



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 102/15

**MUTATION DU RECEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE EPIDERMIQUE
(EGFR) DANS LE CANCER BRONCHIQUE METASTATIQUE
(A propos de 10 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/05/2015

PAR

Mme. LYAGOUBI AMINA

Née le 04 Avril 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer bronchique - Mutation de l'EGFR - Profil moléculaire

JURY

M. SMAHI MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie thoracique	
M. MELLAS NAWFEL.	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
Mme. EL FATEMI HINDE.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. SERRAJ MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pneumo-ptisiologie	
Mme. BENNIS SANAE.....	
Professeur agrégé de Biologie cellulaire	

TABLE DES MATIERES

Chapitre I : Introduction	6
Chapitre II : Cadre théorique	9
I. Epidémiologie du cancer du poumon	9
1. Dans le monde.....	9
2. Au Maroc	11
II. Propriétés anatomopathologiques	14
1. Technique de prélèvement	15
1.1. Prélèvement cellulaires :.....	15
1.2. Prélèvements tissulaires	15
2. Classification anatomopathologique	16
2.1. Lésions Pré-invasives	16
2.2. Adénocarcinome	16
2.3. Carcinome à grandes cellules.....	20
2.4. Carcinome épidermoïde	22
2.5. Carcinome à petites cellules	25
2.6. Tumeur carcinoïde	28
III. Méthodes de recherche de la mutation de l'EGFR.....	33
1. Apport de la biologie moléculaire dans la caractérisation de la mutation de l'EGFR.....	33
2. Apport immunohistochimique dans la caractérisation de la mutation de l'EGFR.....	34
IV. Classification moléculaire des cancers bronchiques.....	35
1. Carcinogénèse moléculaire.....	36
2. Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	37
2.1. Le gène.....	37
2.2. La protéine	37
2.3. La mutation	41
3. Angiogenèse tumorale	43
4. KRAS.....	44
5. EML4-ALK.....	45
6. MET	46
7. B-RAF	47
V. Implications thérapeutiques de la mutation de l'EGFR.....	48
1. Inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI)	49
1.1 Gefitinib	49

1.2. Erlotinib.....	50
1.3. Mécanismes de résistance.....	51
1.4. Nouvelle génération.....	53
1.5. Autres agents en développement.....	54
2. Les antiangiogéniques.....	55
2.1. Bévacizumab :.....	55
2.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase anti-VEGFR.....	56
3. Anticorps anti-EGFR.....	58
Cetuximab.....	58
Chapitre III : Etude pratique.....	59
I. Matériel et méthodes.....	60
1. Objectifs de l'étude :.....	60
2. Matériel:.....	60
3. Méthodes :.....	61
3.1. Recueil des données.....	61
3.2. Biologie moléculaire.....	62
3.3. Méthodes statistiques :.....	66
II. Résultats :.....	66
1. Etude descriptive :.....	66
1.1. Les données démographiques et cliniques.....	66
1.2. Données histologiques.....	68
1.3. Les données radiologiques :.....	68
1.4. Recherche de la mutation de l'EGFR par Q-PCR.....	70
1.5. Les différents traitements reçus et réponse au traitement :.....	71
2. Etude analytique.....	72
2.1. Implication des facteurs sociodémographiques.....	72
2.2. Implication des facteurs clinico-radiologiques.....	73
2.3. Implication du degré de différenciation de la tumeur.....	73
2.4. Corrélation de la mutation avec l'expression de la protéine TTF1.....	73
Conclusion.....	81
Résumés.....	82
Références.....	90

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome.
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ALK	: Anaplastic lymphoma kinase
ARN	: Acide Ribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
bFGF	: Facteur de croissance des fibroblaste basique
CEA	: Antigène carcino-embryonnaire
CR	: Récepteur du complément
CPC	: Carcinome à petites cellules
CPNPC	: Carcinome pulmonaire non à petites cellules
EGFR	: Récepteur du facteur de croissance épidermique
GTP	: Guanosine TriPhosphate
HER	: Human epidermal growth factor receptor
HGF	: Facteur de croissance hépatocytaire
IPT	: immunoglobulines plexines facteurs de transcription
KDR	: Récepteur à domaine d'insertion kinase
NCAM	: molécule d'adhésion des cellules neurales
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Réaction en chaine par polymérase
PCR-Q	: Réaction en chaine par polymérase quantitative.
PD-EGF	: Facteur de croissance endothélial dérivé des plaquettes

PDGF	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PG	: Progression
PIK3CA	: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha
PSI	: Plexine, Semaphorine, Integrine
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
RBD	: Domaine de liaison RAS
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle
SCC	: Carcinome épidermoïde
SD	: Stabilisation
SG	: Survie globale
SSP	: Survie sans progression
TGF	: Le facteur de croissance transformant
TKI	: Inhibiteurs de la tyrosine kinase
TTF1	: Thyroid transcription factor 1
VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

CHAPITRE I :

INTRODUCTION

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans le monde; le cancer non à petites cellules (CPNPC) étant le plus fréquent, représente 85% de tous les cancers du poumon, l'adénocarcinome et les carcinomes épidermoïdes constituent environ 80% de cette classe¹. La malignité est plus communément diagnostiquée à un stade tardif résultant d'un taux de survie médiocre et d'une prise en charge surtout palliative.

Bien que la chirurgie est le traitement de choix pour les stades localisés du cancer bronchique, réalisé seule (stade I) ou associée à une chimiothérapie adjuvante (stade II), la chimiothérapie, seule ou en combinaison avec une radiothérapie, reste le gold-standard du traitement du cancer bronchique aux stades avancés (stades III – IV). Malgré que ce traitement puisse entraîner une assez bonne amélioration de la survie des patients, le pronostic global de ces patients reste sombre, et le traitement reste non spécifique, non sélectif et toxique. Par conséquent, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été recherchées.

Depuis les années 1980, de nombreuses études ont démontré, en utilisant diverses techniques y compris l'immunohistochimie, une surexpression de l'EGFR dans certains cas. Cependant, l'importance de cette surexpression comme marqueur pronostique a été largement controversée, en effet, Les essais cliniques ont révélé une variabilité de la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase, selon le sexe, l'ethnie ou encore le tabagisme.

Ce n'est qu'en 2004 qu'il fut établi que la réactivité aux inhibiteurs de la tyrosine kinase était étroitement liée à l'existence de mutations activatrices du domaine tyrosine kinase de l'EGFR².

Par conséquent, l'établissement d'un profil moléculaire pour les patients qui présentent un cancer bronchique est devenu impératif afin de prédire leur réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase. D'ailleurs, plusieurs études ont été réalisées dans ce sens partout dans le monde. Au Maroc une seule étude rétrospective a été réalisée jusqu'à présent.

C'est dans ce cadre que nous avons réalisé ce travail qui s'intéresse essentiellement aux aspects biomoléculaires du cancer bronchique métastatique, à travers une étude rétrospective portant sur dix cas.

CHAPITRE II : CADRE THEORIQUE

CHAPITRE II : CADRE THEORIQUE

I. Epidémiologie du cancer du poumon

1. Dans le monde

Le cancer du poumon est le premier cancer chez l'homme en termes d'incidence et de mortalité, chez les femmes son incidence arrive en troisième place après le cancer du sein et le cancer colorectal, il arrive en deuxième place après le cancer du sein en termes de mortalité.

En 2012, le nombre de nouveaux cas a été estimé à 1,82 millions dont 1,24 millions d'hommes et 0.58 millions de femmes. La mortalité était de l'ordre de 1.59 millions³.

Le cancer du poumon représente 13% de l'ensemble des cas de cancer diagnostiqués en 2012, et représente un pourcentage de 19,4% de mortalité liée au cancer.

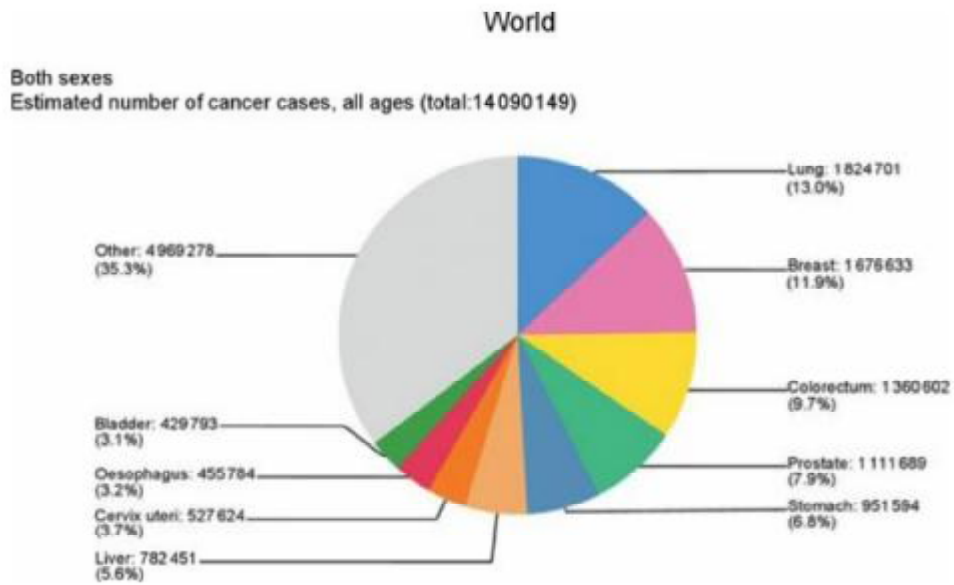


Figure 1: Estimation des proportions d'incidences des cancers par site en 2012⁷

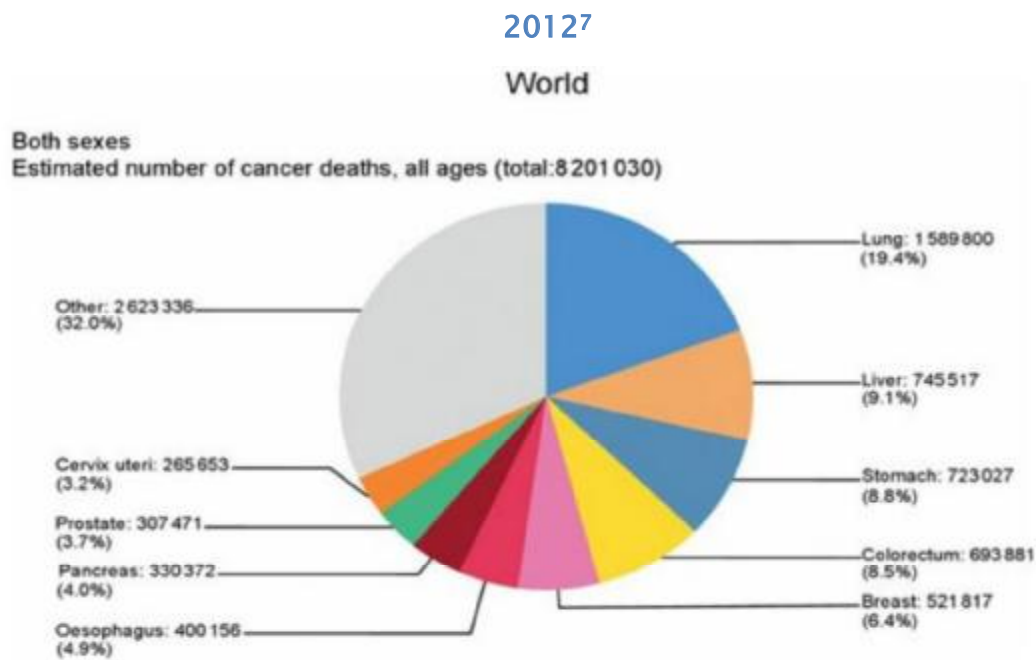


Figure 2: Estimation des proportions de la mortalité liée au cancer par site en 2012⁷

Les taux de mortalité normalisés selon l'âge varient de 80 fois à l'échelle internationale, les taux les plus élevés sont retrouvés en Amérique du Nord, Europe et Asie de l'Est, et ont tendance à être encore relativement faible dans de nombreux pays africains et certains pays asiatiques³.

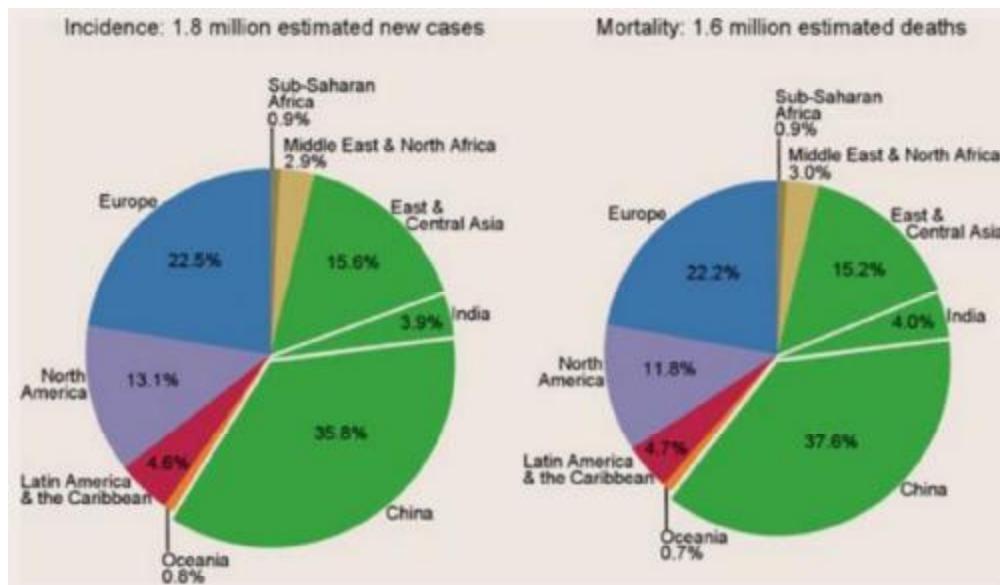


Figure 3: Nombre total estimé de nouveaux cas et de décès avec des proportions selon les grandes régions du monde, pour le cancer du poumon chez les deux sexes confondus, 2012⁷

2. Au Maroc

Au Maroc, les taux d'incidence et de mortalité ne peuvent pas être proprement estimés vu que les seules sources d'information épidémiologique considérées actuellement valides sur l'épidémiologie du cancer au Maroc sont le Registre du Cancer de la Région du Grand Casablanca (RCRC) et le Registre du Cancer de Rabat⁴.

L'incidence standardisée du cancer du poumon était très élevée chez les hommes 25,9 pour 100 000 hommes/an versus 2,9 pour 100 000 femmes/an⁵ entre 2005 et 2007.

La proportion de ce cancer par rapport au total des cancers était de 20,7 %, ce chiffre a confirmé le fait, qu'il était le cancer le plus fréquent chez les hommes, au Maroc. En revanche, chez les femmes, les chiffres étaient moins importants.

Incidence du cancer du poumon chez l'homme, RCRC, 2005 - 2007

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	373	380	389	1142
Incidence brute	20,7	20,8	21	20,8
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	3,47	3,41	3,47	3,45
Incidence standardisée sur la population marocaine	19,5	19,6	19,5	19,5
Incidence standardisée sur la population mondiale	26	25,9	25,9	25,9
Pourcentage par rapport au total des cancers	22,2	21,3	18,7	20,7
Pourcentage par rapport au total des cancers* (peau exclue sauf mélanome)	23,4	22,7	20,1	22,1

Incidence du cancer du poumon chez la femme, RCRC, 2005 - 2007

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	51	46	51	148
Incidence brute	2,7	2,4	2,7	2,6
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	0,46	0,29	0,31	0,35
Incidence standardisée sur la population marocaine	2,6	2,2	2,4	2,4
Incidence standardisée sur la population mondiale	3,3	2,7	2,8	2,9
Pourcentage par rapport au total des cancers	2,6	2,2	2,2	2,3
Pourcentage par rapport au total des cancers (peau exclue sauf mélanome)	2,6	2,3	2,3	2,4

Figure 4: Répartition des incidences du cancer du poumon selon le sexe, RCRC 2005-2007

A noter également que l'incidence du cancer du poumon au Maroc est en augmentation, surtout chez les femmes, cela est dû, entre autres, à la période de transition (double charge) que connaît le pays, et surtout, à l'augmentation de la prévalence du tabagisme chez les adultes (de 17,2% à 18,5% entre 2000 et 2006)⁶. (Tazi et al., 2003; Nejjari et al, 2009)

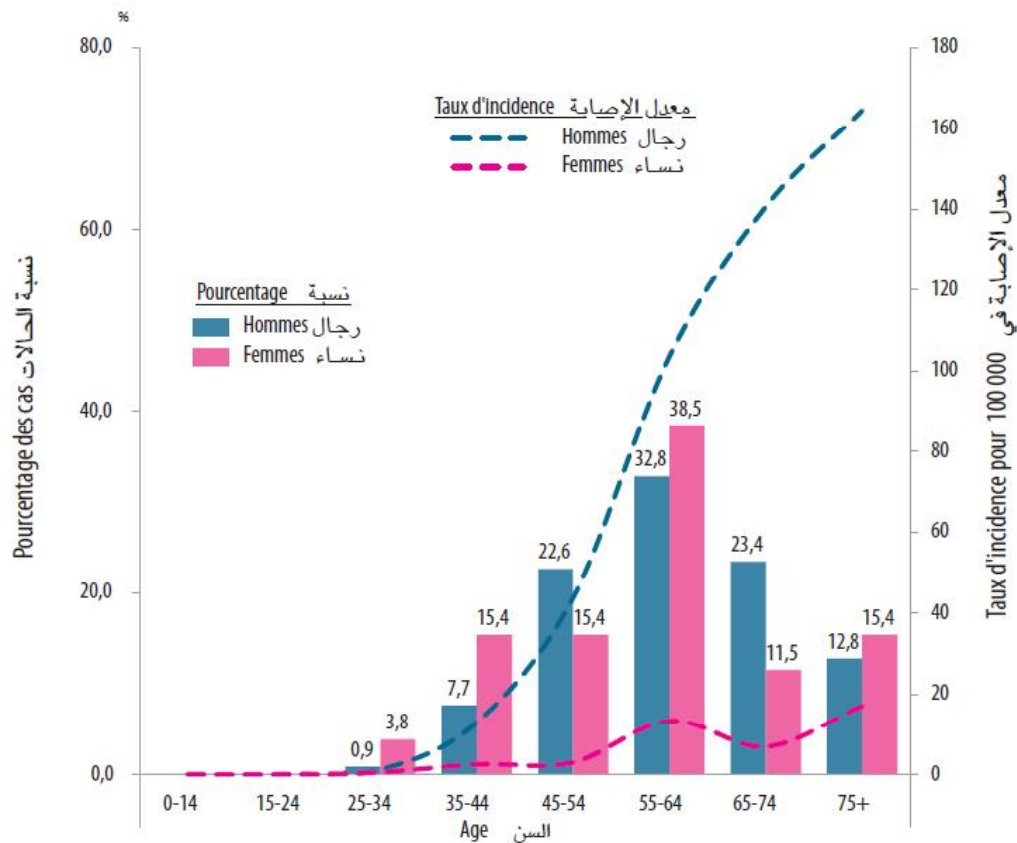


Figure 5: Distribution et incidence du cancer du poumon par tranches d'âge et par sexe (Rabat, 2006–2008)

Selon Globocan 2012 l'incidence du cancer du poumon au Maroc est estimée à 11,2/100 000 personnes/an, avec une nette dominance chez les hommes (20,8/100 000 hommes/an et 2,4/100 000 femmes/an). La mortalité est estimée à 15,4/100 000 personnes/an (25,1/100 000 hommes/an, 3,8/100 000 femmes/an). La prévalence partielle a 5ans estimée à 4,2/ 100 000 personnes (9,8/100 000 hommes et 0,7/100 000 femmes).⁷

II. Propriétés anatomopathologiques

Les cancers du poumon sont classés en deux grandes catégories : les carcinomes dits « non-à petites cellules », qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire, ils présentent 80% de l'ensemble des tumeurs malignes du poumon, et les carcinomes dits « à petites cellule » qui regroupent plusieurs catégories de cancer présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultrastructurales communes.

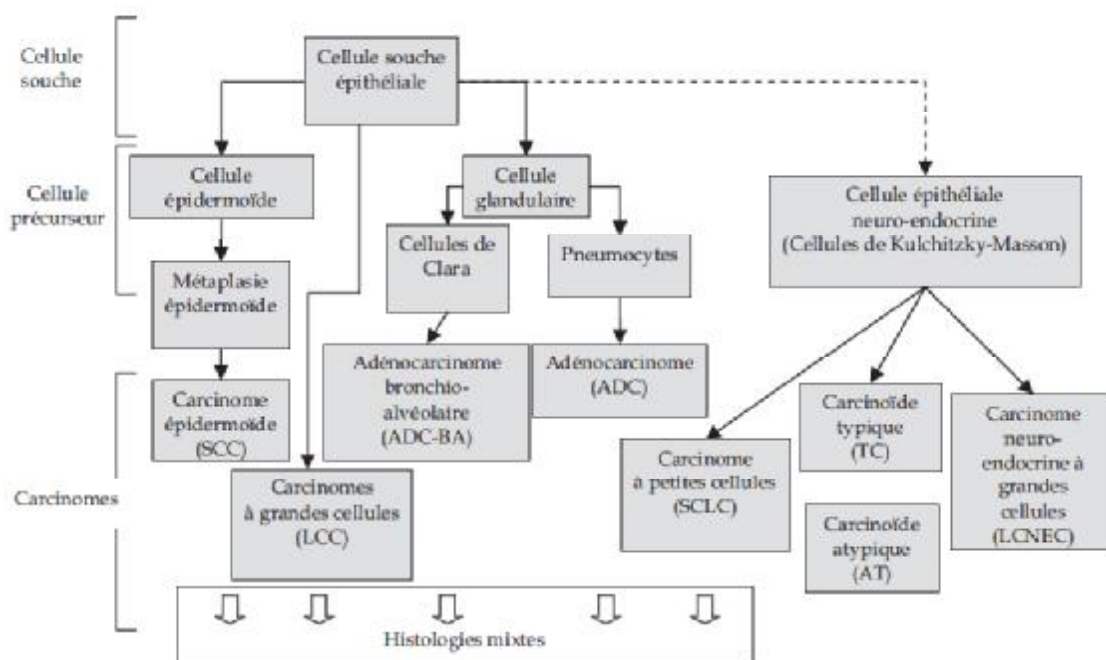


Figure 6: Histo-pathogénèse des carcinomes broncho-pulmonaires⁸

La proportion des différents types histologiques diffère en fonction du sexe et de l'exposition au tabac. Le carcinome épidermoïde représente 44 % des cancers du poumon chez l'homme et 25 % chez la femme, il représente le type dominant des cancers chez les grands fumeurs. Les chiffres sont inversés pour les adénocarcinomes, qui représentent 28 % des cancers chez l'homme et 42 % chez la femme⁸.

1. Technique de prélèvement

1.1. Prélèvement cellulaires :

Cette technique consiste à prélever des cellules provenant du site présumé de la tumeur, elle permet notamment de préciser le caractère malin ou bénin des cellules mais ne permet en aucun cas de préciser le type histologique ni le degré d'invasion.

- Expectations : Recherche des cellules cancéreuses dans le produit d'expectoration, L'association à un brossage permet d'améliorer la sensibilité diagnostique⁹.
- Aspiration bronchique : Faite au décours d'une fibroscopie, elle est le plus souvent couplée à la biopsie. Effectuée seule lorsque la tumeur ne peut être biopsiée (troubles de l'hémostase, tumeur très hémorragique ou inaccessible à la pince), elle peut suffire parfois à établir le diagnostic et préciser le type tumoral¹⁰.
- Brossage bronchique par fibroscopie.
- Lavage broncho-alvéolaire
- Ponction transpariétale : Masse et nodules supérieurs à 1,5cm périphériques sous anesthésie locale avec control tomодensitométrique.
- Ponction pleurale en cas d'épanchement.

1.2. Prélèvements tissulaires

Cette technique consiste à prélever des fragments tissulaires de la lésion étudiée, elle permet de préciser l'architecture de la tumeur et de préciser son type histologique à l'aide des techniques d'immunohistochimie.

- Biopsie bronchique : Elle se fait au décours d'une fibroscopie. Sa rentabilité est excellente (sensibilité de 70 à 90 %) lorsque la tumeur est proximale¹¹.

- Pièce opératoire.
- Examen extemporané.
- Médiastinoscopie : Intervention invasive réalisée sous anesthésie générale, pour prélever les ganglions médiastinaux.

