



HAL
open science

**IMMUNOPROG : inhibiteurs de point de contrôle
immunitaire versus chimiothérapie de deuxième ligne
chez des patients porteurs d'un carcinome bronchique
non à petites cellules réfractaire à une chimiothérapie de
première ligne**

Corentin Lefebvre

► **To cite this version:**

Corentin Lefebvre. IMMUNOPROG : inhibiteurs de point de contrôle immunitaire versus chimiothérapie de deuxième ligne chez des patients porteurs d'un carcinome bronchique non à petites cellules réfractaire à une chimiothérapie de première ligne. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02076748

HAL Id: dumas-02076748

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02076748>

Submitted on 22 Mar 2019

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.

**IMMUNOPROG : inhibiteurs de point de contrôle
immunitaire versus chimiothérapie de deuxième ligne
chez des patients porteurs d'un carcinome bronchique
non à petites cellules réfractaire à une chimiothérapie de
première ligne**

Corentin Lefebvre

► **To cite this version:**

Corentin Lefebvre. IMMUNOPROG : inhibiteurs de point de contrôle immunitaire versus chimiothérapie de deuxième ligne chez des patients porteurs d'un carcinome bronchique non à petites cellules réfractaire à une chimiothérapie de première ligne. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02076748>

HAL Id: dumas-02076748

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02076748>

Submitted on 22 Mar 2019

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse n°3199

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Pneumologie

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux
Le 6 novembre 2018

Par **Corentin Lefebvre**
Né le 24 janvier 1990 à Paris XIV (75)

**IMMUNOPROG : Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire
versus chimiothérapie de deuxième ligne chez des patients porteurs d'un
carcinome bronchique non à petites cellules réfractaire à une
chimiothérapie de première ligne**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Julien MAZIERES

Rapporteur:

Monsieur le Docteur Rémi VEILLON

Membres du jury :

Madame le Professeur Chantal RAHERISON	Présidente
Monsieur le Professeur Mathieu MOLIMARD	Membre
Monsieur le Professeur Alain RAVAUD	Membre
Monsieur le Docteur Rémi VEILLON	Membre
Monsieur le Professeur Julien MAZIERES	Directeur

REMERCIEMENTS

A la Présidente du jury

Madame le Professeur Chantal Raherison

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service des Maladies Respiratoires

Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur et l'immense plaisir de présider ce jury. Vous m'avez garanti une formation de qualité à Bordeaux, pris en compte mon choix de l'oncologie thoracique et soutenu dans cette voie. Je vous en remercie.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A mon Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Julien Mazières
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Pneumologie,
Hôpital Larrey, CHU de Toulouse

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail de thèse pour lequel j'espère avoir été à la hauteur. Je vous suis particulièrement reconnaissant pour l'opportunité que vous m'avez offerte d'effectuer ces 6 mois formateurs dans votre service. J'admire votre dynamisme et votre implication dans l'oncologie thoracique. Encore merci d'être venu.

A mon Rapporteur

Monsieur le Docteur Remi Veillon,
Praticien Hospitalier
Service des Maladies Respiratoires
Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux

Je te remercie d'avoir été le rapporteur de ce travail. Tu as participé à me faire découvrir l'oncologie thoracique au travers des essais cliniques et de l'arrivée des immunothérapies. La précision de ton travail et ton humanisme avec les patients sont un exemple vers lequel je souhaite tendre.

Aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Alain Ravaud
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service d'Oncologie Médicale
Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie d'ajouter votre vision transversale de l'oncologie médicale. J'espère que ce travail vous satisfera. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Mathieu Molimard
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Département de Pharmacologie
Université de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et tout particulièrement pour vos présentations très didactiques sur les dispositifs d'inhalation lors des réunions de pneumologie. J'espère que ce travail vous satisfera.

Sans oublier,

L'équipe de Réanimation Médicale de l'Hôpital Saint André : Merci pour votre bonne humeur, votre accompagnement et pour m'avoir fait découvrir l'art subtil de la réanimation. Vous formez une équipe de choc !

L'équipe d'Oncologie Thoracique du CHU de Toulouse, Laurence, Audrey, Nico, Gavin. Vous m'avez aidé à compléter dans la bonne humeur ma formation d'oncologie thoracique et permis d'améliorer mes compétences techniques en endoscopie. Je vous remercie tout particulièrement pour votre accueil.

L'équipe de Radiothérapie de l'Institut Bergonié, Philippe (ta bonne humeur associée à une empathie sincère et une rigueur équivalente sont pour moi un exemple !), Christel, Pr Kantor, Paul, Adeline, Laurence. Merci à tous de m'avoir permis de démystifier la Radiothérapie !

L'équipe de Pneumologie de l'Hôpital de Libourne, *Christophe, Anne, Laurent et Loïc.* Vous m'avez convaincu définitivement dans la voie de la Pneumologie. Vous m'avez beaucoup appris durant ce semestre, et je vous en remercie.

L'équipe de Pneumologie du CHU de Bordeaux, *Elodie,* merci de m'avoir guidé et fait confiance pour mon travail de mémoire et de m'avoir transmis ta passion de l'infectiologie pulmonaire surtout des immunodéprimés. Travailler avec toi fût un réel plaisir. *Julie, Claire D, Hélène et Xavier* je vous remercie vivement pour votre implication dans notre formation.

L'équipe d'Oncologie de l'Institut Bergonié, *Sylvestre, Francois, Fabienne, Fontanet, Anna et Gabriel,* Mes premiers pas en pneumo-hématologie ont été déterminants dans le choix du DESC d'oncologie.

L'équipe d'Endocrinologie, Médecine Interne de l'Hôpital de Bayonne : *Delphine, Laurence et Elisa.* Merci pour ce premier semestre plein de découvertes.

A mes supers chefs de cliniques :

Matthieu R : Merci pour ta bonne humeur et surtout de m'avoir transmis beaucoup de la pneumologie et encore merci pour les mocassins !

Mathieu O : Je tiens à te remercier pour ta patience dans les premières semaines d'apprentissage de la radiothérapie. Je te souhaite plein de bonheur pour ta nouvelle vie à Dax.

Nicolas : Grâce à toi j'ai pu apprendre énormément en endoscopie, merci !

Audrey : Merci pour ta disponibilité et ton partage des connaissances en oncologie thoracique. Je te souhaite plein de bonheur pour la suite de la carrière de PH.

A Muriel, Ces 3 dernières années n'auraient pas été les mêmes sans toi, merci pour cette spontanéité et cette douce vivacité dont tu as seule la recette. Gwell eo karantez leiz an dorn, evid madou leiz ar forn. Da garout a ran.

A ma famille,

A mes parents. Votre amour, votre attention, votre présence malgré la distance, votre accompagnement de tous les instants et surtout votre infinie patience ont fait ce que je suis aujourd'hui et deviendrai demain. Merci d'être là.

Maman ta présence, ta générosité et ton sourire, qui ne sont simplement que le résultat de ton amour, sont hors normes.

Papa, ton courage, ta ténacité et ta capacité à te dépasser sont une grande source d'inspiration.

A mes frères et sœurs merci de votre amour inconditionnel.

Rerou, Merci pour ta franchise, ta présence et ton rire, tes répliques de film et surtout ce gâteau au chocolat que tu as su magnifier ! Je partage avec toi le goût de l'aventure et de la découverte.

Joss: Notre complicité et notre longue histoire commune nous unissent et nous gardent soudés malgré la distance et surtout malgré nos visions différentes d'une bonne équipe de foot.

Boule : ta persévérance, ta vivacité et ta créativité sont inspirantes. Tu as su faire ta place d'artiste dans cette famille. Je ne peux qu'être fier de ta réussite.

Aux formidables nouveaux venues Kate (WonderGinger ! thanks for bringing your irish touch to our family) et Theo (Suivre Auregann n'est pas toujours facile, tu t'en sors super bien !!) et Antonin (Merci tout particulièrement pour tes superbes photos lors des réunions de famille !)

A ma deuxième famille chti : A mon extraordinaire marraine Vero, merci mille fois pour ton soutien et ta présence durant les difficiles premières années de ce cursus ! Même maintenant tu continues d'assurer grave ! *A Eric* et ta bonne humeur et surtout à ton talent désormais reconnu de bassiste ! *A Valentine* pour ta perspicacité légendaire tout d'abord ! Mais surtout merci pour ta bonne humeur, tes conseils et ta franchise. *A Augustin* futur (brillant) ingénieur, la personne parfaite au dire de toute sa famille et il le faut le dire c'est 99% vrai (tu aurais pu me laisser gagner quelques sets au squash...)

A mes grands parents, leur confiance, leurs présences durant toutes ces années,

A Michel et Danielle pour la relecture attentive de l'article en anglais et pour votre formidable soutien durant ce long cursus.

A Mamita pour tes talents culinaires hors normes, pour ta présence, tes colis remplis de douceurs de janvier durant les années lilloises.

A Daddy, tu nous as fait voyager physiquement et par la pensée durant notre enfance, tu m'as transmis le goût du voyage.

A ma Mamie qui aurait aimé être la, je te remercie pour ces doux moments de mon enfance, pour les parties de belotes, les vacances à Belle ile, les pommes au four.
A ma Tante Yvonne, merci pour ton soutien, ton sourire depuis mon enfance. *A Gérard*

A mes oncles, tantes, cousins et cousines. Une pensée particulière pour Colin.

A ma super belle famille Normando-Bretonne : Merci de m'avoir reçu très chaleureusement dans votre adorable famille! *Claude, Ginette* (merci pour cette semaine à nous soutenir dans la préparation de thèse !), *Fabienne* (Merci beaucoup d'être là aujourd'hui pour ma soutenance !) *Guillaume* (tu es un super grand frère pour Mumu, j'ai hâte de venir plus souvent à Annecy pour passer des week-end comme celui d'Avril) *Laurène* (Il y a peu de personnes qui s'endorment plus vite que moi mais tu en fait parti !) et *Pascal* (Merci pour votre réaction flegmatique à notre première rencontre impromptue)

A mes extraordinaires amis :

A mes amis rencontrés durant le parcours lillois

A François : A nos voyages passés, présent (merci d'être venu !) et surtout futurs. A la Bretagne, A la Patagonie, Au Canada et j'en passe, Aux alertes bières (peu utilisés tout compte fait !!!), Aux apéros improvisés aux 4 coins du globe et surtout a notre amitiés qui se moque de la distance. Merci mille fois de ton soutien sans faille durant toutes ces études et encore aujourd'hui.

A Balou, Notre rencontre remonte à un moment ou la première année s'appelait encore la P1. On se suit à distance mais que de fous rires entrecoupés de discussions bien plus sérieuses ! Je te souhaite plein de bonheur pour ton semestre parisien.

Au (docteur) Hadrien, ma pause chti au milieu de cette ville bordelaise, je suis ravi d'avoir pu faire un peu mieux ta connaissance et j'ai appris la grande valeur de ton amitié !

A Marion P : Nous avons passé la P1 puis la D4 à se soutenir, nous voilà au bout de la route des études. Je te souhaite plein de bonheur professionnel et personnel pour la suite caennaise.

Marion V (alias petit papillon) **Camille** (alias CTV), merci pour votre soutien dans notre sous colle hebdomadaire! **A Benjamin.**

A mes amis rencontrés à Bordeaux :

A Guillaume qui a su devenir un œno-oncologue confirmé (c'est possible !). A ta sincérité associée à une bonne dose de folie quand arrive minuit. **A Marine** son indissociable et géniale complice.

A Carolina mon urgentiste favorite ! Ton exubérance, ta joie de vivre et ta culture immense sont tes forces. Merci encore pour ton immense soutien à Libourne !

A Eivind, à nos longues discussions devant un café ou un verre de vin, merci pour ta franchise, tes conseils et pour nos soirées mémorables !

A Nicolas et Julie (sans oublier Ulysse) à nos cours de DESC endiablés de Limoges à Angers et nos soirées passées et celles à venir.

A Marine et Mathieu, A mes chers réunionnais écolo-sportifs ! Merci *Mathieu* pour mes premières séances de trail. Merci *Marine* pour l'ambiance que tu as mise à l'internat de Bayonne.

A mes supers coloc et amis de choc : La Irlouz et le futur Pr Scherlinger, pour les burgers pintes et les graines, pour votre soutien inconditionnel durant cet internat, les rires, les sorties, les trous dans les murs, les réveils à 4h du mat, les plantations dans le salon et j'en passe...

A mes super co-internes de Pneumo à Bordeaux :

Mes 2 co-internes de promo Lisa, Camille B, je vous souhaite un super post internat en infectiologie et allergo ! merci de votre soutien

Claire, Pierre R et Pierre Helly, Laurence, Margaux, Nathalia, Manel, Léo.

A mes super co-internes rencontrés au gré des stages: *Mélanie, Colette, Manon* (La mère Bacci ! merci de nous avoir supportés avec Eivind !), *Jean, Mathilde, Marion*. Et surtout à la troupe de Réa : La Véneremorel, Savva (ça m'a bien fait les pattes cette thèse tout de même !), Clément et Inès vous avez été tous super, sans oublier la dernière venue Elsa!

A mes amis Belle-ilois : Louis, Francois, Timothée, à nos soirées endiablées, nos virées à la plage, le Sandball ! Même si l'appel du large nous éloigne, je resterai ancré à ces moments particuliers.

