

UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2018

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 Janvier 2004)

**Impact pronostique de la mutation KRAS dans les
adénocarcinomes bronchiques opérés au CHU de
Poitiers**

Présentée et soutenue publiquement le 29-11-2018
Par Adrien DELGOULET

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Membres : Monsieur le Professeur Christophe JAYLE
Monsieur le Professeur Jean Marc TOURANI

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Corinne LAMOUR

UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2018

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 Janvier 2004)

**Impact pronostique de la mutation KRAS dans les
adénocarcinomes bronchiques opérés au CHU de
Poitiers**

Présentée et soutenue publiquement le 29-11-2018
Par Adrien DELGOULET

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Membres : Monsieur le Professeur Christophe JAYLE
Monsieur le Professeur Jean Marc TOURANI

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Corinne LAMOUR

Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (**mission 09/2017 à 03/2018**)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité de 10/2017 à 01/2018**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- SIMMONDS Kevin, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECC-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Professeur MEURICE

Je vous remercie infiniment de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Apprendre à vos côtés aura été d'un enrichissement rare et votre sens de la pédagogie ainsi que votre patience resteront pour moi un exemple à suivre.

Professeur JAYLE

Merci de juger mon travail et du temps passé à m'enseigner les notions de chirurgie thoracique indispensables à la pratique de la pneumologie. Votre participation à mon jury de thèse ce jour m'honore.

Professeur TOURANI

Vous me faites l'honneur de siéger au sein du jury de cette thèse. Pour cela ainsi que pour m'avoir permis de découvrir la pratique de l'oncologie médicale dans votre service, je vous adresse ma plus profonde reconnaissance.

Docteur LAMOUR

Vous avez accepté d'être directrice de mon travail de thèse. Pour cela et l'enseignement de l'oncologie thoracique que vous m'avez accordé je vous remercie sincèrement.

A tous mes co-internes de pneumologie pour ces moments passés ensemble et pour l'ambiance que nous avons su préserver. Laura, Gaspard, Christophe, Aurore, Antoine, Marianne, Adrien, Emeline, Anahita, Lucien et Salomé je suis heureux de vous compter parmi mes amis.

A tous les internes croisés au cours de mon internat qui, grâce à eux, n'a jamais été routinier. Etienne, Amina, Yannick, Grégoire, Laure, Clement, Maxime et Marion en espérant que nos routes se croisent à nouveau.

A tous les PH de pneumologie pour leurs enseignements, leurs conseils et leurs accompagnements. Dr Martin, Julien, Fabrice, Elise, Mylène, Marion, Anne Claire, Marie Charlotte et Dr Underner.

A l'équipe médicale du service de réanimation polyvalente du CH d'Angoulême et plus particulièrement aux Dr Schnell et Cracco dont les conseils sont aujourd'hui encore très précieux et avisés.

A l'équipe médicale du service de pneumologie du CH d'Angoulême, Asmaa et Ségolène pour leur éternelle bonne humeur et la complicité créée au cours de l'année passée.

A Pierre, en te remerciant sincèrement pour ta confiance et ta bienveillance. En espérant une longue et fructueuse collaboration.

Sans oublier toutes les équipes paramédicales croisées lors de mon internat qui sont les véritables artisans de la Santé. Mention toute particulière aux équipes de pneumologie du CH d'Angoulême et du CHU de Poitiers.

Enfin merci à mes proches

A mes parents et à ma soeur qui m'ont toujours soutenus

Et à Tanya pour tous ses moments passés et à venir. Merci d'être à mes côtés.

Sommaire

Liste des abréviations	p 10
Résumé	p 11
I/ Introduction	p 12
A : Cancer bronchique	p 12
1) Epidémiologie	p 12
2) Facteurs de risque	p 12
3) Diagnostic	p 13
4) Prise en charge thérapeutique	p 14
5) Pronostic	p 15
B : Mutation KRAS	p 16
1) Généralités	p 16
2) Physiopathologie	p 17
3) Impact pronostic	p 18
C : Objectif de l'étude	p 19
II/ Matériel et Méthode	p 20
A : Sélection des patients	p 20
B : Recueil de données	p 22
C : Analyse statistique	p 23
III/ Résultats	p 24
A : Patients inclus	p 24
1) Analyse quantitative	p 24
2) Analyse qualitative	p 25
B : Survie globale	p 29
C : Survie sans progression	p 32

IV/ Discussion	p 36
A : Données apportées par l'étude	p 37
1) Données épidémiologiques	p 37
2) Données de survie globale	p 38
3) Données de survie sans progression	p 40
B : Limites de l'étude	p 41
C : Perspectives	p 43
V/ Conclusion	p 45
Bibliographie	p 46
Annexes	p 51
Serment d'Hippocrate	p 53

Liste des abréviations

ADK : Adénocarcinome

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

HR : Hazard Ratio

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDH : Lactico-Déshydrogénase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDL1 : Liguant du PD1

PS : *Performans status* (Indice de performance)

RCC : Radio-Chimiothérapie Concomitante

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNM : Tumor Node Metastasis Score

Résumé

Introduction : Depuis plusieurs années des données concernant des altérations moléculaires entrant dans le processus de l'oncogénèse des cancers bronchiques sont étudiées. L'une d'entre elles, la mutation KRAS, est impliquée dans une série complexe de signalisation intracellulaire. Son implication pronostique globalement péjorative n'est pas clairement définie notamment en situation post opératoire.

Matériel et méthode : Nous proposons une étude rétrospective portant sur des patients opérés d'un ADK bronchique au CHU de Poitiers entre 2011 et 2013. L'objectif principal est de mettre en évidence une différence de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) à 5 ans en fonction du statut mutationnel de KRAS et de l'inclusion ou non dans un protocole de chimiothérapie adjuvante.

Résultats : Sur 117 patients inclus, 76 (65%) n'ont pas reçu de chimiothérapie (groupe 1). Parmi eux 14 patients étaient mutés pour KRAS. Sur les 41 (35%) patients inclus dans un protocole de chimiothérapie adjuvant (groupe 2), 15 étaient KRAS muté. La comparaison de la SG retrouve une différence significative ($p = 0,021$) entre les groupes KRAS muté et sauvage pour les patients du groupe 1 (respectivement 42 et 78% à 5 ans). Les résultats sont identiques pour les patients du groupe 2 (26% à 5 ans pour les KRAS muté vs 78% avec $p = 0,015$). La différence de SSP était significative pour le groupe 1 (42% dans le groupe KRAS muté vs 72% avec $p = 0,019$) mais pas pour le groupe 2 (26% pour le groupe KRAS vs 42% avec $p = 0,347$).

Conclusion : La mutation KRAS dans les ADK bronchiques présente un impact pronostique péjoratif chez les patients opérés. Une surveillance attentive de ces patients est recommandée.

Mots Clés : Cancer bronchique, Adénocarcinome, KRAS, Chirurgie, Pronostic, Chimiothérapie adjuvante.

I/ Introduction :

A : Cancer bronchique

1) Epidémiologie

Le cancer bronchique occupe la 4ème place pour l'incidence et la 1ère place en terme de mortalité en Europe (1). En France, selon l'institut National du Cancer, le cancer bronchique représente près de 49 000 nouveaux cas par an en 2017 avec un âge médian aux alentours de 65 ans au diagnostic (2).

Bien que le cancer bronchique occupe la 2ème place chez l'homme et la 3ème place chez la femme en terme d'incidence en France, il reste la 1ère cause de mortalité par cancer avec près de 30 000 décès par an (3).

Il existe une répartition clairement masculine des cas de cancer bronchique puisque les hommes représentent près de 70% des nouveaux cas bien qu'une augmentation de la proportion de femmes soit observée depuis une dizaine d'années (4).

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome bronchique est la forme de cancer bronchique la plus représentée avec près de 65% des cas chez la femme et 49% chez l'homme (4).

2) Facteurs de risque

Le tabagisme actif est le principal facteur de risque de cancer bronchique. Il rend compte d'environ 80% des cancers bronchiques actuellement (3). La quantité de tabac et la durée de l'exposition au tabagisme sont des éléments clefs puisqu'une relation dose-effets est clairement établie (5). Le tabagisme passif est également reconnu comme facteur de risque et 6% des cancers bronchiques y seraient directement imputés (6).

L'association entre cancer bronchique et consommation de cannabis est suggérée mais le niveau de preuve reste pauvre comme le démontre les auteurs d'une méta-analyse sur le sujet publiée en 2015 (7).

L'exposition professionnelle est également une cause majeure de cancer bronchique. On estime à 30% les cas de cancers bronchiques en France dans lesquelles les facteurs professionnels seraient impliqués (8).

L'amiante, mais également la silice, l'uranium, le nickel, le chrome, et les radiations ionisantes sont d'autant d'éléments d'exposition professionnelle directement prédisposant au développement de cancers bronchiques.

Enfin, des facteurs de risque liés à une exposition environnementale existent. Ainsi, le radon, gaz inerte faiblement radioactif présent dans certains sols et bâtiments serait impliqué dans 6 à 8% des cancers bronchiques en France (9). D'autres facteurs environnementaux comme la pollution domestique et l'exposition aux vapeurs de cuisson pourraient également jouer un rôle dans la survenue de maladie respiratoire et de cancer bronchique (10).

3) *Diagnostic*

Le diagnostic des cancers bronchiques présente parfois des difficultés aux cliniciens. En effet, il n'existe aucun signe clinique ni de perturbation biologique spécifique de la pathologie.

Par conséquent, le diagnostic est parfois évoqué tardivement. D'ailleurs, une étude prospective menée au CHU de Toulouse entre 2008 et 2009 révèle que le délai médian entre la première imagerie pathologique et le premier traitement était de 9,6 semaines toute histologie et tout stade confondus (11). Ce délai était en revanche supérieur à 10 semaines en moyenne pour les cancers bronchiques non à petites cellules. Il est également démontré qu'un allongement du délai avant traitement peut diminuer la survie des patients (12, 13).

Les avancés techniques d'imagerie notamment par tomographie à émission de positons (TEP) au 18 fluoro-2-déoxyglucose apportent une aide précieuse au clinicien dans le diagnostic présomptif de cancer bronchique (14). Ces examens peuvent parfois même permettre d'approcher un diagnostic différentiel présumé de CBPC ou CBNPC (15).

Au-delà de l'aide au diagnostic, ces examens sont également indispensables dans l'évaluation de la maladie. Ainsi, si une TDM thoracique est au minimum recommandée en cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, les patients relevant potentiellement d'un traitement locorégional à visée curative, doivent bénéficier d'une TEP-TDM (16).

A la différence des pays anglo-saxons (17), la place du dépistage systématique n'est aujourd'hui pas clairement définie en France essentiellement par manque de données médico-économiques (18).

Dans tous les cas, le diagnostic définitif n'est obtenu de manière certaine qu'à l'obtention d'une histologie compatible. Ceci implique donc la réalisation de prélèvements au sein de la lésion primitive ou des sites métastatiques. Un large panel de techniques réalisées en routine allant de la biopsie liquide à la biopsie chirurgicale en passant par les méthodes endoscopiques permettent l'obtention de tels résultats.

Lorsque l'anatomopathologie est en faveur d'un CBNPC, une recherche de l'expression de PDL1 en immunohistochimie doit être systématique.

Enfin, il est recommandé, en cas de CBNPC non épidermoïde ou en cas de cancer épidermoïde chez le patient non-fumeur, de pratiquer la recherche systématique des altérations moléculaires suivantes: EGFR, KRAS, BRAF, cMET (exon 14), et HER2 et les translocations ALK et ROS 1 (16).

4) Prise en charge thérapeutique

La stratégie thérapeutique du cancer bronchique est conditionnée par l'histologie de la tumeur primitive ainsi que par le bilan extension de la maladie. Dans tous les cas, les stratégies thérapeutiques envisagées doivent être systématiquement discutées de manière collégiale en RCP avant d'être proposées au patient.

Les formes localisées et oligo-métastatiques, à l'exception du CBPC, doivent faire discuter une prise en charge chirurgicale. La chirurgie d'exérèse complète anatomique vidéo-assistée avec curage ganglionnaire complet reste la prise en charge de référence.

Lorsque l'évaluation post opératoire retrouve une tumeur de petite taille (moins de 3 cm) sans envahissement ganglionnaire (Stade I) et en résection complète, il n'est pas recommandé de traitement adjuvant.

Lorsqu'au contraire la tumeur mesure plus de 3 cm ou qu'elle présente un envahissement ganglionnaire (stade II ou plus), alors un traitement adjuvant par chimiothérapie à base de sels de platine est proposé. Cette pratique permet d'obtenir un gain significatif en terme de survie globale chez les patients traités par rapport aux patients non traités (44,5 % *versus* 40,4 % à 5 ans) (19). L'association à une irradiation complémentaire est parfois pratiquée pour les tumeurs dont la résection est incomplète.

Dans les CBPC et les CBNPC localement avancés, l'association radio-chimiothérapie est la référence. Pour les formes métastatiques, à l'exception des formes oligométastatiques du CBNPC devant faire discuter une solution chirurgicale, le traitement médicamenteux est la règle.

Le choix des stratégies et des protocoles de traitement utilisés est conditionné à la fois par l'histologie et la présence d'altération moléculaire accessible à des thérapies spécifiques, mais aussi par l'âge, les comorbidités et l'indice de performance de chaque patient.

Enfin, le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme et d'une prise en charge de la douleur. A cet égard, le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que des soins de support. La prise en charge psychologique et sociale du patient et de sa famille doivent également pouvoir être proposées.

