



HAL
open science

Réintroduction d'un traitement médicamenteux (chimiothérapie ou inhibiteur de récepteur à tyrosine kinase) dans les cancers bronchiques non à petites cellules : étude rétrospective monocentrique

Xavier Mignard

► **To cite this version:**

Xavier Mignard. Réintroduction d'un traitement médicamenteux (chimiothérapie ou inhibiteur de récepteur à tyrosine kinase) dans les cancers bronchiques non à petites cellules : étude rétrospective monocentrique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01764131

HAL Id: dumas-01764131

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01764131v1>

Submitted on 11 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 77

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Réintroduction d'un traitement médicamenteux (chimiothérapie
ou inhibiteur de récepteur à tyrosine kinase) dans
les cancers bronchiques non à petites cellules :
étude rétrospective monocentrique

Présentée et soutenue publiquement
le 29 mai 2017

Par

Xavier MIGNARD

Né le 10 novembre 1987 à Laval (53)

Dirigée par Mme Le Professeur Marie Wislez, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jacques Cadranel, PU-PH Président

M. Le Professeur Louis-Jean Couderc, PU-PH

M. Le Professeur Marc Humbert, PU-PH

Mme Le Docteur Armelle Lavole, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A mon Maître et Président de thèse, Monsieur le Professeur Jacques Cadranel,

Vous m'avez accueilli à deux reprises dans votre service, en tant qu'interne puis pour mon année de recherche, et c'est un honneur d'y travailler. Merci de m'avoir fait aimer l'oncologie thoracique, et merci d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse.

A ma Directrice de thèse, Madame le Professeur Marie Wislez,

Marie, j'espère que la rigueur, la patience, la disponibilité et la persévérance dont tu fais preuve continueront d'être un exemple pour moi. Je suis extrêmement heureux d'avoir accompli ce travail avec toi et j'espère apprendre encore beaucoup à tes côtés.

A Monsieur le Professeur Marc Humbert, Monsieur le Professeur Louis-Jean Couderc, et Madame le Docteur Armelle Lavolé,

Je vous exprime toute ma gratitude, d'une part pour avoir accepté si gentiment de faire partie de mon jury, et d'autre part pour vous avoir croisés au cours de mon internat.

Je remercie le Docteur Thibault Vieira pour son aide précieuse pour les statistiques, ainsi que le Docteur Nathalie Rozensztajn, pour son aide avec le recueil de données, et son enseignement en tant que chef de clinique.

Je remercie Madame Nathalie Mathiot pour son aide concernant les aspects réglementaires, ainsi que Madame Gwenaëlle Pontdeme. Merci de votre présence pendant cette année.

Je remercie Madame Virginie Poulot pour son aide pour les mutations, et Madame Lauriane Pinon pour son aide pour l'histologie.

Je remercie Monsieur Jimmy Rose pour le recensement des patients de l'étude, ainsi que le Docteur Pierre Lévy pour son aide pour les statistiques.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont accompagné sur cette longue route.

Mes parents, ma sœur Elise et mon frère Pierre-Alexis, même si bien sûr vous le savez, rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. Merci pour votre soutien et votre amour constants des premiers pas à l'école jusqu'au serment d'Hippocrate.

Merci aux médecins qui m'ont croisé à différents stades de mon internat, et au contact desquels j'ai appris mon métier. Je pense notamment aux Docteurs Sandrine Richard, Caroline Sattler, Laurence Beaumont, ainsi qu'à bien d'autres qu'il serait fort long d'énumérer.

Je remercie également toutes les infirmières et aides-soignantes que j'ai rencontrées au cours de mon parcours, au contact desquelles j'ai également beaucoup appris.

Merci à ma seconde famille angevine, Charlotte, Yasmine, Lylia, Mélanie, Hélène, Christina, ces années d'externat, (ces premiers ECG !), puis d'internat n'auraient pas été ce qu'elles ont été sans vous.

Sandra, tu m'as supporté pendant trois semestres entiers, et m'as soutenu lors de ces heures difficiles liées aux ordonnances bleues, merci.

Stéphanie et Marion, j'ai eu la chance de vous croiser au début de mon internat, j'espère que nous ferons encore beaucoup de chemin.

Justine, merci pour ton amitié inchangée depuis tout ce temps.

Résumé

Contexte: au cours du traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé, la réintroduction d'un traitement (chimiothérapie ou inhibiteurs de récepteur à tyrosine kinase (ITK)) est pratiquée. Nous avons étudié le profil des patients avec réintroduction, ainsi que son efficacité et sa tolérance. **Méthodes:** tous les patients consécutifs ayant un CBNPC de stade avancé recevant une 1^{ère} ligne de traitement en 2011 dans un hôpital universitaire étaient inclus. Les données cliniques, histologiques, thérapeutiques, et la survie étaient recueillies. **Résultats:** Sur 149 patients, 18 avaient eu une réintroduction de chimiothérapie. Ils étaient plus jeunes (56 vs. 61 ans, $p=0,04$), en meilleur état général (PS 0-1 100% vs. 74%, $p=0,04$), avec moins de comorbidités cardiovasculaires (16% vs. 42%, $p=0,04$), une prédominance féminine (61% vs. 30%, $p=0,02$), et plus d'adénocarcinomes lépidiques (23% vs. 3%, $p=0,04$). Ils avaient plus souvent reçu un ITK (89% vs. 43%, $p=0,0003$). La survie sans progression (SSP) était plus courte à la réintroduction qu'à la primo-prescription (médiane 2,6 vs. 8,9 mois, $p=0,002$), sans excès de toxicité. Une ligne de traitement ultérieure était possible dans 61% des cas. 73 patients avaient reçu un ITK, 7 avec réintroduction. Ces patients avaient fumé moins longtemps (19 vs. 40 ans, $p=0,03$), avaient un adénocarcinome (100% vs. 46%, $p=0,045$) et presque tous une addiction oncogénique (86% vs. 15%, $p=0,0004$). La SSP était plus courte à la réintroduction d'ITK qu'à la primo-prescription (médiane 2 vs. 14 mois). **Conclusion:** la réintroduction est une ligne supplémentaire de traitement bien tolérée pour les patients au profil adéquat.

Mots-clés

CBNPC ; chimiothérapie ; ITK ; réintroduction

Table des matières

1. Introduction

2. Patients et méthodes

2.1. Critères d'inclusion

2.2. Critères d'exclusion

2.3. Données recueillies

2.4. Analyses statistiques

2.5. Aspects réglementaires et éthiques

3. Résultats

3.1. Caractéristiques générales de la population

3.2. Caractéristiques de la réintroduction de chimiothérapie

3.2.1. Description de la réintroduction de chimiothérapie

3.2.2. Comparaison entre les groupes avec et sans réintroduction de chimiothérapie

3.2.2.1. Données cliniques

3.2.2.2. Données histologiques

3.2.3. Données sur la SSP (survie sans progression)

3.2.4. Données sur la toxicité

3.3. Caractéristiques de la réintroduction d'ITK (inhibiteurs de récepteur à tyrosine kinase)

3.3.1. Description de la réintroduction d'ITK

3.3.2. Comparaison entre les groupes avec et sans réintroduction d'ITK

3.3.3. Données sur la SSP

4. Discussion

5. Conclusion

6. Bibliographie

1. Introduction

Le cancer du poumon se situe au 4^{ème} rang des cancers en France, avec une incidence d'environ 40000 nouveaux cas par an en 2012. Il représente le 2^{ème} cancer chez l'homme (28200 nouveaux cas en 2012) et le 3^{ème} chez la femme (11300 nouveaux cas en 2012), chez qui il est en augmentation constante. Il représente par ailleurs la première cause de décès par cancer en France, avec 30000 décès au cours de l'année 2012 (1). Malgré une baisse de la mortalité, celle-ci demeure très élevée.

Les nombreux progrès thérapeutiques des dernières années expliquent cette baisse de mortalité, avec dans un premier temps l'avènement des thérapies ciblées (2). Celles-ci sont représentées entre autres par les inhibiteurs de récepteur tyrosine kinase (ITK) de l'EGF (Epidermal Growth Factor) de première (Géfitinib et Erlotinib) et deuxième génération (Afatinib), puis plus récemment de troisième génération (Osimertinib) (3). La survie sans progression (SSP) des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) porteurs d'une mutation activatrice de l'*EGFR* a donc considérablement augmenté, ainsi que la survie globale (2). De même, les patients ayant un CBNPC avec réarrangement du gène *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase) ont vu leur pronostic amélioré par les ITK anti-*ALK* de première (Crizotinib) (4) et de deuxième génération (Céritinib, Alectinib) (5). Des ITK anti-*ALK* de troisième génération, prometteurs, sont en cours de développement (6). D'autres altérations moléculaires semblent bénéficier du traitement par Crizotinib, à savoir les mutations des sites d'épissage de l'exon 14 et l'amplification du proto-oncogène *MET* (7), et le réarrangement du gène *ROSI* (8). Cependant, la présence d'altérations moléculaires responsables d'une addiction oncogénique est minoritaire au sein des CBNPC. En effet, chez les caucasiens, 10 à 15 % des patients ayant un CBNPC ont une mutation du gène de l'*EGFR*, 5% un réarrangement *ALK* (9), 2 à 4% une amplification C-MET (10), et 1 à 2% un réarrangement *ROSI* (11). Ces altérations moléculaires concernent quasi exclusivement les adénocarcinomes pulmonaires, leur présence étant d'ordre anecdotique dans les carcinomes épidermoïdes. La mutation la plus fréquente, sur le gène *KRAS*, est présente dans 20 à 25% des CBNPC (9), et n'est pas actuellement accessible à un traitement ciblé.

Plus récemment, l'immunothérapie a permis d'améliorer la survie globale des patients ayant un CBNPC sans addiction oncogénique (12), (13). Cette classe thérapeutique est représentée par les inhibiteurs du checkpoint immunitaire, comprenant les anti-PD1 (Programmed Death) et les anti-PDL1 (Programmed Death Ligand). Le Nivolumab, anti-PD1, est le premier inhibiteur du checkpoint immunitaire à avoir été approuvé en 2^{ème} ligne de traitement des CBNPC, après avoir montré un gain de survie globale de 3,2 mois par rapport au standard

thérapeutique (chimiothérapie par Docétaxel) (13). Le Pembrolizumab (autre anticorps monoclonal anti-PD1) a également obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en 2^{ème} ligne (14). Ce progrès concerne à la fois les CBNPC épidermoïdes et non-épidermoïdes.

