

**Etude des mécanismes moléculaires prédisant l'efficacité et la résistance au crizotinib dans les cancers pulmonaires avec réarrangement *EML4-ALK* :**

**Etude ancillaire BIO-CLINALK**

**Dr Michaël Duruisseaux – CHU Grenoble**

**Résumé**

Les cancers du poumon avancés avec réarrangement *EML4-ALK* sont efficacement traités par le crizotinib, inhibiteur des tyrosine kinase de ALK et MET. La durée et la magnitude de la réponse au crizotinib sont hétérogènes et une résistance acquise survient systématiquement. Alors que certains patients vont bénéficier du traitement pendant des années, d'autres rechuteront dans les quelques mois suivant l'introduction du crizotinib et une faible proportion de patients présenteront une résistance « de novo ». CLINALK (Description of CLINical and Anatomical features and Long term follow-up for patients with ALK réarrangement) est une étude observationnelle multicentrique rétrospective promue par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) qui propose de colliger les données cliniques en particulier lors de la progression des 300 patients avec réarrangement *EML4-ALK* traités en France par crizotinib dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation. Les facteurs biologiques prédictifs de l'efficacité du crizotinib, de résistance de novo ou acquise au crizotinib ne sont qu'incomplètement compris in vitro et pour la plupart non validés dans des cohortes de patients traités. Le projet d'étude ancillaire BIO-CLINALK propose de les étudier sur les prélèvements tumoraux de la cohorte CLINALK pré- et post- crizotinib et de valider leur pertinence in vitro. Seront explorés l'impact des variants d'épissage d'*EML4-ALK*, de l'hyperexpression de BIM, de l'activation de la voie AXL, des mécanismes de résistance de novo ou acquises aux ITK actuellement décrits (mutations de résistance, amplification de *ALK* ou *KIT*, mutation *EGFR* ou *KRAS*) ou encore inconnus et des profils d'expression des microARN. Ce projet a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique des CBNPC avec réarrangement *EML4-ALK*, soit en « prévenant » l'apparition de la résistance en proposant d'emblée des associations de molécules soit en ouvrant la voie à de nouvelles thérapeutiques adaptées au mode de résistance acquise au crizotinib.