.

1.2. Les critères d'exclusion :

Les cas exclus étaient :

- Les CBNPC non adénocarcinome,
- Les cas n'ayant pas bénéficié d'analyse de biologie moléculaire,
- Les tumeurs thoraciques extra-pulmonaires (les mésothéliomes pleuraux et les tumeurs thymiques).

II. Méthodes d'étude :

1. Recueil des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons recruté les dossiers des patients prospectivement discutés lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire du CHU Hassan II de Fès

Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été colligées des dossiers médicaux sous leur forme informatisée (disponible dans le logiciel hosix).

2. Fiche d'exploitation :

Les paramètres recueillis à partir des dossiers médicaux ont été notés sur une fiche d'exploitation dans Microsoft Excel. Ils sont les suivant :

- Age au moment du diagnostic.
- Sexe.
- Statut tabagique.
- Exposition professionnelle.
- Stade OMS au moment du diagnostic.
- Antécédents personnels et familiaux de cancer.
- Date et type de prélèvement ayant permis de faire le diagnostic histologique.
- Date du diagnostic et sous type histologique.
- Date du diagnostic moléculaire.
- Statut moléculaire EGFR.
- Type de traitement systémique : chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée anti-EGFR.
- Date de début du traitement.

- Traitement palliatif : radiothérapie, agents modulateurs de l'os....
- Réponse au traitement selon RECIST 1.1.
- Date de progression.
- Survie sans progression.
- Survie globale.
- Date de décès.

3. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de Microsoft Office Excel et du logiciel SPSS version 23. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne. L'analyse de Kaplan-Meier a été utilisée pour déterminer les taux de survie globale et sans progression. Les comparaisons des paramètres des résultats ont été calculées à l'aide de l'analyse de modélisation des risques proportionnels de Cox. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$ pour tous les tests statistiques.

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique, et par le centre national de protection des données.

RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Incidence :

Du 1^{er} octobre 2017 au 30 septembre 2021, 177 malades atteints d'adénocarcinome pulmonaire métastatique ont été repérés dans le registre des malades du service d'oncologie médicale au Centre Hospitalier Hassan II de Fès. En moyenne, 44 cas (24,85%) ont été recrutés chaque année (**Figure 1**).

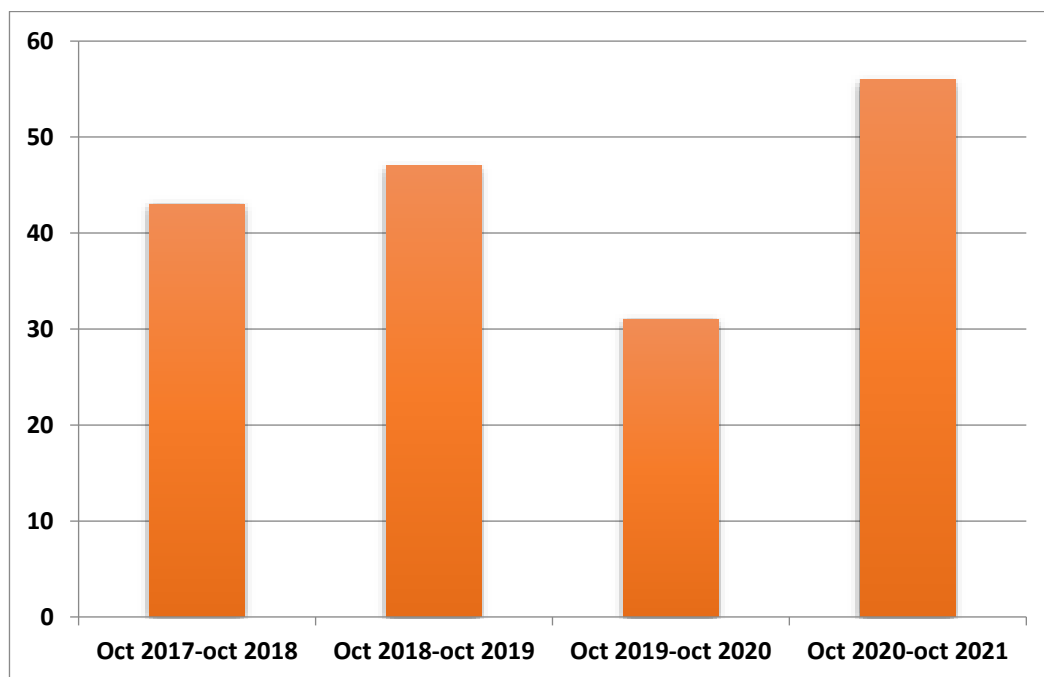


Figure 1 : Répartition des patients selon les années

2. Age :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 58ans avec des extrêmes allant de 39 à 76 ans.

La tranche d'âge majoritaire était de 51 à 60ans avec un pourcentage de 42,50% de l'ensemble des cas recensés (Figure 2).

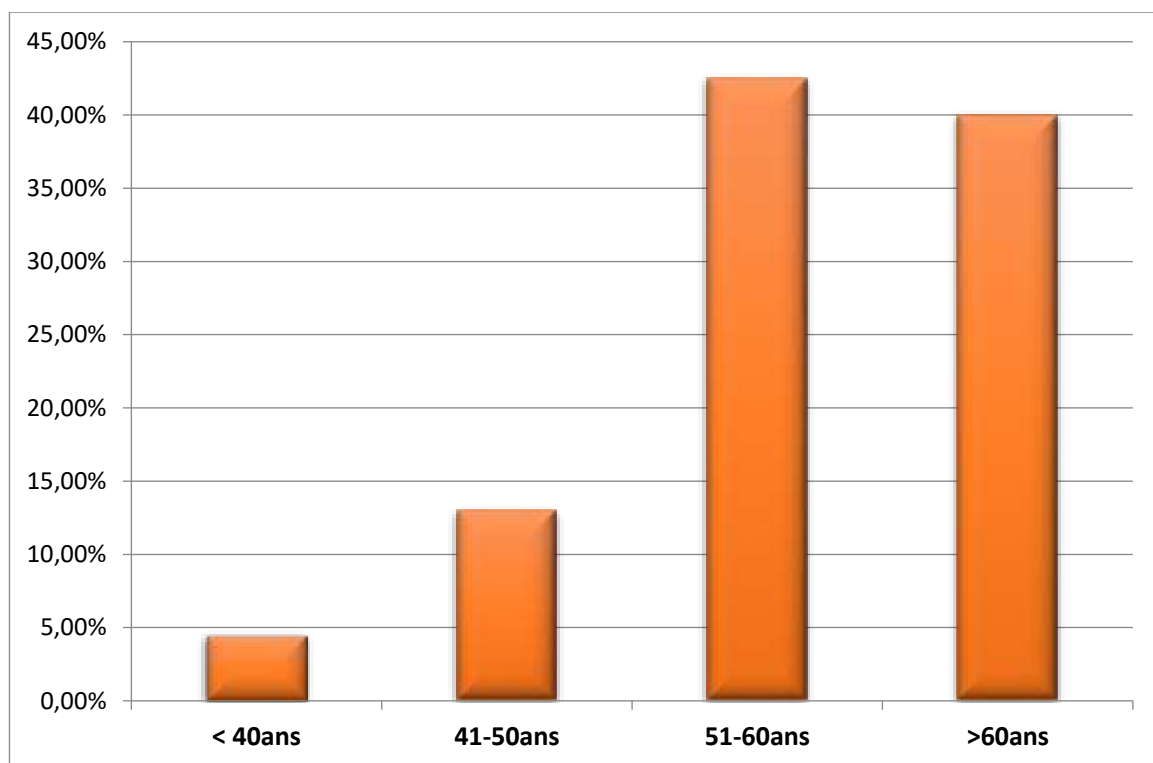


Figure 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

3. Sexe :

Dans notre série, on a noté une nette prédominance masculine avec sexe ratio (H/F) de 3 (Figure 3).

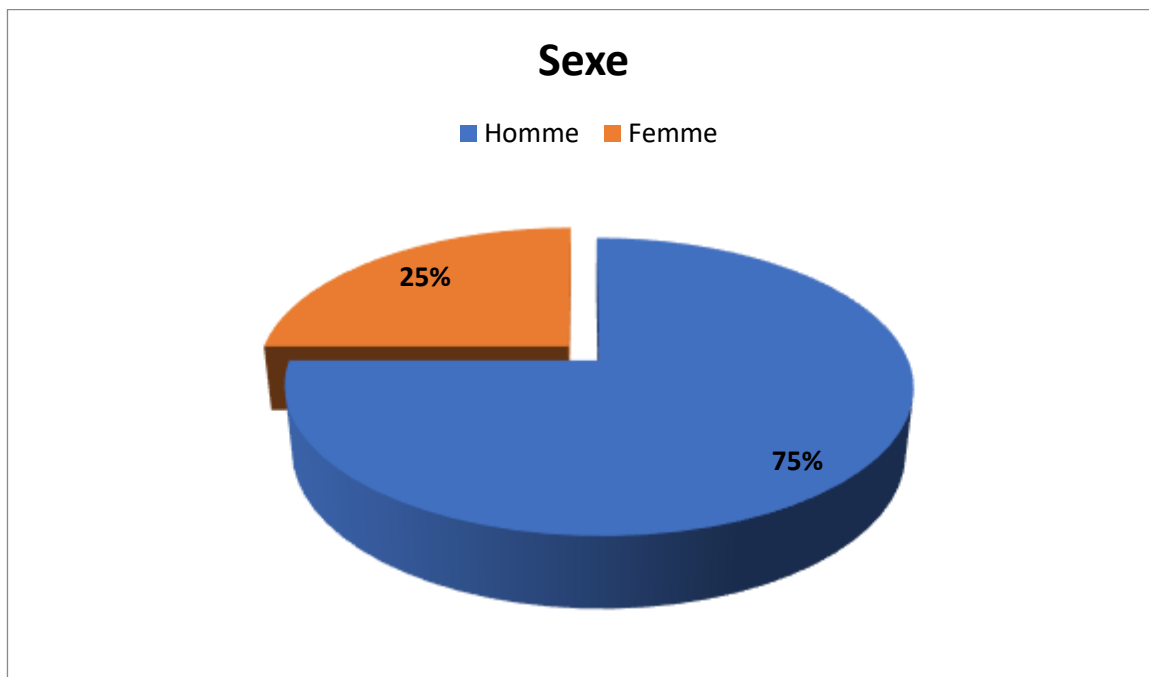


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

4. Exposition professionnelle :

36% de la population étudiée a été soumise à une exposition professionnelle certaine ou probable à au moins un agent cancérigène (Figure 4).



Figure 4 : Répartition des patients selon l'exposition professionnelle

5. Intoxication tabagique :

L'intoxication tabagique a été retrouvée chez 135 de nos patients soit 76,2% des cas.

La majorité des patients fumeurs était des hommes (124 cas) soit 91,8% contre seulement 11 femmes soit 8,2%.

42 patients soit 23,8 % des cas étaient non-fumeurs (Figure 5).

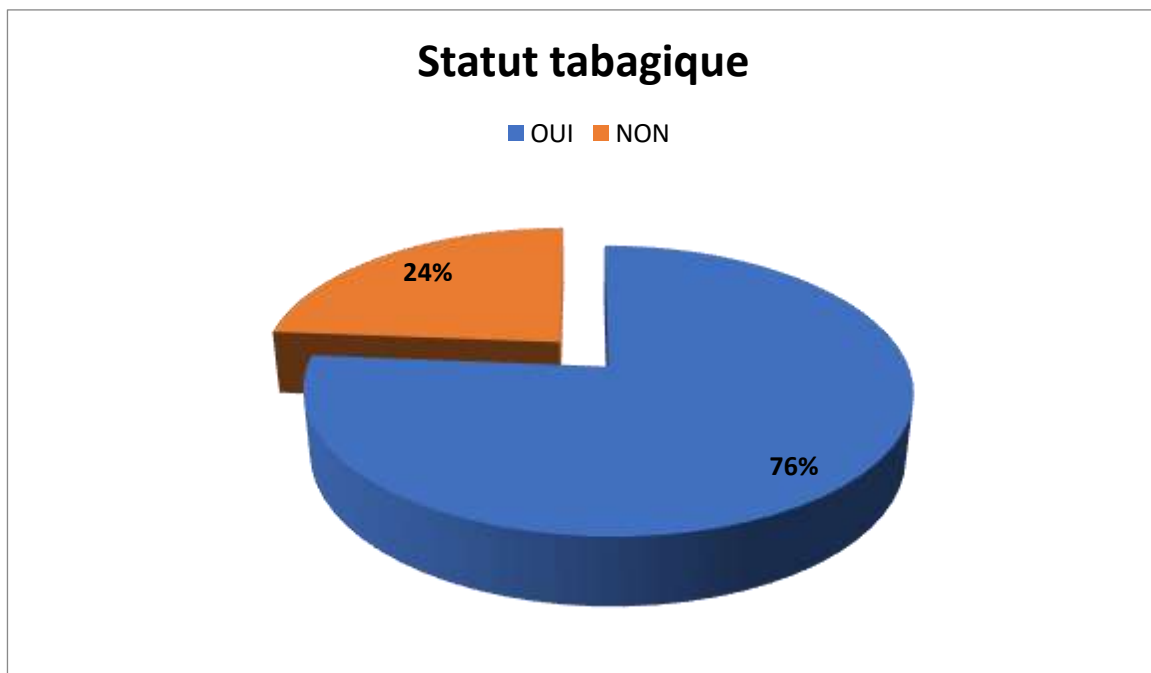


Figure 5 : Répartition des patients selon l'intoxication tabagique

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

Le délai entre le début des symptômes et la consultation était de 4 mois en moyenne. Ce délai était supérieur à 6 mois chez 21% de nos patients (Figure 6).

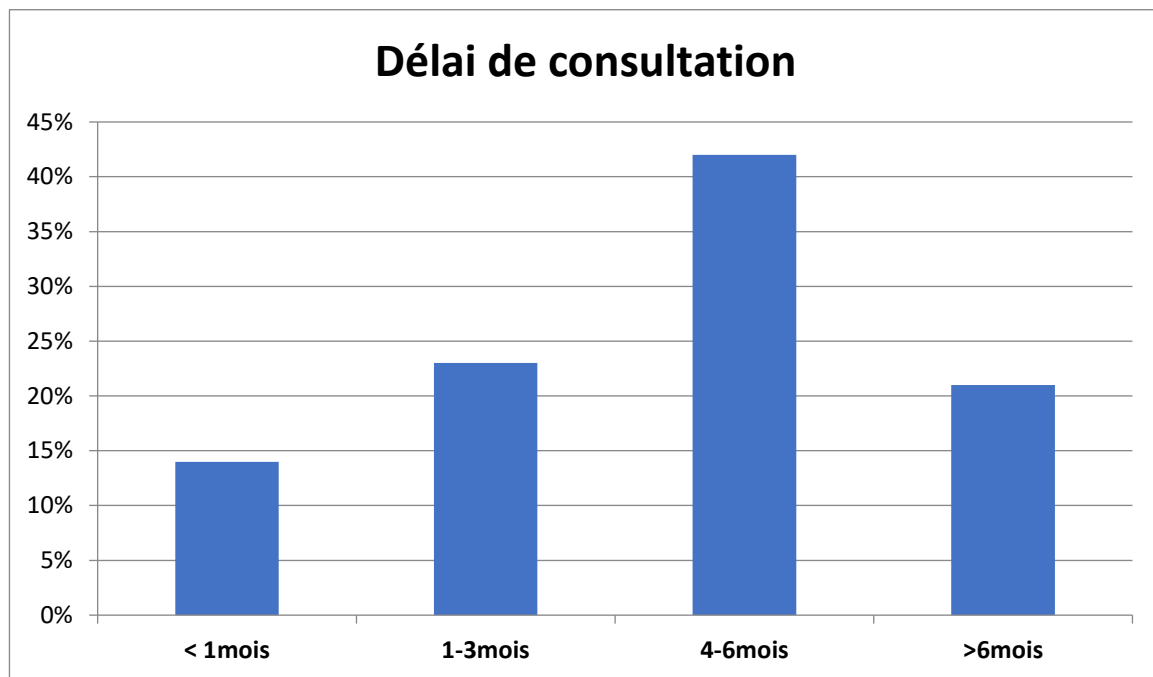


Figure 6 : Répartition des patients selon le délai de consultation

2. Motif de consultation :

Les facteurs ayant motivé la consultation étaient le plus souvent l'association de plusieurs signes cliniques.

La symptomatologie clinique a été dominée par la douleur thoracique (53%), la toux (51%) et la dyspnée (35%) (Figure 7).

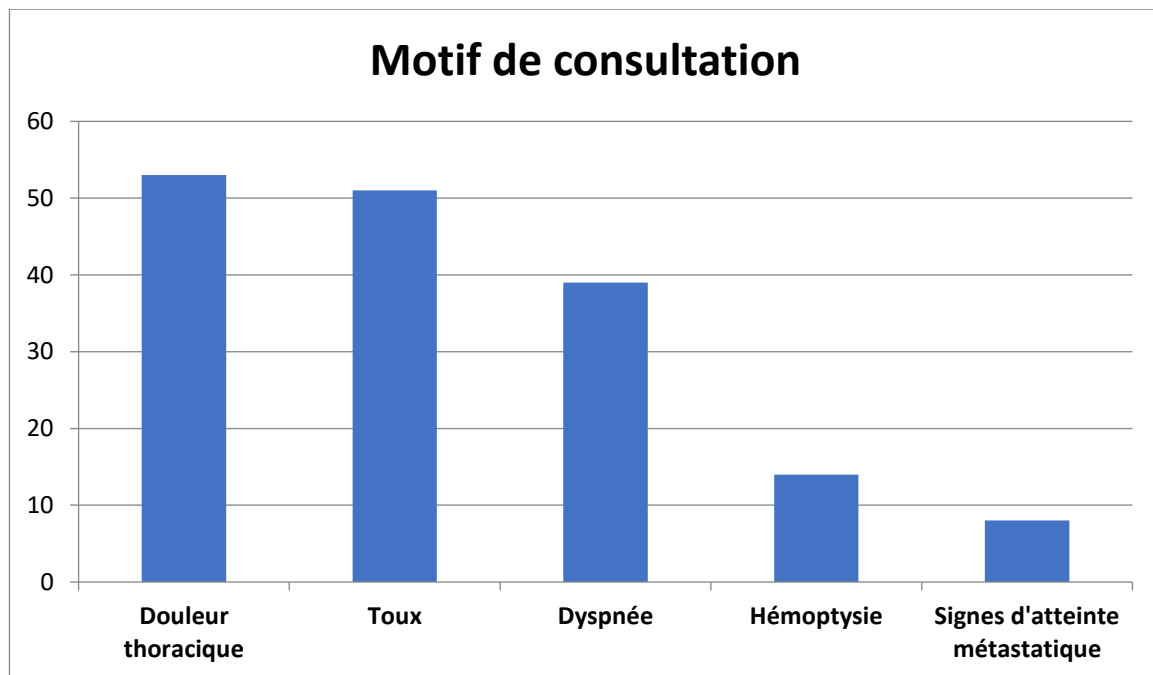


Figure 7 : Répartition des patients selon le motif de consultation

3. Statut de performance (OMS) :

Dans notre série, 103 patients (58%) étaient en bon état général (OMS 1), 63 patients (36%) étaient OMS 2 et 11 patients (6%) étaient OMS 3 (**Figure 8**).

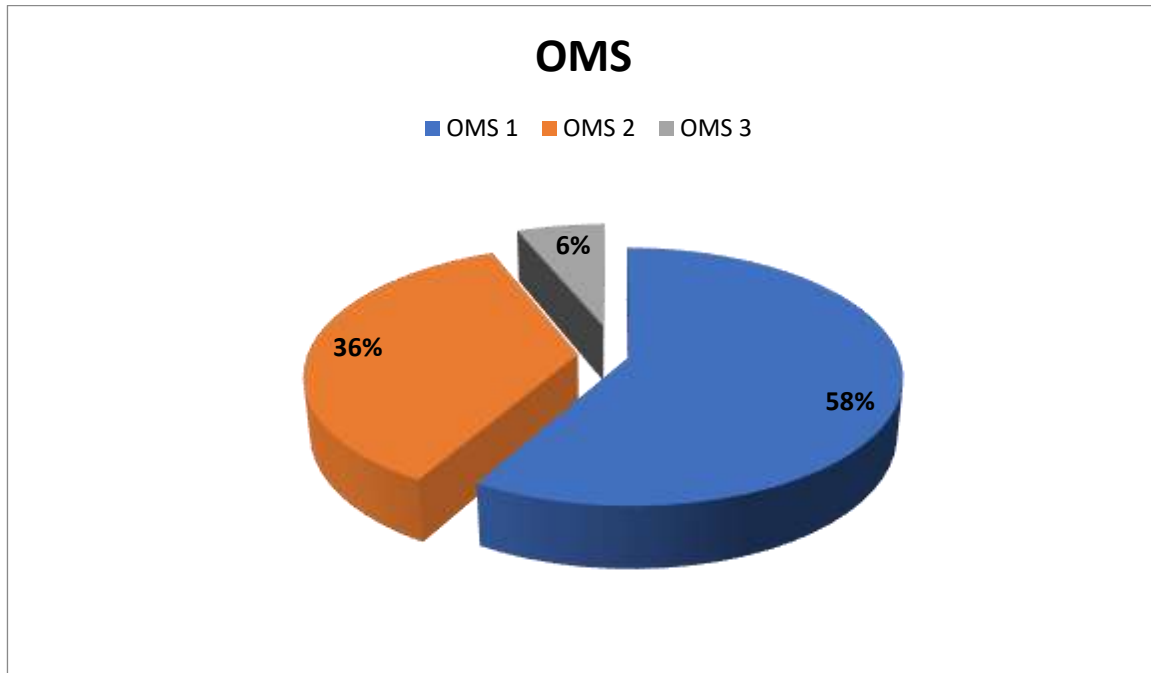


Figure 8 : Répartition des patients selon le statut de performance

III. Données paracliniques :

1. TDM thoracique :

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner thoracique.