Concernant la première ligne de traitement, le standard thérapeutique demeure un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine (Cisplatine ou Carboplatine selon le terrain), associé au Pemetrexed, au Paclitaxel, à la Vinorelbine, ou à la Gemcitabine (15). En cas de présence d'une mutation *EGFR*, d'un réarrangement *ALK*, ou d'un réarrangement *ROS1*, la première ligne de traitement consistera en un des ITK cités précédemment, adapté au statut mutationnel. Le bénéfice d'une deuxième (16) et d'une troisième ligne (17) (18) de traitement a été prouvé. Le Pemetrexed, le Docétaxel, et l'Erlotinib ont été approuvés en deuxième ligne, avant l'avènement de l'immunothérapie. Il n'y a pas de recommandations au-delà de la troisième ligne. Avant l'utilisation de l'immunothérapie, la réintroduction d'une molécule de chimiothérapie cytotoxique conventionnelle ayant permis d'obtenir un contrôle de la maladie tumorale une première fois, était parfois pratiquée.

La réintroduction de traitements est une pratique qui ne concerne pas seulement les CBNPC. Le bénéfice apporté par la réintroduction du Pemetrexed dans le cadre du mésothéliome pleural malin a été montré, lorsque la SSP était supérieure à 12 mois avec ce traitement en première ligne (19). Dans le cadre du cancer pulmonaire à petites cellules de stade avancé ou métastatique récidivant, la réintroduction d'un doublet de chimiothérapie comprenant un sel de platine et de l'Etoposide est une option envisageable pour une maladie initialement platine-sensible, et en l'absence de progression dans les 90 jours après la fin de la première ligne (20) (21). Il s'agit d'une option précieuse pour le cancer pulmonaire à petites cellules qui n'a pas été concerné par les progrès thérapeutiques récents en matière de thérapies ciblées et d'immunothérapie. De même, dans le cadre du cancer de l'ovaire platine-sensible en rechute, la réintroduction de Carboplatine est classiquement utilisée (22). Le cancer de prostate métastatique résistant à l'hormonothérapie peut également faire l'objet de réintroductions de chimiothérapie (23), notamment dans la classe des taxanes (Docétaxel ou Cabazitaxel).

Concernant les CBNPC, peu de données sont disponibles sur la pratique des réintroductions de traitement, même si un certain nombre de patients y sont éligibles au cours de leur évolution.

L'objectif de cette étude est de décrire, à partir d'une étude rétrospective monocentrique, les caractéristiques des patients ayant eu accès à une réintroduction de traitement, ainsi que l'efficacité et la tolérance de cette réintroduction par rapport à la primo-utilisation.

2. Patients et méthodes

2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients consécutifs de plus de 18 ans ayant un CBNPC de stade IIIB non opérable et non irradiable, ou de stade IV selon la classification TNM (7^{ème} édition, IASLC), ayant reçu une première ligne de traitement par chimiothérapie ou ITK dans le service de pneumologie de l'hôpital Tenon (Paris, APHP) entre le 01/01/2011 et le 31/12/2011. Les patients présentant une récurrence métastatique d'un CPNPC traité antérieurement par résection chirurgicale étaient également inclus, et pouvaient avoir reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante. Les chimiothérapies néo-adjuvantes ou adjuvantes n'étaient pas considérées comme une première ligne de traitement.

La liste de ces patients a été générée à partir du logiciel de prescription (Chimio®, Computer Engineering, France), en collaboration avec l'Unité de Préparation des Chimiothérapies.

Le recueil de données a été effectué de façon rétrospective à partir des dossiers des patients.

2.2. Critères d'exclusion

Les patients bénéficiant d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante ont été exclus.

2.3. Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies :

- Données démographiques :
 - Age au moment du diagnostic
 - Sexe
 - Histoire tabagique, comprenant :
 - Quantification du tabagisme exprimée en paquets-années (PA)
 - Durée du tabagisme en années

- Statut tabagique désigné soit par :
 - Non-fumeur (moins de 100 cigarettes au cours de la vie)
 - Ancien fumeur (plus de 100 cigarettes au cours de la vie, mais arrêt du tabagisme actif depuis au moins 1 an)
 - Fumeur actuel (plus de 100 cigarettes au cours de la vie, et poursuite du tabagisme actif dans l'année ayant précédé le diagnostic)

- Données cliniques :
 - Date du diagnostic
 - Performance Status (PS) au moment du diagnostic
 - Date de décès
 - Présence ou non de comorbidités, dont :
 - Comorbidités cardiovasculaires (HTA, antécédent de cardiopathie ischémique, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, d'évènement neurovasculaire)
 - Diabète
 - Autre cancer
 - Insuffisance respiratoire chronique et/ou BPCO
 - Insuffisance rénale chronique
 - Infection par le VIH
 - Pathologie d'ordre psychiatrique
 - Intoxication éthylique chronique
 - Caractère récidivant ou non du CBNPC

- Données paracliniques :
 - Histologiques, comprenant :
 - Type histologique selon la classification histologique OMS 1999-2004 reprise par l'HAS :
 - Adénocarcinome
 - Carcinome épidermoïde
 - Carcinome à grandes cellules
 - Carcinome sarcomatoïde
 - Pour les adénocarcinomes, sous-type histologique (selon la même classification) :
 - Acineux
 - Mucineux
 - Lépidique (ex adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire)
 - Papillaire
 - Non ou peu différencié
 - Pour les carcinomes sarcomatoïdes, sous-type histologique (selon la même classification) :
 - Carcinome sarcomatoïde pléiomorphe
 - Carcinome sarcomatoïde à cellules géantes
 - Carcinome sarcomatoïde à cellules fusiformes
 - De biologie moléculaire avec:
 - Recherche de mutation des gènes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *HER2*, *PI3KCA*
 - Recherche des translocations *ALK/EML4* et *ROS1*
 - Stade au diagnostic selon la classification cTNM (7^{ème} édition)

- Présence ou non de métastases :
 - Localisation au niveau du système nerveux central
 - Localisation au niveau sous-diaphragmatique
- Données thérapeutiques :
 - Nombre de lignes de traitement
 - Traitement par thérapie ciblée (Bevacizumab non pris en compte)
 - Présence ou non d'une réintroduction d'un médicament utilisé au cours des lignes de traitement antérieures. La réintroduction est définie par la réutilisation en N-ième ligne d'une molécule de chimiothérapie déjà utilisée et arrêtée pour progression tumorale ou toxicité. Il doit y avoir au minimum une ligne thérapeutique différente entre la primo-utilisation et la réutilisation. Les reprises de traitement au terme d'une pause thérapeutique n'étaient pas considérées comme une réintroduction, même après un long intervalle de temps. La chimiothérapie réutilisée devait être strictement identique à la molécule initiale, sauf pour les sels de platine : un patient ayant reçu du Cisplatine et pour lequel un traitement par Carboplatine était réintroduit était considéré comme une réintroduction de sel de platine. La réintroduction d'une monothérapie avec un médicament prescrit dans un doublet à base de platine lors de la primo-utilisation, était considérée comme une réintroduction (voir Figure 1).
 - Présence ou non d'une réintroduction d'ITK. Celle-ci est définie par la réutilisation en N-ième ligne d'un ITK ciblant la même anomalie moléculaire et appartenant à la même génération d'ITK que celui utilisé antérieurement. Les mêmes règles que celles énoncées précédemment étaient appliquées (voir Figure 1).
 - Pour chaque patient et pour chaque ligne de traitement :
 - Nom du traitement administré
 - Durée du traitement
 - Nombre de cycles pour les chimiothérapies (maintenance comprise si utilisation en maintenance)

- Présence ou non d'une réduction de dose
- Données spécifiques à la réintroduction de chimiothérapie:
 - Molécule utilisée lors de la réintroduction (5 groupes créés) :
 - Doublet à base de platine, comportant Cisplatine ou Carboplatine + molécule associée (Paclitaxel, Pemetrexed, Gemcitabine ou Vinorelbine) ± Bevacizumab
 - Pemetrexed en monothérapie
 - Gemcitabine en monothérapie
 - Paclitaxel en monothérapie ± Bevacizumab
 - Vinorelbine en monothérapie
 - Durée de la réutilisation
 - PS lors de la réintroduction
 - Nombre de lignes de traitement antérieures
 - Utilisation initiale en maintenance ou non (pour le Pemetrexed et la Gemcitabine)
 - Réintroduction en monothérapie ou en association
 - Survie sans progression (SSP) définie par la durée s'écoulant entre le début du traitement et la date de progression selon les critères RECIST 1.1, ou la date de point (01/01/2016). Cette SSP a été relevée au moment de la réintroduction et de l'utilisation initiale.
 - Nombre de cycles effectués lors de la réintroduction
 - Traitement par une nouvelle ligne au décours de la réintroduction
 - Survie globale (SG) des patients ayant bénéficié d'une réintroduction, et de ceux n'en ayant pas bénéficié. La SG était définie par la durée écoulée entre la date du diagnostic et la date de décès du patient ou la date de point.
 - Toxicités lors de la première utilisation et lors de la réintroduction, gradées de 1 à 4 selon les grades de l'OMS, et répertoriées comme suit :

2.4. Analyses statistiques

Les patients étaient répartis dans 2 groupes, l'un ayant bénéficié d'une réintroduction de chimiothérapie et l'autre non. Pour la réintroduction d'ITK, 2 groupes étaient créés de la même manière.

Les variables continues étaient exprimées en moyennes ou en médianes.

Les variables qualitatives ordinales étaient été exprimées en pourcentages.

Les comparaisons entre variables continues à distribution non normale étaient effectuées par le test de Mann-Whitney. Les comparaisons entre variables qualitatives faisaient appel au test du Chi 2 ou au test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5 en termes de valeurs attendues. Les SSP lors de la primo-utilisation et lors de la réintroduction étaient comparées au moyen du test de rang de Wilcoxon. Les toxicités de la chimiothérapie lors de la primo-utilisation et lors de la réintroduction étaient comparées à l'aide du test du Chi 2 de Mac Nemar, pour séries appariées.

Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p < 0,05$.

Les analyses statistiques étaient réalisées par le logiciel SPSS 20.0, IBM France, et revues par le Dr Pierre Levy (Unité de Santé Publique, Hôpital Tenon).

2.5. Aspects réglementaires et éthiques

Il s'agit d'une recherche mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique, désignée par les termes « recherche observationnelle » ou « non interventionnelle » rétrospective.

En application de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite Loi Jardé), modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et mise en application par le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016, un dossier d'avis préalable a été déposé auprès du CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé) suivi d'une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques générales de la population

Au cours de l'année 2011, 149 patients avaient reçu une première ligne de chimiothérapie dans le service de pneumologie de l'hôpital Tenon pour un CBNPC localement avancé ou métastatique. L'âge médian était de 60 ans [minimum 36 – maximum 87], avec une prédominance masculine ($n=98$; 66%). Soixante et onze patients (47,5%) étaient fumeurs, 58 (39%) anciens fumeurs, et 13 (8,5%) non-fumeurs. La durée médiane du tabagisme était de 40 ans [min. 0 – max. 64] et la quantité de 40 paquets-années [min. 0 – max. 150]. Il y avait 66,5% d'adénocarcinomes, ($n=99$), 21% de carcinomes épidermoïdes ($n=31$), 10,5% de carcinomes à grandes cellules ($n=16$), et 2% de carcinomes sarcomatoïdes ($n=3$). Parmi les patients ayant un CBNPC non épidermoïde, 6,5% avaient une mutation du gène de l'*EGFR* ($n=10$), 16% une mutation de *KRAS* ($n=24$), et 5% un réarrangement *ALK-EML4* ($n=7$). Un seul patient présentait une mutation de *BRAF*. Aucune translocation du gène *ROS1* n'a été retrouvée, quand recherchée. Le statut mutationnel était manquant (non fait, faute de matériel) pour 11 patients ayant un CBNPC non épidermoïde. Concernant les localisations métastatiques, 23,5% des patients avaient une ou des métastases au niveau du SNC ($n=35$), et 35,5% avaient des métastases sous-diaphragmatiques ($n=53$). Au niveau des comorbidités, 58 patients avaient au moins une comorbidité d'ordre cardiovasculaire (soit 39%), 17 étaient diabétiques (soit 11,5%), 22 avaient une néoplasie autre, ancienne ou actuelle (soit 14,5%), et 17 étaient suivis pour une BPCO ou une insuffisance respiratoire chronique (soit 11,5%). La majorité des patients était en bon état général au diagnostic, avec 77% ayant un PS entre 0 et 1 ($n=115$). Le PS initial était manquant pour 11 patients. Concernant la prise en charge thérapeutique, les patients avaient reçu en moyenne 2,8 lignes de chimiothérapie, avec une médiane à 2,0 [min. 1 – max. 11], et avaient reçu un traitement par thérapie ciblée (avec ou sans addiction oncogénique) dans 48% des cas ($n=73$). Les caractéristiques complètes de la cohorte figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Variable	Total : n = 149 n (%) ou médiane [min-max]
Age (années)	60 [36 – 87]
Sexe	
Masculin	98 (66)
Féminin	51 (34)
Histoire tabagique	
Non-fumeur	13 (8,5)
Ancien fumeur	58 (39)
Fumeur actuel	71 (47,5)
Paquets-années	40 [0 – 150]
Durée en années	40 [0 – 64]
Types histologiques	
Adénocarcinome	99 (66,5)
Carcinome épidermoïde	31 (21)
Carcinome à grandes cellules	16 (10,5)
Carcinome sarcomatoïde	3 (2)
Statut mutationnel	
Mutation <i>EGFR</i>	10 (6,5)
Réarrangement <i>ALK</i>	7 (5)
Mutation <i>KRAS</i>	24 (16)
Mutation <i>BRAF</i>	1 (0,5)
NR* (carcinomes épidermoïdes)	31 (21)
NR* (non épidermoïdes)	11 (7,5)
Pas de mutation	65 (43,5)
Stade initial	
IA - IIIA	20 (13,5)
IIIB / IV	128 (86)
Métastases du SNC au diagnostic	
Oui / Non	35 (23,5) / 112 (75)
Métastases sous-diaphragmatiques au diagnostic	
Oui / Non	53 (35,5) / 94 (63)
Comorbidités	
Oui / Non	94 (63) / 55 (37)
Comorbidités cardiovasculaires	58 (39)
Diabète	17 (11,5)
Cancer (ancien ou actuel)	22 (14,5)
BPCO et/ou Insuffisance respiratoire chronique	17 (11,5)
Insuffisance rénale chronique	3 (2)
VIH	2 (1,5)
Comorbidités psychiatriques	12 (8)
Intoxication éthylique chronique	5 (3,5)
PS au moment du diagnostic	
0 - 1	115 (77)
2 - 4	23 (15,5)
Nombre de lignes de traitement	
Nombre moyen	2,8
Une ligne	37 (25)
Deux lignes	39 (26)
Trois lignes	25 (17)
Quatre lignes	28 (19,5)
Cinq lignes et plus	20 (12,5)
Thérapie ciblée reçue	
Oui / Non	73 (48) / 76 (52)

*NR = non réalisé

3.2. Caractéristiques de la réintroduction de chimiothérapie

3.2.1. *Description de la réintroduction de chimiothérapie*

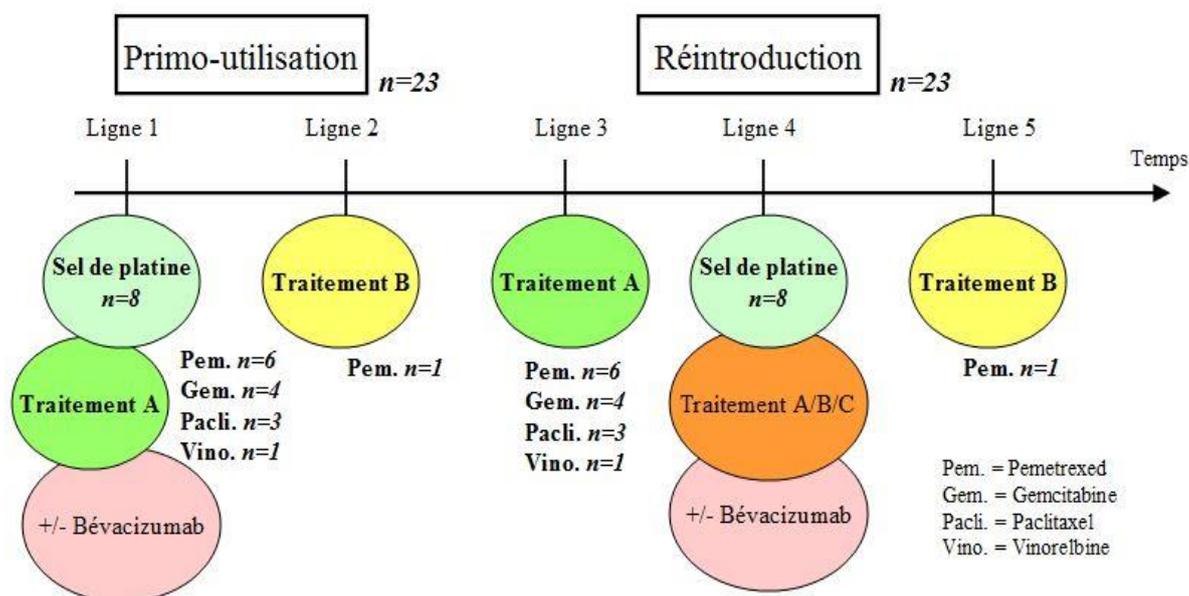
Sur les 149 patients, 18 patients avaient eu une réintroduction de chimiothérapie. Parmi eux, 13 patients avaient eu une seule réintroduction, par une seule molécule, alors que 5 autres avaient eu deux réintroductions, par deux molécules différentes. On dénombrait ainsi au total 23 réintroductions distinctes, réparties en 5 groupes (voir « Matériel et méthodes »). Huit patients avaient eu une réintroduction par un doublet à base de platine (dont 5 par Carboplatine et 3 par Cisplatine), 7 par Pemetrexed en monothérapie, 4 patients par Gemcitabine, 3 par Paclitaxel, et 1 par Vinorelbine.

Le nombre médian de cycles lors de la primo-prescription était de 4 [min. 1 – max. 16 cycles]. Le nombre de cycles lors de la réintroduction y était comparable, avec une médiane de 4 [min. 1 – max. 16]. Le nombre de cycles réalisés lors de la réintroduction était plus bas que lors de la primo-prescription pour le Pemetrexed (médiane 3 cycles [min. 2 – max. 8] versus 7 cycles [min. 1 – max. 16]) ainsi que pour la Gemcitabine (médiane 2 cycles [min. 1 – max. 16] versus 5,5 cycles [min. 4 – max. 8]). Il était en revanche similaire pour le doublet à base de platine (médiane 4 cycles [min. 2 – max. 5] à la réintroduction versus 4 cycles [min. 4 – max. 5] lors de la primo-prescription). Les patients étaient en moyenne en 4^{ème} ligne au moment de la réintroduction (médiane 4, [min. 3 – max. 6]), date à laquelle ils étaient majoritairement en bon état général, avec 78% de PS 0-1 ($n=18$) et 22% de PS 2 ($n=5$). Après réintroduction, au moins une ligne de traitement supplémentaire était réalisée dans presque deux tiers des cas ($n=14$ soit 61%). Par ailleurs, le Pemetrexed et la Gemcitabine avaient été utilisés en maintenance lors de la primo-prescription dans respectivement 43 et 50% des cas. Ces données, ainsi que le détail des réintroductions par molécule, sont résumés dans le Tableau 2 et la Figure 2.

