



Médecine de précision et thérapie ciblée :  
Cancers bronchiques non à petites cellules

Dr Chloé SAUZAY (MCU-PH)

Dr Arnaud SAILLANT (CCA)

Mars 2026



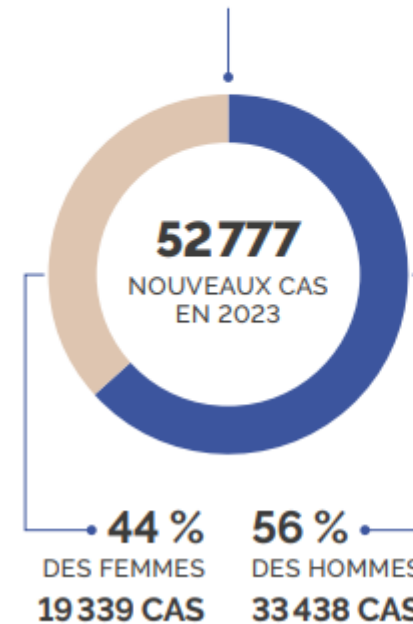


# Epidémiologie et généralités sur le cancer du poumon

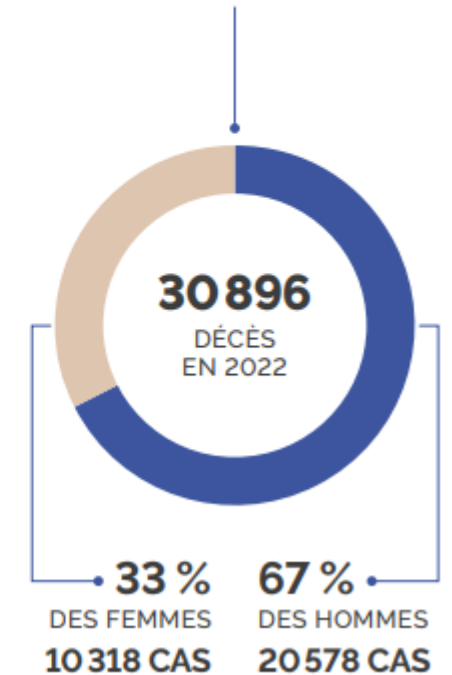
# Epidémiologie (1)

- Environ **430 000 nouveaux cas de cancer** en France en 2023
  - Dont > **50 000 cas de cancer du poumon**
  - Cancer majoritairement masculin
- 1<sup>ère</sup> cause de **décès** par cancer en France, Europe et dans le Monde !
- **Facteurs de risque :**
  - Tabac (88% H / 67 % F)
  - Cannabis
  - Exposition professionnelles (amiante)
  - Exposition environnementale

**3<sup>e</sup> CANCER LE PLUS FRÉQUENT CHEZ LES FEMMES ET 2<sup>e</sup> CHEZ LES HOMMES**



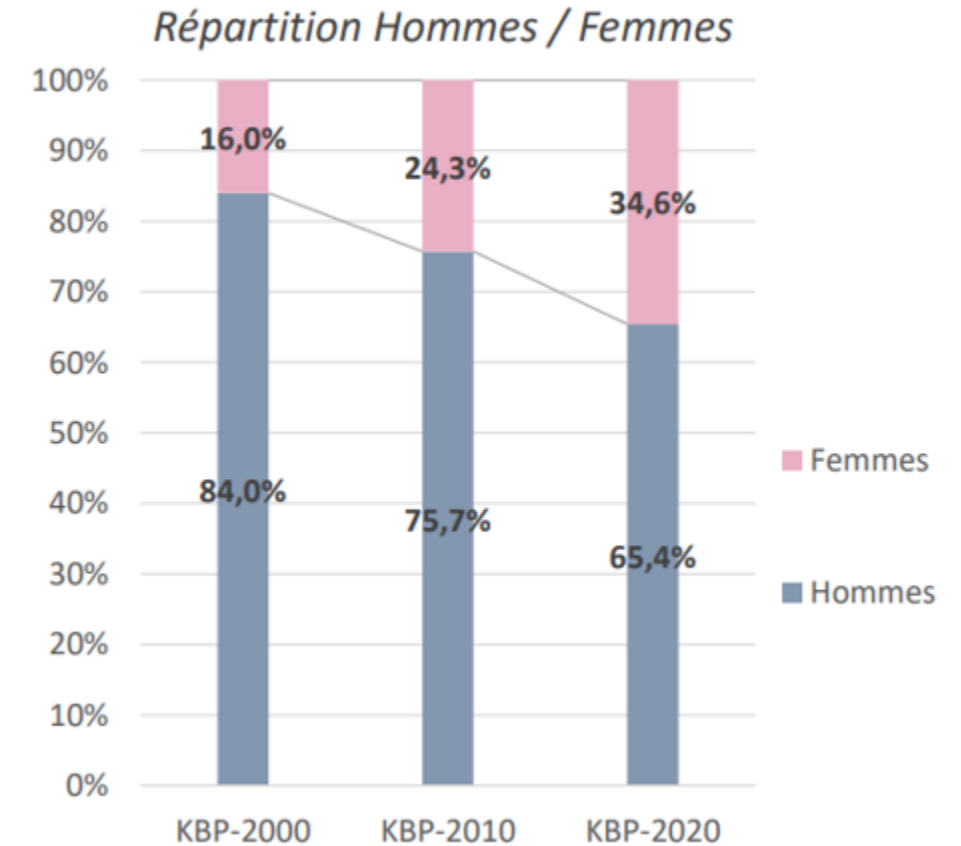
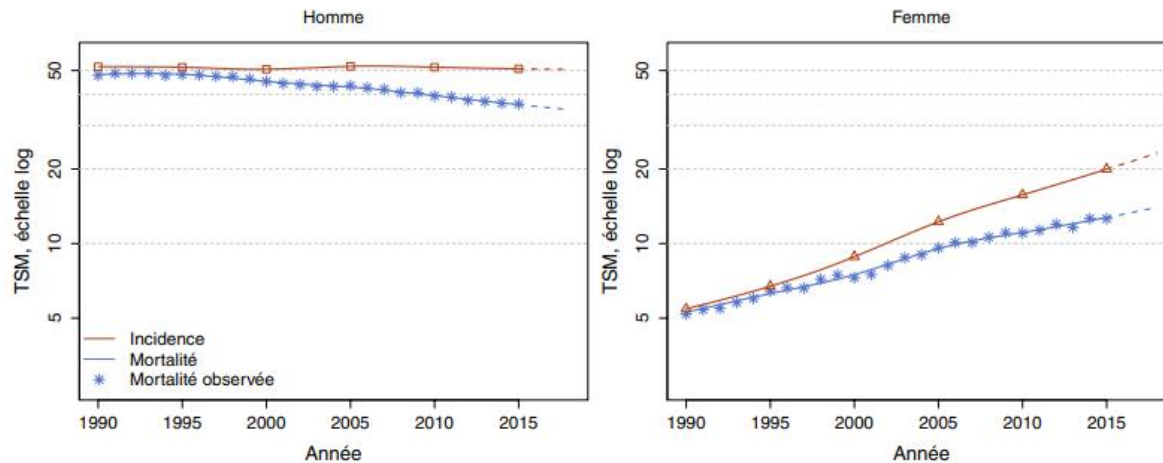
**1<sup>RE</sup> CAUSE DE DÉCÈS \* PAR CANCER CHEZ LES HOMMES**



# Epidémiologie (2)

- Cancer majoritairement **masculin** MAIS :  
Incidence et mortalité **en hausse chez la femme**  
Tendance à la diminution chez l'homme

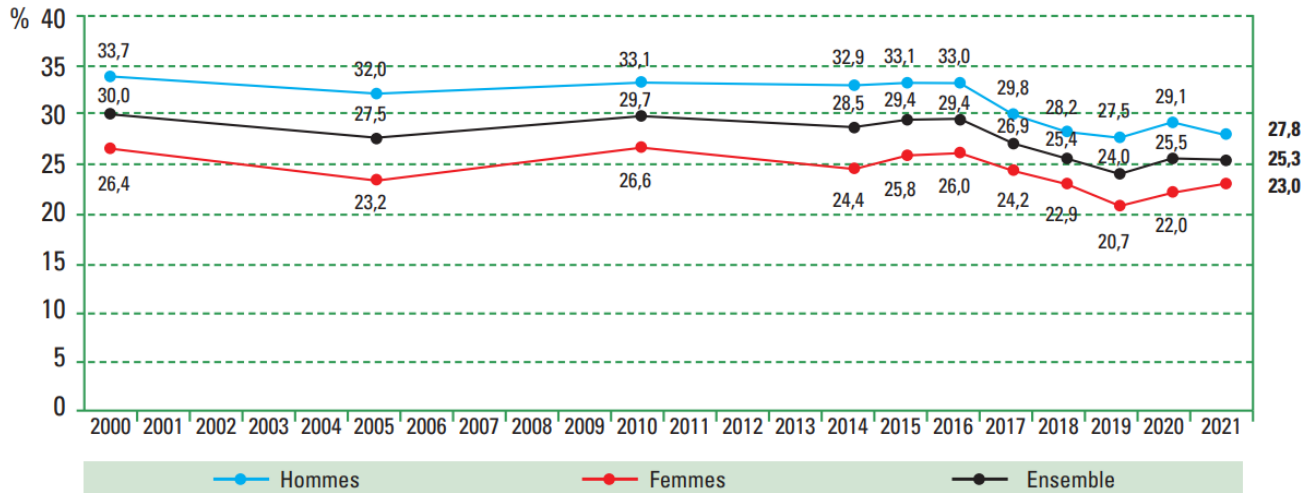
**FIGURE 2** | Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique - Poumon



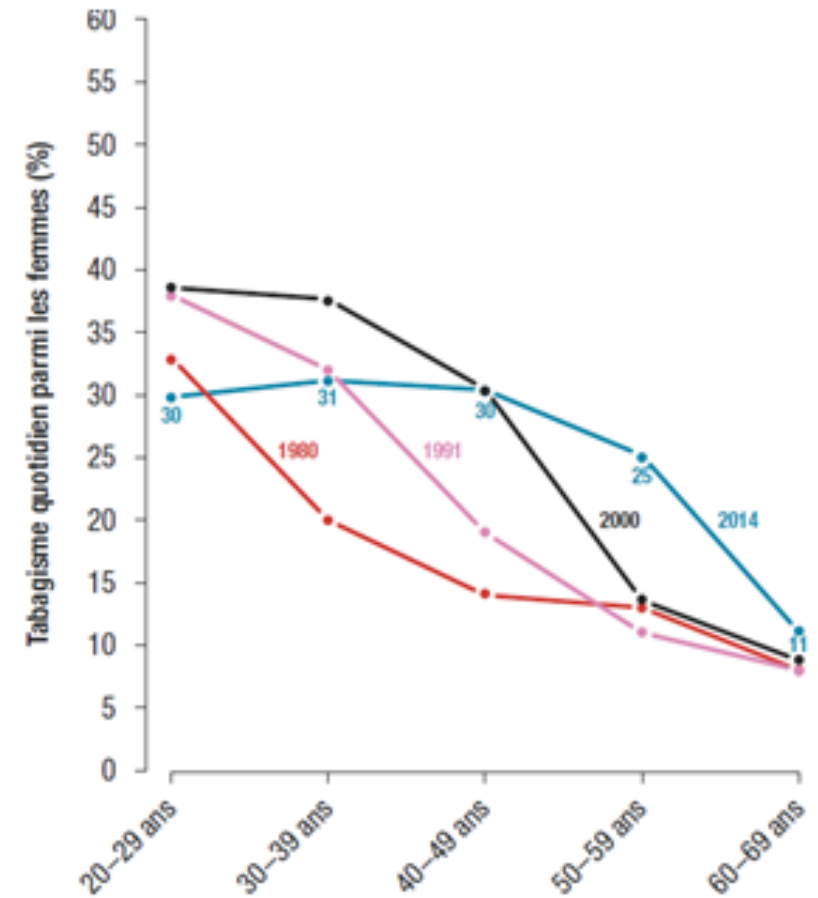
# Epidémiologie (3) : Tabagisme

FIGURE 1

Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe, parmi les 18-75 ans, en France métropolitaine, entre 2000 et 2021

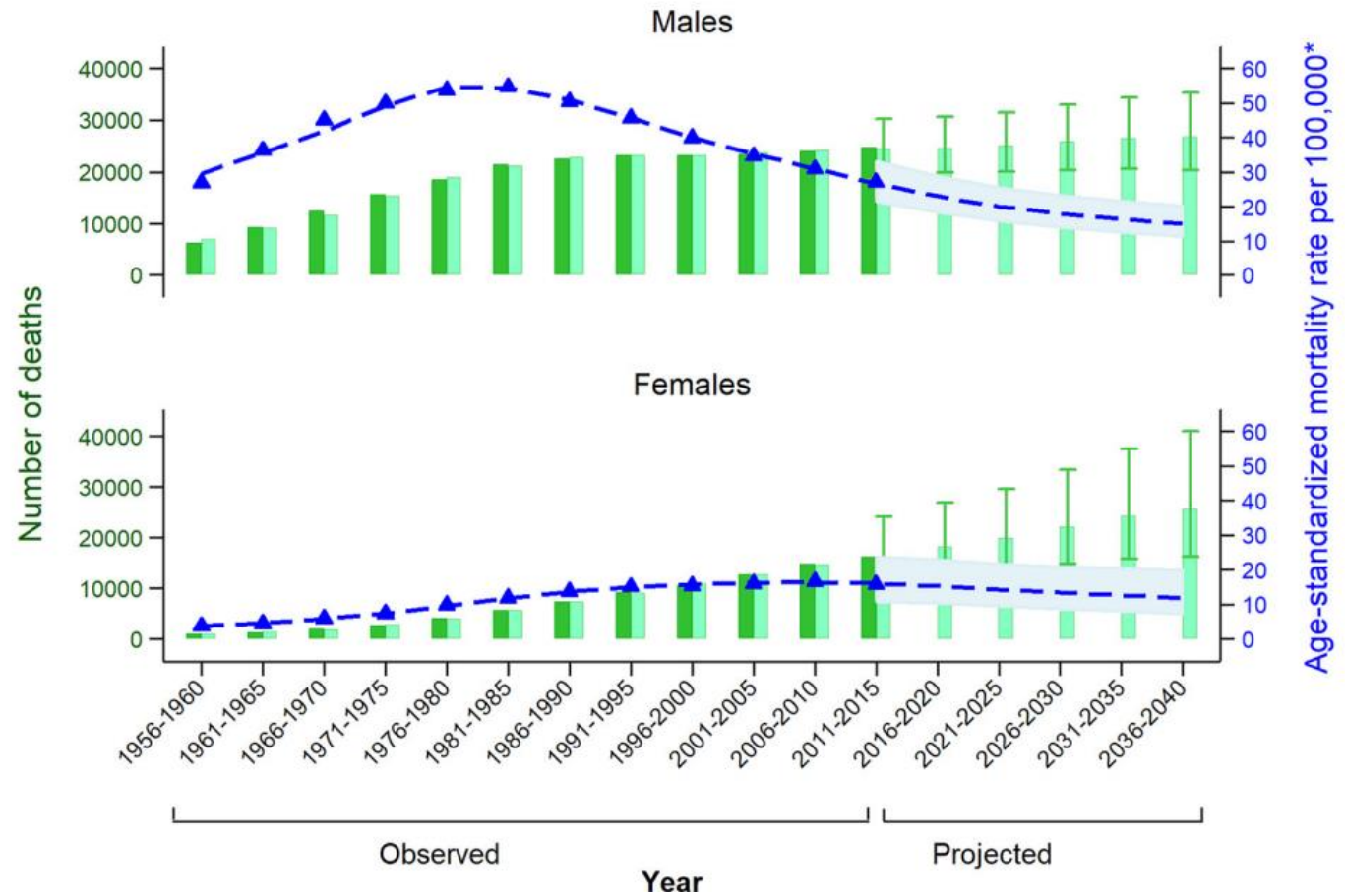
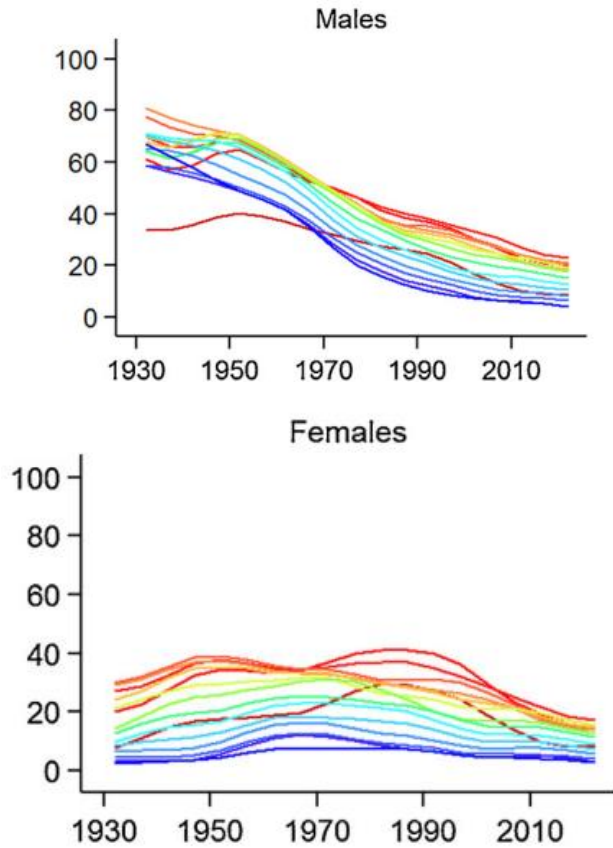


Sources : Baromètres de Santé publique France 2000, 2005, 2010, 2014, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021.