5) *Pronostic*

Malgré les avancées en terme de prise en charge et les innovations thérapeutiques des dernières décennies, le cancer bronchique reste la première cause de mortalité par cancer dans les pays industrialisés.

Les principaux éléments pronostiques des CBNPC sont tout d'abord la taille de la tumeur primitive (T) et l'extension ganglionnaire locale (N) (20). Récemment, une équipe néerlandaise a mise en évidence de manière rétrospective que l'extension métastatique

(M) était corrélée à un plus mauvais pronostic et que plus le nombre d'organes atteints augmentait, plus le pronostic s'assombrissait (21). Les résultats de la cohorte française KBP 2010 retrouve ainsi des médianes de survie globale pour les adénocarcinomes passant de 88 mois pour les stade I et II à 6 mois pour les stade IV (22).

Les autres éléments déterminants de mauvais pronostic constamment retrouvés des CBNPC sont l'indice de performance et l'âge élevé (23), le sexe masculin (24) et le type histologique épidermoïde dans les cancers non métastatiques (25). La perte de poids et l'indice de masse corporelle (IMC) jouent également un rôle dans le pronostic des cancers bronchiques (26).

D'autres facteurs notamment biologiques semblent également corrélés à un mauvais pronostic comme une concentration sanguine importante en LDH, une hyperleucocytose, l'anémie, les dyscalcémies (27).

Depuis l'avènement des thérapies ciblées il est démontré que certaines altérations moléculaires comme la mutation de l'EGFR, ou encore les translocations ALK ou ROS1 sont corrélées à de bien meilleurs pronostics dans les formes métastatiques de CBNPC (28, 29, 30). D'autres altérations moléculaires comme la mutation du gène KRAS présentent des implications pronostiques encore incertaines (31).

B : Mutation KRAS

1) Généralités

La notion d'addiction oncogénique est née dans les années 2000 et caractérise une dépendance de la cellule tumorale à l'activité spécifique d'un oncogène activé ou surexprimé (32). En oncologie thoracique, les premières anomalies de ce genre décrites furent les mutations EGFR et KRAS.

Les altérations du gène KRAS retrouvées dans les CBNPC sont principalement des mutations ponctuelles des codons 12 et 13 induites soit par une substitution ou par une transition d'une purine/pyrimidine à une autre ou soit par transversion (33).

Celles-ci sont retrouvées dans 18 à 32 % des ADK bronchiques chez les patients d'origine caucasienne (34). Leurs incidences sont nettement influencées par le tabagisme

ainsi que par l'origine ethnique. Ainsi, les patients non fumeurs et les patients d'origine asiatique atteints d'ADK bronchiques présentent moins souvent une mutation du gène Ras (respectivement 15 % et 2 %) (35, 36). A contrario, elles sont plus répandues chez les patients d'origine afro-américaine (37).

2) Physiopathologie

Les gènes *Ras* ont été découverts dans les années 70 à partir de rétrovirus causant des sarcomes murins. Ces gènes codent une famille de protéines membranaires de 21kDa. Trois familles distinctes ont été identifiées: *HRAS* et *KRAS* à partir de leurs homologues murins et *NRAS* à partir de lignées de neuroblastomes (38). Dans le cancer bronchique, les mutations concernent principalement *KRAS*.

Après synthèse de la protéine *KRAS*, un radical hydrophobe est ajouté sur la partie C-terminale de la protéine par une farnésyltransférase, lui permettant de s'ancrer sur la membrane cytoplasmique. Les protéines Ras sont présentes sous deux formes : active avec une molécule de GTP et inactive quand le GTP est hydrolysé en GDP.

Lorsque la protéine *KRAS* est activée, elle régule la croissance cellulaire par l'intermédiaire de la voie des MAPkinases (*mitogen-activated protein kinase*). Lorsque *KRAS* est activée, sa fonction GTPasique entraîne une désactivation automatique de cette voie de signalisation, limitant donc son action sur la croissance cellulaire (fig 1).

Les altérations du gène *KRAS* portant sur les exons codant la zone GTPasique entraînent donc la perte de ce rétrocontrôle. *KRAS* active alors les voies de signalisation de survie cellulaire et de prolifération.

KRAS active alors *Raf* en permanence au lieu de ne l'activer qu'après fixation d'un facteur de croissance sur son récepteur membranaire. Il en résulte ensuite une stimulation de la voie MAPkinase et donc la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de MEK.

La protéine *KRAS* activée a également des effets sur la voie de signalisation Pi3K/AKT et joue un rôle majeur dans la carcinogenèse par l'activation notamment de mTOR.

Il a également été mis en évidence une coopération étroite et contradictoire entre KRAS avec P53 aboutissant à l'arrêt de la prolifération cellulaire avec un effet suppresseur de tumeur (39).

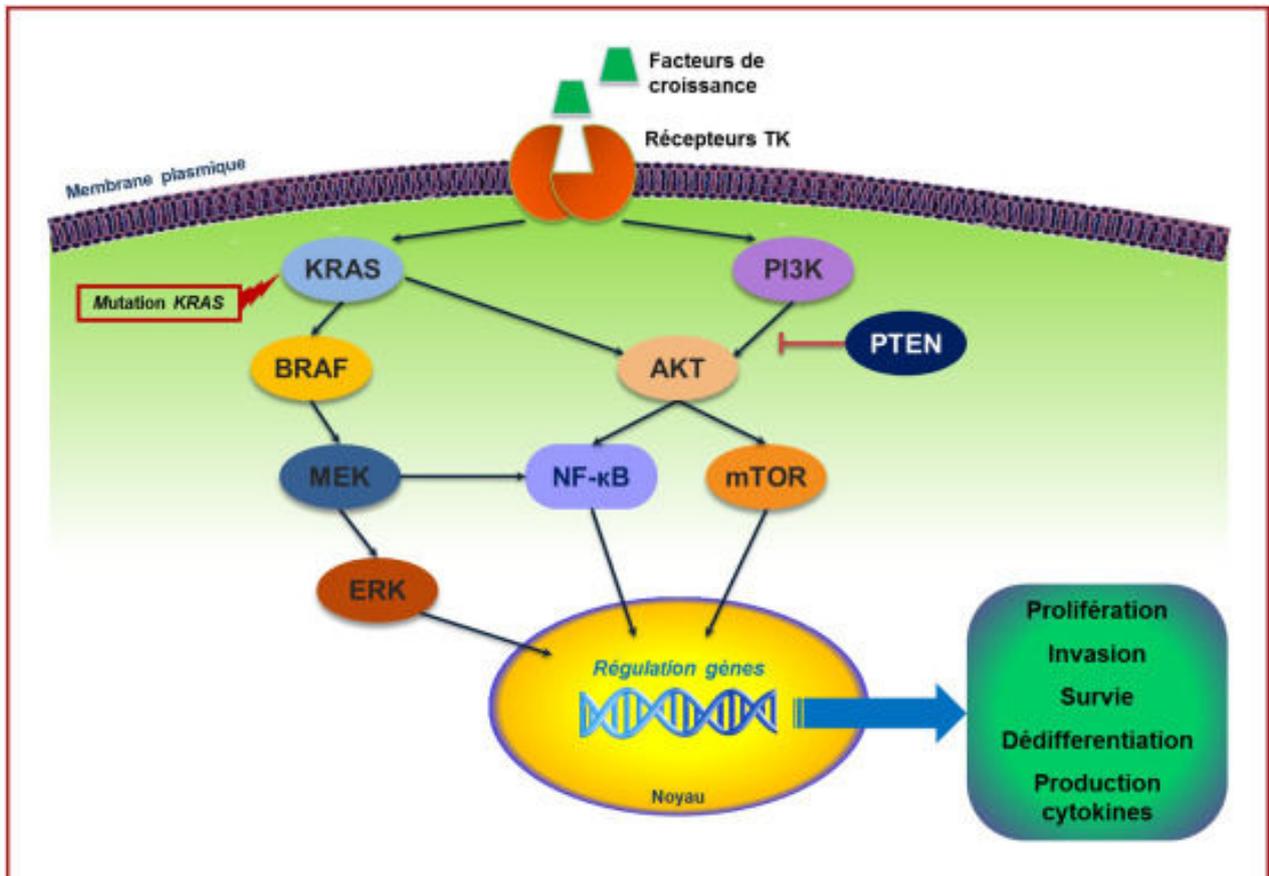


Figure 1 : Activation de KRAS et des voies de signalisation intracellulaire en aval (33).

3) Impact pronostique

En raison de sa fréquence élevée et de son caractère exclusif, la recherche du statut mutationnel KRAS fait partie intégrante de l'algorithme décisionnel de la prise en charge des CBNPC, même s'il n'existe aucune stratégie d'inhibition efficace spécifique. Son implication dans la pratique clinique reste néanmoins incertaine notamment sur son impact pronostique.

Dans les stades avancés de la maladie, une méta analyse publiée en 2005 regroupant l'ensemble des études testant KRAS dans les cancers bronchiques suggérait que la présence d'une mutation du gène KRAS était corrélée à un plus mauvais pronostic en terme de survie globale (40).

L'étude de la cohorte européenne EUELC (56) portant sur 250 patients retrouvait par ailleurs une tendance significative à la rechute précoce dans les CBNPC muté KRAS après chirurgie.

Dans les stades plus précoces de la maladie, la mutation KRAS ne semble pas présenter d'incidence sur la survie des formes localement avancées en stratégie de chimiothérapie néo-adjuvante (41). Pourtant des études plus récentes semblent suggérer qu'il existe un impact négatif de la présence d'une mutation KRAS dans la survenue de récurrence après chirurgie (42). De plus, les mutations concernant notamment l'exon 13 semblent corrélées à une diminution du bénéfice des chimiothérapies adjuvantes (43,44).

C : Objectif de l'étude

Motivé par les données de la littérature et les observations des intervenants dans la prise en charge des patients en oncologie thoracique, l'objet de cette étude porte sur la mise en évidence d'un impact pronostic péjoratif de la mutation KRAS dans les ADK bronchiques opérés.

Pour illustrer un tel impact, nous proposons d'étudier la survie globale et la survie sans progression à 5 ans des patients porteurs d'un ADK bronchique opérés à l'échelle locale du CHU de Poitiers en prenant en compte l'inclusion ou non dans un protocole de chimiothérapie adjuvante.

II/ Matériel et méthode :

A : Sélection des patients

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique rétrospective concernant tous les patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'un adénocarcinome bronchique primitif résecable et opérés au CHU de Poitiers entre le 1er Janvier 2011 et le 31 Décembre 2013.

Ces patients étaient par la suite suivis par le service d'oncologie qu'ils aient bénéficié ou non d'une chimiothérapie adjuvante. Un recul de 5 ans (60 mois) a été observé avant l'analyse statistique.

La liste de l'ensemble des patients opérés par l'équipe de chirurgie thoracique du CHU de Poitiers entre le 1er Janvier 2011 et le 31 Décembre 2013 a été récupérée.

Dans un second temps, ont été exclus :

- Les patients ayant bénéficié d'une chirurgie non carcinologique.
- Les patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse carcinologique mais dont l'anatomopathologie de la tumeur primitive était différente de celle d'un adénocarcinome bronchique.
- Les patients dont le bilan d'extension retrouvait une localisation métastatique à distance (Stade IV selon la classification OMS 2009).
- Les patients perdus de vue durant les 5 années de suivi.

Chaque patient a ensuite été réparti dans l'un des 2 groupes en fonction de son inclusion ou non dans un protocole de chimiothérapie adjuvante.

- Groupe 1 : Patients ayant reçus une chimiothérapie adjuvante
- Groupe 2 : Patients n'ayant pas reçus de chimiothérapie adjuvante

Chacun des 2 groupes a été une nouvelle fois séparé en sous-groupes en fonction de la présence ou non d'une mutation du gène KRAS.

L'indication d'une chirurgie d'exérèse et d'une chimiothérapie adjuvante était systématiquement discutée de manière collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncologie thoracique au CHU de Poitiers.

La chirurgie thoracique était réalisée au sein du CHU de Poitiers par thoracotomie ou vidéo-thoracoscopie. Les pièces opératoires de lobectomie ou pneumonectomie et les curages ganglionnaires étaient systématiquement analysés en extemporanée par l'équipe d'anatomopathologie locale.

Le résultat définitif anatomopathologique était rendu par l'équipe du CHU de Poitiers. La recherche d'altération moléculaire était réalisée sur place par technique de séquence à haut débit. La mutation KRAS positive était considérée sans distinction de l'exon muté ou du type de mutation.

Le protocole de chimiothérapie adjuvante utilisait une association de sels de platine et de Vinorelbine et était réparti en 4 cures de 21 jours maximum en fonction de la tolérance des patients. Il était réservé aux patients consentants, présentant un adénocarcinome bronchique de stade II ou supérieur, et aux patients de tout stade présentant des marges de résections non saines. Dans ces derniers cas, une irradiation thoracique concomitante pouvait être proposée.

Le suivi oncologique se basait sur la réalisation de scanners thoracique abdominal et encéphalique injectés de manière régulière pendant 5 ans. Les modalités du suivi et la fréquence des scanners étaient discutés en consultation par l'oncologue référent de chaque patient.

B : Recueil des données

Les données ont été collectées par un seul investigateur de manière rétrospective. Elles proviennent du registre des patients opérés par l'équipe de chirurgie thoracique au CHU de Poitiers couplées aux données répertoriées dans le dossier médical informatisé du CHU de Poitiers et des compte-rendus de RCP d'oncologie thoracique.