2. Fibroscopie bronchique :

La bronchoscopie a été réalisée chez 104 patients soit 59% des cas de notre série.

3. Bilan d'extension :

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner abdomino-pelvien et d'une imagerie cérébrale.

TDM cérébrale a été faite chez 138 patients (78%) et l'IRM chez 39 patients (22%).

La scintigraphie osseuse a été réalisée chez 54 patients (30%).

Le site électif des métastases était par ordre décroissant : poumon (83%), ganglion (81%), plèvre (52%), os (30%), cerveau (21%), surrénale (19%) et foie (10%) (Figure 9).

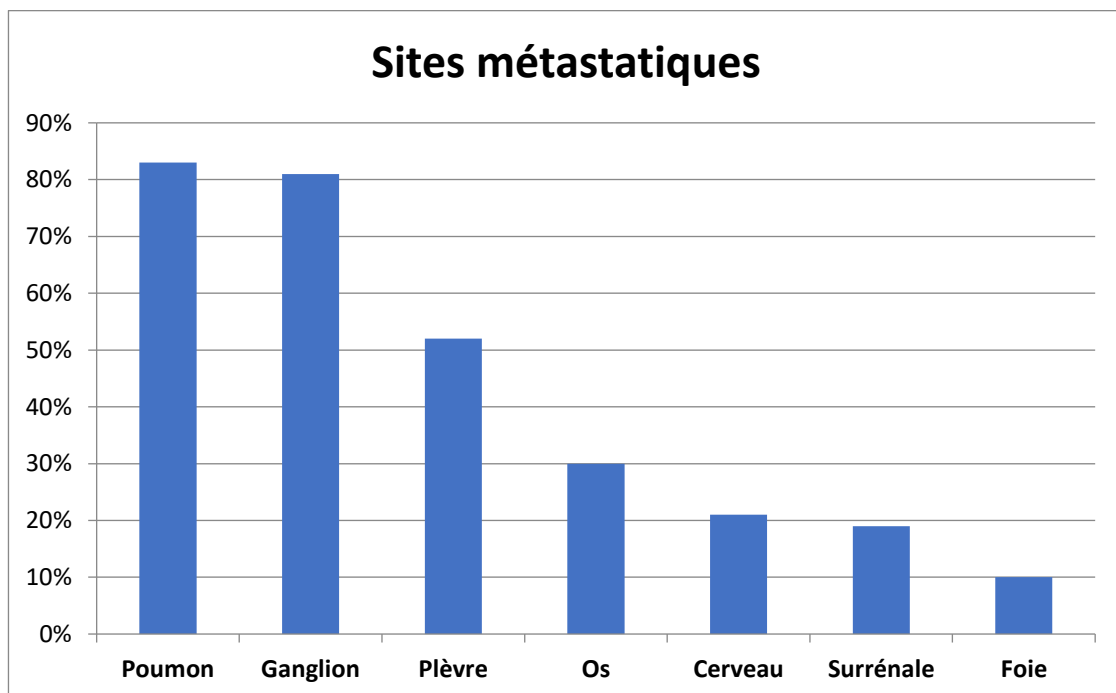


Figure 9 : Différents sites métastatiques

IV. Données anatomopathologiques :

1. Confirmation histologique :

Afin d'obtenir un diagnostic histologique de certitude, 104 patients (59%) des malades ont réalisé une biopsie bronchique, 38 patients (21%) une biopsie pleurale, 19 patients (11%) une biopsie trans-pariétale et 16 patients (9%) une biopsie osseuse (Figure 10).

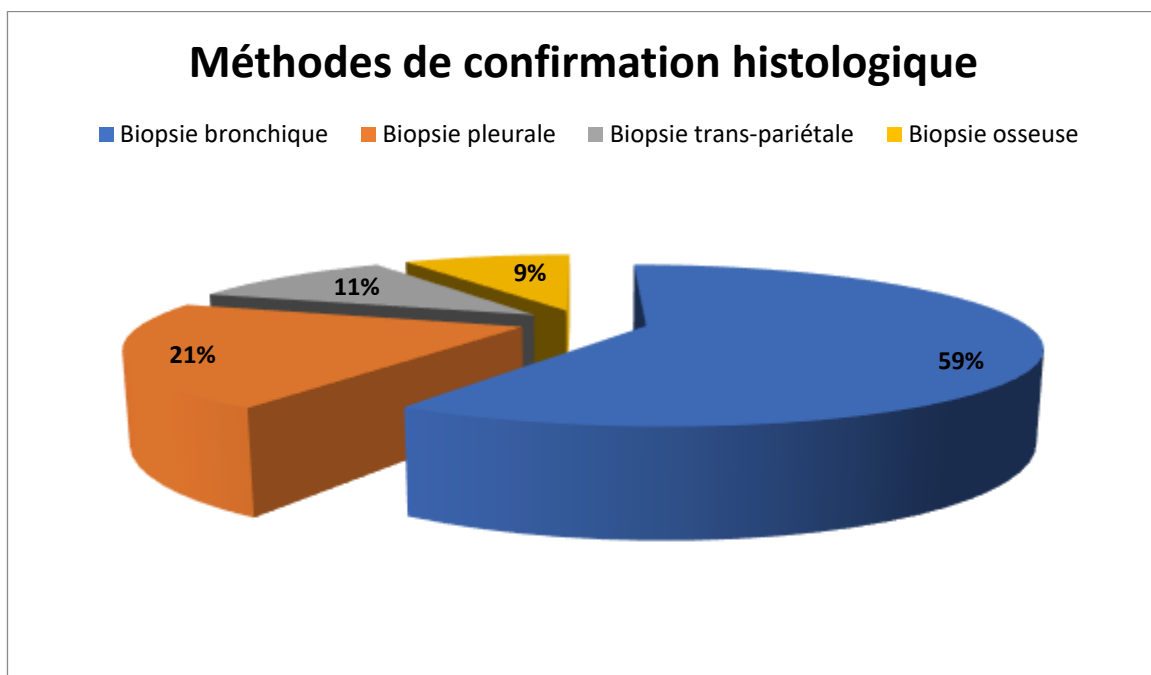


Figure 10 : Méthodes de confirmation histologique

2. Profil moléculaire : Statut EGFR :

41 patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire sont EGFR muté soit 23,16 % des patients.

Les mutations les plus fréquentes étaient portées sur les exons 19 (35%), 20 (19%), 21 (6 %) et 18 (3%) (Figure 11).

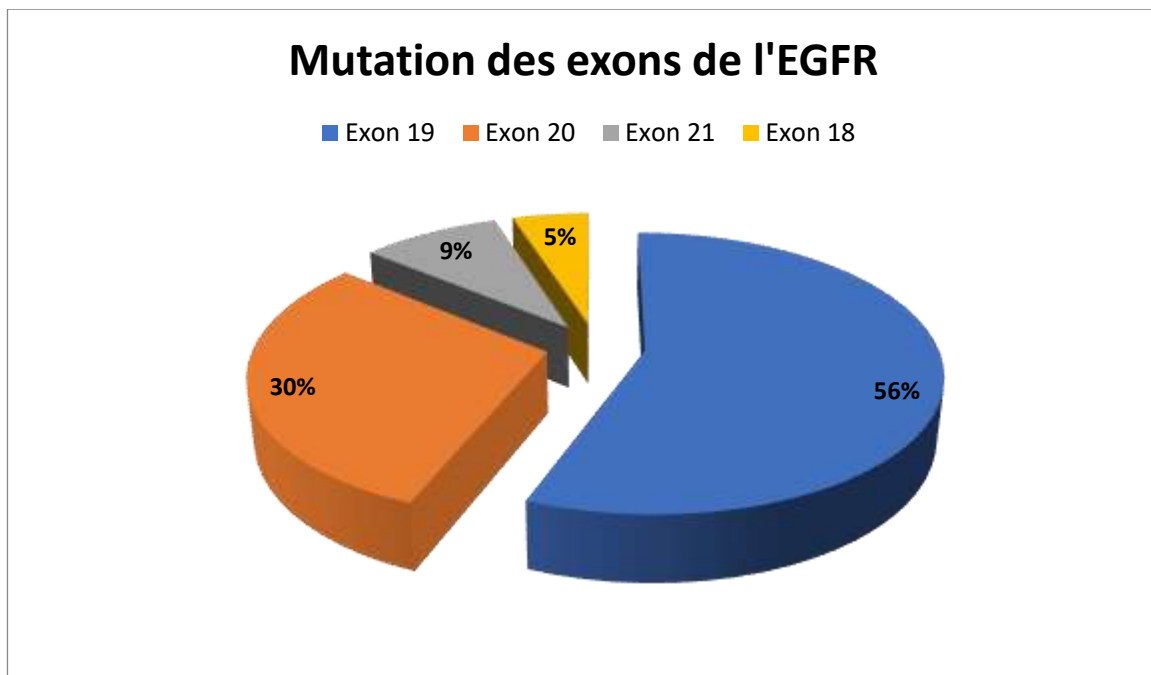


Figure 11 : Différentes mutations des exons de l'EGFR

V. Profil des patients et des tumeurs présentant une mutation de l'EGFR :

1. Profil des patients:

Dans la population EGFR muté, 26 patients (63%) était de sexe féminin contre 15 patients (36%) de sexe masculin avec un sexe ratio F/H de 1.7.

La moyenne d'âge de ces patients était de 62ans avec des extrêmes d'âge allant de 39 à 65 ans.

L'intoxication tabagique a été retrouvée chez 12 patients (29%). 29 patients (71%) étaient non tabagiques.

2. Profil de la tumeur :

La mutation de l'EGFR a été recherchée uniquement chez les patients ayant un adénocarcinome broncho-pulmonaire.

Les sites métastatiques les plus retrouvés par ordre de décroissance étaient : Poumon (100%), ganglion (100%), plèvre (46%), os (41%), cerveau (34%) et surrénale (34%).

STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME
PULMONAIRE METASTATIQUE

Le tableau 1 ci-dessous résume les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients présentant une mutation EGFR.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients présentant une mutation EGFR.

EGFR muté (Nombre : 41)	Nombre	Pourcentage
Age (médiane)	62 ans	–
Sexe		
Femme	26	63
Homme	15	36
Statut tabagique		
Non-fumeur	29	71
Ancien fumeur	2	5
Fumeur actif	10	24
ATCD personnel/familial de cancer		
NON	30	73
OUI	11	27
Statut de performance		
OMS 1	23	56
OMS 2	16	39
OMS 3	2	5

3. Analyse univariée et multivariée :

Pour les adénocarcinomes mutés EGFR, nous avons réalisé une analyse univariée puis multivariée pour les variables âge, sexe, statut tabagique et les antécédents personnels/familiaux de cancer.

Les tableaux 2 et 3 regroupent les principales caractéristiques cliniques associées à la mutation EGFR selon l'analyse univariée et multivariée.

En analyse multivariée, nous avons constaté une corrélation significative entre la présence d'une mutation EGFR et le sexe féminin ($p=0.001$), le statut tabagique « non-fumeur » ($p=0.001$). Par ailleurs, aucune liaison significative n'a été retrouvée chez les patients jeunes ni ceux ayant des antécédents personnels/familiaux de cancer.

Tableau 2 : Analyse univariée des principales caractéristiques associées à la mutation

EGFR

	Mutation EGFR		Valeur de p
	OUI	NON	
Age (médiane)	62 ans	59 ans	$p=0.001$
Sexe			
Femme	26	18	$p=0.002$
Homme	15	118	
Statut tabagique			
Non-fumeur	29	13	$p=0.001$
Ancien fumeur	2	14	
Fumeur actif	10	109	
ATCD personnel de cancer			
OUI			$p=0.2$
NON	0	0	
	41	136	
ATCD familial de cancer			
OUI	11	43	$p=0.01$
NON	30	93	

**Tableau 3 : Analyse multivariée des principales caractéristiques associées à la
mutation EGFR**

	Valeur de p	Odds-RATIO (OR)	Intervalle de confiance à 95%
Age (médiane)	0.173	0.64	[0.44–1.94]
Sexe			
Femme	0.001	1.57	[1.25–1.96]
Homme			
Statut tabagique			
Non-fumeur	0.001	3.210	[2.67–3.86]
Ancien fumeur			
Fumeur actif			
ATCD familial de cancer			
OUI	0.023	0.64	[0.44–1.94]
NON			

VI. Données thérapeutiques :

1. Traitement systémique :

a. Chimiothérapie :

➤ Première ligne thérapeutique :

Le traitement de première ligne a reposé essentiellement sur la chimiothérapie ; reçue chez 151 patients (85%) dont 127 patients (84%) étaient EGFR WT et 24 patients (16%) étaient EGFR muté.

Les protocoles les plus utilisés étaient : CarboplatineAUC5–Paxlitaxel–bevacizumab (36 patients soit 24%), Carboplatine AUC2–paclitaxel hebdomadaire (63 patients soit 42%), Cisplatine–pemetrexed (33 patients soit 22%), cisplatine – vinorelbine (19 patients soit 12%), CarboplatineAUC5–Paxlitaxel–bevacizumab–atezolizumab (3 patients soit 2%), Platine–pemetrexed (2patients soit 1%), Pembrolizumab (1 patient) (**Figure 12**).

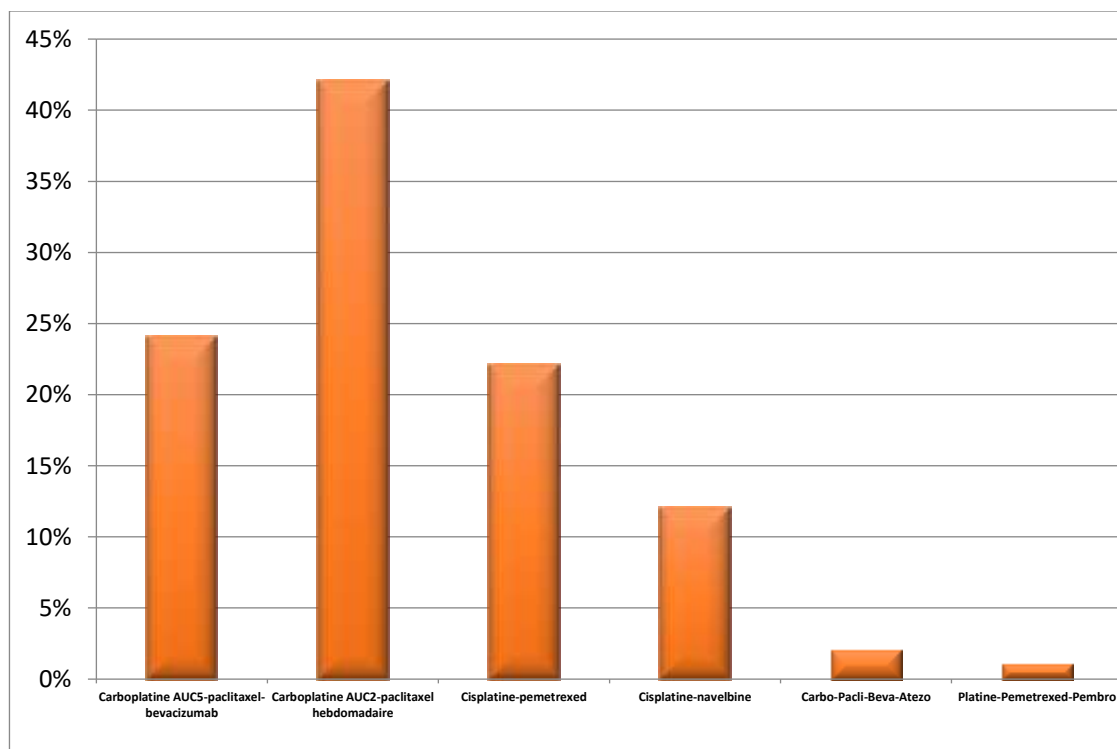


Figure 12 : Protocoles thérapeutiques utilisés en première ligne thérapeutique

➤ **Au-delà de la première ligne thérapeutique :**

Au-delà de la première ligne métastatique, 73 patients ont reçu les taxanes, 14 patients le pemetrexed, 11 patients la vinorelbine et 9 patients la gemcitabine, 6 patients l'Atezolizumab (Figure 13).

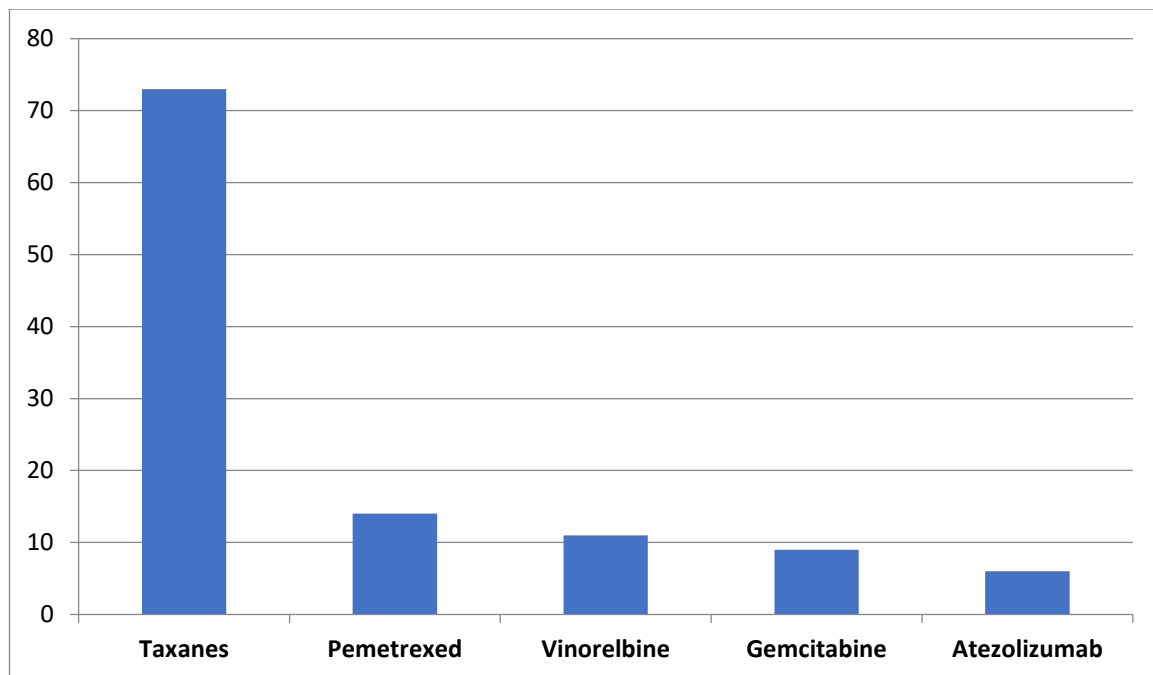


Figure 13 : Protocoles thérapeutiques utilisés au-delà de la première ligne thérapeutique

b. Inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR :

Parmi les 41 patients EGFR muté, 15 patients (36%) ont reçu des TKI anti EGFR en première ligne métastatique, 13 patients ont reçu l'AFATINIB à la dose de 40mg/j, un seul patient a reçu le GEFITINIB à la dose de 250mg /j, et un patient a reçu l'ERLOTINIB à la dose de 150 mg/j (Figure 14).