# Epidémiologie (4) : L'exemple de l'Australie

A. Prevalence of current smokers %

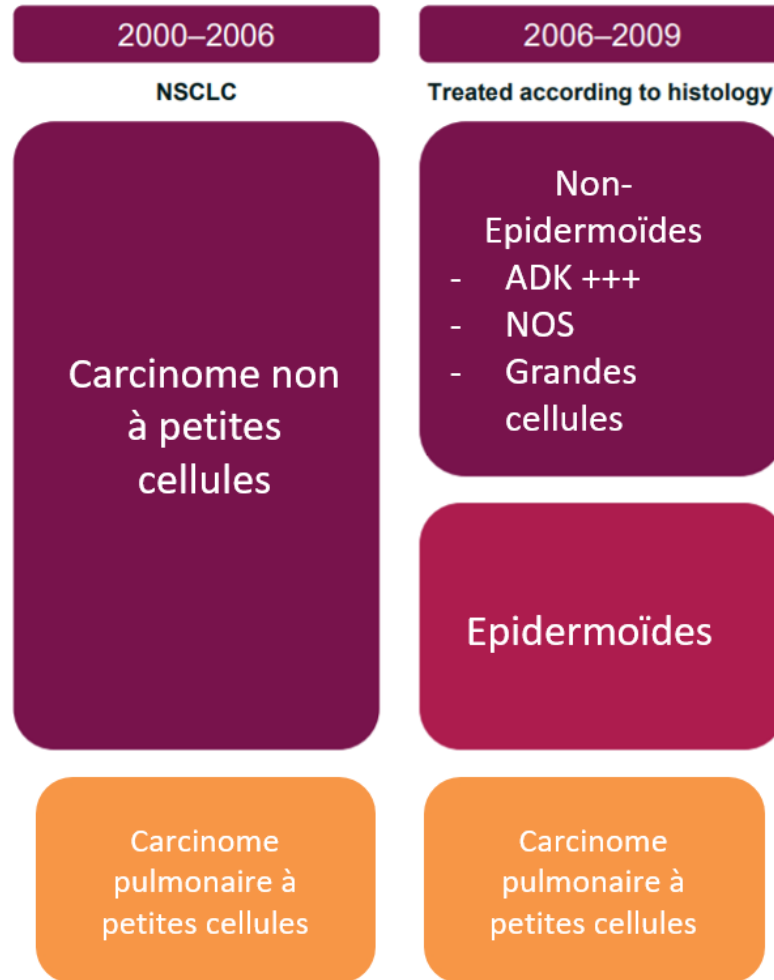


Luo et al. Lung Cancer 2018

# Un peu d'histoire: un ou des cancers du poumon ?

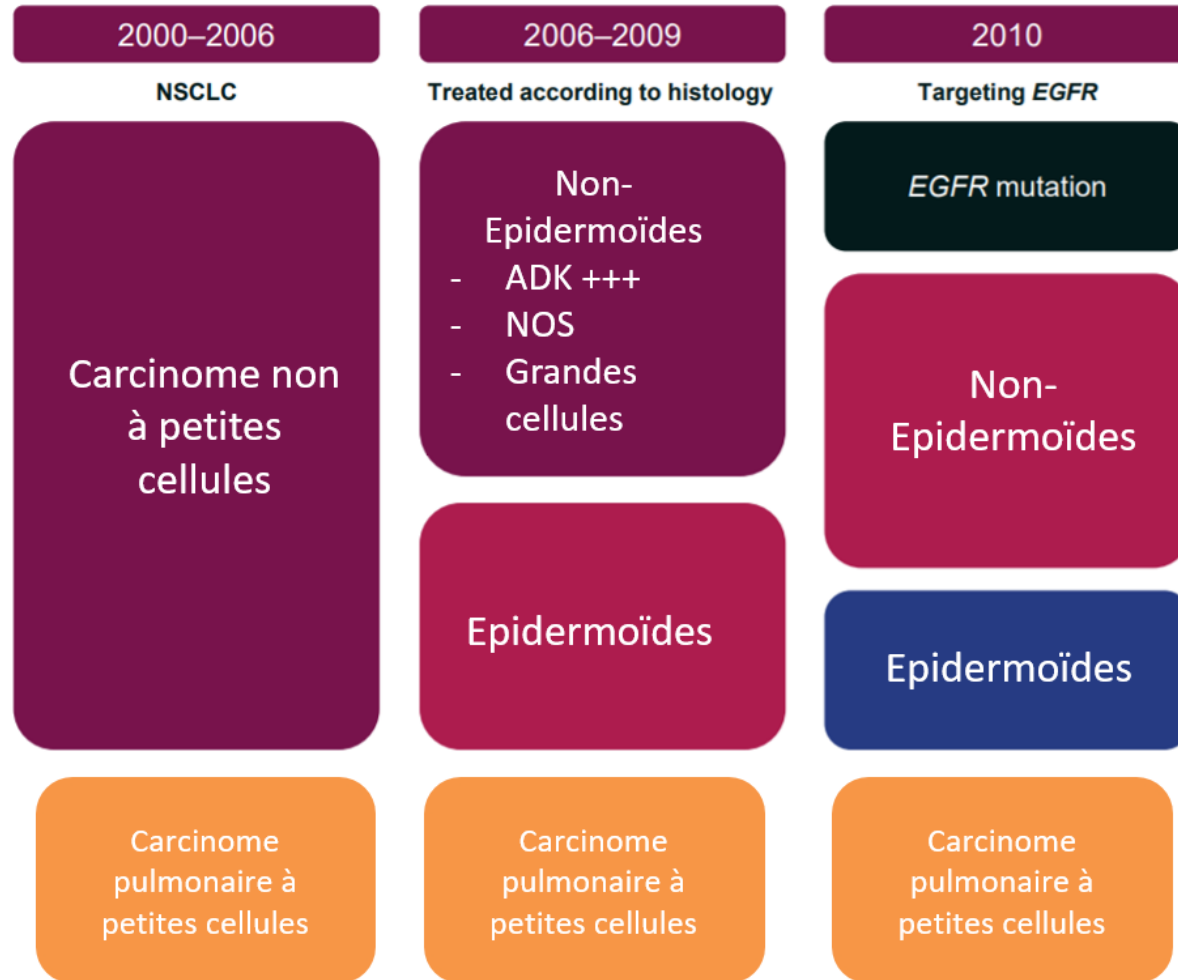


# Un peu d'histoire: un ou des cancers du poumon ?



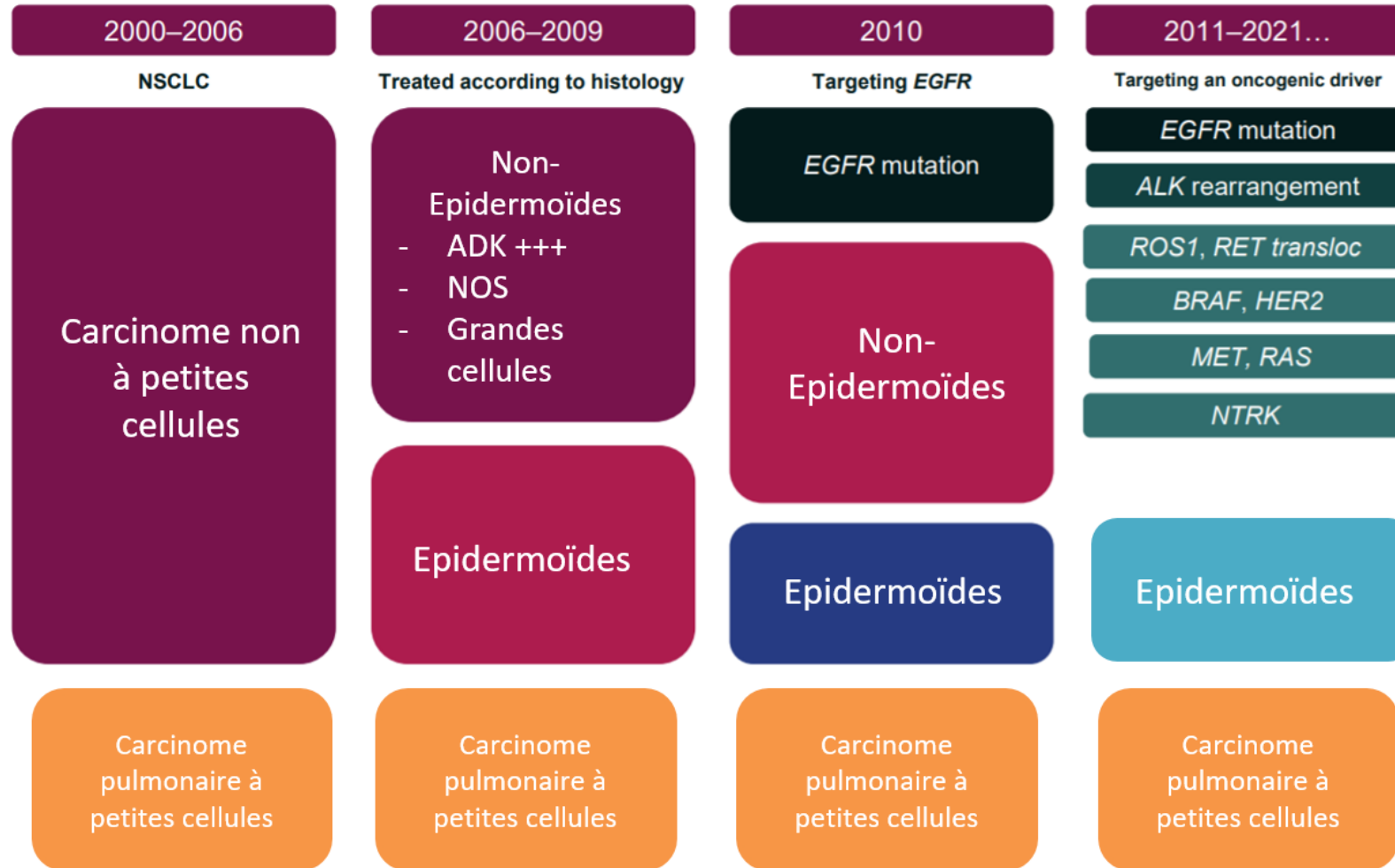
Progrès en anatomopathologie

# Un peu d'histoire: un ou des cancers du poumon ?

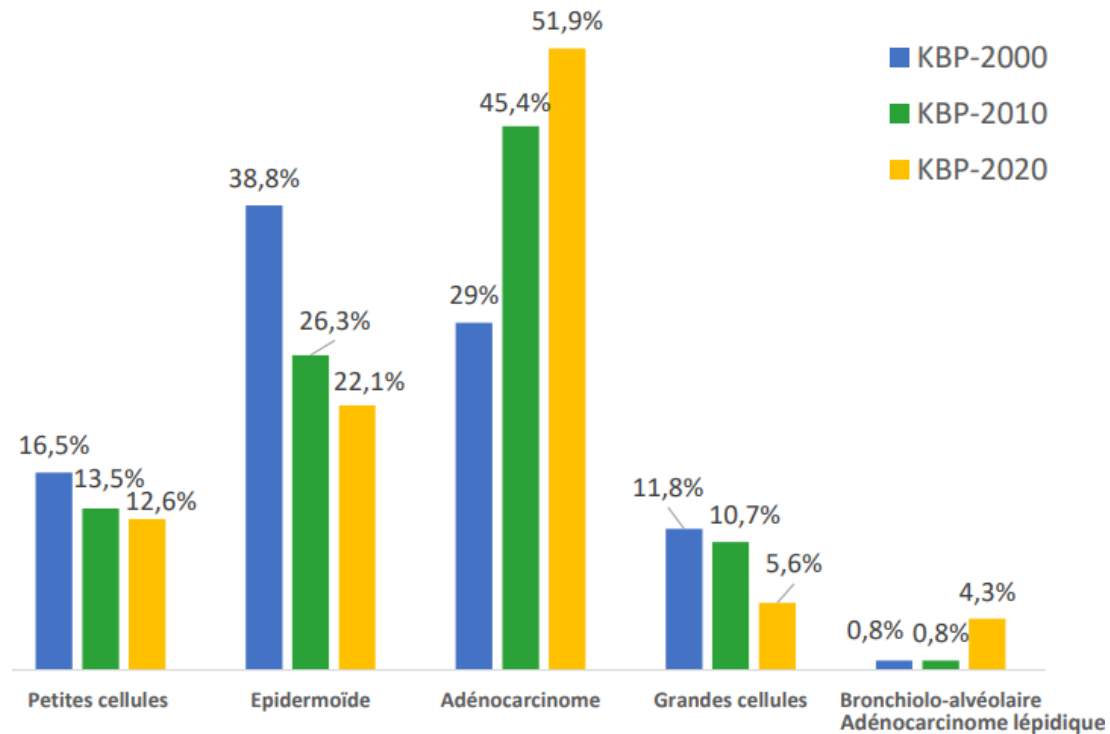


L'arrivée de la biologie moléculaire

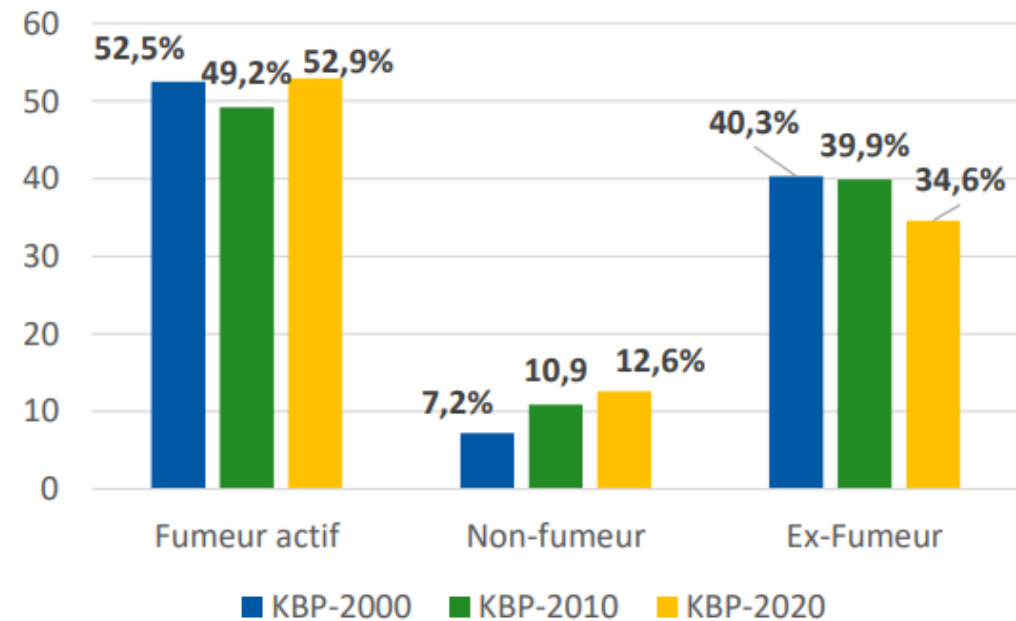
# Un peu d'histoire: un ou des cancers du poumon ?



# Evolution en 20 ans des sous-types de cancer

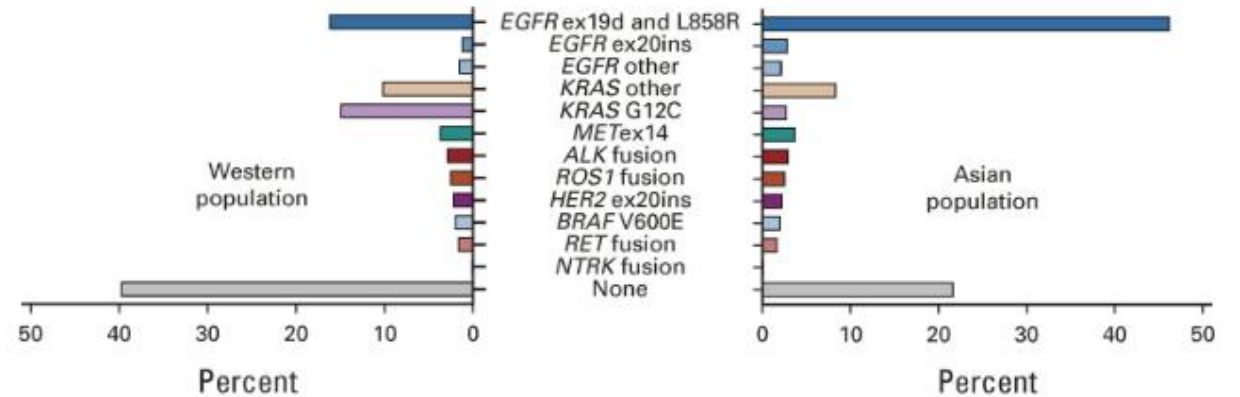
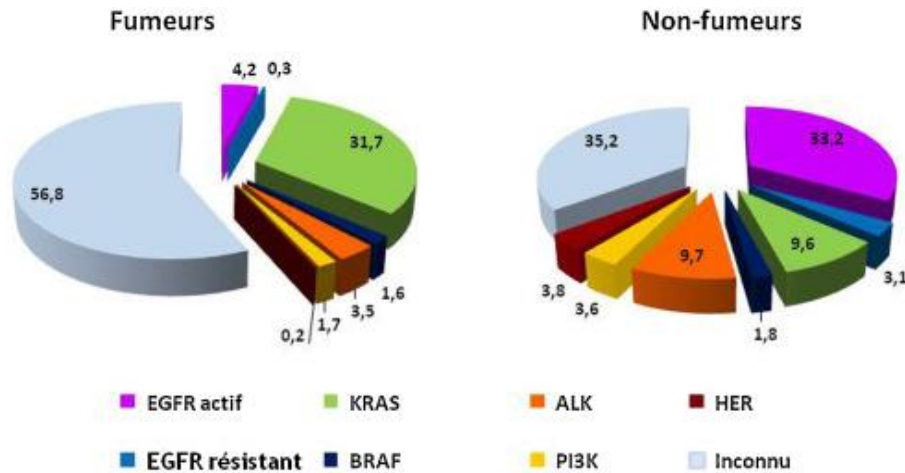


Evolution du statut tabagique en 20 ans



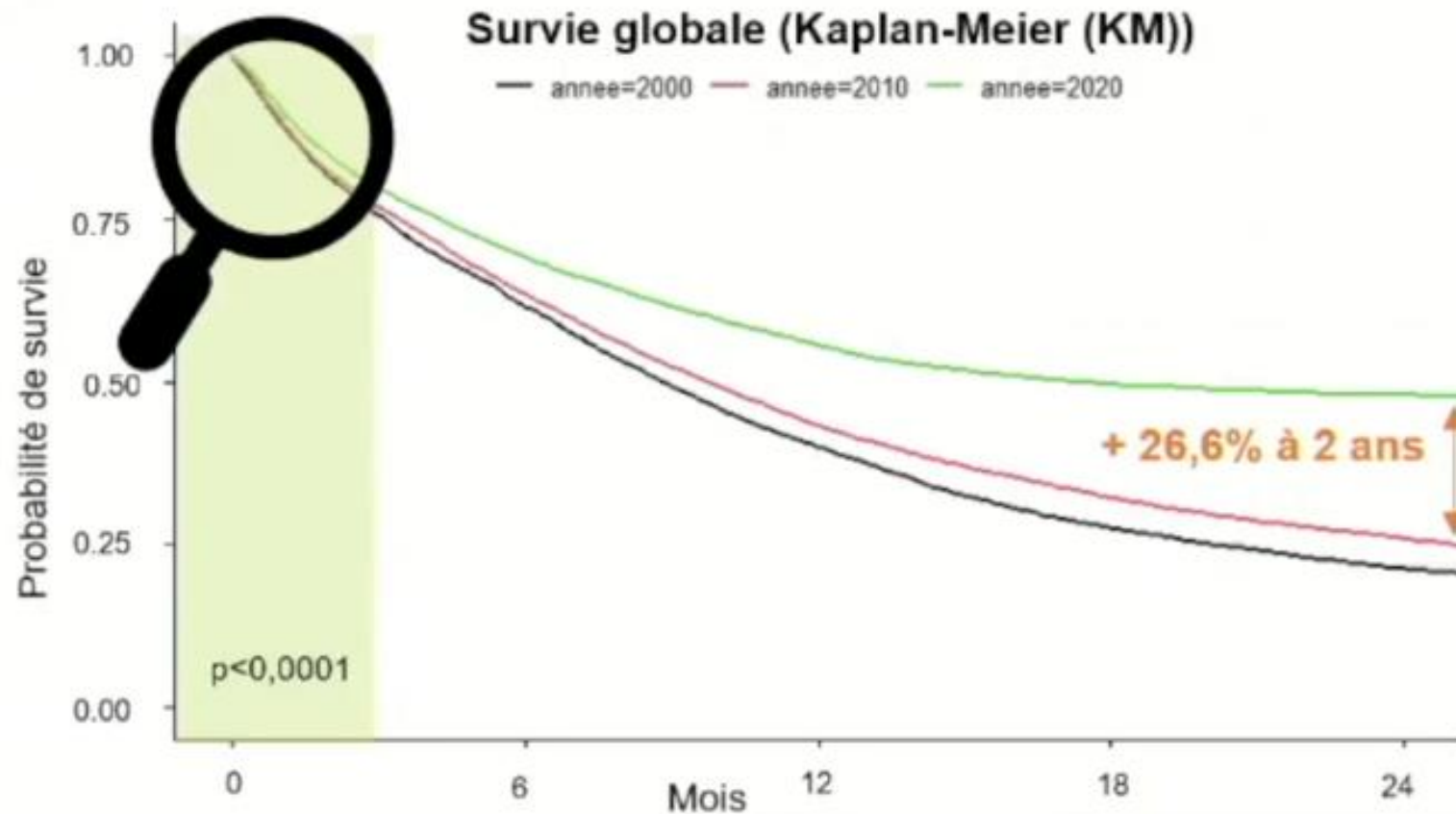
KBP-2020-CPHG,  
Debieuvre

# Des différences individuelles...



Différence du sous-type de cancer selon le tabagisme et l'origine ethnique

# Des différences individuelles... qui comptent



Amélioration **multifactorielle** (dépistage précoce, amélioration des thérapies dont les thérapies ciblées, meilleure connaissance et patients et traitements plus individualisés)

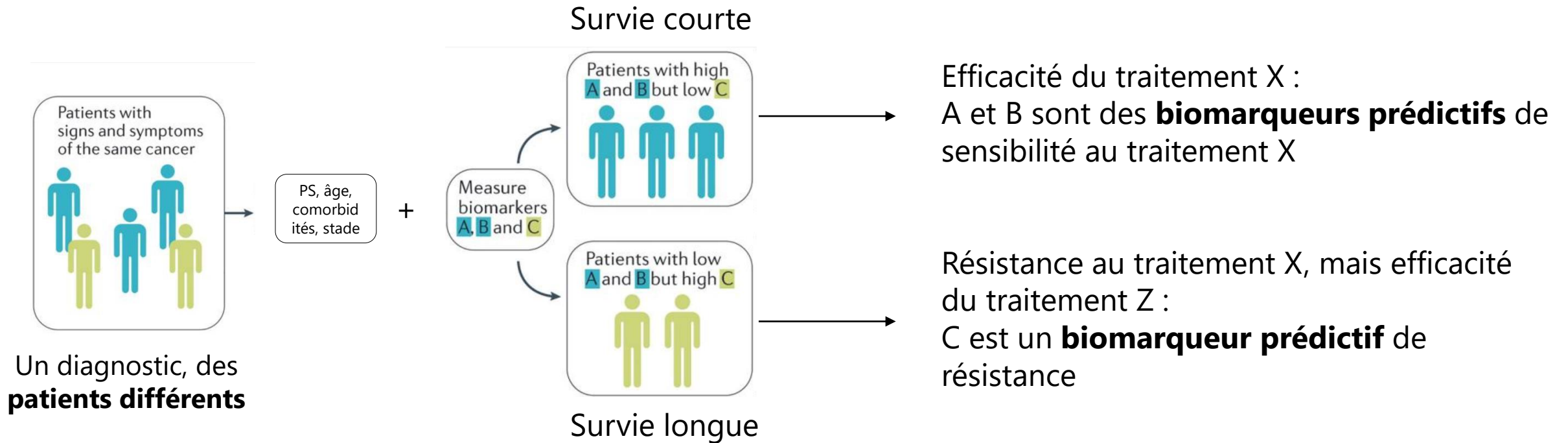
KBP-2020-CPHG,  
Debieuvre



# L'histoire d'un biomarqueur : EGFR

*De l'identification de la population cible,  
aux ciblage des mutations de  
résistance*

# Qu'est qu'un biomarqueur ?



A et B : Marqueurs de mauvais **pronostic**

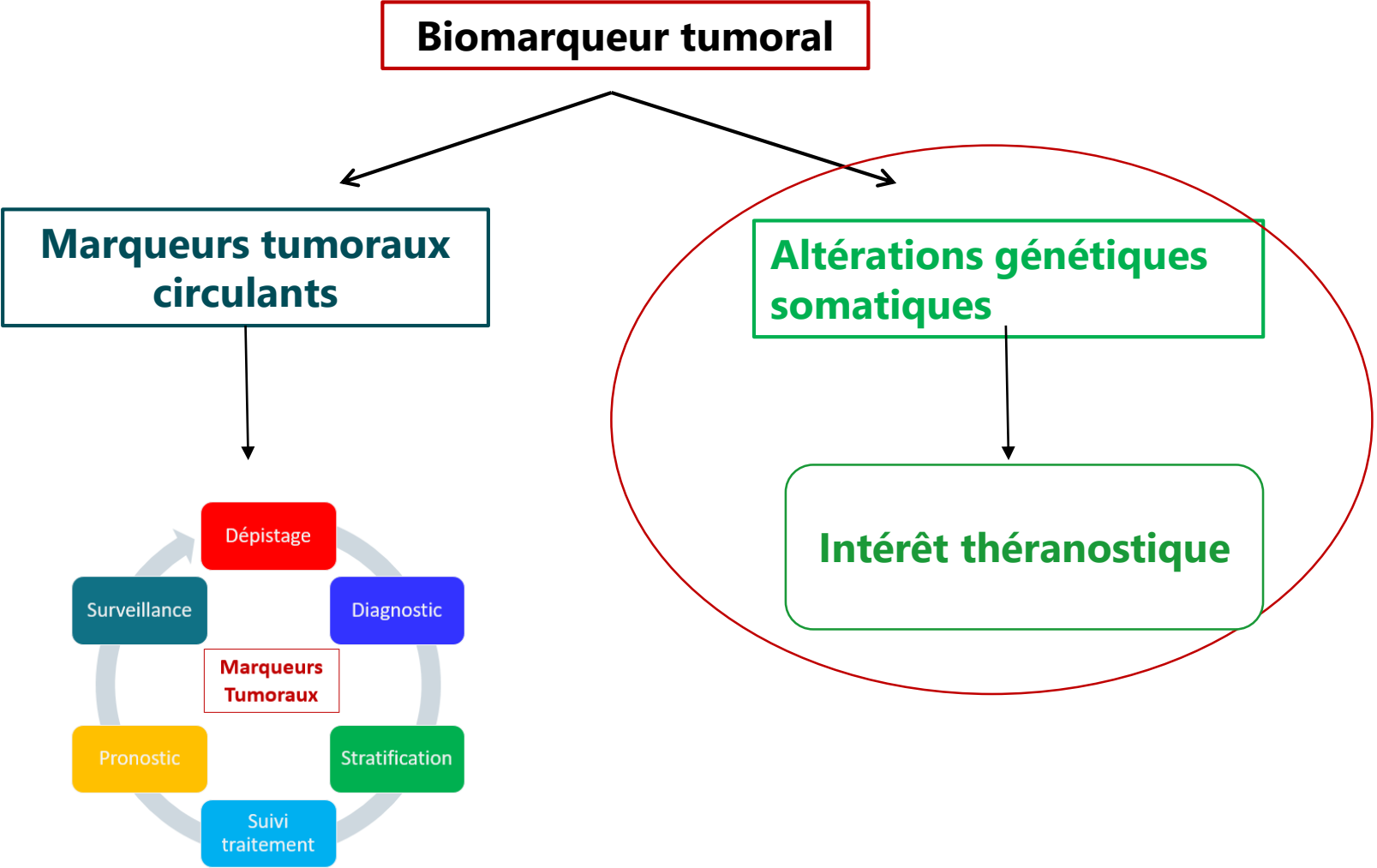
C : Marqueur de bon **pronostic**

Adapted from Vargas AJ, Harris CC. Nat Rev Cancer 2016 ;16:525-37.  
Goossens N, et al. Transl Cancer Res 2015;4(3):256 – 269.