A tous ceux que j'aurais pu oublier,

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	13
A. Epidémiologie	14
B. Classification histologique	16
1. Adénocarcinomes	16
2. Carcinomes épidermoïdes ou malpighiens.....	16
3. Carcinomes bronchiques neuro-endocrines à petites cellules (CBPC)	17
C. Traitements des carcinomes bronchiques non à petites cellules	18
1. Prise en charge selon le stade de la maladie (d'après les recommandations de l'ESMO 2016)	18
2. Chimiothérapies de 1 ^{ère} ligne.....	19
3. Chimiothérapies de 2 ^{ème} lignes et plus	20
4. Etat général faible et personnes âgés.....	20
5. Agents anti-angiogéniques	20
6. Thérapies ciblées	23
7. Les immunothérapies.....	25
a. NIVOLUMAB.....	27
b. PEMBROLIZUMAB	31
c. ATEZOLIZUMAB	33
D. Marqueurs pronostiques des CBNPC	35
1. Réponses aux chimiothérapies et multi drug resistance	35
2. Statut PD-L1	36
3. Tumor Mutational Burden (TMB)	37
4. Marqueurs de l'inflammation : LIPI (Lung Immune Pronostic Index) et DNLR (Derivated Neutrophils over Lymphocytes ratio).....	39
5. Localisations métastatiques et nombres de localisations	42
6. Traitement précédent l'immunothérapie	44
7. Hyperprogressseurs sous immunothérapie	47
8. Relation entre les effets secondaires de l'immunothérapie et son efficacité....	48
9. Réponse au traitement post-immunothérapie	49
10. Réponse selon le statut mutationnel	49
E. Analogie avec les carcinomes épidermoïdes ORL	50
F. Problématique	51
G. Hypothèse et Objectif	52
<u>ARTICLE</u>	53

<u>DISCUSSION</u>	74
A. Rappel des résultats principaux	75
B. Comparaison aux essais Checkmate 057 et Checkmate 141	75
C. Pronostic des patients réfractaires	77
D. Limites de l'étude	79
E. Perspectives	80
F. Conclusion	80
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	81

FIGURES

Figure 1. Données INVS de l'évolution de l'incidence et de la mortalité chez l'homme et la femme des carcinomes bronchiques	15
Figure 2. Courbe de survie sans progression comparant le DOCETAXEL seul à la combinaison du DOCETAXEL et du NINTEDANIB chez les patients porteurs d'un adénocarcinome prétraité et diagnostiqué dans les 9 derniers mois	23
Figure 3. Interaction PD1- PD1 Ligand dans la réponse immunitaire anti-tumorale et mécanismes d'intervention des immunothérapies anti-néoplasiques (d'après l'American Association for Cancer Research)	26
Figure 4. Proposition de traitement de première ligne selon le statut mutationnel et le statut PD-L1 (d'après Society for Immunotherapy of Cancer)	32
Figure 5. Courbe de survie globale dans l'essai OAK	34
Figure 6. Méta-analyse reprenant les résultats des différentes études par rapport au score PD-L1	37
Figure 7. Comparaisons du TMB et de la réponse aux différentes immunothérapies selon le type de cancer	38
Figure 8. Facteurs entrant dans l'initiation, la promotion et la dissémination tumorale (d'après Hanahan et al)	39
Figure 9. Initiation puis promotion de la carcinogenèse : Rôle de l'inflammation.....	40
Figure 10. Survie globale et survie sans progression des patients sous immunothérapie selon le score LIPI (d'après Mezquita et al).....	41
Figure 11. Pronostic des CBNPC selon les localisations d'organes (d'après Tamiya et al)	44
Figure 12. Analyse de la survie globale sous immunothérapie selon la réponse aux traitements précédents (d'après Garde-Noguera et al)	45
Figure 13. Schéma thérapeutique proposé par l'Italian Lung cancer group dans le sous-groupe des patients ayant un CBNPC non-épidermoïde.....	47

TABLEAUX

Table 1. Caractéristique de la population de CHECKMATE 017 notamment sur la meilleure réponse au traitement précédent	28
Table 2. Caractéristiques de la population de l'étude Checkmate 057 avec le pourcentage de patients présentant une progression de la maladie comme meilleure réponse au traitement précédent	30
Table 3. Pronostic des CBNPC selon la localisation métastatique (d'après Riijmaki et al)	42
Table 4. Facteurs pronostiques de réponse à l'immunothérapie : caractéristiques de l'étude de Tamiya et al	43

LEXIQUE :

ALK :	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
CBNPC :	Carcinome bronchique non à petites cellules
CBPC :	Carcinome bronchique à petites cellules
CTLA4 :	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
HR :	Hazard Ratio
INCA :	Institut national du cancer
INVS :	Institut de veille sanitaire
LIPI :	Lung immune Pronostic index
NLR :	Neutrophils over Lymphocytes ratio
ORL :	Oto-rhino-laryngologie
PD-L 1 :	Programm Death Ligand 1
PS :	Performance Status
RECIST :	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SG :	Survie globale
SSP :	Survie Sans Progression
TKI :	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
TMB :	Tumoral Mutational Burden
TTF1 :	Thyroid Transcription Factor 1
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

A. Epidémiologie

D'après les données de l'INCA et de l'INVS sur le cancer du poumon, il y a eu 49 000 nouveaux cas en 2017, dont près de 32 300 (66 %) chez l'homme et 16 800 chez la femme, ce qui le classe au 2^e rang des cancers chez l'homme et au 3^e rang chez la femme. Près de 7 cas sur 10 surviennent dans la tranche d'âge des 50-74 ans. Le taux d'incidence était en 2017 de 53,7 pour 100 000 personnes chez l'homme et 25,8 pour 100 000 chez la femme (figure 1).

Chez l'homme, ce taux est quasiment stable depuis 1980, avec une faible augmentation de 0,1 % par an entre 1980 et 2005. Depuis 2005 ce taux est stable.

Chez la femme, le taux augmente fortement de 5,3 % par an entre 1980 et 2012.

- Avec environ 31 000 décès en 2017 en France dont près de 21 000 chez l'homme (67 %) et 9 000 chez la femme, le cancer du poumon se situe au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme. Près de 9 décès par cancer du poumon sur 10 chez l'homme et 7 sur 10 chez la femme sont attribuables à la consommation de tabac.
- La survie diminue avec l'âge : près de 1 homme sur 5 (19 %) [respectivement 1 femme sur 4 (25 %)] âgé de 45 ans ou plus survit à son cancer après 5 ans comparé à 1 homme sur 10 (10%) [respectivement 1 femme sur 10 (11 %)] pour ceux diagnostiqués à 75 ans ou plus (2005-2010).
- Le tabagisme représente le principal facteur favorisant puisqu'il est impliqué dans 8 cancers du poumon sur 10. Outre la fumée du tabac, les substances carcinogènes avérées du cancer du poumon sont l'amiante, certains hydrocarbures polycycliques aromatiques (gaz d'échappement des moteurs diesels...), les radiations ionisantes (dont les rayons X), le radon, l'arsenic, le nickel, le chrome, la silice, le cadmium...
- Enfin, il n'existe pas en France de programme national de dépistage organisé du cancer broncho-pulmonaire.

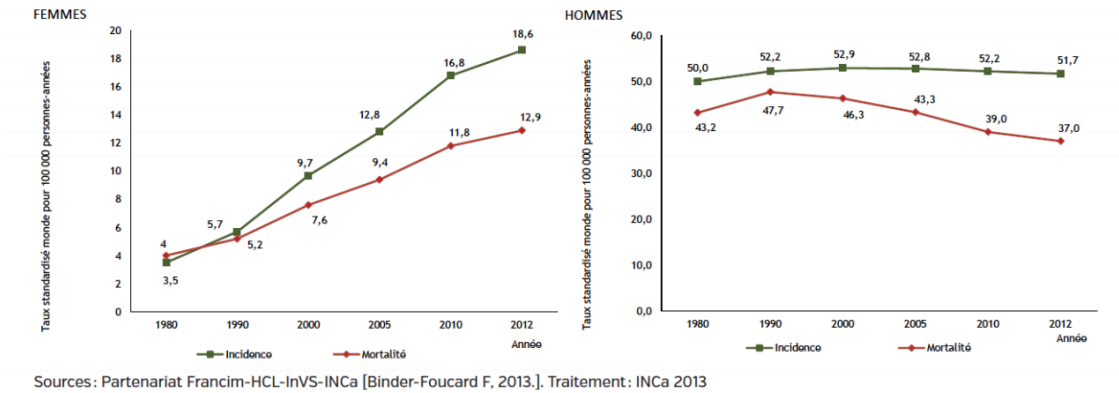


Figure 1. Données INVS de l'évolution de l'incidence et de la mortalité chez l'homme et la femme des carcinomes bronchiques

B. Classification histologique

On distingue 2 grands types histologiques :

- Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent 80% des cas, eux-mêmes séparés en 3 sous-types histologiques :
 - Adénocarcinomes : environ 45% des cas (en augmentation)
 - Carcinomes épidermoïdes : environ 30-35% des cas
 - Carcinomes indifférenciés : environ 5 à 10% des cas (sans différenciation malpighienne ou glandulaire nette)
- Les carcinomes bronchiques neuro-endocrines « à petites cellules » (CBPC) qui représentent environ 15% des cas. Ce sous-type histologique n'est pas concerné par notre étude.

1. Adénocarcinomes

Ils sont localisés préférentiellement en périphérie du poumon et tendent à reproduire la structure d'un épithélium glandulaire. En immunohistochimie, ces cancers sont classiquement positifs pour un marquage par le Thyroid Transcription Factor-1 (TTF1). Ils sont associés à une mutation de l'EGFR dans 10% des cas, à un réarrangement d'ALK dans 5% des cas et à un réarrangement de ROS1 dans 1% des cas.

2. Carcinomes épidermoïdes ou malpighiens

Ils présentent une localisation proximale préférentielle (bronches lobaires ou segmentaires). Ce sont des tumeurs végétantes obstruant la lumière bronchique et qui tendent à reproduire la structure d'un épithélium malpighien. En immunohistochimie, ces cancers sont classiquement positifs pour un marquage par la p40.

3. Carcinomes bronchiques neuro-endocrines à petites cellules (CBPC)

Ces tumeurs dérivent des cellules neuroendocrines qui sont dispersées à l'état normal dans tout l'épithélium bronchique.

Leur distinction des autres types histologiques est essentielle pour le choix du traitement car les CBPC ne relèvent pas d'un traitement chirurgical. Ce sont des tumeurs généralement volumineuses préférentiellement localisées aux voies aériennes proximales et au médiastin. Ils ne feront pas l'objet de notre étude du fait de leur spécificité tant sur le plan pronostique que sur l'indication thérapeutique.

C. Traitements des carcinomes bronchiques non à petites cellules

1. Prise en charge selon le stade de la maladie (d'après les recommandations de l'ESMO 2016) ¹

*** CPNPC de stade précoce (stade I-II) :**

- La chirurgie constitue le traitement le plus utilisé en cas de CPNPC de stade précoce. L'exérèse anatomique est le plus souvent une lobectomie, associée à un curage ganglionnaire péri-bronchique et médiastinal. L'étendue de la résection vise à obtenir une résection carcinologique (exérèse sans effraction tumorale et en marges saines) confirmée par analyse histologique (R0).
- La chimiothérapie peut être administrée après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante) chez les patients qui souffrent d'un CPNPC de stade II.
- La radiothérapie (radiothérapie stéréotaxique d'ablation ou radiothérapie conventionnelle) constitue une solution alternative à la chirurgie chez les patients qui ne sont pas éligibles ou qui ne désirent pas se soumettre à la chirurgie.
- La radiothérapie adjuvante peut être administrée en cas d'exérèse tumorale incomplète.

• CBNPC localement avancé (stade III) :

Le traitement implique différents types de thérapie (thérapie multimodale)

S'il est possible de retirer la tumeur, les solutions de traitement incluent :

- ~ Le traitement d'induction, qui consiste en une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie, suivie d'une chirurgie.
- ~ La chirurgie, suivie d'une chimiothérapie adjuvante et/ou radiothérapie.
- ~ La chimio-radiothérapie. Le type de traitement et parfois la séquence des traitements proposés aux patients atteints d'un CPNPC résécable de stade III sont dépendants de l'étendue et de la complexité de la chirurgie nécessaire pour retirer la tumeur.

- En cas de CPNPC non résécable de stade III, la chimio-radiothérapie constitue le meilleur traitement. Dans ce cadre, la radiothérapie thoracique est réalisée sur une période de 5 à 7 semaines et la chimiothérapie sera habituellement composée d'une bithérapie contenant un sel de platine. En alternative, la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent être réalisées séquentiellement (c'est-à-dire l'une après l'autre) chez les patients qui ne seraient pas en mesure de tolérer un traitement simultané.

L'utilisation dans ce contexte du DURVALUMAB, une immunothérapie anti PD-L1, en adjuvant de la chimio-radiothérapie, a montré récemment sa supériorité par rapport au placebo sur la survie sans progression et la survie globale ².

• **CBNPC Métastatique (stade IV)**

Le CPNPC métastatique est habituellement considéré comme non accessible à un traitement curatif rendant de fait le pronostic très fortement défavorable.

La radiothérapie et la chirurgie s'inscrivent désormais dans un cadre palliatif et peuvent aider à maîtriser les symptômes qui apparaissent suite à la propagation de la maladie à certains organes ; le cerveau et les os dans la majorité des cas.

Le traitement anticancéreux systémique est le traitement principal du CPNPC de stade IV. Il vise à améliorer la qualité de vie et à prolonger la survie du patient. Ils sont l'objet de notre étude.

2. Chimiothérapies de 1^{ère} ligne

La chimiothérapie intraveineuse de première ligne se base sur une combinaison de deux médicaments (doublet de chimiothérapie). Elle représente le traitement principal chez les patients atteints de carcinome bronchique métastatique (qu'il soit à petites cellules et non à petites cellules). Le doublet de chimiothérapie comprend un composé à base de platine (CARBOPLATINE ou CISPLATINE généralement) associé à de la GEMCITABINE, de la VINOELBINE ou un TAXANE pour tout type de CBNPC.