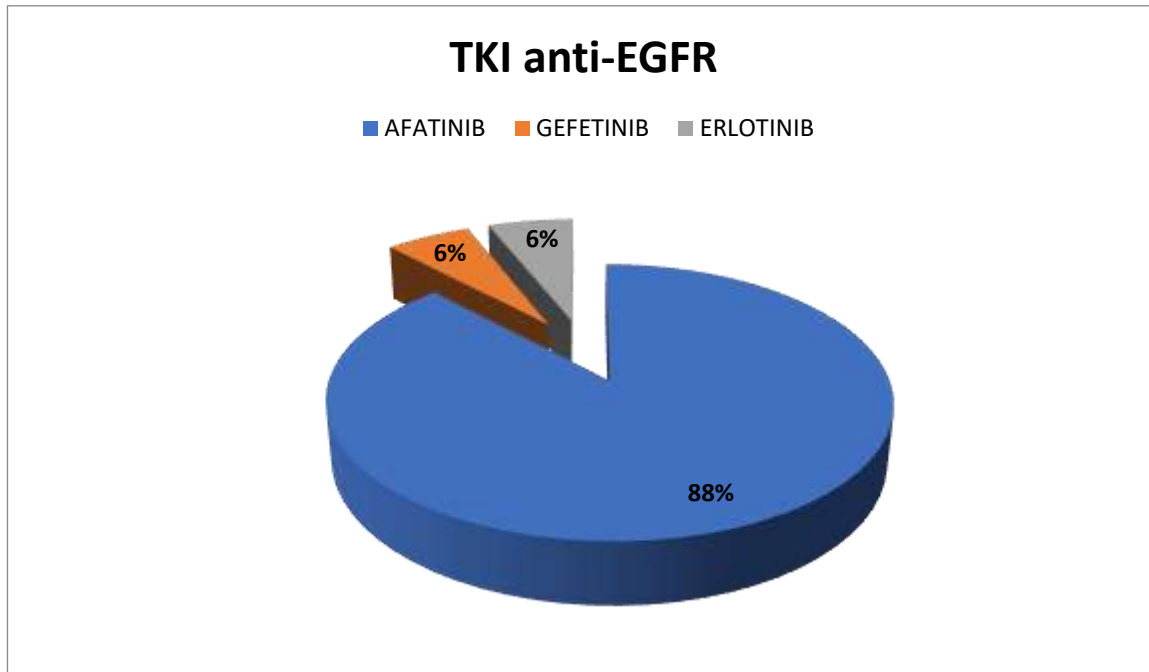


Figure 14 : Types de TKI anti-EGFR reçus en première ligne

c. Toxicité des traitements systémiques :

Les principaux effets indésirables observés sous chimiothérapie étaient : la toxicité hématologique observée chez 142 patients, suivie de toxicité digestive ; chez 139 patients (Tableau 4).

Les traitements par TKI ont été globalement bien tolérés. La toxicité cutanée était l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré sous TKI. Tous les patients ont présenté un rash acnéiforme et xérose. La paronychie a été observée chez tous les patients ayant reçu l'AFATINIB soit 13 patients.

La majorité des patients (14 patients) ont présenté des diarrhées G1/G2, soit

93%.

Aucun décès au traitement n'a été mentionné (Tableau 5).

Tableau 4 : Principaux effets indésirables observés sous chimiothérapie

Effets indésirables	G1/G2 (nombre)	G3/G4 (nombre)
Atteinte hématologique		
Anémie	93	47
Thrombopénie	57	23
Neutropénie	73	41
Neutropénie fébrile	–	15
Atteinte des cheveux		
Alopécie	78	–
Toxicité rénale	34	–
Atteinte digestive		
Diarrhées	36	11
Nausées/vomissements	123	54
Stomatites	142	36
Neuropathie périphérique	95	15

Tableau 5 : Principaux effets indésirables observés sous TKI anti-EGFR

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage (%)
Atteinte cutanée		
Rash	14(G1 /G2), 1	93 (G1 /G2), 7(G3)
Xérose	(G3) 15(G1 /G2)	100 (G1 /G2)
Atteinte des cheveux		
Alopécie	15(G1 /G2)	100 (G1 /G2)
Modification de la texture	11	73
Atteinte unguéale		
Paronychies	13	87
Atteinte digestive		
Diarrhées	14(G1 /G2)	93 (G1 /G2)
Nausées/vomissements	1(G1)	7(G1)
Stomatites	14(G1 /G2), 1 (G3)	93 (G1 /G2), 7(G3)
Atteinte hématologique		
Anémie	3(G1 /G2)	20 (G1,G2)
Thrombopénie	1(G1)	7(G1)
Neutropénie	0	0

2. Radiothérapie palliative :

Treize patients (7%) ayant des métastases cérébrales symptomatiques ont reçu une radiothérapie encéphalique in toto, un seul patient a reçu une radiothérapie stéréotaxique.

La radiothérapie à but décompressif ou antalgique a été faite chez 26 patients (15%).

3. Soins palliatifs :

Tous les patients ont nécessité l'adaptation du traitement antalgique. Les antalgiques pallier III ont été prescrit chez 126 patients (71%).

La ponction pleurale a été réalisée chez 42 patients (24%) et le talcage chez 15 patients (8%) suite aux pleurésies récidivantes.

Cinquante-trois patients (30%) ayant des métastases osseuses ont reçu des agents modulateurs de l'os.

VII. Evolution :

1. Sous chimiothérapie :

a. Réponse objective :

L'évaluation de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie palliative de 1ère ligne a trouvé :

35% des patients ont présenté une réponse partielle.

47% des patients ont présenté une stabilisation de leur maladie.

b. Survie :

Après un suivi médian de 23 mois, la médiane de la survie sans progression (SSP) était de 6,7 mois et celle de la survie globale était de 9,1 mois (**Figure 15, 16**).

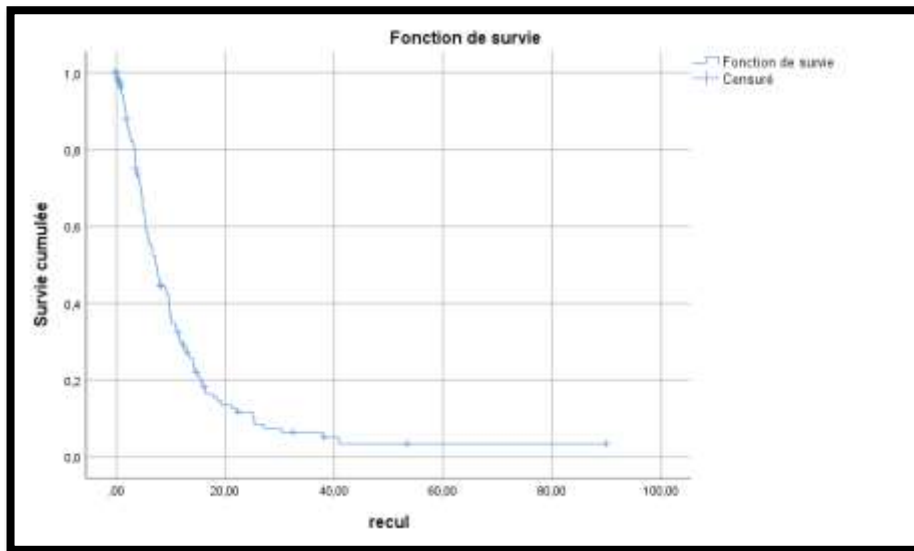


Figure 15 : Courbe de survie sans progression chez les patients ayant reçu une chimiothérapie

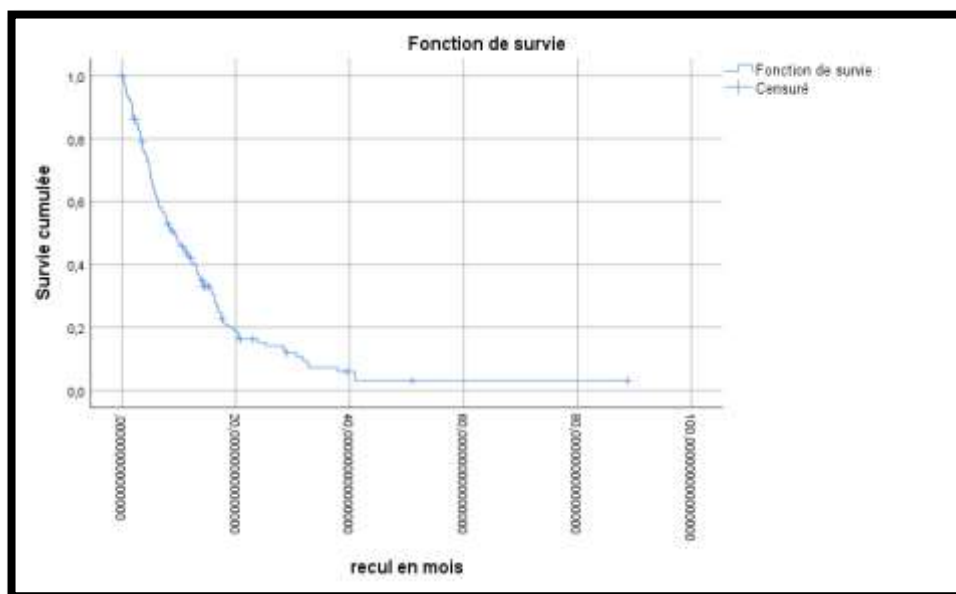


Figure 16 : Courbe de survie globale chez les patients ayant reçu une chimiothérapie

2. Sous TKI anti-EGFR :

a. Réponse objective :

L'évaluation de la réponse thérapeutique sous TKI anti EGFR a trouvé :

45% des patients ont présenté une réponse partielle.

51% des patients ont présenté une stabilisation de leur maladie.

b. Survie :

Après un suivi médian de 23 mois, la médiane de la survie sans progression (SSP) était de 9,7 mois et celle de la survie globale était de 18,6 mois (**Figure 17, 18**).

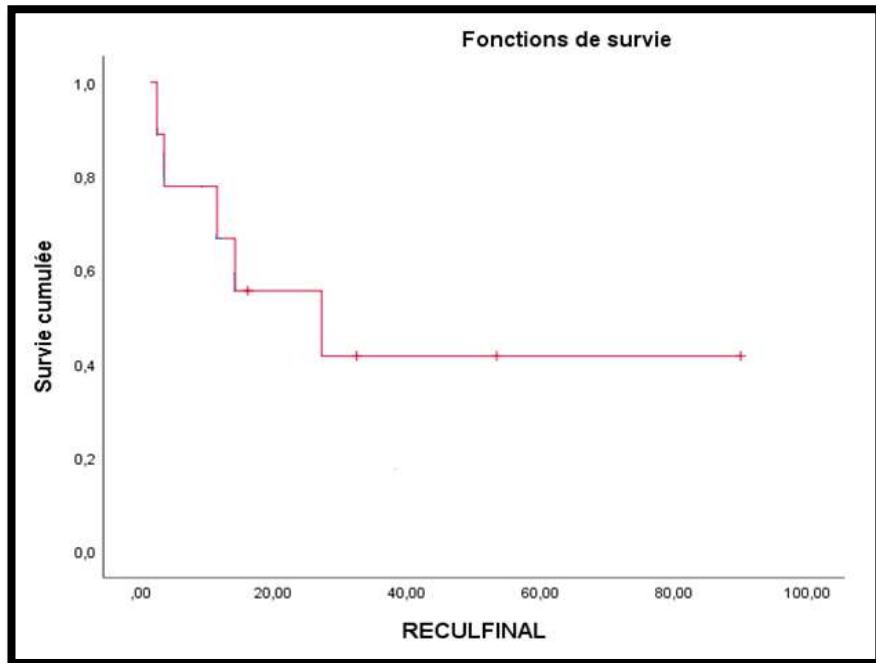


Figure 17 : Courbe de survie sans progression chez les patients EGFR muté ayant reçu des TKI anti-EGFR

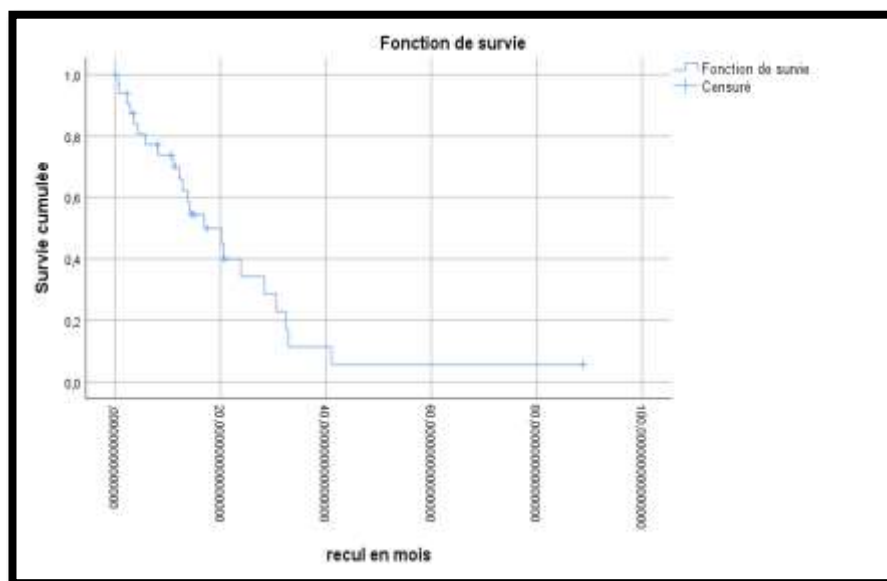


Figure 18 : Courbe de survie globale chez les patients EGFR muté ayant reçu des TKI anti-EGFR

3. Comparaison des résultats thérapeutiques entre les patients EGFR WT et EGFR muté :

En comparant les résultats de survie chez la population EGFR WT et EGFR muté, on a noté une amélioration de la survie sans progression et survie globale chez la population EGFR muté par rapport à la population EGFR WT avec une différence statistiquement significative ($p < 0.002$) (Figure 19, 20).

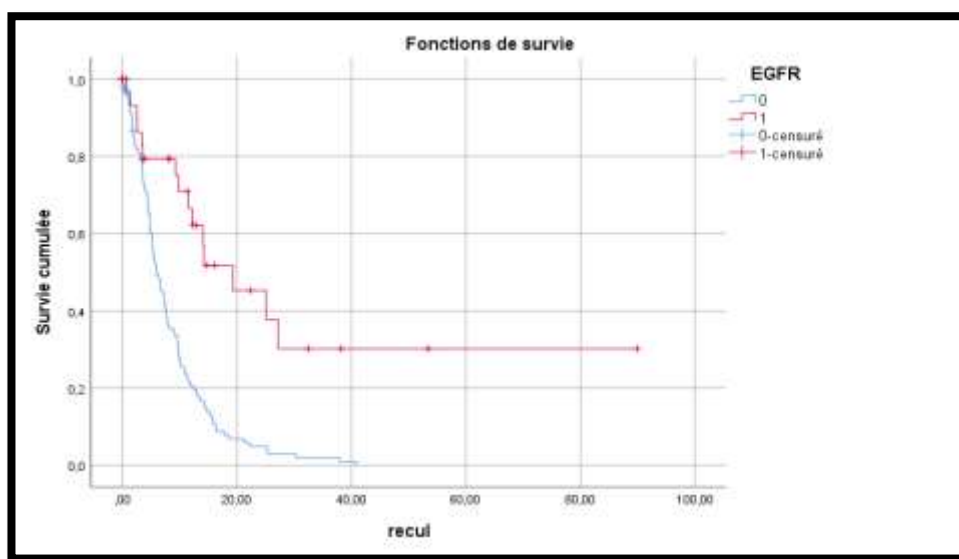


Figure 19 : Comparaison de survie sans progression chez la population EGFR WT et EGFR muté

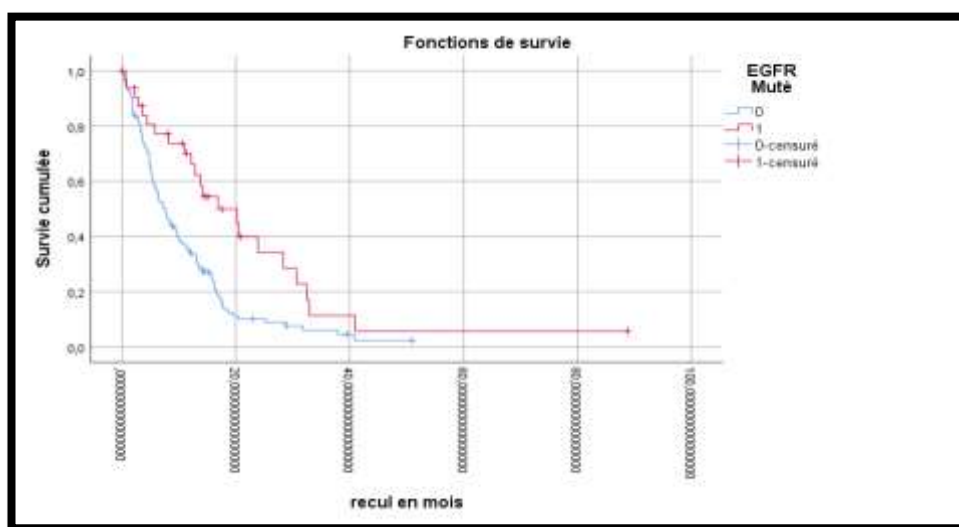


Figure 20 : Comparaison de survie globale chez la population EGFR WT et EGFR muté

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

1. Incidence :

Le cancer broncho-pulmonaire est le cancer le plus répandu dans le monde, avec environ 2,20 millions de cas incidents par an [1]. Il se situe également au premier rang en termes de mortalité par cancer avec 1,79 millions de décès annuellement.

L'adénocarcinome pulmonaire a connu ces dernières années une élévation de son incidence par rapport aux autres types histologiques notamment le carcinome épidermoïde [2, 3, 4]. Ceci pourrait être expliqué par le changement des habitudes toxiques [4, 5] et l'amélioration des techniques diagnostiques anatomopathologiques. Dans notre étude, en moyenne 44cas (24.85%) d'adénocarcinome pulmonaire métastatique sont recrutés chaque année.

2. Age :

L'âge de survenue d'adénocarcinome bronchique varie d'un pays à un autre, résultant des habitudes tabagiques des populations. La médiane d'âge de survenue d'un adénocarcinome pulmonaire est de 70 ans dans les pays occidentaux [6].

Dans notre série, l'âge moyen de survenue est de 58 ans avec des extrêmes d'âges allant de 39 à 76 ans. Tandis que la moyenne d'âge au diagnostic en France est plus élevée, elle est de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme (chiffres 2015), et de 70ans aux États-Unis selon l'institut national du cancer [7]. Ceci serait dû au vieillissement de la population.

Les patients âgés de plus de 50 ans représentent près de 84,5% des cas de notre série. Ce pourcentage est comparable à celui retenu par le registre de Casablanca [8], soit 81,7% des patients âgés de plus de 50 ans, alors qu'ils représentent 72,2% des cas selon le registre de Rabat [9].

Au Maroc, La tranche d'âge ayant enregistré le plus grand nombre de cas était celle comprise entre 55 et 59 ans suivie de celle comprise entre 60 et 64 ans selon le Registre des cancers de la Région du grand Casablanca [8]. Ce constat est dû à l'appartenance du cancer bronchique aux pathologies du sujet âgé et sa rareté chez le sujet jeune [10].

3. Sexe :

En Europe, le sexe-ratio est d'une femme pour six hommes atteints, alors qu'il est de 4 femmes pour 6 hommes dans les pays anglo-saxons, où le tabagisme féminin s'est développé dès les années 1960.

Dans notre série, nous avons constaté une nette prédominance du sexe masculin avec 75 % des cas. Ainsi, le sexe-ratio est d'une femme pour trois hommes atteints, ce taux est presque comparable aux résultats obtenus dans les différentes séries de la littérature.

L'incidence des CBP chez la femme ne cesse d'augmenter probablement due à l'augmentation du tabagisme féminin [11]. L'arrivée massive des femmes « sur le marché des cancers bronchiques » est certainement le fait épidémiologique le plus marquant de ces dernières années. En plus d'un risque tabagique équivalent à celui de l'homme, d'autres particularités féminines sont mises en jeu, représentées par les variations hormonales, génétiques (une plus grande expression des récepteurs au gastrin releasing peptide) et moléculaires, l'exposition au radon, au tabagisme passif et d'une sensibilité accrue aux cancérigènes du tabac [12].

Ceci incite à développer des études spécifiques au cancer bronchique chez la femme dans notre pays [13].

4. Exposition professionnelle :

Parmi les cancers associés aux expositions professionnelles à certains cancérigènes, le cancer bronchique est le plus fréquent [14].

Il est généralement admis que 10 à 20 % des cancers broncho-pulmonaires sont d'origine professionnelle dans les pays développés. Ce rôle est parfois sous-estimé en raison du facteur confondant que représente le tabagisme qui agit d'ailleurs parfois comme un facteur multiplicatif du risque relatif lié à ces expositions professionnelles [15].

En France l'incidence serait de 2800 à 6000 nouveaux cas par an de cancer du poumon induit par des facteurs professionnels [16]. Aux États Unis, le risque attribuable aux expositions professionnelles a été estimé à 9,2% de la population générale [17].

Les principales expositions professionnelles vont regrouper l'amiante, le chrome (acide chromique et bicarbonate de zinc), le nickel, le fer (sidérose), le bis-chloromethyl-ether et les radiations ionisantes (radon de mines de fer et d'uranium). Cependant, l'amiante est considéré comme l'agent causal dans plus de 90% des cas de CBP d'origine professionnelle [18].

Dans notre série, 33% des patients ont été soumis à une exposition professionnelle certaine ou probable à au moins un agent carcinogène.