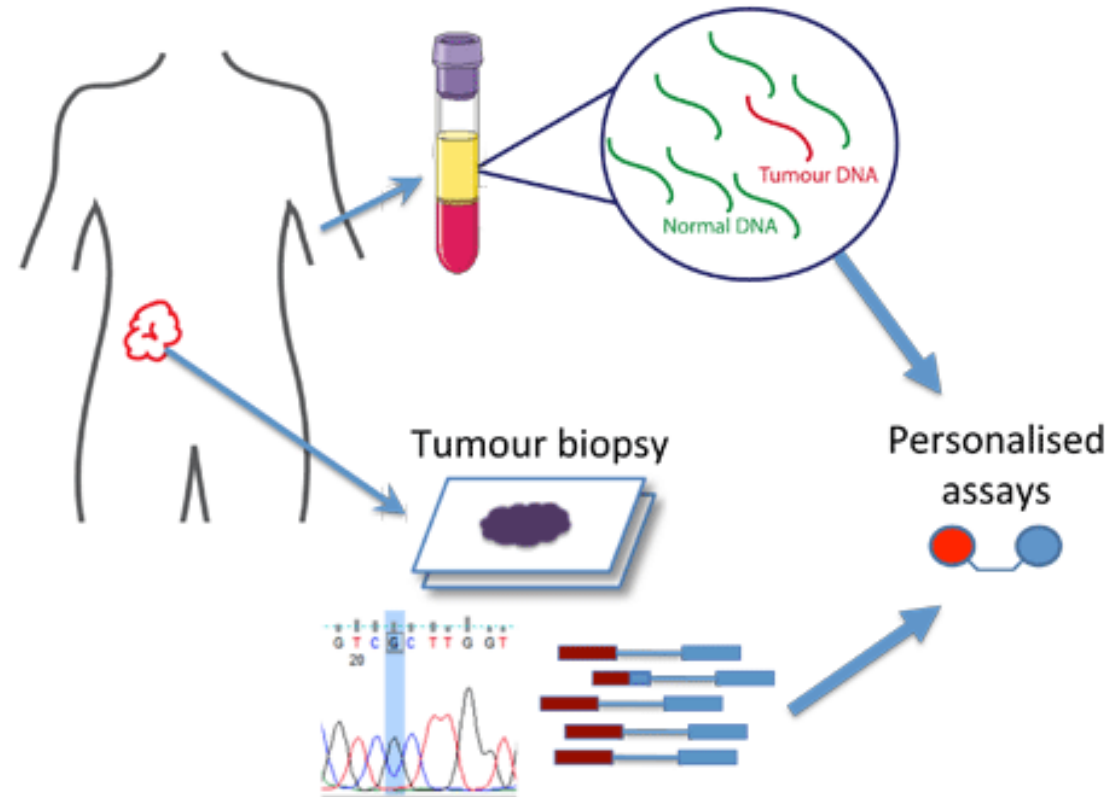
# L'histoire d'un biomarqueur : EGFR

- 1) **EGFR : notion théoriques et détection en pratique**
- 2) Thérapies ciblées anti-EGFR
- 3) Résistance aux anti-EGFR : mécanismes et traitements

# Qu'est qu'un biomarqueur tumoral ?



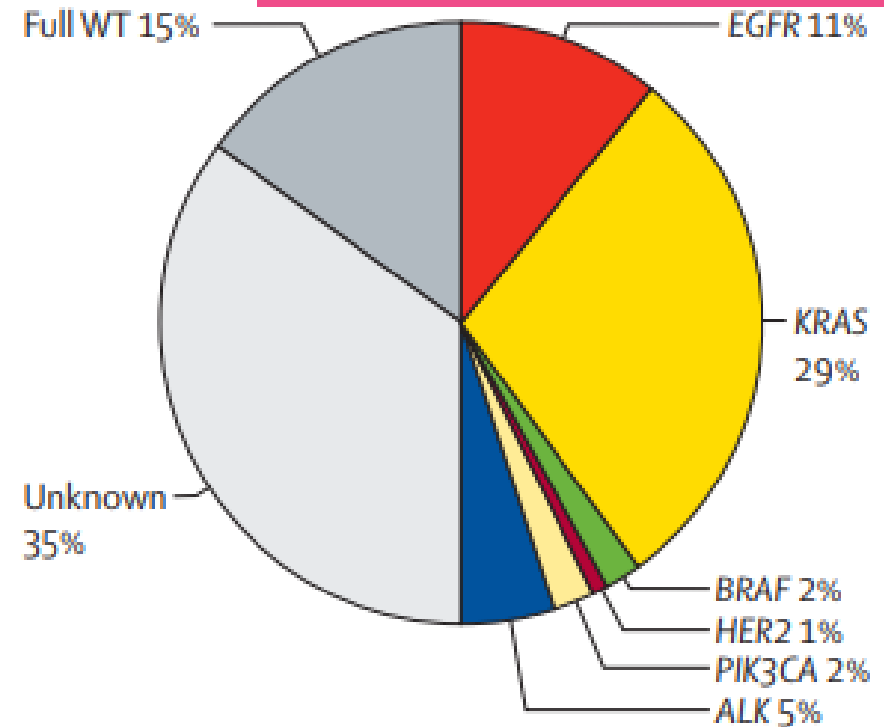
# Qu'est qu'un biomarqueur théranostique ?



**Un biomarqueur théranostique est un biomarqueur qui sert à la fois au diagnostic moléculaire et à la décision thérapeutique.** Ce biomarqueur peut également être utile dans suivi de la maladie (ADN circulant).

# EGFR : biomarqueur théranostique clé du CBNPC

- 50% des patients atteints de CBNPC ont une altération génétique
- EGFR muté chez 10-15% des patients caucasiens.
- Pas la mutation la plus fréquente, mais **permet l'accès à un traitement ciblé**



Fréquence des altérations  
génétiques dans les CBNPC  
(18679 prélèvements analysés)

# EGFR : biomarqueur thérapeutique clé du CBNPC

## Epidermal Growth Factor Receptor

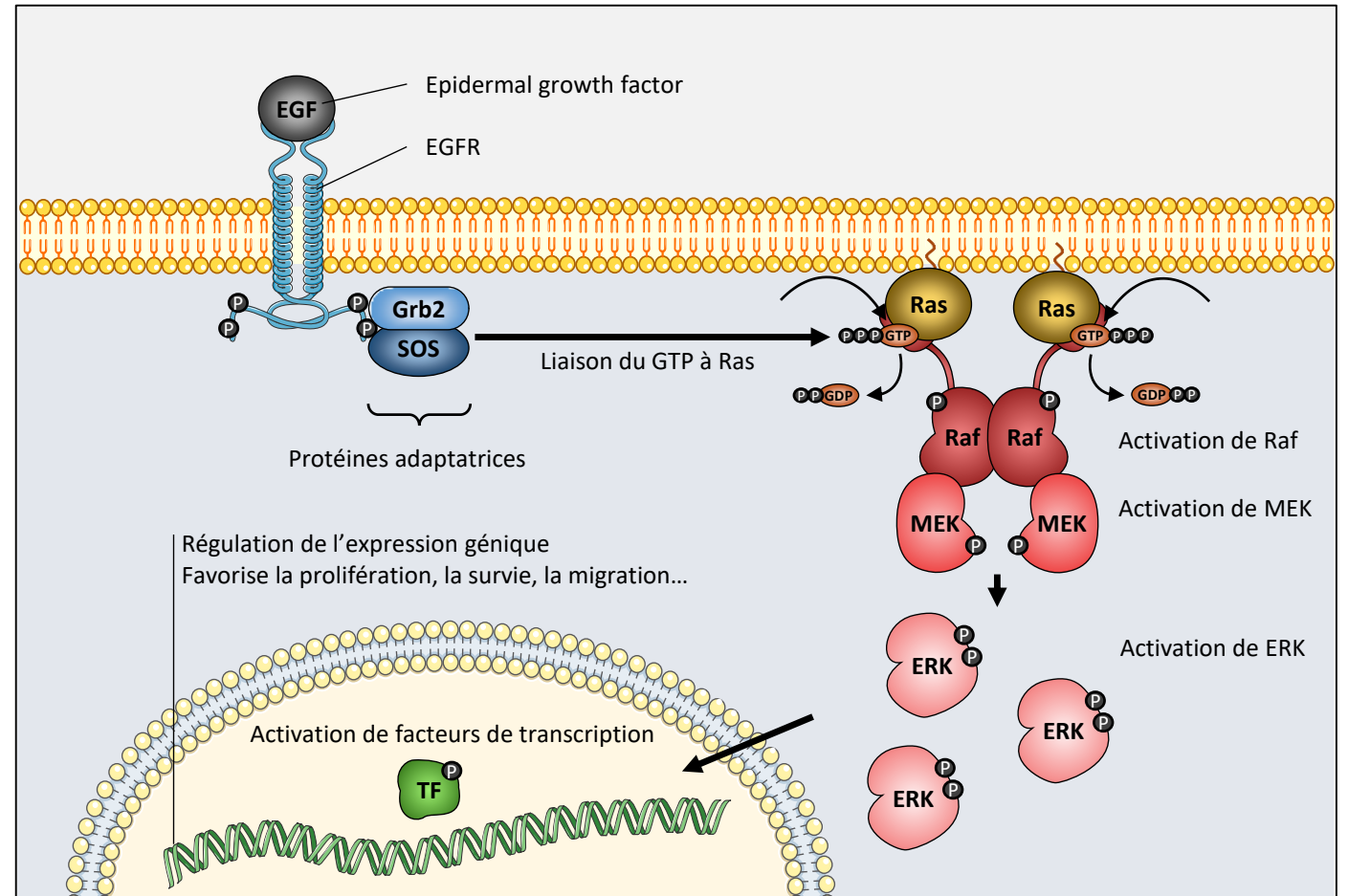
### Récepteur à tyrosine kinase

### Famille ErbB

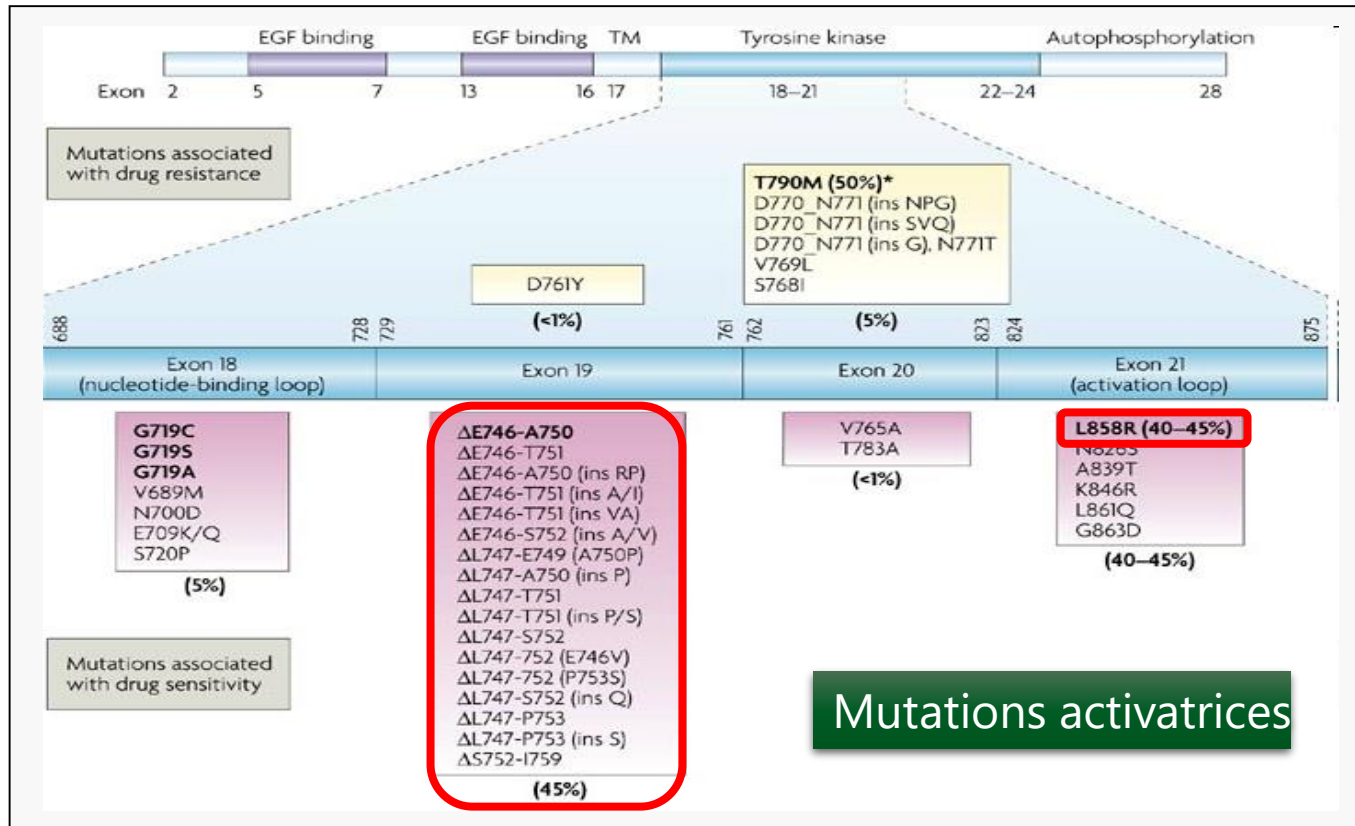
- EGFR = ErbB1 = HER1
- HER2 = ErbB2

### Activation

- Liaison à l'EGF
- Dimérisation
- Activation par auto/transphosphorylation
  - > Coenzyme : ATP
- Signalisation intra-cellulaire



# Les altérations du gène EGFR



## 2 principales altérations EGFR :

- EGFR L858R exon 21
- EGFR délétion de l'exon 19

→ **Activation intense et prolongée d'EGFR**

Nature Reviews Cancer 7 : 169-181, 2007

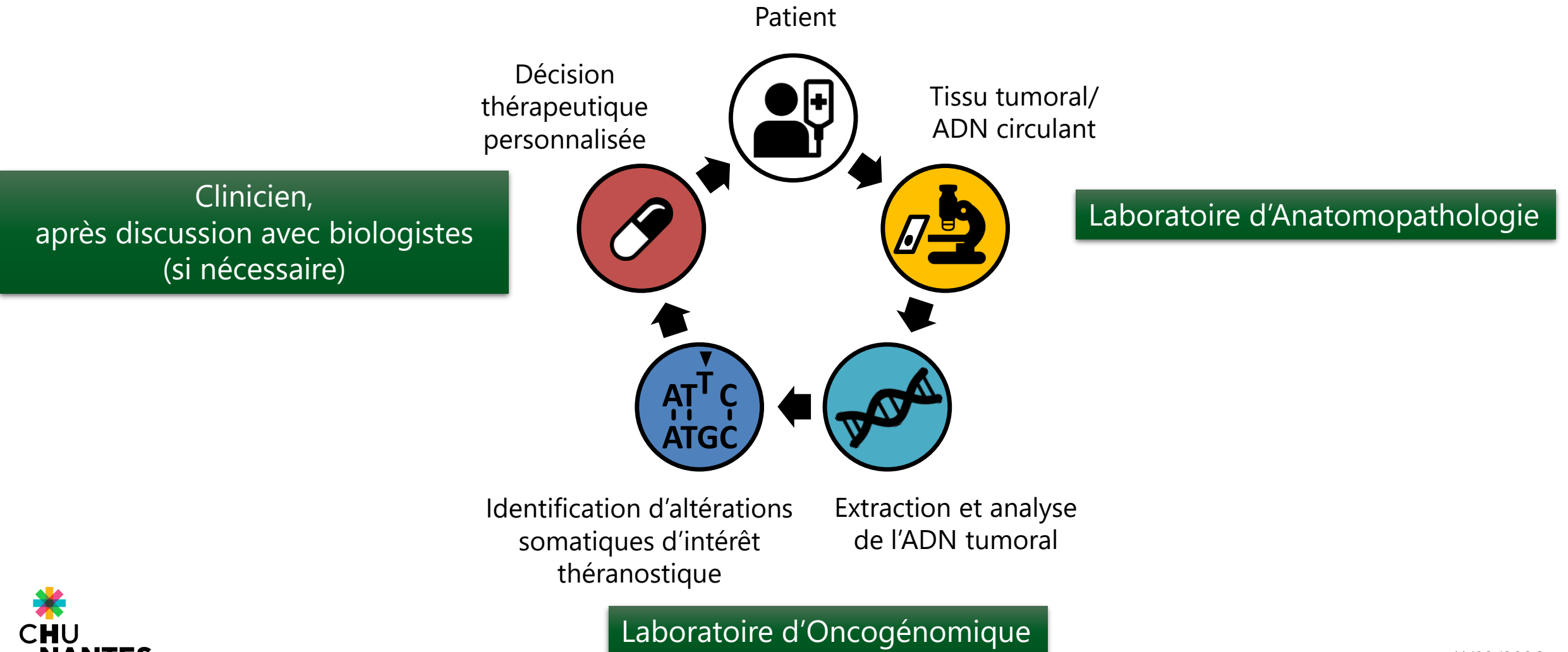
# Les altérations du gène EGFR

## Chez qui ?

- **Non-fumeurs +++**
- **Femmes +++**
- **Asiatiques +++**
- **Adénocarcinomes**



# Détection des altérations du gène EGFR en pratique



# Détection des altérations du gène EGFR en pratique

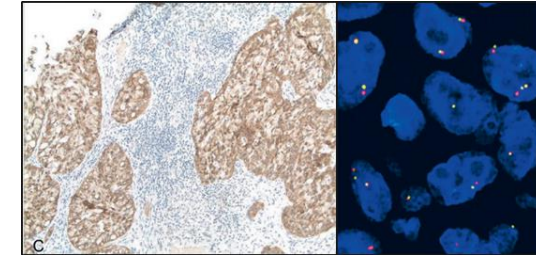
Laboratoire d'Anatomopathologie



Chirurgie ou biopsie - site primaire ou métastatique



Tissu FFPE (*Formalin-fixed and paraffin-embedded*)



IHC / FISH



- Lames blanches
- Lames colorées HES
- Estimation % de cellules cancéreuses
- CR Anapath avec IHC / FISH

# Détection des altérations du gène EGFR en pratique

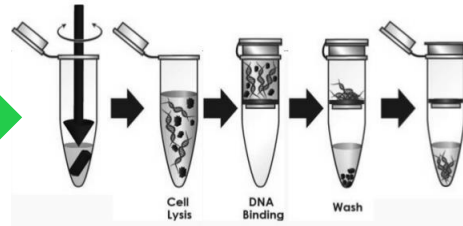
Laboratoire d'Oncogénomique



Lames reçues de l'anapath



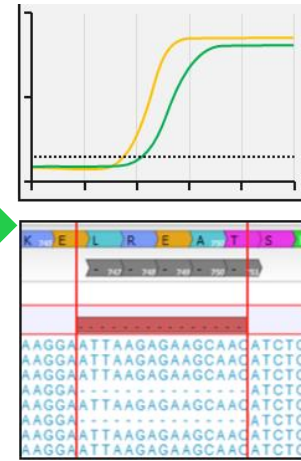
Macrodissection



Extraction de l'ADN



Amplification et séquençage de l'ADN



Analyses des résultats



CR envoyé aux cliniciens

# Techniques de biologie moléculaire

## ***Approches ciblées (PCR spécifique d'allèle)***



Plus sensibles que techniques de criblage  
Kits disponibles  
Plus rapides (et moins chères)



Ne détectent que les mutations ciblées  
Les mutations non recherchées ne sont pas détectées



## ***Techniques de criblage (séquençage - NGS)***

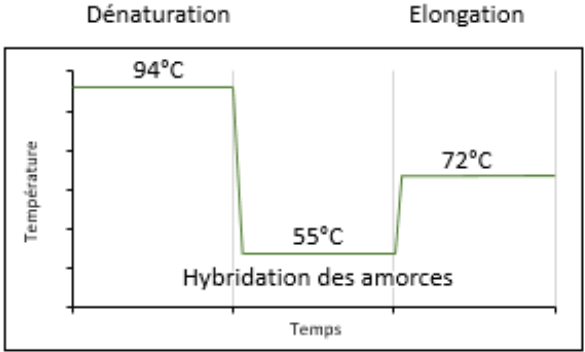
Détectent toutes les mutations  
Analyse de nombreux gènes simultanément



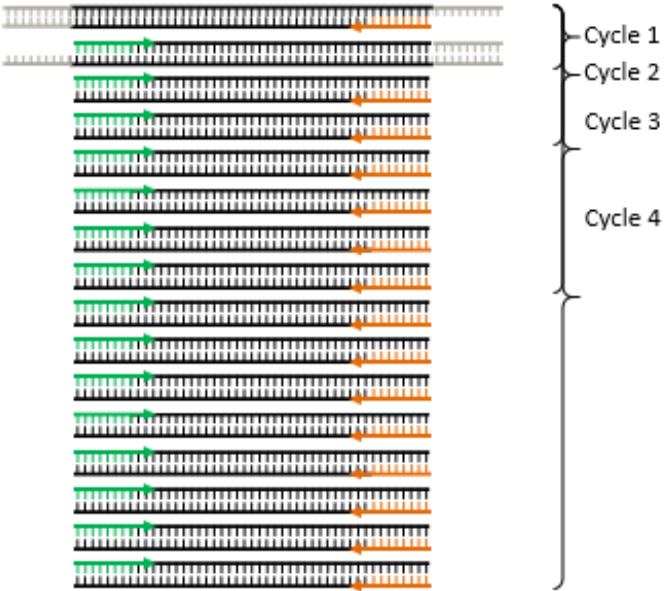
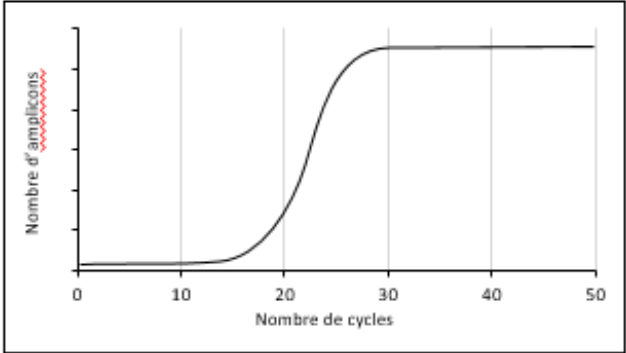
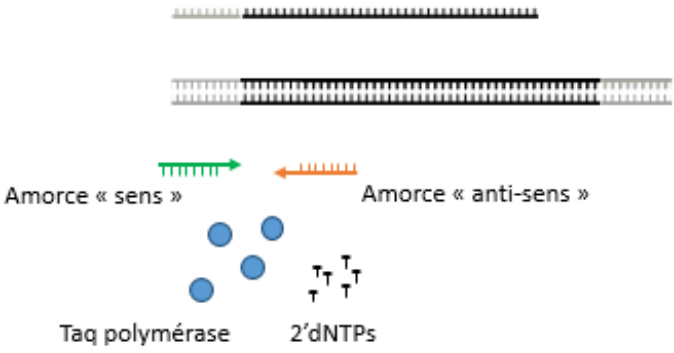
Moins sensibles que techniques ciblées  
Plus longues, plus coûteuses

# PCR Spécifique d'allèle

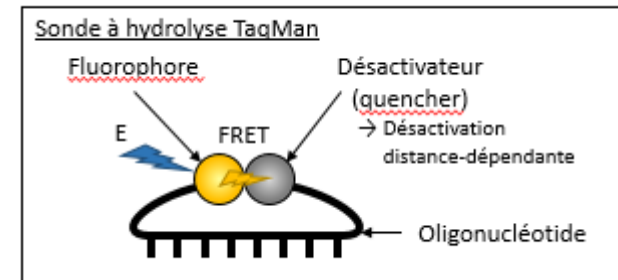
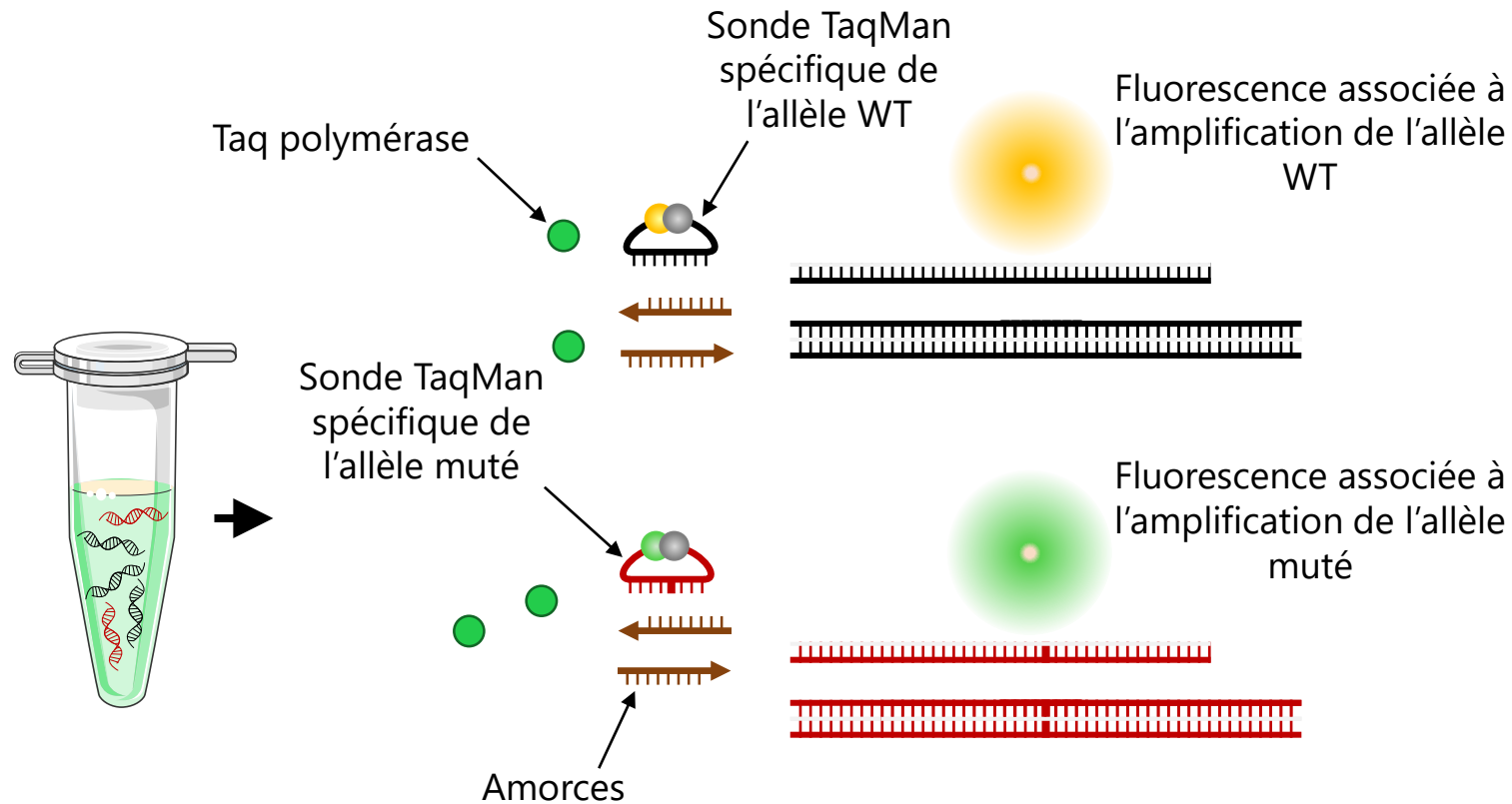
## PCR