2. Classification anatomopathologique

2.1. Lésions Pré-invasives

Dysplasie malpighienne: Il s'agit d'anomalies essentiellement cytologiques de l'épithélium bronchique, elles sont classées en dysplasie minime, modérée et sévère et peuvent aller jusqu'au carcinome in situ selon leur invasion en profondeur, la membrane basale est toujours respectée.

Hyperplasie adénomateuse atypique : Elle est constituée de microfoyers, inférieurs à 5 mm de diamètre, d'alvéoles et de bronchioles revêtues de cellules épithéliales cubiques ou cylindriques basses, avec des atypies cytonucléaires plus ou moins marquées dont le *grading* paraît peu reproductible¹¹.

Hyperplasie neuroendocrine idiopathique diffuse : elle présente des foyers d'hyperplasie au niveau des amas de cellules neuroendocrines disséminés dans l'épithélium bronchique. Elle est également constatée au voisinage des carcinoïdes¹².

2.2. Adénocarcinome

Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire avec ou sans sécrétion de mucus.

A. **Macroscopie :**

Masse le plus souvent périphérique, lobulée, bien limitée, grisâtre à la coupe, avec un centre fibrosé. Parfois une rétraction de la plèvre en regard de la masse est possible.

L'adénocarcinome peut se développer dans le contexte d'une fibrose sous-jacente, soit une cicatrice localisée ou une fibrose interstitielle diffuse¹³.

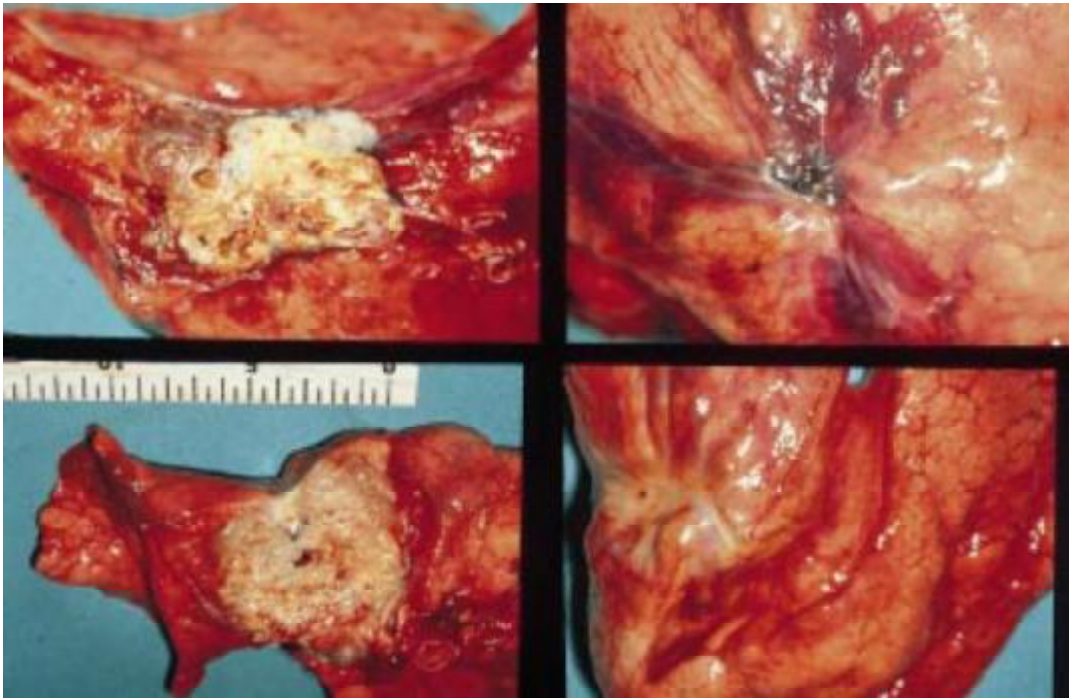


Figure 7: Carcinome périphérique. Ombilication de la plèvre viscérale (collection CHRU service d'anatomie pathologique B de Nantes). ¹¹

B. Histologie

Les adénocarcinomes de type mixte sont le sous-type le plus fréquent, ils représentent environ 80% des adénocarcinomes réséqués¹⁴. A la grande diversité des sous-types histologiques viennent s'ajouter les différents degrés de différenciation (bien différencié, moyennement différencié ou indifférencié) et les atypies cytologiques (légère, modérée ou sévère) qui varient d'une pièce à une autre.

Les principaux sous-types histologiques sont l'adénocarcinome acineux, papillaire, broncho-alvéolaire et l'adénocarcinome solide avec production de mucus. Ces formes sont rarement isolées et sont le plus souvent associées.

- Adénocarcinome acineux : c'est une prolifération formée d'acini ou de tubes bordés par des cellules cylindriques mucineuses.
- Adénocarcinome papillaire : caractérisé par la présence de papilles et de structures papillaires secondaires et tertiaires qui remplacent l'architecture pulmonaires sous jacente. La nécrose et l'invasion sont fréquentes.
- Adénocarcinome broncho-alvéolaire : souvent associé aux structures alvéolaires préexistantes, ce carcinome présente une architecture purement bronchiolo-alvéolaire, sans preuve histologique d'invasion stromale, vasculaire ou pleurale. Deux formes histologiques sont distinguées; l'adénocarcinome broncho-alvéolaire mucineux généralement bien différencié, caractérisé par la production de mucus, et l'adénocarcinome broncho-alvéolaire non mucineux, c'est le plus fréquent, deux tiers à trois quarts des cas. Il est constitué de cellules de Clara ou de pneumocytes de type 2 qui tapissent des cloisons alvéolaires fines ou épaissies par l'infiltration inflammatoire¹¹.

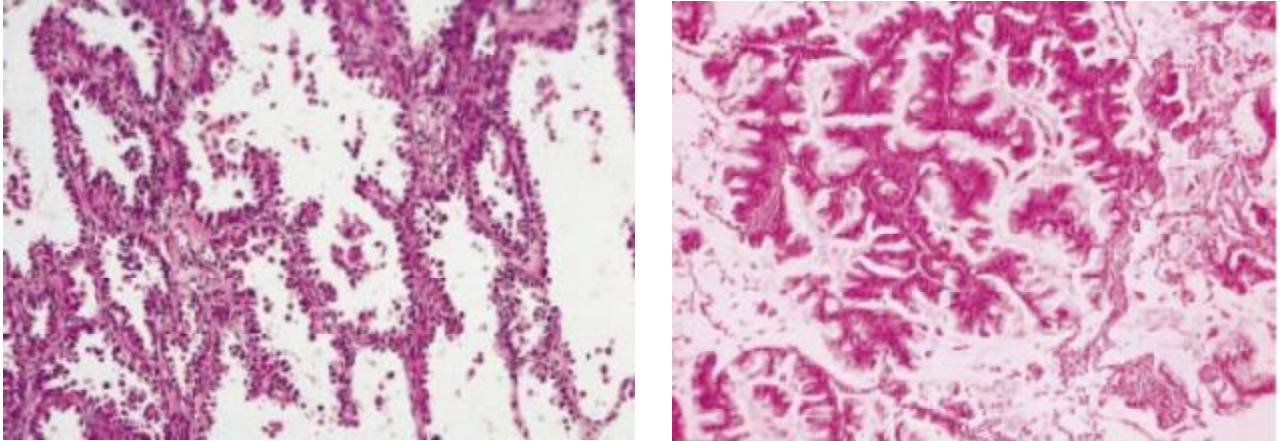


Figure 8: A gauche : Carcinome bronchiolo-alvéolaire non mucineux. (hémateïne-éosine $\times 40$).

A droite : Carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux. (hémateïne-éosine $\times 100$).¹¹

C. Cytologie

Les cellules de l'adénocarcinome peuvent être simples ou disposées en trois dimensions formant des morulae, des acini, des pseudopapilles ou des vraies papilles avec des noyaux de cellules fibrovasculaires. Le cytoplasme est relativement abondant peut contenir des granules ou une vacuole dont la taille est variable.

Le noyau est généralement unique, excentrique, rond à ovale aux contours relativement lisses avec des irrégularités nucléaires minimes. La chromatine a

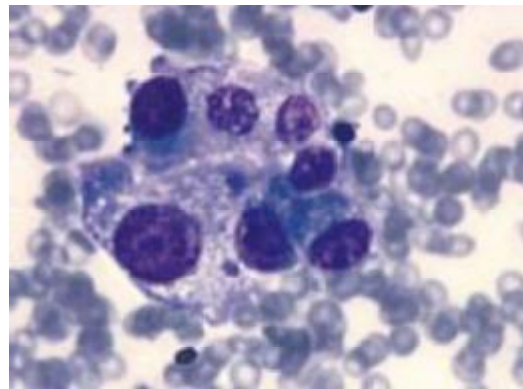


Figure 9: Adénocarcinome commun. (cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa $\times 1000$).¹¹

tendance à être finement granuleuse et uniformément dispersée dans les tumeurs mieux différenciées, et avec une distribution irrégulière ou hyperchromatique dans les tumeurs peu différenciées¹⁵.

D. Immunohistochimie

Les caractéristiques immunohistochimiques des adénocarcinomes varient légèrement selon le sous-type et le degré de différenciation. L'expression des marqueurs épithéliaux (AE1 / AE3, CAM 5.2, l'antigène de membrane épithéliale, et l'antigène carcino-embryonnaire) est typique. CK7 est plus fréquemment exprimé que CK20. TTF1 est habituellement présent, en particulier dans les tumeurs mieux différenciées. Dans les cas TTF1- positifs, une thyroglobuline négative permet d'exclure un cancer de la thyroïde métastatique¹⁵.

2.3. Carcinome à grandes cellules

Le carcinome à grandes cellules est défini par tout carcinome non à petites cellules indifférencié, et dont l'architecture et la cytologie ne lui confèrent les propriétés ni d'un carcinome épidermoïde ni d'un adénocarcinome.

A. Macroscopie

Il se présente sous forme d'une volumineuse masse périphérique, rose à la coupe, la nécrose est fréquente. Elle peut envahir la plèvre la paroi thoracique ou les structures adjacentes.

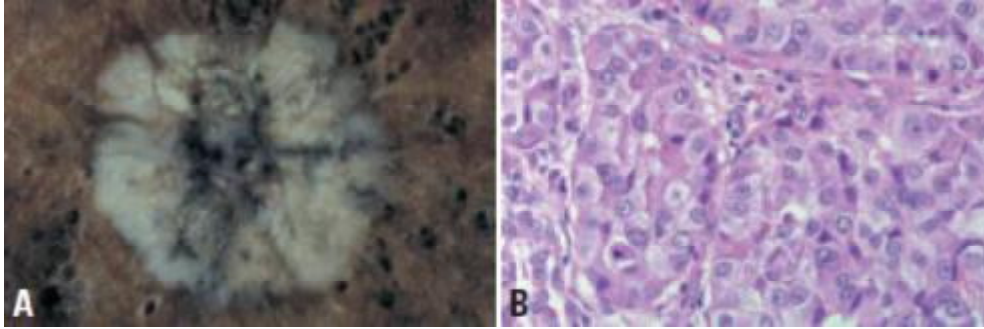


Figure 10: A: Carcinome à grandes cellules central (centre blanc nacré représente la nécrose). B : Grandes cellules tumorales avec un cytoplasme abondant avec de grands noyaux, une chromatine vésiculeuse et nucléoles proéminents. Aucune différenciation glandulaire ou épidermoïde.¹⁵

B. Histologie

Il s'agit, par définition, d'une tumeur indifférenciée, la découverte d'une composante d'adénocarcinome, de carcinome épidermoïde ou de carcinome à petites cellules exclut le diagnostic du carcinome à grandes cellules.

Les cellules sont généralement de grande taille, possèdent des noyaux volumineux, vésiculeux, pourvus d'un nucléole proéminent. Les limites cytoplasmiques sont souvent nettes. Ces cellules sont groupées en travées ou lobules séparés par un stroma d'aspect varié, fibreux, inflammatoire ou absent. La nécrose est étendue. De rares vacuoles de mucus peuvent être mises en évidence.

C. Cytologie

La majorité des carcinomes à grandes cellules ne possèdent pas de caractères spécifiques, il s'agit le plus souvent de petits amas dispersés de grandes cellules avec un cytoplasme dont le volume est variable, les noyaux sont souvent volumineux avec des nucléoles proéminents.

D. Immunohistochimie

Il n'existe pas de marqueurs immunohistochimiques spécifiques du carcinome à grandes cellules, ces derniers varient d'un sous-type à l'autre.

Dans la variété neuroendocrine la chromogranine, la synaptophysine et NCAM (CD56) sont des marqueurs spécifiques. L'expression des cytokératines CK 1, 5, 10 et 14 peut être retrouvée dans certains sous-types.

2.4. Carcinome épidermoïde

Tumeur maligne épithéliale montrant des signes de kératinisation, c'est la tumeur classique du grand fumeur.

A. Macroscopie

Le carcinome épidermoïde se présente le plus souvent, sous forme de masse polypoïde à développement intraluminal et/ ou envahissant les tissus avoisinant, il peut obstruer la lumière bronchique induisant une stase des sécrétions bronchiques, atélectasie, dilatation des bronches, pneumonie lipidique obstructive et bronchopneumonie infectieuse.

A la coupe la tumeur est blanc-grisâtre, avec des dépôts de pigments de carbone focaux dans le centre et des rétractations en forme d'étoile sur la périphérie. La tumeur peut atteindre une grande taille et s'excaver, la nécrose et l'hémorragie sont fréquentes.

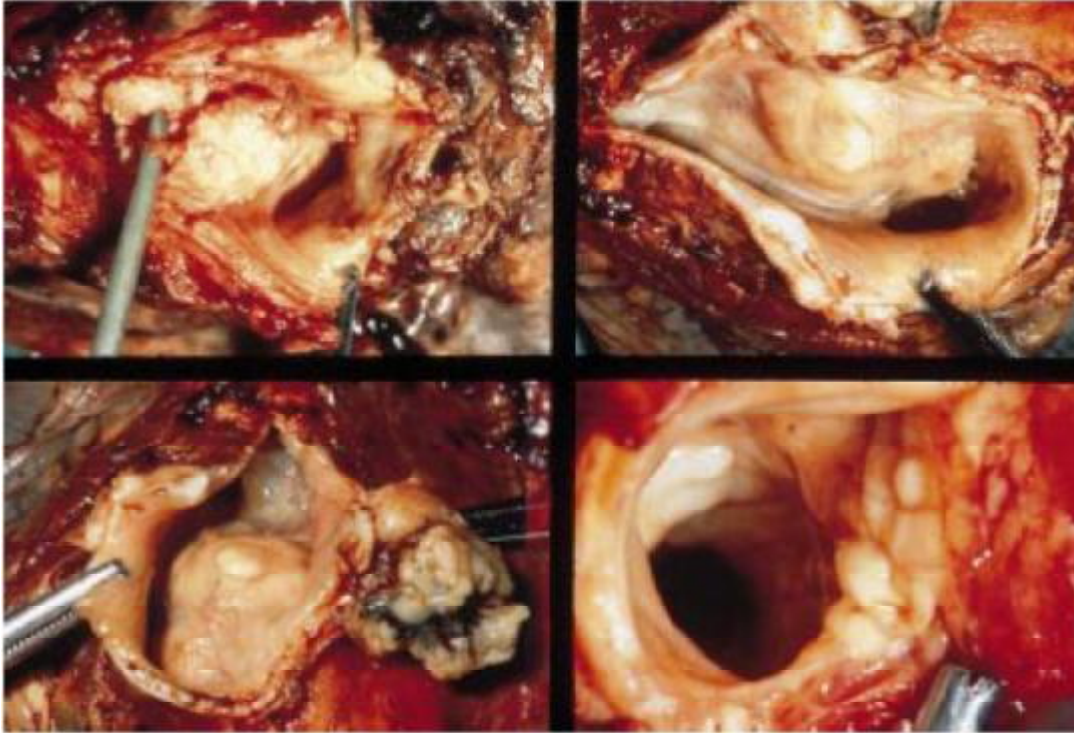


Figure 11: Carcinome épidermoïde (collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).¹¹

B. Histologie

Les carcinomes épidermoïdes sont classés en carcinomes épidermoïdes bien différenciés, moyennement et peu différenciés. Le caractère mature repose sur la présence de kératine. Ils sont généralement constitués de massifs ou lobules aux contours plus ou moins réguliers séparés par un stroma souvent inflammatoire d'abondance variable. La cohésion cellulaire est assurée par des ponts intercellulaires plus ou moins nombreux selon la différenciation de la tumeur.

À la coloration par l'hématéine-éosine, les cellules ont un cytoplasme plus ou moins abondant, clair ou éosinophile, qui devient orange lors du processus de kératinisation.

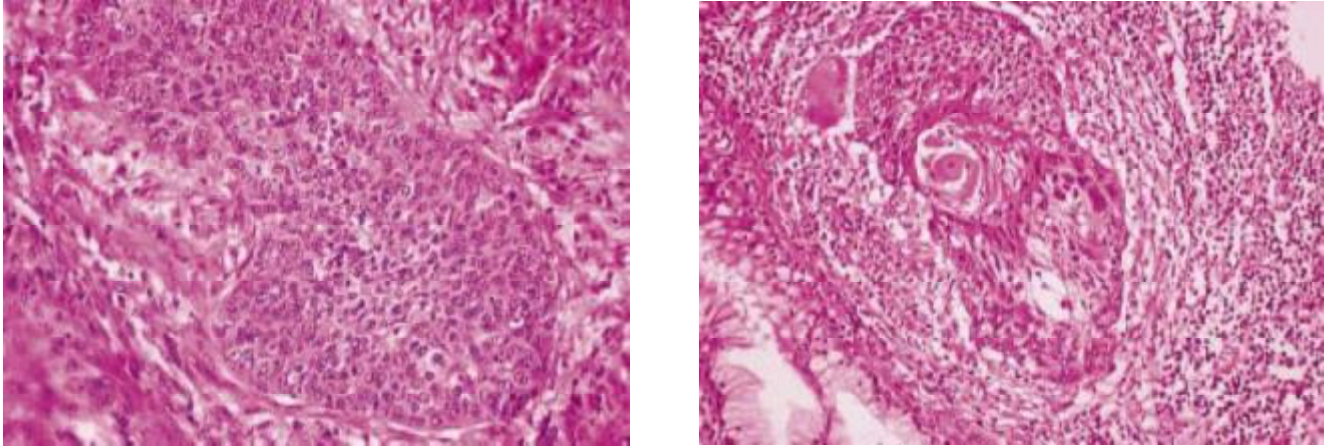


Figure 12: A Gauche : Carcinome épidermoïde peu différencié. (hémateïne-éosine $\times 25$).

A Droite : *Carcinome épidermoïde différencié kératinisant.* (hémateïne-éosine $\times 25$).¹¹

C. Cytologie

Les manifestations cytologiques du carcinome épidermoïde dépendent du degré de différenciation histologique et du type d'échantillonnage.

Dans un contexte de nécrose et de débris cellulaires, de grandes cellules tumorales présentent un noyau hyperchromatique irrégulier central avec un

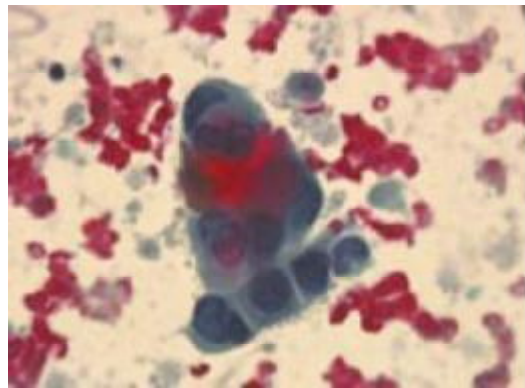


Figure 13: Carcinome épidermoïde bien différencié et kératinisant (cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, Papanicolaou $\times 1\ 000$).¹¹

ou plusieurs petits nucléoles, et un cytoplasme abondant. Les cellules tumorales sont généralement isolées et peuvent présenter des formes inhabituelles arrondies ou fusiformes.

Ils peuvent apparaître dans des amas cohésifs, habituellement en feuilles avec des noyaux allongés ou fusiformes. Dans le carcinome épidermoïde bien différencié le cytoplasme kératinisé est bleu avec les taches de Romanowsky, alors

qu'avec la coloration Papanicolaou, il est orange ou jaune. Dans les échantillons cytologiques, on note une prédominance des cellules tumorales de surface qui se présentent sous forme de cellules dispersées avec kératinisation cytoplasmique et des noyaux pycnotiques sombres. En revanche, dans les brossages, des cellules provenant des couches plus profondes montrent une plus grande proportion d'amas cohésifs.

D. Immunohistochimie

La majorité des carcinomes épidermoïdes expriment principalement une kératine à haut poids moléculaire (34 β E12), les cytokératines 6 et 5, et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA). Beaucoup expriment une kératine à bas poids moléculaire (35 β H11) et très peu expriment TTF-1 ou la cytokératine 7 (CK7)¹⁵.

2.5. Carcinome à petites cellules

Le CPC est une tumeur maligne épithéliale neuroendocrine de haut grade de malignité. Il représente 20 à 25% de tous les cancers primitifs du poumon.

A. Macroscopie

Les tumeurs se présentent souvent sous forme de masses périhilaires, blanchâtres, friables, molles, présentant une nécrose extensive et souvent un envahissement ganglionnaire. Dans le poumon la tumeur se propage généralement le long des bronches dans un mode sous-muqueux et circonférentiel, impliquant souvent des vaisseaux lymphatiques. Environ 5% des CPC ne présentent que des lésions périphériques¹⁶.



Figure 14: Carcinome à petites cellules. Sténose et infiltration de la bronche (collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).¹¹

B. Histologie

Les cellules tumorales sont généralement inférieures à la taille de trois petits lymphocytes au repos, les noyaux sont ronds, ovoïdes ou fusiformes et le cytoplasme peu abondant. La chromatine nucléaire est finement granuleuse et les nucléoles sont absents ou discrets. Les frontières cellulaires sont rarement vues. L'indice mitotique est élevé, avec une moyenne de plus de 60 mitoses par 2mm².

La tumeur est, par définition, de haut grade, L'architecture, partagée avec d'autres tumeurs neuroendocrines, peut être en travées, palissades périphérique, ou en forme de rosettes.

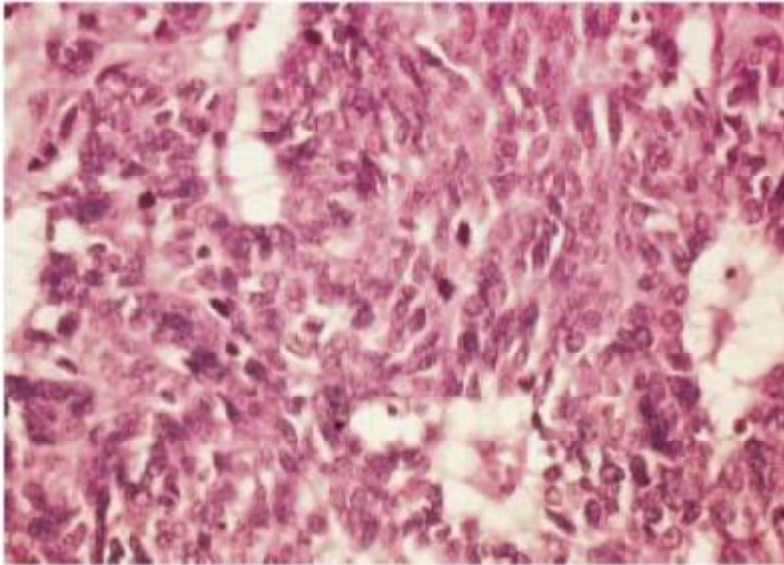


Figure 15: Carcinome à petites cellules. Les noyaux sont proches les uns des autres, le cytoplasme peu abondant (hématoxyline-éosine $\times 100$).¹¹

C. Cytologie

Les cellules sont ségréguées ou agencées en placards monocouches au sein desquels les noyaux se moulent. La chromatine est finement poussiéreuse.

Les mitoses sont facilement visibles. Chaque cellule néoplasique a un rapport nucléo-cytoplasmique haut avec un contour nucléaire ovoïde à irrégulier.