La bithérapie à base d'un sel de platine et de PEMETREXED pour les carcinomes non à petites cellules non épidermoïdes a montré une meilleure efficacité par rapport aux autres doublets de chimiothérapie ³. Elle est devenue un standard désormais

pour les CBNPC non épidermoïdes. De plus, après 4 à 6 cycles de ce doublet de chimiothérapie, un traitement de maintenance à base de PEMETREXED peut être administré chez les patients présentant un bon état de santé général afin de prolonger l'effet de la chimiothérapie de première ligne sur le contrôle tumoral⁴.

3. Chimiothérapies de 2^{ème} ligne et plus

Jusqu'à l'avènement des immunothérapies, le DOCETAXEL restait un standard thérapeutique. L'étude de Shepherd et al montre une supériorité du DOCETAXEL contre placebo en traitement de deuxième ligne des CBNPC⁵.

L'utilisation des chimiothérapies telles que la GEMCITABINE, le PACLITAXEL ou encore le NAVELBINE peut être proposés à partir de la deuxième ligne.

4. Etat général faible et personnes âgées

Chez les patients dont l'état général est médiocre ou l'âge particulièrement avancé, il existe plusieurs solutions telles que le doublet CARBOPLATINE PACLITAXEL hebdomadaire comme démontré par l'équipe d'Elisabeth Quoix⁶.

Une autre solution de traitement consiste à administrer un seul agent de chimiothérapie – GEMCITABINE, VINOURELBINE ou DOCETAXEL.

5. Agents anti-angiogéniques

Le BEVACIZUMAB est un agent anti-VEGF A (Vascular Endothelial Growth Factor A). Il a montré une amélioration sur la survie globale en association avec les doublets platine-taxol⁷ et améliore la réponse et la survie sans progression (SSP) en association avec le CARBOPLATINE et le PEMETREXED (Hazard ratio(HR) 0.83, SSP médiane 6,0 contre 5,6 mois; p= 0,012)⁸.

Une méta-analyse montre une amélioration de la réponse objective, de la survie sans progression et de la survie globale chez tout les patients atteints de CBNPC auquel est ajouté du BEVACIZUMAB à une première ligne⁹. Enfin, le traitement par BEVACIZUMAB tend à retarder l'apparition de métastases cérébrales chez les patients ayant un sous-type histologique adénocarcinomeux¹⁰.

L'essai ULTIMATE¹¹ s'est intéressé à la combinaison à partir de la deuxième ligne du BEVACIZUMAB et du PACLITAXEL en comparaison de la chimiothérapie par DOCETAXEL. Ils ont observé un gain de médiane de la survie sans progression mais pas de différence sur la survie globale.

Un anticorps monoclonal de type IgG1 spécifique du récepteur de VEGF-2, le RAMUCIRUMAB a été combiné au DOCETAXEL contre DOCETAXEL seul dans l'essai de phase III REVEAL¹². Cet essai concernait tous les sous-types histologiques des CBNPC. L'association permettait une meilleure réponse objective (22,9% contre 13,6% HR= 1,89 p<0,0001), de prolonger la survie sans progression médiane (4,5 contre 3,0 mois HR=0,76 p<0,001) et d'observer un léger gain sur la survie globale médiane (10,5 contre 9,1 mois ; HR=0,86, p=0,023).

Plusieurs analyses de sous-groupe de REVEAL suggèrent que les patients réfractaires à la première ligne ou présentant une maladie agressive semblent particulièrement bénéficier de l'association.

De façon intéressante, ils ont expérimenté 3 définitions pour évaluer ces maladies réfractaires ou agressives :

- Les patients avec un temps de moins de 9 mois entre le début de la 1^{ère} ligne et le début de la 2^{ème} ligne. Ce groupe était prédéfini avant le début de l'étude REVEL.
- Les patients présentant une progression comme meilleure réponse au traitement de 1^{ère} ligne. Il s'agissait d'une analyse de sous-groupe réalisée à posteriori.
- Les patients dont la maladie était progressive à 9, 12 ou 18 semaines après le début de la 1^{ère} ligne. De même que précédemment, cette analyse était réalisée à posteriori.

Si on venait à considérer la première définition (inférieur à 9 mois) : les survies globales et sans progressions étaient améliorées dans le groupe RAMUCIRUMAB avec notamment une particulière efficacité dans le sous-groupe non épidermoïde sur la survie globale (9,7mois contre 6,9 mois (HR 0,70 IC95% 0,58–0,85)).

Pour la deuxième définition (évaluant le sous-groupe de patients avec une progression comme meilleure réponse au traitement précédent). Ils ont mis en évidence une amélioration de la survie sans progression pour le groupe anti-angiogéniques (4,0 contre 2,5 mois ; HR 0,71, CI95% 0,57–0,88 ; p=0,0021), du taux de réponse objective (22,5% contre 12,6% ; p=0,014) et du taux de contrôle de la maladie (52,2% contre 42,3% ; p=0,049). L'analyse de la survie globale n'était pas

significative mais montrait une tendance à l'amélioration pour le bras RAMUCIRUMAB (8,3 contre 6,3 mois ; HR 0,86 ; 95% CI 0,68–1,08).

Pour la troisième définition, de façon similaire au 2 définitions précédentes, l'association avec le RAMUCIRUMAB profitait plus que le DOCETAXEL seul au patient avec une survie globale médiane respectivement pour une progression à 9, 12 et 18 semaines de 8,3, 9,1, et 8,5 mois pour l'association contre 4,8, 5,8, et 6,0 mois pour la chimiothérapie seule. Nous notons également une amélioration de la SSP médiane avec 3,0 contre 1,5 mois (HR 0,69, CI95% 0,48–0,98), 3,6 contre 1,6 mois (HR 0,73, IC 95% 0,55–0,97), and 3,2 versus 1,6 mois (HR 0,72, CI95% 0,58–0,89)

Le NINTEDANIB est un inhibiteur de tyrosine kinase multi-récepteurs bloquant le VEGF-R (Vascular Endothelial Growth Factor Receptors), le PDGF (Platelet-derived Growth Factor Receptors) et le FGF-R (Fibroblast Growth Factor Receptors). Le NINTEDANIB avait été évalué dans l'essai LUME 1 en association avec le DOCETAXEL en 2^{ème} ligne, notamment chez les patients réfractaires à la 1^{ère} ligne (qui avait donc pour meilleure réponse une progression de la maladie en première ligne) et les patients présentant une progression dans les 9 mois suivants le début de la première ligne¹³⁻¹⁴.

L'association dans le sous-groupe des réfractaires faisait mieux que le DOCETAXEL seul en termes de survie sans progression et de survie globale avec une survie moyenne médiane de 9,8 mois contre 6,3 mois (HR 0,62 [CI95% 0,41–0,94], p=0,0246) et une survie sans progression médiane de 4,2 mois (CI95% 2,8–4,5) contre 1,6 mois (CI95% 1,4–2,8 p=0,014) (figure 2).

L'association dans le sous-groupe avec une progression dans les 9 mois présentait d'excellents résultats surtout chez les patients avec un adénocarcinome.

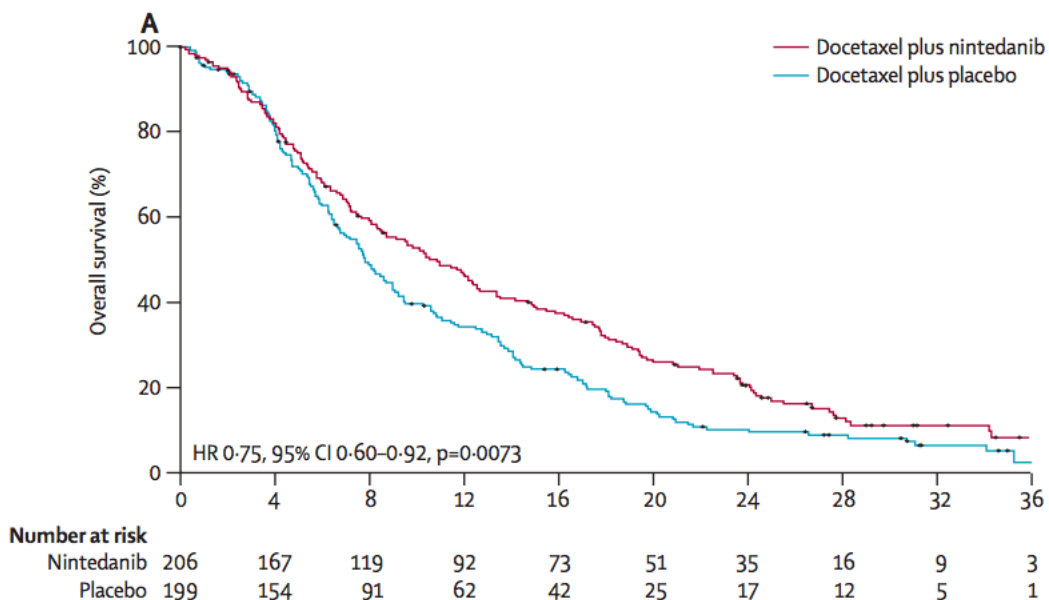


Figure 2. Courbe de survie sans progression comparant le DOCETAXEL seul à la combinaison du DOCETAXEL et du NINTEDANIB chez les patients porteurs d'un adénocarcinome prétraité et diagnostiqué dans les 9 derniers mois

6. Thérapies ciblées

- Mutations EGFR :

Ils bénéficient d'un traitement dès la 1^{ère} ligne par inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) sous réserve d'une mutation EGFR sensible (à l'exclusion de la mutation EGFR exon 20)

Les traitements dits de première génération sont : l'ERLOTINIB, le GEFITINIB ou l'AFATINIB. L'OSIMERTINIB (troisième génération) était jusqu'à récemment recommandé chez les patients présentant une mutation de résistance T790M.

L'essai FLAURA¹⁵ montre la supériorité du traitement par OSIMERTINIB en traitement de 1^{ère} ligne comparé au TKI de 1^{ère} ligne. Ce traitement possède l'AMM et aura prochainement le remboursement.

- Réarrangement ALK

Le CRIZOTINIB est la première molécule ayant montré son efficacité dans le traitement de 1^{ère} ligne. Le CERITINIB, le LORLATINIB puis l'ALECTINIB ont montré leurs efficacités en 2^{ème} ligne. L'essai ALEX¹⁶ montre une efficacité supérieure et une moindre toxicité en 1^{ère} ligne de l'ALECTINIB qui a obtenu une AMM en première ligne

- Réarrangement ROS 1

Le CRIZOTINIB possède l'AMM en 1^{ère} ligne chez les patients réarrangé ROS1.

- Mutation BRAF

Les mutations BRAF sont majoritairement connues pour leurs implications dans le mélanome métastatique. Dans cette dernière pathologie, il est désormais établi l'utilisation d'inhibiteurs de BRAF que sont le VEMURAFENIB ou le DABRAFENIB associés à des inhibiteurs de MEK, le COBIMETINIB ou le TRAMETINIB.

Dans les CBNPC, l'association des 2 traitements montre une amélioration de la survie globale et sans progression ainsi que du taux de réponse. Elle possède l'AMM mais néanmoins pas le remboursement en France à ce jour¹⁷.

- Mutation HER 2

Il est constaté que les mutations HER-2 présentent de bons taux de réponses aux chimiothérapies conventionnelles (50% en 1^{ère} ligne, 10% en 2^{ème} ligne), ainsi qu'aux thérapies ciblées anti-HER2 (trastuzumab, neratinib, afatinib environ 50%). Toutefois, ces thérapies ciblées anti-HER2 n'ont pas l'AMM dans cette indication¹⁸.

- Mutation MET

La mutation MET est généralement localisée au niveau de l'exon 14 dans les CBNPC. Le Crizotinib, inhibiteur de tyrosine kinase, aurait une bonne efficacité chez certains patients. Il n'a néanmoins pour l'instant pas l'AMM.

- Réarrangement RET

L'activité des inhibiteurs multi-kinases chez les patients atteints de CPNPC réarrangés RET est nettement inférieure aux réponses et aux résultats de survie observés avec les autres TKI sélectifs des mutations EGFR, ALK, ROS (Taux de réponse objective : 16% à 47%, SSP médiane : 2,3 à 7,3 mois). Le Vandetanib, le Cabozantinib et le Lenvatinib ont fait l'objet d'études de phase II avec des résultats décevants et surtout des toxicités très importantes ¹⁹. Des molécules plus ciblées telles que LOXO-292 et BLU-667 paraissent très prometteuses.

7. Les immunothérapies

La réponse immunitaire anti-néoplasique classique se présente comme tel : les antigènes libérés dans le microenvironnement tumoral sont présentés par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes au sein des organes lymphoïdes. Dans un second temps, les lymphocytes activés migrent par la circulation sanguine vers le tissu tumoral qu'ils infiltreront. Lorsque le lymphocyte reconnaît la cellule tumorale, il l'a détruit. Cette étape correspond à la réponse effectrice du système immunitaire. A chacune de ces étapes, le lymphocyte est soumis à des signaux activateurs ou inhibiteurs.

Le stroma tumoral permet la reconnaissance d'un antigène tumoral par les cellules du système immunitaire afin d'engager la réponse. Il existe trois signaux permettant cette réponse :

* Le premier correspond à la reconnaissance du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) par le T cell receptor (TCR) des lymphocytes.

* Le deuxième signal fait intervenir des co-sigaux activateurs ou inhibiteurs modulant la réponse cellulaire. Parmi ces signaux inhibiteurs on retrouve :

- La voie CD80/CTLA-4, qui intervient dans l'initiation de la réponse immunitaire et engendre l'activation lymphocytaire.

- La voie Programmed Death 1 (PD-1) - Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). Cette dernière intervient dans la réponse effectrice du système immunitaire entre le lymphocyte et la cellule tumorale. Le PD-1 est présent à la surface des lymphocytes T, des lymphocytes B et des macrophages. Son activation a un rôle de régulation négative de la réponse immunitaire. Les ligands de PD-1, PD-L1 et PD-L2, lorsqu'ils sont exprimés par les cellules tumorales, exercent donc un effet inhibiteur sur les lymphocytes T.