Sont répertoriés :

Les données épidémiologiques :

- Age au moment de la chirurgie
- l'indice de masse corporelle (IMC) au moment de la chirurgie
- Sexe
- Indice de performance OMS (PS) post opératoire (*Annexe 1*)
- L'exposition au tabagisme, en considérant un patient fumeur comme un patient tabagique actif ou sevré au moment de la chirurgie avec une consommation supérieure à 100 cigarettes

Les données liées au cancer bronchique :

- Statut mutationnel vis-à-vis du gène KRAS
- Stade de la maladie post opératoire selon la classification TNM 2009 (*Annexe 2*)

Les données du suivi à 5 ans :

- Délai de la rechute le cas échéant à partir de la date chirurgicale
- Délai du décès toute cause confondue le cas échéant à partir de la date chirurgicale.

C : Analyses statistiques

Les données ont été intégrées dans un tableur (fichier Numbers)

Le site Biostat TGV (utilisant le logiciel R version 3.5.1) a été utilisé pour effectuer les calculs statistiques.

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif brut et le pourcentage calculé correspondant. Les variables continues ont eu les moyennes, médianes et écart types calculés.

Un test de Mann et Whitney a été utilisé pour comparer les moyennes des variables quantitatives entre les 2 groupes de patients. La comparaison des variables qualitatives entre les groupes de patients a été réalisée avec le test exact de Fischer.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour obtenir les taux de survie globale et de survie sans progression. Le test du Log-rank était utilisé pour obtenir la valeur de p pour les analyses univariées de survie globale et de survie sans progression. Un p inférieur à 0,05 était considéré comme significatif.

III/ Résultats :

A : Patients inclus

1) Analyse quantitative

Le descriptif de la population incluse est résumé dans la Figure 2.

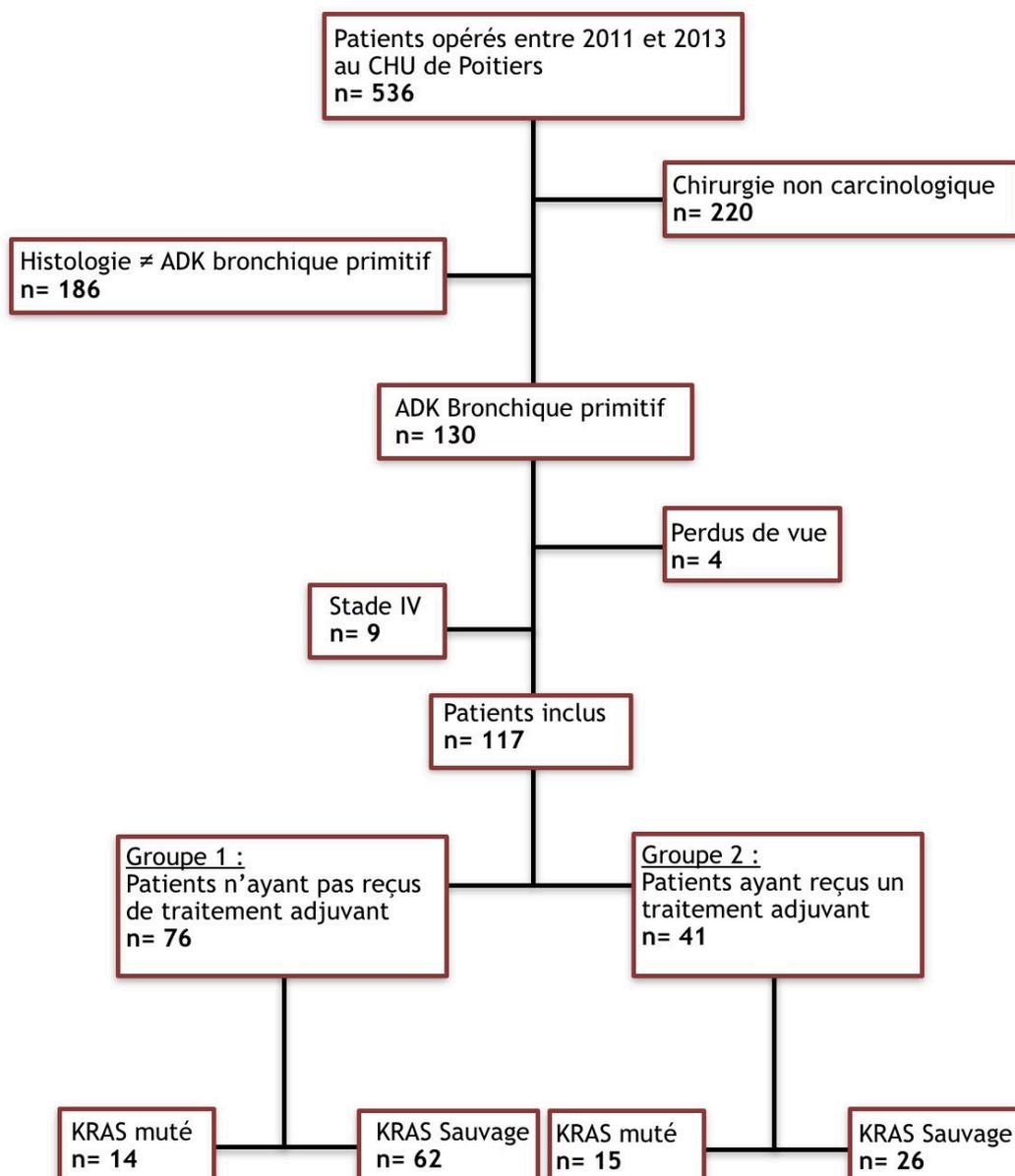


Figure 2 : Diagramme de flux des patients inclus dans l'analyse statistique

Entre le 1er Janvier 2011 et le 31 Décembre 2013, 536 patients ont été pris en charge par l'équipe de chirurgie thoracique du CHU de Poitiers.

Parmi ces interventions, 220 n'étaient pas des chirurgies d'exérèse carcinologique. Dans les chirurgies carcinologiques, 89 ne concernaient pas des histologies bronchiques primitives. Dans la série des patients présentant une tumeur d'origine bronchique primitive, 130 étaient atteints d'un adénocarcinome bronchique.

Parmi eux ont été exclus 4 patients qui ont été perdus de vue. Trois ont été suivi en-dehors du CHU de Poitiers et 1 patient a interrompu son suivi de lui-même. Enfin 9 patients qui présentaient une maladie métastatique classée stade IV en post opératoire ont été exclus de l'analyse statistique.

Au total, 117 patients ont été inclus dans l'analyse statistique. Le groupe ayant reçu une chimiothérapie adjuvante comptait 41 (35%) patients tandis que le groupe n'ayant pas reçu de traitement adjuvant en comptait 76 (65%). Dans chacun de ces groupes, on comptait respectivement 15 et 14 patients mutés KRAS ainsi que 26 et 62 patients KRAS sauvage.

2) Analyse qualitative

Sur les 117 patients opérés d'un ADK bronchique inclus, 38 (32,5%) sont des femmes et 79 (67,5%) sont des hommes. L'âge médian était de 62 ± 10 ans et 102 patients (87,8%) présentaient une histoire d'exposition au tabac.

Une majorité d'entre eux présentait un indice de performance (PS) post opératoire coté entre 0 (52%) et 1 (38,5%). De plus, plus de la moitié des patients (53,8%) présentait une tumeur classée stade I en post opératoire. Trente cinq (30%) patients présentaient une maladie stade II et 19 (16,2%) présentaient une maladie stade III selon la classification TNM 2009. Parmi la population étudiée, nous retrouvons une mutation de KRAS chez 29 (24,8%) patients.

On retiendra également que 15 patients présentant une indication théorique à un traitement adjuvant n'ont pas reçus de chimiothérapie : huit par contre-indication (six pour altération de l'état général et deux pour insuffisance rénale sévère) et sept par refus. Trois de ces patients présentaient une mutation de KRAS.

Les caractéristiques de la population des 117 patients inclus dans l'analyse statistique sont résumées dans le *Tableau 1*.

Variable	Total patients n=117	Groupe 1 n= 76 (65%)	Groupe 2 n= 41 (35%)	Valeur de p
Age (années)				< 0,0001
Mediane	62	66	58	
Ecart type	± 10	± 10	± 8	
IMC (kg/m2)				0,876
Mediane	24	24	24	
Ecart type	± 4,5	± 4,6	± 4,4	
Sexe				0,012
Femme	38 (32,5%)	31 (40,8%)	7 (17%)	
Homme	79 (67,5%)	45 (59,2%)	34 (83%)	
PS post-op				0,065
PS 0	61 (52%)	39 (51,3%)	22 (53,7%)	
PS 1	45 (38,5%)	26 (34,2%)	19 (46,3%)	
PS 2	8 (7%)	8 (10,5%)	0	
PS 3	3 (2,5%)	3 (4%)	0	
ATCD Tabagisme				0,252
OUI	102 (87,8%)	64 (84,3%)	38 (92,7%)	
NON	15 (12,8%)	12 (15,7%)	3 (7,3%)	
Stade post-op				< 0,0001
I	63 (53,8%)	59 (77,5%)	4 (9,7%)	
Ia/Ib	48 (41%) / 15 (12,8%)	47 (61,8%) / 12 (15,7%)	1 (2,4%) / 3 (7,3%)	
II	35 (30%)	13 (17,2%)	22 (53,7%)	
III	19 (16,2%)	4 (5,3%)	15 (36,6%)	
KRAS				0,042
Muté	29 (24,8%)	14 (18,4%)	15 (36,6%)	
Sauvage	88 (75,2%)	62 (81,6%)	26 (63,4%)	

*Tableau 1 : Caractéristiques de la population incluse avec :
Groupe 1 : patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement adjuvant
Groupe 2 : patients ayant reçus une chimiothérapie adjuvante.*

Parmi les patients ayant bénéficié d'un traitement adjuvant, 17 (41,5%) ont également été irradiés. Cinq d'entre eux présentaient une mutation de KRAS.

De plus, on peut noter que sur l'ensemble de l'effectif, 6 patients présentaient une mutation activatrice de l'EGFR. Trois de ces patients n'ont pas reçus de traitement adjuvant et 3 ont bénéficié d'une chimiothérapie post opératoire.

Variable	Sous Groupe KRAS Muté n= 14	Sous Groupe KRAS Sauvage n= 62	Valeur de p
Age (années)			0,515
Mediane	65	66	
Ecart type	± 8	± 10	
IMC (kg/m2)			0,324
Mediane	25,5	24	
Ecart type	± 5,7	± 4,3	
Sexe			0,137
Femme	3 (21,4%)	28 (45,2%)	
Homme	11 (78,6%)	34 (54,8%)	
PS post-op			0,249
PS 0	5 (35,7%)	34 (54,8%)	
PS 1	5 (35,7%)	21 (33,9%)	
PS 2	3 (21,4%)	5 (8%)	
PS 3	1 (7,2%)	2 (3,3%)	
ATCD Tabagisme			0,446
OUI	13 (92,8%)	51 (82,2%)	
NON	1 (7,2%)	11 (17,8%)	
Stade post-op			0,629
I	10 (71,4%)	49 (79%)	
II	3 (21,4%)	10 (16,1%)	
III	1 (7,2%)	3 (4,9%)	

Tableau 2 : Analyse des sous-groupes de population KRAS muté et sauvage au sein du groupe 1 (patients n'ayant pas reçus de traitement adjuvant).

Variable	Sous Groupe KRAS Muté n= 15	Sous Groupe KRAS Sauvage n= 26	Valeur de p
Age (années)			0,134
Mediane	56	60	
Ecart type	± 9	± 7	
IMC (kg/m2)			0,681
Mediane	23	24,5	
Ecart type	± 3,5	± 4,8	
Sexe			0,006
Femme	6 (40%)	1 (3,8%)	
Homme	9 (60%)	25 (96,2%)	
PS post-op			0,745
PS 0	9 (60%)	13 (50%)	
PS 1	6 (40%)	13 (50%)	
PS 2	0	0	
PS 3	0	0	
ATCD Tabagisme			0,286
OUI	15 (100%)	23 (88,5%)	
NON	0	3 (11,5%)	
Stade post-op			0,804
I	2 (13,3%)	2 (7,7%)	
II	8 (53,3%)	14 (53,8%)	
III	5 (33,4%)	10 (38,5%)	

Tableau 3 : Analyse des sous-groupes de population KRAS muté et sauvage au sein du groupe 2 (patients ayant reçu un traitement adjuvant).

La comparaison des groupes 1 et 2 retrouve une population, dans le groupe n'ayant pas reçu de traitement adjuvant, significativement plus jeune ($p < 0,001$). La répartition en fonction de l'indice de performance et l'exposition au tabagisme est globalement équilibrée dans les deux groupes. En revanche, on retrouve une proportion plus

importante de femmes dans le groupe 1 ($p= 0,012$) et une plus grande proportion de patients KRAS muté dans le groupe 2 ($p= 0,042$).

Enfin, les patients du groupe 2 présentaient de manière significative une maladie plus avancée ($p < 0,0001$). La comparaison des caractéristiques des sous-groupes KRAS muté et sauvage pour les groupes 1 et 2 est résumée dans les tableaux 2 et 3.

Il n'existe aucune différence significative de la répartition de l'âge, de l'IMC ou du sexe dans chacun des sous-groupes à l'exception des patients KRAS mutés du groupe 2 qui présentent une proportion de femmes significativement plus élevée que dans le sous groupe KRAS sauvage du même groupe ($p= 0,006$).