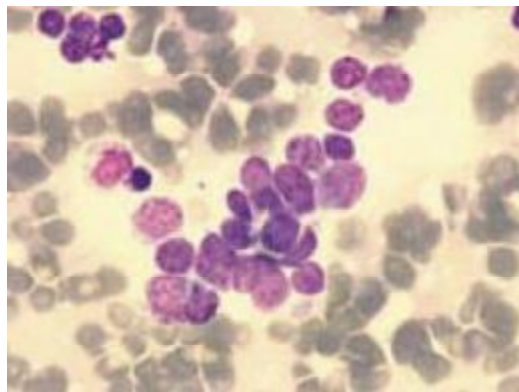


Figure 16: Carcinome à petites cellules. (cytoponction transpariétale, étalement direct)¹¹

D. Immunohistochimie

L'immunohistochimie est positif pour CD56, chromogranine et synaptophysine dans la plupart des cas. Moins de 10% des CPPC sont négatifs pour tous les marqueurs neuroendocrines¹⁷. TTF-1 est également présent dans 90% des cas¹⁸.

2.6. Tumeur carcinoïde

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines de bas grade ou de grade intermédiaire de malignité, et représentent 1 à 2 % de toutes les tumeurs pulmonaires. Elles sont divisées en carcinoïdes typiques et atypiques.

A. Macroscopie

Il est habituel d'opposer carcinoïdes centraux et périphériques. Le carcinoïde des bronches proximales possède une importante composante endobronchique, sous forme d'une masse charnue, lisse, polypoïde, qui bourgeonne dans la lumière bronchique, et une partie infiltrante, pouvant s'étendre dans la paroi bronchique au-delà du cartilage et envahir les ganglions. C'est la forme classique en « iceberg », plus fréquente dans les carcinoïdes typiques qu'atypiques. La vascularisation développée de ces tumeurs explique les difficultés et les risques hémorragiques de la biopsie. Le parenchyme en aval peut présenter des lésions en rapport avec l'obstruction bronchique.

Les carcinoïdes périphériques sont situés dans le parenchyme sous pleural, sans rapport avec une voie aérienne. Ils sont bien limités, mais non encapsulés¹⁵.

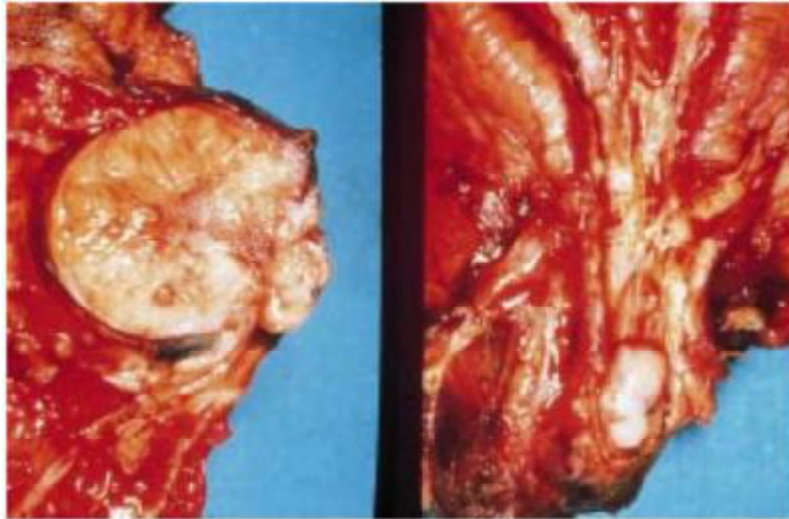


Figure 17: Carcinoïde central. (Collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).¹¹

B. Histologie

Les tumeurs carcinoïdes sont classiquement composées de cellules polygonales uniformes avec une chromatine finement granulaire, les nucléoles discrets, le cytoplasme peu à moyennement abondant.

On peut observer une différenciation exocrine marquée par la présence de mucus intracellulaire ou de cavités glandulaires. L'atypie et le pléomorphisme nucléaire peuvent être assez marquées, même dans le carcinoïde typique, mais ces caractéristiques sont des critères peu fiables pour distinguer carcinoïde typique du carcinoïde atypique¹⁹.

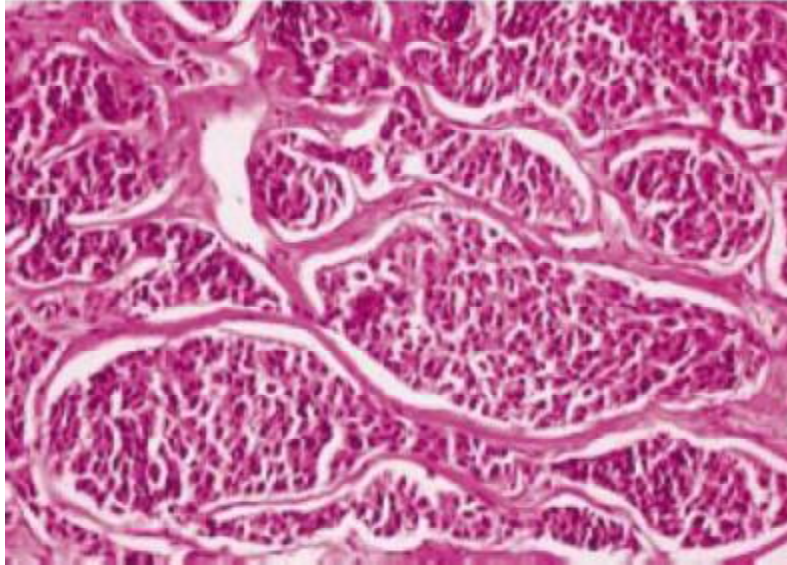


Figure 18: Carcinoïde. Prolifération de cellules régulières, en îlots séparés par un stroma collagène (hématoxyne-éosine $\times 25$).¹¹

Le stroma peut être fibreux, ossifié, ou siège de dépôts amyloïdes ; il est toujours richement vascularisé.

Des variantes histologiques sont possibles : cellules fusiformes, oncocytaires, architecture glandulaire, en rosettes, papillaire.

L'épithélium des voies respiratoires adjacentes peut montrer une hyperplasie des cellules neuroendocrines, parfois associée à la fibrose des voies respiratoires.

Le carcinoïde atypique peut présenter tous les modèles de croissance et les caractéristiques cytologiques énumérés ci-dessus pour le carcinoïde typique. Il peut montrer une nécrose focale ou des mitoses nombreuses comptant entre 2-10 / mm².

C. Cytologie

Les tumeurs carcinoïdes sont généralement identifiables dans les échantillons cytologiques, les cellules néoplasiques sont généralement présentes à la fois individuellement et en amas cohésifs.

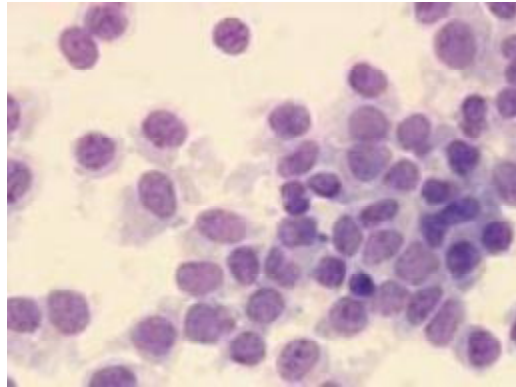


Figure 19: Carcinoïde. (Empreinte, May-Grünwald-Giemsa × 1 200).¹¹

Il y a une uniformité frappante des cellules néoplasiques. Celles-ci sont petites et peuvent être difficiles à distinguer des cellules plasmatiques, en particulier dans des échantillons d'aspiration. Habituellement, ils sont de forme ovale avec des quantités modérées de cytoplasme. Ce dernier est basophile et parfois granuleux.

Les noyaux sont uniformément ronds ou ovoïdes. Les granules de chromatine finement pointillés donnent au noyau un aspect de "sel et poivre". Les nucléoles sont petits et discrets.

Les cellules tumorales isolées ont des noyaux plus périphériques.

D. Immunohistochimie

La plupart des tumeurs carcinoïdes sont réactives à la cytokératine, les marqueurs neuroendocriniens tels que la chromogranine, la synaptophysine, Leu-7 (CD57) et N-CAM (CD56) sont généralement fortement positifs, en particulier dans le carcinoïde typique.

Cependant, dans le carcinoïde atypique, le marquage pour ces marqueurs peut être inégal ou focal, CD99, est également positif dans de nombreux

carcinoïdes. Ki67 est le plus souvent positif dans le carcinoïde atypique que le carcinoïde typique et est lié à la survie²⁰.

OMS 2004	
	Mixte Acinaire Papillaire Solide
ADK	Carcinome bronchiolo-alvéolaire (non mucineux)
	Carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux
	Fortal
	Mucineux
	Cellules en bague à chaton
	Cellules claires
	Pas de corrélation avec la classification 2004
	Papillaire A cellules claires A petites cellules basaloïde Pas de corrélation avec la classification de 2004
Carcinome épidermoïde	
	Carcinome à petites cellules
	Carcinome à grandes cellules
	Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules
	Carcinome à grandes cellules avec aspects endocrinoides
	Carcinome adénosquameux
	Pas de corrélation dans la classification de 2004
	Carcinome sarcomatoïde

Figure 20: Classification histologique OMS 2004 des cancers broncho-pulmonaires²¹

La révision de la Classification OMS des tumeurs du poumon de 2004 est en cours de préparation et devrait être publié en 2015.

III. Méthodes de recherche de la mutation de l'EGFR

1. Apport de la biologie moléculaire dans la caractérisation de la mutation de l'EGFR

Le séquençage était la technique de référence. Elle consiste en la réalisation d'une PCR d'amplification des exons cibles, puis une PCR de séquençage, après purifications. La réalisation de cette technique prend au total 3 jours, et nécessite une vérification en cas de mutation et 3 essais en cas d'ADN non amplifiable. D'autres techniques existent, comme les techniques ciblées (PCR spécifique d'allèle...). Ces techniques diffèrent entre elles en termes de sensibilité et de stratégie de détection des mutations (sans a priori versus ciblée).

Les tests de dépistage ont le potentiel de détecter toutes les mutations de l'EGFR dans la région d'intérêt, y compris les nouvelles mutations. En revanche, les techniques ciblées sont généralement très sensibles pour détecter des mutations présélectionnées / spécifiques ou les mutations "hot spot", mais par leur conception sont incapables d'identifier les nouvelles mutations²².

Tests de dépistage :

- Séquençage de Sanger
- Le pyroséquençage ;
- Le HRM (High Resolution Melting analysis) couplé ou non au séquençage ;
- Séquençage de la nouvelle génération (NGS)

Techniques ciblées :

- *Snapshot*[®] multiplex kit *Applied Biosystems*[®]

- *cobas*® EGFR mutation test
- *therascreen*® EGFR kit (*Qiagen*)

L'analyse des résultats obtenus en France avec ces différentes techniques (ERMETIC-2) met en évidence un meilleur profil de sensibilité avec les techniques alternatives ciblées par rapport au séquençage. Malgré tout, la majorité des plateformes de biologie moléculaire utilisent majoritairement le séquençage comme technique de recherche de mutations d'EGFR (rapport INCa février 2010).

2. Apport immunohistochimique dans la caractérisation de la mutation de l'EGFR

Bien que des essais moléculaires pour la mutation de l'EGFR aient réussi à identifier les patients qui sont susceptibles de bénéficier d'une thérapie avec EGFR-TKI, la relation entre l'expression de la protéine EGFR par immunohistochimie et la sensibilité de la tumeur aux EGFR-TKI est moins claire. Pirker et al²³ ont suggéré que l'expression élevée de l'EGFR par immunohistochimie peut identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement par cetuximab. En outre, récemment, des anticorps qui reconnaissent les produits de délétions sans décalage du cadre de lecture dans l'exon 19 (E746_A750del) et l'exon 21 (L858R) du gène de l'EGFR ont été développés pour caractérisation immunohistochimique de la mutation de l'EGFR²⁴. Certaines études ont rapporté 90% de sensibilité et de spécificité à la caractérisation immunohistochimique de la mutation²⁵, tandis que d'autres ont signalé une spécificité élevée, mais une sensibilité relativement limitée²⁶. Dans l'étude de Kozu et al²⁷ d'une cohorte de 577 adénocarcinomes pulmonaires, seule la recherche par technique moléculaire de la mutation de l'EGFR était significative dans la prédiction de la réponse à l'EGFR-TKI. Dans une autre étude de 70 cas, la

caractérisation immunohistochimique de la mutation de l'exon 19 et l'exon 21 a montré une sensibilité élevée (81,8% et 75%), la spécificité (100% et 96,6%), la valeur prédictive positive (de 100% et 81,8%), et la valeur prédictive négative (96,7% et 94,9%)²⁸. Brevet et al²⁹ signalent également 100% de valeur prédictive positive à la fois pour les anticorps spécifiques de la mutation de l'exon 21 et les anticorps spécifiques de la mutation de l'exon 19.

Ces études suggèrent qu'il peut être rentable d'utiliser la caractérisation immunohistochimique de la mutation de l'EGFR comme un test de dépistage, avec des tumeurs immunohistochimie-négatives qui ont été testés par analyse mutationnelle. Des résultats variables ont également été publiés sur la relation entre l'expression de la protéine EGFR, tel qu'évaluée par l'immunohistochimie, et le pronostic.

Une méta-analyse des études publiées concernant la signification pronostique de l'expression de l'EGFR, évaluée par immunohistochimie, n'a révélé aucune association avec la survie³⁰.

IV. Classification moléculaire des cancers bronchiques

La réalisation d'une classification moléculaire sous-jacente à la classification anatomopathologique permet une caractérisation plus précise de la pathologie tumorale et une prise en charge adaptée. On note une différence majeure entre la survie des patients traités par un traitement bioguidé et celle des patients qui ont reçu un traitement standard. Concernant le cancer bronchique, la caractérisation moléculaire est encore très incomplète contrairement à d'autres domaines comme l'hématologie³¹, mais elle tend à se développer ces dernières années.

1. Carcinogénèse moléculaire

Les cancers broncho-pulmonaires se développent selon un processus multi-étapes, caractérisé par une progression vers le phénotype invasif d'une ou d'un petit nombre de cellules « initiées » par l'acquisition d'altérations génétiques leur conférant un avantage prolifératif (*Hanahan et Weinberg, 2000*).

Comme dans la plupart des cancers, les carcinomes broncho-pulmonaires acquièrent au cours de leur développement une variété d'altérations génétiques (mutations, amplifications géniques, pertes d'allèles, instabilités chromosomiques) et épigénétiques (surexpression des gènes, extinction de l'expression par hyperméthylation des promoteurs) (*Yokota et Kohno, 2004*).

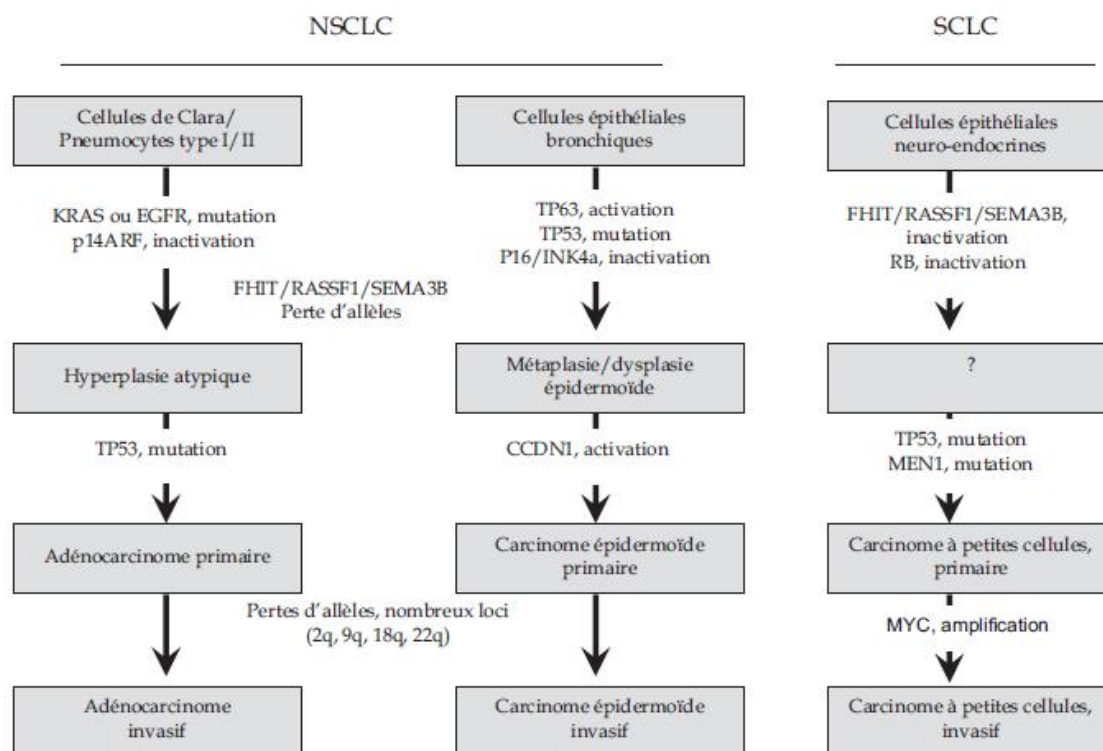


Figure 21: Altérations moléculaires communes dans les carcinomes broncho-pulmonaires⁸

Les conséquences principales de ces altérations confèrent à la cellule de nouvelles propriétés :

- Autosuffisance en signaux de croissance
- Insensibilité aux signaux de croissance
- Évasion de l'apoptose
- Potentiel réplicatif illimitée
- Angiogenèse soutenue
- Invasion et métastases des tissus

Ces propriétés comme décrites par *Hanahan* et *Weinberg* définissent les principales caractéristiques du cancer.

2. Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

L'EGFR a été le premier membre de la famille des récepteurs HER à être découvert, il joue un rôle essentiel à la fois dans les conditions physiologiques normales et pathologiques.

2.1. Le gène

Le gène de l'EGFR est situé sur le chromosome 7p (13.12) est constitué de 28 exons et code pour une protéine de 170 kDa (1 186 acides aminés). Le gène de l'EGFR a un rôle clé dans les processus de transduction du signal, en effet il participe à la modulation des grandes fonctions cellulaires comme la survie, l'apoptose et la prolifération.

2.2. La protéine

C'est une tyrosine kinase de 170-kDa récepteur qui existe sur la surface cellulaire et qui est activée par la liaison à ses ligands spécifiques, qui comprennent le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance transformant α (TGF α), la bêtacelluline, et l'épiréguline³².

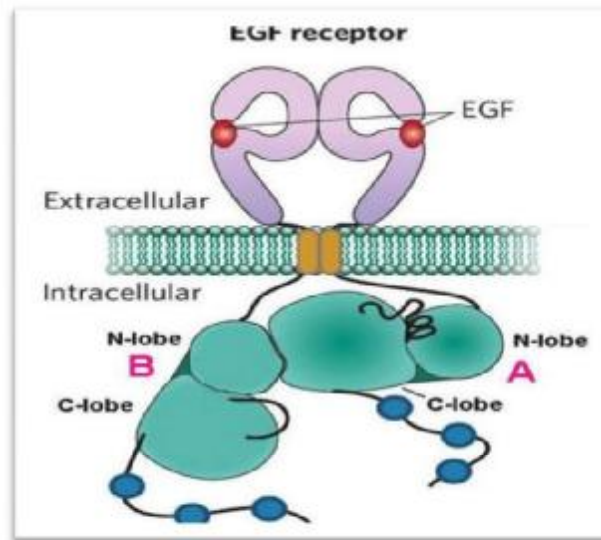


Figure 22: Structure du récepteur de l'EGF³⁴

L'expression de l'EGFR est forte dans les cellules épithéliales bronchiques et modérée dans les cellules épithéliales alvéolaires. Elle est également surexprimée dans de nombreuses tumeurs solides comme les tumeurs gliales, les carcinomes mammaires, les carcinomes coliques et les carcinomes bronchiques non à petites cellules³³.

A. Structure

L'EGFR comme toutes les protéines de la famille ErbB a quatre domaines fonctionnels:

- ° Un domaine extracellulaire de liaison du ligand,
- ° un domaine transmembranaire,
- ° un domaine tyrosine kinase intracellulaire,
- ° et un domaine C-terminal de régulation.

Le domaine extracellulaire est subdivisé en quatre domaines, le domaine tyrosine kinase intracellulaire est constitué d'un lobe N et un lobe C, l'adénosine

triphosphate (ATP) se lie à la fente formée entre ces deux lobes. Le domaine C-terminal de régulation a plusieurs domaines tyrosine kinase qui sont phosphorylés en particulier lors de la liaison du ligand³⁴.

B. La voie de signalisation

La liaison d'un ligand spécifique ou moins spécifique au domaine extramembranaire des erbB conduit à la formation d'homodimères ou d'hétérodimères d'EGFR, la forme monomère étant inactive³⁵. HER2 est l'hétérodimère privilégié de l'EGFR³⁶. Le rapprochement des deux domaines tyrosine-kinases aboutit à l'activation de la fonction tyrosine kinase et permet l'auto ou la transphosphorylation des différents résidus tyrosine situés à l'extrémité COOH-terminale intracellulaire du récepteur³⁷. Les résidus phosphorylés servent alors de points d'ancrage à des protéines adaptatrices, elles-mêmes points de liaison de protéines de signal qui déclenchent plusieurs voies de signalisation. Après activation du récepteur, la transduction du signal implique essentiellement trois types de molécules : les protéines à domaines SH2/SH3, les protéines G monomériques et les protéines kinases avant d'emprunter différentes voies de signalisation.

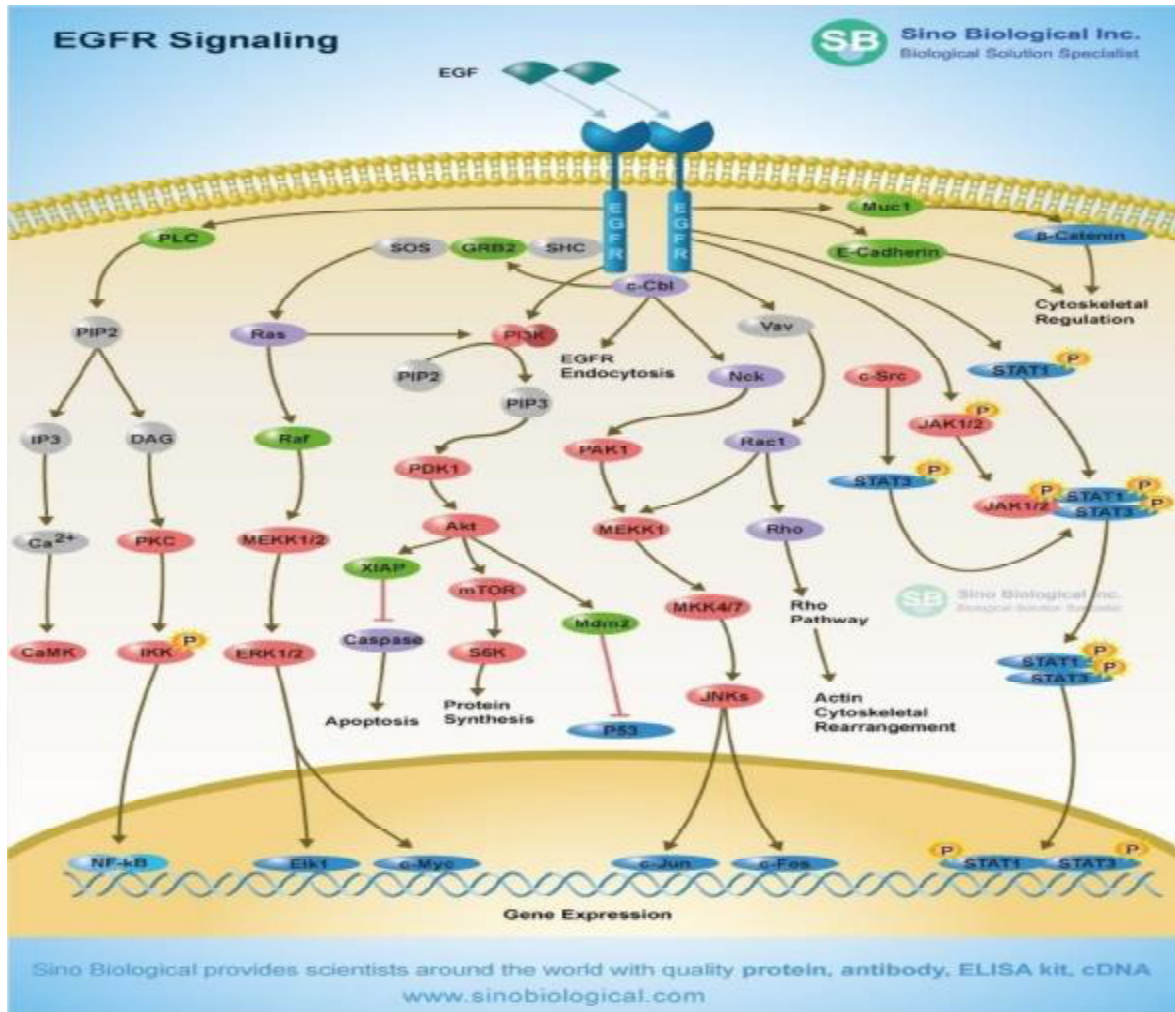


Figure 23: Voies de signalisation du récepteur de l'EGFR³⁸

Ces différentes voies de signalisation concourent à la prolifération cellulaire, la migration cellulaire et favorisent la survie des cellules.