* Le troisième signal correspond à la modulation de la réponse immunitaire par les voies des cytokines.

L'échappement tumoral à la réponse immune implique plusieurs mécanismes intervenant dans le cadre des différentes voies de signalisations décrites précédemment. Cet échappement tumoral au système immunitaire est tout l'enjeu du développement récent des inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ou immunothérapie) (figure 3).

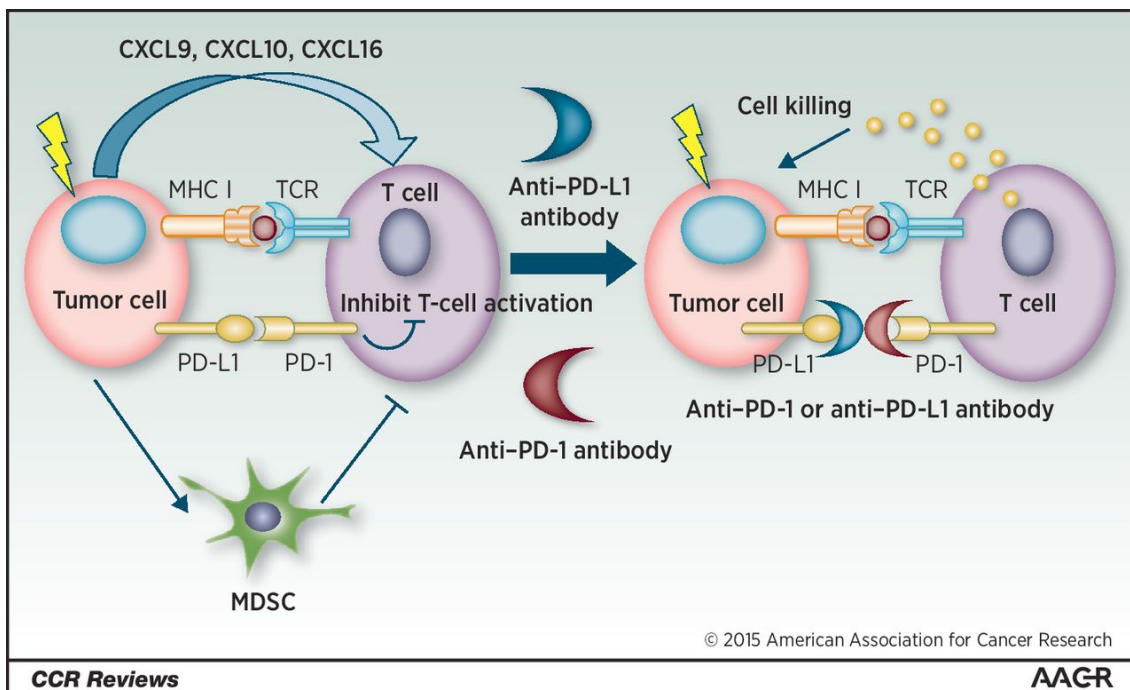


Figure 3. Interaction PD1- PD1 Ligand dans la réponse immunitaire anti-tumorale et mécanismes d'intervention des immunothérapies anti-néoplasiques (d'après l'American Association for Cancer Research)

Les immunothérapies anti-néoplasiques permettant d'intervenir sur la réponse immunitaires anti tumorale ont été utilisées pour la première fois dans le mélanome métastatique avec l'IPILIMUMAB ²⁰, un anti-CTLA4 puis avec le NIVOLUMAB ²¹, le LAMBROLIZUMAB ²² et le PEMBROLIZUMAB ²³ des anti-PD1. Les CBNPC ont pu rapidement bénéficier de cette innovation thérapeutique avec l'arrivée du NIVOLUMAB, du PEMBROLIZUMAB puis de l'ATEZOLIZUMAB et du DURVALUMAB, des anti-PD-L1 pour ces deux dernières.

a. NIVOLUMAB

Pharmacologie :

Le Nivolumab est une immunothérapie anti-PD1 de type monoclonal de classe IgG4.

Les essais cliniques :

Checkmate 017 ²⁴ compare l'efficacité du Nivolumab 3mg/kg au DOCETAXEL chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde bronchique localement évolué ou métastatique pré-traités par une chimiothérapie à base de sels de platines. L'objectif principal de l'étude était atteint avec une médiane de survie globale à 1 an de 42% dans le bras NIVOLUMAB contre 24% dans celui DOCETAXEL. Le NIVOLUMAB présentait de plus un meilleur taux de réponse (20% contre 9%) et une toxicité de grade III-IV moins importante (7% contre 55%).

Les investigateurs ont noté en outre que le taux de patients présentant une progression comme meilleure réponse au traitement précédent était de 30 % dans le bras DOCETAXEL et de 33% dans le bras NIVOLUMAB. Cette population n'a pas fait l'objet d'analyse comparée de sous-groupe évaluant le bénéfice d'un traitement par rapport à l'autre (table 1).

Table 1. Caractéristique de la population de CHECKMATE 017 notamment sur la meilleure réponse au traitement précédent

Characteristic	Nivolumab (N=135)	Docetaxel (N=137)	Total (N=272)
Best response to most recent prior systemic regimen, according to the investigator — no. (%)			
Complete or partial response	48 (36)	43 (31)	91 (33)
Stable disease	33 (24)	47 (34)	80 (29)
Progressive disease	44 (33)	41 (30)	85 (31)
Unknown or not reported	10 (7)	6 (4)	16 (6)
Time from completion of most recent prior systemic regimen — no. (%)			
<3 mo	64 (47)	59 (43)	123 (45)
3–6 mo	35 (26)	40 (29)	75 (28)
>6 mo	35 (26)	37 (27)	72 (27)
Unknown	1 (1)	1 (1)	2 (1)

Checkmate 057 ²⁵ compare l'efficacité du NIVOLUMAB à celle du traitement de référence le DOCETAXEL chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde prétraités par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platines. Dans cette analyse de phase III, il est constaté un gain en médiane de survie globale à 1 an avec 51% de survivants pour le Nivolumab contre 39% pour le groupe DOCETAXEL. Le taux de réponse objective est, quant à lui, à 19% pour le groupe Nivolumab contre 12% pour le DOCETAXEL. Néanmoins la survie sans progression n'est pas améliorée avec l'immunothérapie dans CHECKMATE 057 (table 2).

Il est pointé un croisement, dans les premiers mois des courbes de survies sans progression, en défaveur initiale du NIVOLUMAB. Cette dernière donnée a poussé les soignants à s'interroger sur l'existence de phénomènes d'hyperprogressions survenant sous immunothérapies.

Le statut PD-L 1 ressort dans cette étude avec un sous-groupe PD-L1 négatif ayant des résultats comparables au DOCETAXEL et à l'inverse un autre sous-groupe PD-L1 positif avec d'excellentes réponses.

De façon similaire à l'étude Checkmate 017, 39% des patients n'ont pas répondu au traitement précédent l'immunothérapie. Il n'y a pas eu d'analyse de sous-groupe sur la survie globale et la survie sans progression.

Les auteurs retrouvent, toujours dans cette étude, que 14% des patients présentaient une mutation ALK ou EGFR. L'analyse univariée réalisée sur le sous-groupe de patients porteurs d'une mutation EGFR retrouvait que ces patients avaient tendance à davantage bénéficier de la chimiothérapie que de

l'immunothérapie en termes de survie sans progression (HR 1,46 (IC95% 0,90-2,37))

Les données de cette étude à 2 ans montraient une durée médiane de réponse significativement supérieure (17,2 vs 5,6 mois) pour l'immunothérapie ²⁶.

D'autre part, le Nivolumab n'a pas réussi à montrer son efficacité en comparaison d'un doublet de chimiothérapie standard en 1ère ligne des CBNPC PD-L1 positif ($\geq 1\%$) ²⁴.

Enfin, il a récemment été mis en évidence que l'utilisation du Nivolumab en néoadjuvant dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés permettait d'obtenir une réponse chez 45% de la population sans retard de prise en charge chirurgicale ²⁸.

La Toxicité

Le profil de toxicité du Nivolumab de grade 3/4 reste acceptable avec 14% de toxicité globale dans les 2 études en 2^{ème} ligne. Les toxicités sont majoritairement digestives, endocriniennes, dermatologiques et pulmonaires (environ 3%) avec notamment des pneumopathies interstitielles. ²⁹

Table 2. Caractéristiques de la population de l'étude Checkmate 057 avec le pourcentage de patients présentant une progression de la maladie comme meilleure réponse au traitement précédent

Characteristic	Nivolumab (N = 292)	Docetaxel (N = 290)	Total (N = 582)
Age — yr			
Median	61	64	62
Range	37–84	21–85	21–85
Age ≥75 yr — no. (%)	20 (7)	23 (8)	43 (7)
Male sex — no. (%)	151 (52)	168 (58)	319 (55)
Race — no. (%)†			
White	267 (91)	266 (92)	533 (92)
Asian	9 (3)	8 (3)	17 (3)
Black	7 (2)	9 (3)	16 (3)
Other	9 (3)	7 (2)	16 (3)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	84 (29)	95 (33)	179 (31)
1	208 (71)	194 (67)	402 (69)
Not reported	0	1 (<1)	1 (<1)
Disease stage — no. (%)			
IIIB	20 (7)	24 (8)	44 (8)
IV	272 (93)	266 (92)	538 (92)
Smoking status — no. (%)			
Current or former smoker	231 (79)	227 (78)	458 (79)
Never smoked	58 (20)	60 (21)	118 (20)
Unknown	3 (1)	3 (1)	6 (1)
Positive <i>EGFR</i> mutation status — no. (%)§	44 (15)	38 (13)	82 (14)
Positive <i>ALK</i> translocation status — no. (%)§	13 (4)	8 (3)	21 (4)
Positive <i>KRAS</i> mutation status — no. (%)§	28 (10)	34 (12)	62 (11)
Prior maintenance therapy — no. (%)	122 (42)	111 (38)	233 (40)
No. of prior systemic regimens — no. (%)¶			
1	256 (88)	259 (89)	515 (88)
2	35 (12)	31 (11)	66 (11)
Other	1 (<1)	0	1 (<1)
Type of prior systemic therapy — no. (%)			
Platinum-based therapy	292 (100)	290 (100)	582 (100)
<i>ALK</i> inhibitor	1 (<1)	2 (1)	3 (1)
<i>EGFR</i> tyrosine kinase inhibitor	29 (10)	24 (8)	53 (9)
Best response to most recent prior systemic regimen according to the investigator — no. (%)			
Complete or partial response	73 (25)	68 (23)	141 (24)
Stable disease	103 (35)	96 (33)	199 (34)
Progressive disease	111 (38)	116 (40)	227 (39)
Unknown or not reported	5 (2)	10 (3)	15 (3)

Les AMM :

Le NIVOLUMAB est la première immunothérapie à avoir reçu l'AMM dans les carcinomes épidermoïdes en 2^{ème} ligne, puis ensuite dans le reste des carcinomes non à petites cellules.

De part ailleurs, il a l'AMM ou a fait l'objet de résultats encourageants dans d'autres localisations dont le mélanome, le carcinome urothélial, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le lymphome de Hodgkin et carcinome à cellules claires rénales.

b. PEMBROLIZUMAB

Le PEMBROLIZUMAB est un anticorps monoclonal anti-PD1 de classe IgG4 comme le NIVOLUMAB.

Les essais :

KEYNOTE-010 ³⁰ est un essai de phase II/III incluant des patients avec un CBNPC prétraités présentant une expression PD-L1 positive ($\geq 1\%$). Dans cet essai, la survie globale médiane était significativement plus longue (8,5 mois pour le DOCETAXEL contre 10,4 mois pour le PEMBROLIZUMAB 2mg/m² ($p=0,0008$) et 12,7 mois pour le PEMBROLIZUMAB 10mg /m² ($p<0,0001$)). Dans le sous-groupe présentant une expression PD-L1 supérieure à 50%, la survie était fortement améliorée pour le PEMBROLIZUMAB 2mg/kg (14,9 mois ; $p=0,0002$) et avec le PEMBROLIZUMAB 10 mg/kg (17,3 mois $p<0,0001$) contre le DOCETAXEL.

Dans KEYNOTE 024 ³¹, le PEMBROLIZUMAB a montré son efficacité en 1^{ère} ligne dans les CBNPC exprimant le PD-L1 à plus de 50 %. La SSP était significativement allongée puisqu'elle était de 10,3 mois dans le groupe immunothérapie contre 6,0 mois dans le groupe chimiothérapie. La survie globale à 6 mois était respectivement de 80,2 % contre 72,4%.

Plus récemment, l'étude KEYNOTE 189 ³² vient de montrer chez les patients atteint d'un CBNPC non muté EGFR ou ALK que l'association Pembrolizumab avec une bi-chimiothérapie à base de sels de platine permettait d'améliorer la survie globale à un an, quelque soit le statut PD-L1, avec 69,2% de survivants dans le groupe avec Pembrolizumab et 49,4% dans le groupe chimiothérapie seule (HR 0,49 ; CI 95% [0,38 : 0,64] $p<0,001$). La médiane de survie sans progression était de 8,8 mois dans le groupe avec PEMBROLIZUMAB et de 4,9 mois dans le groupe sans immunothérapie (HR 0,52; CI95% [0,43 : 0,64]; $p<0,001$).

Suite à cette étude, il a été proposé un schéma thérapeutique par la Society for Immunotherapy of Cancer ³³ avec une place prépondérante du Pembrolizumab en 1^{ère} ligne des CBNPC non mutés, soit en monothérapie, soit en combinaison avec une chimiothérapie (figure 4).