Il n'existe pas non plus de différence significative en ce qui concerne l'exposition au tabagisme, le stade de la maladie en post-opératoire et l'indice de performance OMS entre les sous-groupes.

B : Survie globale

L'analyse des données de survie à 5 ans de suivi a permis la réalisation des courbes de survie selon le modèle de Kaplan-Meier. La SG à 5 ans du groupe 1 est mesurée à 69%. Pour les patients ayant bénéficié d'un traitement adjuvant, la proportion de l'effectif vivant à 5 ans représente 53% de l'effectif initial. Les courbes de survie de ces 2 groupes sont exposées dans les Figures 2 et 3.

L'analyse en sous-groupe retrouve une survie à 5 ans de 78% de l'effectif initial pour le sous-groupe KRAS sauvage chez les patients non traités en post opératoire et 42% pour les patients mutés KRAS avec une médiane de survie à 45 mois. La comparaison de ces données par le modèle Log Rank retrouve une différence significative de survie pour ces 2 sous-groupes ($p= 0,021$). La comparaison des courbes de survie en sous-groupe pour les patients n'ayant pas reçus de chimiothérapie est exposée dans le Figure 4.

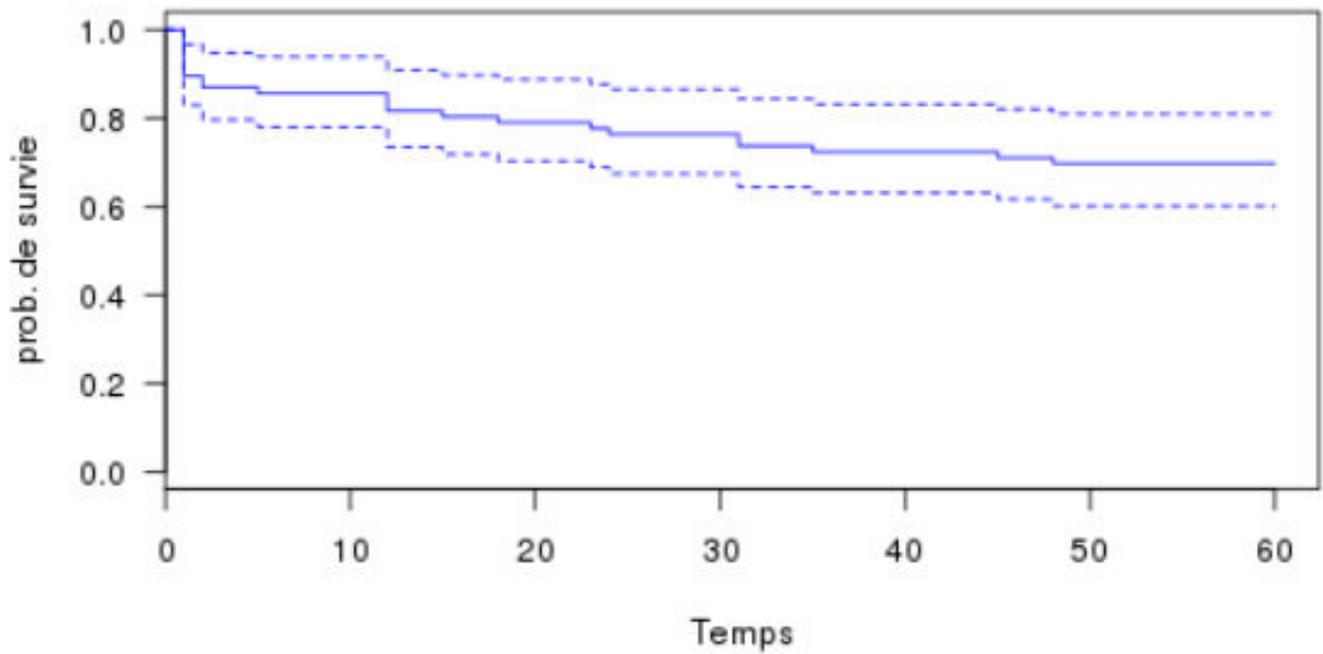


Figure 2 : Courbe de survie globale à 5 ans chez les patients n'ayant pas bénéficié de chimiothérapie adjuvante (groupe 1) n = 76.

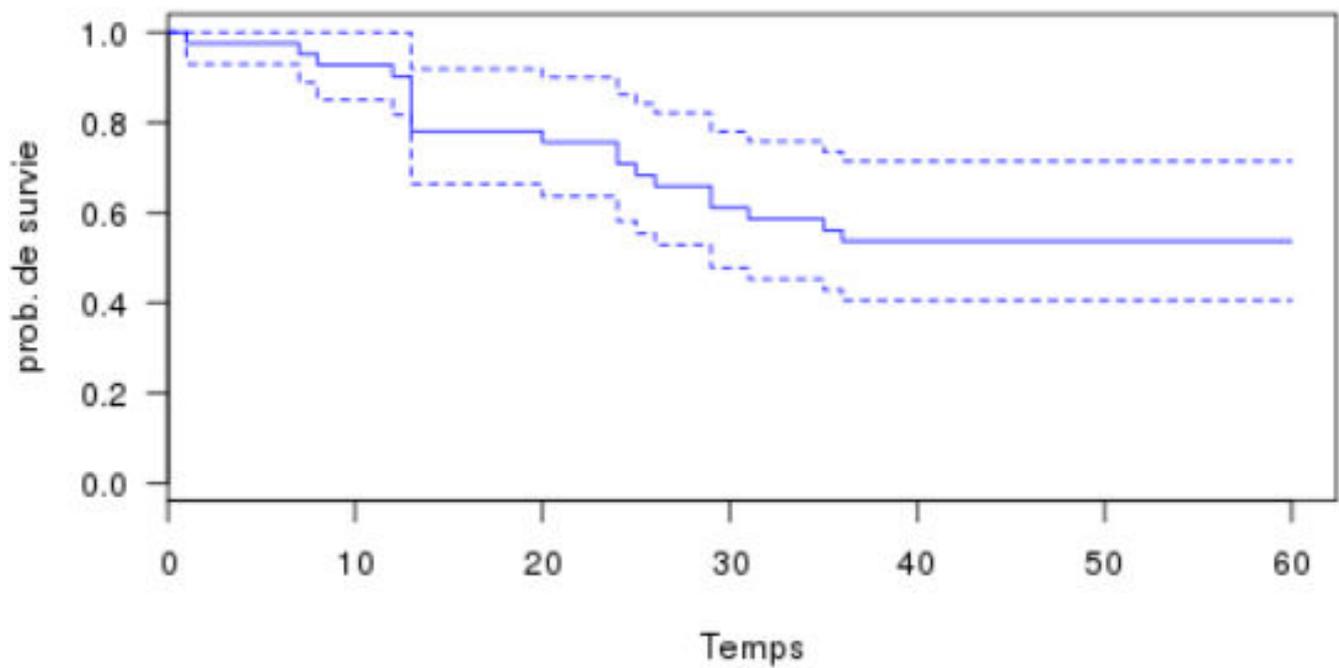


Figure 3 : Courbe de survie globale à 5 ans chez les patients traités par chimiothérapie adjuvante (groupe 2) n = 41.

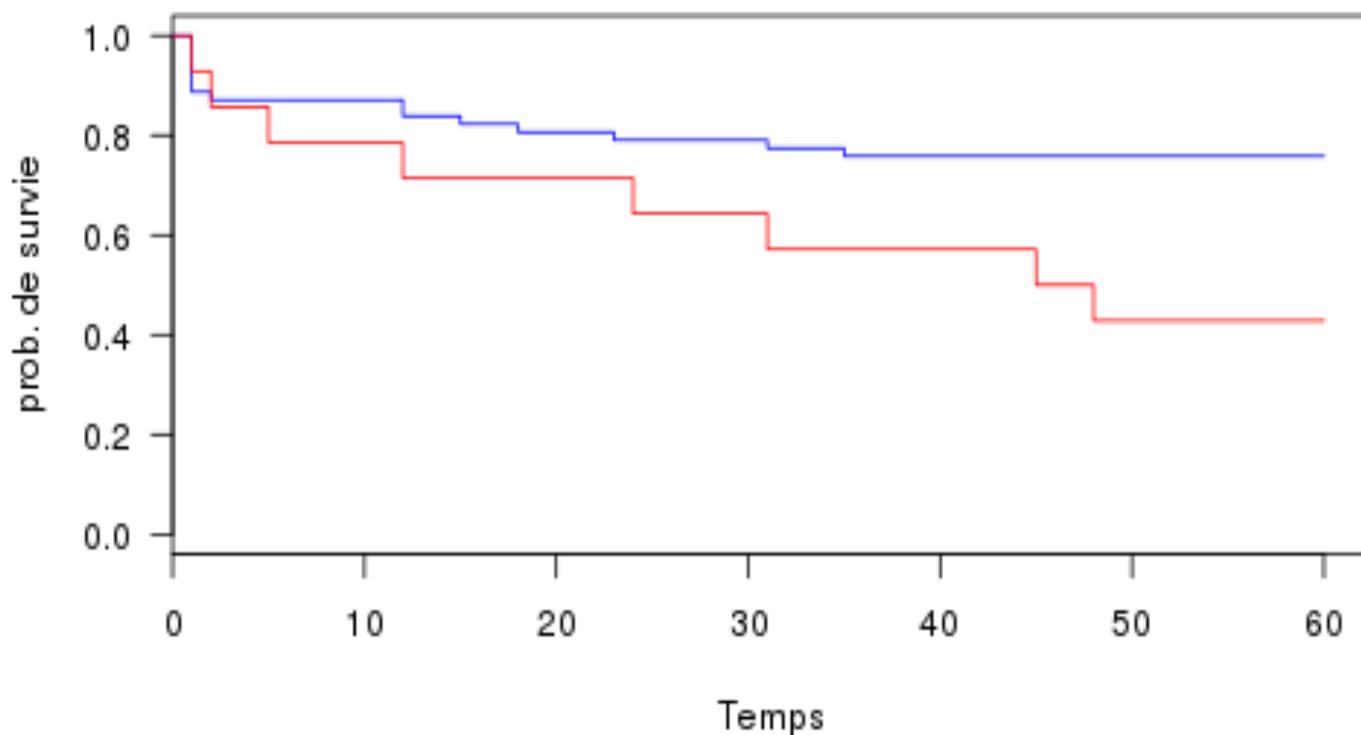


Figure 4 : Comparaison des courbes de survie globale à 5 ans des sous-groupes KRAS muté (rouge) et sauvage (bleu) chez les patients du groupe 1.

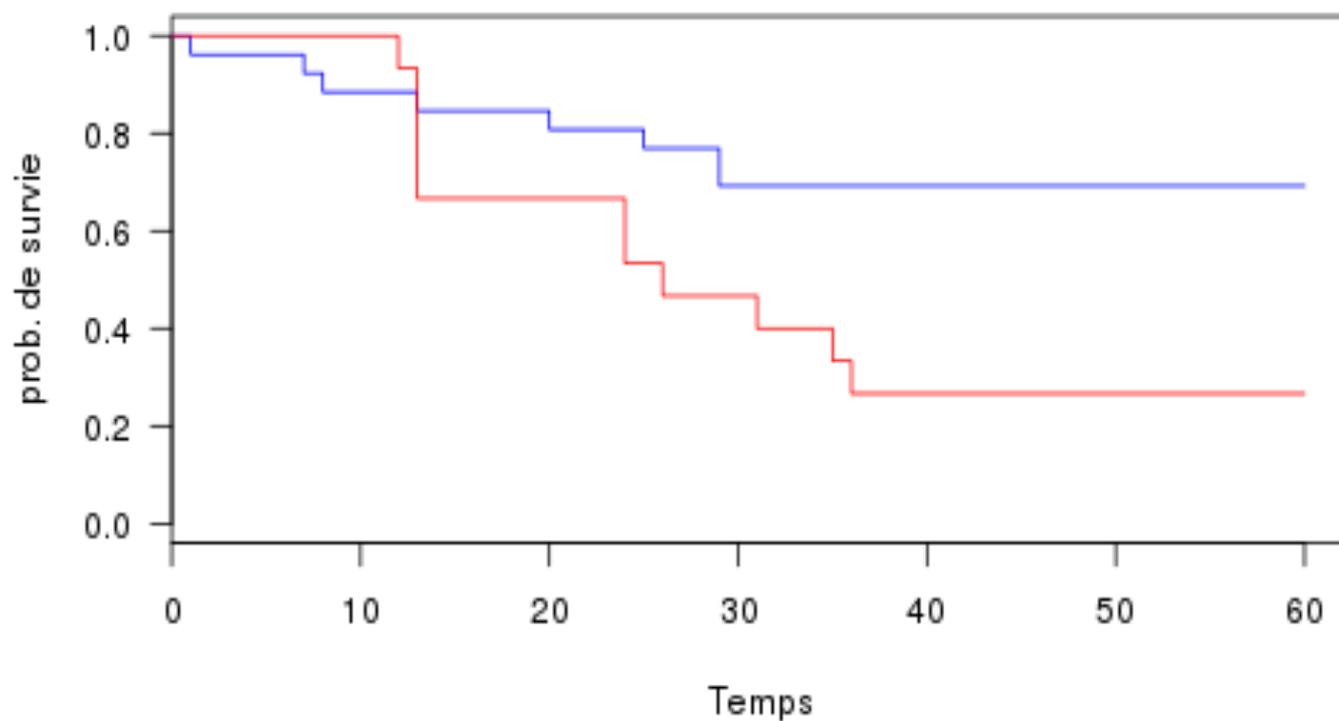


Figure 5 : Comparaison des courbes de survie globale à 5 ans des sous-groupes KRAS muté (rouge) et sauvage (bleu) chez les patients du groupe 2.