5. Intoxication tabagique :

Le tabac est un facteur de risque identifié de cancer broncho-pulmonaire [19,20]. Ceci est démontré quel que soit le type histologique [21]. Le tabagisme passif est considéré depuis 1984 comme carcinogène par l'United States Environmental Protection Agency. L'individu non-fumeur est la personne ayant consommé moins de 100 cigarettes au cours de sa vie [22, 23, 24]. Le cancer du non-fumeur se distingue du CBP du fumeur par ses caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires [22, 25]. Une proportion croissante de CBNPC est diagnostiquée chez des non-fumeurs [26–29]. L'OMS a estimé dans les années 2000 que 25% des CBP dans le monde surviennent chez des non-fumeurs [30, 31]. Si l'on considère le CBP du non-fumeur comme un cancer à part, il est placé en 7ème position pour la mortalité par cancer dans le monde [30,32]. Mais sa prévalence est variable dans le monde avec une prévalence de non-fumeurs plus élevée dans les régions asiatiques de l'ordre de 20% et moindre dans les pays américains ou européens respectivement de 10% et 5% [23, 33]. Chez les non-fumeurs, le sous-type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome et la plupart des patients sont des femmes [22, 23, 33–37]. Dans notre série 76,2% de nos patients étaient des tabagiques.

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

Il est impératif de définir les délais de prise en charge médicale ainsi que les facteurs qui les influencent car ces derniers ont un impact direct sur le pronostic de la maladie. Les patients diagnostiqués à un stade précoce sont ceux qui ont des survies meilleures.

Dans notre série, le délai moyen entre les premiers symptômes et l'admission à l'hôpital était en moyenne de 4 mois. Ce taux est comparable à celui rapporté dans la série de C.Rachid [38] qui est de 4mois et demi et 5 mois chez N. Zaghiba [39].

Ce délai est moins long dans des études effectuées dans d'autres centres au niveau national, 3,6mois dans la série H. El Ouazzani [40], 3,2mois dans la série R. Bouchentouf [41], 3mois et demi dans la série S. jabli [42], 2mois dans la série N. Fezai [43], 2mois chez A. Abid [44] (Tableau 6).

Tableau 6 : Délai moyen de consultation dans différentes séries de la littérature

Auteur	Année	Pays	Délai de consultation
KBP-2000-CHPG [46]	2002	France	2,4 mois
H. El Ouazzani [40]	2010	Rabat- Maroc	2,6 mois
A. Alaoui Yazidi [47]	2011	Marrakech - Maroc	4,6 mois
A. Ouarssani [48]	2016	Fes - Maroc	1 mois
R. Bouchentouf [41]	2016	Marrakech - Maroc	3,2 mois
A. Abid [44]	2016	Casablanca - Maroc	2 mois
N. Zaghiba [39]	2017	Casablanca - Maroc	5 mois
F. Adila [49]	2017	Alger - Algérie	3 mois
S. jabli [42]	2017	Sousse - Tunisie	3,5 mois
M. Gharnaout [50]	2018	Alger - Algérie	2,7 mois
C. Rachid [38]	2018	Marrakech - Maroc	4 mois
Notre série	2021	Fes - Maroc	4 mois

Le diagnostic du cancer bronchique est malheureusement souvent porté tardivement, à la fois parce que les signes cliniques eux-mêmes apparaissent tardivement et également parce que leur banalité est responsable d'un long délai entre le premier symptôme et le diagnostic.

2. Motif de consultation :

Le cancer broncho-pulmonaire est un excellent candidat au dépistage pour trois raisons. D'abord parce qu'il représente un grave problème de santé publique puisqu'il constitue la première cause de mortalité par cancer dans notre contexte. Ensuite, parce qu'il est curable à un stade précoce : alors que les malades atteints de formes étendues ou métastatiques ont une survie qui reste réduite malgré de nombreux progrès récents. Enfin, il est facile de définir la population cible vu qu'il est essentiellement lié au tabac [45].

Dans notre série, les symptômes qui ont motivé la consultation étaient nombreux mais non spécifiques. Le principal symptôme qui a motivé la consultation était la douleur thoracique chez 53% des patients, suivie par la toux (51%), la dyspnée (35%), l'hémoptysie (14%).

La douleur thoracique a constitué le premier motif de consultation dans notre étude et chez la plupart des séries, ceci est le reflet d'une extension locorégionale de la maladie, donc d'un diagnostic tardif comme est le cas dans de nombreuses études nationales.

Le Tableau 7 regroupe les circonstances de découverte du cancer broncho-pulmonaire, rapportées par certains auteurs :

Tableau 7 : Motif de consultation des patients atteints de CBNPC dans différentes séries de littérature

Auteur	Douleur thoracique	Toux	Dyspnée	Hémoptysie	Signes d'atteinte métastatique
A. Alaoui Yazidi [47]	28%	27%	13%	16%	–
R. Bouchentouf [41]	36%	17%	9,3%	21%	–
A. Abid [44]	34,3%	7,7%	14,3%	28,6%	–
A. Ouarssani [48]	46%	41%	19%	22%	–
H. El Ouazzani [40]	46%	6 ,8%	17%	25%	–
H. Afif [51]	62%	8%	20%	10%	–
C.Rachid [38]	34%	23,7%	28,3%	8,7%	–
Notre série	53%	51%	35%	14%	4%

3. Statut de performance (OMS) :

Dans notre série, la majorité des patients était OMS 1 (58%) et OMS 2 (36%). Selon littérature, l'indice de performance est un facteur pronostique significatif dans le CBNPC, confirmé par de nombreuses études phase III avec des rapports de hasard ratio entre 0.60 et 0.70 [46–49]. Dans l'étude de Skarin et al. [47], on a constaté une détérioration significative de la survie avec la sévérité de l'OMS.

III. Données paracliniques :

1. TDM thoracique :

Le scanner thoracique apporte d'importants éléments concernant la taille de la tumeur, l'invasion pariétale et des structures médiastinales ainsi que l'envahissement ganglionnaire.

C'est l'examen de référence et de première intention pour détecter une extension anatomique de la tumeur et affine le diagnostic d'extension pleuro-pariétale.

Il doit idéalement être réalisé avant l'endoscopie bronchique (il en augmente le rendement en permettant une orientation topographique des prélèvements). Cependant, ses limites en matière de nodules médiastinaux exigent parfois une preuve histologique.

La TDM thoracique a été pratiquée chez tous les patients de notre série.

2. Fibroscopie bronchique :

Elle précise l'étendue endobronchique et permet de réaliser des biopsies systématiques des éperons de division bronchique et de la carène.

Il n'y a pas de lésion endoscopique spécifique de cancer : la confirmation histologique est indispensable et obligatoire ; La sensibilité de l'endoscopie bronchique pour le diagnostic de cancer bronchique dépend de la localisation tumorale (88% pour les tumeurs centrales vs 69% pour les lésions périphériques).

La fibroscopie bronchique a été réalisée chez 59% des patients de notre série, alors qu'elle était réalisée dans 78,5% dans la série Alaoui Y. [50], 74,28 % dans la série A.Abid [44], 96% dans la série R. Bouchentouf [41] et dans la série S. Kebbaty [51] 96% réalisée en Algérie. Elle était pathologique dans 90,8% des cas, dans 85,5% dans la série A. Ouarssani [52] et 84,6% des cas dans la série A. Abid [44].

3. Bilan d'extension :

Le bilan d'extension du CBNPC précise le stade de la tumeur en fonction de la taille tumorale, de l'atteinte ganglionnaire médiastinale, de l'envahissement d'organes par contiguïté et de l'atteinte métastatique. Le stade est établi selon la 8ème édition de la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) révisée et utilisée depuis janvier 2017. Cette nouvelle classification clinique a été révisée à partir de l'analyse, entre 1999 et 2010, de plus de 70000 dossiers issus de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [53, 54]. Par rapport à la 7ème édition, la principale modification dans l'évaluation du statut de la tumeur (T) est la place importante de la taille de la tumeur (chaque centimètre est pris en compte). Elle permet de séparer plus précisément les patients en terme pronostic. Il n'y a pas de modification majeure dans le statut ganglionnaire (N). La modification principale du statut métastatique (M) est la présence d'une métastase unique extra-thoracique. Elle permet de séparer les tumeurs oligo-métastatiques qui sont de meilleur pronostic que les tumeurs multi-métastatiques.

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

La 8ème édition de la classification TNM, utilisée dans notre étude, est détaillée dans le tableau ci-dessous (**Tableau 8 et 9**).

STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME PULMONAIRE METASTATIQUE

Tableau 8 : Classification TNM, 8ème édition

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

Tableau 9 : Regroupement par stade dans la 8ème édition TNM

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

IV. Données anatomopathologiques :

1. Confirmation histologique :

L'endoscopie bronchique est l'examen de référence pour le diagnostic de CBNPC. Son rendement était de 59% dans notre série. Un taux comparable a été rapporté dans la série A. Niang [55] 55,84%, 61,9% dans la série S. Kebbaty [51], 50,2% dans la série A. Ketfi [56], tandis qu'elle a permis de confirmer le diagnostic chez 46,7% dans la série Alaoui Y [50] 46,7%, R. Bouchentouf [41] 47%, A. Ouarssani [52] 46,7%, alors qu'elle ne dépasse pas les 32,9% dans la série A. Abid [44].

La biopsie pleurale a été réalisée devant la présence d'un épanchement pleural. Sa sensibilité globale est de l'ordre de 63 % [57]. La biopsie pleurale se fait soit « à l'aveugle » sous anesthésie locale à l'aiguille, mais la méthode diagnostique « de référence » des épanchements pleuraux néoplasiques est la réalisation de biopsies sous thoracoscopie, avec une sensibilité > 95 % [58].

Dans notre série, la biopsie pleurale avait permis d'établir le diagnostic chez 19 patients (soit 11% des cas), dans la série A. Ketfi [56] cette méthode diagnostique avait permis de poser le diagnostic chez 9,8% des cas.

Le recours aux biopsies transpariétales de certaines lésions est fréquent quand elles restent de nature indéterminée et inaccessible à une biopsie par voie endoscopique. Le guidage se fait par tomodensitométrie et rarement par échographie.

Dans notre série, elle a été réalisée chez 16 patients. Un chiffre a peu plus élevé a été rapporté par Alaoui Y [50] 30,7%, A. Abid [44] 40%, A. Ouarssani [52] 28,98%, R. Bouchentouf [41] 29,8%, A. Ketfi [56] 33,8%, A. Niang [55] 28,5%.

2. Type histologique :

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

Une architecture de type glandulaire sur les colorations standards et/ou de mucosécrétion intracellulaire et/ou l'expression IHC de Thyroid Transcription Factor (TTF1) et l'absence d'expression de p40 ou p63 permet de porter le diagnostic d'adénocarcinome.

3. Analyse de la mutation EGFR :

a. Fréquence de la mutation EGFR :

Dans la littérature, la fréquence de la mutation EGFR a été rapportée à des taux variables selon l'origine ethnique et les pays. Une cohorte prospective non interventionnelle de 522 patients, a été mise en place en France dans le cadre du STIC ERMETIC. Une mutation de l'EGFR a été recherchée pour 304 de ces malades et une mutation activatrice de l'EGFR a été mise en évidence chez 43 d'entre eux (14 %) [59].

Selon une étude américaine réalisée par Cote et al en 2011 sur des échantillons tumoraux obtenus de 67 noirs américains avec CBNPC, les mutations EGFR ont été retrouvées à une fréquence de 11,9% [60].

Une autre étude asiatique réalisée par Tomizawa et al, sur des tumeurs primitives du poumon obtenu à partir de 120 cas de patients Japonais avec CBNPC, les mutations EGFR ont été détectées chez 29 des 120 cas représentant ainsi une fréquence de 24% [61].

En Europe, une équipe espagnole a recherché, de manière prospective, les mutations activatrices de l'EGFR chez 2105 patients atteints de CBNPC. Des mutations ont été mises en évidence chez 350 patients, soit un taux de mutation de 16,6 % [62].

Au total, le taux de mutation chez les caucasiens varie entre 9 et 16% en Europe

et 12 à 13% aux Etats-Unis. En revanche, ce taux est beaucoup plus élevé chez les asiatiques à savoir 28 à 55%. A notre connaissance, il n'existe pas de taux de fréquence de mutation EGFR en Afrique ou dans les pays arabes publié à ce jour.

Notre série a rapporté un taux de 23,16% de mutation EGFR. Ce taux se situe entre les chiffres rapportés en Europe et en Asie. Une des explications possibles serait une variabilité inter-génétique entre les races. D'autres études locales à plus large effectif sont nécessaires pour confirmer cette fréquence (Tableau 10).

Tableau 10 : Fréquence de mutation EGFR dans différents pays

Auteur	Année	Pays	Fréquence Mutation EGFR
Reinesman et al [63]	2011	USA (Blancs Américains)	61 / 476 (13%)
Cote et al [60]	2011	USA (Afro-Américains)	8/67 (11,9%)
Smits et al. [64]	2012	Hollande	71 / 778 (9.1%)
Broet et al [65]	2011	France	15 / 136 (11%)
Rosel et al [62]	2009	Espagne	350 / 2105 (16%)
Marchetti et al [66]	2005	Italie	39 / 375 (10,4%)
Ahn et al [67]	2008	Corée	26 / 92 (28.2%)
Zhong et al [68]	2012	Chine	88 / 160 (55%)
Notre série	2021	Maroc	41 / 166 (23.16%)

b. Fréquence de mutation EGFR selon les sous-types :

Dans la littérature, la répartition des sous types des mutations EGFR serait similaire quel que soit l'origine ethnique de la population étudiée.

Selon une étude réalisée par Smits et al, au niveau de 13 hôpitaux dans les Pays-Bas de janvier 2008 à Avril 2011, 773 mutations EGFR ont été identifiées. Parmi ces mutations, les délétions au niveau de l'exon 19 étaient les plus fréquentes (52.7%), suivies par la mutation au niveau de l'exon 21 : L858R (28.4%). En plus de ces mutations régulières, une insertion (V769-D770 insASV) et quatre mutations dans des points différents dans l'exon 20 (S768I (2 fois), S768N, G779S, et H805Y), et quatre mutations dans des points différents dans l'exon 21 (R831H, V845A, D855N and L861Q (2 fois)) ont été trouvées. Aussi, trois mutations dans l'exon 20 T790M (TKI résistant) ont été détectées tous en combinaison avec une autre mutation de l'EGFR (activation) (une délétion de l'exon 19 et deux mutations ponctuelles L858R dans l'exon 21). L'A840T nucléotid polymorphisme de l'exon 21 a été détectée deux fois [64].

Aussi, selon l'étude faite par Shigematsu et al, les délétions au sein de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R, située dans l'exon 21, représentaient à elles seules 85 % des mutations de l'EGFR. Les autres mutations sont plus rares [69].

Une autre étude menée par l'institut national du cancer en France en 2010 [70], a rapporté que la mutation au niveau des exons 19 était la plus fréquente (48%) suivie de la mutation ponctuelle de l'exon 21 (41%). Les autres types de mutations étaient plus rares : La mutation G719S au niveau de l'exon 18 représentait 5% et la mutation T790M au niveau de l'exon 20 représentait 3%.

Le tableau ci-dessous, compare la fréquence des sous types de mutations de l'EGFR entre les études asiatiques et non asiatiques d'une part, et notre série d'autre part [71]. Une distribution quasi-similaire est retrouvée dans les études asiatiques et non asiatiques (**Tableau 11**). En revanche, dans notre série, nous notons une plus haute fréquence concernant la mutation de l'exon 20 (30%) par rapport aux autres séries : 2% pour les séries asiatiques et 6 % pour les séries non asiatiques et une moindre fréquence pour la mutation au niveau de l'exon 21 (9%) par rapport aux séries asiatiques (42%) et 32% pour les séries non asiatiques.

Tableau 11 : distribution des sous types de mutation EGFR

Revue de la littérature	Etudes asiatiques	Etudes non-asiatiques	Notre série
Types de mutation	Littérature (n=1523)	Littérature (583)	N= 41
Délétion de l'exon 19	51%	58%	56%
Mutation de l'exon 21	42%	32%	9%
Exon 20	2%	6%	30%
Exon 18	3%	2%	5%

V. Profil des patients présentant une mutation de l'EGFR :

1. Profil des patients :

a. Age :

Dans la littérature, Il existe une controverse concernant la relation entre la présence de mutations de l'EGFR et l'âge des patients présentant un cancer du poumon. En effet, il a été rapporté par certains auteurs que les mutations EGFR étaient détectées plus fréquemment chez les patients jeunes [61] atteints de CBNPC, alors que d'autres auteurs n'ont pas trouvé ce genre d'association [72].

La médiane d'âge chez les patients EGFR mutés est similaire selon les différentes études américaines et asiatiques (**Tableau 12**). Citons l'étude américaine réalisée par Cote et al, et portant sur des échantillons tumoraux obtenus de 67 Noirs américains et 77 patients blancs avec CBNPC. L'âge médian au moment du diagnostic était de 63.8 ans chez les patients portant une mutation EGFR [60]. Dans notre étude, nous retrouvons chez les patients présentant une mutation EGFR une médiane d'âge de 62 ans ce qui correspond aux données de la littérature.

Tableau 12 : La médiane d'âge chez les patients EGFR mutés selon différentes études

Auteur	Année	Pays	Médiane chez population EGFR+
Cote et al [60]	2011	USA	63.8
Huang et al [73]	2004	USA (Californie)	63.6 (40–82ans)
Zhuo et al [74]	2011	Chine	60.5 (27–76)
Notre série	2021	Maroc	62

b. Sexe :

Selon la littérature, il a été rapporté que les mutations d'EGFR étaient plus fréquentes chez les patients de sexe féminin que chez les patients de sexe masculin avec une fréquence de 38% chez la femme et 10 % chez l'homme [72].

Ces données sont retrouvées aussi bien dans les études asiatiques que caucasiennes. En effet, Shigematsu et al. [69] ont démontré que les mutations du gène EGFR chez les patients Japonais étaient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Une autre étude menée par Tomizawa et al, [61] avait montré que la mutation de l'EGFR était significativement plus fréquente chez le sexe féminin (47%) que masculin (12%).

En Europe, l'étude espagnole réalisée par Rosell et al sur 2105 patients atteints de cancer du poumon, a rapporté également un taux de mutation de l'EGFR plus fréquent chez les femmes (69,7%) [62].

A noter que certains auteurs n'ont pas rapporté d'association significative entre la présence d'une mutation de l'EGFR et le sexe. C'est le cas de certaines études chinoises [73], mais qui ont porté sur un nombre limité de patients ne permettant pas de tirer de conclusions définitives concernant cette population.

Dans notre étude, la fréquence des mutations de l'EGFR était significativement plus importante chez la femme (63%) que chez l'homme (36%) ce qui rejoint les données de la littérature.

c. Statut tabagique :

Les données de la littérature rapportent un taux plus élevé des mutations d'EGFR chez les patients qui n'ont jamais fumé avec une fréquence de 47% chez les non tabagiques et 7 % chez les tabagiques [72].

Dans une étude réalisée par Tomizawa et al [61], les mutations de l'EGFR ont été détectées chez 29 des 120 tumeurs (24%). Les mutations de l'EGFR étaient significativement plus fréquentes chez les non-fumeurs (47%) que chez les fumeurs (13%, $p < 0,0001$).

L'étude espagnole de Rosell [62], a également démontré que les mutations de l'EGFR ont été plus fréquentes chez les patients qui n'avaient jamais fumé (66,6%).

Chez la population chinoise, on retrouve les mêmes données contradictoires pour le statut tabagique que pour l'âge. Huang et al, n'ont rapporté aucune association significative entre la présence d'une mutation de l'EGFR et les antécédents de tabagisme chez les patients chinois [73], mais comme cité précédemment, ces données sont basées sur un nombre limité de patients ne permettant pas une analyse fiable.

Dans notre série, la fréquence des mutations de l'EGFR chez les non-fumeurs est de 42% comparée à celle des fumeurs qui est de 7%, ce qui rejoint tout à fait les données de la littérature.

2. Analyse univariée et multivariée :

La fréquence des mutations EGFR est constamment reliée dans les études, au sexe, au statut tabagique et à l'origine ethnique. Les mutations sont plus fréquentes dans la population asiatique que dans la population caucasienne ou africaine. Dans les pays asiatiques, les fréquences varient selon les études et les pays de 21% (Inde) à 64% (Vietnam), et de 10 à 15% chez les patients afro-américains [78].

En analyse univariée et multivariée, la mutation EGFR est majoritairement présente chez les femmes et chez les non-fumeurs avec une différence statistiquement significative. La mutation EGFR est présente quasi exclusivement pour les adénocarcinomes. Ces caractéristiques cliniques sont en accord avec toutes les études ayant étudié les caractéristiques prédictives d'une mutation EGFR [75–77], notamment dans notre étude, nous avons constaté une corrélation significative entre la présence d'une mutation EGFR et le sexe féminin ($p=0.001$), le statut tabagique « non-fumeur » ($p=0.001$).