Tableau 2 : Données descriptives sur la réintroduction de chimiothérapie

Variable	Réintroduction par molécule					
	Toutes <i>n</i> =23	Pemetrexed <i>n</i> =7	Platine + X <i>n</i> =8	Gemcitabine <i>n</i> =4	Paclitaxel <i>n</i> =3	Vinorelbine <i>n</i> =1
Nombre de cycles à la primo-utilisation						
Médiane	4	7	4	5,5	4	5
[Min – Max]	[1 – 16]	[1 – 16]	[4 – 5]	[4 – 8]	[4 – 4]	[5 – 5]
PS à la réintroduction						
0 - 1	18 (78)	5 (71)	7 (87,5)	3 (75)	100 (0)	0 (0)
2	5 (22)	2 (29)	1 (12,5)	1 (25)	0 (0)	1 (100)
3 – 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Histologie						
Adénocarcinome	17 (74)	6 (86)	6 (75)	2 (50)	3 (100)	0 (0)
Carcinome épidermoïde	4 (17)	0 (0)	2 (25)	1 (25)	0 (0)	1 (100)
Carcinome à grandes cellules	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Carcinome sarcomatoïde	1 (4,5)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Numéro de ligne correspondant à la réintroduction						
Médian	4	5	4	4,5	3	5
[Min – Max]	[3 – 6]	[3 – 6]	[3 – 6]	[3 – 5]	[3 – 4]	[5 – 5]
Nombre de cycles lors de la réintroduction						
Médian	4	3	4	2	6	2
[Min – Max]	[1 – 16]	[2 – 8]	[2 – 5]	[1 – 16]	[5 – 7]	[2 – 2]
Nouvelle ligne possible après la réintroduction						
Oui	14 (61)	4 (57)	6 (75)	2 (50)	2 (67)	0 (0)
Non	9 (39)	3 (43)	2 (25)	2 (50)	1 (33)	1 (100)

Figure 2 : Représentation des résultats de réintroduction de chimiothérapie



3.2.2. Comparaison entre les groupes avec et sans réintroduction de chimiothérapie

3.2.2.1. Données cliniques

En analyse univariée, on retrouvait des différences en termes de données démographiques entre les deux groupes. Les patients avec réintroduction de chimiothérapie étaient plus jeunes que ceux sans (respectivement âge médian 56 ans versus 61 ans, $p = 0,0395$), avec moins de comorbidités cardiovasculaires (16,5% versus 42%, $p = 0,039$), et un meilleur état général (100% de PS 0-1 au diagnostic versus 74%, $p = 0,043$). On retrouvait une prédominance féminine significative dans le groupe avec réintroduction (61% de femmes versus 30,5%, $p = 0,0214$). Il y avait une tendance à un tabagisme moindre dans le groupe avec réintroduction (durée médiane du tabagisme 30,5 années, versus 40 années), non significative ($p = 0,0864$). Au niveau de la prise en charge thérapeutique, les patients avec réintroduction avaient reçu plus de lignes de traitement que ceux sans (médianes 5,0 versus 2,0; $p < 0,0001$), et avaient reçu plus souvent un traitement par thérapie ciblée (89% versus 43,5%, $p = 0,0003$). Ces données sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Comparaison des groupes avec et sans réintroduction de chimiothérapie

Variable	Sans réintroduction <i>n</i> = 131 n (%) ou médiane [min- max]	Avec réintroduction <i>n</i> = 18 n (%) ou médiane [min- max]	Analyse univariée (<i>p</i>)
Age (années)	61 [36 – 87]	56 [42 – 72]	p = 0,0395
Sexe			p = 0,0214
Masculin	91 (69,5)	7 (39)	
Féminin	40 (30,5)	11 (61)	
Histoire tabagique			
Non-fumeur	11 (8,5)	2 (11)	p = 0,870
Ancien fumeur	50 (38)	8 (44,5)	
Fumeur actuel	63 (48)	8 (44,5)	
Paquets-années	40 [0 – 150]	39 [0 – 92]	p = 0,2053
Durée en années	40 [0 – 64]	30,5 [0 – 53]	p = 0,0864
Types histologiques			
Adénocarcinome	85 (65)	13 (72)	p = 0,57
Carcinome épidermoïde	28 (21,5)	3 (16,5)	p = 0,77
Carcinome à grandes cellules	16 (12)	1 (5,5)	p = 0,69
Carcinome sarcomatoïde	2 (1,5)	1 (5,5)	NC
Statut mutationnel			
Mutation <i>EGFR</i>	8 (6)	2 (11)	p = 0,61
Réarrangement <i>ALK</i>	6 (4,5)	1 (5,5)	p = 1,00
Mutation <i>KRAS</i>	23 (17,5)	1 (5,5)	p = 0,18
Mutation <i>BRAF</i>	1 (1)	0 (0)	NC
Pas de mutation	55 (42)	10 (55,5)	NC
Stade initial			
IA - IIIA	18 (14)	2 (11)	p = 1,0
IIIB / IV	112 (86)	16 (89)	
Métastases du SNC au diagnostic			
Oui / Non	32 (24,5) / 97 (74)	3 (16,5) / 15 (83,5)	p = 0,565
Métastases sous-diaphragmatiques au diagnostic			
Oui / Non	47 (36) / 82 (62,5)	6 (33,5) / 12 (66,5)	p = 0,84
Comorbidités			
Oui / Non	85 (65) / 46 (35)	9 (50) / 9 (50)	p = 0,22
Comorbidités cardiovasculaires	55 (42)	3 (16,5)	p = 0,039
Diabète	16 (12)	1 (5,5)	p = 0,695
Cancer (ancien ou actuel)	20 (15,5)	2 (11)	p = 1,0
BPCO et/ou Insuffisance respiratoire chronique	15 (11,5)	2 (11)	p = 1,0
Insuffisance rénale chronique	3 (2,5)	0 (0)	p = 1,0
VIH	1 (1)	1 (5,5)	p = 0,23
Comorbidités psychiatriques	8 (6)	4 (22)	p = 0,0402
Intoxication éthylique chronique	5 (4)	0 (0)	p = 1,0
PS au diagnostic			
0 - 1	97 (74)	18 (100)	p = 0,043
2 – 4	23 (17,5)	0 (0)	
Nombre de lignes de traitement			
Nombre médian	2,0	5,0	p < 0,0001
Une ligne	37 (28)	0 (0)	
Deux lignes	39 (29,5)	0 (0)	
Trois lignes	23 (17,5)	2 (11)	
Quatre lignes	26 (20)	2 (11)	
Cinq lignes et plus	6 (5)	14 (78)	
Thérapie ciblée reçue			
Oui / Non	57 (43,5) / 74 (56,5)	16 (89) / 2 (11)	p = 0,0003
Réduction de dose de chimiothérapie			
Oui / Non	45 (34,5) / 86 (65,5)	12 (66,5) / 6 (33,5)	p = 0,01

3.2.2.2. Données histologiques

La proportion de patients avec un adénocarcinome était plus importante dans le groupe avec réintroduction (72% versus 65%) mais de façon non significative ($p = 0,57$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de statut mutationnel (voir Tableau 3). Cependant on note une nette tendance chez les patients mutés pour *KRAS* à ne pas avoir eu de réintroduction (1 patient *KRAS* muté ayant eu une réintroduction versus 23 patients *KRAS* mutés n'en ayant pas eu).

Parmi les 99 patients ayant un adénocarcinome pulmonaire, 26 étaient de sous-type acineux (26%), 14 mucineux (14%), 6 lépidiques (6%), 3 papillaires (3%), 34 indifférenciés (34,5%). Le sous-type était indéterminé dans 16 cas (16%). Les patients ayant un adénocarcinome lépidique avaient significativement plus de réintroductions que les autres ($n=3$ soit 23%, versus $n=3$ soit 3,5%, $p = 0,037$). On notera des réintroductions plus fréquentes chez les patients ayant un adénocarcinome mucineux (30% versus 13% respectivement, $p = 0,35$). Les données sur les sous-types histologiques sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison des groupes avec et sans réintroduction par chimiothérapie selon les sous-types histologiques d'adénocarcinome pulmonaire

Variable	Tous patients <i>n=99</i> n (%)	Sans réintroduction <i>n=86</i> n (%)	Avec réintroduction <i>n=13</i> n (%)	Analyse univariée (p)
Sous-type histologique d'adénocarcinome				
Acineux	26 (26)	23 (26,5)	3 (23)	$p = 0,74$
Mucineux	14 (14)	11 (13)	3 (23)	$p = 0,42$
Lépidique	6 (6)	3 (3,5)	3 (23)	$p = 0,037$
Papillaire	3 (3)	3 (3,5)	0 (0)	$p = 1,0$
Non ou peu différencié	34 (34,5)	31 (36)	3 (23)	NC
Non déterminé	16 (16)	15 (17,5)	1 (8)	NC

3.2.3. Données sur la SSP (survie sans progression)

La SSP lors de la réintroduction était plus courte que celle lors de la primo-utilisation. La SSP globale toutes réintroductions confondues était de 276.5 jours [min. 81 – max. 950] lors de la primo-utilisation, versus 80 jours [min. 7 – max. 675] lors de la réintroduction. Cette différence était significative selon le test de rangs de Wilcoxon ($p=0,0021$).

Les principaux résultats pour chaque chimiothérapie prise individuellement étaient :

- Pour le doublet à base de platine ($n=8$), une SSP médiane à 89 jours [min. 28 – max. 675] lors de la réintroduction, versus 221 jours [min. 128 – max. 471] lors de la primo-utilisation. Cette différence était non significative ($p=0,1614$).
- Pour le Pemetrexed ($n=7$), une SSP médiane à 74,5 jours [min. 31 – max. 198] lors de la réintroduction, versus 232 jours [min. 81 – max. 385] lors de la primo-utilisation ($p=0,0277$).
- Pour la Gemcitabine ($n=4$), une SSP médiane à 54 jours [min. 7 – max 364] lors de la réintroduction (valeur la plus courte), versus 276,5 jours [min. 262 – max. 345] lors de la primo-utilisation.
- Pour le Paclitaxel ($n=3$), une SSP médiane à 161,5 jours [min. 135 – max.188] lors de la réintroduction (valeur la plus longue), versus 214 jours [min. 128 – max. 950] lors de la primo-utilisation.
- Pour la Vinorelbine ($n=1$), une SSP à 134 jours lors de la réintroduction, versus 471 jours lors de la primo-utilisation.