Pour les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, la comparaison des deux courbes de survie permet de retrouver une différence significative ($p= 0,015$). En effet la survie à 5 ans des patients KRAS muté représente 26% de la population initiale avec une médiane à 24,8 mois. Pour les patients KRAS sauvage, elle représente 78% de l'effectif initial.

Les courbes de survie globale à 5 ans pour les sous-groupes KRAS muté et sauvage chez les patients traités par chimiothérapie adjuvante sont exposées dans la Figure 5.

C : Survie sans progression

La SSP à 5 ans dans le groupe 1 représente 67% de l'effectif initial tandis que dans le groupe 2, seulement 36% des patients n'ont pas progressé à 5 ans. La médiane de SSP est par ailleurs atteinte à 20 mois dans ce groupe-là. Les courbes de survie sans progression (PFS) des groupes 1 et 2 sont exposées dans les figures 6 et 7 respectivement.

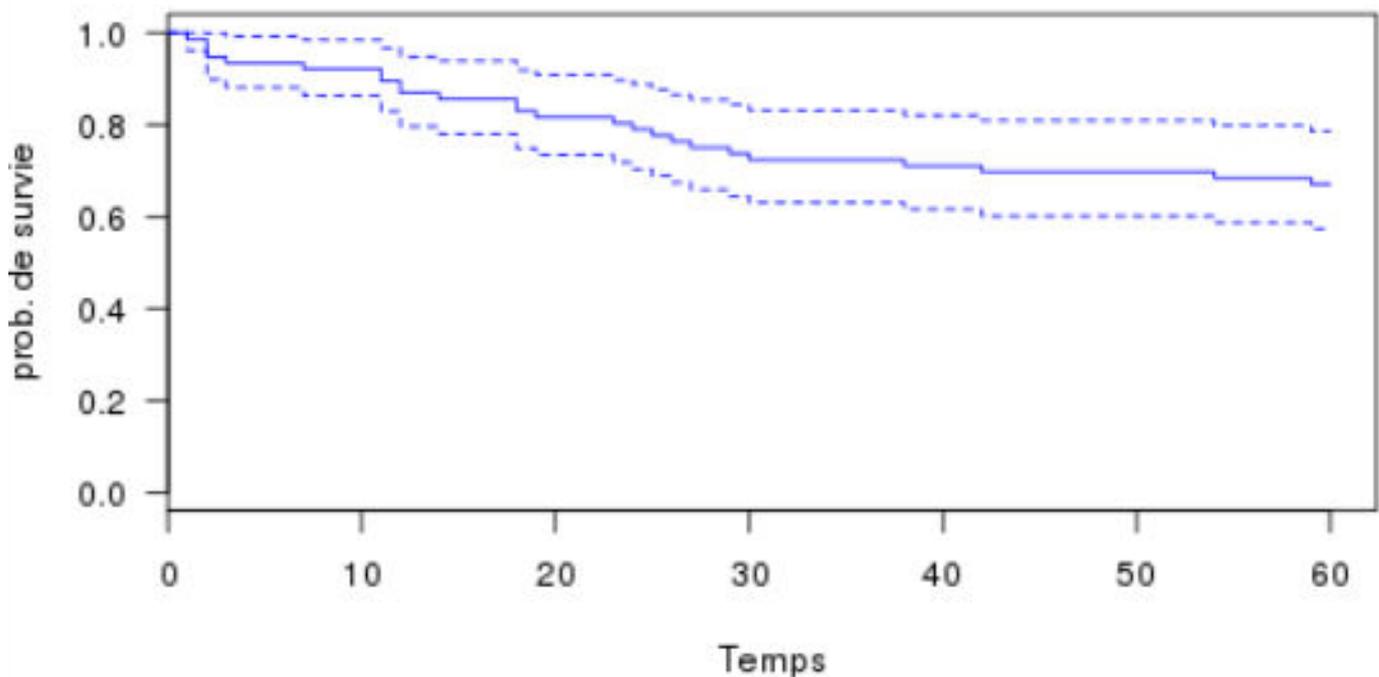


Figure 6 : SSP à 5 ans dans le groupe 1 ($n= 76$).

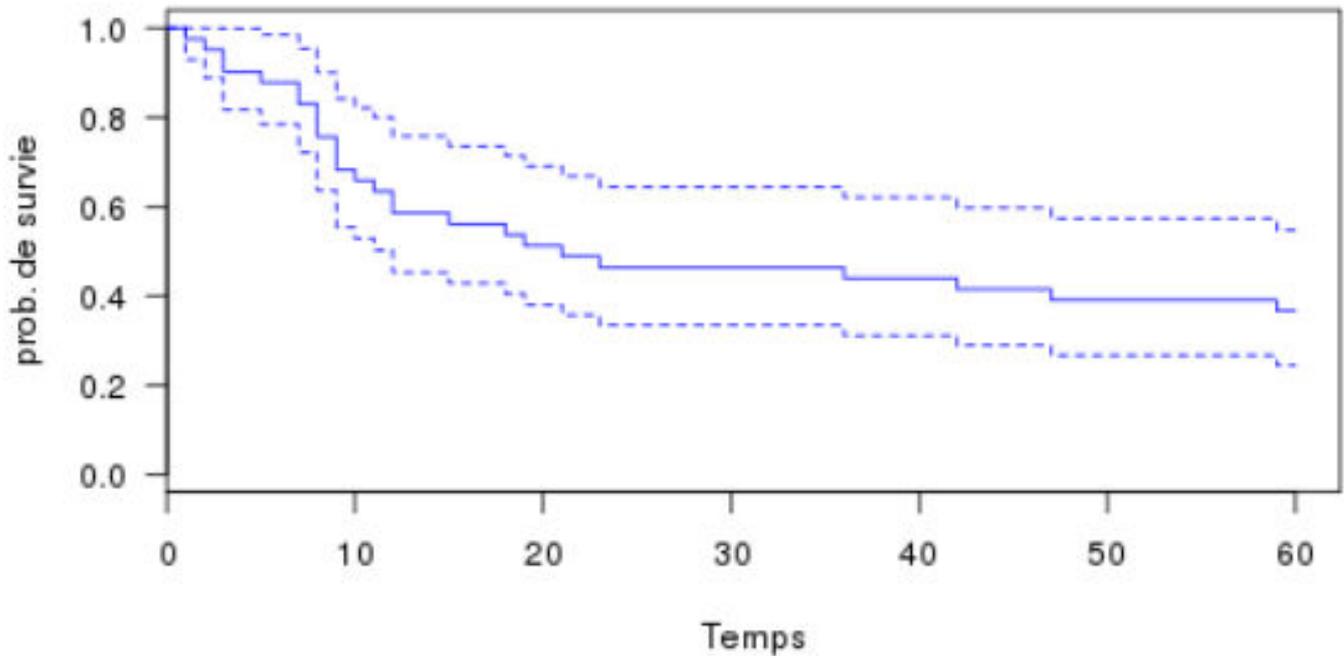


Figure 7 : SSP à 5 ans dans le groupe 2 (n= 41).

En ce qui concerne les analyses en sous-groupes, chez les patients du groupe 1, il existe une différence significative de le SSP à 5 ans entre les patients KRAS muté et sauvage ($p= 0,019$).

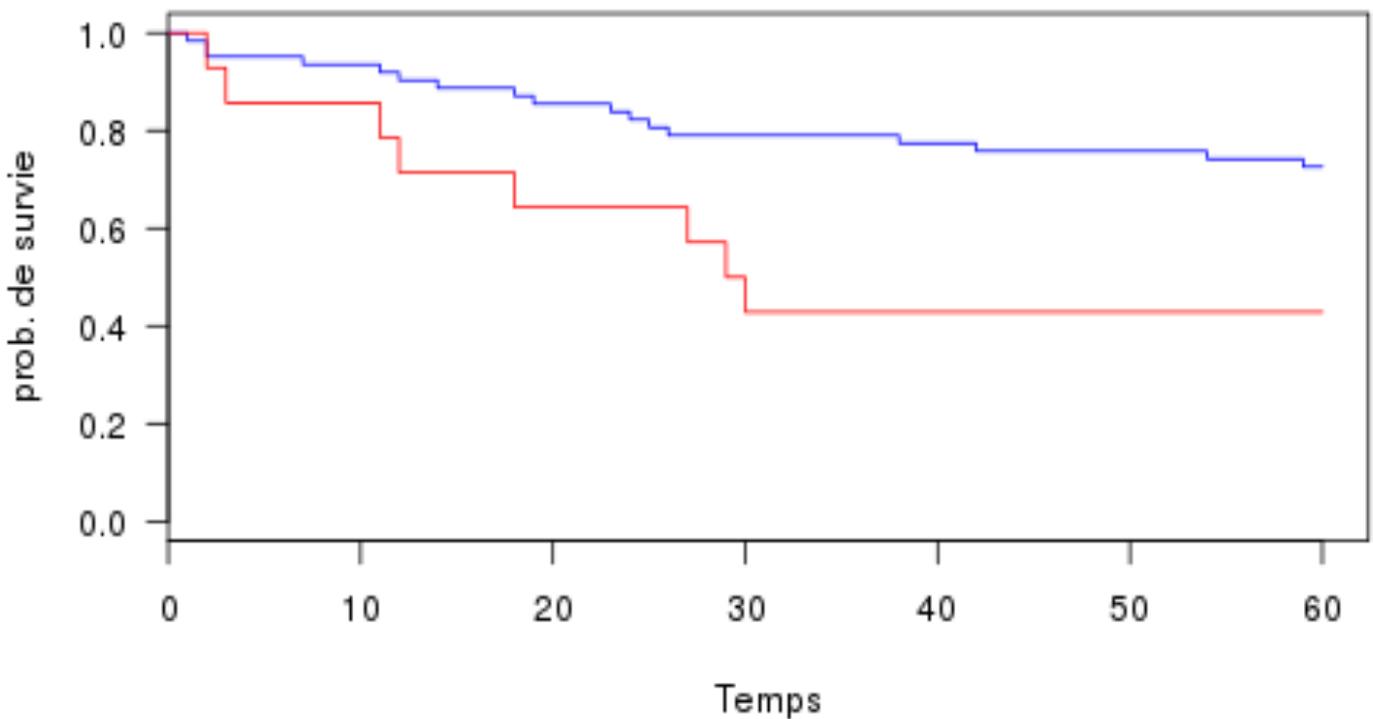


Figure 8 : Comparaison des courbes de SSP à 5 ans chez les patients KRAS muté (rouge) et sauvage (bleu) au sein du groupe 1.

Les premiers ont une SSP à 5 ans représentant 72% de l'effectif initial alors que pour les seconds ce chiffre ne s'élève qu'à 42% de l'effectif initial (médiane à 42 mois). La comparaison entre ces deux sous-groupes est représentée dans la Figure 8.

Pour les patients du groupe 2, l'analyse de la SSP à 5 ans retrouve chez les patients KRAS muté une proportion de 26% de l'effectif initial avec une médiane à 11 mois. Chez les patients KRAS sauvage, la SSP à 5 ans représente 42% de l'effectif initial (médiane à 36 mois). Pour autant la comparaison de ces données ne permet pas de retrouver une différence significative entre ces sous-groupes ($p= 0,347$). La comparaison des courbes de survie sans progression de ces deux sous-groupes est représentée dans la Figure 9.

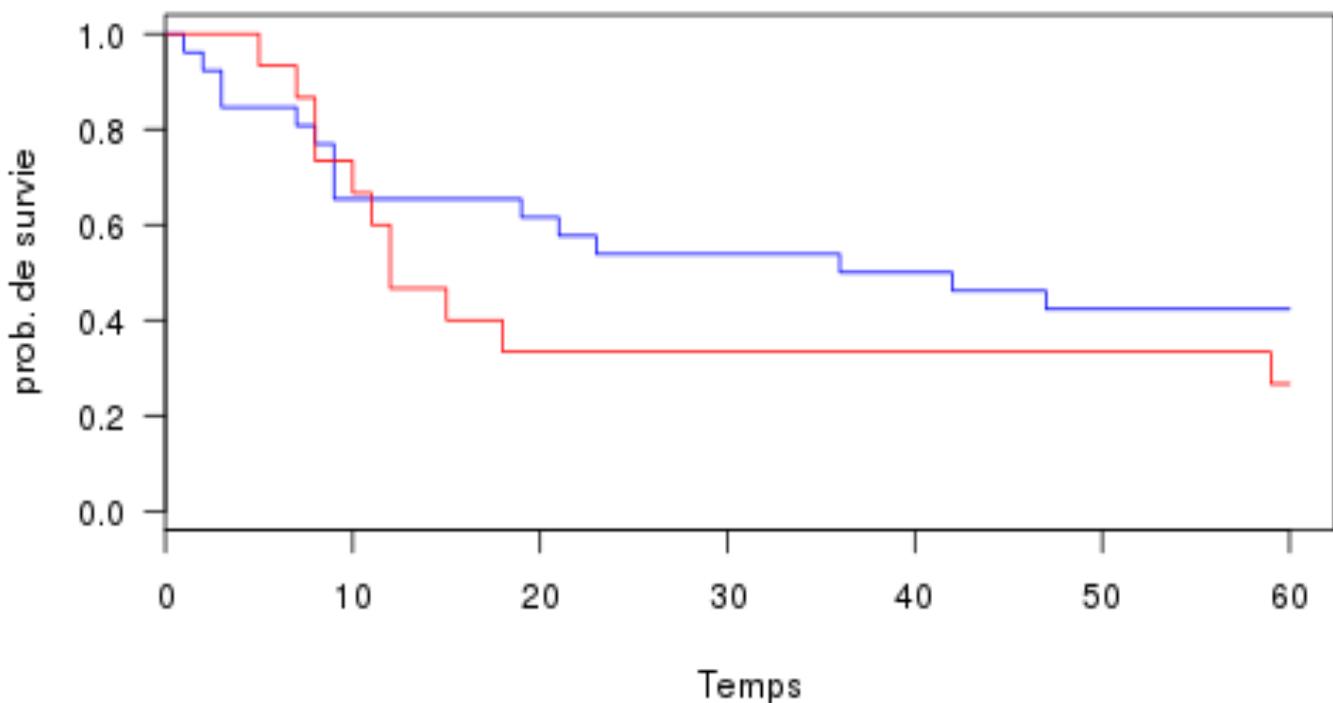


Figure 9 : Comparaison des courbes de SSP à 5 ans chez les patients KRAS muté (rouge) et sauvage (bleu) au sein du groupe 2.