VI. Données thérapeutiques :

1. Traitement systémique :

a. Chimiothérapie :

Avant l'ère de la chimiothérapie, la médiane de survie globale (SG) du cancer du poumon métastatique n'était que de 2 à 4 mois avec les soins de support [79]. Bien que des agents de chimiothérapie de première génération, dont le **MÉTHOTREXATE** et la **DOXORUBICINE**, aient été utilisés pour la prise en charge du cancer du poumon dans les années 1970, le bénéfice clinique était modeste [80]. Un bénéfice en survie chez les patients atteints de cancer du poumon n'a été démontré qu'après le développement et l'introduction de **sels de platine** et des agents de chimiothérapie de nouvelle génération, notamment les **TAXANES**, la **VINOURELBINE** et la **GEMCITABINE**, au cours des années 1980 et 1990. Une méta-analyse historique réalisée par le Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group en 1995 a démontré que la chimiothérapie à base de platine améliorait significativement la SG par rapport aux soins de support (taux de SG de 15 % contre 5 % en 1 an) [81]. De plus, le doublet de platine a montré une efficacité supérieure par rapport au régime sans platine ou à la monothérapie [82]. L'essai 1594 de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a comparé de manière prospective quatre doublets à base de platine pour le CPNPC avancé et il a démontré que la survie n'était pas différente entre les différents schémas thérapeutiques avec une SG médiane de 7,9 mois et qu'un bon indice de performance (ECOG 0 ou 1) était significativement associé avec une meilleure survie [83]. Selon cet essai, des combinaisons de platine et des agents de chimiothérapie de nouvelle génération ont été recommandées comme traitement de première intention du NSCLC avancé, quelle que soit l'histologie tumorale.

Au début des années 2000, le **PEMETREXED** a été introduit comme un autre agent de chimiothérapie de nouvelle génération pour le traitement du cancer du poumon. Dans l'essai JMDB de phase 3, le **PEMETREXED** a démontré un bénéfice clinique de l'histologie des cellules non épidermoïde [84], ce qui a fourni le concept que l'histologie est importante dans le traitement du cancer du poumon. L'essai JMEN de phase 3 ultérieur a démontré le bénéfice clinique du traitement de maintenance par **PEMETREXED** dans le carcinome non épidermoïde [84]. Dans cet essai, la médiane de SG était significativement plus élevée chez les patients traités par **PEMETREXED** en maintenance après 4 cycles de doublet de platine par rapport à ceux n'ayant pas reçu le traitement d'entretien (13,4 mois contre 10,6 mois ; risque relatif [RR], 0,79 ; p = 0,012) [84].

Dans notre étude, 151 patients (85%) dont 127 patients (84%) étaient EGFR WT et 24 patients (16) étaient EGFR muté.

Les protocoles les plus utilisés étaient : CarboplatineAUC5–Paxlitaxel–bevacizumab (36 patients soit 24%), Carboplatine AUC2–paclitaxel hebdomadaire (63 patients soit 42%), Cisplatine–pemetrexed (33 patients soit 22%), cisplatine – vinorelbine (19 patients soit 12%).

b. Mécanisme d'action de la chimiothérapie :

Le cisplatine : est un antinéoplasique cytostatique. Son mécanisme d'action est similaire à celui des alkylants. Il se lie avec l'ADN (acide désoxyribonucléique) dont il inhibe la synthèse des ponts inter et intracaténaux. L'inhibition des synthèses de l'ARN (acide ribonucléique) et des protéines cellulaires n'intervient que secondairement.

Le carboplatine : est un cytostatique dont les propriétés biochimiques sont similaires à celles du cisplatine. Le carboplatine se fixe sur la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) en produisant des liaisons alkyles responsables de la formation

de ponts entre les deux chaînes de la molécule ou entre les chaînes de deux molécules d'ADN adjacentes. La synthèse par réplication et la séparation ultérieure de l'ADN sont ainsi inhibées, de même que, secondairement, les synthèses de l'ARN (acide ribonucléique) et des protéines cellulaires.

Le pemetrexed : est un agent antinéoplasique antifolate multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études *in vitro* ont montré que le pémétrexed se comporte comme un antifolate multicible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse *de novo* de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pémétrexed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits, et les protéines membranaires transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pémétrexed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendants qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamatés ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales.

La vinorelbine : est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes mais, au contraire des autres vinca-alcaloïdes, la fraction catharantine de la vinorelbine a subi une modification structurelle. Au niveau moléculaire, elle agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline au coeur de l'appareil des microtubules de la

cellule. Elle inhibe la polymérisation de la tubuline et se lie préférentiellement aux microtubules mitotiques, n'affectant les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Le pouvoir spiralisant de la tubuline est inférieur à celui de la vincristine. La vinorelbine bloque la mitose en phase G2-M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

Le paclitaxel : est un agent antimicrotubules. Il stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose.

De plus, le paclitaxel induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire et la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.

La gemcitabine : possède une activité cytotoxique significative sur diverses cellules murines et cellules tumorales humaines en culture. La gemcitabine est un antimétabolique spécifique de la phase S du cycle cellulaire, phase de synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Elle bloque, dans certaines circonstances, la progression cellulaire au-delà de la phase G1/S. *In vitro*, l'action cytotoxique de la gemcitabine dépend à la fois de sa concentration et du temps.

Le bevacizumab : est un anticorps anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Il se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, inhibant de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

c. Immunothérapie :

➤ Monothérapie :

✚ Nivolumab :

La première immunothérapie approuvée par la FDA dans le CBNPC métastatique.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal IgG4 anti-PD-1 entièrement humain. Il empêche l'interaction de PD-1, un signal pro-inhibiteur trouvé sur les lymphocytes T CD4 et CD8 et les cellules présentatrices d'antigène, avec son ligand (PD-L1 ou PD-L2) [85].

L'approbation du nivolumab par la FDA était basée sur les résultats de deux essais cliniques de phase III impliquant des patients lourdement prétraités atteints d'un CBNPC de stade IIIB/IV (CheckMate 017 et CheckMate 057) [86, 87]. Dans ces études, les patients ont été randomisés pour recevoir le nivolumab en monothérapie (3 mg/kg par voie intraveineuse une fois toutes les 2 semaines) ou docétaxel (75 mg/m² par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines).

CheckMate 017 a recruté 272 patients atteints d'un CPNPC à histologie épidermoïde avancé. [86], qui n'est pas l'objectif de notre sujet.

Dans **CheckMate 057**, 582 patients atteints de CPNPC non épidermoïde ont été recrutés [87] et la SG était plus longue avec le nivolumab qu'avec le docétaxel (SG médiane, 12,2 mois contre 9,4 mois, respectivement ; $p < 0,001$). Le bénéfice de survie de nivolumab a persisté au-delà d'un an, comme l'illustre une métaanalyse des deux études qui a rapporté un bénéfice en SG sur 2 ans avec le nivolumab indépendamment de l'histologie de la maladie. En comparant le nivolumab et le docétaxel, la SG était de 29 % contre 16 %, respectivement, pour le CPNPC non épidermoïde [88]. Bien que l'expression de PD-L1 n'ait été ni pronostique ni prédictive d'efficacité pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde, les résultats de CheckMate 057 ont suggéré que

l'expression de PD-L1 est un biomarqueur prédictif de la réponse au nivolumab chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde [86, 87].

Pembrolizumab :

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé dirigé contre PD1.

Cette thérapie a été initialement approuvée pour le CBNPC par la FDA en octobre 2015 [89] selon les résultats de **KEYNOTE-010**, une étude de phase II/III qui a recruté des patients précédemment traités atteints de CBNPC avancé/métastatique dont les tumeurs exprimaient PD-L1 sur au moins 1 % des cellules (c'est-à-dire un score de proportion tumorale [TPS] ≥ 1 %) [90]. Les résultats ont démontré un bénéfice en survie en faveur du pembrolizumab par rapport au docétaxel (médiane de SG, 12,7 mois contre 8,5 mois, respectivement ; $p < 0,001$). De plus, un bénéfice en survie a été plus prononcé chez les patients dont les tumeurs avaient un TPS PD-L1 ≥ 50 % (médiane de SG, 17,3 mois contre 8,2 mois pour le pembrolizumab contre le docétaxel).

Cinq mois avant que KEYNOTE-010 ne termine son recrutement, une étude a été lancée pour évaluer l'utilisation du pembrolizumab en première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC avancé non traité avec un TPS PD-L1 ≥ 50 % (**KEYNOTE-024**) [91]. Cette étude est un essai phase III, elle a étudié le rôle de la monothérapie en première intention par le pembrolizumab (200 mg administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines) par rapport au choix de l'investigateur pour la chimiothérapie à base de platine. Trois cent cinq patients avec une tumeur PD-L1 TPS ≥ 50 % sans mutation actionnable (*ALK* ou *EGFR*). Les patients ont été traités jusqu'à la progression de leur maladie [91]. Le traitement par pembrolizumab a amélioré la SSP et la SG. La médiane SSP était de 10,3 mois contre 6,0 mois pour le pembrolizumab contre la chimiothérapie à base de platine ($p < 0,001$) [91]. Sur la base de ces résultats, le

pembrolizumab a été approuvé par la FDA en octobre 2016 pour le traitement de première intention des patients atteints de NSCLC avancé avec une expression tumorale de PD-L1 $\geq 50\%$ [89]. Récemment, des mises à jour d'essais cliniques ont été publiées démontrant un bénéfice de survie continue pour les patients traités par pembrolizumab en monothérapie (médiane SG, 30 mois contre 14,2 mois pour le pembrolizumab contre la chimiothérapie à base de platine) [92].

Parallèlement à KEYNOTE-024, un autre essai de phase III multi-centrique, randomisé, évaluant le rôle de la monothérapie par pembrolizumab en première ligne pour le CBNPC avec PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (KEYNOTE-042) [93]. Dans cette étude, 1 274 patients ont été randomisés pour recevoir soit du pembrolizumab (200 mg par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines) ou une chimiothérapie (paclitaxel/carboplatine ou pemetrexed/carboplatine). Le critère d'évaluation principal était la SG chez trois populations TPS PD-L1 : $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ et $\geq 1\%$. A noter que 599 patients (47 %) avaient un TPS PD-L1 $\geq 50\%$ et 818 patients (64 %) avaient un TPS PD-L1 $\geq 20\%$. Les patients avec PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ont été comptabilisés dans le groupe PD-L1 TPS $\geq 20\%$. La médiane de SG était significativement plus longue dans le bras pembrolizumab que dans le bras chimiothérapie pour les trois populations TPS (TPS PD-L1 $\geq 50\%$ étaient de 20,0 mois contre 12,2 mois [$p = 0,0003$], $\geq 20\%$ était de 17,7 mois contre 13,0 mois [$p = 0,002$], et $\geq 1\%$ était de 16 mois [93]. Cette étude a conduit à l'approbation par la FDA du pembrolizumab en monothérapie pour le traitement de première ligne du CBNPC de stade III ou IV non résécable avec PD-L1 TPS $\geq 1\%$ avec absence de mutation actionnable.

 Atezolizumab :

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humanisé qui cible PD-L1 [94]. L'expression de PD-L1 se trouve sur les cellules présentatrices d'antigène, les cellules T, les cellules B et les cellules non hématopoïétiques, y compris les cellules tumorales [95]. Deux études ont démontré un bénéfice en survie avec l'utilisation de l'atezolizumab en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC avancé/métastatique qui avaient reçu au moins un traitement antérieur [96, 97]. Les études POPLAR et OAK se sont des essais cliniques de phases II et III, respectivement, ont toutes deux étudié l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab 1 200 mg par rapport au docétaxel 75 mg/m², tous deux administrés toutes les 3 semaines, chez des patients atteints d'un CPNPC avancé/métastatique ayant reçu au moins un traitement antérieur. Tous les patients de cette étude avaient déjà été traités avec un doublet de platine.

L'étude POPLAR a recruté 142 patients et a démontré une SG supérieure avec l'utilisation de l'atezolizumab (médiane de SG, 12,6 mois contre 9,7 mois pour l'atezolizumab contre le docétaxel ; p = 0,04). Bien que les chercheurs aient noté un avantage de la SG pour tous les patients indépendamment du niveau d'expression de PD-L1 tumoral, il y avait une amélioration croissante de la SG avec l'augmentation de l'expression de PD-L1 tumoral [96]. Vingt jours après la fin de la régularisation pour l'étude POPLAR, l'essai OAK, la première étude de phase III à étudier un agent anti-PD-L1 pour le CBNPC avancé. Cet essai a recruté 1 225 patients et il a montré que l'atezolizumab améliorait significativement la SG par rapport au docétaxel (médiane SG, 13,8 mois contre 9,6 mois ; p = 0,0003) [97]. Il est intéressant de noter que dans l'étude OAK, le bénéfice de la SG était indépendant de l'expression de PD-L1, et même les patients présentant des taux de PD-L1 tumoraux faibles ou indétectables (PD-L1 ≤

1 %) avaient une SG supérieure lorsqu'ils sont traités par l'atezolizumab plutôt que par le docétaxel (médiane SG, 12,6 mois contre 8,9 mois, respectivement ; $p = 0,0215$) [97].

Compte tenu des résultats encourageants observés dans les études POPLAR et OAK, un essai randomisé, ouvert, de phase III évaluant le traitement de première ligne par l'atezolizumab chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique dont l'expression tumorale de PD-L1 était $\geq 1\%$ (**IMpower110**) [98]. Les 572 patients inscrits à IMpower110 ont reçu soit de l'atezolizumab 1 200 mg, soit une chimiothérapie à base de platine, tous deux administrés toutes les 3 semaines. Le critère d'évaluation principal de cette étude était la SG, et les patients ont été stratifiés selon le statut PD-L1 (faible, TPS PD-L1 $\geq 1\%$ ou $\geq 1\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur ; intermédiaire, TPS PD-L1 $\geq 5\%$ ou $\geq 5\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur ; élevé, TPS PD-L1 $\geq 50\%$ ou $\geq 10\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur). Comparé à la chimiothérapie à base de platine, l'atezolizumab a amélioré significativement la SG chez les patients dont les tumeurs avaient un TPS PD-L1 élevé (PD-L1 $\geq 50\%$; SG médiane : 20,2 mois contre 13,1 mois pour l'atezolizumab contre la chimiothérapie ; $p = 0,01$) [98]. Cet essai a conduit à l'approbation par la FDA en mai 2020 de l'atezolizumab comme traitement de première ligne du CBNPC de stade IV (indépendant de l'histologie) avec PD-L1 TPS $\geq 50\%$ sans altérations génomiques de l'*EGFR* ou de l'*ALK* [99].

Cemiplimab :

Le cémiplimab est un anticorps PD-1 humanisé de haute affinité qui a été approuvé pour la première fois par la FDA pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané avancé en septembre 2018 [100]. Compte tenu de son efficacité pour le carcinome épidermoïde cutané, le cémiplimab a été étudié comme traitement pour les

patients atteints de CBNPC avancé dans le cadre de l'étude EMPOWER-Lung 1 entre juin 2017 et février 2020 [100]. Cet essai de phase III a recruté 710 patients naïfs de traitement atteints de CBNPC avancé/métastatique dont les tumeurs avaient un taux de PD-L1 $\geq 50\%$ sans altération des gènes d'EGFR, d'ALK ni de *ROS1*. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par cémipimab 350 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou un doublet de chimiothérapie à base de platine (quatre à six cycles, incluant le cisplatine ou le carboplatine, plus le paclitaxel, le pemetrexed ou la gemcitabine) [100]. Le critère d'évaluation principal de cette étude était la SSP, et le cémipimab conférait une SSP supérieure par rapport au doublet de chimiothérapie à base de platine (8,2 mois contre 5,7 mois, respectivement ; $p < 0,0001$). L'utilisation du cémipimab a également entraîné une amélioration de la SG par rapport à la chimiothérapie (médiane de SG, non atteinte vs 14,2 mois ; $p = 0,002$). Le cémipimab a un profil de tolérance favorable par rapport à la chimiothérapie avec moins d'événements indésirables de grade 3/4 liés au traitement (28 % contre 39 %, respectivement) [100].

➤ Associations : Bi-immunothérapie

✚ Nivolumab/Ipilimumab :

CheckMate 227 est un essai phase III pour des patients naïfs de traitement, atteints d'un CBNPC stade IV ou récurrent avec TPS PD-L1 $\geq 1\%$. Cet essai a étudié le rôle de l'association nivolumab et ipilimumab. Les patients ont reçu nivolumab 3 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines plus ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines (considéré comme le régime N3I1), nivolumab 240 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines ou un doublet de chimiothérapie à base de platine. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 2 ans dans les bras d'immunothérapie ou pendant quatre cycles dans le bras de chimiothérapie

[101]. Parmi les patients avec PD-L1 TPS ≥ 1 %, N3I1 a conféré un bénéfice significatif en SG par rapport à la chimiothérapie à base de platine (médiane SG, 17,1 mois contre 14,9 mois, respectivement ; $p = 0,007$). De plus, les taux de SSP à 1 et 2 ans étaient meilleurs avec la bi-immunothérapie par rapport à la chimiothérapie (33 % contre 19 % et 22 % contre 7 % pendant 1 an et 2 ans, respectivement).

Parmi les patients avec une tumeur PD-L1 TPS < 1 %, nivolumab plus ipilimumab a également conféré une SG supérieure par rapport à la chimiothérapie (médiane SG, 17,2 mois contre 12,2 mois ; RR, 0,62). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative en matière de la SSP ni la SG entre la bi-immunothérapie et la monothérapie par le nivolumab chez les patients atteints d'une tumeur PD-L1 TPS ≥ 1 % (mSSP, 5,1 mois contre 4,2 mois, respectivement ; mSG, 17,1 mois contre 15,7 mois, respectivement). Dans une analyse exploratoire, la charge mutationnelle tumorale (TMB) a été examinée en tant que biomarqueur prédictif (TMB élevé indiqué comme ≥ 10 mutations/Mb et TMB faible comme < 10 mutations/Mb), mais il n'a pas permis de prédire le bénéfice en SG chez les patients ayant reçu l'association immunothérapie versus chimiothérapie [101]. Les toxicités de grade 3/4 étaient similaires entre les groupes nivolumab plus ipilimumab et les groupes de traitement par chimiothérapie (32,8 % contre 36 %, respectivement). Sur la base de ces résultats, en mai 2020, la FDA a approuvé l'immunothérapie combinée avec nivolumab et ipilimumab en première ligne pour les patients atteints de NSCLC métastatique dont l'expression tumorale de PD-L1 est ≥ 1 %.

Durvalumab/Tremelimumab :

En 2013, un essai de phase Ib évaluant une nouvelle combinaison d'immunothérapie avec le durvalumab, un anticorps IgG1 anti-PD-L1, et le tremelimumab, un anticorps IgG2 entièrement humanisé anti-CTLA-4 [102]. Le but de

cette étude était d'évaluer la tolérance et l'activité antitumorale de cette combinaison chez les patients atteints de CBNPC avancé, et 102 patients ont été inscrits. L'association du durvalumab 20 mg/kg avec le tremelimumab 1 mg/kg toutes les 4 semaines a conféré un taux de réponse globale de 23 % quelle que soit l'expression de PD-L1, avec un profil de tolérance acceptable [102]. Par conséquent, plusieurs études de phase III ont été lancées pour évaluer l'efficacité de cette nouvelle combinaison pour le traitement des patients atteints de CBNPC. A ce jour, trois essais de phase III (MYSTIC [103], NEPTUNE [104] et ARCTIC [105]) n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice en SG ni en SSP avec l'utilisation de cette combinaison comme traitement de première intention chez les patients atteints de CBNPC métastatique.

➤ **Associations : chimio-immunothérapie :**

KEYNOTE-189 est un essai phase III en double aveugle, ayant inclus des patients naïfs de traitement, atteints de CBNPC non épidermoïde pour recevoir l'un des deux schémas thérapeutiques : pembrolizumab (200 mg) associé à une chimiothérapie à base de platine plus pemetrexed toutes les 3 semaines pendant quatre cycles, suivi de pembrolizumab plus pemetrexed en maintenance jusqu'à 35 cycles au total. L'autre schéma thérapeutique : placebo associé à une chimiothérapie à base de platine plus pemetrexed pendant quatre cycles, suivi d'un placebo plus pemetrexed en maintenance jusqu'à 35 cycles au total [106]. Les principaux critères d'évaluation étaient la SG et la SSP, et la randomisation a été stratifiée en fonction de l'expression de PD-L1 (TPS $\geq$ 1 % contre < 1 %). La trithérapie a conféré une SSP et une SG supérieures par rapport à la chimiothérapie seule (mSSP, 8,8 mois contre 4,9 mois, $p < 0,001$, respectivement ; mSG, 22 mois contre 10,7 mois, $p < 0,001$, respectivement). Ce bénéfice était indépendant du statut PD-L1 [106]. Sur la base de ces résultats, la FDA a accordé en août 2018 une approbation pour le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie pour le

traitement de première ligne du CBNPC métastatique non épidermoïde [107].