A noter une forte disparité d'un patient à l'autre comme en témoigne la différence entre valeur minimale (28) et maximale (675) pour le doublet à base de platine.

L'ensemble des résultats concernant la SSP figure dans le tableau 5.

Tableau 5 : Survie sans progression à la primo-utilisation et à la réintroduction de chimiothérapie

Variable	Molécule réintroduite					
	Toutes <i>n=23</i>	Pemetrexed <i>n=7</i>	Platine + X <i>n=8</i>	Gemcitabine <i>n=4</i>	Paclitaxel <i>n=3</i>	Vinorelbine <i>n=1</i>
SSP à la primo-utilisation (jours)						
Médiane	276,5	232	221	276,5	214	471
[min-max]	[81 – 950]	[81 – 385]	[128 – 471]	[262 – 345]	[128 – 950]	[NC]
SSP à la réintroduction (jours)						
Médiane	80	74,5	89	54	161,5	134
[min-max]	[7 – 675]	[31 – 198]	[28 – 675]	[7 – 364]	[135 – 188]	[NC]
Comparaison (test de rang de Wilcoxon)	p = 0,002	p = 0,027	p = 0,161	NC*	NC*	NC*

*NC = non calculé (conditions d'application du test non remplies)

3.2.4. Données sur la toxicité

La survenue d'une toxicité limitante (grade 3 ou 4), lors de la primo-utilisation ou de la réintroduction, a été recensée comme une variable catégorique (présence ou absence de toxicité grade 3 ou 4) et analysée par le test de Chi 2 de Mac Nemar pour séries appariées. Sur l'ensemble des 23 réintroductions, les patients avaient au moins une toxicité limitante (grade 3 ou 4) 7 fois (30%) lors de la primo-utilisation, et 5 fois (24%) lors de la réintroduction. Cette différence était non significative ($\chi^2 = 1$). Par ailleurs, il n'y avait pas de surcroît de toxicité grade 3 ou 4 à la réintroduction pour chaque molécule prise individuellement, sauf pour une patiente ayant présenté une neutropénie grade 4 lors de la réintroduction par le Paclitaxel et non lors de la primo-utilisation. Les pourcentages de toxicité n'ont pas été comparés statistiquement pour chaque molécule individuellement (conditions d'application du test statistique non remplies en termes d'effectifs). Les toxicités présentées lors de la réintroduction étaient principalement hématologiques. Aucune toxicité neurologique ou rénale n'a été recensée. Aucun décès d'origine iatrogène n'a été recensé. Les données concernant la toxicité lors de la réintroduction de chimiothérapie sont dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Données descriptives et comparatives sur les toxicités à la primo-utilisation et à la réintroduction de chimiothérapie

Variable	Toutes n=23		Pemetrexed n=7		Platine + X n=8		Gemcitabine n=4		Paclitaxel n=3		Vinorelbine n=1	
	P*	R*	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R
Type de toxicité	n (%)											
Toute toxicité grade 3 / 4	7 (30)	5 (24)	0 (0)	0 (0)	4 (50)	3 (37,5)	3 (75)	1 (25)	0 (0)	1 (33)	0	0
Hématologique												
Neutropénie	7 (30)	3 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)	2 (25)	3 (75)	0 (0)	1 (33)	1 (33)	0	0
Anémie	4 (17)	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (12,5)	3 (75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0	0
Thrombopénie	4 (17)	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (50)	1 (25)	1 (33)	0 (0)	0	0
Digestive												
Nausées/vom.	1 (4,5)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0

*P = Primo-utilisation ; R = Réintroduction

3.3. Caractéristiques de la réintroduction d'ITK

3.3.1. Description de la réintroduction d'ITK

Parmi tous les patients, 73 (48%) d'entre eux avaient reçu un traitement par thérapie ciblée au cours de leur prise en charge. Pour les ITK anti-*EGFR*, 66 patients (90,5%) avaient été traités par Erlotinib, 7 (9,5%) par Géfitinib, 3 (4%) par Afatinib. Pour les ITK anti-*ALK*, 7 patients avaient reçu du Crizotinib (9,5%), et 3 (4%) du Céritinib. Le seul patient *BRAF* muté avait été traité par Vémurafenib. Parmi les 7 patients traités par Crizotinib, 2 avaient reçu de l'Erlotinib avant connaissance de la présence d'un réarrangement *ALK*.

Chez les patients ayant reçu un ITK dans leur ensemble, l'âge médian était de 59 ans [min. 36 – max. 87], il y avait une prédominance masculine (61,5%, $n=45$), 47 patients soit 64,5% avaient un adénocarcinome, 14 patients soit 19% avaient un carcinome épidermoïde. Parmi les adénocarcinomes, 20 (27,5%) n'étaient pas mutés, 9 (12,5%) étaient mutés *EGFR*, 7 (9,5%) avaient un réarrangement *ALK*, 4 (5,5%) étaient mutés *KRAS*, et 1 patient était muté *BRAF*. Les caractéristiques de ce sous-groupe figurent dans le Tableau 7.

Sur les 73 patients traités par ITK, 7 avaient eu une réintroduction d'ITK (anti-*EGFR* ou anti-*ALK*) telle que décrite précédemment. L'âge médian était de 60 ans [min. 51 – max. 76], avec une légère prédominance féminine (57%), 5 d'entre eux étaient mutés *EGFR*, une patiente avait un réarrangement *ALK*, et un patient n'était porteur d'aucune mutation.

Six patients avaient eu une réintroduction d'ITK anti-*EGFR* (5 mutés *EGFR* et un non muté). Une seule patiente avec un réarrangement *ALK* avait eu une réintroduction d'ITK anti-*ALK*. Les détails des traitements reçus sont dans la figure 3. Chez les 5 patients mutés *EGFR*, l'intervalle entre la primo-utilisation et la réintroduction d'ITK anti-*EGFR* était en moyenne de 5,3 mois, avec un traitement par chimiothérapie conventionnelle au cours de cet intervalle chez tous.

3.3.2 Comparaison entre les groupes avec et sans réintroduction d'ITK

En analyse univariée, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes d'âge et de sexe. Les patients avec réintroduction d'ITK étaient moins fumeurs que les autres, avec une différence non significative sur la quantification par paquets-années (médianes respectives 12 PA [min. 0 – max. 72], versus 40 PA [min. 0 – max. 150], $p = 0,055$), et sur le statut tabagique (respectivement 14% de fumeurs non sevrés, versus 45,5%, $p = 0,13$), mais

une différence significative sur la durée du tabagisme (médiane 19 années [min. 0 – max. 48] versus 40 années [min. 0 – max. 64], $p = 0,0317$). Au niveau histologique, seuls les patients ayant un adénocarcinome avaient eu une réintroduction d'ITK, par rapport aux autres types histologiques ($p = 0,045$). Les patients avec une addiction oncogénique avaient plus souvent une réintroduction ($n=6$ soit 86% d'addictions oncogéniques dans le groupe avec réintroduction en ITK, versus $n=10$ soit 15% dans le groupe sans réintroduction, $p = 0,0004$). Il n'y avait pas de différences en termes d'état général et de comorbidités entre les deux groupes. Les patients du groupe avec réintroduction recevaient significativement plus de lignes d'ITK que les autres (moyenne 3,0 lignes versus 1,1 ; $p < 0,0001$). Les patients avec réintroduction d'ITK avaient plus souvent une réintroduction de chimiothérapie (43% versus 19.5%). Cette différence était non significative ($p = 0.17$). Les détails sont référencés dans le Tableau 7.

3.3.3 Données sur la SSP

Chez les six patients ayant eu une réintroduction d'ITK anti-*EGFR*, la SSP était nettement inférieure lors de la réintroduction (médiane 60 jours [min. 24 – max. 219]) par rapport à la primo-utilisation (médiane 435 jours [min. 174 – max. 690]). Chez la patiente ayant eu une réintroduction d'ITK anti-*ALK*, la SSP était de 164 jours lors de la primo-utilisation, et de 81 jours lors de la réintroduction.

