

de cette étude était de déterminer le profil de progression sous TKI des CBNPC EGFR - ou ALK-positifs et d'étudier le recours à un TLOP. **Méthodes** Les patients porteurs d'un CBNPC EGFR - ou ALK-positif identifiés par la plateforme régionale de Lille entre 2009 et 2015 et pris en charge dans le Nord-Pas-de-Calais étaient inclus rétrospectivement. Les données cliniques et radiologiques étaient recueillies dans le dossier médical. Le survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) étaient estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et le test du Log Rank était utilisé pour les comparaisons. Le mode de progression tumorale sous TKI, le recours à un TLOP était relevé. Toute survenue d'effet flare était notée et décrite.

Résultats Au total, 347 patients mutés EGFR et 86 patients réarrangés ALK ont été inclus. La SG était de 24 mois pour les mutés EGFR et de 36,37 mois pour les réarrangés ALK. Un TKI a été instauré 260 fois chez les mutés EGFR, 193 progressions relevées et la SSP était de 10,6 mois. Chez les réarrangés ALK, un TKI a été instauré 72 fois avec 47 survenues de progression et la SSP était de 10 mois. Les sites de progression les plus fréquents chez les mutés EGFR étaient le poumon, l'os, la plèvre, le cerveau, le médiastin et le foie et pour les réarrangés ALK le cerveau, le poumon, la plèvre, le foie, et l'os. Une oligo-progression était constatée chez 46 (24 %) patients EGFR-mutés et 13 (28 %) patients ALK-positifs en progression. Chez 46 (78 %) des 59 patients présentant une oligo-progression, un TLOP était proposé. Les 13 autres patients poursuivaient simplement le TKI. Tous ont poursuivi le TKI au-delà de cette oligo-progression. La SG des patients ayant poursuivi le TKI au-delà de la progression était significativement plus longue que celle des autres patients (22,9 vs. 43,1 mois, $p < 0,0001$).

Conclusion Les CBNPC EGFR-mutés et ALK-réarrangés n'ont pas le même profil de progression sous TKI. La survenue d'une oligo-progression et la poursuite du TKI au-delà de la progression, le plus souvent après recours à un TLOP, sont associés à un allongement de la SG.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.109>

98

Étude de l'effet séquence bévacizumab/pémétrexed/cisplatine chez la souris porteuse de cancer du poumon non à petites cellules



A. Boyer^{1,*}, J. Ciccolini², C. Mascaux¹, D.C. Imbs³, R. El Cheikh³, F. Barlesi¹, S. Benzekry⁴

¹ Service d'oncologie multidisciplinaire, Marseille, France

² Laboratoire de pharmacocinétique, Marseille, France

³ Unité smartc, Marseille, France

⁴ Inria, Bordeaux, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : arnaud.boyer@ap-hm.fr (A. Boyer)

Introduction Le bévacizumab (B) a montré son efficacité dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé. En pratique clinique, il s'administre en association concomitante à la chimiothérapie sans qu'il soit établi qu'une telle association soit la meilleure modalité d'administration. Différentes études ont suggéré qu'avant de réduire la néoangiogénèse, le B pouvait normaliser transitoirement la vascularisation tumorale, celle-ci pourrait être utilisée comme une fenêtre d'opportunité pour l'administration de la chimiothérapie. Notre équipe a mis au point un modèle mathématique de l'association B-chimiothérapie : les simulations *in silico* qui en découlent suggèrent une meilleure efficacité d'une administration séquentielle. L'objectif principal de notre projet est de montrer la supériorité *in vivo* d'une utilisation séquentielle du B dans le CBNPC.

Méthodes Des cellules H460 Luc+ ont été transfectées d' Tomato pour permettre un suivi de la croissance tumorale par fluorescence.

Au total, 120 000 cellules ont été injectées de façon ectopique en sous-cutané à des souris Nude. Le suivi de la croissance tumorale a été réalisé par imagerie fluorescente bihebdomadaire. Les traitements reçus étaient le B, le cisplatine (C) et le pémétrexed (P). Le délai entre le B et le doublet C-P variait selon les groupes étudiés. Les données issues de la modélisation mathématique ont déterminé qu'un délai optimal de 3 jours offrirait la meilleure efficacité antitumorale.

Résultats Au total, 5 groupes de 15 souris ont été xénogreffées. Notre groupe interventionnel était comparé à un groupe témoin, à un groupe traité par C-P seul, à un groupe traité par association B-C-P concomitante et à un groupe associant de façon séquentielle le B au doublet C-P dont la séquence n'est pas efficace dans les simulations *in silico*. Notre groupe interventionnel offre la croissance tumorale la plus faible comparativement aux 4 autres groupes. Par ailleurs, la médiane de survie de notre groupe expérimentale est la plus élevée : médiane de survie de 74 jours, contre 70 jours pour le groupe concomitant, 67 jours pour le groupe séquentiel non guidé par la modélisation, 54 jours pour le groupe traité par C-P seul et 40 jours pour le groupe témoin. Les études mécanistiques n'ont pas permis de mettre en évidence une phase de normalisation vasculaire.

Conclusion Nos expériences ont permis de vérifier *in vivo* les résultats obtenus par simulation *in silico* d'un modèle mathématique évaluant l'association du B à la chimiothérapie dans le CBNPC.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts excepté :

– J. Ciccolini : Roche ;

– C. Mascaux : Lilly ;

– F. Barlesi : Roche, Lilly.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.110>

99

Caractérisation de l'évolution de la réponse immune dans la carcinogénèse bronchique épidermoïde



C. Mascaux^{1,*}, M. Angelova², J. Beane³, K. Hijazi³, G. Anthoine⁴, K. Willard-Gallo⁴, V. Ninane⁵, A. Burny⁴, A. Spira³, J. Galon²

¹ Service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques, AP-HM, Aix-Marseille université, Marseille, France

² Inserm, UMRS1138, Paris, France

³ Boston University, Boston, États-Unis

⁴ Institut Jules-Bordet, université Libre-de-Bruxelles, Bruxelles, Belgique

⁵ Hôpital Saint-Pierre, université Libre-de-Bruxelles, Bruxelles, Belgique

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : celinejmasciaux@gmail.com (C. Mascaux)

Introduction La caractérisation moléculaire des lésions bronchiques préinvasives, et particulièrement l'évolution de la réponse immune, peut identifier des nouveaux biomarqueurs pour la détection précoce et des cibles pour la chimioprévention et le traitement du cancer bronchique.

Méthodes L'expression des ARN messagers a été analysée à partir de biopsies bronchiques congelées à frais (N=122, 77 patients) à différents stades morphologiques de la carcinogénèse bronchique épidermoïde. Des modules de gènes co-exprimés ont été identifiés parmi ceux évoluant en fonction du stade, sur base d'un modèle linéaire à effets mixtes ajusté pour le statut tabagique, le sexe et l'histoire de cancer (facteurs à effets fixes) et le patient (facteur à effet variable). Des signatures spécifiques des types cellulaires ont été appliquées aux gènes co-exprimés dans ces modules pour