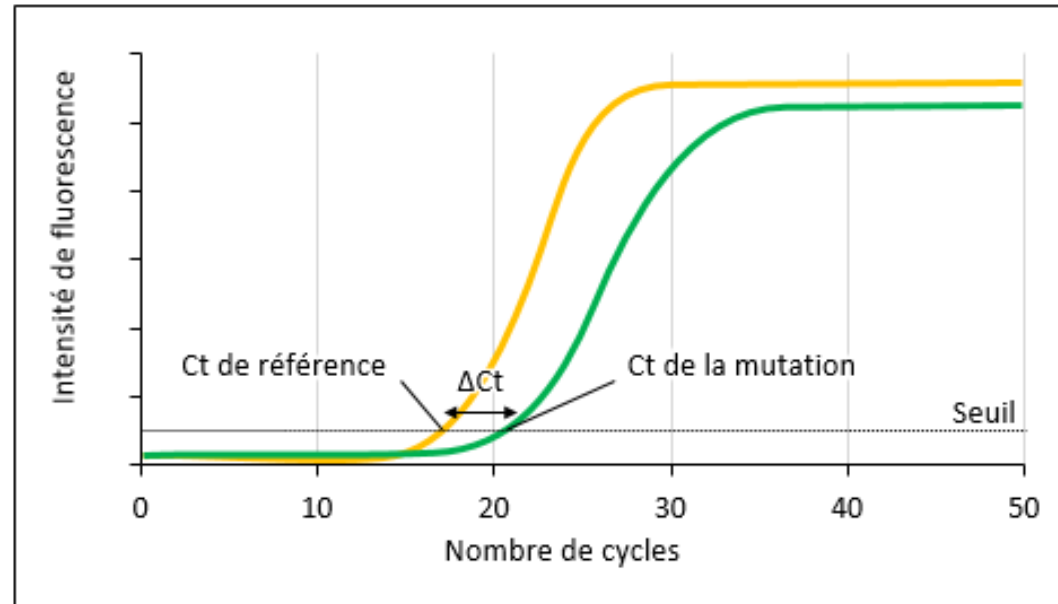
Nouveau cycle  
ADN double brin x2



# PCR spécifique d'allèle



# PCR spécifique d'allèle



Détection de  
→ EGFR L858R ou Del 19 uniquement

Avantage :  
résultats le jour  
même

Inconvénient : on  
trouve uniquement  
ce que l'on cherche

# Next-Generation Sequencing (NGS)

## Séquençage « massivement parallèle »

- Séquençage simultané de plusieurs millions de séquences courtes
- Séquençage d'un panel de gènes d'intérêt ou du génome entier

- ❖ DNAseq pour rechercher les mutations / délétions / amplifications de gènes
- ❖ RNAseq pour rechercher les réarrangements de gènes (fusion)

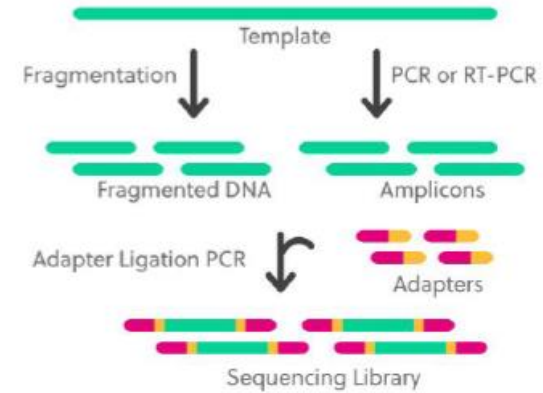
# Next-Generation Sequencing (NGS)

4 étapes

**STEP 1:**  
Extraction



**STEP 2:**  
Library  
Prep



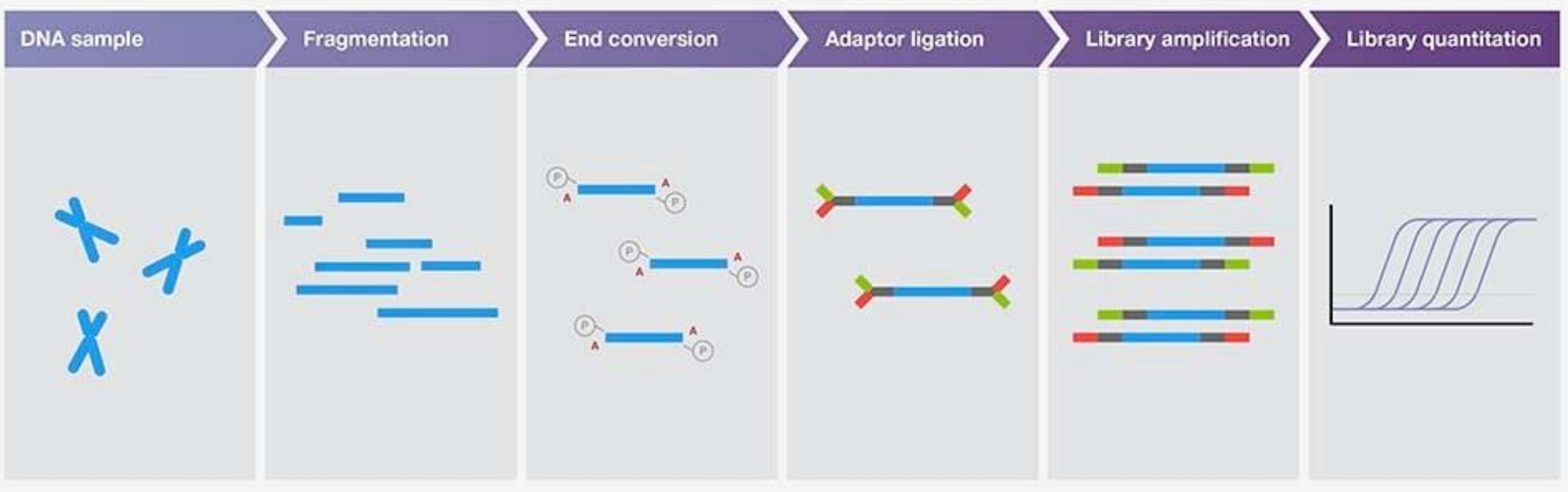
**STEP 3:**  
Sequencing



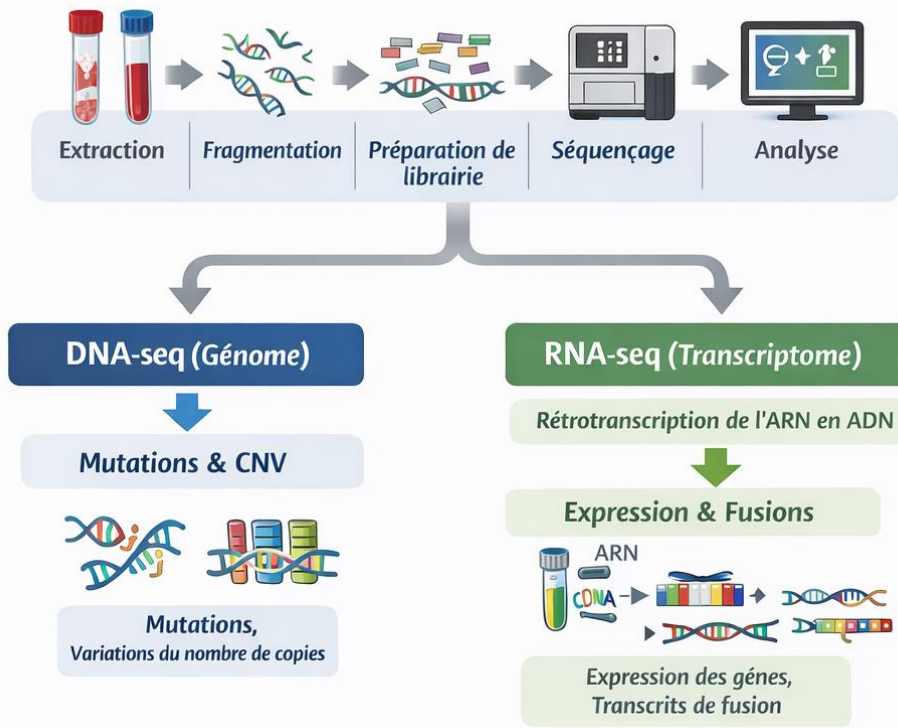
**STEP 4:**  
Analysis



# NGS - DNaseq



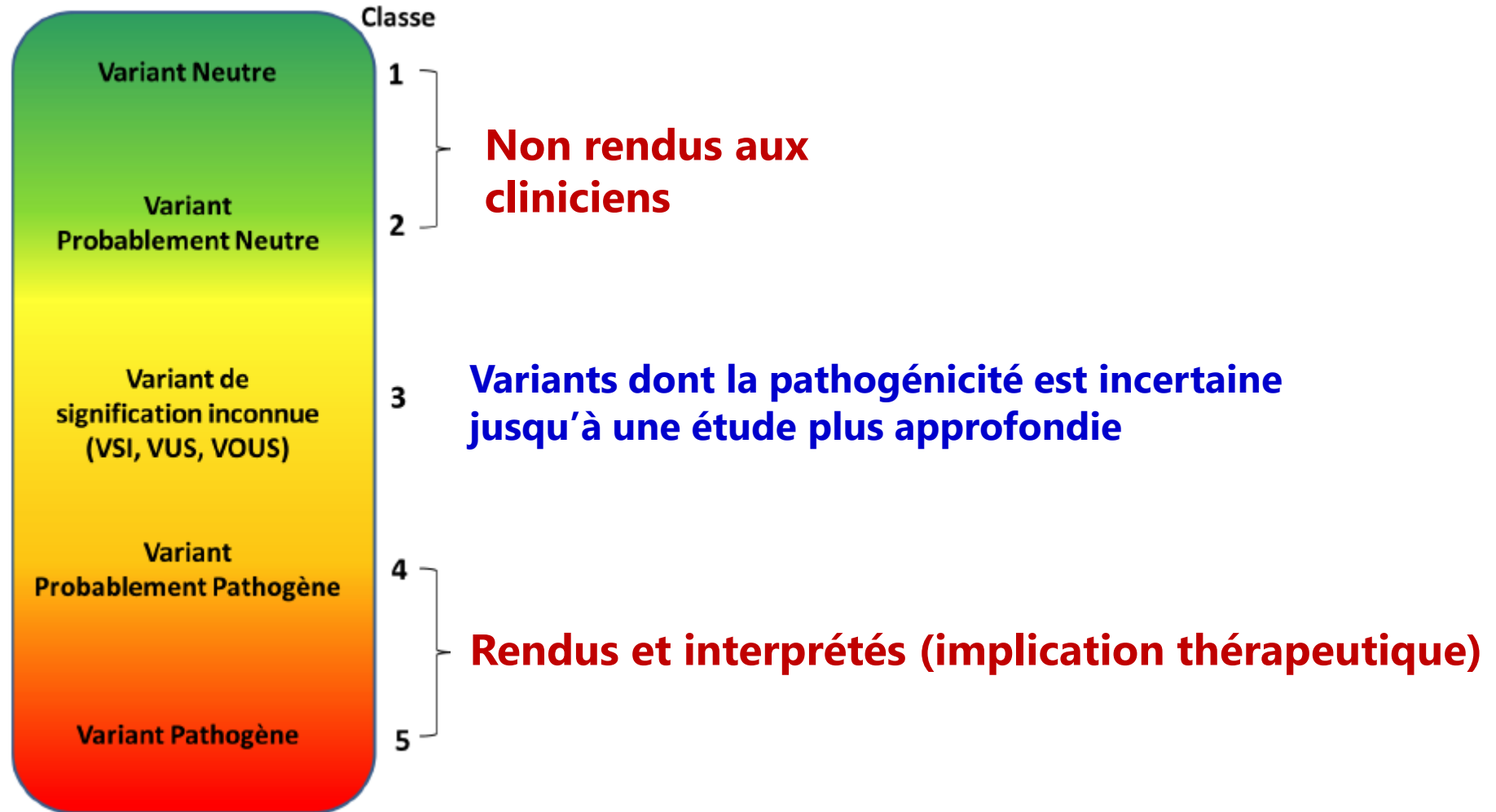
# NGS – DNAseq vs RNAseq



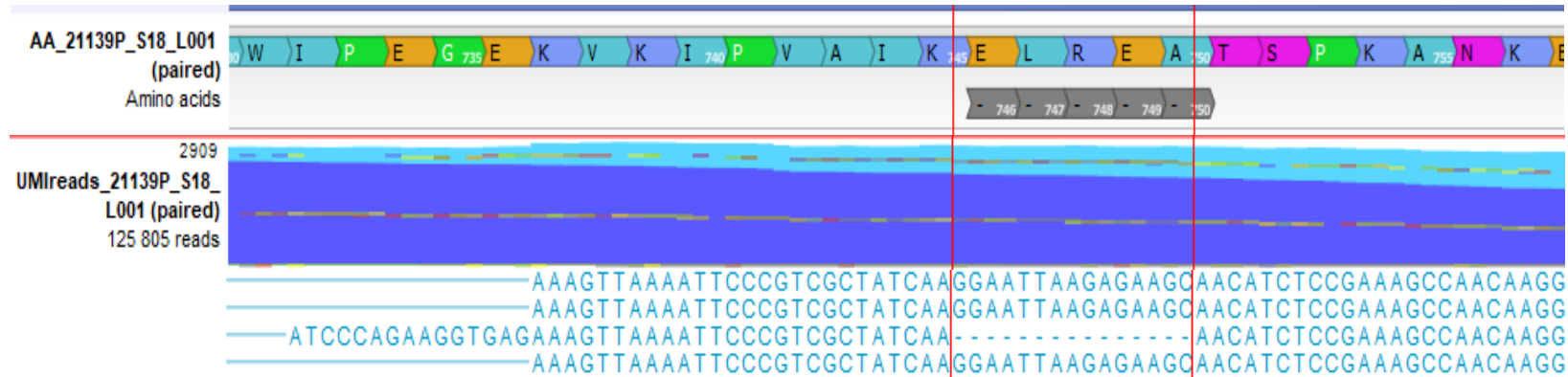
**Principales Différences**

	DNA-seq	RNA-seq
Molécule étudiée :	ADN	ARN
Objet étudié :	<b>Génome</b> (Alterations génétiques)	<b>Transcriptome</b> (Gènes exprimés)
Stabilité :	Stable	Fragile
Dépend de l'expression :	Non	Oui
Applications cliniques :	recherche mutation EGFR, KRAS, BRAF	recherche fusion ROS1, ALK, MET, RET

# Next-Generation Sequencing (NGS)



# NGS – exemple de ce que voit le biologiste



Écran logiciel NGS

DELETION EGFR p.E746\_A750del (p.Glu746\_Ala750del ; c.2235\_2249del)

Signification en texte

## CONCLUSION

Présence d'une mutation activatrice du gène EGFR.  
Ce génotype tumoral est en faveur d'un effet à attendre des inhibiteurs d'EGFR de 1ère, 2ème et 3ème génération.

CR rédigé par le biologiste

# Inconvénients NGS

- Test tissulaire non réalisable
  - ✓ Pas de prélèvement
  - ✓ Bloc épuisé
- Test non contributif
  - ✓ Faible cellularité
  - ✓ Mauvaise qualité ADN
- Délai rendu résultat (15j)

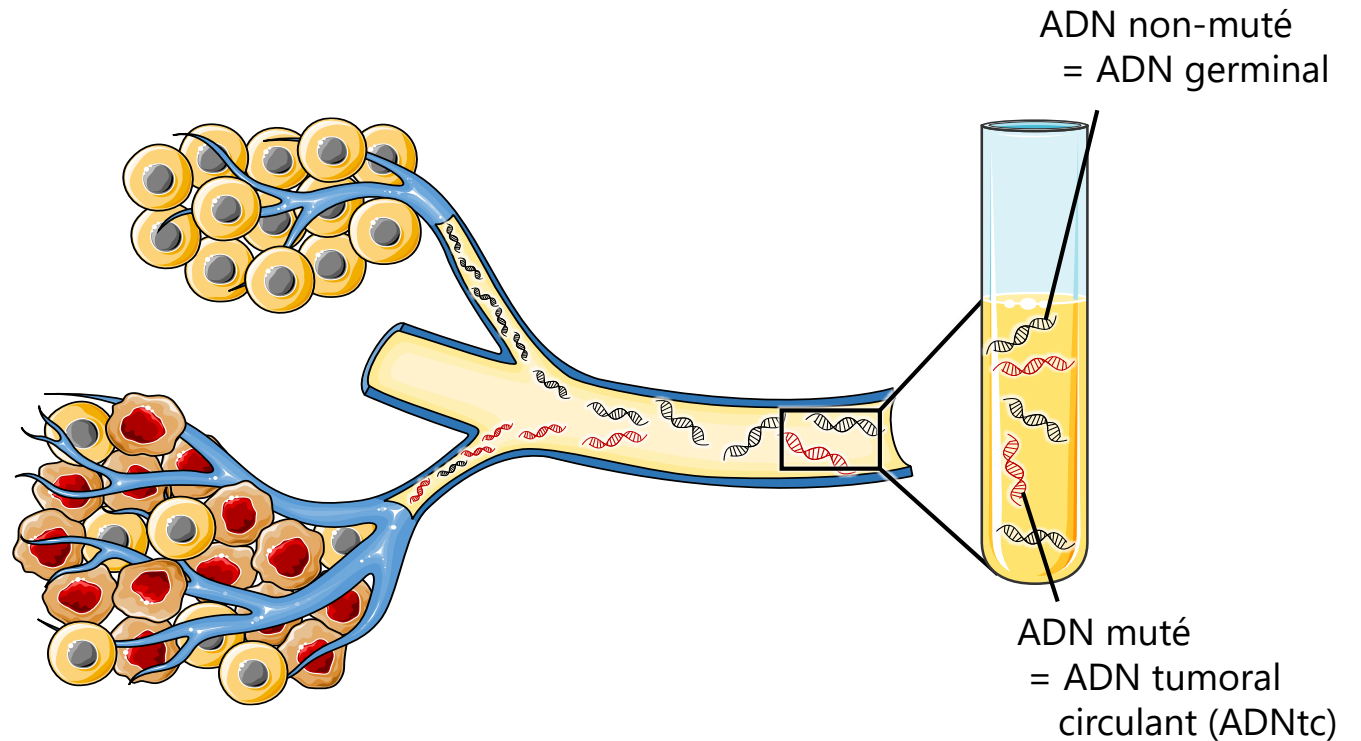


**15-20%**

# ADN tumoral circulant = ADNtc

## Quand ?

- Tumeur inaccessible
- Gain de temps au diagnostic
- Eviter rebiopsie si progression sous traitement ciblé
- (Suivi maladie)



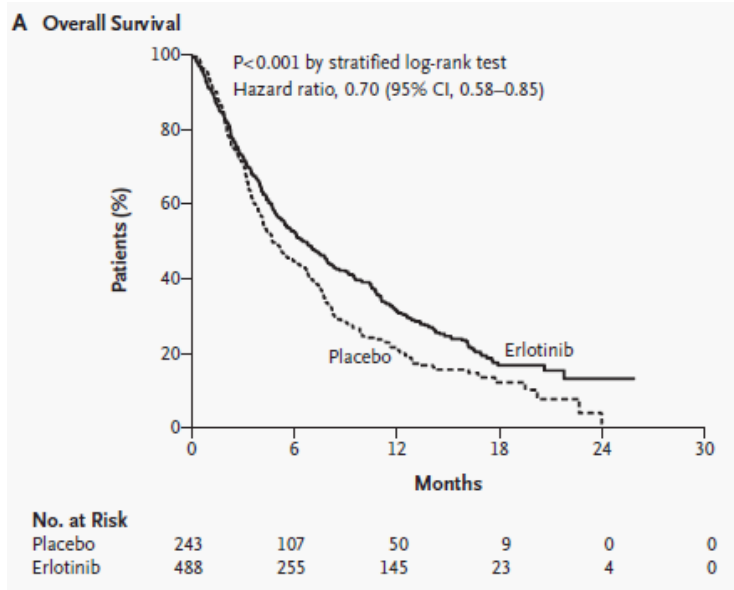
→ Permet de réaliser PCR ciblée ou NGS

→ MAIS souvent non contributif si la tumeur relargue peu d'ADN tumoral

# L'histoire d'un biomarqueur : EGFR

- 1) EGFR : notion théoriques et détection en pratique
- 2) **Thérapies ciblées anti-EGFR**
- 3) Résistance aux anti-EGFR : mécanismes et traitements

# L'histoire des thérapies ciblées EGFR



**Etude BR.21** : étude de phase III, randomisée, Erlotinib contre placebo

Critères d'inclusion :

CBNPC avancé (stade IIIB ou IV)

En échec de traitement après 1 ou 2 lignes de chimiothérapie

**Pas de sélection sur un biomarqueur**

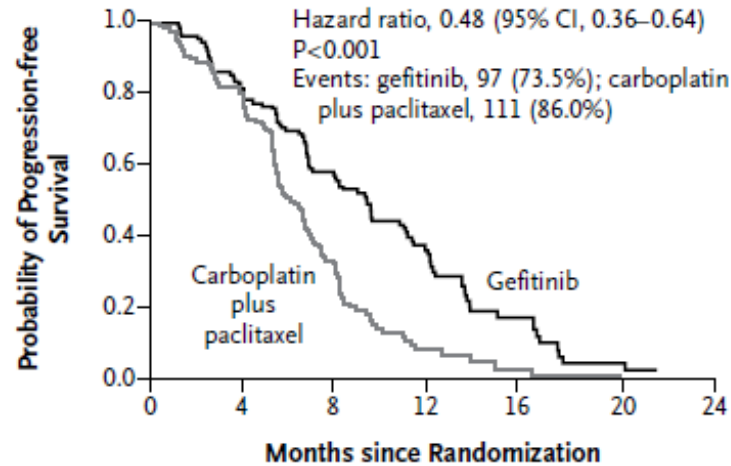
n	Traitement	Taux de RO	mSSP	mSG
731	Erlotinib	8,9 %	2,2 mois	6,7 mois
	Placebo	< 1%	1,8 mois	4,7 mois
		P < 0.001	HR 0,61 (p < 0,001)	HR 0,70 (p < 0,001)

RO = Réponses objectives  
mSSP = médiane de Survie Sans Progression  
mSG = médiane de Survie Globale

Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005

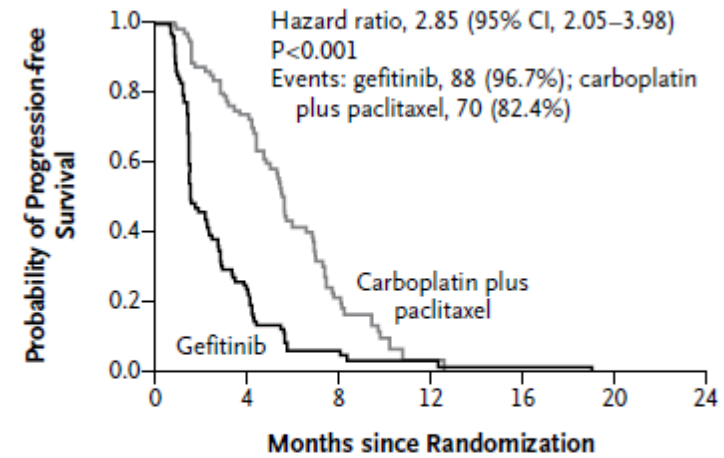
# L'histoire des thérapies ciblées EGFR

**B EGFR-Mutation-Positive**



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Carboplatin plus paclitaxel	129	103	37	7	2	1	0