Le Tableau 4 résume les données de survie globale et de SSP à 5 ans pour les sous groupes ainsi que leur comparaison selon le Log Rank test.

	SG mediane	SG 5 ans	Valeur de p	SSP Mediane	SSP 5 ans	Valeur de p
Gp 1 KRAS +	45 Mois	42 %		29 Mois	42 %	
Gp 1 KRAS -	NA	78 %		NA	72 %	
			0,021			0,019
Gp 2 KRAS +	24,8 Mois	26 %		11,5 Mois	26 %	
Gp 2 KRAS -	NA	78 %		36 Mois	42 %	
			0,015			0,347

Tableau 4 : Comparaison des données de survie globale et de SSP à 5 ans pour chacun des sous-groupes.

IV/ Discussion :

L'objet de notre étude était de démontrer l'existence d'un impact péjoratif de la présence de la mutation KRAS dans les ADK bronchiques, sur la survie globale et la survie sans progression à 5 ans après une chirurgie d'exérèse initiale. Par souci de clarté, nous avons pris le parti d'analyser la survie globale et la survie sans progression vis-à-vis d'une seule variable qu'est la présence ou non de la mutation KRAS au diagnostic.

Ce parti pris pousse à la comparaison de groupes de patients homogènes pour ce qui est des différents facteurs de risque reconnus de mauvais pronostic, à savoir : le statut nutritionnel, l'âge, l'indice de performance OMS et le stade de la maladie. Ainsi, l'analyse des courbes de survie a été réalisée en comparant les sous groupes de patients KRAS muté et sauvage dans chacun des 2 groupes de patients initiaux : ceux ayant reçus un traitement adjuvant à base de chimiothérapie et ceux n'en n'ayant pas bénéficié.

Ce choix méthodologique est justifié par la proportion significativement plus élevée ($p < 0,0001$) de maladie avancée (Stade II ou III) dans le groupe de patients ayant reçus une chimiothérapie adjuvante. Cette différence est expliquée par le fait que les recommandations d'oncologie thoracique actuelles préconisent que les traitements adjuvants à base de chimiothérapie sont réservés aux patients présentant un ADK stade II ou plus et/ou présentant des marges de résection non saines.

Les résultats retrouvent alors que la mutation KRAS présente un impact péjoratif significatif sur la survie globale à 5 ans pour les ADK opérés quelque soit la stratégie thérapeutique post opératoire.

La présence de cette mutation présente également un impact péjoratif significatif sur la survie sans progression à 5 ans chez les patients n'ayant pas bénéficié de chimiothérapie adjuvante. En revanche, aucune différence significative de survie sans progression n'est retrouvée chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante quelque soit leur statut mutationnel vis-à-vis de KRAS.

A : Données apportées par l'étude :

1) Données de la population incluse

Dans notre série de patients opérés d'un cancer bronchique au CHU de Poitiers entre Janvier 2011 et Décembre 2013, 130 patients se sont vus diagnostiquer un adénocarcinome bronchique primitif soit environ 57% de l'effectif initial. Cent dix sept ont été inclus dans l'analyse statistique. Parmi eux, 29 (24,8%) présentaient une mutation de KRAS. La majorité des patients inclus (87,8%) étaient fumeurs ou ex fumeurs et de sexe masculin (67,5%). L'âge moyen étaient de 63 ans au moment de la chirurgie et 38 (32,5%) des patients étaient des femmes.

Ces données confirment les résultats des séries épidémiologiques de la littérature concernant la proportion de mutation KRAS dans les ADK bronchiques qui varie entre 25 et 30 % chez le fumeur et entre 8 et 10% chez le non fumeur (46, 47).

Elles sont également en cohérence avec les dernières estimations épidémiologiques françaises apportées notamment par la cohorte KBP 2010 (22). Dans cette cohorte de plus de 6000 patients recueillis dans près de 119 centres hospitaliers généraux français, l'âge moyen au diagnostic dans les CBNPC est de 65,7 ans pour les hommes et 64,5 ans pour les femmes. Par ailleurs, la proportion de fumeurs actifs ou sevrés avoisinait les 87%, respectivement 95,3% et 65,8% chez les hommes et les femmes. En revanche, la proportion globale de femmes était moins importante que dans notre cohorte (24,4%).

Lorsque l'on compare les caractéristiques des 2 groupes de patients, on constate, outre la proportion plus importante de cancers localement avancés dans le groupe 2, un âge significativement ($p < 0,0001$) plus élevé dans le groupe 1 (66 ± 10 ans vs 58 ± 8 ans dans le groupe 1). Par ailleurs, on constate également une proportion de femmes plus importante dans le groupe 1 (40,8% vs 17% dans le groupe 2) et une proportion de patients mutés KRAS plus importante dans le groupe 2 (36,6% vs 18,4% dans le groupe 1). La série publiée par Arriagada R et al. en 2004 (50) portant sur l'évaluation de la chimiothérapie post opératoire dans les CBNPC retrouvait, sur une population incluse de 932 patients dans le bras chimiothérapie, un âge médian de 59 ans contre 58 ans pour notre cohorte. Une des explications proposées est que certains patients, âgés et présentant des comorbidités pour lesquels une chimiothérapie adjuvante était en théorie

indiquée, n'ont pas été traités compte tenu de contre-indications. Ceux-ci ont donc été inclus dans le groupe 1.

La répartition plus importante de femmes dans le groupe 1 conforte les constatations d'une cohorte publiée en 2006 (51). Cette étude portant sur 2972 patients opérés à Paris retrouvait que la taille de la tumeur était significativement plus petite dans la population féminine. Par conséquent la proportion de CBNPC stade I chez les femmes était plus importante et l'indication à une chimiothérapie adjuvante moins fréquente.

Il n'existe pas de corrélation dans la littérature entre la présence de la mutation KRAS et un stade plus élevé de la maladie au diagnostic. La différence de proportion de patients mutés KRAS dans les deux groupes est vraisemblablement biaisée par un effectif analysé réduit notamment dans le groupe 2.

Enfin, il n'existe aucune différence significative de la répartition des caractéristiques anthropomorphiques et cliniques des individus dans les sous-groupes KRAS muté et sauvage dans le groupe 1.

Il n'en est pas de même pour les sous-groupes du groupe 2. En effet, il existe significativement plus de femmes dans le sous-groupe KRAS muté du groupe 2 ($p=0,006$).

Une des explications pour cette plus grande proportion de femmes dans ce sous-groupe KRAS muté peut être apportée par les constatations d'une étude épidémiologique nord américaine publiée en 2012 qui se focalisait sur l'incidence de la mutation KRAS dans les CBNPC chez les femmes (45). Une des conclusions de ce travail qui portait sur plus de 3000 patients était la répartition significativement plus élevée de la mutation KRAS dans la population féminine ($p=0,007$). D'autres travaux plus anciens confirment également cette tendance (48).

2) Données de survie globale

L'analyse des données de survie globale retrouve dans notre étude une SG à 5 ans représentant 69% de l'effectif initial dans le groupe 1 et 53% de l'effectif initial dans le groupe 2.

Ces données confortent les constatations des précédentes cohortes publiées. Comme nous le savons en effet, il existe un impact négatif d'un stade avancé de la maladie sur la survie globale. Ainsi dans leurs études publiées dans le Chest Journal, Clinton F. Mountain et al. (47) retrouvaient, quelque soit la prise en charge thérapeutique, que la SG à 5 ans variait respectivement de 57 à 67% des patients pour les CBNPC stade I, de 24 à 34% pour les stade II, de 9 à 13% pour les stades III et de moins de 7% pour les stades IV.

En ce qui concerne les patients opérés, nos données confortent également les éléments récents de la littérature. Une méta analyse dont l'objectif était de contrôler l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans les CBNPC retrouve en effet des proportions de survie similaires (52). La SG à 5 ans des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine variait alors entre 45 et 63% de l'effectif initial.

La comparaison des courbes de survie globale à 5 ans des sous-groupes KRAS muté et sauvage au sein des 2 bras de patients initiaux apporte des résultats significatifs. La survie globale à 5 ans des patients KRAS muté et sauvage passent en effet, respectivement de 42% (médiane à 45 mois) à 78% de l'effectif initial dans le groupe 1 et de 26% (médiane à 24,8 mois) à 78% dans le groupe 2. Ces différences sont statistiquement significatives et aussi bien retrouvées dans le groupe de patients ayant reçus un traitement adjuvant ($p=0,015$) que chez les patients n'en ayant pas reçus ($p=0,021$).

Ces données confortent les résultats disponibles dans la littérature. A ce titre, une méta analyse publiée en septembre 2018 (53) s'est intéressée au rôle pronostique de la mutation KRAS dans la survie post opératoire des CBNPC. La méthodologie portait sur une revue systématique de la littérature. La conclusion des auteurs est que, après l'analyse de 13 articles portant sur un effectif total de 5326 patients, la présence de la mutation KRAS dans les CBNPC opérés constitue un facteur de mauvais pronostic en terme de survie globale avec un HR à 1,49 (IC 95% 1,28-1,73, $p < 0,00001$).

Ces constatations suggèrent donc que la présence de la mutation KRAS constitue un élément pronostique péjoratif en terme de survie post opératoire dans les ADK bronchiques.

3) Données de survie sans progression

Les données concernant le risque de rechute post opératoire retrouvent elles aussi un impact péjoratif et significatif de la mutation KRAS sur la SSP à 5 ans pour les patients n'ayant pas reçus de chimiothérapie adjuvante ($p=0,019$). La SSP à 5 ans est en effet de 42% (Médiane à 29 mois) et de 72 % pour les sous-groupes KRAS muté et sauvage respectivement. Ces constatations ne se confirment pas pour le groupe de patients traité par chimiothérapie adjuvante. En effet, même s'il existe bien une différence de SSP à 5 ans entre les patients KRAS muté et sauvage du bras non traités par chimiothérapie (respectivement 26% et 42% de l'effectif initial), celle-ci est non significative ($p=0,347$).

Ces résultats suggèrent donc que la mutation KRAS représente un facteur de risque de rechute post opératoire dans les ADK bronchiques et en particulier pour les patients non traités par chimiothérapie adjuvante.

Les données de notre cohorte sont en cohérence avec celles publiées. En effet, s'il l'on se réfère à la méta analyse citée plus tôt (53), la présence de la mutation KRAS représente un risque de rechute accrue après chirurgie dans les CBNPC avec un HR à 1,5 (IC 95% 1,15-1,96 $p=0,002$). Pour autant, cette publication ne fait aucune distinction en fonction de l'administration ou non d'une chimiothérapie adjuvante.

La variation de l'impact pronostique en fonction des différents types de mutation KRAS constitue peut être une explication aux résultats que nous observons. Evoquée pour la première fois à la fin des années 90 par Siegfried et al. (49) elle est depuis plus clairement suggérée comme le rapporte les auteurs d'une étude américaine publiée en 2015 (54). Dans cette publication, il est démontré que la mutation KRAS est corrélée à un risque de rechute significativement accru pour les ADK bronchiques opérés. Pourtant ce risque est différent lorsque l'on considère uniquement les mutations KRAS G12C par rapport aux autres mutants KRAS. On s'aperçoit alors que si le risque accru de rechute se confirme pour les mutations KRAS G12C, les autres types de mutants KRAS n'ont aucune différence significative de SSP à 5 ans avec la population non mutée. Une cohorte américaine publiée en 2016 (57) trouvait des résultats contradictoires puisque les sujets présentant une mutation KRAS portant sur l'exon 12 présentaient une meilleure survie globale post opératoire que les mutations KRAS portant sur d'autres exons.

L'absence de résultat significatif dans le bras traité par chimiothérapie adjuvante pourrait alors s'expliquer par l'absence de distinction du type de mutation KRAS dans notre étude. On peut alors envisager qu'il puisse exister une répartition différente du type de mutation KRAS entre les groupes 1 et 2 impliquant des modifications pronostiques notamment en terme de SSP. La proportion plus élevée de femmes dans la population KRAS muté du groupe 2 appuie cette hypothèse étant donné que des études épidémiologiques récentes suggèrent une plus grande proportion de mutation KRAS portant sur l'exon 12 chez les femmes d'origine caucasienne (45).