C. Modulation de l'activité de l'EGFR

La modulation de l'activité de l'EGFR peut schématiquement se faire à différents niveaux et de manière non exclusive :

- La cellule sécrète son propre ligand, cas des cellules autocrines,
- La surexpression de l'EGFR par régulation transcriptionnelle.
- La modulation de l'activité d'EGFR en fonction du type d'hétérodimère formé et ainsi des voies de signalisation activées. Un homodimère EGFR-EGFR

induit une prolifération faible et active préférentiellement la voie des MAP kinases, impliquée dans la prolifération et la différenciation cellulaires. Les hétérodimères comprenant HER2 ou HER3, comme par exemple EGFR–HER2 et HER2–HER3 induisent une prolifération plu élevée. Ces hétérodimères activent préférentiellement les voies Jak/STAT et PI3K/Ak également impliquées dans l'inhibition de l'apoptose,

- La surexpression pathologique de l'EGFR par augmentation du nombre de copies du gène sur le même chromosome (amplification) ou par augmentation du nombre de chromosomes 7 (polysomie),
- L'apparition de mutations oncogéniques activatrices. ³⁹

2.3. La mutation

A. Type de la mutation

Les mutations somatiques sont localisées dans les 4 exons du gène de l'EGFR codant pour l'activité tyrosine kinase (codons 18 à 21). Elles se situent au niveau du site de fixation de l'ATP qui est aussi le site de fixation des ITK.

Elles correspondent à des délétions respectant le cadre de lecture, des insertions ou des mutations ponctuelles faux-sens.

- Exon 19 :

Au sein de l'exon 19, il s'agit de délétions, intéressant toujours la leucine en 747 et la glutamine en 749 et représentant 44 % des mutations de l'EGFR. Il existe plus de 20 variantes de délétion de l'exon 19 (9, 12, 15, 18, 24 pb ou délétions–insertions, ...) ⁴⁰. Il existe également des insertions représentant 1 % des mutations.

- Exon 21 :

La mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 représente 41 % des mutations activatrices de l'EGFR, la mutation ponctuelle L861Q 2 %⁴¹. La mutation L861R a aussi été recensée dans l'exon 21.

- Exon 18 :

Au sein de l'exon 18, il s'agit de mutations touchant le codon 719 et à l'origine une substitution d'une glycine par une cystéine, alanine ou sérine G719X ou S720F.

- Exon 20 :

Au sein de l'exon 20, il s'agit d'insertions, dont la plus fréquente est la substitution T790M⁴¹.

Plusieurs autres mutations du gène EGFR ont été décrites, mais leur rôle n'est pas clair, et il n'est pas possible d'exclure la possibilité que certaines d'entre elles sont des artefacts. Les mutations rares de l'EGFR incluent les insertions dans l'exon 19 (1%) et 20 (4%), les mutations ponctuelles dans l'exon 18 (G719: 3%) et dans l'exon 21 (L861: 2%).

B. Conséquences des mutations

Bien que les événements de signalisation qui sont affectés suite aux mutations de l'EGFR ne sont pas entièrement compris, il est bien établi que l'équilibre "on-off" de l'EGFR-TK est modifié. Plus précisément, un changement d'équilibre se produit en faveur de la forme active de la Tyrosine kinase, qui conduit à une nette augmentation de l'activité kinase. Par conséquent, les cellules tumorales, qui abritent des mutations activatrices de l'EGFR, présentent une dépendance oncogène à l'EGFR, ce qui leur confère des avantages sélectifs de croissance et de survie⁴².

3. Angiogenèse tumorale

La croissance et le développement des tumeurs solides dépendent de manière étroite d'un apport vasculaire fonctionnel en l'absence duquel, les tumeurs restent dormantes et incapables de former des métastases⁴³⁴⁴. L'initiation de l'angiogenèse est tributaire d'un « switch » angiogénique qui conduit à une série complexe d'événements, à commencer par la libération de facteurs tumoraux pro-angiogéniques, l'activation de la cellule endothéliale et la libération d'enzymes protéolytiques, suivis de la migration des cellules endothéliales, la prolifération et la formation de tube capillaire⁴⁵ (Fig 26).

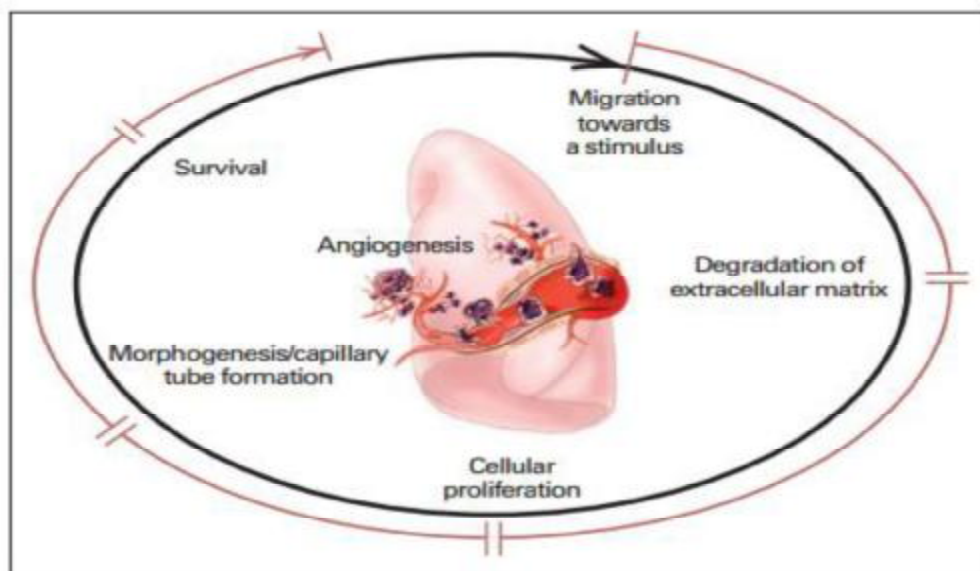


Figure 24: Le processus multi étape de l'angiogenèse⁴⁶

Le contrôle du «switch» dépend de l'équilibre des facteurs pro-angiogéniques intrinsèques par rapport aux facteurs anti-angiogéniques. Chez les adultes sains, l'angiogenèse est bien contrôlé et limité à des processus physiologiques normaux tels que la cicatrisation et la prolifération des cellules de l'utérus. Toutefois, afin de développer et de métastaser, les tumeurs solides

sécrètent une série de facteurs pro-angiogéniques qui font pencher cet équilibre délicat en faveur de l'angiogenèse.

Les facteurs de croissance qui jouent un rôle dans l'induction et l'entretien de l'angiogenèse sont: le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF), le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF), le facteur de croissance endothélial dérivé des plaquettes (PD-EGF) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF)^{47,48} Les productions de facteurs de l'angiogenèse influencent apparemment le résultat clinique des patients atteints de cancer du poumon.

Le VEGF et le facteur de croissance des fibroblastes sont les plus incriminés dans l'angiogenèse⁴⁹. Il ya eu plusieurs études montrant la relation entre les niveaux de VEGF élevés et un mauvais pronostic dans les cas de CBNPC⁴⁹⁵⁰.

4. KRAS

La guanine triphosphatases (GTPase) KRAS, est une protéine qui est codée par le gène KRAS. La protéine KRAS, comme d'autres membres de la famille des protéines Ras, appartient à une classe de protéines appelées petite GTPase et est impliqué dans la transduction du signal cellulaire. KRAS est impliqué dans la voie de signalisation de l'EGFR, ce qui est important dans la pathogenèse et la progression de la malignité. KRAS est situé en aval du récepteur EGFR et régule les protéines en aval qui contrôlent la progression du cycle cellulaire.

90% des mutations RAS dans le cancer du poumon sont retrouvées dans KRAS. Environ 97% des mutations de KRAS dans le CBNPC impliquent les codons 12 ou 13. Les mutations de KRAS sont rares dans les carcinomes épidermoïdes pulmonaires⁵¹. Cette mutation implique une altération génétique unique, une substitution d'une guanine par une cytosine, qui est responsable de l'acquisition de propriétés de malignité par le gène KRAS. Par conséquent, l'arginine est

incorporée à la place de la glycine normale dans les protéines KRAS en position de l'acide aminé 12⁵². Avec cette mutation, KRAS est activée en permanence, sans être déclenchée par le contrôle de l'EGFR, ce qui conduit à une activation persistante de la voie EGFR et donc la survie tumorale, la croissance, la prolifération des métastases, et l'angiogénèse.

Les mutations KRAS sont retrouvées en plus forte incidence non seulement chez les gros fumeurs, mais aussi chez les non fumeurs ou les fumeurs occasionnels. Donc, contrairement aux mutations de l'EGFR, qui se produisent plus fréquemment dans les tumeurs chez les non-fumeurs, le statut de la tumeur KRAS ne peut être prédit sur la base des antécédents de tabagisme seul.

De nombreuses études ont montré que les patients avec une mutation du gène KRAS ne répondent pas à l'EGFR TKI, l'Erlotinib et le Gefitinib⁵³⁵⁴⁵⁵. Actuellement, il ya des essais cliniques en cours visant à surmonter cette résistance.

5. EML4-ALK

Anaplastic lymphoma kinase (ALK), également connu comme récepteur tyrosine kinase ALK ou CD246, est une enzyme qui est codée par le gène ALK, dont les mutations ont été impliquées dans la pathogénèse du cancer du poumon. Cette mutation est provoquée par la fusion du gène EML4 avec la partie de signalisation du gène de l'ALK aboutissant à la formation de la protéine de fusion EML4-ALK, qui est impliquée en tant que facteur de l'oncogénèse.

Une inversion sur le bras court du chromosome 2 (Inv (2) (p21p23) qui relie les exons de 1 à 13 de l'EML4 aux exons de 20 à 29 de l'ALK conduit à la formation de cette fusion EML4-ALK oncogène. La protéine chimérique obtenue contient une extrémité N dérivée de l'EML4 et une extrémité C contenant le

domaine tyrosine kinase intracellulaire entier de l'ALK, la fusion de l'EML4 avec l'ALK conduit à une activation constitutive de la kinase ALK.

Les patients avec le gène de fusion EML4-ALK ont des caractéristiques cliniques similaires à celles des patients avec une mutation de l'EGFR, généralement d'anciens fumeurs (≤ 10 paquets-années et sevrage ≥ 1 an), l'apparition se fait un âge relativement plus jeune⁵⁶.

Bien que le gène de fusion EML4-ALK soit perçu principalement dans l'adénocarcinome, de nouvelles données suggèrent qu'il peut être présent dans n'importe quel type histologique des cancers bronchiques.

6. MET

Le gène MET est une proto-oncogène qui a été impliquée dans la pathogenèse du cancer du poumon et qui code pour une protéine connue sous le nom de récepteur du facteur de croissance des hépatocytes. MET est un récepteur tyrosine kinase du facteur de croissance des hépatocytes (HGF) et il est le seul récepteur de haute affinité connu. Des études suggèrent que la voie de signalisation entre le HGF et son récepteur joue un rôle important dans l'oncogenèse.

Le gène MET est situé sur le chromosome 7q21-q31, et a une longueur de 120 Kb avec 21 exons et 20 introns. Il fait partie d'une grande famille de récepteurs de facteurs de croissance dont l'architecture est identique. Il est constitué d'une chaîne alpha extracellulaire de 50 kD et d'une chaîne bêta de 140 kD transmembranaire, qui sont liées par des liaisons disulfure. Il contient les domaines suivants: une grande hélice à sept lames (domaine SEMMA), PSI (plexins, sémaphorines, intégrines), quatre répétitions IPT (immunoglobulines, plexins,

facteurs de transcription), TM (transmembranaires), JM (juxtamembranaire) et TK⁵⁷.

MET est sélectivement exprimé dans plusieurs tissus épithéliaux normaux. Des niveaux élevés d'ARN MET ont été trouvés dans le foie, le tube digestif, la thyroïde et les reins. La distribution tissulaire du récepteur MET / HGF indique qu'il est impliqué dans le contrôle de la croissance des cellules épithéliales et suggère que son expression accrue peut conférer un avantage de croissance des cellules néoplasiques⁵⁸.

L'activation de la signalisation MET / HGF conduit à la stimulation de la prolifération cellulaire, la promotion du mouvement cellulaire, l'angiogenèse, l'invasion de la matrice extracellulaire, l'oncogenèse et la régénération tissulaire.

7. B-RAF

BRAF est une sérine-thréonine kinase impliquée dans la prolifération cellulaire. La famille RAF compte trois membres: A-RAF, B-Raf et C-RAF. Raf est activée par Ras principalement, mais peut également être activée par des éléments indépendants de Ras, et par conséquent, les signaux se propagent à travers divers effecteurs qui interviennent dans la prolifération, l'angiogenèse, les métastases et la survie⁵⁹.

La structure de Raf se compose d'une extrémité N-terminale contenant le domaine de régulation, une boucle d'activation, et une extrémité C-terminale contenant le domaine kinase. Toutes les kinases Raf sont composés de trois régions conservées, CR1 (adjacente à l'extrémité N-terminale), CR2 et CR3 (adjacentes à l'extrémité C-terminale). Raf est activée par l'interaction de complexes Ras-GTP avec le domaine de liaison Ras (RBD) de Raf et le domaine de

CR1 adjacent, ce qui facilite le recrutement de Raf à la membrane cellulaire pour l'activation.

Alors que les mutations ARAF et CRAF sont rares, les mutations BRAF sont vus dans environ 8% de toutes les tumeurs malignes⁶⁰. La mutation de BRAF plus commune (> 90%) est une substitution d'une valine par une glutamine au résidu 600 (V600E).

V. Implications thérapeutiques de la mutation de l'EGFR

L'oncogénèse est contrôlée par de nombreux médiateurs, parmi lesquels les récepteurs et les protéines tyrosine kinase. L'EGFR en fait partie, et est parfois surexprimé par différents cancers, y compris les cancers du poumon, ce qui est apparemment associée à un mauvais pronostic, c'est pour cette raison que l'EGFR est considéré comme une cible moléculaire prometteuse dans le traitement du cancer, beaucoup d'études ont été réalisées dans ce domaine.

Deux approches pharmacologiques ont été utilisées, avec succès, pour inhiber les fonctions de l'EGFR dans le traitement du cancer: les anticorps monoclonaux neutralisants et les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

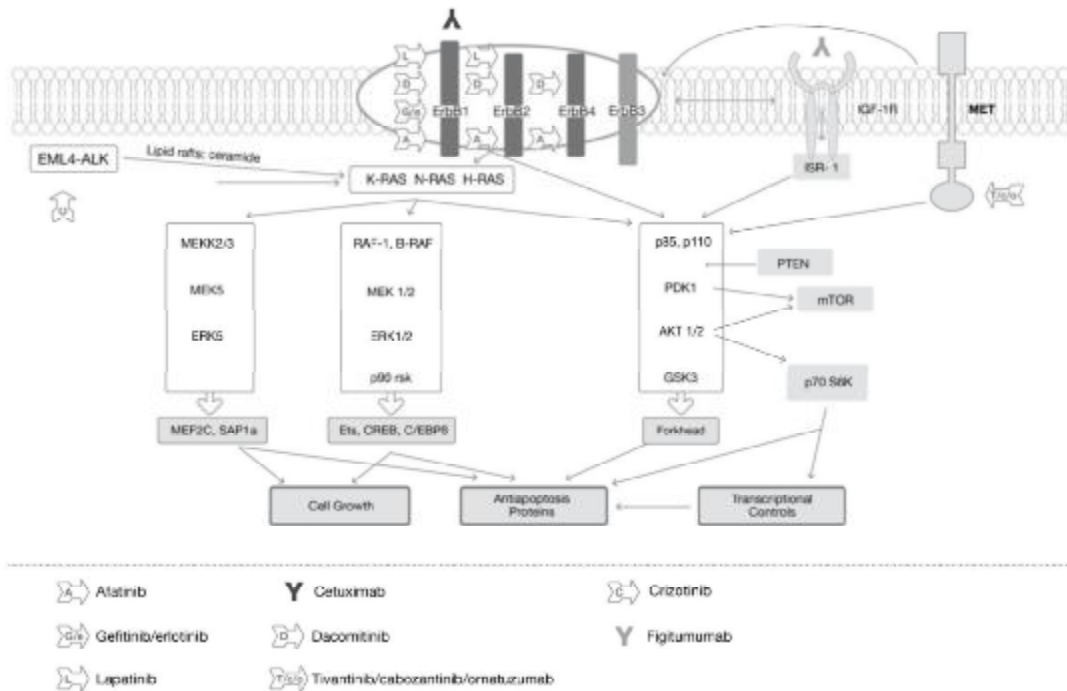


Figure 25: Niveau d'action des différentes molécules de thérapie ciblée

1. Inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI)

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase agissent selon un mode compétitif avec l'ATP pour bloquer la phosphorylation des sites tyrosine kinase intracellulaires. Leur spécificité est directement liée à leur affinité pour une protéine cible prédéfinie. C'est pourquoi la plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase sont capables de bloquer, à des degrés différents, plusieurs protéines cibles⁶¹.

1.1 Gefitinib

Gefitinib a un mécanisme d'action intracellulaire. Il entre en compétition avec l'ATP pour la liaison à l'EGFR, inhibant ainsi directement l'autophosphorylation de l'EGFR. Des études *in vitro* ont démontré que le Gefitinib réduit la prolifération cellulaire, augmente l'apoptose, et inhibe l'angiogenèse. Dans les études précliniques, le Gefitinib a montré une inhibition de la croissance

tumorale dans un large éventail de lignées de cellules tumorales. Ces résultats appuient le développement clinique de Gefitinib comme un agent anticancéreux.

Gefitinib a montré son efficacité autant que traitement de deuxième ou de troisième intention dans une étude randomisée de phase II (IDEAL I, IDEAL II)⁶²⁶³. Par contre, l'utilisation du Gefitinib en première intention était particulièrement décevante (INTACT I, INTACT II)⁶⁴⁶⁵.

L'étude ISEL est une étude de phase III randomisée contre placebo menée chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu une ligne de chimiothérapie. Cette étude s'est révélée négative, même sur l'analyse de la sous-population des patients porteurs d'un adénocarcinome comme type histologique⁶⁶.

Le sexe féminin, l'histologie du carcinome broncho-alvéolaire, l'origine asiatique et l'absence de tabagisme, sont des facteurs associés à une meilleure réponse au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 20 % des patients, sont une diarrhée et des réactions cutanées (incluant éruption cutanée, acné, sécheresse cutanée et prurit). Les effets indésirables se manifestent habituellement au cours du premier mois de traitement et sont généralement réversibles (ISEL, INTEREST et IPASS)⁶⁶⁶⁷⁶⁸.

Environ 8 % des patients ont développé un effet indésirable sévère. Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement suite à un effet indésirable.

1.2. Erlotinib

Il s'agit d'une quinazolinamine administrée par voie orale. L'Erlotinib est un puissant inhibiteur de l'EGFR tyrosine kinase, il entre en compétition avec l'ATP de manière similaire au Gefitinib.

Erlotinib est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine. Le bénéfice a été démontré dans les tumeurs avec mutations activatrices du gène de l'EGFR.

Les résultats des études de phase II utilisant l'Erlotinib en monothérapie en traitement de deuxième intention ont démontré des taux de réponses tumorales de 10,2 % à 25 %, avec stabilisation de la maladie pour 35,1 % à 38,8 % des cas et une survie médiane de 8,4 mois. Les résultats d'une étude de phase III, ont rapporté des données statistiquement significatives quant à la prolongation de la survie.

Comme pour le Gefitinib, l'Erlotinib a donné une meilleure réponse chez certains sous-groupes (femmes, adénocarcinome, asiatiques, non-fumeurs).

Les études TALENT⁶⁹ et TRIBUTE⁷⁰ ont combiné l'Erlotinib à la chimiothérapie en première intention de traitement chez des patients présentant un CPNPC avancé. Aucune différence significative entre les groupes Erlotinib et placebo n'a été démontré quant à la survie globale et à la survie sans progression.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées (75 %) et des diarrhées (54 %). La plupart ont été de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique (Essai clinique BR.21 : Erlotinib vs. Placebo en deuxième ligne de traitement)⁷¹.

1.3. Mécanismes de résistance

Malgré un taux de réponse clinique initial important, les patients atteints d'un adénocarcinome avec une mutation EGFR développent inévitablement une résistance aux drogues environ 1 an après le début du traitement⁷². Les études montrent plusieurs mécanismes moléculaires qui peuvent contribuer au

développement d'une résistance aux ITK, incluant les mutations acquises secondaires du gène de l'EGFR, l'activation d'autres voies de signalisation qui court-circuitent la voie EGFR, la surexpression de HGF, l'amplification de la protéine MET, les facteurs épigénétiques, l'activation constitutive de la voie EGFR, des altérations du stroma tumoral ou de la matrice extracellulaire, ou des mécanismes liés à l'hôte comme l'inactivation rapide des drogues.

- Résistance primaire :

Environ 10–25 % des tumeurs avec mutation de l'EGFR, ne répondent pas au traitement⁷³. Les insertions dans l'exon 20 du gène de l'EGFR sont l'une des principales causes de résistance primaire. Les autres altérations génétiques perturbant le signal de la voie EGFR, sont les mutations de KRAS, PIK3CA et BRAF et la perte d'expression de PTEN (10 %), par l'intermédiaire d'un mécanisme épigénétique.

- Résistance acquise :

Il existe 2 mécanismes principaux :

- Les mutations secondaires du gène de l'EGFR acquises au cours du traitement et qui modifient la séquence codante de la protéine (T790M) ;
- L'amplification de voies de signalisation d'autres oncogènes, comme RAS et MET.

Plusieurs rapports qui ont analysé les échantillons cliniques suggèrent que les principaux mécanismes moléculaires de la résistance acquise se produisent essentiellement d'une manière mutuellement exclusive, indiquant l'importance des analyses moléculaires, après qu'un patient acquiert une résistance au traitement de première ligne par EGFR-TKI⁷⁴.