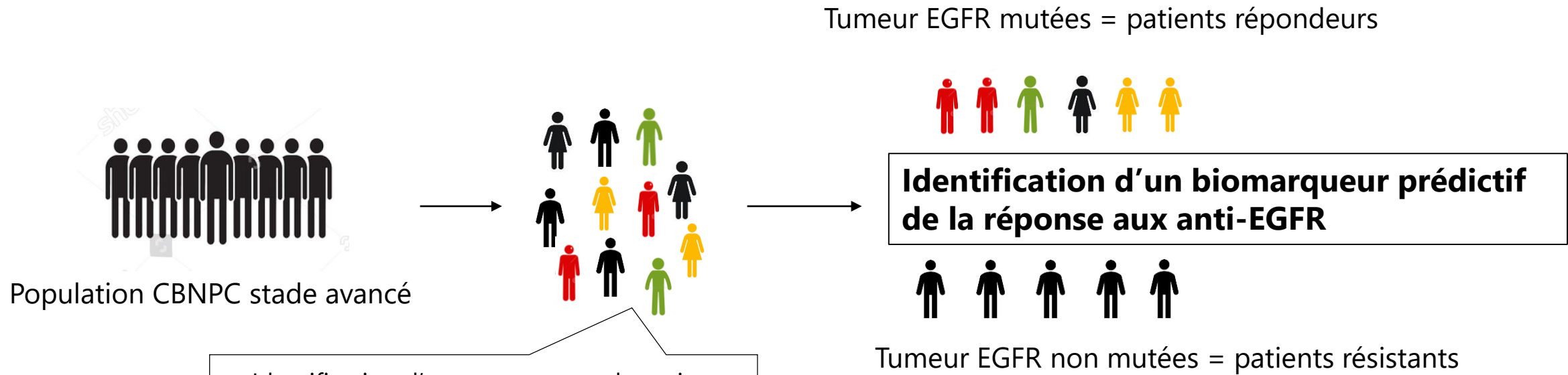
**C EGFR-Mutation-Negative**



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	91	21	4	2	1	0	0
Carboplatin plus paclitaxel	85	58	14	1	0	0	0

**Mutation EGFR : prédictive de la réponse au gefitinib  
→ Biomarqueur prédictif de la réponse aux TKI anti-EGFR**

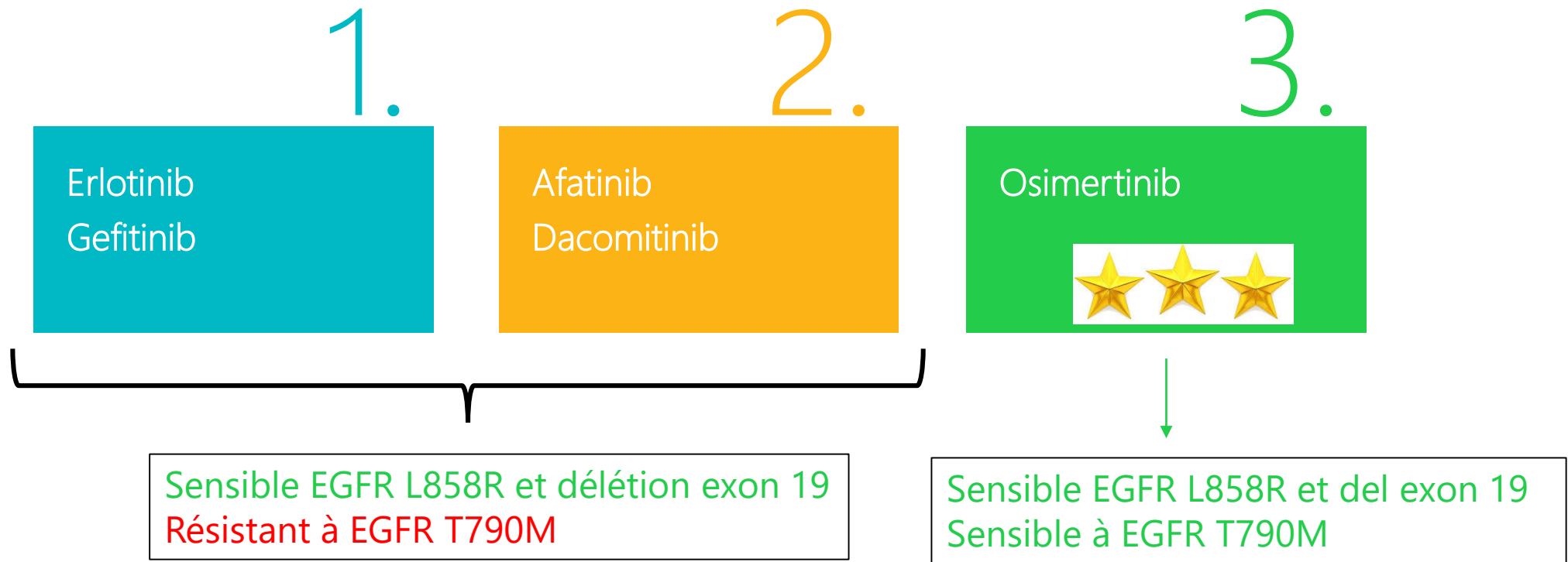
# Un modèle de médecine de précision



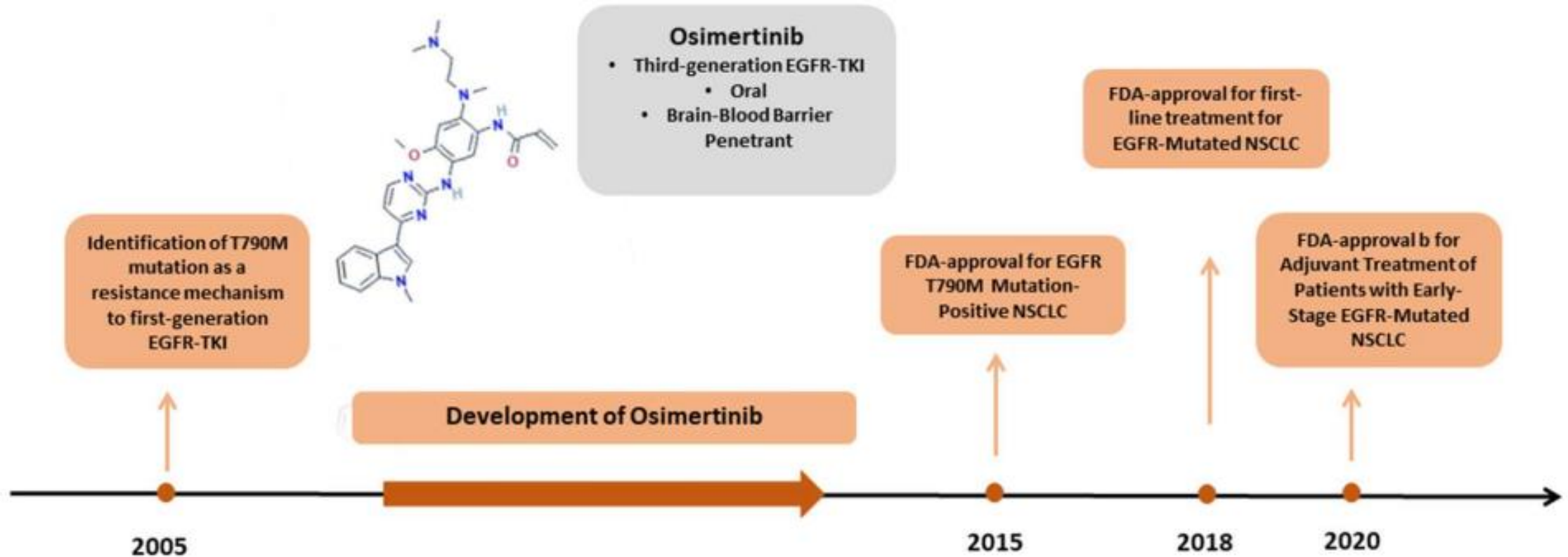
Identification d'un sous-groupe de patients répondeurs, partageant des caractéristiques cliniques :

- Femmes
- Adénocarcinome
- Non fumeurs
- (asiatiques)

# 3 générations de TKI-EGFR

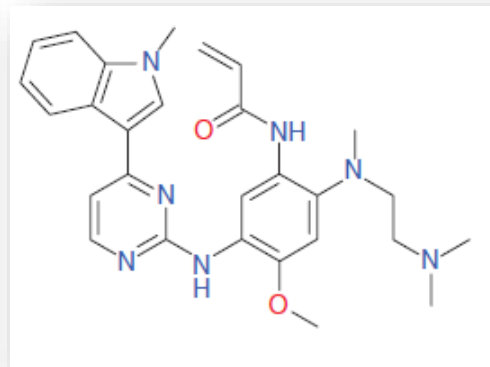
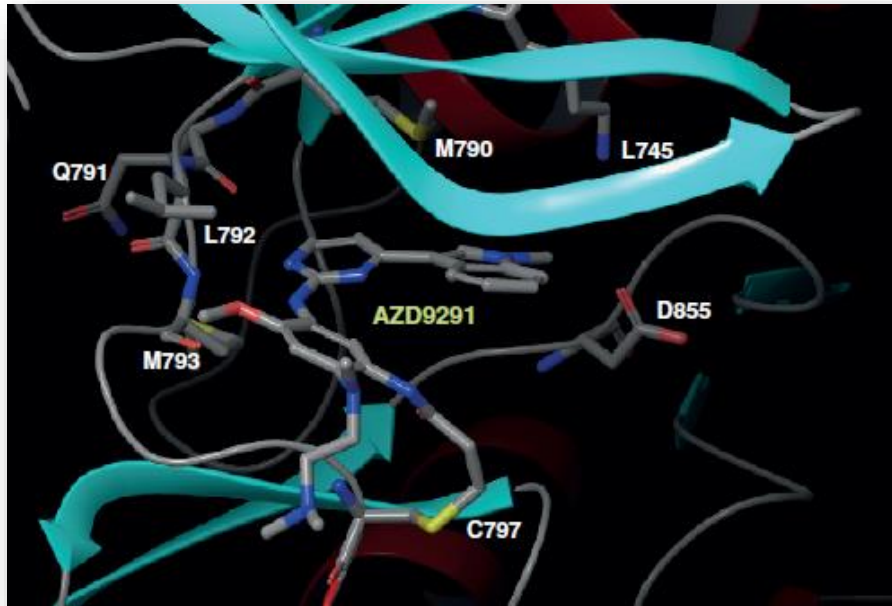


# Osimertinib



Gomatou et al. Cancers 2023, 15, 841

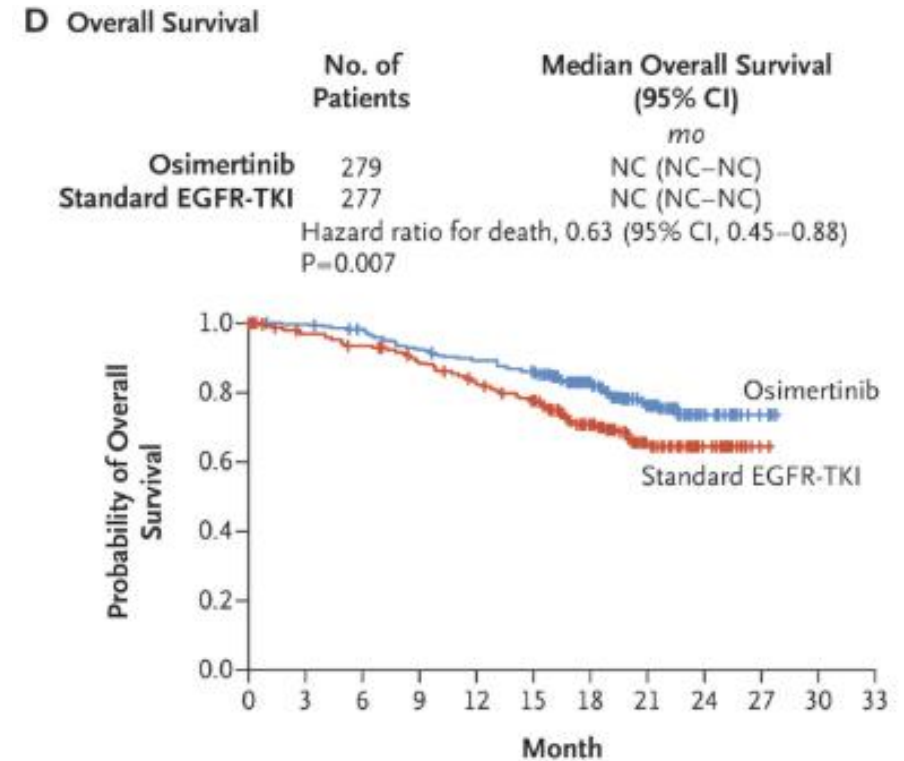
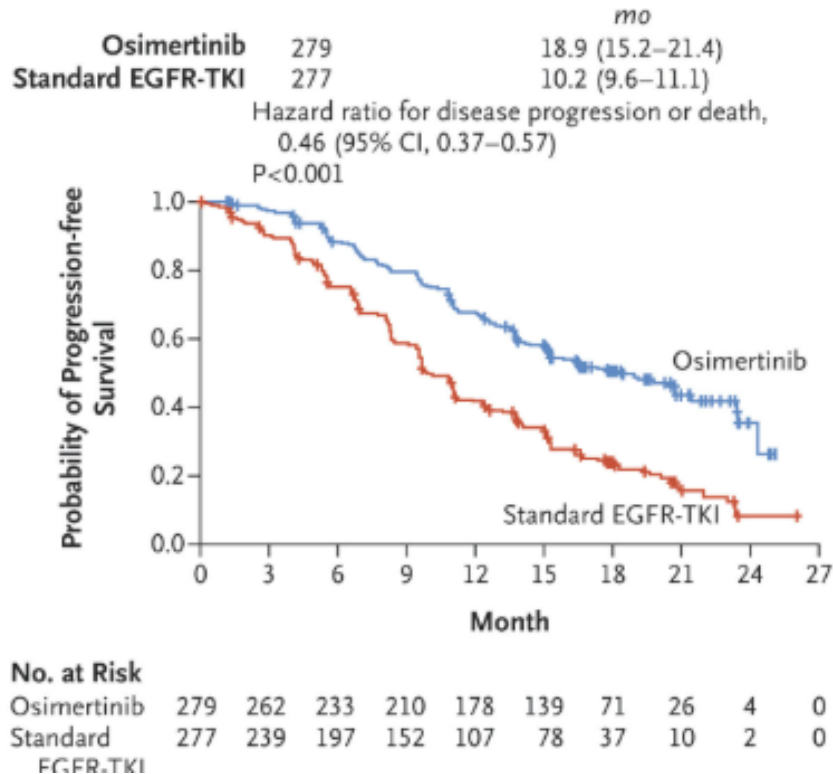
# Osimertinib



- 3<sup>ème</sup> génération
- Sensible à EGFR T790M
- Liaison covalente Cys 797

Cross DAE, et al. Cancer Discovery 2014

# Et en plus ça marche bien (FLAURA)

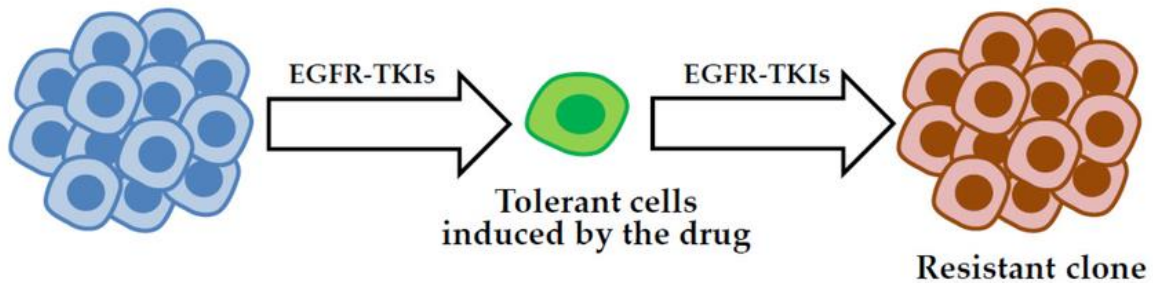
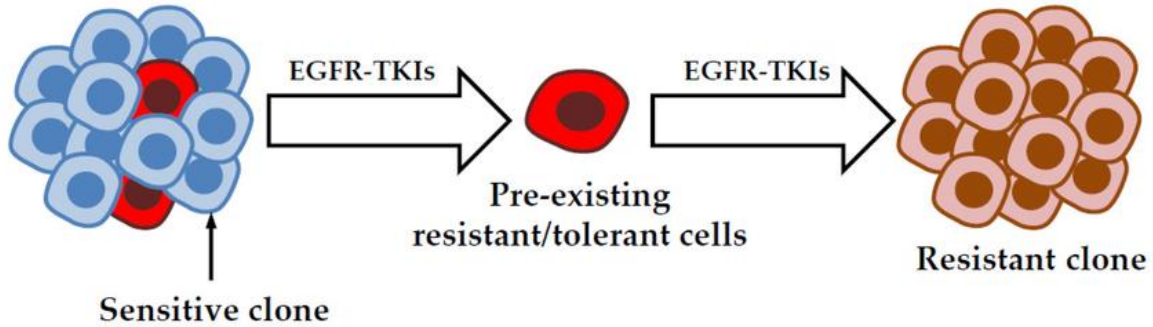


JC Soria et al, NEJM, 2018

# L'histoire d'un biomarqueur : EGFR

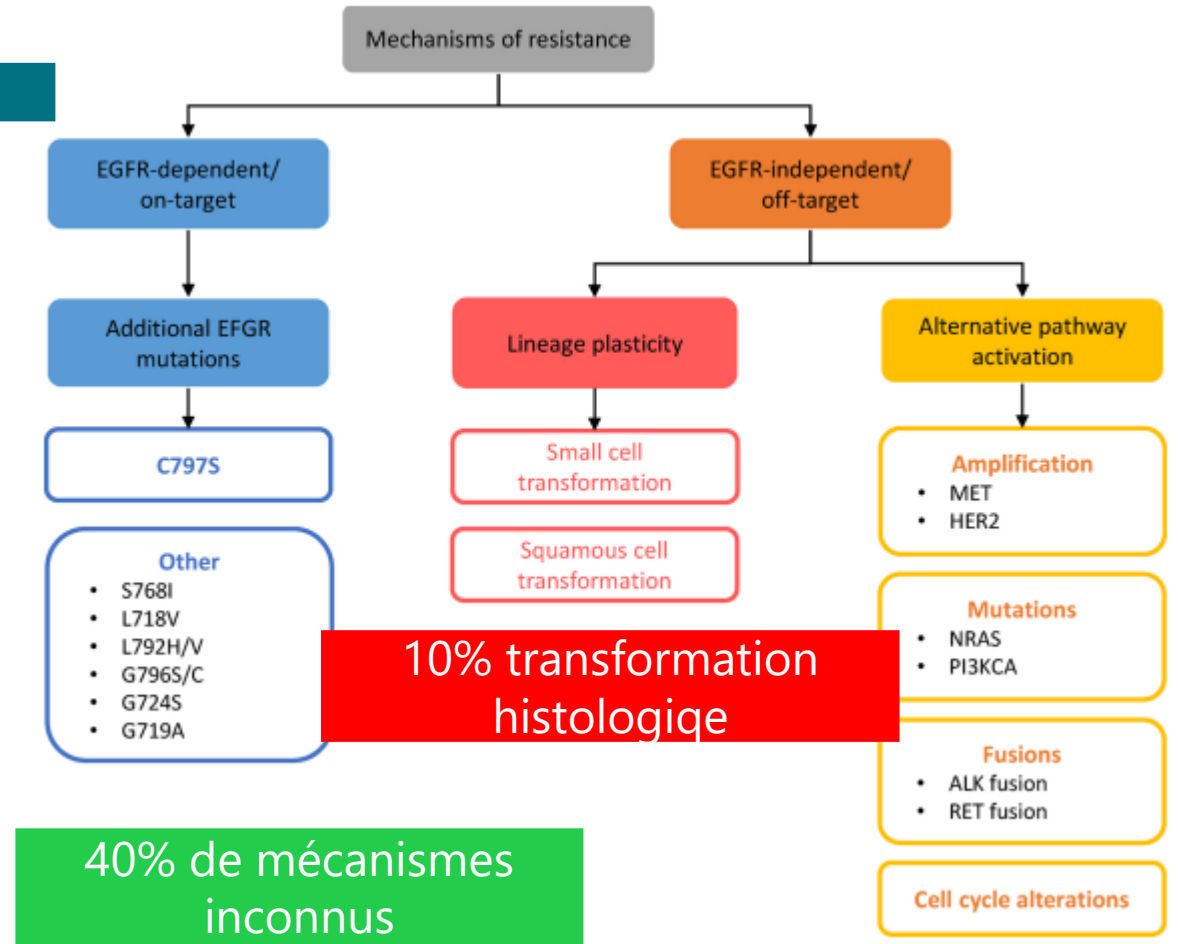
- 1) EGFR : notion théoriques et détection en pratique
- 2) Thérapies ciblées anti-EGFR
- 3) **Résistance aux anti-EGFR : mécanismes et traitements**

# L'apparition de résistance au traitement



# Mécanismes de résistance aux anti-EGFR

10% Mutation EGFR C797S



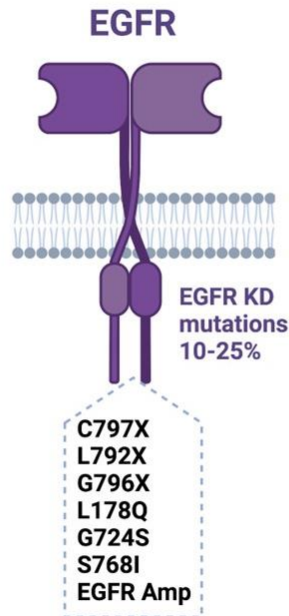
15% Amplification de MET

10% transformation histologique

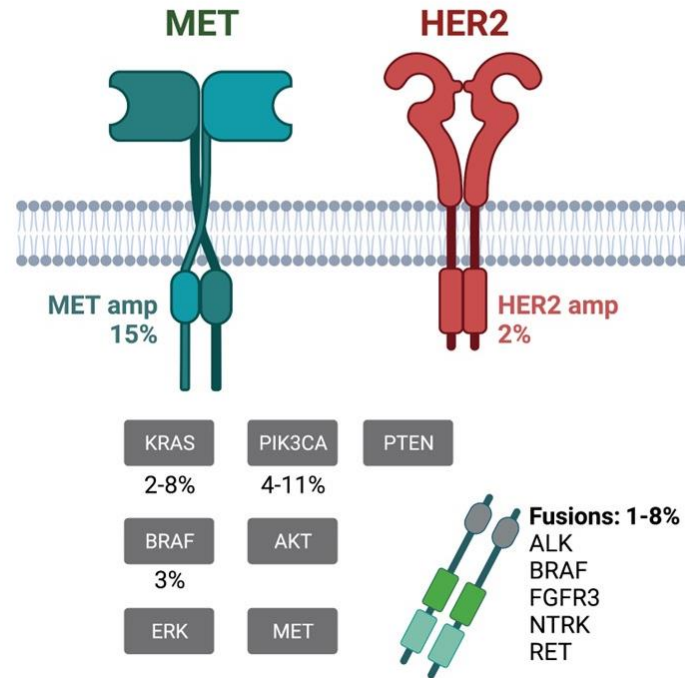
40% de mécanismes inconnus

# Mécanismes de résistance aux anti-EGFR

## On-Target resistance

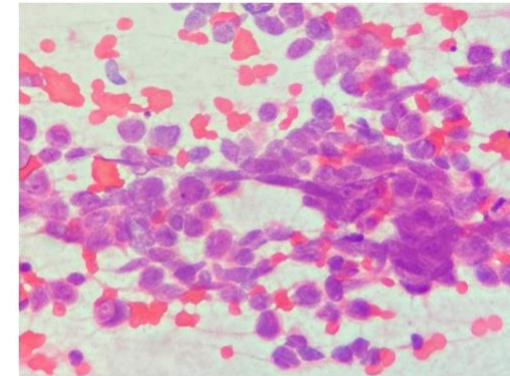


## Bypass resistance



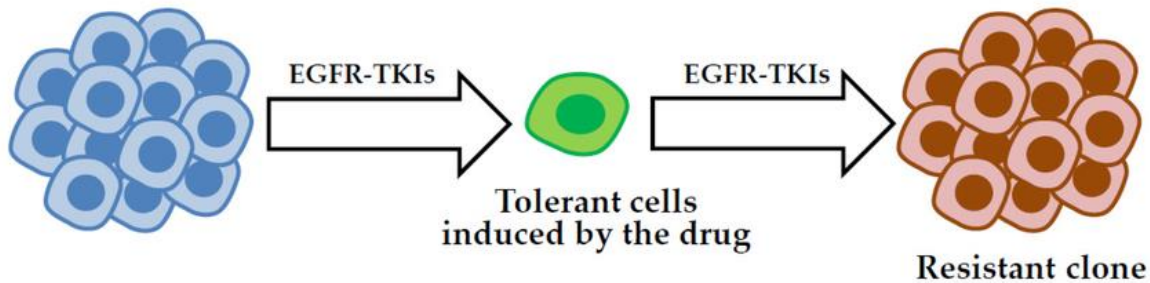
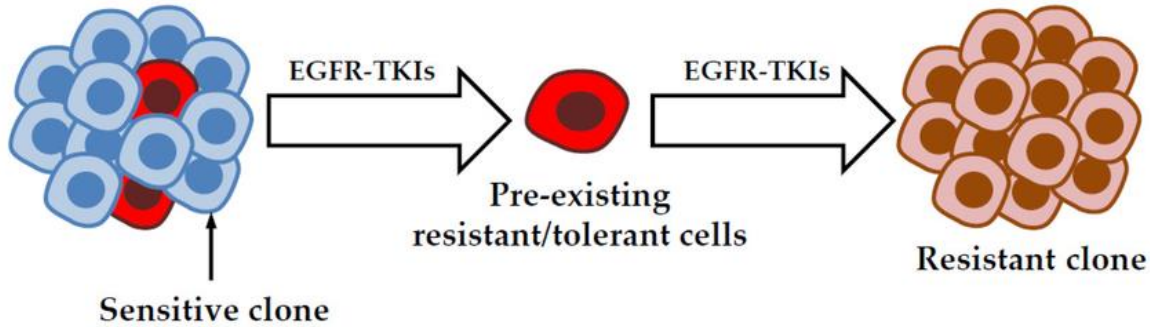
## Histologic transformation