Figure 3 : Représentation des résultats de réintroduction d'ITK

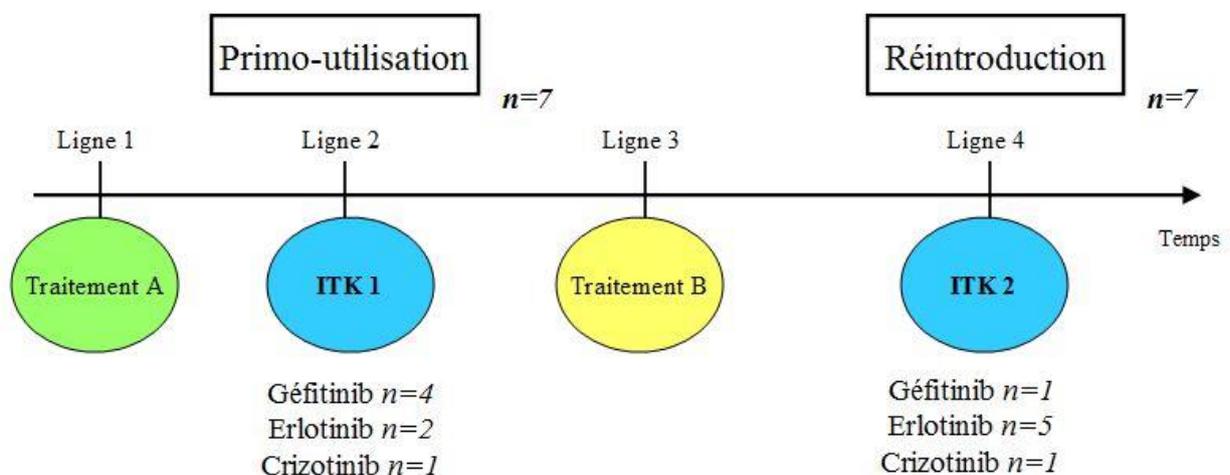


Tableau 7 : Comparaison des groupes avec et sans réintroduction en ITK

Variable	Tous patients <i>n</i> = 73 n (%) ou médiane [min-max]	Avec réintroduction <i>n</i> = 66 n (%) ou médiane [min-max]	Sans réintroduction <i>n</i> = 7 n (%) ou médiane [min-max]	Analyse univariée (p)
Age (années)	59 [36 – 87]	58,5 [36 – 87]	60 [51 – 76]	p = 0,51
Sexe				
Masculin	45 (61,5)	42 (63,5)	3 (43)	p = 0,42
Féminin	28 (38,5)	24 (36,5)	4 (57)	
Histoire tabagique				
Non-fumeur	8 (11)	7 (10,5)	1 (14)	p = 0,13
Ancien fumeur	32 (44)	27 (41)	5 (71,5)	
Fumeur actuel	31 (42,5)	30 (45,5)	1 (14)	
Paquets-années	40 [0 – 150]	40 [0 – 150]	12 [0 – 72]	p = 0,055
Durée (années)	38,5 [0 – 64]	40 [0 – 64]	19 [0 – 48]	p = 0,0317
Types histologiques				
Adénocarcinome	47 (64,5)	40 (60,5)	7 (100)	p = 0,045
Carcinome épidermoïde	14 (19)	14 (21)	0 (0)	
Carcinome à grandes cellules	10 (13,5)	10 (15)	0 (0)	
Carcinome sarcomatoïde	2 (2,5)	2 (3)	0 (0)	
Statut mutationnel				
Mutation <i>EGFR</i>	9 (12,5)	4 (6)	5 (71)	
Réarrangement <i>ALK</i>	7 (9,5)	6 (9)	1 (14,5)	
Mutation <i>KRAS</i>	4 (5,5)	4 (6)	0 (0)	
Mutation <i>BRAF</i>	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	
Pas de mutation	20 (27,5)	19 (29)	1 (14,5)	
Présence d'une addiction oncogénique				
Oui / Non	16 (22) / 57 (78)	10 (15) / 56 (85)	6 (86) / 1 (14)	p = 0,0004
Stade initial				
IA - IIIA	9 (10)	9 (13,5)	0 (0)	p = 0,58
IIIB / IV	64 (87,5)	57 (86,5)	7 (100)	
Métastases du SNC au diagnostic				
Oui / Non	17 (24) / 55 (76)	14 (22) / 51 (78)	3 (43) / 4 (57)	p = 0,05
Métastases sous-diaphragmatiques au diagnostic				
Oui / Non	24 (33) / 48 (66)	22 (33) / 43 (65)	2 (28,5) / 5 (71,5)	p = 1,0
Comorbidités				
Oui / Non	47 (64) / 26 (36)	43 (65) / 23 (35)	4 (57) / 3 (43)	p = 0,69
Comorbidités cardiovasculaires	26 (35,5)	23 (35)	3 (43)	p = 0,69
Diabète	10 (13,5)	10 (15)	0 (0)	p = 0,58
Cancer (ancien ou actuel)	13 (18)	12 (18)	1 (14,5)	p = 1,0
BPCO et/ou Insuffisance respiratoire chro.	8 (11)	8 (12)	0 (0)	p = 1,0
Insuffisance rénale chronique	3 (4)	3 (4,5)	0 (0)	p = 1,0
VIH	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NC
Comorbidités psychiatriques	6 (8)	6 (9)	0 (0)	p = 1,0
Intoxication éthylique chronique	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	NC
PS au diagnostic				
0 - 1	64 (88)	58 (88)	6 (85,5)	p = 0,48
2 - 4	6 (8)	5 (7,5)	1 (14,5)	
Réintroduction de chimiothérapie				
Oui / Non	16 (22) / 57 (78)	13 (20) / 53 (80)	3 (43) / 4 (57)	p = 0,17
Nombre de lignes d'ITK				
Nombre moyen	1,3	1,1	3,0	p < 0,0001
Une ligne	60 (82)	60 (91)	0 (0)	
Deux lignes	8 (11)	6 (9)	2 (28,5)	
Trois lignes	4 (5,5)	0 (0)	4 (57)	
Cinq lignes	1 (1,5)	0 (0)	1 (14,5)	

4. Discussion

Parmi 149 patients atteints de CBNPC stade IV ou IIIB non opérable et non irradiable, 18 avaient bénéficié d'une réintroduction de chimiothérapie, et 7 d'une réintroduction d'ITK. Certains patients ($n=5$) avaient eu deux fois une réintroduction de chimiothérapie. On dénombrait donc 23 réintroductions distinctes pour la chimiothérapie. Les chimiothérapies les plus réintroduites étaient le doublet contenant du platine ($n=8$) et le Pemetrexed ($n=7$). Le Carboplatine était plus souvent réintroduit ($n=5$) que le Cisplatine ($n=3$). La Gemcitabine a été réintroduite 4 fois, le Paclitaxel 3 fois, et la Vinorelbine une fois.

Les patients avec réintroduction par chimiothérapie étaient plus jeunes, plus souvent des femmes, en meilleur état général au diagnostic, et avec moins de comorbidités cardiovasculaires. Au niveau histologique, les patients ayant un adénocarcinome avaient tendance à bénéficier plus souvent d'une réintroduction que les autres types histologiques, sans différence significative. En revanche, le sous-type lépidique était significativement associé à une réintroduction. Au niveau thérapeutique, ces patients avaient reçu plus de lignes de traitement, et plus souvent une thérapie ciblée. On note que la présence d'une mutation du gène *KRAS* était associée à une quasi-absence de réintroduction. En effet, une seule patiente mutée *KRAS* avait eu une réintroduction de chimiothérapie, versus 23 patients mutés *KRAS* dans le groupe sans (soit 5,5% versus 17,5%, $p=0,18$). Cette différence était non significative, probablement du fait de la taille des effectifs.

Le profil des patients avec réintroduction de chimiothérapie est caractérisé par des facteurs de bon pronostic. Un âge plus jeune, le sexe féminin et un meilleur état général au diagnostic ont été montrés comme significativement associés à une survie plus longue (24). L'absence de comorbidités est aussi corrélée à la survie (25). Enfin, le sous-type histologique lépidique est également de meilleur pronostic que les autres sous-types (26). L'hypothèse que les patients porteurs de mutations *KRAS* soient de moins bons candidats à une réintroduction, pourrait s'expliquer par le fait que cette mutation est aussi associée à un moins bon pronostic pour les CBNPC (27). Son rôle dans la chimiorésistance des CBNPC est par contre encore débattu à l'heure actuelle (28).

En analyse groupée pour toute chimiothérapie, la SSP était de 2,6 mois à la réintroduction. Cette valeur était significativement plus basse qu'à la primo-utilisation (8,9 mois). Pour les doublets à base de platine, la SSP était de 2,9 mois à la réintroduction et aussi plus basse qu'à la primo-utilisation (7,1 mois), mais de façon non significative. A la réintroduction, la plus longue SSP était obtenue avec le Paclitaxel (5,2 mois) et la plus courte avec la Gemcitabine

(1,7 mois), sous réserve de petits effectifs. Par ailleurs, la survenue de toxicités limitantes (grade 3 ou 4 de l'OMS) n'était pas augmentée à la réintroduction, pour aucune des molécules, sauf pour un cas avec le Paclitaxel. Une ligne de traitement ultérieure après réintroduction était possible dans 61% des cas. A l'heure actuelle, très peu de travaux étudient la réintroduction de chimiothérapie. Petrelli *et al.* rapportent à partir d'une analyse poolée de 11 études publiée en 2013, une SSP de 3,9 mois lors de la réintroduction de platine associé à du Pemetrexed, et une SSP de 5,3 mois lors de la réintroduction de platine associé à un Taxane (29). Ces SSP étaient plus longues que celles de notre étude, mais la réintroduction de platine était effectuée en deuxième ligne, après contrôle initial par une première ligne (doublet à base de platine), pause thérapeutique, puis progression. Le caractère plus précoce de la réintroduction dans cette étude peut expliquer la meilleure SSP.

Concernant la réintroduction de Pemetrexed en monothérapie, la SSP était de 2,4 mois à la réintroduction, plus courte que lors de la primo-utilisation (7,5 mois). Il convient cependant de noter que nous avons comparé la SSP sous Pemetrexed en monothérapie (lors de la réintroduction) à celle sous Pemetrexed en bithérapie avec un platine lors de la primo-utilisation. Dans une étude rétrospective (2009 – 2013), Zhuo *et al.* décrivent chez 31 patients une réintroduction de Pemetrexed en 2^{ème} ligne (30). L'âge médian était comparable à celui de notre étude (respectivement 58,5 et 60 ans), et les patients étaient également en bon état général au diagnostic (96,8% de patients PS1). La prédominance féminine n'était pas retrouvée. L'étude ne comportait pas de patients ayant un carcinome épidermoïde du fait de la prescription de Pemetrexed. La réintroduction de Pemetrexed était soit une monothérapie soit une association avec du Carboplatine ou du Cisplatine. Moins de patients avaient pu bénéficier d'une ligne supplémentaire de traitement après réintroduction de Pemetrexed que dans notre étude (environ un tiers contre deux tiers dans notre étude). La SSP était de 3,8 mois dans cette étude, plus longue que dans la notre où elle était de 2,4 mois. Cependant, lors de la réintroduction, le Pemetrexed était accompagné par un sel de platine dans deux tiers des cas, ce qui peut expliquer cette différence. L'autre facteur pouvant expliquer cette différence est que, de même que pour l'étude de Petrelli *et al.*, la réintroduction intervenait plus tôt chez ces patients. Une autre étude chinoise conduite par Song et Zhang, portant sur la réintroduction de Pemetrexed, décrivait de façon rétrospective 25 patients, avec un âge médian similaire (59,5 ans), une prédominance masculine (ce qui était discordant), ainsi qu'une proportion plus large de patients PS 2 (60% contre 0% dans notre étude). La SSP était plus courte, avec une médiane de 1,5 mois (31). Ces discordances peuvent s'expliquer notamment par le design rétrospectif des études, ainsi que par la petite taille des effectifs.