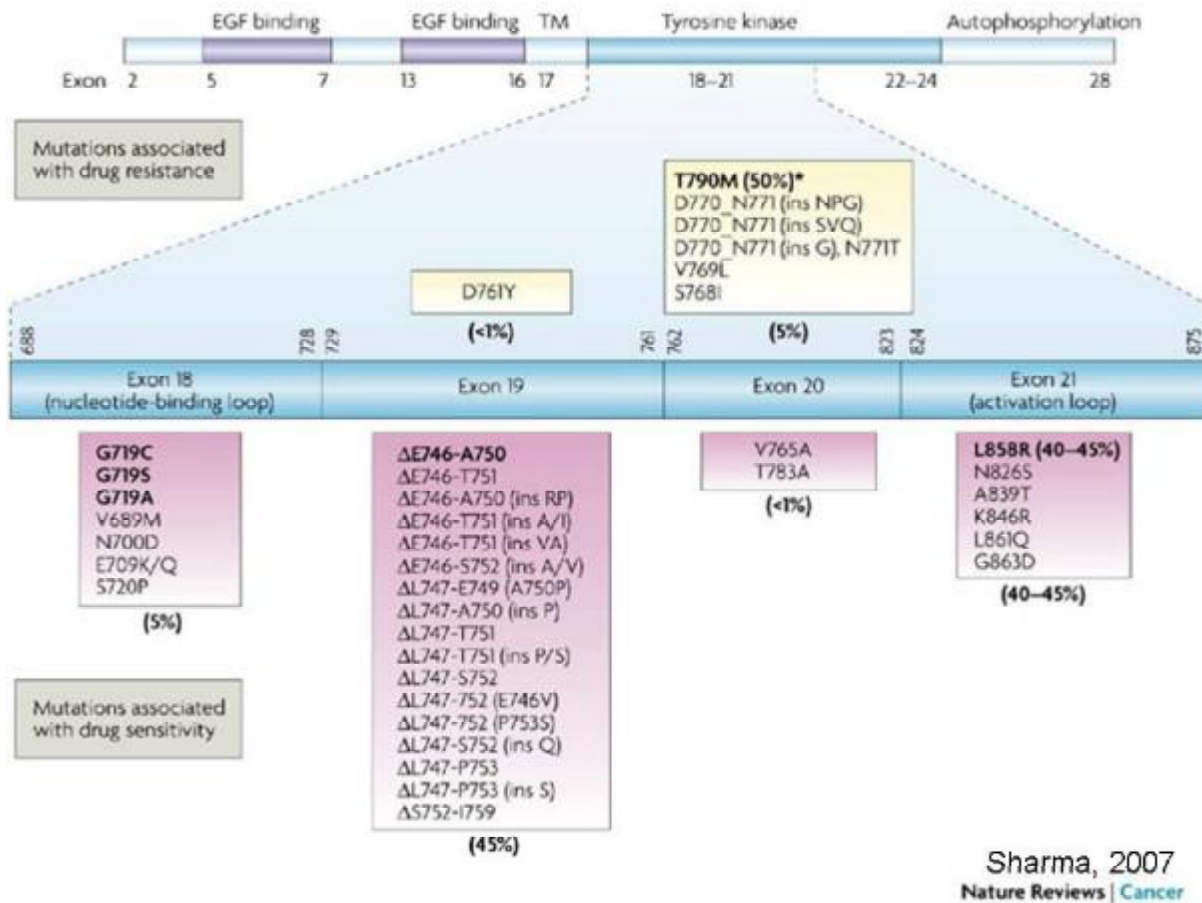


Figure 26: Schématisation des mutations associées à une résistance aux EGFR-TKI⁷⁵

1.4. Nouvelle génération

La deuxième génération d'inhibiteurs de l'EGFR, également appelés inhibiteurs de l'EGFR irréversibles ou covalents, sont des inhibiteurs pan-ErbB et leur activité, à la fois contre les mutations activatrices de l'EGFR et la mutation T790M, a été démontrée dans des modèles in vivo⁷⁶.

A. Afatinib

Afatinib est un inhibiteur biodisponible oralement de la famille ErbB qui bloque de façon irréversible la signalisation de l'EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) et

ErbB4⁷⁷, et bloque également la transphosphorylation de ErbB 3; et par la suite, tous les dimères ErbB de la famille concernés⁷⁸

In vitro et in vivo, Afatinib a montré sa supériorité aux inhibiteurs de la tyrosine kinase conventionnels, surtout quand il s'agissait de surmonter les mutations de l'EGFR induisant une résistance (en particulier la double mutation L858R/ T790M)).

B. Dacomitinib

Dacomitinib, lie de manière covalente le domaine de l'adénosine triphosphate de chacun des trois membres kinase actifs de la famille HER: EGFR / HER1, HER2 et HER4. Dans les expériences précliniques, in vivo et in vitro, Dacomitinib a montré une plus grande activité anti-tumorale dans le CBNPC résistant à Gefitinib⁷⁹.

1.5. Autres agents en développement

Plusieurs nouveaux agents qui ciblent la famille ErbB ainsi que leurs voies de signalisation sont en développement. Il s'agit notamment de AZD9291 et CO-1686, deux inhibiteurs sélectifs irréversibles de la tyrosine kinase qui ciblent à la fois les mutations activatrices de l'EGFR et les mutations induisant une résistance (T790M) aux inhibiteurs de la tyrosine kinase. D'autres nouveaux agents anti-EGFR sont en cours de développement et comprennent les inhibiteurs de la tyrosine kinase irréversibles, Pelitinib/ EKB-569 (EGFR, HER2 et ErbB4) et AV-412 / MP-412 (EGFR et HER2), et l'inhibiteur de la tyrosine kinase réversible BMS-599626 (EGFR / HER2)⁸⁰.

Neratinib, un inhibiteur irréversible de la famille HER, par contre, n'a pas réussi à produire une réponse chez les patients porteurs d'un CBNPC avancé avec une mutation T790M, et a été par conséquent abandonné⁸¹.

2. Les antiangiogéniques

L'angiogenèse, est un événement physiologique, mais qui est impliqué dans diverses conditions pathologiques y compris les cancers. Ainsi, la mise en place d'un traitement anti-angiogénique efficace a longterm été un objectif. Le développement de la bevacizumab, un anticorps monoclonal neutralisant contre le VEGF, comme le premier médicament anti-angiogénique, a validé le bénéfice clinique de l'inhibition de l'angiogenèse tumorale. Par la suite, divers médicaments ciblant le récepteur du VEGF (VEGFR) et les signaux médiés par sa liaison à son ligand ont été développés pour contrôler l'angiogenèse tumorale. La thérapie anti-angiogénique est maintenant considérée comme une étape importante dans le traitement du cancer au niveau clinique.

2.1. Bévacizumab :

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Il se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogenèse et de l'angiogenèse, 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.

Bevacizumab, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Des essais cliniques de phase II montrent les données prometteuses lors de la combinaison du bevacizumab avec d'autres traitements anticancéreux. Les effets indésirables du bevacizumab \geq grade 3 démontrés dans les essais

cliniques, seul ou en association avec d'autres anticancéreux, sont: perforation de l'intestin, diarrhée, fistule, céphalées, l'hypertension, encéphalopathie hypertensive, syndrome néphrotique, protéinurie, thrombose, et des saignements^{82,83,84,85}.

2.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase anti-VEGFR

A. Vandétanib

Vandétanib est une anilinoquinazoline orale, l'inhibiteur de VEGFR2, VEGFR3, RET kinase tyrosine, et du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)⁸⁶. Des études de Phase I de vandétanib administré chez des patients atteints de tumeurs solides avancées ont démontré que l'administration orale une fois par jour du vandétanib à moins de 300 mg / jour est bien tolérée, avec une demi-vie terminale d'environ 120 h⁸⁷. Le seuil de toxicité est de 600 mg par jour qui est généralement accompagné de diarrhée. D'autres événements indésirables trouvés étaient des éruptions cutanées, la diarrhée, les nausées, l'hypertension et asthénie. Les éruptions cutanées de Grade 3 et la diarrhée ont également été observés à la dose de 500 mg. Dans la phase I de l'étude japonaise, quatre réponses partielles ont été observées chez neuf patients avec un CPNPC réfractaire⁸⁸.

B. Nintedanib

Nintedanib (anciennement BIBF 1120) est un inhibiteur puissant de l'angiokinase, par voie orale, qui cible les voies pro-angiogéniques médiées par VEGFR1-3, les récepteurs du facteur de croissance de fibroblastes (FGFR) 1-3, et les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) α et β . Il inhibe également les récepteurs kinases de RET, FLT3, et la famille Src. Les études précliniques avec le nintedanib ont montré un blocage soutenu de VEGFR2 in vitro

(> 30 h), et un retard ou un arrêt de la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes de tumeurs humaines solides.⁸⁹

Dans des essais cliniques de phase 1/2, nintedanib a montré un profil de sécurité gérable et une activité antitumorale chez les patients atteints de tumeurs solides, y compris le CBNPC.⁹⁰⁹¹ Les interactions médicamenteuses limitées permettent la combinaison de nintedanib avec des chimiothérapies cytotoxiques, tels que le docétaxel ou pemetrexed.⁹²⁹³ La combinaison de nintedanib avec pemetrexed a été étudiée dans LUME-Lung 2, un essai de phase 3 dans le traitement de deuxième ligne de patients atteints de le CBNPC non épidermoïde qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de nintedanib et le docétaxel chez les patients atteints de CPNPC avancé après une chimiothérapie de première ligne.⁹⁴⁹⁵

Les effets secondaires les plus observés avec nintedanib étaient l'élévation réversible des enzymes hépatiques (10–28% des patients), les troubles gastro-intestinaux (jusqu'à 50%). Les effets secondaires observés avec nintedanib étaient plus prononcés avec la dose élevée de 250 mg, pour cette raison, les essais ultérieurs ont utilisé la dose cliniquement efficace de 200 mg.⁸⁹⁹⁰⁹¹⁹²

3. Anticorps anti-EGFR

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR se lient au domaine extracellulaire de l'EGFR dans son état inactif; ils se lient par compétition au récepteur par blocage de son site de liaison, et ainsi bloquent l'activation de l'EGFR tyrosine kinase induite par la liaison au ligand⁹⁶.

Les anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR sont à divers stades de développement clinique chez les patients atteints de cancer bronchique, en particulier en combinaison avec la chimiothérapie palliative.

Cetuximab

Cetuximab, est une immunoglobuline (Ig) G1 homologue chimérique murin humanisé de l'anticorps monoclonal murin M225. Il se lie à l'EGFR avec une affinité supérieure par rapport aux ligands naturels de TGF- α et EGF⁹⁷.

Cetuximab en combinaison avec la chimiothérapie a été étudié dans plusieurs phase II (LUCAS)⁹⁸ et deux essais de phase III (FLEX, BMS099)^{99 100} chez des patients atteints de CBNPC avancé, et a montré d'assez bons résultats en terme de taux de réponse et de survie sans aggravation.

Cetuximab est généralement bien toléré, les éruptions cutanées acnéiformes et la diarrhée sont les principaux effets secondaires, alors que les réactions d'hypersensibilité sont rares.

CHAPITRE III :

ETUDE PRATIQUE

I. Matériel et méthodes

1. Objectifs de l'étude :

Nous avons fixé comme objectif pour ce travail :

- Etudier le profil moléculaire de la mutation de l'EGFR chez les patients ayant un cancer bronchique métastatique
- Etudier la relation entre la mutation de l'EGFR et les caractéristiques cliniques, radiologiques, histologiques et immunohistochimiques des patients.
- Analyser la relation entre la mutation de l'EGFR et la réponse au traitement.
- Comparer nos résultats avec les résultats des études antérieures.

2. Matériel:

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant incluse 10 patients suivis pour un cancer bronchique métastatique au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de FES, et chez qui on a fait la recherche de la mutation du gène de l'EGFR.

Ce travail a consisté au recueil des données épidémiologiques, cliniques, et moléculaires des patients atteints de cancer bronchique métastatique, dont le diagnostic a été retenu sur les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques.

- Critères d'inclusion : Tous les patients suivis pour un cancer bronchique métastatique et qui ont bénéficié d'une recherche de la mutation du gène de l'EGFR.
- Critères d'exclusion : Dossier inexploitable.

3. Méthodes :

3.1. Recueil des données

Une base de données Excel a été constituée comportant :

A. Les données démographiques, cliniques et histologiques:

L'âge, le sexe, les antécédents de tabagisme, d'alcoolisme, de cannabisme, d'exposition professionnelle, le mode de présentation, le statut de performance, le type histologique, le degré de différenciation et les marqueurs immunohistochimiques notamment le Thyroid transcription factor-1 (TTF-1).

B. Les données radiologiques :

La classification TNM, l'atteinte métastatique pleurale, hépatique ou osseuse, le nombre de sites métastatiques

C. Recherche de la mutation de l'EGFR

La recherche et le type de la mutation.

D. Données concernant la méthode de traitement :

Bithérapies à base de sels de platine (Cisplatine- Etoposide, Cisplatine- Vinorelbine, Cisplatine - Gemcitabine, Carboplatine - Paclitaxel), monothérapie (Vinorelbine), nombre de cures reçues, l'association ou non au Bévacicumab, le traitement par biphosphonates.

E. Evaluation de la réponse au traitement :

La Stabilité, réponse partielle, complète ou progression de la maladie, la survie sans progression, la survie globale et la durée de suivi.

- La réponse au traitement a été évaluée selon les critères RECIST V1.1.
- La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants soit la date du décès pour les décédés) par rapport à la date du diagnostic.

3.2. Biologie moléculaire

L'étude moléculaire a été réalisée pour 9 cas au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès, et pour 1 cas au laboratoire Biomnis–Lyon.

A. **Extraction**

L'extraction de l'ADN et la recherche des mutations ont été faites sur des tissus somatiques qui comportent au moins 30% de cellules tumorales.

L'isolement et la purification de l'ADN ont été effectués en utilisant le *QIAamp® DNA FFPE Tissue Kit*. Ces échantillons d'ADN ont été par la suite évalués par un spectrophotomètre pour déterminer le taux d'ADN amplifiable.



Figure 27: Spectrophotomètre (laboratoire d'oncogénétique – CHU Hassan II Fes)

B. Technique

Les mutations ont été recherchées sur les exons : 18 ; 19 ; 20 ; 21 ; en utilisant *Therascreen EGFR PCR kit*.

La détection des mutations a été réalisée par PCR en temps réel. Deux techniques ont été utilisées : ARMS et Scorpions

L'amplification spécifique de l'allèle ou de la mutation par une Taq ADN polymérase est réalisée en utilisant ARMS (amplification Refractory Mutation System), la détection de cette amplification est réalisée ensuite par des molécules bifonctionnelles (Scorpions) contenant une amorce de PCR liée de manière covalente à une sonde permettant l'amplification du signal.



Figure 28: Thermocycleur en temps réel (Laboratoire d'oncogénétique – CHU Hassan II de Fès)

Le résultat de la PCR en temps réel est représenté graphiquement sous forme de courbes sigmoïdes.

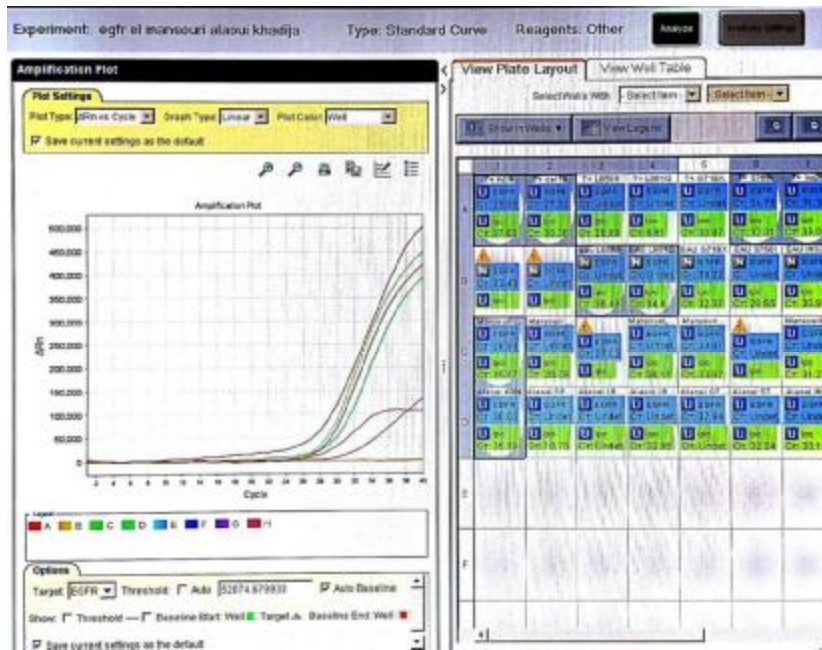


Figure 29: Courbe de PCR en temps réel (laboratoire d'oncogénétique CHU Hassan

II de Fès

Les mutations recherchées sont représentées sur le tableau A

Tableau A: Liste des mutations recherchées

Mutation	Exon	Base changée
T790M	20	2369C>T
L858R	21	2573T>G
L861Q	21	2582T>A
S768I	20	2303G>T
G719A	18	2156G>C
G719S	18	2155G>A
G719C	18	2155G>T
Insertions	20	2307_2308ins9 2319_2320insCAC 2310_2311insGGT
Délétions	19	2235_2249del15 2235_2252>AAT (complex) 2236_2253del18 2237_2251del15 2237_2254del18 2237_2255>T (complex) 2236_2250del15 2238_2255del18 2238_2248>GC (complex) 2238_2252>GCA (complex) 2239_2247del9 2239_2253del15 2239_2256del18 2239_2248TTAAGAGAAG>C (complex) 2239_2258>CA (complex) 2240_2251del12 2240_2257del18 2240_2254del15 2239_2251>C (complex)

3.3. Méthodes statistiques :

- ° Etude descriptive :

Avec calcul des fréquences, des moyennes et écart type.

- ° Etude analytique :

Tests non paramétriques, pour les variables à deux classes : test exact de Fisher, test de student pour la comparaison des moyennes.

La signification a été déterminée par une valeur $p < 0,05$.

L'objectif de ces tests est de vérifier l'existence d'une association entre La présence de la mutation et les paramètres cliniques (Age, sexe, Tabac, Indice de performance OMS), les paramètres radiologiques (Nombre de sites métastatiques), les paramètres histo-pronostiques (Degré de différenciation, TTF-1).

II. Résultats :

1. Etude descriptive :

1.1. Les données démographiques et cliniques

Un échantillon de 10 patients qui a inclue 04 femmes et 6 hommes suivis pour un cancer bronchique métastatique au service d'oncologie médicale au CHU Hassan II de Fès a été sélectionné.

L'âge moyen était de 56.6 ans \pm 10.21 (81-41), la 5ème décennie représente le plus fort contingent avec 07 cas.

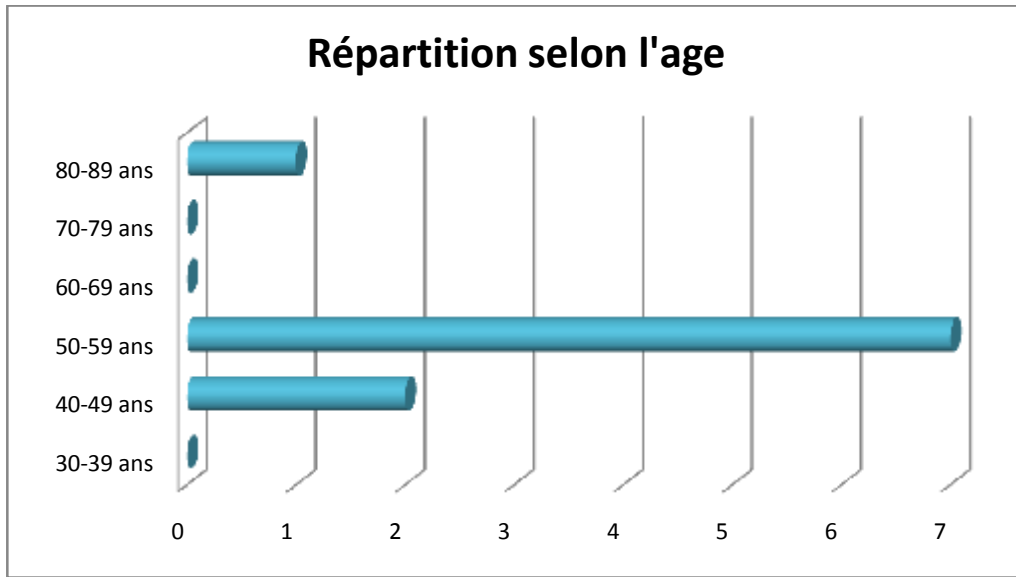


Figure 30: Répartition de l'échantillon selon l'âge

La moyenne d'âge chez les patients présentant une mutation de l'EGFR était de 52.33 ans [41–59].

Un total de 06 patients étaient tabagiques chroniques dont 05 étaient sevrés. La notion d'alcoolisme a été retrouvée chez 01 patient, sevré, aucun cas de cannabisme n'a été retrouvé.

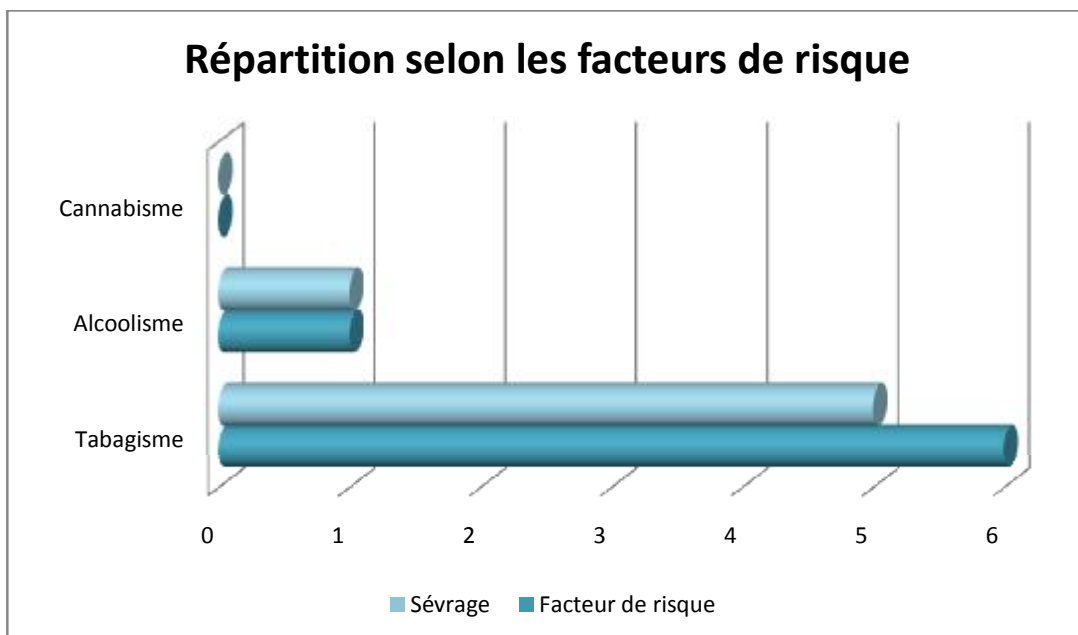


Figure 31: Répartition de l'échantillon selon les facteurs de risque

La notion d'exposition professionnelle n'a été retrouvée chez aucun cas.

Le mode de présentation le plus fréquent était la dyspnée (06 cas) suivie de l'hémoptysie (02 cas). La douleur thoracique n'a été rapportée chez aucun cas, 02 cas ont présenté des manifestations extrathoraciques (rhumatologiques ; nerveuses) en rapport avec des métastases.

La plupart des patients (8 patients) avaient un état général conservé ($PS \leq 1$).

1.2. Données histologiques

Tous les patients présentent un adénocarcinome comme type histologique, 02 cas avec une bonne différenciation, 03 cas moyennement différenciés et 05 cas peu différenciés.

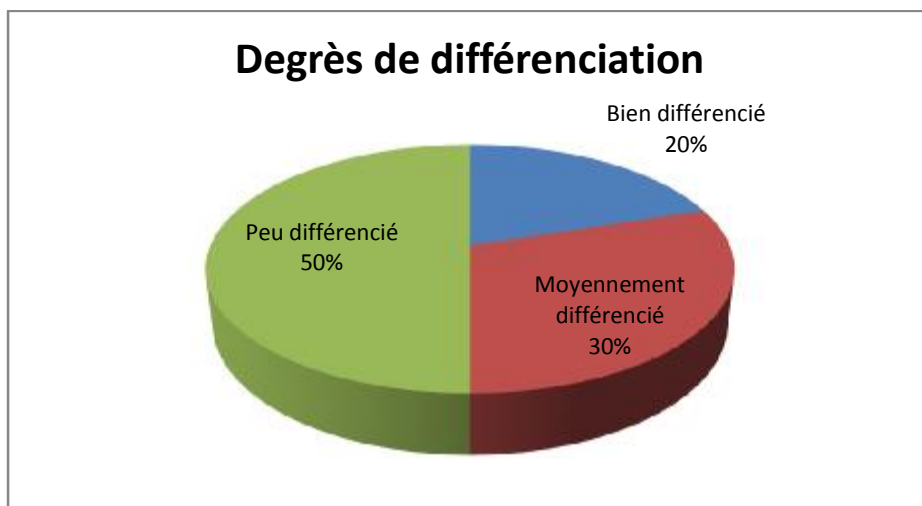


Figure 32: Répartition selon le degré de différenciation

Le Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) a été recherché chez 09 patients et a été positif chez 05 cas soit 55.5%.

1.3. Les données radiologiques :

Il a été constaté que, les tumeurs étaient localement avancées dans la majorité des cas (2 cas présentaient une tumeur T4 ; 4 cas une tumeur T3).