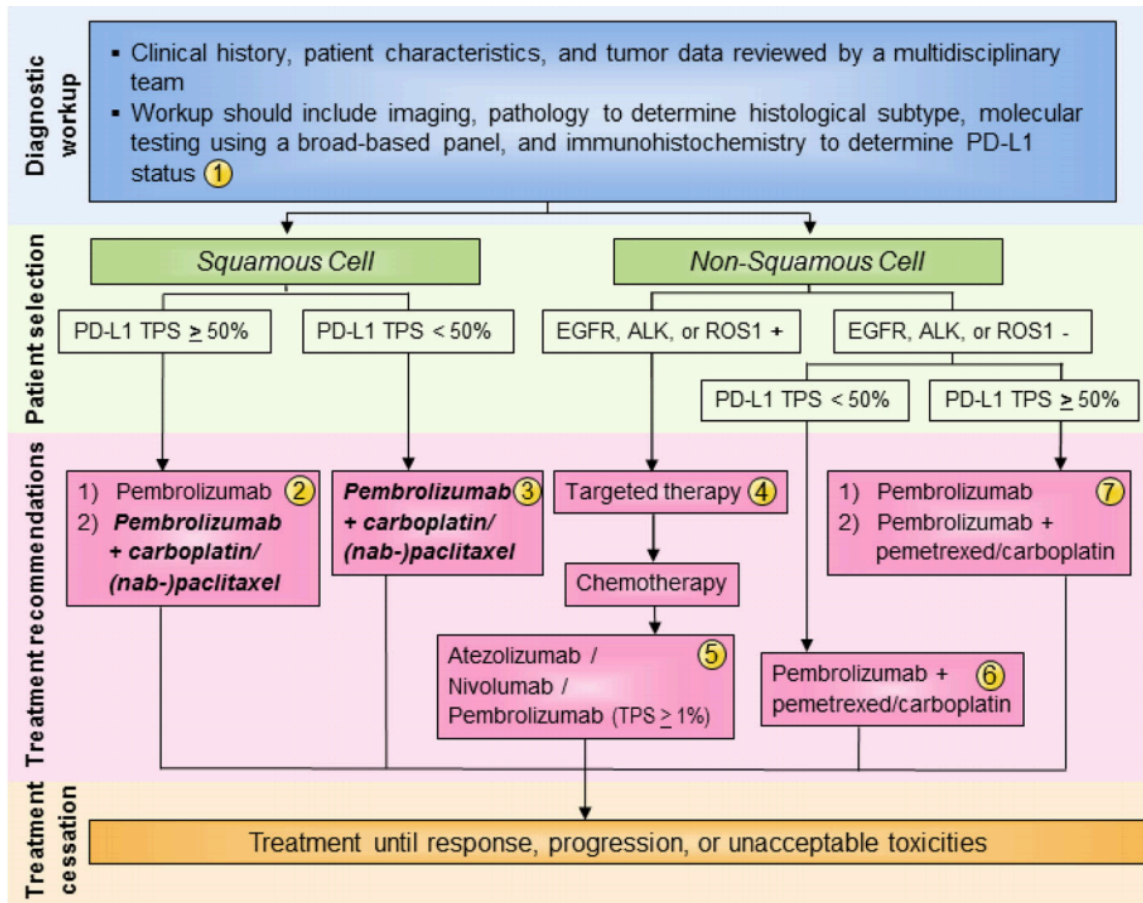


Figure 4. Proposition de traitement de première ligne selon le statut mutationnel et le statut PD-L1 (d'après Society for Immunotherapy of Cancer)

Les Toxicités du Pembrolizumab :

Il a le même profil de toxicités que le NIVOLUMAB avec environ 14% de toxicités de grade ≥ 3 .

Les AMM du Pembrolizumab :

Il a l'AMM en 1^{ère} ligne pour les CBNPC présentant une expression de PD-L1 supérieure à 50% et en 2^{ème} ligne pour les patients présentant un score PD-L1 supérieur à 1%.

Il a par ailleurs l'AMM dans le mélanome métastatique à partir de la 2^{ème} ligne, dans le lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches ainsi que pour les carcinomes urothéliaux inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.

c. ATEZOLIZUMAB

L'ATEZOLIZUMAB est un IgG1 monoclonal à Fc (fragment constant) modifié. C'est un anti PD-L1 bloquant l'interaction PDL1-PD1 et l'interaction PDL1-B7.1.

Les essais :

Dans l'étude POPLAR ³⁴ qui a inclus 287 patients progressant après doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, la survie globale était notamment prolongée à 12,6 mois contre 9,7 mois (p=0,04) pour le DOCETAXEL en 2^{ème} ligne.

Dans l'étude OAK ³⁵, l'ATEZOLIZUMAB réalisé toutes les 3 semaines a montré une amélioration significative de la survie globale (13,8 mois contre 9,6 mois (p=0,0003)) (figure 5). L'effet de l'immunothérapie est logiquement amélioré par une expression élevée de PD-L1.

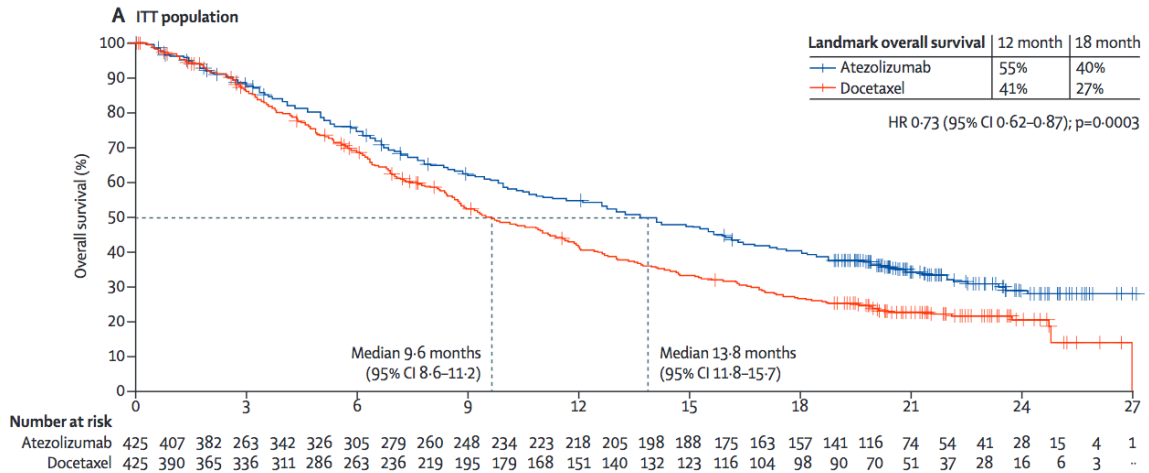


Figure 5. Courbe de survie globale dans l'essai OAK

Plus récemment, l'essai IMPOWER 150 ³⁶ a permis de montrer que l'association ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB-CARBOPLATINE-TAXOL est meilleure que la même association sans ATEZOLIZUMAB en termes notamment de SSP (8,3 mois contre 6,8 mois ; HR 0,62 p<0,001))

Toxicité :

Le profil de toxicité était comparable aux deux autres immunothérapies précédemment citées et est aux alentours de 15% dans l'essai OAK.

Les AMM :

Il a l'AMM en 2^{ème} ligne des CBNPC quel que soit le statut PD-L1. Il a aussi l'AMM pour le carcinome urothélial en 2^{ème} ligne ou en 1^{ère} ligne pour les tumeurs inéligibles au CISPLATINE présentant une expression de PD-L1 de plus de 5%.

D. Marqueurs pronostiques des CBNPC

Le pronostic du cancer bronchique a toujours été intimement lié à des critères physiques tels que l'âge, l'état général et nutritionnel, mais aussi l'histologie, le stade de la maladie et surtout l'accessibilité à un traitement curateur.

Le pronostic des formes avancées et métastatiques reste très sombre et l'apport des thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge des patients présentant des mutations EGFR et ALK. Le reste des patients présentait, après progression en 1^{ère} ligne, de faibles réponses thérapeutiques aux alentours de 8% sous chimiothérapie de 2^{ème} ligne comme le montre les bras témoins des essais KEYNOTE et CHECKMATE ^{25,37}.

1. Réponses aux chimiothérapies et multi drug resistance

Depuis la mise en place des doublets de chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement de référence de la 1^{ère} ligne, nous avons constaté une forte proportion de patients réfractaires ou faibles répondeurs.

Une étude publiée en 2013 s'est intéressée aux profils clinico-histologiques de ces patients ³⁸. Ils ont mis en évidence que les carcinomes sarcomatoïdes présentent un plus grand risque de progression sous chimiothérapies de premières lignes. Cependant, ils ne retrouvent pas de facteurs cliniques (sexe, âge etc.) ni de retentissement d'une mutation, notamment KRAS sur le profil de réponse.

Le profil de réponse aux sels de platines des patients avec une mutation KRAS reste débattu avec quelques études montrant un moins bon pronostic chez les patients qui en sont porteurs ³⁹.

Différents marqueurs génétiques ont été mis en évidence dans la résistance aux platines : Les polymorphisme des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (ERCC1 et ERCC2, BRCA1 ou MDM2) ont montré leur impact négatif ou positif (selon le polymorphisme) sur la survie globale et la survie sans progression des patients atteints de CBNPC sous chimiothérapie à base de sels de platine ⁴⁰.

De manière analogue, il a été mis en évidence que l'expression et la maturation de certaines pompes trans-membranaires (P-glycoprotein) permettant le rejet des

agents anti-néoplasique dans le secteur extracellulaire et donc évitant leur accumulation intra-cellulaire était directement corrélé à la réponse aux chimiothérapies ⁴¹.

2. Statut PD-L1

L'immunothérapie bouleverse le pronostic des patients répondeurs avec l'apparition d'une population de longs répondeurs ⁴². Néanmoins, le succès d'une immunothérapie dépend d'une sélection optimale des patients. Il a ainsi fallu développer des marqueurs biologiques et cliniques pour identifier la population qui pourrait le plus en bénéficier.

Malgré des résultats encourageants, une large proportion de patients ne bénéficie pas de ces thérapies et les différents marqueurs pronostiques proposés gardent une sensibilité et une spécificité insuffisante devant l'enjeu.

Dans les études précédemment citées ^{25,30,31,35,37}, nous avons constaté que l'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales ou dans le stroma environnant améliorait les indicateurs de survie sous immunothérapie. A ce titre, l'essai CHECKMATE 057 montrait qu'il n'y avait pas de différence de survie entre le DOCETAXEL et le NIVOLUMAB si PD-L1 était négatif et montrait une amélioration de la survie allant de paire avec la sélection de sous-groupe PD-L1 ascendant ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, ou $\geq 10\%$).

Une méta-analyse⁴³ regroupant 897 patients a permis de confirmer un gain en survie sans progression (HR 0,69 ; 95% CI : 0,57-0,85 ; $p < 0.01$) et en survie globale (HR 0,77 ; (95% CI : 0,67-0,89)) des patients exprimant un PD-L1 supérieur à 1%. A noter que l'hétérogénéité était minimale ($p = 0,42$, $I^2 = 1\%$) (Figure 6).

Néanmoins, l'impact de PD-L1 semble moins clair dans l'essai CHECKMATE 017 ³⁷ car son expression n'était pas prédictive de la survie globale ni de la réponse au traitement (ORR).

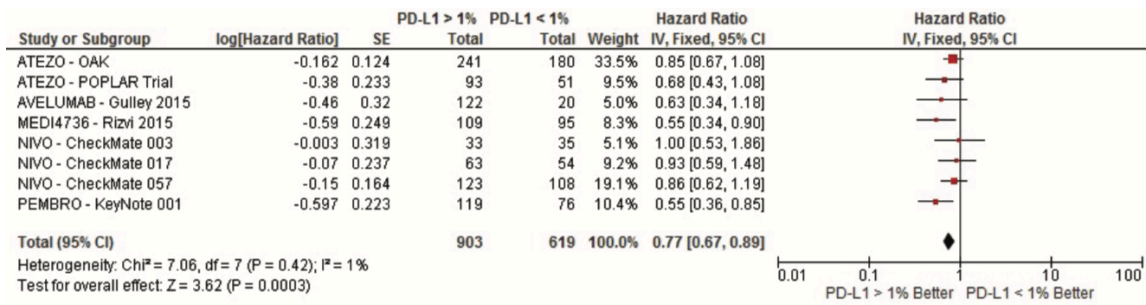


Figure 6. Méta-analyse reprenant les résultats des différentes études par rapport au score PD-L1

Dans ce contexte, il s'est posé la question du meilleur test immunohistochimique évaluant le statut PD-L1. L'essai Blueprint PD-L1⁴⁴ s'est penché sur cette question et a montré que trois tests (28-8, 22C3 et SP263) semblaient être comparables dans le marquage des cellules tumorales par rapport à un quatrième (SP142). Ils ont mis en évidence également que la variation des marquages PD-L1 était plus forte pour les cellules immunes du stroma tumoral que pour les cellules tumorales elles-mêmes⁴⁵.

Le statut PD-L1 reste donc un facteur pronostic d'une fiabilité correcte et utilisé à ce titre dans la pratique courante. Néanmoins, l'hétérogénéité tumorale, le bénéfice apporté de l'immunothérapie chez certains patients ayant un PD-L1 négatif et l'absence de garantie d'une bonne réponse thérapeutique des patients PD-L1 positifs sont autant de raisons motivant à rechercher d'autres marqueurs pronostic pour ces patients sous immunothérapies.

3. Tumor Mutational Burden (TMB)

Les données de phase I d'efficacité des immunothérapies anti-PD1/PD-L1^{46 47} montrent qu'il existe une différence de réponse entre les mélanomes métastatiques, les CBNPC et les carcinomes à cellules claires rénales comparativement aux adénocarcinomes coliques métastatiques et prostatiques⁴⁸. Les trois premiers types de cancers sont associés au plus grand nombre de mutations développées par des agressions externes (les ultra-violets et le tabac). Il a été noté que ces tumeurs répondent mieux que les autres aux immunothérapies^{22,24}. Il a donc été suggéré que

l'hétérogénéité tumorale et la charge mutationnelle induite par cette hétérogénéité pouvait être une des clés de la réponse à l'immunothérapie (figure 7).