Les données précliniques avec les anti-angiogéniques, tels que le bevacizumab, suggèrent que ces thérapies ont des effets immunomodulateurs biologiques hors cible, et l'efficacité des immunothérapies peut être améliorée par la combinaison des inhibiteurs de l'angiogenèse avec l'immunothérapie [108, 109]. **IMpower 150**, est une étude phase III, a évalué l'ABCP (atezolizumab, bevacizumab, carboplatine et paclitaxel), le BCP (bevacizumab, carboplatine et paclitaxel) et l'ACP (atezolizumab, carboplatine et paclitaxel) chez des patients naïfs de traitement, atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde [110]. Un petit nombre de patients dont les tumeurs présentaient une altération des gènes d'*EGFR* ou d'*ALK* étaient autorisés à participer s'ils développaient une progression de la maladie ou ayant présenté des effets secondaires inacceptables au traitement et ayant utilisé au moins un inhibiteur de tyrosine kinase. Néanmoins, une modification du protocole a été apportée avec la décision d'exclure les patients présentant des altérations génomiques de l'*EGFR* ou de l'*ALK* de l'analyse primaire selon des données montrant que (en ce qui concerne la SSP et la SG) les bénéfices de la monothérapie avec des anti-PD-L1 ou des anti-PD-1 comme traitement de deuxième ligne ou au delà étaient similaires aux bénéfices de la chimiothérapie chez ces patients. Par conséquent, les critères d'évaluation principaux étaient la SSP et la SG pour les patients dont les tumeurs avaient un génotype de type sauvage (c'est-à-dire sans altération *EGFR* ni *ALK*) et une expression élevée de la signature du gène des lymphocytes T effecteurs, également connue sous le nom de population de lymphocytes T effecteurs de type sauvage élevé (cellule T à WT élevé). Dans la population de type sauvage (avec ou sans signature du gène des lymphocytes T effecteurs), la mSSP était de 8,3 mois contre 6,8 mois dans les cohortes ABCP versus BCP, respectivement ($p < 0,001$). Dans la population de lymphocytes T

effecteurs à WT élevé, la mSSP était de 11,3 mois contre 6,8 mois, respectivement ($p < 0,001$). En outre, l'ABCP a entraîné une SG plus longue dans la population de type sauvage (avec ou sans signature de gène de lymphocyte T effecteur) ; mSG, 19,2 mois contre 14,7 mois pour l'ABCP et le BCP, respectivement ; $p = 0,02$). Dans une analyse exploratoire, incluant 80 patients dont les tumeurs présentaient une mutation *EGFR* ou un réarrangement *ALK*, l'ABCP a conféré une SSP supérieure à celle du BCP (mSSP, 9,7 mois contre 6,1 mois, respectivement ; HR, 0,59). De plus, dans un sous-groupe de patients avec un PD-L1 faible ou négatif (TPS PD-L1 $< 1\%$), l'ABCP a entraîné une SSP plus longue que le BCP (mSSP, 8,0 contre 6,8 mois, respectivement ; HR, 0,68). Les résultats du groupe ACP ne sont pas encore publiés. Ces données ont démontré que la quadrithérapie (association carboplatine, paclitaxel, atezolizumab et bevacizumab) a entraîné une amélioration de la SSP et de la SG chez les patients naïfs de traitement atteints d'un CBNPC non épidermoïde, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 et indépendamment du statut *EGFR* et *ALK* [110].

IMpower 130 est un essai phase III mené chez des patients naïfs de traitement atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde. Il a évalué le rôle de l'atezolizumab (1 200 mg toutes les 3 semaines) en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine toutes les 3 semaines (pour quatre à six cycles) suivi d'un traitement de maintenance par atezolizumab versus nab-paclitaxel et carboplatine seuls toutes les 3 semaines (pendant quatre à six cycles) suivi d'un traitement de support ou d'un traitement de maintenance par pemetrexed toutes les 3 semaines [111]. Patients dont les tumeurs présentaient une altération génomique des gènes *EGFR* ou *ALK* étaient autorisés à participer s'ils développaient une progression de la maladie ou ne toléraient pas le traitement et ayant reçu au moins un inhibiteur de tyrosine kinase. Les principaux critères d'évaluation étaient la SSP et la SG, avec une stratification selon le

sexe, présence de métastases hépatiques et l'expression de PD-L1. L'ajout d'atezolizumab a fourni un bénéfice cliniquement significatif pour les deux critères d'évaluation principaux (mSG, 18,6 mois contre 13,9 mois, respectivement [$p < 0,0001$]; mSSP, 7,0 mois contre 5,5 mois, respectivement [$p = 0,033$]) [111]. Cependant, une analyse de sous-groupe a démontré que l'ajout d'atezolizumab pour le traitement des patients présentant des métastases hépatiques ou en présence d'une altération des gènes *EGFR* ou *ALK* n'étaient pas associées à une amélioration de la SG par rapport au carboplatine plus nab-paclitaxel [111].

Pour plus d'efficacité et contrôle rapide de la maladie, **CheckMate 9LA**, est un essai phase III qui a étudié le rôle d'une double chimiothérapie à base de platine (deux cycles) avec une immunothérapie combinée (nivolumab et ipilimumab) chez des patients atteints de CBNPC avancé [112]. Dans cette étude, 719 patients ont été randomisés pour recevoir le nivolumab, ipilimumab et une chimiothérapie à base de platine (nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines plus ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines avec deux cycles de chimiothérapie à base de platine) ou une chimiothérapie seule (quatre cycles de chimiothérapie à base de platine). Le critère d'évaluation principal de cette étude était la SG. Lors d'une analyse intermédiaire pré-planifiée, la quadrithérapie chimio-immunothérapie a entraîné une SG plus longue par rapport à la chimiothérapie (mSG, 14,1 mois contre 10,7 mois, respectivement ; $p = 0,00065$). Les événements indésirables liés au traitement de grade 3/4 les plus courants étaient la neutropénie (7 % contre 9 % pour la cohorte de chimio-immunothérapie contre la cohorte de chimiothérapie, respectivement), l'anémie (6 % contre 14 %), la diarrhée (4 % contre 1 %), augmentation de la lipasémie (6 % contre 1 %) et asthénie (1 % contre 2 %) [112]. Cet essai de chimio-immunothérapie a conduit à l'approbation par la FDA en mai 2020 de l'association de nivolumab plus ipilimumab et

STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME
PULMONAIRE METASTATIQUE

de deux cycles de doublet de chimiothérapie à base de platine comme traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC métastatique ou récurrent sans altération génomique [113]. Le Tableau 13 résume Principaux essais cliniques d'immunothérapie dans le CBNPC avancé.

Tableau 13 : Principaux essais cliniques d'immunothérapie dans le CBNPC avancé

Cible	Inhibiteur	Indication	Statut	Principaux essais cliniques
PD-1	NIVOLUMAB (OPDIVO)	1. CBNPC avancé après progression sous chimiothérapie à base de platine 2. En association avec l'ipilimumab et 2 cycles de doublet de chimiothérapie pour CBNPC	1. FDA octobre 2015 (deuxième ligne) 2. FDA mai 2020 (première ligne)	1. ChekMate 057 2. ChekMate 9LA
	PEMBROLZUMAB (KEYTRUDA)	CBNPC avancé avec PDL1 ≥ 50% CBNPC avancé après progression sous chimiothérapie à base de platine PDL1 ≥ 1% En association avec platine-pemetrexed pour CBNPC non épidermoïde	FDA octobre 2016 (première ligne) FDA octobre 2015 (deuxième ligne) FDA mai 2018 (première ligne)	KEYNOTE 024 KEYNOTE 010 KEYNOTE 189
	CEMIPLIMAB-rwlc (LIBTAYO)	CBNPC avancé avec PDL1 ≥ 50%	FDA février 2021 (première ligne)	Study 1624
	SINTILIMAB (Tyvyt)	En association avec platine-pemetrexed pour CBNPC non	NMPA avril 2020 (première ligne)	ORIENT-3

STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME
PULMONAIRE METASTATIQUE

		épidermoïde		
	CAMRELIZUMAB (AiRuiKa)	En association avec platine-pemetrexed pour CBNPC non épidermoïde	NMPA juin 2020 (première ligne)	CTR20170322
PD L-1	ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)	En association avec carboplatine- paclitaxel- bevacizumab pour CBNPC non épidermoïde sans altération génomique CBNPC avancé avec PDL1 ≥ 50%	FDA décembre 2018 (première ligne) FDA mai 2020 (première ligne)	NCT02366143 NCT02409342
	IPILIMUMAB (YERVOY)	En association avec le nivolumab et 2 cycles de doublet de chimiothérapie pour CBNPC	FDA mai 2020 (première ligne)	ChekMate 9LA

Dans notre série, l'immunothérapie a été administrée chez 12 patients. En première ligne thérapeutique, 3 patients ont reçu l'association CARBOPLATINE-PACLITAXEL-BEVACIZUMAB-ATEZOLIZUMAB, 2 patients ont reçu Platine-PEMETREXED-PEMBROLIZUMAB et un seul patient le PEMBROLIZUMAB en monothérapie.

En 2^{ème} ligne thérapeutique : 6 patients ont reçu l'ATEZOLIZUMAB.

d. Thérapies ciblées :

➤ Anti-EGFR :

✚ Inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR :

Les mutations de l'EGFR sont présentes chez 15 % des patients atteints de CBNPC dans la population occidentale et s'élèvent à 35 % dans la population asiatique. De plus, la prévalence des mutations de l'EGFR est plus élevée chez les non-fumeurs. Ces mutations se produisent dans les exons 18 à 21 de l'EGFR et environ 90% de ces mutations sont des délétions de l'exon 19 ou des mutations ponctuelles de l'exon 21 L858R. Ces mutations sont sensibles aux TKI anti-EGFR. Les mutations de l'EGFR de l'exon 18 et l'exon 20 sont généralement moins sensibles aux TKI anti-EGFR.

Trois générations de TKI anti-EGFR TKI ont été utilisées pour le traitement de CBNPC localement avancé ou métastatique EGFR muté.

❖ TKI anti-EGFR de première génération :

Les TKI anti-EGFR de première génération, comprenant le **GÉFITINIB**, l'**ERLOTINIB** et l'**ICOTINIB**, se lient de manière réversible à l'EGFR et inhibent de manière compétitive la liaison de l'ATP au domaine tyrosine kinase.

Le **GÉFITINIB** et l'**ERLOTINIB** ont d'abord été approuvés par la FDA américaine pour le traitement des patients atteints de CBNPC avancé indépendamment du statut EGFR, ayant progressé sous chimiothérapie standard [114]. Cependant, l'utilisation de ces deux TKI en cette situation est restée controversée [115, 116]. En 2009, les chercheurs ont découvert que les non-fumeurs ou les anciens fumeurs légers en Asie de l'Est bénéficiaient davantage du **GEFITINIB**, en particulier ceux présentant une mutation de l'*EGFR* [117].

Par la suite, plusieurs essais cliniques, dont **IPASS**, **WJTOG3405**, **NEJCSG002**, **OPTIMAL**, **EURTAC** et **ENSURE**, ont confirmé que le **GÉFITINIB** et l'**ERLOTINIB** étaient supérieurs à la chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC présentant des mutations de l'*EGFR* (en particulier la présence de la mutation sensibilisante (la délétion de l'exon 19 et l'exon 21 L858R) en termes de survie sans progression (SSP), de taux de réponse objective (TRO) et de qualité de vie, alors que ces TKI anti-EGFR n'ont montré aucun avantage chez les patients sans mutation EGFR [118–123]. Selon ces essais cliniques, les médianes de SSP du **GÉFITINIB** et de l'**ERLOTINIB** étaient respectivement de 9,2 à 10,8 et de 9,7 à 13,7 mois, tandis que la médiane de la SSP de la chimiothérapie à base de platine varie de 4,6 à 6,3 mois.

Par conséquent, le **GÉFITINIB** et l'**ERLOTINIB** sont recommandés par la FDA américaine comme traitement de première ligne pour les patients atteints d'un CBNPC avancé en présence de la mutation sensibilisante de l'*EGFR* en 2009 et 2013, *respectivement*.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux TKI anti-EGFR en termes d'efficacité sur la base des résultats des essais de phase III randomisés [124–125].

L'**ICOTINIB**, un autre TKI anti-EGFR de première génération, a été approuvé par la NMPA en 2011 pour le traitement de deuxième intention des patients atteints de CBNPC avancé *EGFR* muté. Les résultats de l'essai **ICOGEN** en Chine, une étude de phase III en double aveugle portant sur 399 patients, ont montré que la médiane de SSP dans le bras **ICOTINIB** était de 137 jours, alors que celle du bras **GÉFITINIB** était de 102 jours [126].

En 2014, l'**ICOTINIB** a été recommandé comme traitement de première intention du CBNPC avancé en présence de la mutation sensibilisante de l'*EGFR*. Plus tard, en 2020, l'indication de l'**ICOTINIB** a été élargie par la NMPA, en tant que traitement

adjuvant pour les patients de stade II–IIIA porteurs d'une mutation sensibilisante de l'*EGFR*. Cette approbation était basée sur les résultats de l'essai **EVIDENCE**, dans lequel l'**ICOTINIB** a montré une amélioration de la médiane de SSM qui est de 46,9 mois par rapport à 22,1 mois dans le groupe de chimiothérapie standard [127].

L'**ICOTINIB** est actuellement en cours d'évaluation par la FDA américaine pour le traitement des patients atteints de CBNPC mutés EGFR.

❖ **TKI anti-EGFR de deuxième génération :**

L'**AFATINIB** et le **DACOMITINIB**, deux inhibiteurs irréversibles de la famille ERBB (pan-HER). Ils sont des TKI anti-EGFR de deuxième génération. Contrairement à la première génération, ils se lient au domaine de liaison à l'ATP de l'EGFR de manière irréversible et moins sélective.

Sur la base des résultats de trois essais cliniques, **LUX-Lung 2**, **LUX-Lung 3** et **LUX-Lung 6**, l'**AFATINIB** a montré un meilleur TRO (environ 70 %) et il a prolongé la SSP (environ 1 an) chez les patients atteints de CBNPC avancé *EGFR muté* par rapport à la chimiothérapie à base de platine [128–130]. Dans **LUX-Lung 6**, 364 patients porteurs de mutations de l'EGFR ont été recrutés. Le TRO dans le bras **AFATINIB** était de 67 % contre 23 % dans le bras chimiothérapie à base de cisplatine, et la SSP a été prolongée par l'**AFATINIB** (mSSP, 11 mois contre 5,6 mois) [130].

L'**AFATINIB** a été initialement approuvé par la FDA américaine en 2013 pour le traitement des patients atteints de CBNPC avancé présentant des délétions de l'exon 19 de l'*EGFR* ou des mutations de substitution de l'exon 21 (L858R) et il a obtenu une indication élargie en tant que traitement de première intention des patients atteints de CBNPC avancé présentant des mutations de l' *EGFR non résistantes*.

Le **DACOMITINIB** a été approuvé par la FDA américaine en 2018 comme traitement de première ligne pour les patients atteints de CBNPC avancé présentant une délétion de l'exon 19 de l'*EGFR* ou des mutations de substitution de l'exon 21 L858R. L'approbation était basée sur un essai clinique randomisé, multicentrique et ouvert (**ARCHER 1050**), dans lequel la médiane de SSP était de 14,7 et 9,2 mois dans les bras dacomitinib et gefitinib, respectivement [131].

Cependant, en raison de la liaison irréversible et étendue à la famille ERBB, les TKI anti-EGFR de deuxième génération présentent à la fois de meilleurs résultats thérapeutiques et plus d'effets indésirables que les TKI de première génération [132, 133].

❖ **TKI anti- EGFR de troisième génération :**

Presque tous les patients ayant reçu un traitement par TKI anti-EGFR de première ou deuxième génération ont finalement acquis une résistance au traitement, aboutissant à une progression de la maladie [134].

L'**OSIMERTINIB** est apparu comme un TKI anti-EGFR de troisième génération et cible de manière sélective et irréversible les mutations sensibilisantes de l'*EGFR* d'origine et la mutation de résistance T790M. T790M est la deuxième mutation la plus courante provoquant une résistance au traitement anti-EGFR, qui se réfère à une substitution thréonine-tométhionine sur le codon 790 dans l'exon 20 (T790M) [135, 136].

Les TKI anti-EGFR de troisième génération, incluant **ROCILETINIB** [137], PF-06747775 [138], **OLMUTINIB** (HM61713) [139], **NAZARTINIB** (EGF816) [140], **AVITINIB** [141], **OSIMERTINIB** (AZD9291), l'**AULMONERTINIB** (HS-10296) et le **FURMONERTINIB** (alflutinib, AST2818) ont été conçus pour surmonter la mutation T790M.

L'**OSIMERTINIB** a été initialement approuvé pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation *EGFR* T790M après progression pendant ou après le traitement par TKI anti-EGFR. L'approbation a suivi un processus accéléré basé sur les résultats prometteurs de l'extension AURA et AURA2 [142, 143].

Les taux de détection du T790M dans les deux essais étaient de 64 % et 63 %, respectivement, et les TRO étaient de 57 % et 61 %, respectivement [144, 145].

Par la suite, sur la base des résultats de l'essai clinique, FLAURA (NCT02296125), la FDA américaine a élargi les indications de l'**OSIMERTINIB** comme traitement de première intention des patients atteints de CBNPC avancé avec des mutations sensibilisantes de l'*EGFR*.

Dans l'essai clinique phase III FLAURA, l'**OSIMERTINIB** a significativement prolongé la SSP à 18,9 mois contre 10,2 mois chez les patients traités par géfitinib ou de l'erlotinib. Le taux de réponse, de 76 à 80 %, est similaire pour les trois TKI. Cependant, la durée de réponse est beaucoup plus longue avec l'**OSIMERTINIB** (17,2 mois) qu'avec le géfitinib/erlotinib (8,5 mois). De plus, les événements indésirables grade 3/4 sont moins fréquents avec l'**OSIMERTINIB** qu'avec le géfitinib/erlotinib. Récemment, les résultats de l'étude FLAURA ont révélé que la médiane de SG était de 38,6 mois chez les patients ayant reçu l'**OSIMERTINIB**, contre 31,8 mois chez les patients ayant reçu le géfitinib/erlotinib. Ces résultats indiquent que l'**OSIMERTINIB** démontre une meilleure efficacité avec moins d'effets secondaires, ainsi qu'une pénétration dans le SNC [146].

L'**AULMONERTINIB** (HS-10296) est le deuxième TKI anti-EGFR de troisième génération approuvé en Chine. En mars 2020, il a été approuvé par l'Administration nationale chinoise des produits médicaux (NMPA) pour le traitement des patients atteints de CBNPC avancé avec *mutation de* T790M, ayant progressé pendant ou après

TKI anti-EGFR. Cette approbation était basée sur les résultats d'une étude phase II, **APOLLO**, dans laquelle la médiane de SSP et le TRO des patients traités par **AULMONERTINIB** étaient de 12,3 mois et de 68,9 % respectivement. A noter que l'**AULMONERTINIB** a induit un TRO de 61,5 % chez les patients présentant des métastases du SNC [147].

En 2021, l'essai clinique de phase III (**AENEAS**) a comparé l'**AULMONERTINIB** au **GEFITINIB** comme traitement de première ligne chez les patients présentant des mutations sensibilisantes de l'*EGFR*. L'**AUMOLERTINIB** a significativement amélioré la SSP avec une médiane de 19,3 mois versus 9,9 mois dans le bras géfitinib. En ce qui concerne les effets secondaires, l'incidence de rash cutané et des diarrhées a été réduite dans le bras **AUMOLERTINIB** [148].

Récemment, le **FURMONERTINIB**, le troisième TKI anti-EGFR de troisième génération, a été approuvé par la NMPA et partageait les mêmes indications avec l'aulmonertinib.

Les résultats d'un essai clinique de phase IIb ont été publiés dans l'ASCO 2020, les patients atteints d'un CBNPC avancé porteur de la mutation *EGFR* T790M traités avec le furmonertinib ont montré un TRO de 74,1 % et une mSSP de 9,6 mois [149]. Le TRO et la mSSP des patients présentant des métastases du SNC étaient de 66 % et 11,6 mois respectivement [150, 151].

L'**AULMONERTINIB** et le **FURMONERTINIB** sont en cours d'investigation en première ligne des patients atteints de CBNPC avancé porteurs de mutations sensibilisantes de l'*EGFR*.

❖ TKI anti-EGFR ciblant la mutation de l'exon 20 :

Les patients présentant des mutations de l'exon 20 de l'EGFR/HER2 représentent environ 10 % de tous les CBNPC muté EGFR. La présence de ces mutations confère généralement une résistance primaire aux TKI anti-EGFR. Récemment, deux nouveaux agents ont montré une activité dans ce sous-type de CBNPC, **TAK-788** et **POZIOTINIB**.

TAK-788 est un TKI expérimental qui inhibe les récepteurs EGFR et HER2. Dans un essai clinique de phase I/II, 101 patients ont reçu le traitement TAK-788. La dose de traitement de TAK-788 variait de 5 à 180 mg. La dose recommandée pour la phase II était de 160 mg. L'efficacité a été évaluée chez 24 patients avec des insertions de l'exon 20 de l'EGFR.

Le TRO était de 54 % chez les patients ayant reçu 160 mg. Le profil d'événements indésirables était similaire avec les autres TKI anti-EGFR [152, 153].

Un essai clinique de phase II avec le **POZIOTINIB** a recruté 50 patients dans une cohorte *EGFR*. Le TRO est de 58 % et le DCT était de 90 %. Huit répondeurs sur 13 (62 %) avaient déjà été traités par un TKI anti-EGFR. Treize patients inscrits à la cohorte HER2 et 12 patients ont été évalués pour la réponse. Le TRO était de 50 % et le DCR de 83 % (World Lung 2018 Abstract OA02.06).