La réintroduction d'ITK concernait exclusivement les patients atteints d'adénocarcinome, et avec un tabagisme moins important. Les patients avec addiction oncogénique étaient les principaux candidats (6 patients sur 7). Parmi les 7 patients avec ITK réintroduits, 5 étaient mutés *EGFR*, avec un intervalle de 5,3 mois en moyenne entre les deux prescriptions d'ITK, intervalle qui comprenait systématiquement au moins un cycle de chimiothérapie conventionnelle. Ils étaient majoritairement traités par Gécitinib puis Erlotinib. Une étude rétrospective de 205 patients sur la réintroduction d'ITK anti-*EGFR* (32), retrouvait également un âge médian similaire à celui de notre étude (61,8 ans versus 60 ans), une légère majorité de femmes (63% et 57% dans notre étude), et une nette majorité de non-fumeurs (73,2%) chez les patients ayant eu une réintroduction d'ITK anti-*EFGR*. Les patients étaient tous porteurs d'une mutation *EGFR*, ce qui est concordant avec nos résultats montrant une corrélation entre la présence d'une addiction oncogénique et la réintroduction. L'ordre des traitements était similaire, avec quasi exclusivement une séquence Gécitinib puis Erlotinib. La SSP lors de la réintroduction était plus longue (4,1 mois) que dans notre étude (2 mois). Dans l'étude de Chang *et al*, parmi les facteurs associés à une SSP plus longue lors de la réintroduction d'ITK figurait l'intervalle de temps entre la primo-prescription et la réintroduction. La SSP était significativement plus longue lorsque cet intervalle était supérieur à un seuil établi à 7 mois par les auteurs. Cet intervalle était plus court dans notre étude (5,3 mois), ce qui peut expliquer la SSP plus courte. Dans les 2 études, les patients recevaient au moins un cycle de chimiothérapie conventionnelle entre les deux prescriptions d'ITK, ce qui peut suggérer un rôle important de la chimiothérapie, favorisant la repopulation en cellules tumorales mutées *EGFR* au cours de la période se déroulant entre les deux expositions aux ITK, période parfois appelée « drug holiday » (33).

La réintroduction de chimiothérapie ne permet pas un contrôle tumoral aussi durable que lors de la primo-utilisation. Cependant, la SSP est de 2,6 mois lors de la réintroduction, sans toxicité accrue par rapport à la primo-prescription. A noter également que presque deux tiers des patients ont pu bénéficier d'une ligne supplémentaire après leur réintroduction. On peut donc considérer la réintroduction comme une option envisageable en contexte de chimiothérapie palliative, dans une optique d'économie de ligne de traitement. La nouvelle gamme de traitements anti-cancéreux que constitue l'immunothérapie amènera probablement les cliniciens à se poser la question d'une réintroduction plus tardivement que lors de notre étude, en fournissant une vraie ligne supplémentaire efficace et peu toxique. Notre étude, malgré ses limites (données monocentriques, effectifs réduits, recueil rétrospectif), peut constituer une base de réflexion pour appréhender les réintroductions après immunothérapie.

5. Conclusion

Sur 149 patients, 12% ont eu une réintroduction de chimiothérapie et 4,5% une réintroduction d'ITK. Les patients avec une réintroduction de chimiothérapie étaient plus jeunes, majoritairement des femmes, plus souvent atteints d'adénocarcinome lépidique, en meilleur état général, et avec moins de comorbidités cardiovasculaires. Le contrôle tumoral était plus court lors de la réintroduction de chimiothérapie que lors de la primo-utilisation. Il n'y avait pas de surcroît de toxicité limitante par rapport à la primo-utilisation. Il s'agit donc d'une option envisageable. Les patients bénéficiant d'une réintroduction d'ITK avaient moins fumé, étaient atteints d'adénocarcinome et étaient tous, sauf dans un cas, porteurs d'une addiction oncogénique.

6. Bibliographie

1. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Mar 5]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
2. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016 Apr;11(4):556–65.
3. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 16;376(7):629–40.
4. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1004–12.
5. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jan 23;
6. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1683–96.
7. Tanizaki J, Okamoto I, Okamoto K, Takezawa K, Kuwata K, Yamaguchi H, et al. MET tyrosine kinase inhibitor crizotinib (PF-02341066) shows differential antitumor effects in non-small cell lung cancer according to MET alterations. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011 Oct;6(10):1624–31.
8. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963–71.
9. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Dec;22(12):2616–24.
10. Dziadziuszko R, Wynes MW, Singh S, Asuncion BR, Ranger-Moore J, Konopa K, et al. Correlation between MET gene copy number by silver in situ hybridization and protein expression by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2012 Feb;7(2):340–7.
11. Warth A, Weichert W, Reck M, Reinmuth N. [ROS1-Translocations in Non-Small Cell Lung Cancer]. *Pneumol Stuttg Ger*. 2015 Aug;69(8):477–82.

12. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
13. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
14. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
15. Bluthgen M-V, Besse B. Second-line combination therapies in nonsmall cell lung cancer without known driver mutations. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2015 Dec;24(138):582–93.
16. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095–103.
17. Song Z, Yu Y, Chen Z, Lu S. Third-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients: feasible drugs for feasible patients. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2011 Dec;28 Suppl 1:S605-612.
18. Cromwell I, van der Hoek K, Malfair Taylor SC, Melosky B, Peacock S. Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer Amst Neth*. 2012 Jun;76(3):472–7.
19. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, Gianoncelli L, Simonelli M, Lorenzi E, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Apr;72(1):73–7.
20. Garassino MC, Torri V, Michetti G, Lo Dico M, La Verde N, Aglione S, et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Jun;72(3):378–83.
21. Genestreti G, Tiseo M, Kenmotsu H, Kazushige W, Di Battista M, Cavallo G, et al. Outcomes of Platinum-Sensitive Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Platinum/Etoposide Rechallenge: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2015 Nov;16(6):e223-228.
22. Spriggs D. Optimal sequencing in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Sep;90(3 Pt 2):S39-44.
23. Oudard S, Kramer G, Caffo O, Creppy L, Loriot Y, Hansen S, et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2015 May;115(5):744–52.
24. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2008 May;3(5):457–66.

25. Grose D, Morrison DS, Devereux G, Jones R, Sharma D, Selby C, et al. The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Feb;87(2):186–92.
26. Hung J-J, Yeh Y-C, Jeng W-J, Wu K-J, Huang B-S, Wu Y-C, et al. Predictive value of the international association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Aug 1;32(22):2357–64.
27. 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 Jan 17;92(1):131–9.
28. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1112–21.
29. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Ardine M, Barni S. Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: a pooled analysis. *Lung Cancer Amst Neth*. 2013 Sep;81(3):337–42.
30. Zhuo M-L, Bai H, Wang Z-J, Duan J-C, An T-T, Wu M-N, et al. Rechallenge with pemetrexed-based chemotherapy improves the survival of patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014 Nov;2(6):953–9.
31. Song Z, Zhang Y. Retreatment with pemetrexed chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patient. *J Thorac Dis*. 2014 Jun;6(6):856–60.
32. Chang G-C, Tseng C-H, Hsu K-H, Yu C-J, Yang C-T, Chen K-C, et al. Predictive factors for EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer - A multicenter retrospective SEQUENCE study. *Lung Cancer Amst Neth*. 2017 Feb;104:58–64.
33. Becker A, Crombag L, Heideman D a. M, Thunnissen FB, van Wijk AW, Postmus PE, et al. Retreatment with erlotinib: Regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2011 Nov;47(17):2603–6.

Annexe 1 : Détail des lignes de traitement reçues par les patients

	Population générale <i>n</i> = 149 <i>n</i> (%)	Sans réintroduction <i>n</i> = 131 <i>n</i> (%)	Avec réintroduction <i>n</i> = 18 <i>n</i> (%)
Ligne 1			
Platine – Paclitaxel +/- Béva.	57 (38,5)	53 (40)	4 (22)
Platine – Pemetrexed +/- Béva.	36 (24,5)	29 (22)	7 (38,5)
Platine – Gemcitabine	34 (22,5)	29 (22,5)	5 (28)
Gemcitabine	7 (4,5)	7 (5,5)	0 (0)
Pemetrexed	5 (3,5)	5 (4)	0 (0)
Platine – Docétaxel	3 (2)	3 (2)	0 (0)
Platine – Vinorelbine	3 (2)	2 (1,5)	1 (5,5)
ITK anti-EGFR	3 (2)	2 (1,5)	1 (5,5)
Docétaxel	1 (0,5)	1 (1)	0 (0)
Ligne 2 - n (%)			
Pemetrexed +/- Béva.	111 (74,5)	93 (71)	18 (100)
Docétaxel	31 (21)	26 (19,5)	5 (27,5)
ITK anti-EGFR	24 (16)	21 (16)	3 (17)
Gemcitabine +/- Béva.	22 (15)	16 (12)	6 (33,5)
Platine – Pemetrexed +/- Béva.	15 (10)	13 (9,5)	2 (11)
Platine – Gemcitabine	5 (3,5)	5 (4)	0 (0)
ITK anti-ALK	5 (3,5)	4 (3,5)	1 (5,5)
Paclitaxel +/- Béva.	3 (2)	3 (2,5)	0 (0)
Autre ITK	3 (1,5)	2 (2)	1 (5,5)
Platine – Paclitaxel +/- Béva.	2 (1)	2 (1)	0 (0)
	1 (0,5)	1 (1)	0 (0)
Ligne 3 – n (%)			
ITK anti-EGFR	72 (49)	54 (42)	18 (100)
Docétaxel	33 (22,5)	25 (19)	8 (44,5)
Pemetrexed	9 (6)	7 (5,5)	2 (11)
Gemcitabine	8 (5,5)	8 (6)	0 (0)
Paclitaxel +/- Béva.	7 (5)	4 (3)	3 (16,5)
ITK anti-ALK	5 (3,5)	3 (2,5)	2 (11)
Platine – Pemetrexed +/- Béva.	3 (2)	3 (2)	0 (0)
Autre ITK	2 (1)	0 (0)	2 (11)
Platine – Vinorelbine	2 (1)	2 (1)	0 (0)
Platine – Paclitaxel	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,5)
Vinorelbine	1 (0,5)	1 (1)	0 (0)
	1 (0,5)	1 (1)	0 (0)
Ligne 4 – n (%)			
Docétaxel	45 (31)	29 (23)	16 (89)
ITK anti-EGFR	13 (9)	7 (5,5)	6 (33,5)
Gemcitabine	11 (7,5)	8 (6)	3 (16,5)
Pemetrexed	6 (4)	5 (4)	1 (5,5)
Paclitaxel +/- Béva.	5 (3,5)	3 (2,5)	2 (11)
Vinorelbine	3 (2)	1 (1)	2 (11)
Platine – Paclitaxel +/- Béva.	3 (2)	3 (2,5)	0 (0)
ITK anti-ALK	2 (1)	0 (0)	2 (11)
	2 (1)	2 (1)	0 (0)
Ligne 5 – n (%)			
Gemcitabine	22 (15)	8 (6)	14 (78)
Vinorelbine	6 (4)	2 (1,5)	4 (22,5)
ITK anti-EGFR	6 (4)	2 (1,5)	4 (22,5)
Pemetrexed	3 (2)	2 (1,5)	1 (5,5)
Autre ITK	2 (1,5)	0 (0)	2 (11)
Platine – Pemetrexed +/- Béva.	2 (1)	1 (1)	1 (5,5)
Paclitaxel +/- Béva.	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,5)
Docétaxel	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,5)
	1 (0,5)	1 (1)	0 (0)
Ligne 6 – n (%)			
Vinorelbine	12 (8)	4 (3)	8 (44,5)
Pemetrexed	4 (3)	3 (2)	1 (5,5)
Platine – Pemetrexed +/- Béva.	3 (2)	0 (0)	3 (16,5)
Paclitaxel +/- Béva.	2 (1)	0 (0)	2 (11)
Gemcitabine	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,5)
Docétaxel	1 (0,5)	1 (1)	0 (0)
	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,5)
Ligne 7 – n (%)			
Paclitaxel	3 (2)	0 (0)	3 (16,5)
ITK anti-ALK	2 (1,5)	0 (0)	2 (11)
	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,5)
Ligne 8+ - n (%)			
ITK anti-ALK	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,5)
	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,5)