Les données sur l'association IPILIMUMAB et NIVOLUMAB dans l'essai Checkmate 227 pour les patients porteur d'un CBNPC ⁴⁹ indiquent que chez des patients avec plus de 10 mutations par mégabase, l'association des 2 immunothérapies en 1^{ère} ligne fait mieux que la chimiothérapie. En effet, 43% des patients ne progressaient pas à un an contre 13% dans le bras chimiothérapie.

Malheureusement, les auteurs dans cette même étude pointaient que seuls 58% des tumeurs ont pu bénéficier de l'analyse du TMB au vu de la qualité et de la quantité de tissus. De plus un TMB bas ne signifie pas une progression sous immunothérapie, de même qu'un TMB haut ne signe pas une réponse constante. Enfin, le coût de l'analyse de charge mutationnelle reste très élevé rendant l'utilisation de cette dernière difficile en pratique quotidienne.

Figure 7. Comparaisons du TMB et de la réponse aux différentes immunothérapies selon le type de cancer

	mutation rate median frequency of somatic mutations per Mb	ORR				PD-L1 expression
		anti-PD1 agent		anti-PD-L1 agent		
		Nivolumab BMS-936558	Lambrolizumab MK 34-75	BMS-936559 MDX-1105 MEDI 4736	MPDL 3280 A	
Melanoma	13,2	28% (26/94)	38% (44/117)	17% (9/52)	29% (11/38)	40–100 %
NSCLC former/current smoker	10,5				26% (11/43)	
NSCLC squamous	8,17	33% (6/18)		8% (1/13)	27% (3/11)	35–95 %
NSCLC non squamous	6,43	12% (7/56)		11% (4/36)	21% (9/42)	35–95 %
Colorectal	3,2	0% (0/19)		0% (0/18)		53%
Ovarian	1,65			6% (1/17)		33–80 %
Renal Cell Carcinoma	1,53	27% (9/33)		12% (2/17)	13% (6/47)	15–24 %

4. Marqueurs de l'inflammation : LIPI (Lung Immune Pronostic Index) et DNLN (Derivated Neutrophils over Lymphocytes ratio)^{50,51}

L'inflammation comme facteur de promotion tumorale est bien connue et décrite dans l'article de Hanahan et al ⁵² (figure 8). Cet article précise les facteurs intervenant dans l'initiation, la promotion puis la dissémination de la maladie néoplasique. Ainsi, les différents facteurs mis en jeu sont notamment la promotion de l'angiogénèse, l'intervention des signaux de croissances (EGFR par exemple), la résistance à l'apoptose. A ces différents facteurs vient s'ajouter l'inflammation.

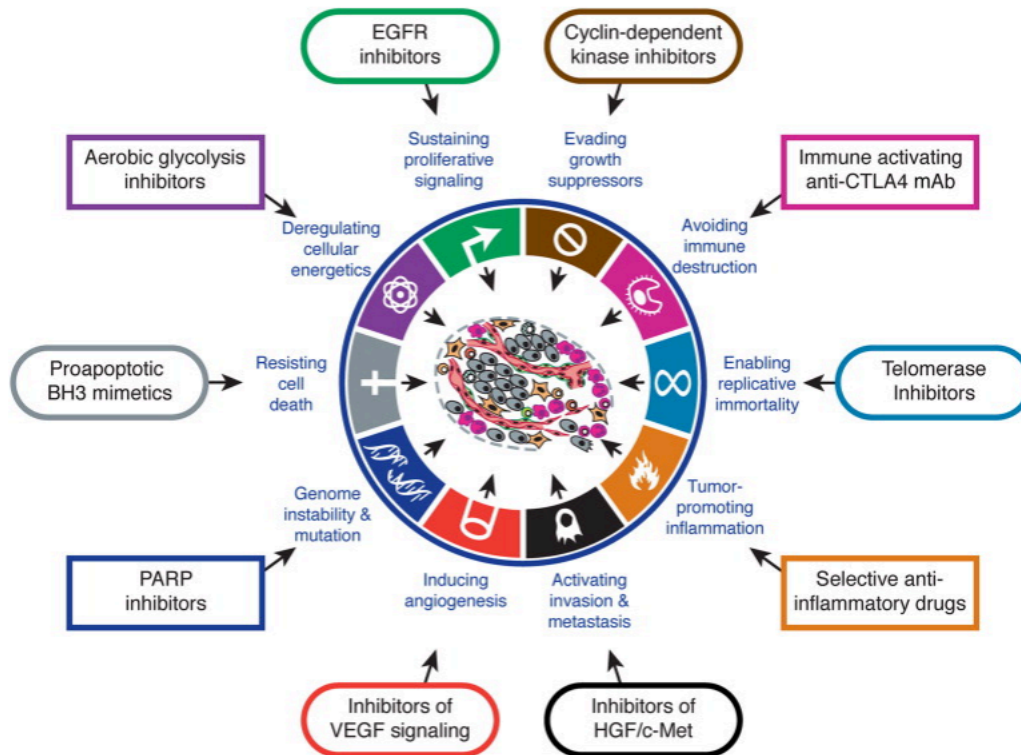


Figure 8. Facteurs entrant dans l'initiation, la promotion et la dissémination tumorale (d'après Hanahan et al)

Nous apercevons dans le schéma ci dessous que l'inflammation et l'instabilité du génome tumoral sont des éléments permettant la promotion tumorale puis la croissance et la dissémination tumorale par l'activation de signaux pro-oncogènes (figure 9).

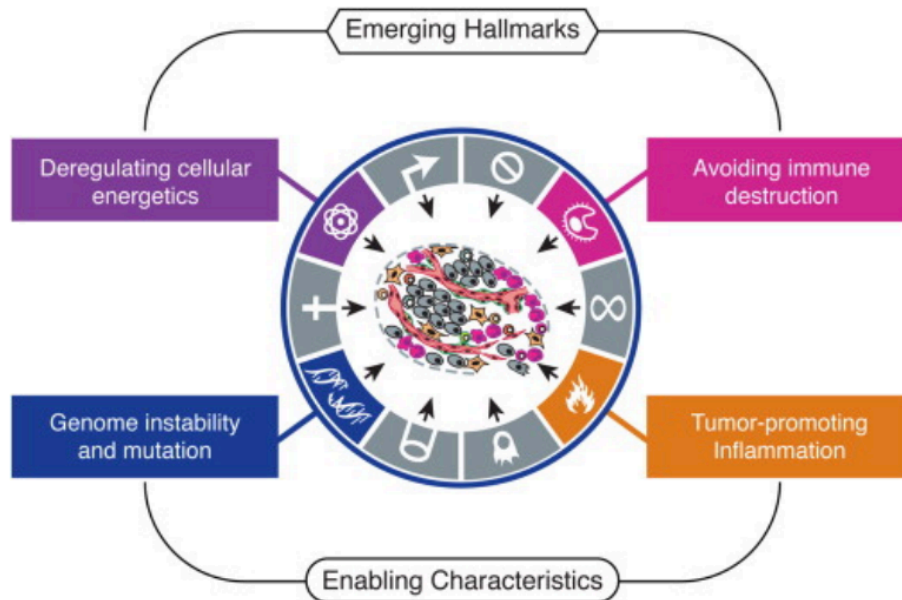


Figure 9. Initiation puis promotion de la carcinogenèse : Rôle de l'inflammation

Dans ce contexte, plusieurs études intéressants d'autres cancers comme l'œsophage ont montré que le pronostic de la maladie était en partie corrélé à des marqueurs de l'inflammation comme la CRP ⁵³.

Découlant de ces constatations, le NLR (Neutrophils to Lymphocytes ratio), calculant le ratio de la formule neutrophilique sanguine sur la formule lymphocytaire, a été testé dans les CBNPC localisés ⁵⁴. Ce score a permis de diviser la population de CBNPC selon un score haut (>2,5) significatif d'un mauvais pronostic et d'un score bas (<2,5) significatif d'un bon pronostic de la maladie.

Partant de ces résultats sur les CBNPC localisés, plusieurs études ont confirmé ces résultats sur des cancers localement avancés puis métastatiques ^{55,56,57}. Au fur et à mesure, un score plus précis a été validé : le dNLR (derivated Neutrophils over Lymphocytes ratio), calculé par le ratio suivant : Neutrophiles/(Leucocytes – Neutrophiles)). L'équipe de Russo ⁵¹ a validé que le DNLR et un taux élevé de neutrophiles sont associés à un moindre pronostic sous chimiothérapie et sous immunothérapie pour ces patients.

Enfin, une publication parue cette année par Mezquita et al ⁵⁰ propose le score LIPI comme score composite de l'inflammation. Il a pour rôle d'évaluer le pronostic sous immunothérapie des patients avec un CBNPC localement avancé ou métastatique. Ce score est basé sur 2 points (1 point pour un LDH supérieur à la normale et 1 point pour un dNLR>3). Cette étude montre qu'un score haut est indicateur d'un pronostic plus sombre sur la survie globale et la survie sans progression (figure 10). Néanmoins, bien que validé statistiquement, ce score ne permet pas de prédire avec une parfaite fiabilité la réponse à l'immunothérapie. De plus, le pronostic sous chimiothérapie ne serait probablement pas meilleur pour les scores de LIPI élevés.

Figure. Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS) According to Lung Immune Prognostic Index (LIPI) Groups, in the Immunotherapy Pooled Cohort and in the Chemotherapy Cohort

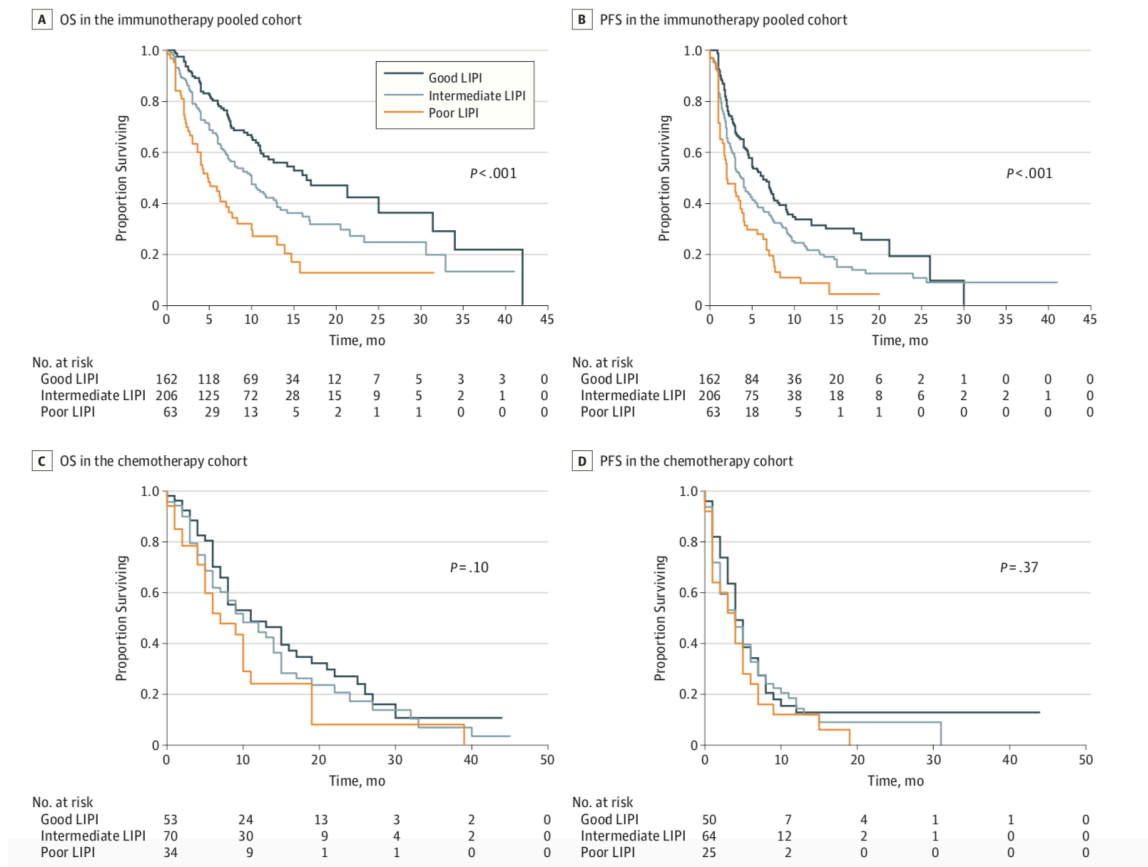


Figure 10. Survie globale et survie sans progression des patients sous immunothérapie selon le score LIPI (d'après Mezquita et al)

5. Localisations métastatiques et nombres de localisations

Les localisations métastatiques classiques du CBNPC en plus du système ganglionnaire sont le système nerveux, les os, le foie, le poumon, les surrénales et les séreuses (la plèvre et, dans une moindre mesure, le péritoine)

Un article de Riihimäki et al publié dans Lung Cancer en 2014 ⁵⁸ s'est intéressé au pronostic de tout les carcinomes bronchiques selon les localisations métastatiques. Ils se sont tout d'abord aperçus que les métastases osseuses et du système nerveux étaient plus courantes chez les patients jeunes. Ils ont ensuite mis en évidence que les métastases hépatiques et osseuses conféraient un moins bon pronostic par rapport aux autres localisations métastatiques. Le tableau ci-dessous résume ces données (table 3).

Table 3. Pronostic des CBNPC selon la localisation métastatique (d'après Riihimaki et al)

Hazard rates for death after diagnosis of metastatic (M1) lung cancer by metastatic location and histological subtype. The model was adjusted for sex, age at diagnosis, socioeconomic index, and region of residence.