Small cell lung cancer: 5-15%



A. Passaro et al. Nature Cancer 2021  
A. Leonetti et al. British Journal of Cancer 2019

# L'apparition de résistance au traitement



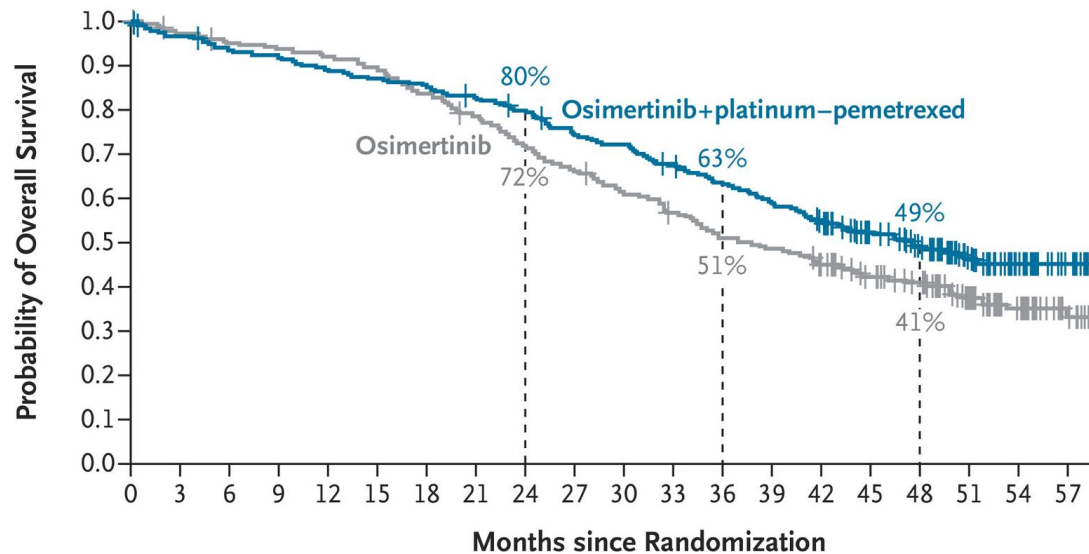
# Comment contrer ces résistances ?

Deux grands scénarii se dessinent :

- Stratégie Upfront (combinaison d'emblée de plusieurs traitements pour anticiper les résistances)
- Stratégie séquentielle (adapter les traitements suivants au mécanisme de résistance)

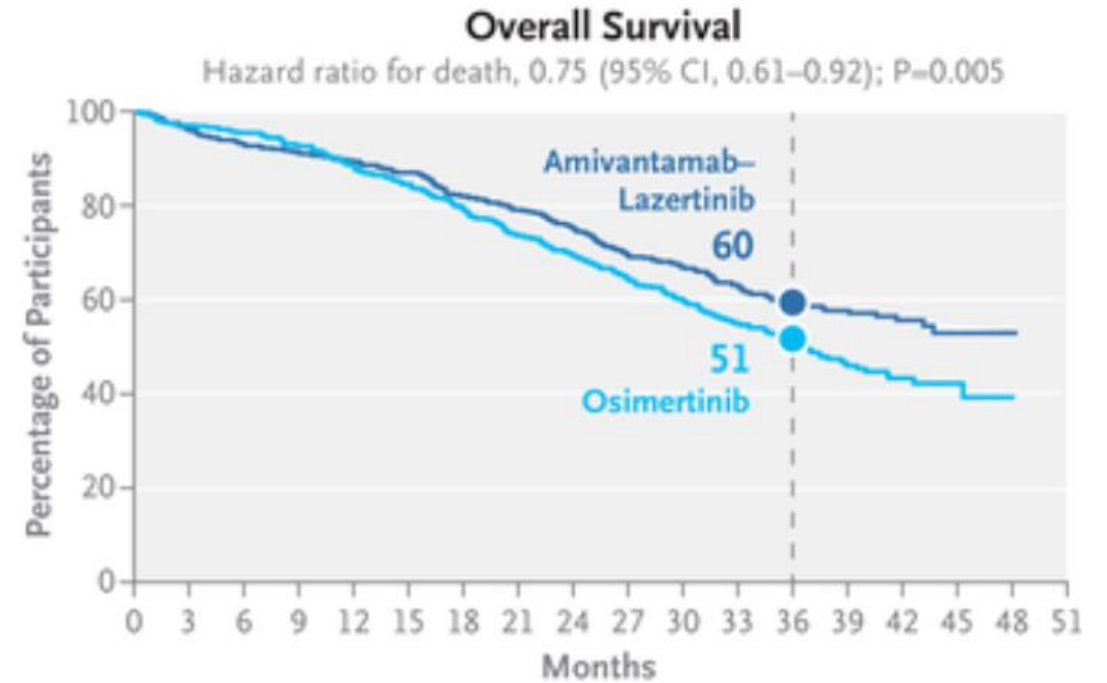
# Stratégie upfront

Association d'emblée d'un doublet de **chimiothérapie** et de l'**Osimertinib** (TKI anti EGFR)

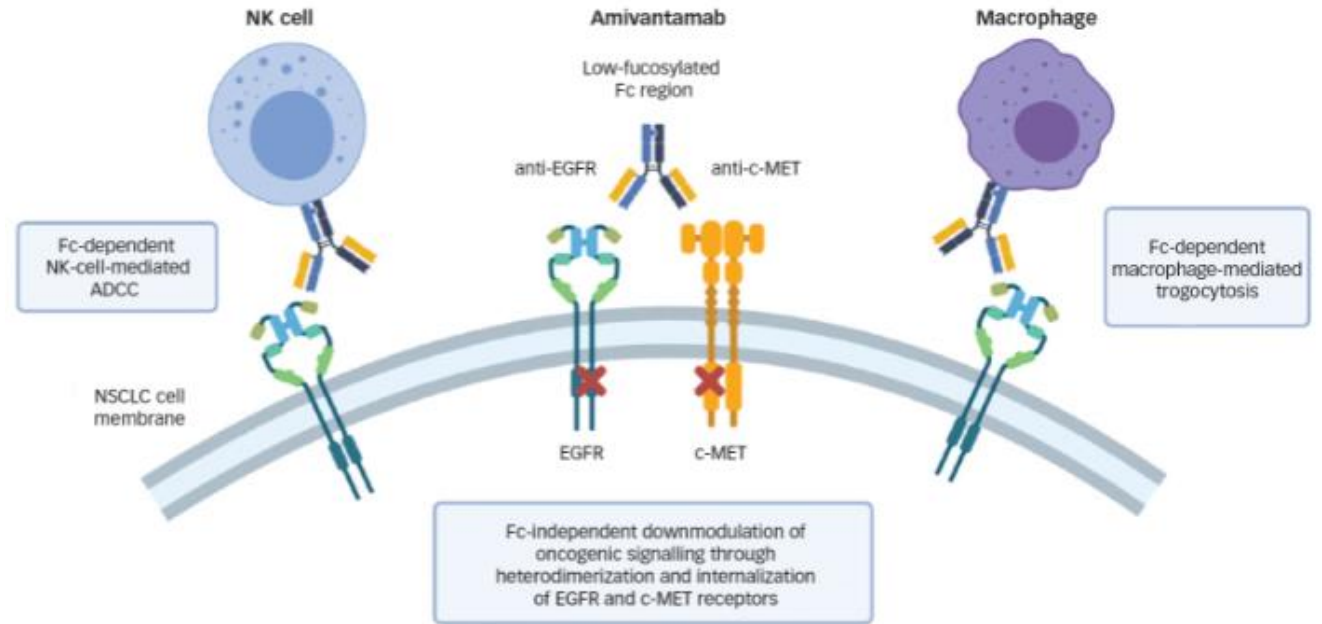
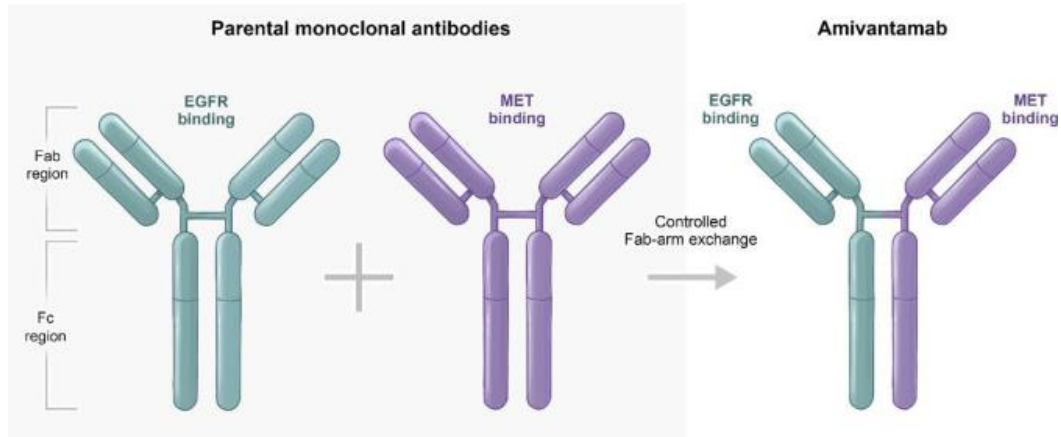


Médiane de survie 47,5 mois versus 37,5 mois

Association d'emblée du **LASERTINIB** (TKI anti-EGFR) et de l'**AMIVANTAMAB** (anticorps bispécifique anti EGFR, anti-MET)



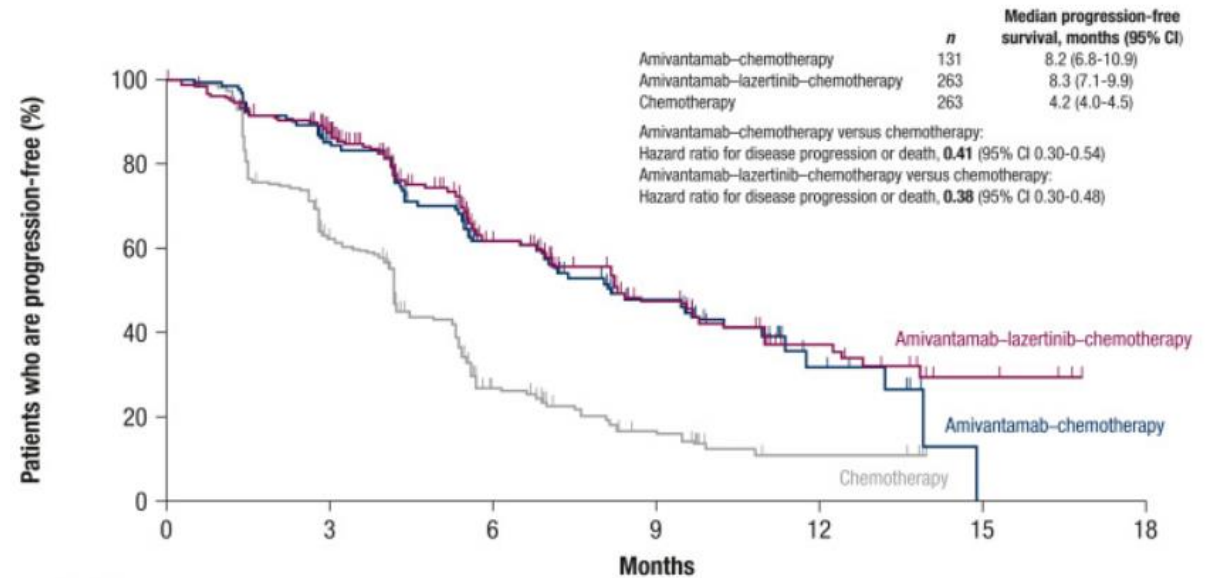
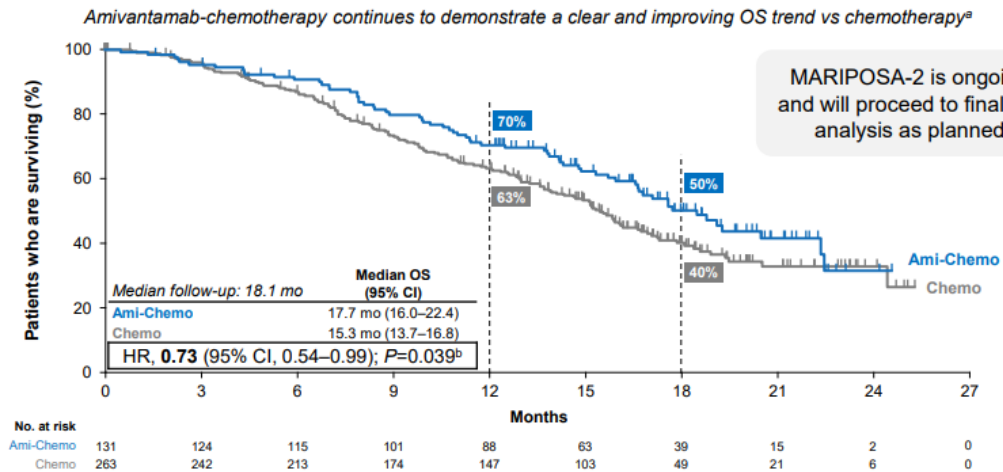
# Focus amivantamab



# Stratégie séquentielle

En seconde ligne de traitement associé la chimiothérapie au **LASERTINIB** (TKI) ou à **L'AMIVANTAMAB** (Anticorps bispécifique)

## Overall Survival



# Recommandations des sociétés savantes

Recherche **SYSTEMATIQUE** de la mutation de l'EGFR dans les adénocarcinomes bronchiques avant de débiter un traitement (sauf exceptions rares)

Pas de recherche systématique dans les carcinomes épidermoïdes.

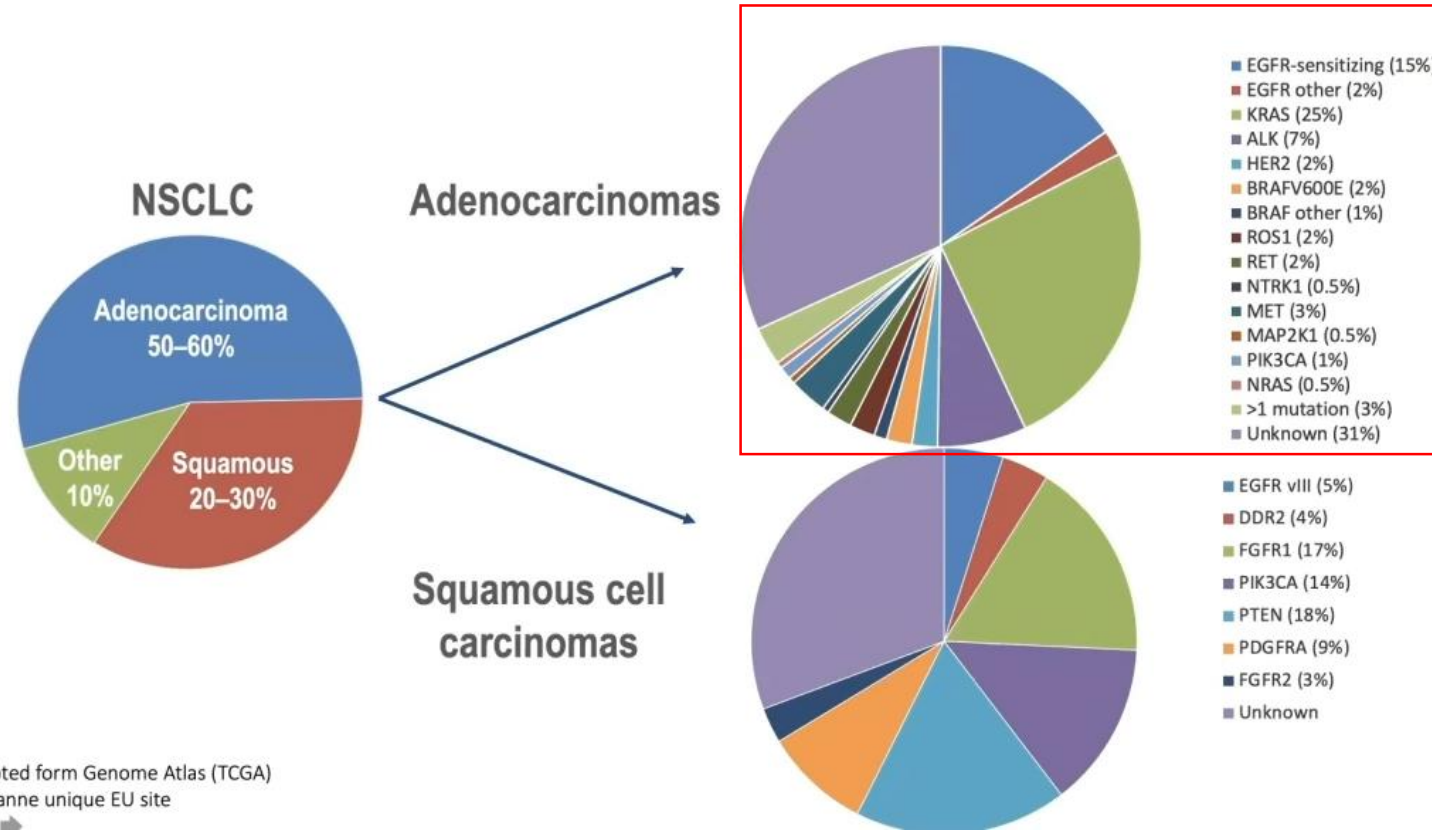
**Table 2. Incidence of EGFR Mutations by Pack-Years of Cigarettes Smoked**

Pack-Years	Stage IIIA			Stage IIIB/IV			All Stages			95% CI
	No. With Mutations	Total No. of Tumors	%	No. With Mutations	Total No. of Tumors	%	No. With Mutations	Total No. of Tumors	%	
Never smokers	131	228	57	171	352	49	302	580	52	48 to 56
1 to 5	22	57	39	20	68	29	42	125	34	25 to 43
6 to 10	11	47	23	29	69	42	40	116	34	26 to 44
11 to 15	10	59	17	9	49	18	19	108	18	11 to 26
16-25	13	129	10	13	110	12	26	239	11	7 to 16
26 to 50	16	294	5	27	246	11	43	540	8	6 to 11
51 to 75	10	148	7	11	95	12	21	243	9	5 to 13
> 75	3	116	3	4	66	6	7	183	4	2 to 8
P (trend test)	< .001 $\chi^2_{(df = 1)} = 129$			< .001 $\chi^2_{(df = 1)} = 90.2$			< .001 $\chi^2_{(df = 1)} = 224$			



# Autres addictions oncogéniques dans le cancer bronchique non à petites cellules

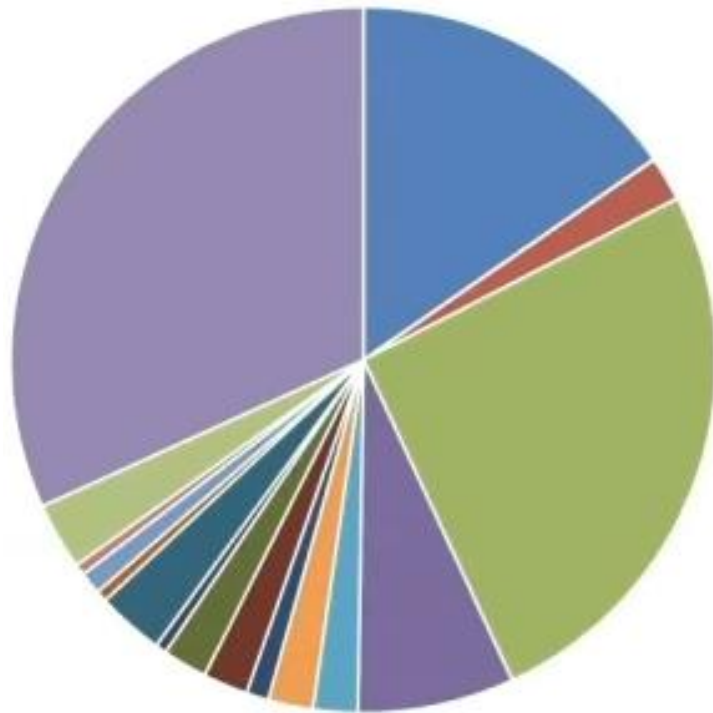
# Les autres altérations moléculaires



**Trouver un gène muté ≠ identifier une cible cliniquement pertinente ≠ développer un inhibiteur sélectif efficace.**

**Toutes les cibles d'intérêt ne sont pas que de « simples mutations »**

# Les autres altérations moléculaires



- EGFR-sensitizing (15%)
- EGFR other (2%)
- KRAS (25%) ←
- ALK (7%)
- HER2 (2%)
- BRAFV600E (2%)
- BRAF other (1%)
- ROS1 (2%)
- RET (2%)
- NTRK1 (0.5%)
- MET (3%)
- MAP2K1 (0.5%)
- PIK3CA (1%)
- NRAS (0.5%)
- >1 mutation (3%)
- Unknown (31%)

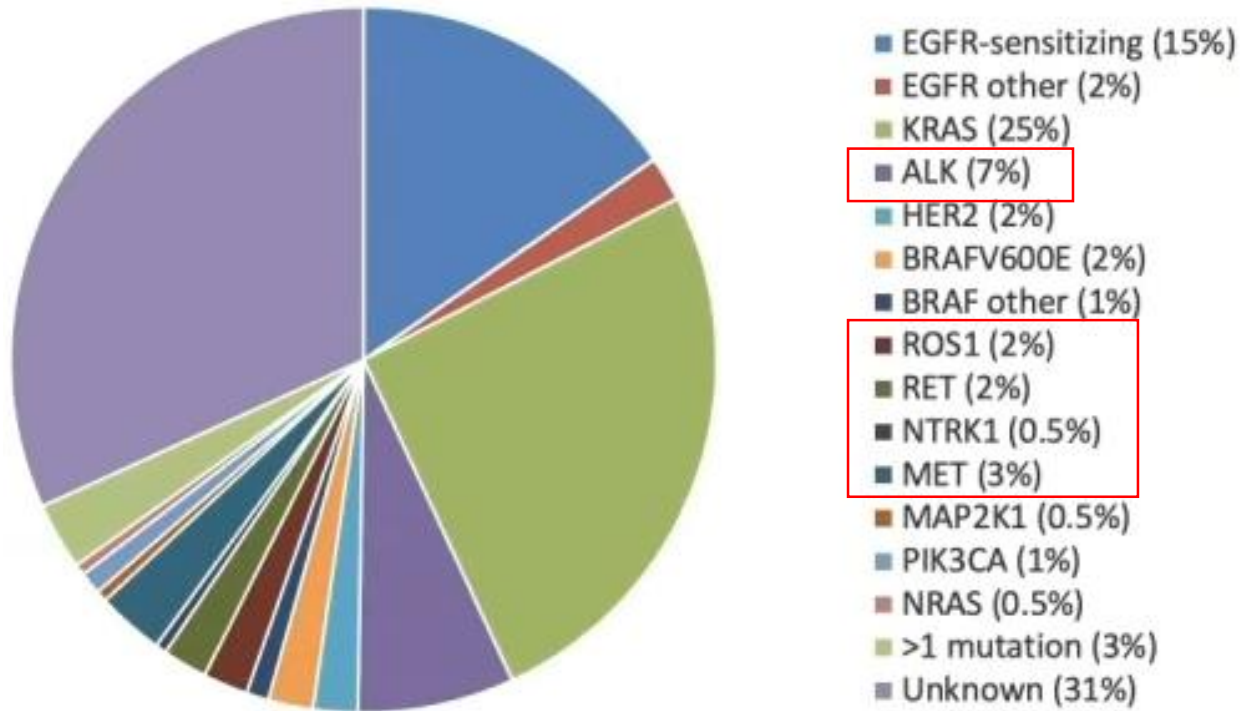
**KRAS = Mutation de résistance aux TKI**