Dans notre série, parmi les 41 patients EGFR muté, 15 patients (36%) ont reçu des TKI anti EGFR en première ligne métastatique, 13 patients ont reçu l'AFATINIB à la dose de 40 mg/j, un seul patient a reçu le GEFITINIB à la dose de 250mg /j, et un patient a reçu l'ERLOTINIB à la dose de 150 mg/j. Les autres patients n'ont pas reçu les TKI anti-EGFR par non accessibilité du traitement.

 Ac monoclonaux anti-EGFR :

Les mAc ciblant l'EGFR, tels que le **CÉTUXIMAB**, le **NIMOTUZUMAB** et le **PANITUMUMAB**, n'ont pas été approuvés pour le traitement du CBNPC. Seul le **NECITUMUMAB** qui a été approuvé par la FDA en association avec chimiothérapie comme traitement de première ligne pour le CBNPC type épidermoïde.

➤ **Anti VEGF/VEGFR :**

Le traitement anti-angiogénique du CBNPC contient des mAb, des TKI et de l'endostatine humaine recombinante. Il convient de noter que l'efficacité de l'agent antiangiogénique en monothérapie est limitée, par conséquent, la recommandation d'un traitement antiangiogénique pour le CBNPC est généralement basée sur une thérapie combinée.

Le **BEVACIZUMAB** (Avastin, Genentech) et le **RAMUCIRUMAB** (Cyramza, Eli Lilly and Company) sont deux mAc approuvés par la FDA américaine pour le traitement du CBNPC.

Le **BEVACIZUMAB**, qui est le premier traitement anti-angiogénique, inhibe l'angiogenèse en se liant et en neutralisant toutes les isoformes du VEGF [154].

L'efficacité et la tolérance du **BÉVACIZUMAB** en association avec une chimiothérapie dans le CBNPC avancé ont été évaluées dans un essai de phase II, dans lequel l'ajout de **BÉVACIZUMAB** a montré un taux de réponse accru (31,5 % contre 18,8 %) par rapport à la chimiothérapie seule [155].

Plus tard, en 2006, le **BEVACIZUMAB** en association avec le carboplatine et le paclitaxel a été approuvé par la FDA américaine pour le traitement de première intention du CBNPC avancé non épidermoïde. Cette approbation était basée sur les données d'une étude de phase III (E4599) dans laquelle le **BEVACIZUMAB** a augmenté la médiane de survie de 10,3 à 12,3 mois [156].

En 2018, le **BEVACIZUMAB** en association avec l'immunothérapie et la chimiothérapie a été approuvé pour le traitement de première ligne du CBNPC non épidermoïde (discuté dans la partie sur l'association).

Un autre anticorps monoclonal, le **RAMUCIRUMAB** (IMC-1121B), est un mAc IgG entièrement humain conçu pour se lier au domaine extracellulaire du VEGFR-2, entraînant l'inhibition de l'angiogenèse [157].

Le **RAMUCIRUMAB** a reçu la première approbation de la FDA américaine en 2018, en association avec le docétaxel pour le CBNPC métastatique précédemment traité en améliorant la survie médiane de 9,1 à 10,5 mois [158].

La FDA américaine a élargi l'indication du **RAMUCIRUMAB** en 2020 sur la base des résultats de l'étude RELAY. Le **RAMUCIRUMAB** en association avec l'erlotinib a significativement amélioré la survie du CBNPC avancé en présence de mutation sensibilisante de l'*EGFR* (19,4 contre 12,4 mois) par rapport au groupe erlotinib en monothérapie [159].

Les TKI ciblant le VEGF/VEGFR, le PDGF/PDGFR, le FGF/FGFR et c-Kit démontrent des effets sur l'inhibition de l'angiogenèse, y compris le **SORAFENIB**, le **SUNITINIB**, le **VANDETANIB**, le **NINTEDANIB** et **ANLOTINIB** [160 – 163].

Cependant, seuls quelques TKI, dont le **NINTÉDANIB** et l'**ANLOTINIB**, ont montré des effets antitumoraux positifs.

L'indication du **NINTEDANIB** pour le CBNPC a été approuvée en Europe mais a échoué en Amérique [164].

L'**ANLOTINIB** est un TKI multi-cible (VEGFR 2/3, FGFR1-4, PDGFR α/β , c-Kit et Ret), qui est supposé d'avoir une action sur l'anti-angiogenèse [165].

L'**ANLOTINIB** a été approuvé pour la première fois par la NMPA en tant que traitement de troisième intention du CBNPC avancé, sur la base des données de l'essai

ALTER0302 [166, 167]. Cette approbation offrait une nouvelle approche pour les patients de CBNPC avancé dont la maladie a progressé après deux lignes de traitement. En 2019, l'indication de l'**ANLOTINIB** a été élargie au traitement de troisième intention du cancer du poumon à petites cellules (CPC), qui s'appuyait sur l'étude ALTER 1202 [168].

Le processus d'angiogenèse est également régulé négativement par l'**ENDOSTATINE**, qui est considérée comme une cible potentielle dans la stratégie anti-angiogénique [169].

Endostar (YH-16), une endostatine humaine recombinante modifiée, est la seule endostatine utilisée en clinique pour le traitement du CBNPC avancé. L'approbation par la NMPA était basée sur un essai clinique de phase III dans lequel **Endostar** en association avec la vinorelbine et le cisplatine a montré une augmentation de TRO de 35,4 % par rapport à 19,5 % du groupe chimiothérapie [170].

Dans un essai de phase III, **Endostar** en association avec le cisplatine a montré une augmentation du TRO (63 % contre 46,39 %) dans le CBNPC par rapport au cisplatine seul [171]. Cependant, l'efficacité d'**Endostar** doit encore être validée [172].

**STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME
PULMONAIRE METASTATIQUE**

Le tableau 14 résume les principales thérapies ciblées anti- EGFR du CBNPC avancé.

Tableau 14 : Principales thérapies ciblées anti-EGFR du CBNPC avancé

Cible	Inhibiteur	Indication	Statut	Principaux essais cliniques
EGFR (TKI) (Première génération)	GEFETINIB (IRESSA)	CBNPC avancé avec délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou mutation de l'exon 21 L858R	FDA juillet 2015 (première ligne)	IPASS
	ERLOTINIB (TARCEVA)	CBNPC avancé avec délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou mutation de l'exon 21 L858R	FDA novembre 2013 (première ligne)	OPTIMAL
	ICOTINIB (CONMANA)	CBNPC avancé avec délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou mutation de l'exon 21 L858R	NMPA novembre 2014 (première ligne)	ICOGEN
EGFR (Deuxième génération)	AFATINIB (GILOTRIF)	CBNPC avancé avec délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou mutation de l'exon 21 L858R	FDA juillet 2013 (première ligne)	LUX-Lung 2 LUX-Lung 3 LUX-Lung 6
	DACOMITINIB (VIZIMPRO)	CBNPC avancé avec délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou mutation de l'exon 21 L858R	FDA novembre 2015 (première ligne)	ARCHER 1050
EGFR (Troisième génération)	OSIMERTINIB (TAGRISSO)	1. CBNPC avancé avec mutation EGFR T790M 2. CBNPC avancé avec délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou mutation de l'exon 21 L858R	1. FDA novembre 2015 (deuxième ligne) 2. FDA décembre 2020 (première ligne)	FLAURA ADAURA
	AULMONERTINIB (AMEILE)	CBNPC avancé avec mutation EGFR T790M, après	NMPA mars 2020 (deuxième ligne)	APOLLON

STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 177 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME
PULMONAIRE METASTATIQUE

		progression sous TKI anti-EGFR.		
	FURMONERTINIB (ALFLUTINIB)	CBNPC avancé avec mutation EGFR T790M, après progression sous TKI anti-EGFR.	NMPA mars 2020 (deuxième ligne)	ALSC 003
Ac anti-EGFR	NECITUMUMAB (PORTRAZZA)	En association avec cisplatine-pemetrexed (CBNPC non épidermoïde)	FDA novembre 2014 (première ligne)	INSPIRE
EGFR (insertion de l'exon 20)	AMIVANTAMAB-VMJW	CBNPC avancé avec insertion de l'exon 20 après progression sous chimiothérapie à base de platine.	FDA mai 2021 (deuxième ligne)	CHRYSLIS
	MOBOCERTINIB (EXKIVITY)	CBNPC avancé avec insertion de l'exon 20 après progression sous chimiothérapie à base de platine.	FDA septembre 2021 (deuxième ligne)	Study 101

e. Toxicité des traitements systémiques :

✚ Thérapies ciblées : TKI anti-EGFR

Les effets indésirables les plus retrouvés avec les ITK sont : Les atteintes cutanées dominées par le rash type acnéiforme qui représente l'effet indésirable le plus fréquent [173] ; c'est une éruption cutanée semblable à l'acné, retrouvée dans 45% à 100% des cas selon les études [174, 175]. Dans notre série, elle a été observée dans 100% des cas. Elle apparaît dans les huit à dix jours suivant le début du traitement, touchant surtout le visage et le tronc supérieur [176, 177]. L'intensité du rash cutané est corrélée à la réponse thérapeutique aux anti-EGFR ; plus la réaction cutanée est sévère plus la réponse est bonne [177, 178], ceci peut être expliqué par une meilleure biodisponibilité du produit et à l'effet bénéfique de la réaction immunitaire dans la tumeur et également dans la peau [178].

La xérose est un autre type de toxicité cutanée. Dans notre étude, elle a été notée dans 100% des cas sous traitement anti-EGFR. Nos résultats étaient similaires à ceux rapportés dans la littérature, la xérose touche le un tiers des malades sous TKI anti-EGFR après deux à trois mois de traitement [178, 179], elle se manifeste cliniquement par une sécheresse prurigineuse, voire douloureuse avec une peau fragilisée [178, 180].

Les atteintes des cheveux peuvent se traduire cliniquement de trois manières : l'alopecie, modification de la texture et dépigmentation des cheveux. Commenant par l'alopecie, dans la littérature, elle a été rapportée avec les anti-EGFR [178]. Elle peut apparaitre après deux à trois mois du début de traitement. Elle intéresse le vertex et les golfes temporaux mimant une alopecie androgénique [178]. En ce qui concerne les modifications de la texture des cheveux, elles s'observent surtout avec les traitements anti-EGFR [179]. Dans notre étude, elle a été retrouvée dans 73% des cas sous anti-

EGFR, les cheveux deviennent fragiles et secs.

Au sujet des anomalies unguéales ; les paronychies sont retrouvées avec les anti-EGFR, elles apparaissent un à trois mois après le début du traitement [178], elles se manifestent par un œdème avec érythème, parfois ils peuvent apparaître de bourgeons charnus sur les bords des ongles [176, 179]. Dans notre série, elles étaient présentes dans 87% des cas sous anti-EGFR.

Un autre type de toxicité liée au traitement par les ITK est la toxicité gastro-intestinale ; retrouvée chez 93% des cas dans notre série, elle était sous forme de stomatites, diarrhées et nausées-vomissements. Commenant par les diarrhées ; c'est un effet indésirable fréquent chez les patients recevant les anti-EGFR avec un pourcentage de 93%. D'après les données de la littérature, les diarrhées apparaissent dans les premières semaines suivant le traitement et elles peuvent être expliquées par un effet toxique direct des thérapeutiques ciblées sur la muqueuse intestinale [181]. Les stomatites sont observées avec les anti-EGFR, elles apparaissent au cours des deux premiers mois [182]. Dans notre série, elles ont été notées chez 93% sous anti-EGFR.

En ce qui concerne les nausées et vomissements ; généralement les thérapies ciblées sont faiblement émétisantes [183], ce potentiel émétisant peut se majorer en présence de facteurs de risque (âge inférieur à 50 ans, sexe féminin, présence d'une anxiété, mauvais contrôle des vomissements lors d'une chimiothérapie antérieure) [183]. D'autres effets indésirables peuvent être observés avec les ITK, comme la myélosuppression; elle survient rarement et elle est généralement de grade faible à modéré, rarement de grade sévère [182, 184].

Chimiothérapie :

Dans notre série, les effets secondaires de la chimiothérapie étaient surtout hématologiques (anémie, neutropénie), dermatologiques (alopécie) et neurologique. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature.

Différentes études ont montré que les femmes avaient plus de toxicités sévères, en particulier hématologiques, digestives, neurologiques et psychiques. Une explication pourrait être le fait que les femmes ont un indice de masse corporel plus élevé que les hommes en raison de la masse grasseuse et ceci peut affecter la distribution des molécules de chimiothérapies et ainsi augmenter la toxicité [185].

Immunothérapie :

Les essais thérapeutiques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie dans le cancer pulmonaire ont retrouvé un nombre d'effets indésirables entre 63 et 75% des patients traités (Herbst et *al*, 2016 ; Brahmer et *al*, 2016 ; Remon et *al*, 2017). Notre étude a rencontré un nombre de toxicité moins important, observé dans 58% des cas. Ceci est probablement dû au faible effectif des patients ayant reçu l'immunothérapie (12 patients) dans le cadre de traitement de CBNPC avancé.

Les effets secondaires que nous avons observés sont également ceux qui sont décrits dans la littérature.

Comme dans les études, la présence d'effets indésirables dermatologiques constitue le principal effet secondaire induit par l'immunothérapie. Leur incidence est cependant plus importante dans d'autres études (Delaunay et *al*, 2018, Phillips et *al*, 2019). Dans la très grande majorité des cas ils sont bénins, peuvent être contrôlés par des traitements symptomatiques et n'induisent pas d'interruption de l'immunothérapie. En effet, nous n'avons observé que des toxicités cutanées de grade

Il au maximum.

Concernant les toxicités endocriniennes, les dysthyroïdies sont les plus fréquentes (Delaunay et al, 2018). Nous n'avons observé aucun cas de dysthyroïdie. Les études révèlent que les dysthyroïdies de grade supérieur à III sont rares. Ainsi Osorio et al ont retrouvé un cas de dysthyroïdie de grade III sur 48 patients. D'autres travaux ont décrit de rares cas graves de dysthyroïdie (Reck et al, 2016 ; Herbst et al, 2016). D'autres effets endocriniens existent, mais sont plus rares (Delaunay et al, 2018). Ceux-ci concernent l'insuffisance surrénalienne, le diabète ou l'hypophysite.

La présence d'une pneumopathie interstitielle est un effet indésirable à ne pas négliger. Selon les séries, elles sont de 1 à 5%. D'autres études ont retrouvé une incidence des pneumopathies interstitielles de 19% (Suresh et al, 2018). Dans notre travail, nous avons objectivé ce type de complication chez 16 % des patients.

Parmi les toxicités digestives, les principaux effets secondaires rencontrés sont les diarrhées et les colites. Les études ont recensé un nombre d'effets indésirables globalement supérieurs à ceux qui ont pu être recensés dans notre travail. La surveillance du bilan hépatique apparaît comme primordiale dans la surveillance biologique au cours des traitements par immunothérapie où les toxicités de grade III ou plus, bien que peu fréquentes sont réelles (Delaunay et al, 2018 ; Grover et al, 2018).

VII. Pronostic :

Sur le plan pronostique, malgré les différents progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années dans la prise en charge du CBNPC localement avancé ou métastatique, le pronostic reste mauvais avec une survie globale à un an qui varie entre 2 et 44% selon les études [186, 187]. Chez nos patients, la survie globale à un an était de 23%, ce taux est faible par rapport à celui trouvé chez les patients d'origine européenne qui est de 39.5% [188].

Chez la population EGFR muté, la survie globale est meilleure avec une médiane de survie qui varie entre 25 et 39mois selon les études et le type de TKI reçu. Dans notre série, la mSG était de 18.6mois, ce taux est relativement faible par rapport à celui rapporté dans les études, il est du probablement au faible effectifs des patients qui ont reçu les TKI et non disponibilité des TKI anti-EGFR de nouvelle génération.

CONCLUSION

Presque un cinquième des adénocarcinomes pulmonaires marocains sont porteurs d'une mutation EGFR. Cette fréquence de mutation est plus élevée que celle observée chez les caucasiens, mais inférieure à celle de la population asiatique.

Le taux élevé de la fréquence de mutation au niveau de l'exon 19 et moindre au niveau de l'exon 21 chez la population marocaine pourrait se traduire par une meilleure réponse aux TKI anti-EGFR par rapport aux autres patients asiatiques et caucasiens.

Le traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase anti-EGFR a montré ses preuves dans différentes études, ils ont révolutionné le pronostic des ADK muté EGFR, d'où l'intérêt de la généralisation du traitement pour tous les patients EGFR muté.

D'autres études à plus large effectif, ou mieux randomisées, restent primordiales pour vérifier l'ensemble de ces résultats.

RESUME

Résumé

Introduction :

Le cancer du poumon constitue la principale cause de décès par cancer dans le monde. L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent des CBNPC. La mutation du gène EGFR est retrouvée chez environ 10%. La découverte de cette mutation et de leur lien avec la réponse au TKI ont permis de mettre en évidence un groupe spécifique de patients qui peuvent être traités de manière efficace par ces thérapies ciblées. Le but de ce travail est de décrire les principaux aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette pathologie, particulièrement chez la population EGFR mutée et de comparer nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature.

Matériels et méthodes :

C'est une étude prospective, portant sur 177 nouveaux cas d'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique, colligés au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, durant une période de 4ans allant d'octobre 2017 à septembre 2021.

La recherche a été faite par technique de PCR. L'analyse de Kaplan-Meier a été utilisée pour déterminer les taux de survie.

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique, et par le centre national de protection des données.

Résultats :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 58ans avec sexe ratio de 3 en faveur du sexe masculin. Le tabagisme était le principal facteur de risque (76.2%). La symptomatologie clinique a été dominée par la douleur thoracique (53%), la toux (51%) et la dyspnée (35%). 58% des patients étaient en bon état général (OMS 1). Le site électif

des métastases était par ordre décroissant : poumon (83%), ganglion (81%), plèvre (52%), os (30%), cerveau (21%), surrénale (19%) et foie (10%). 23% des patients étaient EGFR muté, 63% de sexe féminin et 36% masculin. 29% des patients étaient tabagiques et 71% non tabagiques. Le traitement de première ligne a été reposé essentiellement sur la chimiothérapie ; reçue chez 151 patients (85%) dont 127 patients (84%) étaient EGFR WT et 24 patients (16) étaient EGFR muté. Les protocoles les plus utilisés étaient : CarboplatineAUC5–Paxlitaxel–bevacizumab (36 patients soit 24%), Cisplatine–pemetrexed (33 patients soit 22%), cisplatine –vinorelbine (19 patients soit 12%), CarboplatineAUC5–Paxlitaxel–bevacizumab–atezolizumab (3 patients soit 2%), Platine–pemetrexed (2 patients soit 1%), Pembrolizumab (1 patient). Parmi les 41 patients EGFR muté, 15 patients (36%) ont reçu des TKI anti EGFR en première ligne métastatique, 13 patients ont reçu l'AFATINIB à la dose de 40 mg/j, un seul patient a reçu le GEFITINIB à la dose de 250mg /j, et un patient a reçu l'ERLOTINIB à la dose de 150 mg/j. Les principaux effets indésirables observés sous chimiothérapie étaient : la toxicité hématologique observée chez 142 patients, suivie de toxicité digestive ; chez 139 patients. Les traitements par TKI ont été globalement bien tolérés. La toxicité cutanée était l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré sous TKI. Tous les patients ont présenté un rash acnéiforme et xérose. La majorité des patients (14 patients) ont présenté des diarrhées G1 /G2.

Après un suivi médian de 23 mois, en comparant les résultats de survie chez la population EGFR WT et EGFR muté, on a noté une amélioration de la survie globale chez la population EGFR muté traitée par anti EGFR par rapport à la population traitée par chimiothérapie (18,6 mois Vs 9,1 mois) avec une différence statistiquement significative ($p=0.002$).

Conclusion :

Les TKI ont révolutionné le pronostic des ADK muté EGFR, d'où l'intérêt de la généralisation du traitement pour tous les patients EGFR muté.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: cancer today. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today> (accessed Jan 19, 2020).
- [2]. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect.* 1995;103(8):143-148.
- [3]. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lungcancer. *Cancer.* 1995;75(12):191-202.
- [4]. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD, Peter D. The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol.* 2008;3(8):819-831.
- [5]. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW., JR Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Nat Cancer Int.* 1997;89(21):1580-6.
- [6]. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute.
- [7]. L'institut national du cancer, Les cancers en France, Édition 2016.
- [8]. Registre des cancers de la région du grand Casablanca Edition 2012. www.contrelecancer.ma
- [9]. Registre des cancers de Rabat Edition 2012. biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre-Cancer-Rabat
- [10]. Romain Corre et H. Le Caer, Prise en charge du CBNPC chez les sujets âgés, *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2017; 9(2):299-07.
- [11]. B. Benkirane , H. Jabri , W. El Khattabi , H. Afif et al. Cancer bronchogénique chez la femme , *Revue des Maladies Respiratoires*, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 2017; 34:A87-88.