Enfin, il est également possible que l'effectif réduit de la population analysée dans le groupe 2 et notamment dans la population non mutée (n=26) soit susceptible de biaiser la significativité des résultats observés.

B : Limites de l'étude

Notre étude apporte comme principal atout le fait de comparer le pronostic et le risque de rechute à 5 ans des patients opérés d'un ADK bronchique en fonction de leur inclusion ou non dans un protocole de chimiothérapie adjuvante. Il s'agit là d'une approche inédite de la signification pronostique de la mutation KRAS puisqu'il n'existe pas de cohorte comparable mettant en évidence une différence significative de SG et de SSP pour les groupes KRAS muté dans la littérature.

Pour autant notre méthodologie présente des limites. La première concerne évidemment le caractère rétrospective et monocentrique. En découle un nombre de patients inclus moindre et une part non négligeable de biais de mesure concernant les données recueillies.

De plus, nous négligeons dans l'analyse de la survie sans progression des variables pouvant conditionner le pronostic.

Comme cela a été décrit plus tôt, nous ne distinguons pas, dans cette étude, le type de mutation KRAS. Or, la littérature suggère des différences de signification pronostique pour certaines d'entre elles comme la mutation KRAS G12C (56, 59). Par ailleurs, des études portant sur la mutation de KRAS sur l'exon 13 semble suggérer une moindre sensibilité à la chimiothérapie adjuvante dans les CBNPC opérés (43,44).

De plus, l'impact pronostique des autres mutations est négligé. En effet, les mutations KRAS et de l'EGFR sont d'épidémiologie opposée et sont mutuellement exclusives. Or la mutation de l'EGFR est corrélée à un bénéfice significatif en terme de survie sans progression post opératoire (55) ainsi qu'à un meilleur pronostic global significatif (53). Même si l'effectif muté EGFR dans notre cohorte est réduit (n=6), son impact sur l'interprétation des résultats de SG et de SSP dans les bras non mutés KRAS doit être considéré.

D'autres mutations, non recherchées en pratique courante au moment de la prise en charge des patients inclus dans l'étude, peuvent également impacter le pronostic post opératoire des ADK bronchiques. On peut par exemple citer la mutation BRAF qui était corrélée à un pronostic péjoratif en terme de survie globale post opératoire (57) ou la mutation de TP53 (gène suppresseur de tumeur codant la protéine P53) qui représente un facteur de risque de récurrence précoce comme le suggère une récente étude américaine (58). Cette dernière semble d'autant plus corrélée à un pronostic péjoratif lorsqu'elle est associée à une mutation KRAS (62).

Enfin nous ne prenons pas en compte le bénéfice apporté par la radio-chimiothérapie adjuvante concomitante (RCC) dans le bras des patients traités. Cet effet bénéfique a pourtant été retrouvé dans plusieurs publications sur des CBNPC localement avancés y compris en situation post opératoire (59, 60, 61). Néanmoins à notre connaissance, il n'existe pas de publication portant sur le bénéfice d'une radio-chimiothérapie concomitante dans le CBNPC considérant le statut mutationnel KRAS.

C : Perspectives

Notre étude suggère donc un impact négatif de la mutation KRAS sur le pronostic des patients opérés d'un ADK bronchique. Ces résultats s'inscrivent dans la continuité des articles publiés à ce sujet.

Étant donnée la fréquence des mutations de KRAS et leur rôle majeur dans l'oncogénèse, le développement d'inhibiteur spécifique est actuellement une voie de recherche majeure.

La complexité des signaux activés par KRAS ouvre la porte à de nombreuses cibles thérapeutiques potentielles.

Parmi elles on peut citer les essais prometteurs en cours dans l'inhibition directe de la protéine Ras mutante. Ostrem et al. ont par exemple mis au point de petits composants qui ont la capacité de se fixer de manière irréversible et spécifique sur une niche à la surface de la protéine mutante KRAS G12C à l'origine d'un blocage de la prolifération de lignées cellulaires porteuses de cette mutation (63). D'autres molécules qui se fixent de manière covalente à la protéine KRAS G12C ont été développées (64,65).

D'autres voies thérapeutiques sont en développement et donnent des résultats encourageant in vitro comme l'inhibition de l'ancrage de KRAS à la membrane (66). Plus concret encore, le Sélumétinib, un inhibiteur de MEK, a été étudié dans un essai de phase II en association au Docétaxel en seconde ligne métastatique chez des patients atteints de CBNPC KRAS muté (67). Les résultats, bien que modestes, retrouvent une amélioration significative de la survie sans progression de ces patients. La mise en jeu de mécanismes de rétrocontrôle positif sur les autres voies de signalisation, notamment celle de la voie PI3K/AKT, est l'explication la plus plausible à ces résultats modestes et font actuellement l'objet de développement de stratégie associant 2 inhibiteurs de voies de signalisation synergique (68).

La plupart des autres cibles thérapeutiques sont issues du principe de la létalité synthétique. On parle d'interaction létale synthétique quand l'inactivation d'un gène n'entraîne la mort cellulaire qu'en présence d'une altération concomitante d'un oncogène. Au vu des difficultés rencontrées pour inhiber directement KRAS ou même ses effecteurs, cette stratégie alternative semble particulièrement séduisante. On retiendra notamment l'inhibition de CDK4/6 qui a rapporté des résultats très encourageants dans la sous-population des CBNPC mutés KRAS (69).

Enfin on peut souligner qu'il existe une corrélation nette entre mutation de KRAS et expression tumorale de PDL1, ce qui suggère un intérêt particulier de bloquer les checkpoints immunitaires chez ces patients (70). Les bons résultats d'une étude suisse récente portant sur des patients atteints d'un CBNPC mutés KRAS stade IV traités par immunothérapie anti PD1 encouragent dans cette voie (71).

V/ Conclusion

Alors qu'elle est retrouvée dans près d'un tiers des CBNPC, l'impact pronostique de la mutation KRAS, bien que globalement péjoratif, n'est pas clairement défini. Celui-ci semble en effet conditionné par le type de mutation KRAS et la présence de mutation de l'EGFR dans les bras contrôles. Par ailleurs, la complexité des voies de signalisation intracellulaire impliquées dans cette mutation ne sont pas toutes clairement élucidées. En témoigne les grandes difficultés au développement de thérapies ciblant Ras qui présentent jusqu'à aujourd'hui des résultats modestes ou décevants.

Les résultats de notre étude suggèrent une mortalité plus importante et plus précoce pour les patients opérés d'un adénocarcinome bronchique muté KRAS quelque soit la stratégie post opératoire. On retrouve également un risque de rechute accru post opératoire des patients KRAS muté non traités par chimiothérapie adjuvante. Ce risque n'est pas retrouvé chez les sujets KRAS muté traités par chimiothérapie adjuvante dans notre série de patients.

Cela invite donc d'une part à une surveillance rapprochée et attentive des patients opérés KRAS muté. D'autre part à un questionnement vis-à-vis de l'intérêt d'une thérapie adjuvante chez tous les patients KRAS muté opérés est légitime compte-tenu du risque accru de rechute que cette mutation représente.

A cet égard, les résultats obtenus dans notre étude mériteraient de faire l'objet d'une confirmation à l'aide de l'analyse d'une cohorte prospective de plus grande échelle. Celle-ci devra prendre en considération le type de mutation KRAS ainsi que les autres altérations moléculaires impliquées dans le pronostic global. Elle permettra de mieux définir les critères pronostiques péjoratifs au sein des patients mutés KRAS.

C'est à cette condition que les connaissances vis-à-vis de l'implication pronostique de cette mutation avanceront et que l'espoir de développement de thérapeutiques efficaces grandira.

Bibliographie :

- (1) Ferlay, J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J. W. W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, et F. Bray. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012. *European Journal of Cancer* 49, n° 6 1374–1403
- (2) Institut National du Cancer. Les cancers en France en 2017: l'essentiel des faits et chiffres. 2017; en ligne: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2017-L-essentiel-des-faits-et-chiffres> (consulté en août 2018)
- (3) Locatelli-Sanchez, M., S. Couraud, et P. -J. Souquet. Épidémiologie du cancer bronchique: données actuelles. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Cours du Groupe d'Oncologie thoracique de Langue Française – GOLF 2015, 7, n° 4 285–89
- (4) Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer* 2013;81:32-8
- (5) Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1672-94
- (6) Vineis P, Airoidi L, Veglia P, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005;330:277-9
- (7) Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2015;136:894-903
- (8) Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France, *J Occup Environ Med* 2010;52:339-406
- (9) McColl N, Auvinen A, Kesminiene A, Espina C, Erdmann F, De Vries E, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ionising and non-ionising radiation and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015:1877-82
- (10) Lam WK. Lung Cancer in Asian Women-the environment and genes. *Respirology* 2005;10:408-17
- (11) Leveque, N., L. Brouchet, B. Lepage, C. Hermant, L. Bigay-Game, G. Plat, M. Dahan, D. Riviere, A. Didier, et J. Mazieres. Analyse des délais de prise en charge des cancers thoraciques : étude prospective. *Revue des Maladies Respiratoires* 31, n° 3 208–13.
- (12) Patz Jr EF, Rossi S, Harpole Jr DH, et al. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:1568-71
- (13) Dische S, Gibson D, Parmar M, et al. Time course from first symptom to treatment in patients with non-small cell lung cancer referred for radiotherapy: a report by the CHART Steering Committee. *Thorax* 1996;51:1262-5

- (14) Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143:142S-65S
- (15) Chong, Semin, Kyung Soo Lee, Myung Jin Chung, Joungho Han, O Jung Kwon, et Tae Sung Kim. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Clinical, Pathologic, and Imaging Findings. *RadioGraphics* 26, n° 1 : 41–57.
- (16) Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP -<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-Referentiel-national-de-RCP> (consulté en septembre 2018)
- (17) Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143:7-37
- (18) Milleron, B., V. Gounant, et S. Couraud. Faut-il implanter le dépistage du cancer bronchique dans notre pays et à quelles conditions? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 7, n° 4 (novembre 2015): 315–21
- (19) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group : Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 351-60.
- (20) Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122:1037-57
- (21) Hendriks L, Derks J, Postmus PE, Damhuis R, Houben R, Troost E, et al. Single organ metastatic disease, a new prognostic factor for overall survival (OS) in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2015;26:i35
- (22) Debieuvre, D., C. Lemonnier, J. M. Marcos, M. D'arlhac, S. Vuillermoz-Blas, D. Renault, E. Maëtz, et al. KBP-2010-CPHG : évolution de la survie à 5 ans des cancers bronchiques primitifs. *Revue des Maladies Respiratoires*, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 34 (1 janvier 2017): A53
- (23) Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: Tables and comments. *Eur Respir J* 1994;7:1350-64
- (24) Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kuri-moto N, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:469-80
- (25) Zhang J, Gold KA, Lin HY, Swisher SG, Xing Y, Lee JJ, et al. Relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC): an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *J Thorac Oncol* 2015;10:682-90
- (26) Berghmans, T. Facteurs pronostiques et cancers bronchopulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Cours du Groupe d'Oncologie thoracique de Langue Française – GOLF 2015, 7, n° 4: 322-30

- (27) Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van MJ, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008;3:457-66
- (28) Zhou, Caicun, Yi-Long Wu, Gongyan Chen, Jifeng Feng, Xiao-Qing Liu, Changli Wang, Shucui Zhang, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 12, n° 8 2011: 735-42
- (29) Shaw, Alice T, Beow Y Yeap, Benjamin J Solomon, Gregory J Riely, Justin Gainor, Jeffrey A Engelman, Geoffrey I Shapiro, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology* 12, n° 11 2011: 1004-12
- (30) Shaw, Alice T., Sai-Hong I. Ou, Yung-Jue Bang, D. Ross Camidge, Benjamin J. Solomon, Ravi Salgia, Gregory J. Riely, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 371, n° 21 2014: 1963-71
- (31) Wislez, M., M. Beau-Faller, D. Debieuvre, L. Ouafik, V. Westeel, I. Rouquette, J. Mazières, et al. Détermination de la valeur pronostique et prédictive de K-RAS à partir de la cohorte de CBNPC Biomarqueurs France. *Revue des Maladies Respiratoires* 35 2018: A105-6
- (32) Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes; *the Achilles heel of cancer*. *Science* 2002; 297:63-4
- (33) Guibert, N., M. Ilie, H. Léna, A. Didier, P. Hofman, et J. Mazieres. KRAS et adénocarcinome bronchique. Entre déceptions et espoirs. *Revue des Maladies Respiratoires* 33, n° 2 2016: 156-64
- (34) Villaruz LC, Socinski MA, Cunningham DE, et al. The prognostic and predictive value of KRAS oncogene substitutions in lung adenocarcinoma. *Cancer* 2013;119:2268-74
- (35) Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5731-4
- (36) Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013;24: 2371-6
- (37) Bauml J, Mick R, Zhang Y, et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in patients with non small cell lung cancer by racial background: do disparities exist? *Lung Cancer* 2013;81:347-53
- (38) Lena, H., R. Corre, et M. Denis. Un regard simple sur la biologie moléculaire du cancer bronchique : K-Ras. *Revue des Maladies Respiratoires* 27, n° 6 2010: 639-43
- (39) Karnoub A, Weinberg R. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(7): 517-31
- (40) Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:131-9