**BRAF et HER2 = Mutations ciblables rares dans CBNPC**

MAP2K1, PIK3CA, NRAS = Mutations oncogéniques mais pas de traitement ciblé actuellement

**TP53 = co-mutation dans 50% des CBNPC, facteur pronostique, pas de traitement**

# Focus sur les réarrangements géniques



4 principaux :

- ❖ ALK (fusion)
- ❖ MET (saut de l'exon 14)\*
- ❖ ROS1 (fusion)
- ❖ RET (fusion)
- ❖ (NTRK, très rare)

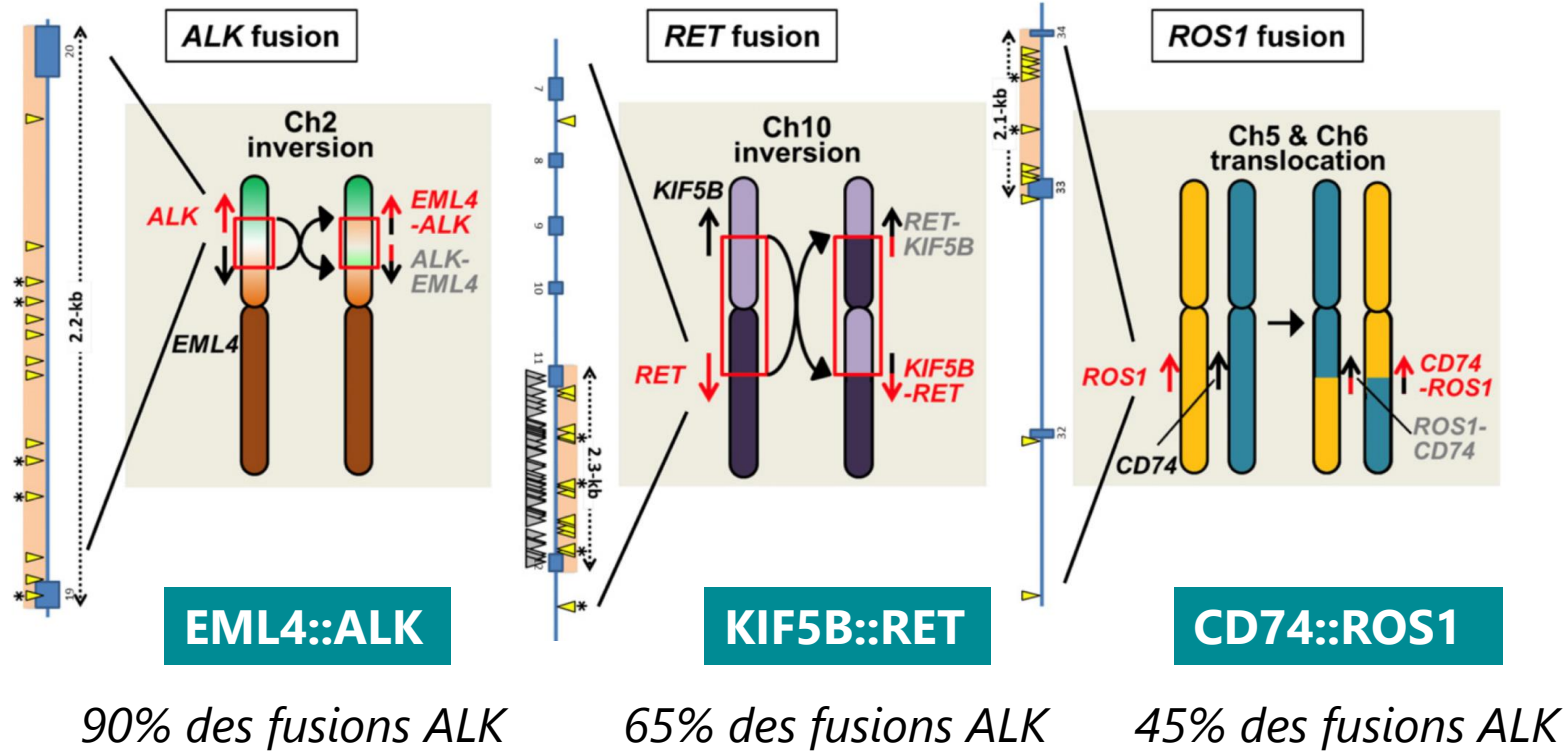
*\*Le saut d'exon correspond à une anomalie d'épissage de l'ARN, et non à un réarrangement génique*

# Un peu de sémantique

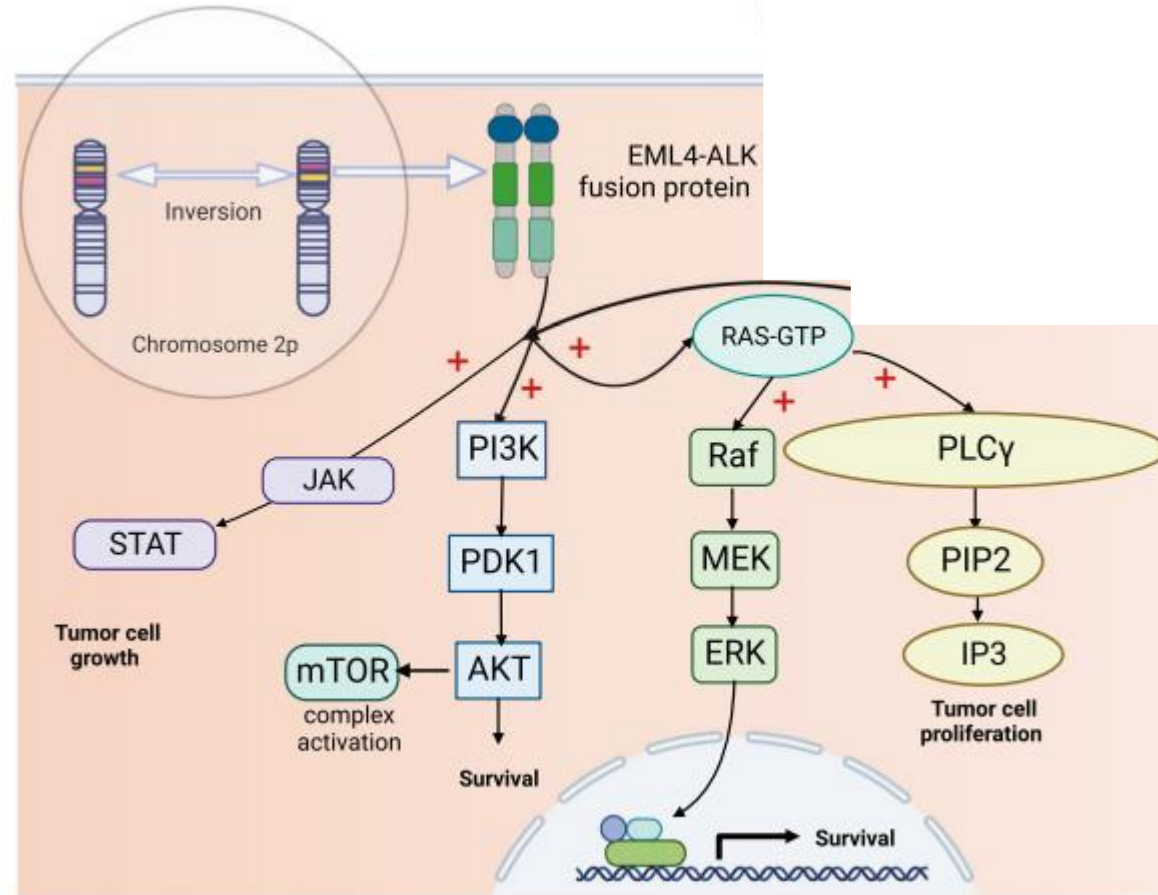
Terme	Définition
<b>Réarrangement génique</b>	Modification de l'organisation d'un gène dans le génome (terme général)
<b>Translocation</b>	Échange ou déplacement d'un fragment d'ADN entre deux chromosomes
<b>Fusion génique</b>	Association de deux gènes différents créant un <b>transcrit de fusion</b>
<b>Saut d'exon (exon skipping)</b>	Perte d'un exon lors de l'épissage de l'ARN

→ Les fusions sont un type particulier de réarrangement génique, causé par une translocation chromosomique, tandis que le saut d'exon correspond à une anomalie d'épissage de l'ARN.

# Les trois principales fusions

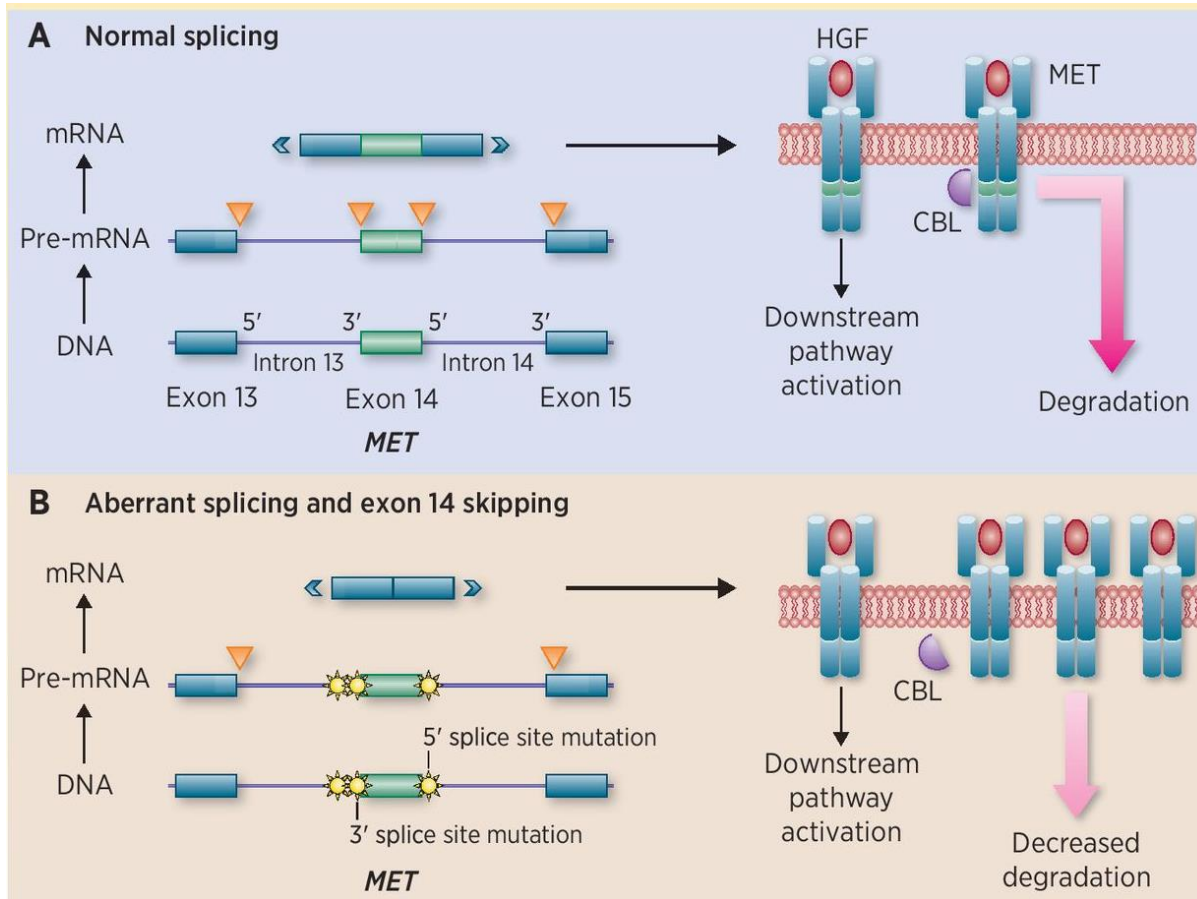


# Conséquences moléculaires



→ Les transcrits de fusion ALK, ROS1 et RET génèrent une **kinase chimérique constitutivement active**

# Le réarrangement « MET saut de l'exon 14 »



**N'est pas une fusion.**

Mutation ponctuelle qui entraîne la **perte de l'exon 14, par anomalie de l'épissage**

→ Empêche la dégradation du récepteur MET (par l'ubiquitine ligase CBL)

→ **Activation prolongée de la kinase MET**

→ **Oncogénique**

# Comment détecter les réarrangements ?

DNaseq pas idéal. Pourquoi ?

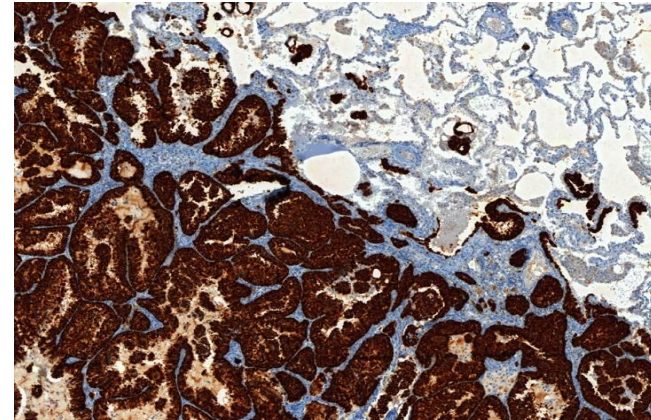
- ❖ Les points de cassure sont situés dans de **très grands introns**
- ❖ **Multiplicité des partenaires de fusion**
- ❖ Les introns contiennent des **régions répétées** difficiles à séquencer

→ Nécessiterait un immense panel DNaseq pour détecter les points de cassure et les partenaires de fusion  
→ Séquençage DNaseq serait long +++ et coûteux +++

# Comment détecter les réarrangements ?

## IHC et FISH (en anatomopathologie)

- 1<sup>er</sup> screening avant le RNAseq
- **IHC = immunohistochimie**
  - détecte la protéine exprimée par la cellule tumorale à l'aide d'un anticorps spécifique → **un marquage apparaît**
  - risque de **faux positifs** ou **faux négatifs**
  - Bon screening pour ALK et ROS1 uniquement



# Comment détecter les réarrangements ?

- **FISH = Fluorescence In Situ Hybridization**

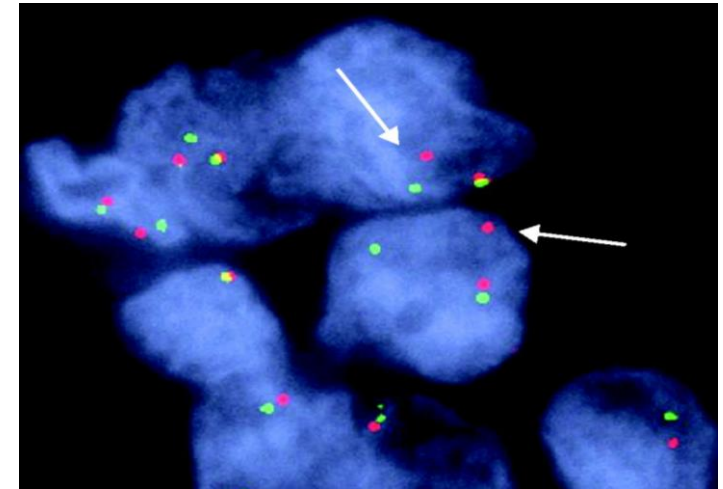
- utilise des sondes fluorescentes d'ADN qui s'hybrident à des régions spécifiques du gène

Avant réarrangement :

● ● signaux collés → gène intact

Après réarrangement :

● ● signaux séparés → cassure du gène



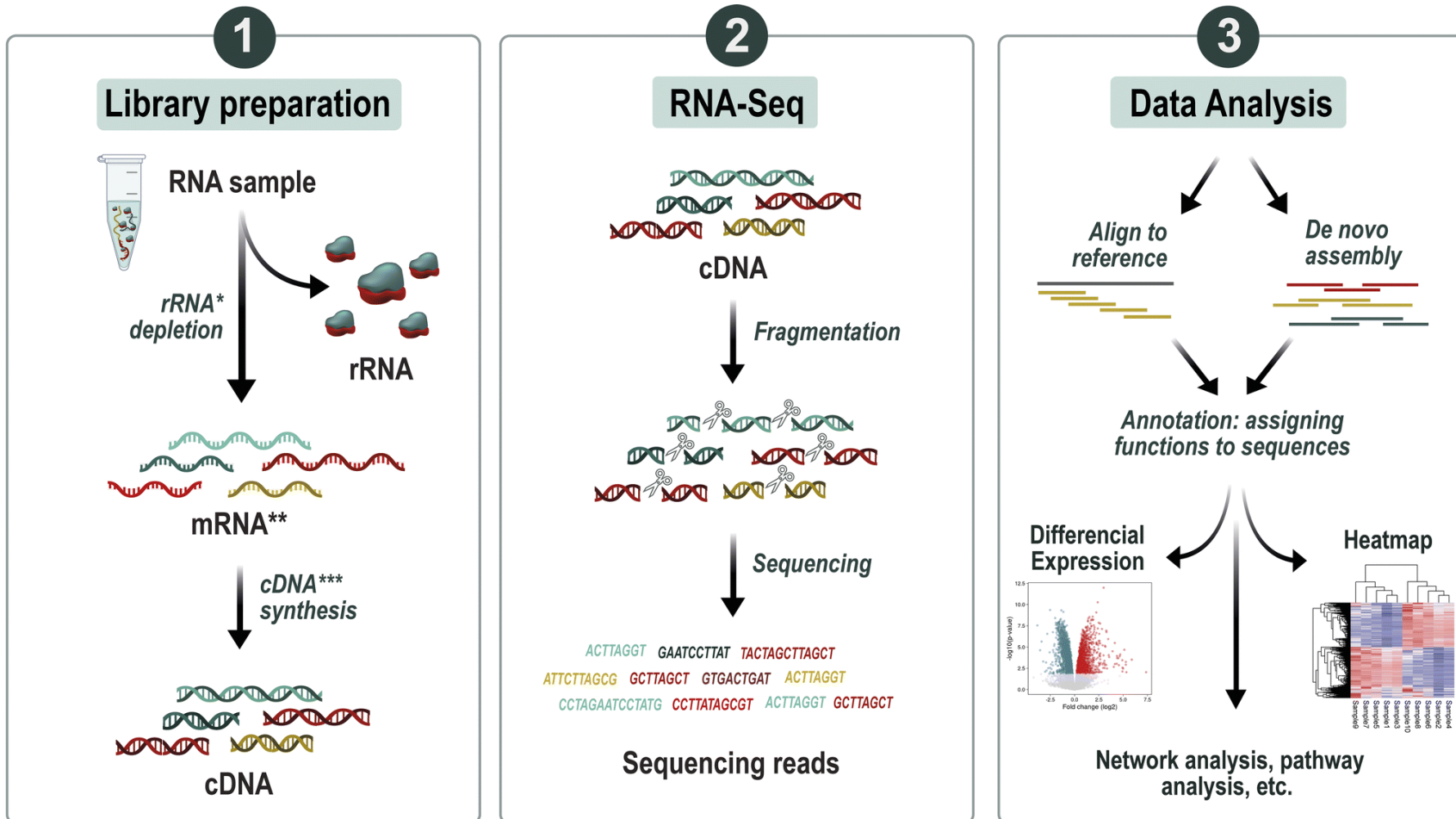
→ détecte **la cassure du gène au niveau de l'ADN**

*IHC et FISH sont plus rapides et moins chers que RNAseq, mais uniquement pour ALK et ROS1, risque de faux positifs / faux négatifs; et ne détectent pas partenaires de fusion*

# Comment détecter les réarrangements ?

Technique	Molécule analysée	Principe	Altérations détectées	Avantages	Limites
<b>Immunohistochimie (IHC)</b>	Protéine	Anticorps dirigé contre la protéine tumorale	Surexpression protéique liée à certaines fusions ( <b>ALK, ROS1</b> )	Rapide, peu coûteux, peu de tissu nécessaire	Ne détecte pas directement la fusion ni le partenaire, sensibilité variable selon la cible
<b>FISH</b>	ADN	Sondes fluorescentes hybridées sur le gène montrant une cassure du locus	Réarrangements géniques ( <b>ALK, ROS1</b> )	Permet confirmation de l'IHC	Ne détecte pas le partenaire de fusion, technique plus longue que IHC, analyse gène par gène
<b>RNA-seq (NGS ARN)</b>	ARN	Séquençage des transcrits tumoraux	<b>Fusions géniques (ALK, ROS1, RET)</b> et transcrits anormaux (ex : <b>MET saut exon 14</b> )	Détection directe du transcrit de fusion et du partenaire	Long (15-20j) Nécessite ARN de bonne qualité.

# NGS - RNAseq



\* ribosomal RNA (rRNA): RNA that forms the core of ribosomes.

\*\* messenger RNA (mRNA): carries genetic information from DNA to the ribosome.

\*\*\* complementary DNA (cDNA): synthesized from an mRNA template by means of reverse transcriptase & DNA polymerase.

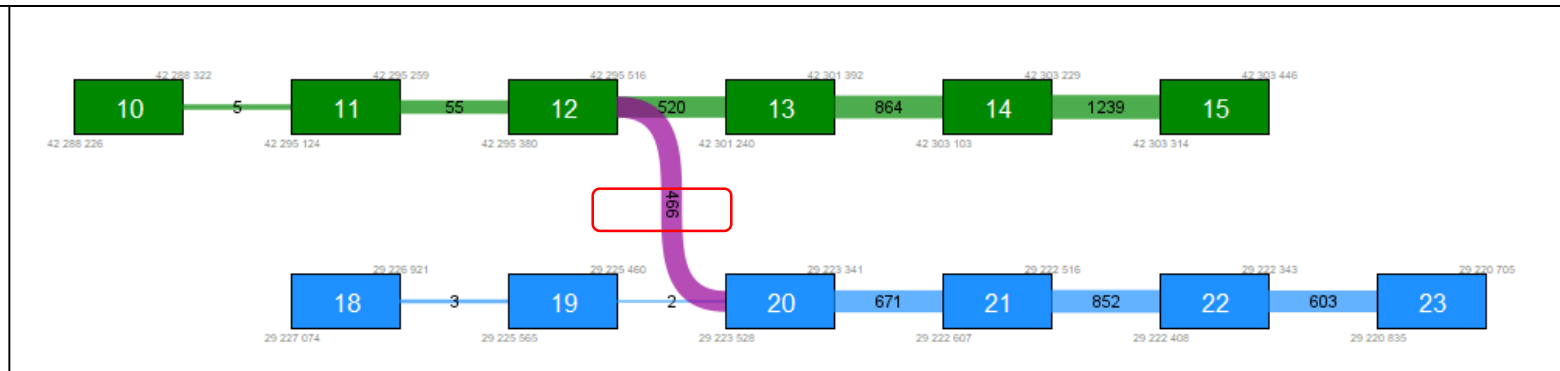
# RNAseq : ce que voit le biologiste

3.1 EML4-ALK	
Fusion name	EML4-ALK
5' gene	EML4
5' chromosome	2
3' gene	ALK
3' chromosome	2
Reported transcript 5'	NM_001145076.3
Reported transcript 3'	NM_004304.5
Translocation name	EML4{NM_001145076.3};r.1_1574_ALK{NM_004304.5};r.4100_6240
P-value	0.00
Z-score	461,12
Fusion crossing reads	466
5' read coverage	986
3' read coverage	468

5' position	3' position	Translocation Name	Count
42 295 516	29 223 528	EML4{NM_001145076.3};r.1_1574_ALK{NM_004304.5};r.4100_6240	466

Écran logiciel NGS

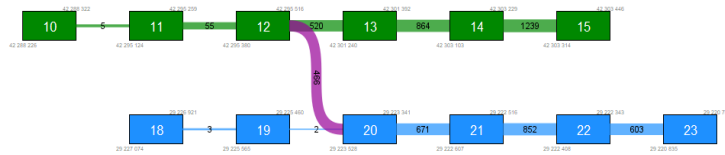


# RNAseq : ce que voit le biologiste

3.1 EML4-ALK

Fusion name	EML4-ALK
5' gene	EML4
5' chromosome	2
3' gene	ALK
3' chromosome	2
Reported transcript 5'	NM_001145076.3
Reported transcript 3'	NM_004304.5
Translocation name	EML4@NM_001145076.3::1_1574_@ALK@NM_004304.5::1_4100_c240
Score	0.001
Score	461.12
Fusion crossing reads	466
5' read coverage	995
3' read coverage	468

5' position	3' position	Translocation Name	Count
42 295 510	29 223 528	EML4@NM_001145076.3::1_1574_@ALK@NM_004304.5::1_4100_c240	466



Écran logiciel NGS

Présence d'un réarrangement EML4 (exon 12) :: ALK (exon 20)

Signification en texte

## CONCLUSION

Absence de mutation activatrice du gène EGFR.  
Ce génotype tumoral ne permet pas d'envisager un traitement par inhibiteur d'EGFR.  
Absence de mutation somatique sur l'ensemble du panel analysé.  
Présence d'un réarrangement du gène ALK.  
Ce génotype tumoral est en faveur d'une efficacité des inhibiteurs de ALK.