Metastatic location	Adenocarcinoma			Squamous cell			Large cell			Small cell		
	N	HR	95% CI	N	HR	95% CI	N	HR	95% CI	N	HR	95% CI
Nervous system	483	1.00		137	1.05	0.86 1.27	247	1.24	1.06 1.45	257	0.97	0.78 1.20
Bone	450	1.19	1.04 1.35	134	1.39	1.15 1.69	135	1.14	0.94 1.39	76	1.34	1.05 1.71
Liver	97	1.54	1.23 1.91	56	1.41	1.07 1.87	56	1.93	1.46 2.56	186	1.56	1.32 1.85
Respiratory system	171	1.07	0.90 1.28	53	0.94	0.71 1.26	44	1.31	0.96 1.78	35	0.92	0.65 1.30
Adrenal	39	0.93	0.67 1.30	15	1.07	0.64 1.80	14	1.81	1.06 3.08	6	1.07	0.48 2.39
Other/unspecified	369	1.15	1.01 1.28	153	1.49	1.24 1.79	163	1.24	1.04 1.48	147	1.22	1.01 1.46

Adenocarcinoma and nervous system metastasis was used as the reference. Bold HR = statistically significant at the 0.05 level.

Une autre étude publiée par une équipe japonaise en 2018 s'est intéressée au pronostic des CBNPC sous immunothérapie (Nivolumab) ⁵⁹ (table 4) : ils ont constaté dans un premier temps 57% de métastases pulmonaires, 32,8 % de métastases osseuses, 25,4% de métastases cérébrales puis 14,4% de métastases hépatiques dans cette cohorte.

Les auteurs ne montraient pas de différences de réponses à l'immunothérapie selon le sexe, le statut tabagique et les statuts métastatiques cérébraux et osseux. Néanmoins le Performance Status (2 et plus contre 0 ou 1 : (HR: 1,89, CI 95% : 1,33–2,69 ; p<0,001)), le statut métastatique hépatique et pulmonaire (respectivement HR : 2,09, CI 95% : 1,35–3,25 (p<0,001) et HR : 1.57, CI 95% : 1,14–2,16; p< 0,01)) étaient corrélés de manière négative à la survie sans progression. Enfin, plus de 3

sites métastatiques affectaient également la survie sans progression (HR : 1.67, CI 95% : 1.21–2.32 ; p=0.002) (figure 11).

Cette dernière étude a été confirmée par les données de Badawi et al sur tous les sous-types histologiques de CBNPC avec de nouveau l'identification d'un pronostic péjoratif chez les patients présentant des métastases hépatiques ⁷⁶.

Table 4. Facteurs pronostiques de réponse à l'immunothérapie : caractéristiques de l'étude de Tamiya et al

Characteristic	Patients (n = 201)
Median age (range) (years)	68 (27–87)
Sex (Male/Female)	135/66
Smoking history (smoker / non-smoker)	157/44
Performance status (0/1/2/3/4)	32/121/33/12/3
Median previous treatment ($\leq 2/\geq 3$)	2 (123/78)
Histological types (SCC/ADC/others)	42/142/17
EGFR mutation (positive/negative/unknown)	37/128/36
Thoracic lymph node metastasis	105 (52.2%)
Liver metastasis	29 (14.4%)
Brain metastasis	51 (25.4%)
Bone metastasis	66 (32.8%)
Intrapulmonary metastasis	115 (57.2%)
Malignant pleural effusion	89 (44.3%)
The number of metastatic sites (0/1/2/3/4/5/6)	2 (10/47/70/46/19/6/3)

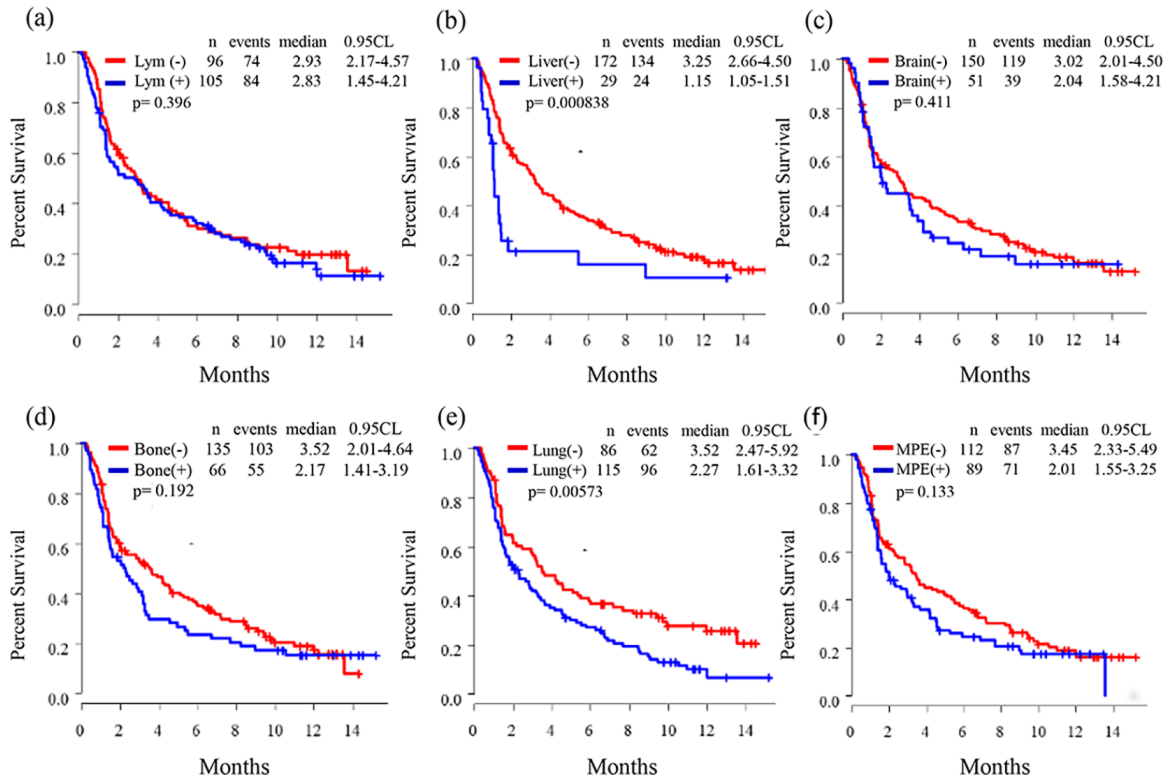


Figure 11. Pronostic des CBNPC selon les localisations d'organes (d'après Tamiya et al)

6. Traitement précédent l'immunothérapie

Nous avons désormais un recul d'environ 5 ans sur les immunothérapies dans le CBNPC particulièrement avec le Nivolumab ⁶⁰. Nous pouvons donc évaluer les différents profils de patients répondant, ou non, à ces traitements.

Une des premières constatations est que l'immunothérapie semble mieux fonctionner avec des patients présentant des franches réponses au traitement précédent. Une équipe espagnole ⁶¹ a essayé de déceler les facteurs associés à un pronostic défavorable sous immunothérapie. Ils ont particulièrement pris en compte la réponse au précédent traitement anti-tumoral ainsi que la période de temps les séparant du début du traitement précédent. Il en résulte que les patients qui ont répondu moins de 6 mois à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne ont une survie globale médiane plus faible (4,6 mois contre 11,2 mois, HR=1,85, p=0,01) et une moins bonne survie sans progression (HR 1,88, p=0,002) comparativement à ceux qui ont vécu plus de 6 mois (figure 12).

Ces constatations sont probablement en lien avec des maladies plus agressives signifiant probablement un dépassement des possibilités de réactions immunes anti-tumorales indispensables au fonctionnement de l'immunothérapie.

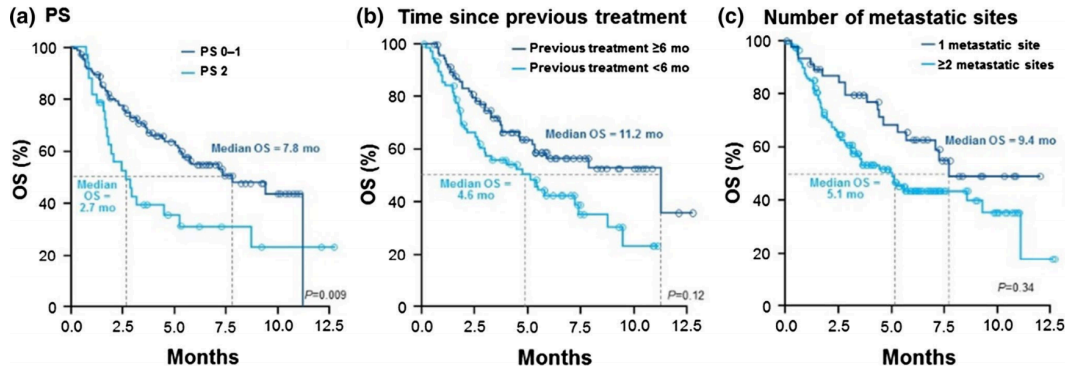


Fig. 1 Overall survival, Kaplan–Meier curves according to the independent prognostic factors in multivariable analysis: a performance status, b time since the beginning of previous treatment, and c number of metastatic locations

Figure 12. Analyse de la survie globale sous immunothérapie selon la réponse aux traitements précédents (d’après Garde-Noguera et al)

De même, une équipe japonaise s’est intéressée aux traitements de 1^{ères} lignes comme facteurs de réponse à l’immunothérapie de 2^{ème} ligne. Ils ont montré que les patients ayant un meilleur contrôle de la maladie à la ligne précédente étaient plus susceptibles de répondre que les autres patients, avec des taux de réponses objectives aux alentours de 62% contre 35% ($p < 0,001$). De plus, ils ont identifié que l’adjonction de BEVACIZUMAB au traitement précédent permettait une meilleure réponse à l’immunothérapie (taux de réponse objective de 27% contre 13%, $p = 0,06$). Enfin, les auteurs constataient que les patients bons réponders à une 1^{ère} ligne associant le BEVACIZUMAB à la chimiothérapie présentaient une meilleure réponse à l’immunothérapie (taux de réponse objective 42% vs. 9.1%, $p = 0,02$)⁶².

Plus récemment, Inoue et al. ont publié un article sur les morts précoces «early death» survenues sous immunothérapie⁶³. Ils ont démontré que les patients progressant sous chimiothérapie de 1^{ère} ligne étaient plus à risque de présenter une

« early death », défini par une mort dans les 3 premiers mois de l'immunothérapie (OR, 2,07 ; 95% CI, 1,03-4,14 ; p= 0,041).

Après s'être interrogé sur la réponse à une 1^{ère} ligne comme facteur de réponse à l'immunothérapie de 2^{ème} ligne, s'est posé la question de la nature de cette 1^{ère} ligne comme facteur de réponse. Une étude française ⁶⁴ a donc exploré si le type de chimiothérapie précédant l'immunothérapie influençait la réponse à l'immunothérapie. Ils ont rapporté que, quelque soit le type de doublet CISPLATINE ou CARBOPLATINE, ces derniers n'influençaient pas le pronostic. La suite de l'étude mettait en évidence que 35% des répondeurs au traitement précédent répondaient à l'immunothérapie contre 8% des patients qui présentaient une progression au traitement précédent. Ainsi, ces données confirment les études antérieures.

Ces derniers essais soulèvent la question de l'indication de l'immunothérapie chez ces patients dits réfractaires.

Dans ce cadre, le groupe ILCG (Italian Lung Cancer Group) ⁶⁶ s'est posé la question du meilleur enchaînement thérapeutique en 2^{ème} ligne des CBNPC non épidermoïdes. Ils ont déterminé le traitement idéal selon plusieurs critères objectifs qui étaient le statut tabagique, la capacité à recevoir de la chimiothérapie, le statut progresser rapide (patient chez qui a été initié un traitement de 1^{ère} ligne depuis moins de 9 mois avant la progression) et le statut EGFR.

Ils ont proposé un schéma thérapeutique (figure 13). Néanmoins, ils n'ont pas apporté la preuve formelle que la chimiothérapie associée un inhibiteur de l'angiogenèse ferait mieux que l'immunothérapie dans tous ces sous-groupes de patients.

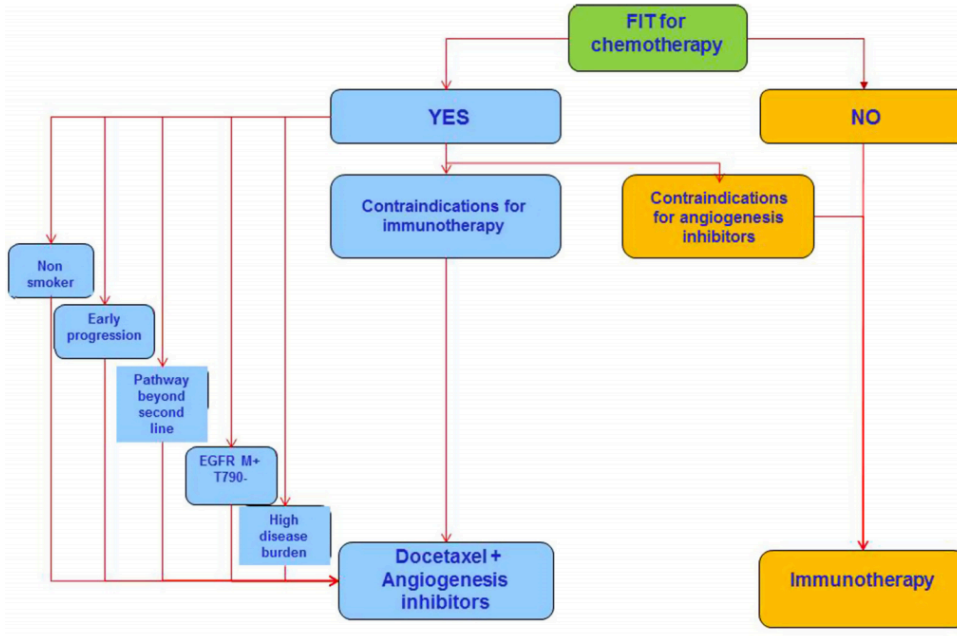


Fig. 2. Decision-making tree for second-line treatment of non-squamous NSCLC.