- [12]. O. Neffati et al. Le cancer bronchique chez la femme , Revue des Maladies Respiratoires, 19e Congrès SPLF,2015; 32:A125.
- [13]. M. Khouchani, Cancer du poumon chez la femme : Expérience du service d'oncologie du CHU Mohamed VI de Marrakech. Thèse pour obtention du doctorat en médecine , Marrak
- [14]. R. Doll et R. Peto, The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today ,Journal of the National Cancer Institute,1981; 66(6):1191-1308.
- [15]. Paolo Boffetta et al. An Estimate of Cancers Attributable to Occupational Exposures in France , Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2010; 52(4):399-06.
- [16]. Gilg Soit Ilg A, Houot M, Pilorget C. Estimation de parts de cancers attribuables à certaines expositions professionnelles en France. Utilisation des matrices emplois–expositions développées dans le cadre du programme Matgéné.Saint–Maurice:SantépubliqueFrance;2016.40p
www.santepubliquefrance.fr
- [17]. L Thiberville et C Paris, Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs , EMC – Pneumologie ,2004; 1(1):7-18.
- [18]. Santé et sécurité au travail , Institut National de Recherche et de Sécurité ,2018 , <http://www.inrs.fr/>
- [19]. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C. Risk factors for lung cancer worldwide. Eur Respir J. 2016;48(3):889-902.
- [20]. Doll R, Hill AB. Smoking and Carcinoma of the Lung. Br Med J. 30 sept 1950;2(4682):739-48.

- [21]. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 1 mars 2001;31(2):139-48.
- [22]. Sun S, Schiller J, Gazdar A. Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat Rev Cancer*. 7 oct 2007;7(10):778-90.
- [23]. Subramanian J, Govindan R. Lung Cancer in Never Smokers: A Review. *J Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):561-70.
- [24]. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur J Cancer*. 1 juin 2012;48(9):1299-311.
- [25]. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur J Cancer*. 1 juin 2012;48(9):1299-311.
- [26]. Enstrom JE. Rising lung cancer mortality among nonsmokers. *J Natl Cancer Inst*. avr 1979;62(4):755-60.
- [27]. Boffetta P, Järnholm B, Brennan P, Nyrén O. Incidence of lung cancer in a large cohort of non-smoking men from Sweden. *Int J Cancer*. 2001;94(4):591-3.
- [28]. Forastiere F, Perucci CA, Arcà M, Axelson O. Indirect estimates of lung cancer death rates in Italy not attributable to active smoking. *Epidemiol Camb Mass*. nov 1993;4(6):502-10.
- [29]. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung Cancer Incidence in Never Smokers. *J Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):472-8.
- [30]. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statisticsy. *CA Cancer J Clin* 20055574–108. 26 nov 2014;385(9972):977-1010.
- [31]. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 15 déc 2010;127(12):2893-917.

- [32]. Thun MJ, Hannan LM, Adams–Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, et al. Lung Cancer Occurrence in Never–Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies. *PLOS Med.* 9 sept 2008;5(9):e185.
- [33]. Toh C–K, Gao F, Lim W–T, Leong S–S, Fong K–W, Yap S–P, et al. Never–Smokers With Lung Cancer: Epidemiologic Evidence of a Distinct Disease Entity. *J Clin Oncol.* 20 mai 2006;24(15):2245-51.
- [34]. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never–smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity. *Cancer.* 2008;113(5):1012-8.
- [35]. Govindan R. Lung cancer in never smokers: a new hot area of research. *Lancet Oncol.* 1 avr 2010;11(4):304-5.
- [36]. Scagliotti G, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol.* 1 mars 2009;21(2):99-104.
- [37]. Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population–based study of 20 561 cases. *Ann Oncol.* 1 juill 2002;13(7):1087-93.
- [38]. C. Rachid .Cancer bronchique primitif : à propos de 173 cas. Thèse pour obtention de doctorat en médecine , Marrakech, 2018,n°077
- [39]. N. Zaghiba, H. Benjelloun, et N. Yassine. Syndrome de Pancoast–Tobias malin ,*Revue des Maladies Respiratoires*, 2017; 34:A81.
- [40]. H. El Ouazzani et al. Retard diagnostique du cancer bronchique primitif.Étude réalisée dans le service de pneumologie du CHU Ibn Sina de Rabat (Maroc), *Revue de Pneumologie Clinique*, 2010; 66(6):335-41.

- [41]. R. Bouchentouf. Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015 ,Thèse pour obtention de doctorat en médecine , Marrakech, 2016, N°182.
- [42]. S. Jabli et al. délais diagnostique et thérapeutique du cancer bronchopulmonaire primitif dans un service de pneumologie en Tunisie ,Revue des Maladies Respiratoires,2018; 35:A222-23.
- [43]. N. Fezai et al. Profil clinique, histologique et thérapeutique du cancerbronchopulmonaireopéré , Revue des Maladies Respiratoires,2018; 35:A219.
- [44]. A. Abid. Prise en charge des cancers bronchiques primitif : Experience du service depneumologie . Thèse pour obtention de doctorat en médecine , Rabat , 2016, n°264 .
- [45]. Milleron et al. Le dépistage du cancer du poumon ,Revue de Pneumologie Clinique ,2017; 73(1):27-33.
- [46]. Paesmans M : Prognosis of small cell lung cancer. *In* :Sculier JP, Fry WA. *Malignant tumors of the lung*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004 : 42332.
- [47]. Skarin AT, herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. Lung cancer. 2001;32(3):255-64.
- [48]. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy. Lung Cancer. 2012 Sep;77(3):545-9. Epub 2012 May 26.

- [49]. Chermiti Ben Abdallah F, Ben Ali G, Sadok Boudaya M, Mlika M, Chtourou A, Taktak S *et al.* Traitement et pronostic du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. Rev Mal Respir. 2014 Mar;31(3):214–20. Epub 2013 Oct 8
- [50]. A. Alaoui-Yazidi, L. Amro, et H. Sajiai. Profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique du cancer bronchique au Maroc (expérience Marrakech) Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer , 2013; 5(2):88-93.
- [51]. S. Kebbati et al. Apport de l'endoscopie bronchique dans le diagnostic du cancer bronchique primitif (CBP) au CHU d'Oran , Revue des Maladies Respiratoires, 2018; 35:A220.
- [52]. A. Ouarssani. Le cancer bronchique primitif : à propos de 228 cas, Expérience du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès . Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Fès, 2016, n°135/16.
- [53]. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt W. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. janv 2016;11(1):39–51.
- [54]. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux D, Chansky K, Crowley J. The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. nov 2014;9(11):1618–24.
- [55]. A. Niang et al. Profils épidémiologiques, clinique, paraclinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs au Sénégal , Revue des Maladies Respiratoires, 2018; 35:A215–16.

- [56]. A. Ketfi et al. Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs , Revue des Maladies Respiratoires,2018; 35:A223.
- [57]. David E. Ost et al. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients with Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Practice Guidelines ,2013; Chest 143(5): e121S–e141S.
- [58]. Clare Hooper, Y. C. Gary Lee, et Nick Maskell, Investigation of a Unilateral Pleural Effusion in Adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010, 2010; Thorax 65(2): ii4–ii17.
- [59]. Cadranel J, Beau–Faller M, et al. Biological and clinical prognostic factors in patients with advanced non–small–cell cancer (NSCLC) treated by erlotinib: Preliminary results of the ERMETIC cohort.ASCO Meeting Abstracts May 20 2009: 8079.
- [60]. Cote ML, Haddad R, Edwards DJ, et al. Frequency and type of epidermal growth factor receptor mutations in African Americans with non–small cell lung cancer . J Thorac Oncol. 2011 Mar;6(3):627–30.
- [61]. Tomizawa Y, Iijima H, Suguna N, et al. Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non–small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2005;11:6816–6822.
- [62]. Rosell R, Moran T, Queralt C,et al. Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 2009;361:958–67

- [63]. Reinersman JM, Johnson ML, Riely GJ, et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas in African Americans. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):28–31.
- [64]. Smits AJ, Kummer JA, Hinrichs JW, et al. EGFR and KRAS mutations in lung carcinomas in the Dutch population: increased EGFR mutation frequency in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. Cell Oncol (Dordr). 2012 Jun;35(3):189–96.
- [65]. Broët P , Dalmaso C, Tan EH, et al. Genomic Profiles Specific to Patient Ethnicity in Lung Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2011 Jun 1;17(11):3542–50
- [66]. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al: EGFR mutations in non small-cell lung cancer: Analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. J Clin Oncol 23:857–865, 2005
- [67]. Ahn MJ, Park BB, Ahn JS, et al. Are there any ethnic differences in molecular predictors of erlotinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer? Clin Cancer Res. 2008 Jun 15;14(12):3860–6.
- [68]. Zhong W, Wang M, Li L, et al. EGFR gene mutation statuses in advanced non-small cell lung cancer patients and their influence on effect of géfitinib. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2012 Sep 20;15(9):513–20.
- [69]. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. Int J Cancer. 2006 Jan 15;118(2):257–62.
- [70]. Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon. Les données nationales de l'INCA 2010

- [71]. Distribution of EGFR mutation types. AstraZeneca Data on File 2009
- [72]. Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implicationsof EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2006;11:190–198
- [73]. Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non–small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 15;10(24):8195–203.
- [74]. Zhuo ML, Wu MN, Zhao J, et al. Epidermal growth factor receptor genotype in plasma DNA and outcome of chemotherapy in the Chinese patients with advanced non–small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Nov;124(21):3510–4.
- [75]. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J–P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non–small–cell lung cancer: results of a 1–year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2 avr 2016;387(10026):1415–26.
- [76]. Shi Y, Au JS–K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C–M, Khoa MT, et al. A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non–Small–Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. févr 2014;9(2):154–62.
- [77]. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS, et al. Incidence of EGFR Exon 19 Deletions and L858R in Tumor Specimens From Men and Cigarette Smokers With Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 11 avr 2011;29(15):2066–70.

- [78]. Leduc N, Ahomadegbe C, Agossou M, Aline-Fardin A, Mahjoubi L, Dufrenot-Petitjean Roget L, et al. Incidence of Lung Adenocarcinoma Biomarker in a Caribbean and African Caribbean Population. *J Thorac Oncol.* 1 mai 2016;11(5):769-73.
- [79]. Karnofsky DA. Chemotherapy of neoplastic disease: agents of clinical value. *N Engl J Med.* 1948;239:299-305.
- [80]. Rockswold GL, Ramsey HE, Buker GD. The results of treatment of lung cancer by surgery, radiation and chemotherapy at a USPHS hospital. *Mil Med.* 1970;135:362-368
- [81]. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995;311:899-909.
- [82]. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2005;23:2926-2936
- [83]. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
- [84]. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551.

- [85]. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704.
- [86]. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123–135.
- [87]. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627–1639.
- [88]. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35:3924–3933.
- [89]. Stewart J. Keytruda FDA Approval History. <https://www.drugs.com/history/keytruda.html>. Accessed March 2, 2021
- [90]. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540–1550.
- [91]. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823–1833.

- [92]. Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE–024: pembrolizumab versus platinum–based chemotherapy for advanced non–small–cell lung cancer with PD–L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019;37:537–546.
- [93]. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al; aEYNOTE–042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD–L1–expressing, locally advanced or metastatic non–small–cell lung cancer (KEYNOTE–042): a randomised, open–label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1819–1830.
- [94]. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA–approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel)*. 2020;12:E738.
- [95]. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD–1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704.
- [96]. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al; POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non–small–cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open–label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1837–1846.
- [97]. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non–small–cell lung cancer (OAK): a phase 3, open–label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255–265.
- [98]. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first–line treatment of PD–L1–selected patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383:1328–1339.

- [99]. Drugs.com. Tecentriq FDA Approval History. <https://www.drugs.com/history/tecentriq.html>. Accessed March 2, 2021.
- [100]. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397:592–604.
- [101]. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020–2031.
- [102]. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2016;17:299–308.
- [103]. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al; MYSTIC Investigators. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:661–674.
- [104]. Inacio P. Imfinzi-Tremelimumab Combo Fails to Prolong Overall Survival in Metastatic NSCLC Phase 3 Trial.
- [105]. Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, et al. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020;31:609–618.
- [106]. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078–2092.

- [107]. Drugs.com. FDA Approves Expanded Label for Merck's Keytruda (pembrolizumab) in Patients With Metastatic Nonsquamous NSCLC With No EGFR or ALK Genomic Tumor Aberrations.
- [108]. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol.* 2018;52:117–124.
- [109]. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39:1–10.
- [110]. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.*
- [111]. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:924–937.
- [112]. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:198–211.
- [113]. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Nivolumab Plus Ipilimumab and Chemotherapy for First-line Treatment of Metastatic NSCLC.
- [114]. Blackhall F, Ranson M, Thatcher N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):499–507.

- [115]. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497–1500.
- [116]. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129–2139.
- [117]. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947–957.
- [118]. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735–742.
- [119]. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121–128.
- [120]. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866–2874.
- [121]. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239–246.

- [122]. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883–1889.
- [123]. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380–2388.
- [124]. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3248–3257.
- [125]. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017;116(5):568–574.
- [126]. Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):953–961.
- [127]. He J, Su C, Liang W, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-III A EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(9):1021–1029.
- [128]. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):539–548.

- [129]. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327–3334.
- [130]. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213–222.
- [131]. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454–1466.
- [132]. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):577–589.
- [133]. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):270–277.
- [134]. Riely GJ, Pao W, Pham D, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006;12(3 Pt 1):839–844.

- [135]. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1616–1622.
- [136]. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352(8):786–792.
- [137]. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1700–1709.
- [138]. Husain H, Martins RG, Goldberg SB. 1358PFirst-in-human phase I study of PF-06747775, a third-generation mutant selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in metastatic EGFR mutant NSCLC after progression on a first-line EGFR TKI. *Ann Oncol.* 2017;28;mdx380.
- [139]. Park K, Janne PA, Yu C. 412OA global phase II study of olmutinib (HM61713) in patients with T790M-positive NSCLC after failure of first-line EGFR-TKI. *Ann Oncol.* 2017;28;mdx671.
- [140]. Kim D-W, Tan DSW, Aix SP, et al. Preliminary phase II results of a multicenter, open-label study of nazartinib (EGF816) in adult patients with treatment-naïve EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2018;36:9094.
- [141]. Wang H, Zhang L, Hu P, et al. Penetration of the blood-brain barrier by avitinib and its control of intra/extra-cranial disease in non-small cell lung cancer harboring the T790M mutation. *Lung Cancer.* 2018;122:1–6.
- [142]. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1288–1296.

- [143]. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1643–1652.
- [144]. Jenkins S, Yang JC, Jänne PA, et al. EGFR mutation analysis for prospective patient selection in two phase II registration studies of osimertinib. *J Thorac Oncol.* 2017;12(8):1247–1256.
- [145]. Khozin S, Weinstock C, Blumenthal GM, et al. Osimertinib for the treatment of metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(9):2131–2135.
- [146]. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41–50.
- [147]. Lu S, Wang Q & Zhang G et al. A multicenter, open-label, single-arm, phase II study: the third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor almonertinib for pretreated EGFR T790M-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (APOLLO). *AACR Annual Meeting 2020.* 2020: Abstract CT190.
- [148]. Lu S, Dong X, Jian H, et al. Randomized phase III trial of aumolertinib (HS-10296, Au) versus gefitinib (G) as first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and EGFR exon 19 del or L858R mutations (EGFRm). *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl 15):Abstract 9013.

- [149]. Shi Y, Hu X, Zhang S, et al. Efficacy and safety of alflutinib (AST2818) in patients with T790M mutation-positive NSCLC: a phase IIb multicenter single-arm study. ASCO. 2020;38:Abstract 9602.
- [150]. Shi Y, Hu X, Zhang S, et al. Efficacy, safety, and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2b, multicentre, single-arm, open-label study. Lancet Respir Med. 2021;9(8):829–839.
- [151]. Shi Y, Hu X, Zhang S, et al. Efficacy and safety of alflutinib (AST2818) in patients with T790M mutation-positive NSCLC: a phase IIb multicenter single-arm study. J Clin Oncol. 2020;38:9602.
- [152]. Doebele RC, Riely GJ, Spira AI, Horn L, Piotrowska Z, Costa DB, Neal JW, Zhang S, Reichmann W, Kerstein D et al: First report of safety, PK, and preliminary antitumor activity of the oral EGFR/HER2 exon 20 inhibitor TAK-788 (AP32788) in non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology 2018, 36(15_suppl):9015–9015.
- [153]. Janne PA, Neal JW, Camidge DR, Spira AI, Piotrowska Z, Horn L, Costa DB, Tsao AS, Patel JD, Gadgeel SM et al: Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. Journal of Clinical Oncology 2019, 37(15_suppl):9007–9007.
- [154]. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res. 1997;57(20):4593–4599.

- [155]. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184–2191.
- [156]. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542–2550.
- [157]. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):780–787.
- [158]. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665–673.
- [159]. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1655–1669.
- [160]. Hall RD, Le TM, Haggstrom DE, Gentzler RD. Angiogenesis inhibition as a therapeutic strategy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):515–523.

- [161]. Paz-Ares L, Hirsh V, Zhang L, et al. Monotherapy administration of sorafenib in patients with non-small cell lung cancer (MISSION) trial: a phase III, multicenter, placebo-controlled trial of sorafenib in patients with relapsed or refractory predominantly nonsquamous non-small-cell lung cancer after 2 or 3 previous treatment regimens. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1745–1753.
- [162]. Baggstrom MQ, Socinski MA, Wang XF, et al. Maintenance sunitinib following initial platinum-based combination chemotherapy in advanced-stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study-CALGB 30607 (Alliance). *J Thorac Oncol*. 2017;12(5):843–849.
- [163]. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):619–626.
- [164]. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial. *Lung Cancer*. 2016;102:65–73.
- [165]. Sun Y, Niu W, Du F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):105.
- [166]. Han B, Li K, Zhao Y, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302). *Br J Cancer*. 2018;118(5):654–661.

- [167]. Zhou M, Chen X, Zhang H, et al. China National Medical Products Administration approval summary: anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):36.
- [168]. Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Br J Cancer*. 2021;125(3):366–371.
- [169]. Abdollahi A, Hahnfeldt P, Maercker C, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network. *Mol Cell*. 2004;13(5):649–663.
- [170]. Sun Y, Wang J, Liu Y, et al. Results of phase III trial of rh-endostatin (YH-16) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):7138.
- [171]. Shukui Q, Liuqing Y, Jun L, et al. Intra-pleural injection of recombinant human endostatin and/or cisplatin in treatment of malignant hydrothorax and ascites: a multicenter randomized controlled trial. *Chin Clin Oncol*. 2017;22(3):193–202.
- [172]. Rong B, Yang S, Li W, Zhang W, Ming Z. Systematic review and meta-analysis of Endostar (rh-endostatin) combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2012;10:170.
- [173]. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, Varella-Garcia M, Iafrate AJ, Shapiro GI, Usari T et al : Crizotinib dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé réarrangé ROS1 (NSCLC) : résultats actualisés, incluant la survie globale, de PROFILE 1001. *Annals of oncology : journal officiel de la Société européenne d'oncologie médicale* 2019.

- [174]. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, Cho EK, Lee SS, Kim BS, Choi MY et al : Étude ouverte, multicentrique, de phase II sur le céritinib chez des patients avec des cancer du poumon cellulaire hébergeant un réarrangement ROS1. J Clin Oncol 2017, 35(23):2613–2618.
- [175]. Ou S, Shaw A, Riely G, Chiari R, Bauman J, Clancy J, Thurm H, Peltz G, Abbattista A, Solomon B : OA02.03 activité clinique du lorlatinib chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé ROS1+ : phase 2 cohorte d'étude EXP-6. Journal d'oncologie thoracique 2018, 13(10):S322–S323.
- [176]. C. Gridelli, P. Maione, D. Amoroso et al. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: Results of an Experts Panel Meeting. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 66(2): 155–62.
- [177]. Morse L, Calarese P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. Seminars in oncology nursing. 2006; 22(3): 152–62.
- [178]. Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1 /EGFR-targeted agents: is there a silver lining. Journal of Clinical Oncology. 2005; 23(22): 5235–46.
- [179]. Delamare J, Delamare F, Gélis-Malville E et al. Dictionnaire illustré des termes de médecine–29e édition. 2006.
- [180]. Robert C, Gimel P. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : thérapies ciblées et effets secondaires dermatologiques. Bulletin du Cancer. 2011; 98: S35–46.
- [181]. Bahleda R, Besse B, Barlesi F et al. Thérapies moléculaires ciblées en oncologie thoracique. John Libbey Eurotext. 2008.

- [182]. Sarah E. Dick, Glen H. Crawford. Managing cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) inhibitors. Community oncology. 2005; 2: 492–96.
- [183]. Peggy A. Wu, Yevgeniy Balagula, Mario E. Lacouture et al. Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. Current Opinion in Oncology. 2011; 23(4): 343–51.
- [184]. Lloriot Y, Perlemuter G, Malka D, et al. Drug Insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. Nature clinical practice oncology. 2008; 5(5): 268–78.
- [185]. Fléchon A, Boyle H, Négrier S. Gestion des toxicités des antiangiogéniques dans le traitement des cancers du rein. Bulletin du cancer. 2010; 97: S73–S82.
- [186]. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Le guide pharmacoclinique. Wolters Kluwer France. 2009.
- [187]. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2011; 25 (2): 201–10.
- [188]. Singh S. Influence of Sex on Toxicity and Treatment Outcome in Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2005;23:850–856.