CR rédigé par le biologiste

# Réarrangements ALK : traitements disponibles

		<b>Cibles</b>
<b>1<sup>ère</sup> génération</b>	Crizotinib	ALK, MET, ROS1
<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	Ceritinib	ALK, ROS1, IGF1
	Alectinib	ALK, RET
	Brigatinib	ALK, ROS1
	Ensartinib	ALK, TrkA, TrkC, ROS, EphA2, c-MET
<b>3<sup>ème</sup> génération</b>	Lorlatinib	ALK, ROS1
<b>4<sup>ème</sup> génération</b>	À l'étude (NVL) et prometteur !	ALK

Et aussi Entrectinib, Repotrectinib, Selpercatinib (ROS1, NTRK, RET)

# Réarrangements ALK : efficacité

## Key eligibility criteria

- Stage IIIB/IV ALK+ NSCLC
- No prior systemic treatment for metastatic disease
- ECOG PS 0-2
- Asymptomatic treated or untreated CNS metastases were permitted
- $\geq 1$  extracranial measurable target lesion (RECIST 1.1) with no prior radiation required

Randomized  
1:1  
N=296

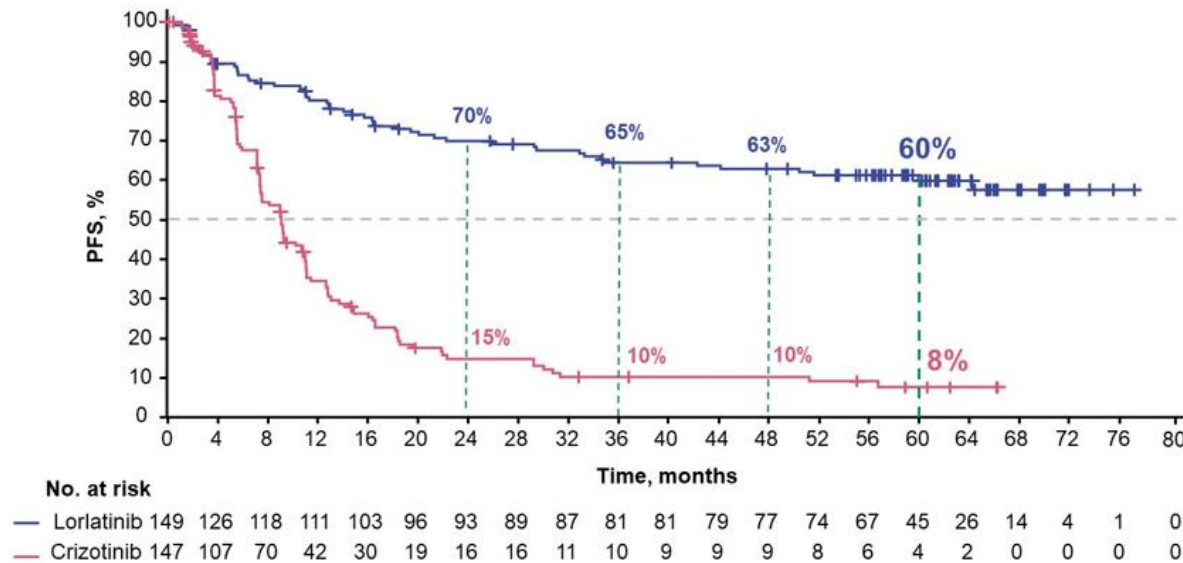
Lorlatinib 100 mg once daily  
n=149

## Stratified by:

- Presence of brain metastases (yes vs no)
- Ethnicity (Asian vs non-Asian)

Crizotinib 250 mg twice daily  
n=147

No crossover between treatment arms was permitted



	Lorlatinib (n=149)	Crizotinib (n=147)
Events, n	55	115
PFS, median (95% CI), months	NR (64.3-NR)	9.1 (7.4-10.9)
<b>HR (95% CI)</b>	<b>0.19 (0.13-0.27)</b>	

At the time of this analysis, the required number of OS events for a protocol-specified second interim analysis **has not been reached**. OS follow up is ongoing

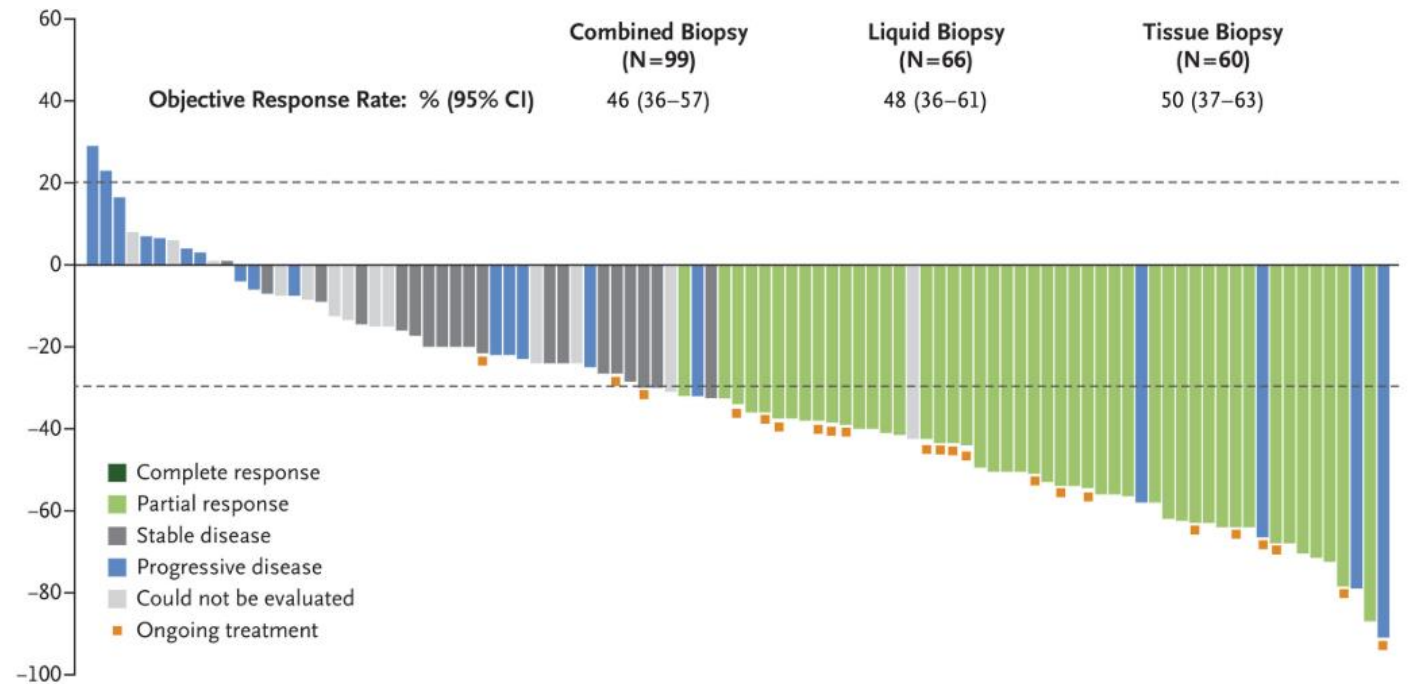
HR, hazard ratio; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

# Cibler RET et MET

**Selpercatinib** en 1<sup>ère</sup> ligne en cas de fusion **RET** (essai LIBRETTO-431)

	<b>Retevmo</b> (n=129)	pembrolizumab + chemotherapy (n=83)
Route of Administration	<b>Oral</b>	IV
Median PFS (months)	<b>24.8</b> (95% CI: 16.9, NE)	<b>11.2</b> (95% CI: 8.8, 16.8)
ORR	<b>84%</b> (95% CI: 76, 90)	<b>65%</b> (95% CI: 54, 75)
Median DoR (months)	<b>24.2</b> (95% CI: 17.9, NE)	<b>11.5</b> (95% CI: 9.7, 23.3)

**TEPOTINIB** en cas de saut d'exon 14 **MET** (essai VISION)  
Durée de réponse 11 mois



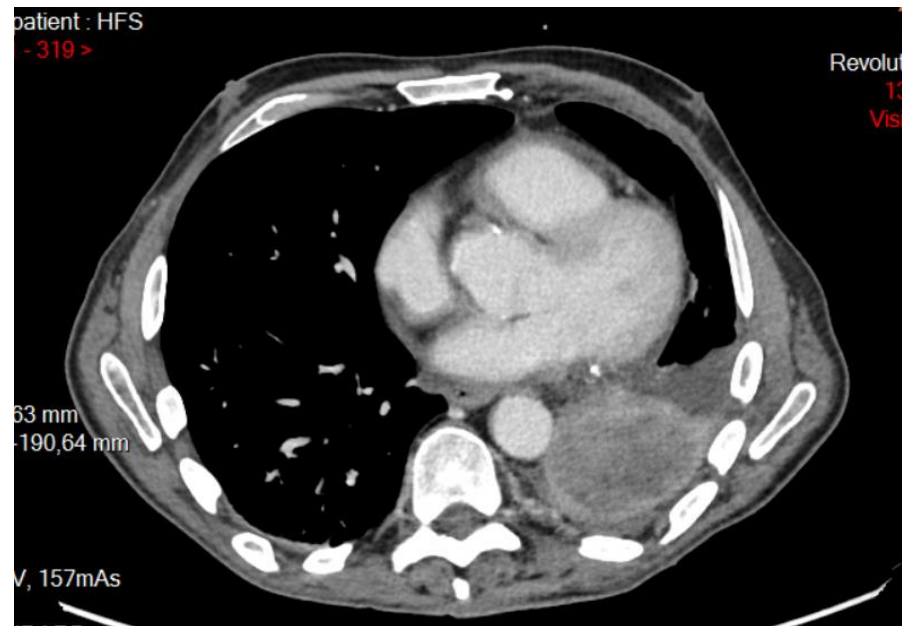


# CAS CLINIQUE

# Cas clinique n°1 (1)

Vous recevez en consultation Monsieur Cas clinique, patient de 79 ans, non fumeur, sans exposition professionnelle particulière, et sans antécédents hormis une hypertension artérielle.

Sur un bilan de dyspnée, un scanner a été réalisé qui retrouve un syndrome de masse périhilaire gauche.



# Cas clinique n°1 (2)

Une biopsie bronchique est réalisée en fibroscopie bronchique.

**Quel circuit va suivre la biopsie ?**

# Cas clinique n°1 (3)

Voici les résultats du CR d'anatomopathologique :

*Carcinome non à petites cellules, immunophénotype en faveur d'un **carcinome épidermoïde**. Pas d'expression ALK et ROS1 en immunohistochimie. PDL1 = 0%.*

*Le bilan d'extension par TEP-scanner confirme le caractère métastatique de la néoplasie, non accessible à une chirurgie ou une radiothérapie.*

*L'anapath décide d'envoyer les lames au laboratoire d'oncogénomique pour analyses de biologie moléculaire*

**Commencez vous un traitement systémique oncologique ?**

# Cas clinique n°1 (4)

Quelles techniques de biologie moléculaire vont être appliquées sur les lames ?

# Cas clinique n°1 (5)

Voici le CR du biologiste :

« *Absence de mutation activatrice du gène EGFR.*

*Ce génotype tumoral ne permet pas d'envisager un traitement par inhibiteur d'EGFR.*

***Quantité de matériel tissulaire insuffisante pour la recherche de fusions géniques par RNAseq.  
Une seconde lame de tissu tumoral est nécessaire pour pouvoir pratiquer l'analyse »***

Un traitement de première ligne par CARBOPLATINE-PACLITAXEL-PEMBROLIZUMAB est débuté en Mai 2025.

# Cas clinique n°1 (6)

Après 6 mois de traitement, progression de la maladie au niveau digestif, inefficacité du traitement proposé.

**Que proposez-vous pour la suite de la prise en charge ?**

**Quelles informations sont manquantes et pourraient aider à la suite de la prise en charge ?**

# Cas clinique n°1 (7)

Une nouvelle biopsie tumorale est réalisée.

**Quelles techniques de biologie moléculaire vont être appliquées sur les lames ?**

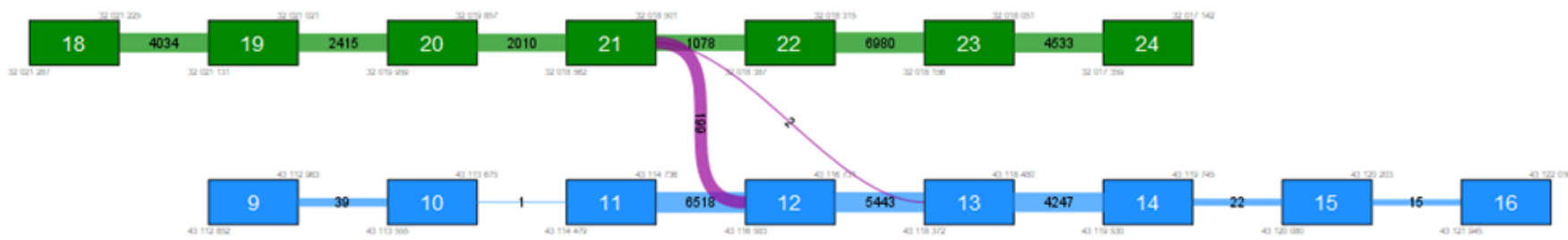
# Cas clinique n°1 (8)

Voici le résultat du RNAseq. Comment le biologiste va-t-il l'interpréter ?

## 3.1 KIF5B-RET

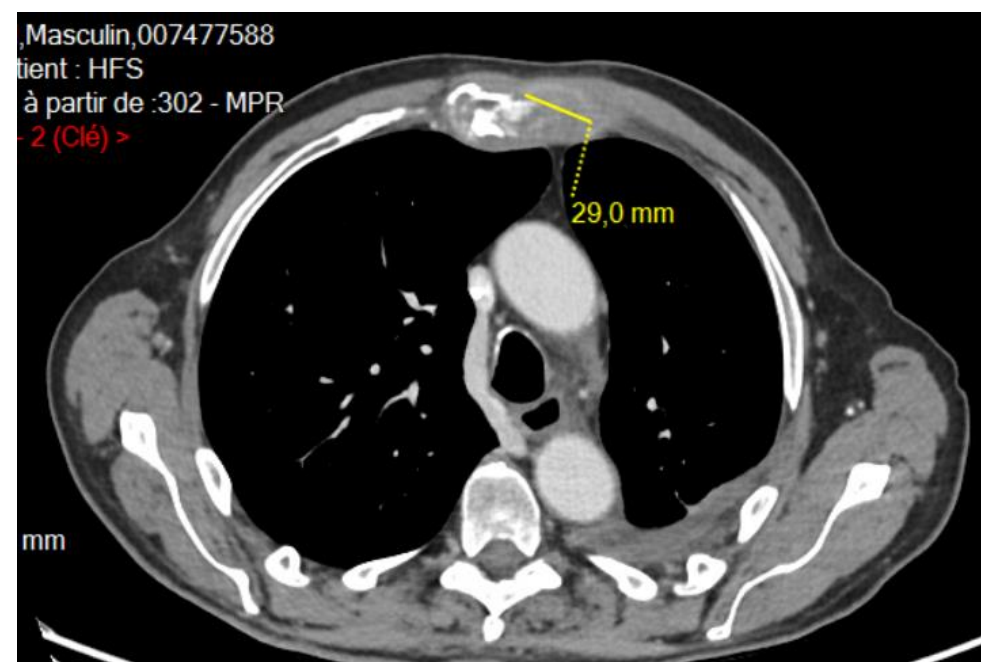
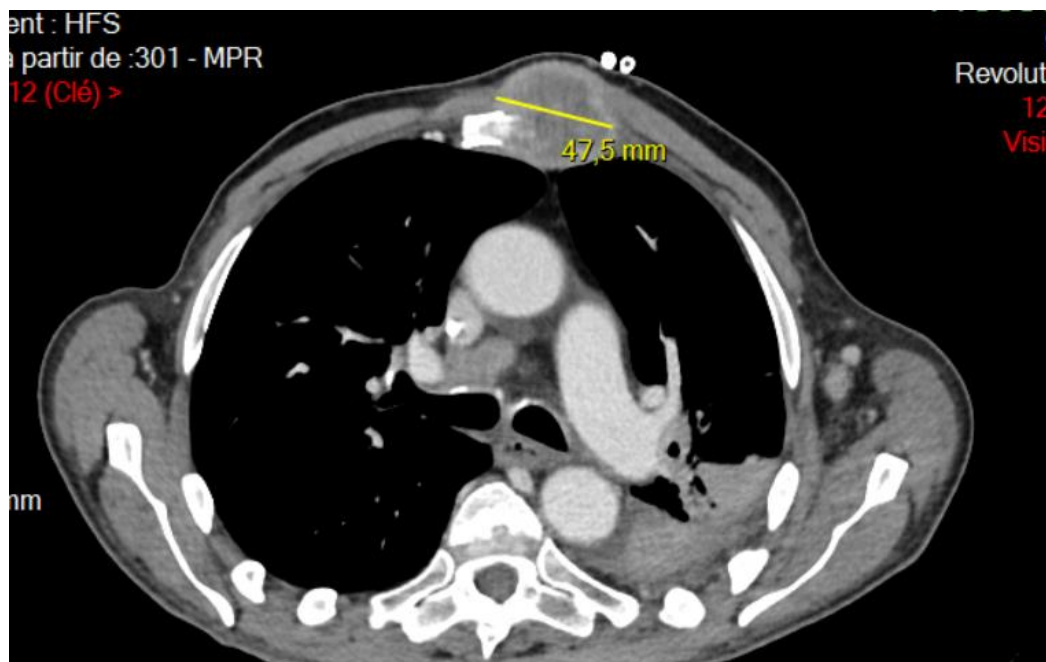
Fusion name	KIF5B-RET
5' gene	KIF5B
5' chromosome	10
3' gene	RET
3' chromosome	10
Reported transcript 5'	NM_004521.3
Reported transcript 3'	NM_020975.6
Translocation name	KIF5B(NM_004521.3);r.1_2819_RET(NM_020975.6);r.2327_5617
P-value	0,00
Z-score	65,33
Fusion crossing reads	199
5' read coverage	1 279
3' read coverage	6 717

5' position	3' position	Translocation Name	Count
32 018 501	43 116 583	KIF5B(NM_004521.3);r.1_2819_RET(NM_020975.6);r.2327_5617	199



# Cas clinique n°1 (9)

Une nouvelle ligne de traitement par SELPERCATINIB est débutée en Janvier 2026.



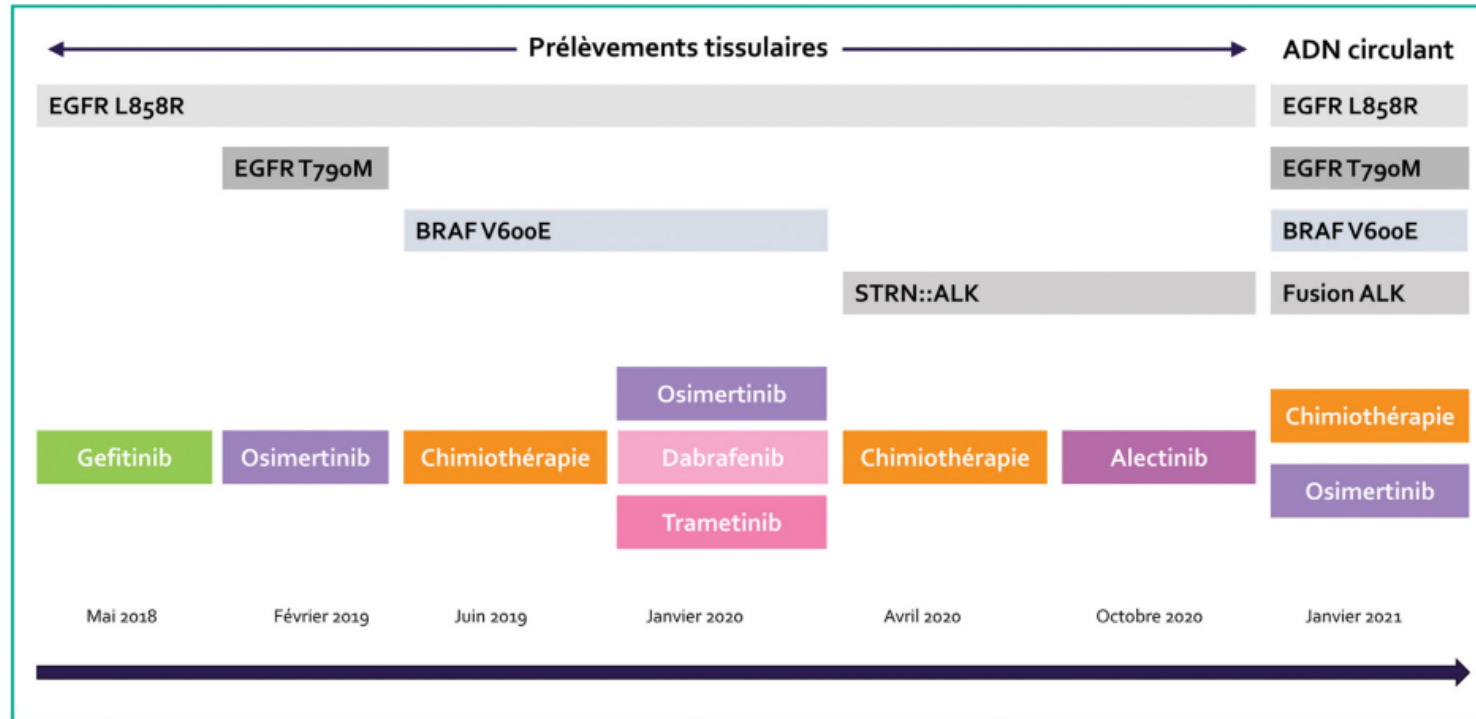
# Cas clinique n°2

Patiente de 52 ans, suivie pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique, chez une patiente non fumeuse.

NGS sur la biopsie initiale retrouve une mutation au niveau de l'exon 21 du gène EGFR p.L858R.

Mutation EGFR T790M et BRAF V600E retrouvé sur ADN tumoral circulant.

En Avril 2020 nouvelle biopsie tumorale



*Messekher et al.  
Rev Mal Respir,  
2024*

# Cas clinique n°2

Quels sont les avantages et les limites de l'ADN tumoral circulant par rapport à la biopsie tumorale ?

# Conclusion

CBNPC = maladie hétérogène

Tests moléculaires impératifs à la prise en charge

Dans le futur : carte d'identité moléculaire tumorale qui guidera le choix du traitement, sans forcément tenir compte du primitif ?