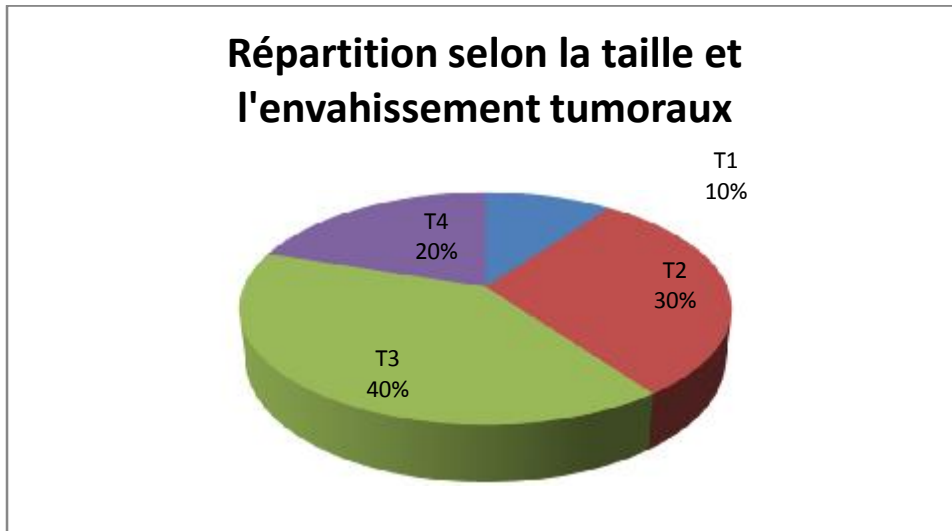


Figure 33: Répartition selon la taille et l'envahissement tumoraux

L'envahissement ganglionnaire N2 et N3 a été retrouvé chez la quasi-totalité des cas, à savoir, une somme de 9 cas.

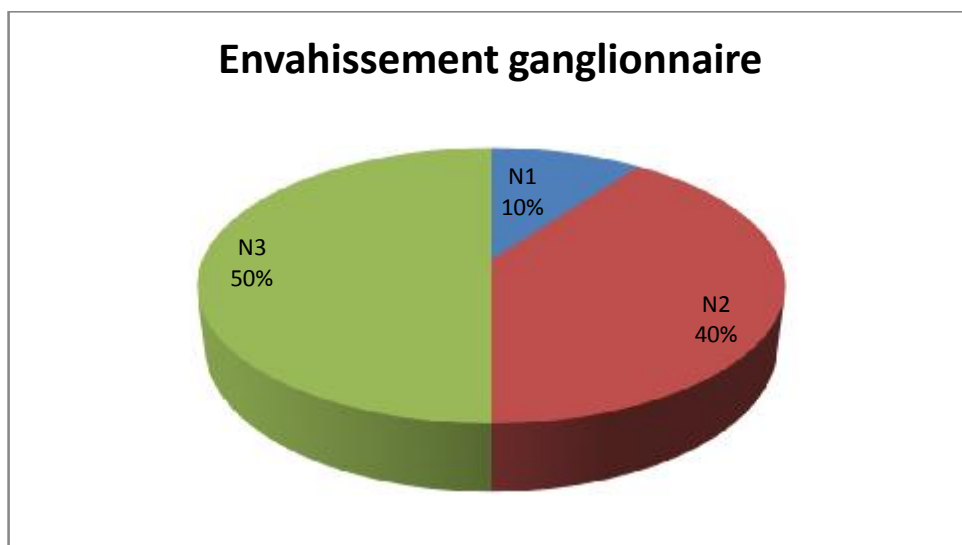


Figure 34: Répartition selon l'envahissement ganglionnaire

La plupart des patients (6 cas) présentaient plus d'un site métastatique lors du bilan d'extension. Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées étaient celles au niveau du poumon, suivies des métastases osseuses.

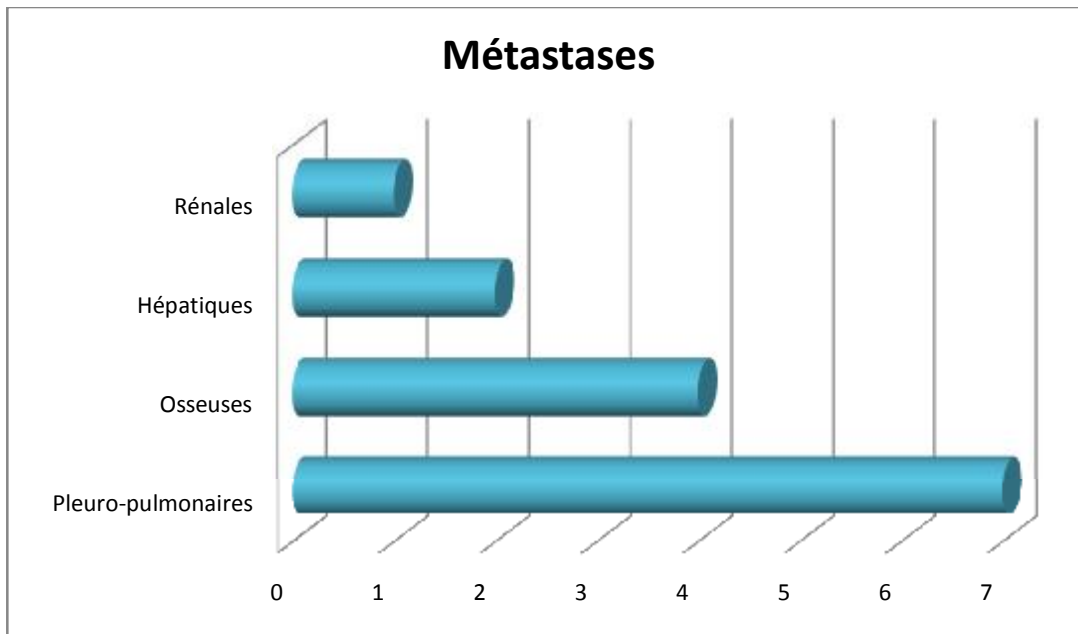


Figure 35: Répartition selon le site métastatique

1.4. Recherche de la mutation de l'EGFR par Q-PCR

La recherche de la mutation de l'EGFR a abouti aux résultats suivants : 03 patients sur 10 présentaient une mutation de l'EGFR soit 30%. Toutes étaient des femmes.

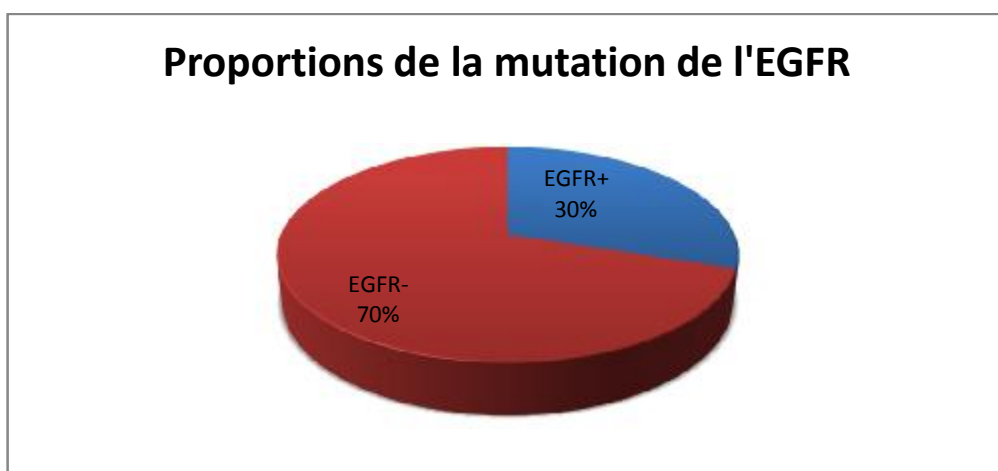


Figure 36: Proportion de la mutation de l'EGFR

Tableau B: Résultats de la recherche de mutations de l'EGFR selon le cas

Patients	Mutation de l'EGFR
Patient N° 01	Aucune
Patient N° 02	Délétion Exon 19
Patient N° 03	Aucune
Patient N° 04	Aucune
Patient N° 05	Aucune
Patient N° 06	L858 R (Exon 21)
Patient N° 07	Aucune
Patient N° 08	Aucune
Patient N° 09	Aucune
Patient N° 10	Délétion Exon 19

Parmi les 03 mutations retrouvées 02 (66.6%) étaient situées sur l'exon 19 et 01 (33.3%) était située sur l'exon 21.

1.5. Les différents traitements reçus et réponse au traitement :

Parmi ceux qui ont eu un traitement spécifique (N=9), 06 patients (66.6%) ont reçu une association *Carboplatine- Paclitaxel*, 02 patients (22.2%) ont reçu une association *Cisplatine-Vinorelbine*, 01 patiente (11.1%) a reçu un traitement par thérapie ciblée (Erlotinib) en première ligne.

Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie de première ligne reçus était de 2.9 [1 - 5].

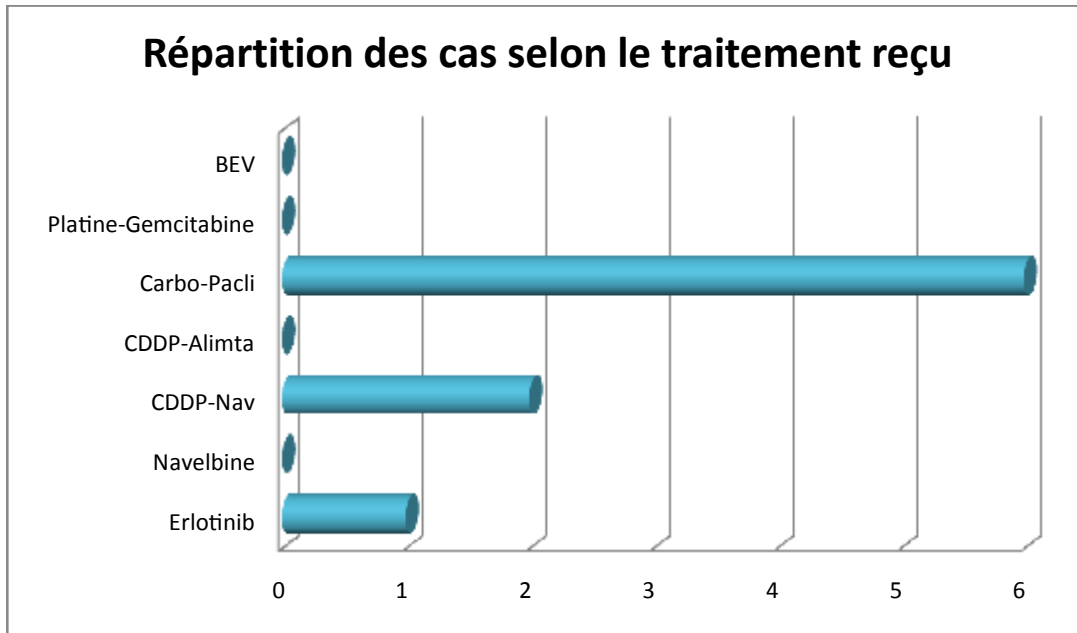


Figure 37: Répartition des cas selon le traitement reçu

Parmi les patients ayant une maladie évaluable (N = 5) on a noté après le traitement de première ligne : une réponse partielle chez 01 cas (20%), une stabilité chez 02 cas (40%), et une progression chez 02 cas (40%), 04 ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne 02 patients ont reçu *Docetaxel*, 02 patient *Pemetrexed* (*Alimta**), et 01 seul patient a reçu un traitement de maintenance (switch–maintenance) à base d'Erlotinib (*Tarceva**).

2. Etude analytique

2.1. Implication des facteurs sociodémographiques

Les caractéristiques démographiques des deux groupes sont représentées sur le Tableau C.

Le groupe de patients avec une mutation de l'EGFR était plus jeune que le groupe des patients sans mutation, mais cette différence n'était pas significative.

La mutation était significativement plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Le tabagisme également a été associé à un taux de mutations significativement plus élevé.

Tableau C: Les facteurs sociodémographiques de notre échantillon selon la présence de la mutation de l'EGFR

		Mutation EGFR +	Mutation EGFR -	Valeur P
Age	Moyenne	52.33 ± 9.86 ans	58.42 ± 10.53 ans	P= 0.428
Sexe	Hommes	0	6 (85.7%)	P= 0.033
	Femmes	3 (100%)	1 (14.2%)	
Tabac	Fumeur	0	6 (85.7%)	P= 0.033
	Non fumeur	3 (100%)	1 (14.2%)	

2.2. Implication des facteurs clinico-radiologiques

66.6% des patients qui présentent une mutation de l'EGFR avaient un état général conservé, par rapport à 85.7% chez les patients porteurs de l'allèle sauvage.

Le nombre de sites métastatiques était similaire entre les deux groupes (33.3% chez les patients qui portent une mutation de l'EGFR versus 44.8% chez les patients porteurs d'un allèle sauvage)

2.3. Implication du degré de différenciation de la tumeur

66.6% des patients porteurs d'une mutation de l'EGFR présentaient une tumeur moyennement à bien différenciée, contre 42.8% des patients porteurs d'un allèle sauvage, cette différence n'est pas significative.

2.4. Corrélation de la mutation avec l'expression de la protéine TTF1

L'expression de la protéine TTF1 était moins importante chez le groupe de patients présentant une mutation de l'EGFR (20% versus 50%), cette différence n'était pas significative.

CHAPITRE IV :

DISCUSSION

CHAPITRE IV : DISCUSSION

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquents au Maroc et dans le monde, et est la principale cause de mortalité par cancer¹⁰¹.

Le profil moléculaire de la population atteinte d'un cancer du poumon reste d'une grande importance pour élaborer des schémas thérapeutiques appropriés permettant un plan de traitement plus personnalisé.

Dans notre étude qui a inclus 10 patients, 03 patients présentaient une mutation du gène de l'EGFR (30%), un résultat notamment plus important que celui retrouvée dans une étude similaire menée entre 2010 et 2012 au Maroc avec un taux de mutation de 21%¹⁰². Des études antérieures ont démontré une divergence assez importante dans les taux de mutation de l'EGFR selon l'origine ethnique, en effet les populations asiatiques présentent les fréquences les plus élevées¹⁰³¹⁰⁴, tandis que les taux les moins élevés sont noté chez la population caucasienne¹⁰⁵¹⁰⁶, la fréquence de la mutation chez les patients de notre série, est plus élevée que chez les caucasiens mais reste inférieur à la fréquence retrouvée chez les Asiatiques.

La fréquence significativement élevée de mutations de l'EGFR chez les femmes atteintes de cancer bronchique (75%), rejoint les fréquences retrouvées dans les études antérieures qui ont également démontré un taux de mutation plus important chez les femmes ; notre taux étant plus rapproché des taux asiatiques (59%–84%)¹⁰³¹⁰⁴.

En plus de cet effet du sexe sur les taux de mutation EGFR, il semble y avoir une forte association entre le statut mutationnel de l'EGFR et la durée et le Nombre de la cigarette avec une incidence plus élevée chez les non-fumeurs (Pao et al, 2004; Shigematsu et al, 2005a; Pham et al, 2006; Huang et al, 2011)^{105,106},

,^{107,108,109,110} ce résultat a été également constaté dans notre étude ; le taux de mutation était significativement plus élevées chez les non-fumeurs (75%).

La médiane d'âge des patients porteurs de la mutation était de 52.33 ± 9.86 ; une valeur qui rappelle les valeurs retrouvées dans les études précédentes. Nous avons également démontré que chez les patients d'âge relativement avancé (≥ 55 ans) les taux de mutation EGFR étaient significativement plus élevés que chez les jeunes patients (66%).

Les raisons de ces effets du sexe et de l'âge sur les taux de mutation EGFR ne sont pas complètement élucidées. Les hormones sexuelles et les habitudes tabagiques différentes entre les hommes et les femmes pourraient contribuer à ces effets (Perkins et al, 2009; Sofuoglu et Mooney, 2009)¹¹¹¹¹².

Tableau D: Tableau récapitulatif des différents résultats selon les pays

Pays/Année	USA. 2012 ¹¹³	Hollande 2012 ¹⁰⁵	Espagne. 2009 ¹¹⁴	Japon. 2009 ¹⁰³	Maroc. 2012 ¹⁰²	Notre étude
Nombre de cas	1000	778	2105	308	137	10
Fréquence de la mutation EGFR (%)	17%	9%	17%	36%	21%	30%
Médiane d'âge	---	61.6 ans	---	---	---	52.3 ans

La détection d'une forte expression de TTF1 par immunohistochimie est un marqueur important de diagnostic pour identifier les adénocarcinomes bronchiques en histopathologie (Yatabe et al, 2002)¹¹⁵.

Comme les tumeurs TTF1-positifs sont plus fréquemment trouvés chez les femmes et chez les non-fumeurs et qu'elles sont associées à une survie plus

longue (Tanaka al, 2007; Sun et al, 2012)^{116,118}, il serait intéressant de savoir, s'il existe une corrélation entre le statut TTF1 et le statut mutationnel de l'EGFR.

Dans notre série nous n'avons pas trouvé une association significative entre l'expression de la protéine TTF1 et le statut mutationnel de l'EGFR, en effet seulement un seul cas parmi les 03 cas « EGFR-positifs » a présenté une forte expression de la protéine TTF1 soit 11%. Ce résultat est en contraste avec 2 études réalisées précédemment, la première publiée en 2013 dans le *British Journal of Cancer*¹¹⁷ qui a montré une association entre la présence de la mutation et l'expression de TTF1 dans 93,5% des cas, l'autre étude¹¹⁸, réalisée en 2012 qui a rapporté un taux de 92,7% d'association.

Aucune association significative entre le degré de différenciation et la présence de la mutation de l'EGFR n'a été notée, ces résultats sont concordants avec une autre étude réalisée en chine¹⁰⁴.

Tableau E: degrés de différenciation (comparaison des résultats de notre étude aux résultats de l'étude de B. Gao et al. 2014)

	B. Gao et al. 2014 ¹⁰⁴			Notre étude		
	EGFR +	EGFR -	p	EGFR +	EGFR -	P
Moyennement à bien différencié	42 (73,7%)	15 (26.3%)	0.06	2 (40%)	3 (60%)	0.58
Peu différencié	15 (51,7%)	14 (48,3%)		1 (20%)	4 (80%)	

La totalité des cas étudiés présentait un stade IV, ceci est dû au fait que le caractère métastatique était un critère d'inclusion dans ce travail.

Par ailleurs l'évaluation du nombre des sites métastatiques pour chaque cas, a trouvé des résultats similaires entre les deux groupes. Ce résultat correspond aux résultats trouvés dans les études précédentes¹¹⁹.

L'analyse des différents types de mutation de l'EGFR a démontré que toutes n'étaient pas forcément liées à une bonne réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase. Les deux mutations de l'EGFR les plus fréquemment retrouvées et qui constituent 85% à 90% des mutations de l'EGFR sont la délétion de l'exon 19 et la mutation L858R de l'exon 21.¹²⁰¹²¹ Les résultats retrouvés dans notre série, bien que notre étude fût limitée à trois cas qui présentaient une mutation de l'EGFR, ne sortaient pas de cette constatation. En effet 02 patients présentaient une délétion de l'exon 19 de l'EGFR soit un taux de 66.6% et un patient présentait une mutation L858R de l'exon 21 soit un taux de 33.3%. Une étude précédente¹⁰² a été réalisée sur un échantillon plus important de patients marocains a montré des résultats similaires : les mutations de l'EGFR ont été principalement détectée dans l'exon 19 (69%), suivie par l'exon 21 (21%) puis l'exon 20 (7%), les mutations dans l'exon 18 ont été rares (3%).

Tableau F: Fréquence de la délétion de l'exon 19 et de la mutation L858R selon l'ethnie

Etude	Huang et al. ¹¹⁰	Shigematsu et al. ¹²⁰	Castro et al. ¹⁰⁶	De Mello et al. ¹²²	Errihani et al. ¹⁰²	Notre étude
Ethnie	Asiatique	Américaine	caucasienne	caucasienne	Marocaine	Marocaine
Délétion de l'exon 19	35%	44%	39%	50%	69%	66.6%
Mutation L858R de l'exon 21	48%	41%	33%	45%	21%	33.3%

Nous constatons, selon ce tableau comparatif, que la population marocaine présente la fréquence la plus élevée de la délétion de l'exon 19. Une étude réalisée en 2009¹²³ a démontré que les patients qui avaient une délétion de l'exon 19 présentaient une réponse plus favorable aux inhibiteurs de la tyrosine kinase par rapport aux patients qui avaient une mutation L858R. Une autre étude

réalisée en 2006¹²⁴ a démontré que les patients porteurs d'une délétion de l'exon 19 avaient une survie significativement prolongée (38 mois) par rapport aux patients porteurs d'une mutation L858R (17 mois).

Il a été constaté que des mutations de l'EGFR sont associées à une bonne réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase chez les patients atteints de cancer bronchique métastatique, cela a été rapporté dans plusieurs études^{125,126,127,128}.

Tableau G: Réponse aux TKI en fonction de la mutation de l'EGFR

	Takano et al. ¹²⁸			Capuzzo et al. ¹²⁶			Huang et al. ¹²⁷		
	EGFR+	EGFR-	p	EGFR+	EGFR-	p	EGFR+	EGFR-	P
Réponse (%)	92%	3%	<0.0001	53%	5%	<0.01	87%	25%	0.041
Progression(%)	7%	88%		40%	68%		12%	75%	

Cependant, la réponse à la chimiothérapie conventionnelle ne diffère pas selon le génotype, ce résultat est en accord avec l'analyse moléculaire TRIBUTE, qui a montré que le génotype n'affecte le taux de réponse que lorsque le traitement inclus Erlotinib¹²⁹.

Dans notre série, il a été difficile d'étudier la réponse au traitement vu que 05 patients (soit 50% de notre échantillon) étaient perdus de vue avant que l'on puisse évaluer leur réponse. Néanmoins, nos résultats n'ont également montré aucune association entre le génotype et le taux de contrôle de la maladie.

L'Erlotinib n'a été administré comme traitement de première ligne que chez un seul cas, dont la réponse n'a malheureusement pas pu être évaluée.

Les patients présentant des mutations de l'EGFR avaient une survie significativement prolongée par rapport aux patients qui n'en portent pas, avec une survie moyenne plus importante. Ces résultats sont en accord avec des études antérieures, y compris l'étude TRIBUTE, qui ont montré que les patients porteurs d'une mutation avaient une survie prolongée indépendamment du type

de traitement (8 mois chez les patients porteurs de la mutation contre 5 mois chez les patients qui n'en portent pas, $p < 0,001$).¹²⁹¹³⁰

Par ailleurs, il a été établi que l'Erlotinib aboutit à un taux de réponse et à un taux de survie sans progression plus important par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en tant que traitement de première intention chez les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR.¹³¹¹³²¹³³

Cependant, notre étude comprend un nombre relativement faible de patients, et aucune signification statistique n'est atteinte. Une étude à grande échelle est nécessaire pour enquêter sur l'association de la mutation de l'EGFR avec la survie dans notre contexte.

CONCLUSION

En résumé, les résultats obtenus dans notre travail sont comparables aux résultats de l'étude marocaine réalisée précédemment, malgré l'existence de quelques discordances, qui peuvent être dues à la différence de la taille des deux échantillons. Nous constatons également que la population marocaine présente un taux de mutations de l'EGFR qui se situe entre celui des populations asiatiques et celui des populations caucasiennes.

La fréquence élevée des mutations situées sur l'exon 19 prévoit un taux de réponse important aux inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la population marocaine qui présente un cancer bronchique.

Néanmoins, l'analyse de tous les facteurs intervenants nécessite des études plus larges et un suivi plus prolongé afin d'établir un profil moléculaire pour la population marocaine.

RESUME

Introduction :

La détection des mutations du récepteur du facteur épidermique de croissance (EGFR) dans le cancer métastatique du poumon permet de prédire la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase. Le profil des mutations de l'EGFR dépend, entre autres, de l'origine ethnique, avec une proportion plus élevée dans les populations asiatiques. Au Maroc une seule étude rétrospective a été menée.

Méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective qui a inclue 10 patients suivis pour un cancer bronchique métastatique au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès, et chez qui on a fait la recherche de la mutation du gène de l'EGFR. Une étude descriptive de cet échantillon a été réalisée. Les résultats obtenus par la suite ont été comparé avec des études similaires.

Résultats :

Dix patients ont été inclus dans notre études, avec un sexe ratio de 2/3, la moyenne d'âge était de 56.6 ans \pm 10.21 [41–81], 60% de notre échantillon ont rapporté un antécédent de tabagisme, tous étaient des hommes.

La totalité des cas étudiés présentaient un adénocarcinome grade IV.

La fréquence de la mutation était de 30%, retrouvée exclusivement chez les femmes et chez les non fumeurs, 33.3% des mutations étaient situés sur l'exon 21 (mutation L858R), 66.6% des mutations étaient situées sur l'exon 19.

Neuf (90%) de notre échantillon ont reçus un traitement spécifique, dont un seul cas qui a reçu un traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase en première ligne, La réponse au traitement était similaire dans les 2 groupes.