- (41) Rosell R, Molina F, Moreno I, Martinez E, Pifarre A, Font A, et al. Mutated K-Ras gene analysis in a randomized trial of preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;12(Suppl. 1):S59–70
- (42) Woo T, Okudela K, Yazawa T, Wada N, Ogawa N, Ishiwa N, et al. Prognostic value of KRAS mutations and Ki-67 expression in stage I lung adenocarcinomas. *Lung Cancer* 2009;65:355-62
- (43) Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2173-81
- (44) Metro G, Chiari R, Bennati C, et al. Clinical outcome with platinum-based chemotherapy in patients with advanced nonsquamous EGFR wild-type non-small-cell lung cancer segregated according to KRAS mutation status. *Clin Lung Cancer* 2014;15:86-92
- (45) Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res* 2012;18:6169-77
- (46) Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after rstline induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31:3004-11
- (47) Mountain, C. F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111, n° 6 1997: 1710-17
- (48) Heather H. Nelson, David C. Christiani, Eugene J. Mark, John K. Wiencke, John C. Karl T. Kelsey, et al. Implications and Prognostic Value of K-Ras Mutation for Early-Stage Lung Cancer in Women. *Journal of the National Cancer Institute* 91, n° 23 1999): 2032-38
- (49) Siegfried, J. M., A. T. Gillespie, R. Mera, T. J. Casey, P. Keohavong, J. R. Testa, et J. D. Hunt. Prognostic Value of Specific KRAS Mutations in Lung Adenocarcinomas. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 6, n° 10 1997 : 841-47
- (50) Arriagada, Rodrigo, Bengt Bergman, Ariane Dunant, Thierry Le Chevalier, Jean-Pierre Pignon, Johan Vansteenkiste, et International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 350, n° 4 2004: 351-60.
- (51) Foucault, C., P. Berna, F. Le Pimpec Barthes, R. Souilamas, A. Dujon, et M. Riquet. Cancer du poumon chez la femme: aspects chirurgicaux liés au sexe. *Revue des Maladies Respiratoires* 23, n° 3 2006: 243-53
- (52) Hotta, Katsuyuki, Keitaro Matsuo, Hiroshi Ueoka, Katsuyuki Kiura, Masahiro Tabata, et Mitsune Tanimoto. Role of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Reappraisal with a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, n° 19 2004: 3860-67

- (53) Zhang, Shi-Ming, Qing-Ge Zhu, Xiao-Xiao Ding, Song Lin, Jing Zhao, Lei Guan, Ting Li, Bing He, et Hu-Qin Zhang. Prognostic Value of EGFR and KRAS in Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Management and Research* 10 2018: 3393–3404
- (54) Nadal, Ernest, Guoan Chen, John R. Prensner, Hiroe Shiratsuchi, Christine Sam, Lili Zhao, Gregory P. Kalemkerian, et al. KRAS-G12C Mutation Is Associated with Poor Outcome in Surgically Resected Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 9, n° 10 2014: 1513–22
- (55) Sonobe, Makoto, Masashi Kobayashi, Masashi Ishikawa, Ryutaro Kikuchi, Ei Nakayama, Tsuyoshi Takahashi, Toshi Menju, et al. Impact of KRAS and EGFR Gene Mutations on Recurrence and Survival in Patients with Surgically Resected Lung Adenocarcinomas. *Annals of Surgical Oncology* 2012: S347-354
- (56) Scoccianti, Chiara, Aurélien Vesin, Ghislaine Martel, Magali Olivier, Elisabeth Brambilla, Jean-François Timsit, Luca Tavecchio, et al. Prognostic Value of TP53, KRAS and EGFR Mutations in Nonsmall Cell Lung Cancer: The EUELC Cohort. *The European Respiratory Journal* 40, n° 1 2012: 177–84
- (57) Kadota, Kyuichi, Camelia S. Sima, Maria E. Arcila, Cyrus Hedvat, Mark G. Kris, David R. Jones, Prasad S. Adusumilli, et William D. Travis. KRAS Mutation Is a Significant Prognostic Factor in Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology* 40, n° 12 2016: 1579–90
- (58) Zhao, Yanding, Frederick S. Varn, Guoshuai Cai, Feifei Xiao, Christopher I. Amos, et Chao Cheng. A P53-Deficiency Gene Signature Predicts Recurrence Risk of Patients with Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 27, n° 1 2018: 86–95
- (59) Aydiner, Adnan, Fatma Sen, Esra Kaytan Saglam, Ethem Nezih Oral, Yesim Eralp, Faruk Tas, Alper Toker, et Sukru Dilege. Induction Chemotherapy with Triweekly Docetaxel and Cisplatin Followed by Concomitant Chemoradiotherapy with or without Surgery in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *Clinical Lung Cancer* 12, n° 5 2011: 286–92
- (60) Sonobe, Makoto, Masatsugu Hamaji, Hideki Motoyama, Toshi Menju, Akihiro Aoyama, Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, Toshihiko Sato, et Hiroshi Date. Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin after Complete Resection of Stage II and III Non-Small Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-up of Our Study of Japanese Patients. *Surgery Today* 48, n° 7 2018: 687–94
- (61) Yang, Kai-Lin, Yih-Chen Chang, Hui-Ling Ko, Mau-Shin Chi, Hsin-Ell Wang, Pei-Sung Hsu, Chen-Chun Lin, et al. Optimizing Survival of Patients With Marginally Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Chemoradiotherapy With or Without Surgery. *Clinical Lung Cancer* 17, n° 6 2016: 550–57
- (62) Shepherd, Frances A., Benjamin Lacas, Gwénaél Le Teuff, Pierre Hainaut, Pasi A. Jänne, Jean-Pierre Pignon, Thierry Le Chevalier, et al. Pooled Analysis of the Prognostic and Predictive Effects of TP53 Comutation Status Combined With KRAS or EGFR Mutation in Early-Stage Resected Non-Small-Cell Lung Cancer in Four Trials of Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35, n° 18 2017: 2018–27

- (63) Ostrem, Jonathan M., Ulf Peters, Martin L. Sos, James A. Wells, et Kevan M. Shokat. K-Ras(G12C) Inhibitors Allosterically Control GTP Affinity and Effector Interactions. *Nature* 503, n° 7477 2013: 548–51
- (64) Bollag, Gideon, et Chao Zhang. Drug Discovery: Pocket of Opportunity. *Nature* 503, n° 7477 2013: 475–76
- (65) Lim, Sang Min, Kenneth D. Westover, Scott B. Ficarro, Rane A. Harrison, Hwan Geun Choi, Michael E. Pacold, Martin Carrasco, et al. Therapeutic Targeting of Oncogenic K-Ras by a Covalent Catalytic Site Inhibitor. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)* 53, n° 1 2014: 199–204
- (66) Zimmermann, Gunther, Björn Papke, Shehab Ismail, Nachiket Vartak, Anchal Chandra, Maike Hoffmann, Stephan A. Hahn, et al. Small Molecule Inhibition of the KRAS-PDE δ Interaction Impairs Oncogenic KRAS Signalling. *Nature* 497, n° 7451 2013: 638–42
- (67) Jänne, Pasi A., Alice T. Shaw, José Rodrigues Pereira, Gaëlle Jeannin, Johan Vansteenkiste, Carlos Barrios, Fabio Andre Franke, et al. Selumetinib plus Docetaxel for KRAS-Mutant Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *The Lancet. Oncology* 14, n° 1 2013 : 38–47
- (68) Engelman, Jeffrey A., Liang Chen, Xiaohong Tan, Katherine Crosby, Alexander R. Guimaraes, Rabi Upadhyay, Michel Maira, et al. Effective Use of PI3K and MEK Inhibitors to Treat Mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R Murine Lung Cancers. *Nature Medicine* 14, n° 12 2008): 1351–56
- (69) Shapiro, Geoffrey, Lee S. Rosen, Anthony W. Tolcher, Jonathan Wade Goldman, Leena Gandhi, Kyriakos P. Papadopoulos, Sara M. Tolaney, et al. A first-in-human phase I study of the CDK4/6 inhibitor, LY2835219, for patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology* 31, n° 15 suppl 2013: 2500–2500
- (70) Calles, Antonio, Xiaoyun Liao, Lynette M. Sholl, Mohit Butaney, Scott J. Rodig, Gordon James Freeman, Christine A. Lydon, Geoffrey R. Oxnard, David Michael Jackman, et Pasi A. Janne. Differential expression of LKB1, PD-L1, and PD-L2 in KRAS-mutant non-small cell lung cancer in never-smokers. *Journal of Clinical Oncology* 32, n° 15 suppl 2014: 8032–8032
- (71) Addeo, Alfredo, Javier Torralvo, et Pierre-Yves Dietrich. Different degree of response to checkpoint inhibitors in metastatic NSCLC patients according to mutations within KRAS gene. *Journal of Clinical Oncology* 36, n° 15 suppl 2018: e21061–e21061

Annexe

Annexe 1 : Indice de performance (PS) OMS

Indice de performance status (O.M.S.)

- 0 Capable d'avoir une activité normale sans restriction
- 1 Activité physique discrètement réduite, mais ambulatoire moins de 25% du temps de jour au lit
- 2 Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'activité soutenue, debout moins de 50% du temps de jour
- 3 Capable uniquement de satisfaire ses besoins propres. Confiné au lit près de 75% du temps de jour
- 4 Invalide, ne peut satisfaire seul à ses besoins propres. Alité toute la journée

Annexe 2 : Classification TNM 2009

Tx	Tumeur prouvée par la cytologie bronchique, mais non visualisée ni à la radio, ni en bronchoscopie
T0	Pas de tumeur primaire
Tis	Carcinome in situ
T1 T1a T1b	Tumeur de 3 cm ou moins, entourée de parenchyme pulmonaire ou de plèvre, sans invasion des bronches lobaires proximales. ≤ 2 cm 2 cm et ≤ 3 cm
T2 T2a T2b	Tumeur entre 3-7 cm ou tumeur ≤ 7 cm avec un de ces critères : <ul style="list-style-type: none"> • Envahissement de la plèvre viscérale • Associée à une atélectasie ou pneumonie obstructive pouvant s'étendre à la région hilare mais n'intéressant pas tout un poumon. • Tumeur envahissant la bronche principale mais ≥ 2 cm de la carène 3-5 cm 3-7 cm
T3	Tumeur > 7 cm ou avec envahissement direct de : <ul style="list-style-type: none"> • Paroi thoracique • Diaphragme • Nerf phrénique • Plèvre médiastinale • Péricarde pariétal Ou tumeur envahissant la bronche principale mais sans atteinte de la carène Ou associée à une atélectasie ou une pneumonie obstructive du poumon entier Ou nodule(s) séparé(s) dans un même lobe.
T4	Tumeur de n'importe quelle taille envahissant le médiastin, le coeur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf récurrent laryngé, l'oesophage, un corps vertébral, la carène. Ou nodule(s) séparé(s) homolatéral dans un lobe différent.

Nx	Envahissement locorégional inconnu
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales et/ou intrapulmonaires incluant une extension directe.
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou dans les ganglions sous carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales, ou hilaires controlatérales, ou scalénique, susclaviculaires homolatérales ou controlatérales.

Mx	Envahissement métastatique à distance inconnu
M0	Pas de métastase à distance
M1	Existence de métastases à distance
M1a	<ul style="list-style-type: none"> • Nodule (s) séparé(s) dans un lobe controlatéral • Tumeur avec épanchement pleural malin, épanchement péricardique malin ou nodules pleuraux
M1b	Métastases à distance

	T₁	T_{2a}	T_{2b}	T₃	T₄	M₁
N₀	I _A	I _B	II _A	II _B	III _A	IV
N₁	II _A	II _A	II _B	III _A	III _A	IV
N₂	III _A	III _A	III _A	III _A	III _B	IV
N₃	III _B	III _B	III _B	III _B	III _B	IV



UNIVERSITÉ DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



Résumé

Introduction : Depuis plusieurs années des données concernant des altérations moléculaires entrant dans le processus de l'oncogénèse des cancers bronchiques sont étudiées. L'une d'entre elles, la mutation KRAS, est impliquée dans une série complexe de signalisation intracellulaire. Son implication pronostique globalement péjorative n'est pas clairement définie notamment en situation post opératoire.

Matériel et méthode : Nous proposons une étude retrospective portant sur des patients opérés d'un ADK bronchique au CHU de Poitiers entre 2011 et 2013. L'objectif principal est de mettre en évidence une différence de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) à 5 ans en fonction du statut mutationnel de KRAS et de l'inclusion ou non dans un protocole de chimiothérapie adjuvante.

Résultats : Sur 117 patients inclus, 76 (65%) n'ont pas reçu de chimiothérapie (groupe 1). Parmi eux 14 patients étaient mutés pour KRAS. Sur les 41 (35%) patients inclus dans un protocole de chimiothérapie adjuvant (groupe 2), 15 étaient KRAS muté. La comparaison de la SG retrouve une différence significative ($p = 0,021$) entre les groupes KRAS muté et sauvage pour les patients du groupe 1 (respectivement 42 et 78% à 5 ans). Les résultats sont identiques pour les patients du groupe 2 (26% à 5 ans pour les KRAS muté vs 78% avec $p = 0,015$). La différence de SSP était significative pour le groupe 1 (42% dans le groupe KRAS muté vs 72% avec $p = 0,019$) mais pas pour le groupe 2 (26% pour le groupe KRAS vs 42% avec $p = 0,347$).

Conclusion : La mutation KRAS dans les ADK bronchiques présente un impact pronostique péjoratif chez les patients opérés. Une surveillance attentive de ces patients est recommandée.

Mots Clés : Cancer bronchique, Adénocarcinome, KRAS, Chirurgie, Pronostic, Chimiothérapie adjuvante.