Patient	Age	Sexe	Tabac	PA	Histologie	Mutations	Ligne 1	Ligne 2	Ligne 3	Ligne 4	Ligne 5	Ligne 6	Ligne 7 et +
1	53	M	Fumeur actuel	15	ADC*	Aucune	Carboplatine - Pemetrexed	Gemcitabine	Paclitaxel - Béva.	Pemetrexed			
2	65	F	Ancien fumeur	40	CE*	NR*	Cisplatine - Gemcitabine	Docétaxel	Erlotinib	Carboplatine - Paclitaxel	Vinorelbine		
3	59	M	Ancien fumeur	56	CGC*	NR	Cisplatine - Gemcitabine	Docétaxel	Erlotinib	Pemetrexed	Gemcitabine		
4	53	F	Ancien fumeur	15	ADC	EGFR	Carboplatine - Paclitaxel - Béva*	Géfitinib	Paclitaxel	Carboplatine - Pemetrexed - Béva	Erlotinib	Afatinib	Docétaxel
5	56	M	Fumeur actuel	10	ADC lépidique	Aucune	Carboplatine - Paclitaxel - Béva.	Pemetrexed	Paclitaxel - Béva.				
6	46	F	Ancien fumeur	10	ADC lépidique	KRAS	Carboplatine - Paclitaxel - Béva.	Pemetrexed	Erlotinib	Docétaxel	Carboplatine - Pemetrexed - Béva.		
7	72	M	Ancien fumeur	40	CS*	Aucune	Cisplatine - Pemetrexed	Erlotinib	Gemcitabine	Docétaxel	Vinorelbine	Pemetrexed	Paclitaxel
8	42	F	Non-fumeur	0	ADC	Aucune	Cisplatine - Pemetrexed	Erlotinib	Docétaxel	Carboplatine - Paclitaxel - Béva.	Gemcitabine	Pemetrexed	
9	49	F	Ancien fumeur	40	ADC	Aucune	Cisplatine - Pemetrexed - Béva.	Erlotinib	Cisplatine - Vinorelbine				
10	53	F	Ancien fumeur	40	ADC	Aucune	Cisplatine - Pemetrexed - Béva.	Gemcitabine	Erlotinib	Docétaxel	Pemetrexed	Paclitaxel - Béva.	
11	60	M	Fumeur actuel	92	CE	NR	Cisplatine - Vinorelbine	Erlotinib	Cisplatine - Gemcitabine	Docétaxel	Vinorelbine		
12	61	F	Fumeur actuel	65	ADC	Aucune	Cisplatine - Gemcitabine	Erlotinib	Docétaxel	Gemcitabine	Vinorelbine	Cisplatine - Pemetrexed	
13	60	F	Ancien fumeur	10	ADC	EGFR	Géfitinib	Erlotinib	Cisplatine - Pemetrexed	Géfitinib	Paclitaxel - Béva.	Pemetrexed	
14	51	M	Fumeur actuel	38	CE	NR	Cisplatine - Gemcitabine	Pemetrexed	Erlotinib	Docétaxel	Gemcitabine		
15	72	F	Fumeur actuel	26	ADC	Aucune	Cisplatine - Pemetrexed - Béva.	Docétaxel	Pemetrexed - Béva.	Erlotinib	Paclitaxel - Béva.	Gemcitabine	
16	56	M	Fumeur actuel	80	ADC	Aucune	Cisplatine - Gemcitabine	Docétaxel	Gemcitabine	Erlotinib			
17	59	F	Fumeur actuel	40	ADC lépidique	Aucune	Carboplatine - Paclitaxel - Béva.	Pemetrexed	Erlotinib	Paclitaxel - Béva.	Pemetrexed		
18	51	F	Non-fumeur	0	ADC	ALK	Cisplatine - Pemetrexed - Béva.	Erlotinib	Gemcitabine	Docétaxel	Carboplatine - Pemetrexed - Béva.	Vinorelbine	L7 Paclitaxel L8 Crizotinib L9 Céritinib L10 Crizotinib

* ADC = adénocarcinome ; CE = carcinome épidermoïde ; CGC = carcinome à grandes cellules ; CS = carcinome sarcomatoïde ; NR = non réalisé ; Béva. = Bévacizumab

Annexe 2 : Caractéristiques individuelles et détail des traitements reçus chez les patients ayant eu une réintroduction de chimiothérapie

Titre : Réintroduction d'un traitement médicamenteux (chimiothérapie ou inhibiteur de récepteur à tyrosine kinase) dans les cancers bronchiques non à petites cellules : étude rétrospective monocentrique.

Résumé :

Contexte: au cours du traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé, la réintroduction d'un traitement (chimiothérapie ou inhibiteurs de récepteur à tyrosine kinase (ITK)) est pratiquée. Nous avons étudié le profil des patients avec réintroduction, ainsi que son efficacité et sa tolérance. **Méthodes:** tous les patients consécutifs ayant un CBNPC de stade avancé recevant une 1^{ère} ligne de traitement en 2011 dans un hôpital universitaire étaient inclus. Les données cliniques, histologiques, thérapeutiques, et la survie étaient recueillies. **Résultats:** Sur 149 patients, 18 avaient eu une réintroduction de chimiothérapie. Ils étaient plus jeunes (56 vs. 61 ans, $p=0,04$), en meilleur état général (PS 0-1 100% vs. 74%, $p=0,04$), avec moins de comorbidités cardiovasculaires (16% vs. 42%, $p=0,04$), une prédominance féminine (61% vs. 30%, $p=0,02$), et plus d'adénocarcinomes lépidiques (23% vs. 3%, $p=0,04$). Ils avaient plus souvent reçu un ITK (89% vs. 43%, $p=0,0003$). La survie sans progression (SSP) était plus courte à la réintroduction qu'à la primo-prescription (médiane 2,6 vs. 8,9 mois, $p=0,002$), sans excès de toxicité. Une ligne de traitement ultérieure était possible dans 61% des cas. 73 patients avaient reçu un ITK, 7 avec réintroduction. Ces patients avaient fumé moins longtemps (19 vs. 40 ans, $p=0,03$), avaient un adénocarcinome (100% vs. 46%, $p=0,045$) et presque tous une addiction oncogénique (86% vs. 15%, $p=0,0004$). La SSP était plus courte à la réintroduction d'ITK qu'à la primo-prescription (médiane 2 vs. 14 mois). **Conclusion:** la réintroduction est une ligne supplémentaire de traitement bien tolérée pour les patients au profil adéquat.

Mots clés : CBNPC, chimiothérapie, ITK, réintroduction

Title: Rechallenging with chemotherapy or tyrosine kinase receptor inhibitors in non-small cell lung cancer: a retrospective monocentric study.

Abstract :

Context: During advanced -stage non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment, chemotherapy or receptor tyrosine kinase inhibitors (TKI) rechallenging is an option. We aimed to evaluate which patients are eligible to rechallenging, along with its efficacy and safety. **Methods:** consecutive patients with advanced-stage NSCLC receiving a first-line treatment in a French teaching hospital in 2011 were included. Clinical, histological, therapeutic, and survival-related data were collected. **Results:** Among 149 patients, 18 were rechallenged with chemotherapy. They were younger than non-rechallenged patients (56 vs. 61-years-old respectively, $p=0.04$), in better general condition (100% PS 0-1 vs. 74%, $p=0.04$), with less cardiovascular comorbidities (16% vs. 42%, $p=0.04$). There were more women (61% vs. 30%, $p=0.02$), more patients with lepidic adenocarcinomas (23% vs. 3%, $p=0.04$), and more patients receiving a TKI treatment (89% vs. 43%, $p=0.0003$) in the rechallenged group. When compared with first use, progression-free survival (PFS) was shorter at chemotherapy rechallenging (median 2.6 vs. 8.9 months, $p=0.002$), with no gain of toxicity. Subsequent treatment was possible after rechallenging for 61% of the patients. 73 patients received a TKI treatment, 7 of them with a rechallenging. Those patients smoked less (19 vs. 40 years of smoking, $p=0.03$), all of them had an adenocarcinoma (100% vs. 46%, $p=0.045$), and the majority had an oncogene addiction (86% vs. 15%, $p=0.0004$). PFS was shorter at TKI rechallenging than at first use (median 2 vs. 14 months). **Conclusion:** rechallenging provides a well-tolerated additional regimen in advanced-stage NSCLC, for adequate patients.

Keywords : NSCLC, chemotherapy, TKI, rechallenging

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06