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant la survie dans les 2 groupes

Conclusion

La mutation de l'EGFR paraît être plus fréquente chez les femmes et chez les non-fumeurs, les mutations situées sur l'exon 19 sont plus fréquentes que les mutations situées sur l'exon 21.

La population marocaine présente un taux de mutations de l'EGFR qui se situe entre celui des populations asiatiques et celui des populations caucasiennes.

SUMMARY

Introduction:

Detection of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in metastatic lung cancer predicts response to tyrosine kinase inhibitors. The profile of EGFR mutations is ethnicity-dependent, with a higher proportion in Asian populations. In Morocco a single retrospective study has been conducted.

Methods:

We conducted a retrospective study that included 10 patients treated for metastatic lung cancer at the medical oncology department of CHU Hassan II of Fez, these patients underwent a screening for EGFR mutations. A descriptive study of this sample was performed. The obtained results were compared with similar studies.

Results:

Ten patients were included in our study, with a sex ratio of 2/3, the mean age was 56.6 ± 10.21 years [41–81], 60% of our sample reported a history of smoking, all were men.

All the cases studied had a grade IV adenocarcinoma.

the frequency of the mutation was 30%, found exclusively in females and in non-smokers, 33.3% of the mutations were located in exon 21 (L858R mutation), 66.6% of the mutations were located in exon 19.

Nine (90%) patients in our sample received special treatment, including one case that received tyrosine kinase inhibitors for first-line treatment, Response to treatment was similar in both groups.

No statistically significant difference was found regarding survival in both groups.

Conclusion

The EGFR mutation seems to be more common among women and among non-smokers, mutations located in exon 19 are more common than mutations located in exon 21.

The Moroccan population has a rate of EGFR mutations that lies between that of Asians and that of Caucasians.

ملخص

مقدمة:

الكشف عن طفرات مستقبلات عامل نمو البشرة (RFGE) في سرطان الرئة المنتشر يعطي فكرة عن استجابة الورم لمثبطات التيروسين كيناز. بيانات طفرات مستقبلات عامل نمو البشرة RFGE يعتمد على العرق بين جملة عوامل أخرى، مع نسبة أعلى عند سكان آسيا. في المغرب أجريت دراسة استيعابية واحدة .

الأساليب:

أجرينا دراسة استيعابية شملت 10 مرضى حصلوا على علاجات من أجل سرطان الرئة المنتشر في قسم علم الأورام الطبية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، خضع هؤلاء المرضى للكشف عن الطفرات RFGE. تم تنفيذ دراسة وصفية للمجموعة. ثم تمت مقارنة النتائج المتحصل عليها مع دراسات مماثلة.

النتائج:

تضمنت دراستنا عشرة مرضى، عدد الرجال بالنسبة لعدد النساء 3/2، وكان متوسط العمر 56.6 ± 10.21 عاما [41-81]، 60% من هذه العينة لديها تاريخ تدخين، جميعهم كانوا رجالا. جميع الحالات التي تمت دراستها كانت مصابة بغدية من الدرجة الرابعة. كانت نسبة تردد الطفرة 30%، وجدت على وجه الحصر في الإناث وغير المدخنين، 33.3% من الطفرات تقع في اكسون 21 (طفرة R858L)، وتقع 66.6% من الطفرات في اكسون 19. تلقى تسعة (90%) من المرضى علاجا نوعيا، بما في ذلك حالة واحدة تلقت مثبطات التيروسين كيناز بالنسبة لعلاج الخط الأول، وكانت الاستجابة مماثلة في المجموعتين.

لم يوجد فرق ذو دلالة إحصائية فيما يتعلق بالبقاء على قيد الحياة في كلتا المجموعتين.

استنتاج:

طفرة مستقبلات عامل نمو البشرة RFGE تبدو أكثر شيوعا بين النساء وبين غير المدخنين، والطفرات الموجودة في اكسون 19 هي أكثر شيوعا من الطفرات الموجودة في اكسون 21. معدل طفرات مستقبلات عامل نمو البشرة RFGE سكان المغرب يقع بين المعدل الملاحظ لذا الأسيويين و المعدل الملاحظ لذا القوقازيين

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A: Liste des mutations recherchées

Tableau B: Résultats de la recherche de mutations de l'EGFR selon le cas

Tableau C: Les facteurs sociodémographiques de notre échantillon selon la présence de la mutation de l'EGFR

Tableau D: Tableau récapitulatif des différents résultats selon les pays

Tableau E: degrés de différenciation (comparaison des résultats de notre étude aux résultats de l'étude de B. Gao et al. 2014)

Tableau F: Fréquence de la délétion de l'exon 19 et de la mutation L858R selon l'ethnie

Tableau G: Réponse aux TKI en fonction de la mutation de l'EGFR

LISTE DES FIGURES

- Figure 1: Estimation des proportions d'incidences des cancers par site en 2012
- Figure 2: Estimation des proportions de la mortalité liée au cancer par site en 2012
- Figure 3: Nombre total estimé de nouveaux cas et de décès avec des proportions selon les grandes régions du monde, pour le cancer du poumon chez les deux sexes confondus, 2012
- Figure 4: Répartition des incidences du cancer du poumon selon le sexe, RCRC 2005-2007
- Figure 5: Distribution et incidence du cancer du poumon par tranches d'âge et par sexe (Rabat, 2006-2008)
- Figure 6: Histo-pathogénèse des carcinomes broncho-pulmonaires
- Figure 7: Carcinome périphérique. Ombilication de la plèvre viscérale (collection CHRU service d'anatomie pathologique B de Nantes).
- Figure 8: A gauche : Carcinome bronchiolo-alvéolaire non mucineux. (hématoxyline-éosine $\times 40$).
- Figure 9: Adénocarcinome commun. (cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa $\times 1000$).
- Figure 10: A: Carcinome à grandes cellules central (centre blanc nacré représente la nécrose. B : Grandes cellules tumorales avec un cytoplasme abondant avec de grands noyaux, une chromatine vésiculeuse et nucléoles proéminents. Aucune différenciation glandulaire ou épidermoïde.
- Figure 11: Carcinome épidermoïde (collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).
- Figure 12: A Gauche : Carcinome épidermoïde peu différencié. (hématoxyline-éosine $\times 25$).
- Figure 13: Carcinome épidermoïde bien différencié et kératinisant (cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, Papanicolaou $\times 1\ 000$).
- Figure 14: Carcinome à petites cellules. Sténose et infiltration de la bronche (collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).
- Figure 15: Carcinome à petites cellules. Les noyaux sont proches les uns des autres, le cytoplasme peu abondant (hématoxyline-éosine $\times 100$).
- Figure 16: Carcinome à petites cellules. (cytoponction transpariétale, étalement direct
- Figure 17: Carcinoïde central. (Collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).
- Figure 18: Carcinoïde. Prolifération de cellules régulières, en îlots séparés par un stroma collagène (hématoxyline-éosine $\times 25$).
- Figure 19: Carcinoïde. (Empreinte, May-Grünwald-Giemsa $\times 1\ 200$).
- Figure 20: Classification histologique OMS 2004 des cancers broncho-pulmonaires
- Figure 21: Altérations moléculaires communes dans les carcinomes broncho-pulmonaires
- Figure 22: Structure du récepteur de l'EGF34
- Figure 23: Voies de signalisation du récepteur de l'EGFR
- Figure 24: Le processus multi étape de l'angiogénèse
- Figure 25: Niveau d'action des différentes molécules de thérapie ciblée
- Figure 26: Schématisation des mutations associées à une résistance aux EGFR-TKI
- Figure 27: Spectrophotomètre (laboratoire d'oncogénétique - CHU Hassan II Fes)
- Figure 28: Thermocycleur en temps réel (Laboratoire d'oncogénétique - CHU Hassan II de Fès)

Figure 29: Courbe de PCR en temps réel (laboratoire d'oncogénétique CHU Hassan II de Fès

Figure 30: Répartition de l'échantillon selon l'âge

Figure 31: Répartition de l'échantillon selon les facteurs de risque

Figure 32: Répartition selon le degré de différenciation

Figure 33: Répartition selon la taille et l'envahissement tumoraux

Figure 34: Répartition selon l'envahissement ganglionnaire

Figure 35: Répartition selon le site métastatique

Figure 36: Proportion de la mutation de l'EGFR

Figure 37: Répartition des cas selon le traitement reçu

REFERENCES

- 1 C.J. LANGER, B. BESSE, A. GUALBERTO, E. BRAMBILLA, J.C. SORIA, THE EVOLVING ROLE OF HISTOLOGY IN THE MANAGEMENT OF ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER, J. CLIN.ONCOL.: OFF. J. AM. SOC. CLIN. ONCOL. 28 (2010) 5311-5320.
- 2 PAEZ JG, JÄNNE PA, LEE JC, TRACY S, GREULICH H, GABRIEL S, ET AL. EGFR MUTATIONS IN LUNG CANCER: CORRELATION WITH CLINICAL RESPONSE TO GEFITINIB THERAPY. SCIENCE 2004;304(5676):1497—500.
- 3 WORLD CANCER REPORT 2014, EDITED BY BERNARD W. STEWART AND CHRISTOPHER P. WILD
LYON, 2014
- 4 PLAN NATIONAL DE PREVENTION ET DE CONTROLE DU CANCER 2010-2019 AXES STRATEGIQUE ET MESURES, CANCER DU POUMON
- 5 REGISTRE DU CANCER DE LA REGION DU GRAND CASABLANCA (RCRC) 2005-2007
- 6 FIRST DATA ON DIRECT COSTS OF LUNG CANCER MANAGEMENT IN MOROCCO, N TACHFOUTI¹, 2, Y BELKACEMI³, C RAHERISON^{2, 4}, R BEKKALI⁵, A BENIDER⁶, C NEJJARI¹
- 7 GLOBOCAN 2012 : ESTIMATED CANCER INCIDENCE, MORTALITY AND PREVALENCE WORLDWIDE IN 2012, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER , WHO
- 8 CANCER ET ENVIRONNEMENT EDITION 2008. EXPERTISE COLLECTIVE
- 9 SING A, FREUDENBERG N, KORTSIK C, WERTZEL H, KLOSA B, HASSE J. COMPARISON OF THE SENSITIVITY OF SPUTUM AND BRUSH CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF LUNG CARCINOMA. ACTA CYTOL 1997 ; 41 : 399-408
- 10 BARBAZZA R, TONIOLO L, PINARELLO A, SCAPINELLO A, FALCONIERI C, DI BONITO L. ACCURACY OF BRONCHIAL ASPIRATION CYTOLOGY IN TYPING OPERABLE (STAGE I-II) PULMONARY CARCINOMAS. DIAGN CYTOPATHOL 1992 ; 8 : 3-7

-
- 11 O GROUSSARD, G DASTE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES, EMC.
 - 12 MILLER RR, MÜLLER NL. NEUROENDOCRINE CELL HYPERPLASIA AND OBLITERATIVE BRONCHIOLITIS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL CARCINOID TUMORS. AM J SURG PATHOL 1995 ; 19 : 653–658
 - 13 COLBY TV, KOSS M, TRAVIS WD (1995). TUMORS OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT. 3RD ED. ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY: WASHINGTON, DC.
 - 14 TERASKI H, NIKI T, MATSUNO Y, YAMADA T, MAESHIMA A, ASAMURA H, HAYABUCHI N, HIROHASHI S (2003). LUNG ADENOCARCINOMA WITH MIXED BRONCHIOLO–ALVEOLAR AND INVASIVE COMPONENTS: CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES, SUBCLASSIFICATION BY EXTENT OF INVASIVE FOCI, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERIZATION. AM J SURG PATHOL 27: 937–951.
 - 15 TUMOURS OF THE LUNG, PLEURA, THYMUS AND HEART EDITED BY WILLIAM D. TRAVIS, ELIZABETH BRAMBILLA, H. KONRAD MÜLLER–HERMELINK AND CURTIS C. HARRIS, CHAP 1 TUMORS OF THE LUNG.
 - 16 CURRAN WJJR (2001). THERAPY OF LIMITED STAGE SMALL CELL LUNG CANCER. CANCER TREAT RES 105: 229–252.
 - 17 GUINEE DGJR, FISHBACK NF, KOSS MN, ABBONDANZO SL, TRAVIS WD (1994). THE SPECTRUM OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING OF SMALL–CELL LUNG CARCINOMA IN SPECIMENS FROM TRANSBRONCHIAL AND OPEN–LUNG BIOPSIES. AM J CLIN PATHOL 102: 406–414.
 - 18 KAUFMANN O, DIETEL M (2000). EXPRESSION OF THYROID TRANSCRIPTION FACTOR–1 IN PULMONARY AND EXTRAPULMONARY SMALL CELL CARCINOMAS AND OTHER NEUROENDOCRINE CARCINOMAS OF VARIOUS PRIMARY SITES. HISTOPATHOLOGY 36: 415–420.

-
- 19 TRAVIS WD, RUSH W, FLIEDER DB, FALK R, FLEMING MV, GAL AA, KOSS MN (1998). SURVIVAL ANALYSIS OF 200 PULMONARY NEUROENDOCRINE TUMORS WITH CLARIFICATION OF CRITERIA FOR ATYPICAL CARCINOID AND ITS SEPARATION FROM TYPICAL CARCINOID. AM J SURG PATHOL 22: 934–944.
 - 20 COSTES V, MARTY-ANE C, PICOT MC, SERRE I, PUJOL JL, MARY H, BALDET P (1995). TYPICAL AND ATYPICAL BRONCHOPULMONARY CARCINOID TUMORS: A CLINICOPATHOLOGIC AND KI-67-LABELING STUDY. HUM PATHOL 26: 740– 745.
 - 21 TRAVIS W, BRAMBILLA E, MULLER-HERMELINK HK, ET AL. WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF TUMOURS. PATHOLOGY AND GENETICS OF TUMOURS OF THE LUNG, PLEURA, THYMUS AND HEART. LYON:IARC PRESS;2004.
 - 22 CHRISTINE KHOO, TONI-MAREE ROGERS, ANDREW FELLOWES, ANTHONY BELL, STEPHEN FOX, MOLECULAR METHODS FOR SOMATIC MUTATION TESTING IN LUNG ADENOCARCINOMA: EGFR AND BEYOND VOL 4, No 2 (APRIL 2015)
 - 23 PIRKER R , PEREIRA JR , VON PAWEL J , ET AL . EGFR EXPRESSION AS A PREDICTOR OF SURVIVAL FOR FIRST-LINE CHEMOTHERAPY PLUS CETUXIMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: ANALYSIS OF DATA FROM THE PHASE 3 FLEX STUDY . LANCET ONCOL . 2012 ; 13 (1): 33 – 42 .
 - 24 YU J , KANE S , WU J , ET AL . MUTATION-SPECIFIC ANTIBODIES FOR THE DETECTION OF EGFR MUTATIONS IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER . CLIN CANCER RES . 2009 ; 15 (9): 3023 – 3028 .
 - 25 NAKAMURA H , MOCHIZUKI A , SHINMYO T , ET AL . IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF MUTATED EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS IN PULMONARY ADENOCARCINOMA . ANTICANCER RES . 2010 ; 30 (12): 5233 – 5237 .
 - 26 HOFMAN P , ILIE M, HOFMAN V , ET AL. IMMUNOHISTOCHEMISTRY TO IDENTIFY EGFR MUTATIONS OR ALK REARRANGEMENTS IN PATIENTS WITH LUNG ADENOCARCINOMA . ANN ONCOL . 2012; 23(7): 1738– 1743.

-
- 27 KOZU Y , TSUTA K, KOHNO T , ET AL. THE USEFULNESS OF MUTATION-SPECIFIC ANTIBODIES IN DETECTING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATIONS AND IN PREDICTING RESPONSE TO TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY IN LUNG ADENOCARCINOMA . LUNG CANCER . 2011 ; 73 (1): 45 – 50 .
- 28 KATO Y , PELED N , WYNES MW , ET AL . NOVEL EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATION-SPECIFIC ANTIBODIES FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER: IMMUNOHISTOCHEMISTRY AS A POSSIBLE SCREENING METHOD FOR EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATIONS . J THORAC ONCOL . 2010 ; 5 (10): 1551 – 1558 .
- 29 BREVET M, ARCILA M, LADANYI M. ASSESSMENT OF EGFR MUTATION STATUS IN LUNG ADENOCARCINOMA BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY USING ANTIBODIES SPECIFIC TO THE TWO MAJOR FORMS OF MUTANT EGFR . J MOL DIAGN . 2010 ; 12 (2): 169 – 176 .
- 30 NAKAMURA H , KAWASAKI N , TAGUCHI M , KABASAWA K . SURVIVAL IMPACT OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR OVEREXPRESSION IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A META-ANALYSIS . THORAX . 2006 ; 61 (2): 140 – 145 .
- 31 KLAMPFL T, GISSLINGER H, HARUTYUNYAN AS, NIVARTHI H, RUMI E, MILOSEVIC JD, ET AL. SOMATIC MUTATIONS OF CALRETICULIN IN MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS. N ENGL J MED 2013;369:2379–90.
- 32 EMERGING CANCER THERAPEUTICS JAME ABRAHAM, MD, FACP EDITOR-IN-CHIEF BONNIE WELLS WILSON DISTINGUISHED PROFESSOR AND EMINENT SCHOLAR CHIEF, SECTION OF HEMATOLOGY-ONCOLOGY MEDICAL DIRECTOR, MARY BABB RANDOLPH CANCER CENTER WEST VIRGINIA UNIVERSITY MORGANTOWN, WEST VIRGINIA, EGFR
- 33 CARLSON, J.J., ET AL., EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR GENOMIC VARIATION IN NSCLC PATIENTS RECEIVING TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW AND METAANALYSIS. J CANCER RES CLIN ONCOL, 2009. 135(11): p. 1483–93.
- 34 NATURE PUBLISHING GROUP KURIYAN, J., & EISENBERG, D. THE ORIGIN OF PROTEIN INTERACTIONS AND ALLOSTERY IN COLOCALIZATION. NATURE 450, 983–990 (2007).

-
- 35 JORISSEN, R.N., ET AL., EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR: MECHANISMS OF ACTIVATION AND SIGNALLING. *EXP CELL RES*, 2003. 284(1): p. 31–53.
- 36 ONO, M. AND M. KUWANO, MOLECULAR MECHANISMS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) ACTIVATION AND RESPONSE TO GEFITINIB AND OTHER EGFR-TARGETING DRUGS. *CLIN CANCER RES*, 2006. 12(24): p. 7242–51.
- 37 ZHANG, X., ET AL., AN ALLOSTERIC MECHANISM FOR ACTIVATION OF THE KINASE DOMAIN OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR. *CELL*, 2006. 125(6): p. 1137–49.
- 38 [HTTP://WWW.SINO BIOLOGICAL.COM/EGFR-SIGNALING-PATHWAY-A-1567.HTML](http://www.sinobiological.com/EGFR-SIGNALING-PATHWAY-A-1567.HTML)
- 39 MARIE-PIERRE WISSLER BILAN DE L'ANALYSE DU STATUT MUTATIONNEL EGFR DE 1000 PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOMES PULMONAIRES PRIS EN CHARGE PAR LA PLATEFORME D'ONCOLOGIE MOLECULAIRE DU CHU-CAV DE NANCY
- 40 BRONTE, G., ET AL., DRIVER MUTATIONS AND DIFFERENTIAL SENSITIVITY TO TARGETED THERAPIES: A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF LUNG ADENOCARCINOMA. *CANCER TREAT REV*, 2010. 36 SUPPL 3: p. S21–9.
- 41 MITSUDOMI, T. AND Y. YATABE, EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR IN RELATION TO TUMOR DEVELOPMENT: EGFR GENE AND CANCER. *FEBS J*, 2009. 277(2): p. 301–8.
- 42 AF GAZDAR ACTIVATING AND RESISTANCE MUTATIONS OF EGFR IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: ROLE IN CLINICAL RESPONSE TO EGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS *ONCOGENE*. 2009 AUG; 28(SUPPL 1): S24–S31.
- 43 FOLKMAN J: TUMOR ANGIOGENESIS: THERAPEUTIC IMPLICATIONS. *N ENGL J MED* 285:1182–1186, 1971
- 44 FOLKMAN J: WHAT IS THE EVIDENCE THAT TUMORS ARE ANGIOGENESIS DEPENDENT? *J NATL CANCER INST* 82:4–6, 1990
- 45 CARMELIET P, JAIN RK: ANGIOGENESIS IN CANCER AND OTHER DISEASES. *NATURE* 407:249–257, 2000

-
- 46 HERBST RS, FIDLER IJ: ANGIOGENESIS AND LUNG CANCER: POTENTIAL FOR THERAPY. CLIN CANCER RES 6:4604–4606, 2000
- 47 FONG KM, SEKIDO Y, GAZDAR AF, MINNA JD. LUNG CANCER – 9. MOLECULAR BIOLOGY OF LUNG CANCER: CLINICAL IMPLICATIONS. THORAX 2003; 58: 892–900.
- 48 FORGACS E, ZOCHBAUER–MULLER S, OLAH E, MINNA JD. MOLECULAR GENETIC ABNORMALITIES IN THE PATHOGENESIS OF HUMAN LUNG CANCER. PATHOL ONCOL RES 2001; 7(1): 6–13.
- 49 FONTANINI G, VIGNATI S, BOLDRINI L, CHINE S, SILVESTRI V, LUCCHI M, ET AL. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IS ASSOCIATED WITH NEOVASCULARIZATION AND INFLUENCES PROGRESSION OF NON–SMALL CELL LUNG CARCINOMA. CLIN CANCER RES. 1997;3(6):861–5.
- 50 SAITO DM, FRANCO MR, PARRA ER, AB’SABER AM, FARHAT C, EHER E, ET AL. CELL CYCLE REGULATOR IN PRIMARY LUNG ADENOCARCINOMA AND ITS HAEMATOGENOUS METASTASES. HISTOPATHOLOGY. 2007;50(4):525–7.
- 51 RIELY GJ, MARKS J, PAO W. KRAS MUTATIONS IN NON–SMALL CELL LUNG CANCER. PROC AM THORAC SOC. 2009;6(2):201–205.
- 52 SANTOS E, ET AL. MALIGNANT ACTIVATION OF A KRAS ONCOGENE IN LUNG CARCINOMA BUT NOT IN NORMAL TISSUE OF THE SAME PATIENT. SCIENCE. 1984;223 (4637):661–664.
- 53 MASSARELLI E, ET AL. KRAS MUTATION IS AN IMPORTANT PREDICTOR OF RESISTANCE TO THE THERAPY WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS IN NON–SMALL–CELL LUNG CANCER. CLIN CANCER RES. 2007;13(10):2890–2896
- 54 PAO W, ET AL. KRAS MUTATIONS AND PRIMARY RESISTANCE OF LUNG ADENOCARCINOMAS TO GEFITINIB OR ERLOTINIB. PLOS MED. 2005;2(1):E17.

-
- 55 EBERHARD DA, ET AL. MUTATIONS IN THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR AND IN KRAS ARE PREDICTIVE AND PROGNOSTIC INDICATORS IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER TREATED WITH CHEMOTHERAPY ALONE AND IN COMBINATION WITH ERLOTINIB. *J CLIN ONCOL*. 2005;23(25):5900–5909.
- 56 EMERGING CANCER THERAPEUTICS JAME ABRAHAM, MD, FACP EDITOR-IN-CHIEF BONNIE WELLS WILSON DISTINGUISHED PROFESSOR AND EMINENT SCHOLAR CHIEF, SECTION OF HEMATOLOGY-ONCOLOGY MEDICAL DIRECTOR, MARY BABB RANDOLPH CANCER CENTER WEST VIRGINIA UNIVERSITY MORGANTOWN, WEST VIRGINIA, EML4-ALK
- 57 CIPRIANI NA, ET AL. MET AS A TARGET FOR TREATMENT OF CHEST TUMORS. *LUNG CANCER*. 2009;63(2): 169–179.
- 58 DI RENZO MF, ET AL. EXPRESSION OF THE MET/HGF RECEPTOR IN NORMAL AND NEOPLASTIC HUMAN TISSUES. *ONCOGENE*. 1991;6(11):1997–2003.
- 59 BEERAM M, PATNAIK A, ROWINSKY EK. RAF: A STRATEGIC TARGET FOR THERAPEUTIC DEVELOPMENT AGAINST CANCER. *J CLIN ONCOL*. 2005;23(27):6771–6790.
- 60 JI H, ET AL. MUTATIONS IN BRAF AND KRAS CONVERGE ON ACTIVATION OF THE MITOGEN ACTIVATED PROTEIN KINASE PATHWAY IN LUNG CANCER MOUSE MODELS. *CANCER RES*. 2007;67(10):4933–4939.
- 61 ARDIZZONI A, TISEO M. COMBINATION OF TARGET AGENTS: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES. *J THORACIC ONCOL* 2007;2:4–6.
- 62 KRIS MG, NATALE RB, HERBST RS, LYNCH TJ, JR., PRAGER D, BELANI CP, SCHILLER JH, KELLY K, SPIRIDONIDIS H, SANDLER A, ALBAIN KS, CELLA D, WOLF MK, AVERBUCH SD, OCHS JJ, KAY AC. EFFICACY OF GEFITINIB, AN INHIBITOR OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE, IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A RANDOMIZED TRIAL. *JAMA* 2003;290(16):2149–2158.

-
- 63 FUKUOKA M, YANO S, GIACCONE G, TAMURA T, NAKAGAWA K, DOUILLARD JY, NISHIWAKI Y, VANSTEENKISTE J, KUDOH S, RISCHIN D, EEK R, HORAI T, NODA K, TAKATA I, SMIT E, AVERBUCH S, MACLEOD A, FEYEREISLOVA A, DONG RP, BASELGA J. MULTI-INSTITUTIONAL RANDOMIZED PHASE II TRIAL OF GEFITINIB FOR PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (THE IDEAL 1 TRIAL) [CORRECTED]. J CLIN ONCOL 2003;21(12):2237-2246.
- 64 HERBST RS, GIACCONE G, SCHILLER JH, NATALE RB, MILLER V, MANEGOLD C, SCAGLIOTTI G, ROSELL R, OLIFF I, REEVES JA, WOLF MK, KREBS AD, AVERBUCH SD, OCHS JS, GROUS J, FANDI A, JOHNSON DH. GEFITINIB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: A PHASE III TRIAL--INTACT 2. J CLIN ONCOL 2004;22(5):785-794
- 65 GIACCONE G, HERBST RS, MANEGOLD C, SCAGLIOTTI G, ROSELL R, MILLER V, NATALE RB, SCHILLER JH, VON PAWEL J, PLUZANSKA A, GATZEMEIER U, GROUS J, OCHS JS, AVERBUCH SD, WOLF MK, RENNIE P, FANDI A, JOHNSON DH. GEFITINIB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE AND CISPLATIN IN ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: A PHASE III TRIAL--INTACT 1. J CLIN ONCOL 2004;22(5):777-784.
- 66 THATCHER N, CHANG A, PARIKH P, RODRIGUES PEREIRA J, CIULEANU T, VON PAWEL J, THONGPRASERT S, TAN EH, PEMBERTON K, ARCHER V, CARROLL K. GEFITINIB PLUS BEST SUPPORTIVE CARE IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH REFRACTORY ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: RESULTS FROM A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY (IRESSA SURVIVAL EVALUATION IN LUNG CANCER). LANCET 2005;366(9496):1527-1537.

-
- 67 KIM ES, HIRSH V, MOK T, SOCINSKI MA, GERVAIS R, WU YL, LI LY, WATKINS CL, SELLERS MV, LOWE ES, SUN Y, LIAO ML, OSTERLIND K, RECK M, ARMOUR AA, SHEPHERD FA, LIPPMAN SM, DOUILLARD JY. GEFITINIB VERSUS DOCETAXEL IN PREVIOUSLY TREATED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (INTEREST): A RANDOMISED PHASE III TRIAL. LANCET 2008;372(9652):1809-1818.
- 68 FUKUOKA M, WU YL, THONGPRASERT S, SUNPAWERAVONG P, LEONG SS, SRIURANPONG V, CHAO TY, NAKAGAWA K, CHU DT, SAJO N, DUFFIELD EL, RUKAZENKOV Y, SPEAKE G, JIANG H, ARMOUR AA, TO KF, YANG JC, MOK TS. 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.
- 69 GATZEMEIER U, PLUZANSKA A, SZCZESNA A, ET AL: PHASE III STUDY OF ERLOTINIB IN COMBINATION WITH CISPLATIN AND GEMCITABINE IN ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: THE TARCEVA LUNG CANCER INVESTIGATION TRIAL. J CLIN ONCOL 25:1545-1552, 2007.
- 70 HERBST RS, PRAGER D, HERMANN R, ET AL: TRIBUTE: A PHASE III TRIAL OF ERLOTINIB HYDROCHLORIDE COMBINED WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. J CLIN ONCOL 23:5892-5899, 2005.
- 71 LIU G, CHENG D, DING K, LE MAITRE A, LIU N, PATEL D, CHEN Z, SEYMOUR L, SHEPHERD FA, TSAO MS. PHARMACOGENETIC ANALYSIS OF BR.21, A PLACEBO-CONTROLLED RANDOMIZED PHASE III CLINICAL TRIAL OF ERLOTINIB IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. J THORAC ONCOL. 2012 FEB;7(2):316-22. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824166c

-
- 72 OXNARD, G.R., 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*, 2010. 17(6): p. 1616–22.
- 73 PAO, W. AND J. CHMIELECKI, RATIONAL, BIOLOGICALLY BASED TREATMENT OF EGFR-MUTANT NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. *NAT REV CANCER*, 2010. 10(11): p. 760–74.
- 74 KENICHI SUDA, TETSUYA MITSUDOMI, DEVELOPMENT OF PERSONALIZED TREATMENTS IN LUNG CANCER: FOCUSING ON THE EGFR MUTATIONS AND BEYOND
- 75 [HTTP://CANCERGRACE.ORG/LUNG/2009/03/20/NP-EGFR-MUTS-DEMISTIFIED/](http://CANCERGRACE.ORG/LUNG/2009/03/20/NP-EGFR-MUTS-DEMISTIFIED/)
- 76 ENGELMAN JA, ZEJNULLAHU K, GALE CM, ET AL. PF00299804, AN IRREVERSIBLE PAN-ERBB INHIBITOR, IS EFFECTIVE IN LUNG CANCER MODELS WITH EGFR AND ERBB2 MUTATIONS THAT ARE RESISTANT TO GEFITINIB. *CANCER RES* 2007;67:11924–32.
- 77 SOLCA, F., ET AL., TARGET BINDING PROPERTIES AND CELLULAR ACTIVITY OF AFATINIB (BIBW 2992), AN IRREVERSIBLE ERBB FAMILY BLOCKER. *J PHARMACOL EXP THER*, 2012. 343(2): p. 342–50.
- 78 LI, D., ET AL., BIBW2992, AN IRREVERSIBLE EGFR/HER2 INHIBITOR HIGHLY EFFECTIVE IN PRECLINICAL LUNG CANCER MODELS. *ONCOGENE*, 2008. 27(34): p. 4702–11.
- 79 ENGELMAN JA, ZEJNULLAHU K, GALE CM, ET AL. PF00299804, AN IRREVERSIBLE PAN-ERBB INHIBITOR, IS EFFECTIVE IN LUNG CANCER MODELS WITH EGFR AND ERBB2 MUTATIONS THAT ARE RESISTANT TO GEFITINIB. *CANCER RES* 2007;67:11924–32.
- 80 ROLFO, C., GIOVANETTI, E., HONG, D.S., BIVONA, T., RAEZ, L.E., BRONTE, G., BUFFONI, L., REGUART, N., SANTOS, E.S., GERMONPRE, P., TARON, M., PASSIGLIA, F., VAN MEERBEECK, J.P., RUSSO, A., PEETERS, M., BAZO, I.G., PAUWELS, P., ROSELL, R., NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES FOR PATIENTS WITH NSCLC THAT DO NOT RESPOND TO TREATMENT WITH EGFR INHIBITORS, *CANCER TREATMENT REVIEWS* *CANCER TREATMENT REVIEWS* (2014), DOI: [HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.CTRV.2014.05.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.05.009)
-

-
- 81 LORENZA LANDI, FEDERICO CAPPUZZO IRREVERSIBLE EGFR-TKIs: DREAMING PERFECTION (2012)
- 82 YANG JC, HAWORTH L, SHERRY RM, ET AL: A RANDOMIZED TRIAL OF BEVACIZUMAB, AN ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ANTIBODY, FOR METASTATIC RENAL CANCER. N ENGL J MED 349:427-434, 2003
- 83 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 NONSMALL-CELL LUNG CANCER. J CLIN ONCOL 22:2184- 2191, 2004
- 84 . COBLEIGH MA, LANGMUIR VK, SLEDGE GW, ET AL: A PHASE I/II DOSE-ESCALATION TRIAL OF BEVACIZUMAB IN PREVIOUSLY TREATED METASTATIC BREAST CANCER. SEMIN ONCOL 30:117-124, 2003
- 85 . GIANTONIO BJ, CHEN HX, CATALANO PJ, ET AL: BOWEL PERFORATION AND FISTULA FORMATION IN COLORECTAL CANCER PATIENTS TREATED ON EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG) STUDIES E2200 AND E3200. PROC AM SOC CLIN ONCOL 22:199s, 2004 (ABSTR 3017)
- 86 CIARDIELLO F, CAPUTO R, DAMIANO V, ET AL.: ANTITUMOR EFFECTS OF ZD6474, A SMALL MOLECULE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR TYROSINE KINASE INHIBITOR, WITH ADDITIONAL ACTIVITY AGAINST EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE. CLIN CANCER RES 2003, 9:1546-1556.
- 87 HOLDEN SN, ECKHARDT SG, BASSER R, ET AL.: CLINICAL EVALUATION OF ZD6474, AN ORALLY ACTIVE INHIBITOR OF VEGF RECEPTOR SIGNALING, IN PATIENTS WITH SOLID, MALIGNANT TUMORS. ANN ONCOL 2005, 16:1391-1397.

-
- 88 MINAMI H, EBI H, TAHARA M, SASAKI Y, YAMAMOTO N, YAMADA Y, TAMURA T, SAIGO N: A PHASE I STUDY OF AN ORAL VEGF RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITOR ZD6474, IN JAPANESE PATIENTS WITH SOLID TUMORS. PAPER PRESENTED AT: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 2003
- 89 HILBERG F, ROTH GJ, KRSSAK M, ET AL. BIBF 1120: TRIPLE ANGIOKINASE INHIBITOR WITH SUSTAINED RECEPTOR BLOCKADE AND GOOD ANTITUMOR EFFICACY. *CANCER RES* 2008; 68: 4774-82.
- 90 RECK M, KAISER R, ESCHBACH C, ET AL. A PHASE II DOUBLE-BLIND STUDY TO INVESTIGATE EFFICACY AND SAFETY OF TWO DOSES OF THE TRIPLE ANGIOKINASE INHIBITOR BIBF 1120 IN PATIENTS WITH RELAPSED ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. *ANN ONCOL* 2011; 22: 1374-81.
- 91 MROSS K, STEFANIC M, GMEHLING D, ET AL. PHASE I STUDY OF THE ANGIOGENESIS INHIBITOR BIBF 1120 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS. *CLINICAL CANCER RES* 2010; 16: 311-9.
- 92 ELLIS PM, KAISER R, ZHAO Y, STOPFER P, GYORFFY S, HANNA N. PHASE I OPEN-LABEL STUDY OF CONTINUOUS TREATMENT WITH BIBF 1120, A TRIPLE ANGIOKINASE INHIBITOR, AND PEMETREXED IN PRETREATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS. *CLINICAL CANCER RES* 2010; 16: 2881-89.
- 93 BOUSQUET G, ALEXANDRE J, LE TOURNEAU C, ET AL. PHASE I STUDY OF BIBF 1120 WITH DOCETAXEL AND PREDNISONE IN METASTATIC CHEMO-NAIVE HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER PATIENTS. *BR J CANCER* 2011; 105: 1640-45.
- 94 HANNA NH, KAISER R, JOO-HANG K, ET AL. RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE FUTILITY ANALYSIS IN LUME-LUNG 2, A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III TRIAL OF NINTEDANIB (BIBF 1120) IN COMBINATION WITH PEMETREXED IN NSCLC PATIENTS PROGRESSING AFTER ONE PRIOR FIRST-LINE CHEMOTHERAPY. *EUR J CANCER* 2013; 49: 3418 (ABSTR).
-

-
- 95 HANNA NH, KAISER R, SULLIVAN RN, ET AL. LUME-LUNG 2: A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE III STUDY OF NINTEDANIB PLUS PEMETREXED VERSUS PLACEBO PLUS PEMETREXED IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FAILURE OF FIRST-LINE CHEMOTHERAPY. PROC AM SOC CLIN ONCOL 2013; ABSTR 8034.
- 96 NORMANNO N, BIANCO C, DE LUCA A, MAIELLO MR, SALOMON DS. TARGET-BASED AGENTS AGAINST ERBB RECEPTORS AND THEIR LIGANDS: A NOVEL APPROACH TO CANCER TREATMENT. ENDOCR RELAT CANCER 2003; 10:1-21.
- 97 KIM ES, KHURI FR, HERBST RS. EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR BIOLOGY (IMC-C225). CURR OPIN ONCOL 2001; 13:506-13.
- 98 ROSELL R, ROBINET G, SZCZESNA A, ET AL. RANDOMIZED PHASE II STUDY OF CETUXIMAB PLUS CISPLATIN/VINORELBINE COMPARED WITH CISPLATIN/VINORELBINE ALONE AS FIRST-LINE THERAPY IN EGFR-EXPRESSING ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. ANN ONCOL 2008;19:362-9.
- 99 PIRKER R, PEREIRA JR, SZCZESNA A, ET AL. CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (FLEX): AN OPEN-LABEL RANDOMISED PHASE III TRIAL. LANCET 2009;373:1525-31.
- 100 LYNCH TJ, PATEL T, DREISBACH L, ET AL. CETUXIMAB AND FIRSTLINE TAXANE/CARBOPLATIN CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALLCELL LUNG CANCER: RESULTS OF THE RANDOMIZED MULTICENTER PHASE III TRIAL BMS099. J CLIN ONCOL 2010;28:911-7.
- 101 JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, HAO Y, XU J, THUN MJ. CANCER STATISTICS, 2009. CA CANCER J CLIN 2009;59:225-249.

-
- 102 H.ERRIHANI, H. INRHAOUN, A. BOUKIR, F. KETTANI, L.GAMRA, A.MESTARI, L.JABRI, Y.BENSOUDA, H.MRABTI, I.ELGHISSASSI, FREQUENCY OF EGFR MUTATIONS IN MOROCCAN PATIENTS, JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY. VOLUME 8, NUMBER 9, SEPTEMBER 2013
- 103 TANAKA T, MATSUOKA M, SUTANI A, ET AL. FREQUENCY OF AND VARIABLES ASSOCIATED WITH THE EGFR MUTATION AND ITS SUBTYPES. INT J CANCER 2010;126:651-655.
- 104 BIN GAO, YIHUA SUN, JUNHUA ZHANG, YAN REN, RONG FANG, XIANGKUN HAN, LEI SHEN, XIN-YUAN LIU, WILLIAM PAO, HAIQUAN CHEN, AND HONGBIN JI, SPECTRUM OF LKB1, EGFR, AND KRAS MUTATIONS IN CHINESE LUNG ADENOCARCINOMAS, J THORAC ONCOL. 2010 AUGUST ; 5(8): 1130-1135.
- 105 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;35:189-196.
- 106 CASTRO AS, PARENTE B, GONÇALVES I, ET AL. EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATION STUDY FOR 5 YEARS, IN A POPULATION OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER. REV PORT PNEUMOL 2013;19:7-12.
- 107 PHAM D, KRIS MG, RIELY GJ, SARKARIA IS, MCDONOUGH T, CHUAI S, VENKATRAMAN ES, MILLER VA, LADANYI M, PAO W, WILSON RK, SINGH B, RUSCH VW (2006) USE OF CIGARETTE-SMOKING HISTORY TO ESTIMATE THE LIKELIHOOD OF MUTATIONS IN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR GENE EXONS 19 AND 21 IN LUNG ADENOCARCINOMAS. J CLIN ONCOL 24: 1700-1704.

-
- 108 SHIGEMATSU H, LIN L, TAKAHASHI T, NOMURA M, SUZUKI M, WISTUBA II, FONG KM, LEE H, TOYOOKA S, SHIMIZU N, FUJISAWA T, FENG Z, ROTH JA, HERZ J, MINNA JD, GAZDAR AF (2005A) CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES ASSOCIATED WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR GENE MUTATIONS IN LUNG CANCERS. *J NATL CANCER INST* 97: 339–346.
- 109 PAO W, MILLER V, ZAKOWSKI M, DOHERTY J, POLITI K, SARKARIA I, SINGH B, HEELAN R, RUSCH V, FULTON L, MARDIS E, KUPFER D, WILSON R, KRIS M, VARMUS H (2004) EGF RECEPTOR GENE MUTATIONS ARE COMMON IN LUNG CANCERS FROM "NEVER SMOKERS" AND ARE ASSOCIATED WITH SENSITIVITY OF TUMORS TO GEFITINIB AND ERLOTINIB. *PROC NATL ACAD SCI USA* 101: 13306–13311.
- 110 HUANG YS, YANG JJ, ZHANG XC, YANG XN, HUANG YJ, XU CR, ZHOU Q, WANG Z, SU J, WU YL (2011) IMPACT OF SMOKING STATUS AND PATHOLOGIC TYPE ON EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATIONS IN LUNG CANCER. *CHIN MED J* 124: 2457–2460.
- 111 PERKINS KA, CODDINGTON SB, KARELITZ JL, JETTON C, SCOTT JA, WILSON AS, LERMAN C (2009) VARIABILITY IN INITIAL NICOTINE SENSITIVITY DUE TO SEX, HISTORY OF OTHER DRUG USE, AND PARENTAL SMOKING. *DRUG ALCOHOL DEPEND* 99: 47–57.
- 112 SOFUOGLU M, MOONEY M (2009) SUBJECTIVE RESPONSES TO INTRAVENOUS NICOTINE: GREATER SENSITIVITY IN WOMEN THAN IN MEN. *EXP CLIN PSYCHOPHARMACOL* 17: 63–69.
- 113 KRIS MG, JOHNSON BE, KWIATKOWSKI DJ, ET AL: IDENTIFICATION OF DRIVER MUTATIONS IN TUMOR SPECIMENS FROM 1,000 PATIENTS WITH LUNG ADENOCARCINOMA: THE NCI'S LUNG CANCER MUTATION CONSORTIUM (LCMC). 2011 ASCO ANNUAL MEETING. ABSTRACT CRA7506. PRESENTED JUNE 5, 2011.

- 114 ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, VERGNENEGRE A, MASSUTI B, FELIP E, PALMERO R, GARCIA-GOMEZ R, PALLARES C, SANCHEZ JM, PORTA R, COBO M, GARRIDO P, LONGO F, MORAN T, INSA A, DE MARINIS F, CORRE R, BOVER I, ILLIANO A, DANSIN E, DE CASTRO J, MILELLAM, REGUARTN, ALTAVILLAG, JIMENEZ U, PROVENCIO M, MORENO MA, TERRASA J, MUNOZ-LANGA J, VALDIVIA J, ISLA D, DOMINE M, MOLINIER O, MAZIERES J, BAIZE N, GARCIA-CAMPELO R, ROBINET G, RODRIGUEZ-ABREU D, LOPEZ-VIVANCO G, GEBBIA V, FERRERA-DELGADO L, BOMBARON P, BERNABE R, BEARZ A, ARTAL A, CORTESI E, ROLFO C, SANCHEZ-RONCO M, DROZDOWSKYJ A, QUERALT C, DE AGUIRRE I, RAMIREZ JL, SANCHEZ JJ, MOLINA MA, TARON M, PAZ-ARES L (2012) 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 13: 239-246.
- 115 YATABE Y, MITSUDOMI T, TAKAHASHI T (2002) TTF-1 EXPRESSION IN PULMONARY ADENOCARCINOMAS. AM J SURG PATHOL 26: 767-773.
- 116 TANAKA H, YANAGISAWA K, SHINJO K, TAGUCHI A, MAENO K, TOMIDA S, SHIMADA Y, OSADA H, KOSAKA T, MATSUBARA H, MITSUDOMI T, SEKIDO Y, TANIMOTO M, YATABE Y, TAKAHASHI T (2007) LINEAGE-SPECIFIC DEPENDENCY OF LUNG ADENOCARCINOMAS ON THE LUNG DEVELOPMENT REGULATOR TTF-1. CANCER RES 67: 6007-6011.
- 117 S GAHR, R STOHR, E GEISSINGER, J H FICKER, W M BRUECKL, A GSCHWENDTNER, S GATTENLOEHNER, F S FUCHS, C SCHULZ, R J RIEKER, A HARTMANN, P RUEMMELE, W DIETMAIER, EGFR MUTATIONAL STATUS IN A LARGE SERIES OF CAUCASIAN EUROPEAN NSCLC PATIENTS: DATA FROM DAILY PRACTICE BRITISH JOURNAL OF CANCER (2013) 109, 1821-1828

-
- 118 SUN PL, SEOL H, LEE HJ, YOO SB, KIM H, XU X, JHEON S, LEE CT, LEE JS, CHUNG JH (2012) HIGH INCIDENCE OF EGFR MUTATIONS IN KOREAN MEN SMOKERS WITH NO INTRATUMORAL HETEROGENEITY OF LUNG ADENOCARCINOMAS: CORRELATION WITH HISTOLOGIC SUBTYPES, EGFR/TTF-1 EXPRESSIONS, AND CLINICAL FEATURES. J THORAC ONCOL 7: 323-330.
- 119 R SAHOOA, V HARINI, V. CHITTI BABU, GEETA V. PATIL O, SMITHA R, ASHWINI N, E. VENKATASWAMY, RAGHAVENDRA R, AJAI K SCREENING FOR EGFR MUTATIONS IN LUNG CANCER, A REPORT FROM INDIA. LUNG CANCER 73 (2011) 316- 319
- 120 SHIGEMATSU H, GAZDAR AF. SOMATIC MUTATIONS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR SIGNALING PATHWAY IN LUNG CANCERS. INT J CANCER 2006;118: 257-262.
- 121 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;10:8195-8203.
- 122 DE MELLO RA, PIRES FS, MARQUES DS, ET AL. EGFR EXON MUTATION DISTRIBUTION AND OUTCOME IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: A PORTUGUESE RETROSPECTIVE STUDY. TUMOUR BIOL 2012;33:2061-2068.
- 123 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;361:958-967.
- 124 JACKMAN DM, YEAP BY, SEQUIST LV, ET AL. EXON 19 DELETION MUTATIONS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR ARE ASSOCIATED WITH PROLONGED SURVIVAL IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS TREATED WITH GEFITINIB OR ERLOTINIB. CLIN CANCER RES 2006;12:3908-3914.

-
- 125 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;350:2129 –2139
- 126 CAPPUZZO F, HIRSCH FR, ROSSI E ET AL. EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR GENE AND PROTEIN AND GEFITINIB SENSITIVITY IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. J NATL CANCER INST 2005;97:643– 655
- 127 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;10:8195– 8203
- 128 TAKANO T, OHE Y, SAKAMOTO H ET AL. EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR GENE MUTATIONS AND INCREASED COPY NUMBERS PREDICT GEFITINIB SENSITIVITY IN PATIENTS WITH RECURRENT NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. J CLIN ONCOL 2005;23: 6829– 6837.
- 129 EBERHARD DA, JOHNSON BE, AMLER LC ET AL. MUTATIONS IN THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR AND IN KRAS ARE PREDICTIVE AND PROGNOSTIC INDICATORS IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER TREATED WITH CHEMOTHERAPY ALONE AND IN COMBINATION WITH ERLOTINIB. J CLIN ONCOL 2005;23:5900 –5909
- 130 SHEPHERD FA, TSAO MS. UNRAVELING THE MYSTERY OF PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS IN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR THERAPY. J CLIN ONCOL 2006; 24:1219 –1220; AUTHOR REPLY 1220–1221
- 131 MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, YANG CH, CHU DT, SAIJO N, ET AL. GEFITINIB OR CARBOPLATIN-PACLITAXEL IN PULMONARY ADENOCARCINOMA. N ENGL J MED 2009;361:947E57.

- 132 CAICUN ZHOU, YI-LONG WU, 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
- 133 MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, NEGORO S, OKAMOTO I, TSURUTANI J, ET AL. GEFITINIB VERSUS CISPLATIN PLUS DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER HARBOURING MUTATIONS OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (WJTOG3405): AN OPEN LABEL, RANDOMISED PHASE 3 TRIAL. LANCET ONCOL 2010;11:121E8.