Figure 13. Schéma thérapeutique proposé par l'Italian Lung cancer group dans le sous-groupe des patients ayant un CBNPC non-épidermoïde

7. Hyperprogressseurs sous immunothérapie

L'évaluation de la réponse à l'immunothérapie nécessite des précautions. En effet, le critère RECIST 1.1, utilisé auparavant dans le cadre des cancers recevant majoritairement des chimiothérapies, ne prend pas en compte le mécanisme documenté dans les études puis constaté dans la pratique clinique de pseudoprogession.

Il a donc été créé un score iRECIST permettant de prendre en compte ces phénomènes, comme l'augmentation de la taille d'une lésion cible ou l'apparition de nouvelles lésions qui seraient toutefois suivies d'une réponse à l'immunothérapie ⁶⁶. L'iRECIST classe en UPD (Unconfirmed Progressive disease ou Progression de la maladie non confirmée) les patients présentant une progression à la première évaluation selon le RECIST 1.1. Dans un second temps, si la progression est confirmée 4 à 8 semaines plus tard sous immunothérapie, l'évaluation scanographique optera pour une progression confirmée (CPD). A l'inverse, si les patients stabilisent leur maladie, celle-ci est alors classée en UPD et en cas de réponse, l'évaluation de la maladie rejoint les critères de réponse instaurés par le RECIST1.1.

Le statut de pseudoprogression sera reconnu a posteriori, 6 mois plus tard, après confirmation d'une bonne réponse au traitement.

Cette classification ouvre la possibilité pour le clinicien observant une amélioration clinique ou une stabilisation de l'état général de pouvoir poursuivre l'immunothérapie pour quelques cures supplémentaires malgré une progression scanographique afin de ne pas méconnaître une réponse tardive.

La contrepartie de ce phénomène de pseudoprogression reste celui de l'hyperprogression. En effet, l'existence de patients hyperprogressseurs sous immunothérapie a été constatée assez rapidement avec des patients progressant de manière exponentielle ou décédant dans les premiers mois de l'immunothérapie. Ce phénomène est probablement responsable du croisement des courbes initiales dans les différents essais de phase III des immunothérapies.

L'analyse de S. Champiat ⁶⁷, confirmée par celle de R. Ferrara ⁶⁸, identifie qu'environ 9 à 14% des patients recevant l'immunothérapie seraient concernés. Ils ont considéré qu'une hyperprogression était définie par la différence entre le taux de croissance tumorale sous immunothérapie et le taux de croissance de référence (à la date de progression de la chimiothérapie précédente). Si la différence était supérieure à 50%, les auteurs considéraient alors ces patients comme hyperprogressseurs.

Dans la cohorte de R. Ferrara, le phénomène d'hyperprogression apparaît corrélé de manière positive avec un nombre élevé de sites métastatiques, suggérant que l'agressivité de la maladie et son potentiel métastatique sont de nouveau impliqués dans les facteurs pronostiques péjoratifs des CBNPC.

Ces phénomènes nous montrent à nouveau le caractère très agressif de certains CBNPC et nous poussent à nous interroger sur la manière de détecter ces derniers du reste des CBNPC.

8. Relation entre les effets secondaires de l'immunothérapie et son efficacité

Une étude de l'équipe d'Haratani publiée début 2018, s'est intéressée à la réponse aux traitements selon les toxicités rencontrées. Ils ont montré que 9% des patients présentent une toxicité de grade 3/4 à l'immunothérapie. Ils avancent que les effets indésirables semblent associés à un gain de survie globale (HR 0,282 (95% CI, 0,101-0,667; p=0,003) et de survie sans progression (HR 0,525 (95% CI, 0,287-0,937 ; p= 0,03)) ⁶⁹.

9. Réponse au traitement post-immunothérapie

L'étude de Schwartzmann ⁷⁰ et al publiée en 2017 ainsi que les résultats du registre français CLINIVO ont montré que le traitement post-immunothérapie fonctionnait mieux que les traitements de 3^{ème} ligne utilisés avant l'ère des immunothérapies.

Ce résultat nous indique que l'immunothérapie fonctionne probablement mieux, du fait d'un relargage antégénique tumoral induit par la destruction tumorale. Celle-ci stimulant l'activation des lymphocytes. Cette constatation nous interroge de nouveau sur l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients réfractaires aux chimiothérapies.

10. Réponse selon le statut mutationnel

Le statut mutationnel tumoral joue un grand rôle dans la réponse à l'immunothérapie. Les statuts EGFR et ALK ont montré leurs moindres efficacités sous immunothérapie avec des taux de réponses dans les essais KEYNOTE et CHECKMATE moindres que les sujets non mutés.

Pour les patients mutés KRAS, l'essai Checkmate 057 ²⁵ retrouvait un gain de survie globale en faveur de l'immunothérapie dans ce sous-groupe (HR 0,52 (IC95% : 0,29 - 0,95)). L'étude menée par l'équipe de Calles a même noté que les patients mutés KRAS étaient plus à même d'exprimer le PD-L1 en cas de tabagisme actif et avaient donc une plus forte proportion de réponse à l'immunothérapie ⁷¹. Dans l'étude IMMUNOTARGET étudiant l'impact de chaque mutation sur la réponse à l'immunothérapie, le taux de réponse pour chaque type mutationnel était de 26% pour les mutations KRAS, de 17% en cas de réarrangements ROS1, de 16% en cas de mutations MET, de 12% en cas de mutations EGFR et de 0% pour les réarrangements ALK ⁷².

E. Analogie avec les carcinomes épidermoïdes ORL

Les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL bénéficient désormais de l'apport de l'immunothérapie avec l'arrivée du NIVOLUMAB.

L'étude Checkmate 141 rapporte l'efficacité du NIVOLUMAB à partir de la 2^{ème} ligne dans les carcinomes ORL en récurrence locale ou métastatique. Pour les besoins de l'étude, ils ont comparé le NIVOLUMAB avec le traitement standard des carcinomes ORL de 2^{ème} ligne (METHOTREXATE, CETUXIMAB ou DOCETAXEL selon le choix du clinicien).

Ils ont ainsi montré un gain de survie globale et de survie sans progression du Nivolumab avec notamment un taux de survie sans progression à 6 mois de 19,7% contre 9,9 % dans le groupe des patients recevant une thérapie standard.

Dans cet essai de phase III, ils ont évalué si la réponse au traitement précédent influait celle du traitement suivant. Ils ont ainsi montré dans la population globale que les patients semblaient bénéficier plus d'une immunothérapie de 2^{ème} ligne que d'une chimiothérapie standard en terme de survie globale.

Ils ont évalué tout particulièrement le temps entre le diagnostic et la randomisation et ont trouvé que les patients ayant un diagnostic de carcinome ORL depuis plus d'un an ou n'était pas réfractaire aux platines de première ligne bénéficiaient effectivement du Nivolumab en termes de survie globale (respectivement HR 0,43 IC95% (HR 0,46-0,86) et HR 0,71 [0,52-0,97]). A l'inverse, dans les patients dont le diagnostic remontait à moins d'un an du début de l'immunothérapie ou était réfractaire aux platines de première ligne, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'immunothérapie (respectivement HR 0,92 IC95% [0,52-1,62] et HR 0,63 IC95% (0,35-1,12])⁷³.

Enfin, l'équipe de Saâda-Bouزيد a décrit les mêmes phénomènes d'hyperprogression que précédemment chez 29% des patients sous immunothérapie pour cette localisation ORL⁷⁴.

F. Problématique

Nous nous sommes donc aperçus que 20 à 30% des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique progressaient à la première réévaluation après une première ligne thérapeutique par doublet à base platine.

Le traitement standard de deuxième ligne repose désormais sur l'immunothérapie qui a l'avantage d'apporter des taux de réponses et de survies supérieures à la chimiothérapie de deuxième ligne et de réduire les toxicités induites. L'immunothérapie permet de plus d'obtenir de longues réponses thérapeutiques chez certains patients.

Nous avons vu précédemment que les patients répondeurs aux immunothérapies étaient majoritairement en bon état général (PS 0 ou 1). Ces patients avaient de plus souvent répondu aux traitements précédents, présentaient peu de localisations métastatiques et exprimaient une série de marqueurs clinico-biologiques en faveur de l'immunothérapie (TMB élevés, PD-L1 positif, LIPI bas).

Toutefois, les essais de phase III concernant les différentes immunothérapies (KEYNOTE, CHECKMATE, OAK) n'ont pas pris en compte les patients dont le PS était supérieur ou égal à 2 et ne semblent pas avoir analysé le devenir des patients réfractaires au traitement de première ligne conventionnel. De plus, ce sous-groupe de patients présente un état général doublement altéré du fait de la progression rapide de la maladie et des effets secondaires induits par la chimiothérapie précédente. Ainsi, ces patients ont aussi généralement un PS supérieur ou égal à 2.

Il n'existe actuellement pas de recommandations précises pour ces patients avec une maladie réfractaire à une première ligne thérapeutique. Le clinicien se retrouve ainsi confronté au dilemme de choisir entre une immunothérapie, dont nous avons vu la moindre efficacité chez ces patients, et une chimiothérapie de deuxième ligne alors qu'ils sont connus réfractaires à un premier agent cytotoxique.

G. Hypothèse et Objectif

Nous avons émis l'hypothèse que ces patients réfractaires au traitement de première ligne bénéficiaient rarement de l'immunothérapie en deuxième ligne et qu'ils présentaient ainsi un pronostic très défavorable à court terme. Notre seconde hypothèse était que ces patients bénéficieraient peut-être davantage d'une chimiothérapie de deuxième ligne.

Ainsi, nous nous sommes intéressés au devenir des patients recevant un traitement de deuxième ligne après avoir progressé dans les trois premiers mois de l'introduction d'une chimiothérapie de première ligne.

Nous avons comparé leurs survies sans progression selon le type de traitement (chimiothérapie / immunothérapie).

Nous avons ensuite évalué la survie globale et le taux de réponse de la maladie obtenu selon le traitement reçu.

Enfin, nous avons recherché à identifier les facteurs associés à un mauvais pronostic, notamment le statut PD1, l'âge, le sous-type histologique, le PS, les localisations métastatiques et le score LIPI.

ARTICLE

Immune checkpoint inhibitors versus second line chemotherapy for lung cancer patients refractory to first line chemotherapy.

Corentin Lefebvre (1), Elodie Martin (2), Rémi Veillon (1) Lizza Hendriks (3), Laura Mezquita (4), Roberto Ferrara (4), Mireille Sabatier (6), Thomas Filleron (2) Florent PUISSET (6) Anne-Marie Dingemans (3), Benjamin Besse (4), Chantal Raheison (1), Julien Mazières (5)

1: Department of Pneumology, University Hospital of Bordeaux, F-33604, Pessac, France.

2: Biostatistics Unit, Institut Claudius Regaud, IUCT-O, Toulouse, France

3: Department of Pulmonology, Maastricht University Medical Centre, GROW School of Oncology and Developmental Biology, Maastricht, Netherlands

4: Institut d'Oncologie Thoracique, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

5: Pulmonology Department, Toulouse University Hospital, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

6: Pharmacy department IUCT (Institut Universitaire du Cancer) Oncopole, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France.

CORRESPONDING AUTHOR

Julien Mazieres

Thoracic Oncology Department

Hopital LARREY

CHU Toulouse

Chemin de Pourville

31059 TOULOUSE

FRANCE

Tel: +33 567 771 837

Fax: +33 567 771 486

Email: mazieres.j@chu-toulouse.fr

ABSTRACT

Purpose: Anti-PD1/PD-L1 directed immune-checkpoint-inhibitors (ICI) are widely used to treat patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who progress after first line chemotherapy. The best strategy after early progression under first line has not been specially studied.

Patients and Methods: We conducted a multicenter, retrospective study between March 2010 and November 2017 in patients with NSCLC progressing within the first 3 months after introduction of first-line chemotherapy. We analyzed the clinicopathological data and outcome under second line chemotherapy vs second line immunotherapy: progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and objective response rate (ORR).

Results: We analyzed the data of 176 patients, 99 who received immunotherapy and 77 received chemotherapy. The 2 populations were comparable regarding the main prognostic criteria. In comparison with chemotherapy, immunotherapy showed an improvement in overall survival (Median OS 4.6 months [2.8; 6.7] versus 4.2 months [3.4; 5.9] and seems to improve objective response rate (17.2% and 7.9%, respectively ($p = 0.0718$)). Progression-free survival was not different between both treatments (1.9 months [1.77; 2.10] versus 1.6 months for ICI [1.38; 2.04] ($p=0.1248$)). The poor performance status and the number of metastatic sites were associated with poorer prognosis. KRAS altered patients did not seem to benefit more from ICI than chemotherapy

Conclusions: ICI appears to be the preferred second-line treatment for patients refractory to first line chemotherapy.

Introduction

Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) was transformed during the last decade with the development of immune checkpoint inhibitors (ICI) in second line of treatment like pembrolizumab and nivolumab¹⁻⁴ both PD1 inhibitors, and atezolizumab a PD-L1 inhibitors. Pembrolizumab may be considered alone in first line if PD-L1 expression is superior to 50% and in combination with platinum based chemotherapy for all subtype of NSCLC.⁵ In this context, up to now, first line strategy of EGFR/ROS/ALK/BRAF Wild type, PD-L1<50%, advanced NSCLC is based on platinum-based doublet chemotherapy.

Nevertheless, when we analyze data from previous studies, only 15 to 34% of patient display an objective response after first line therapy and 20 to 30% have a refractory disease with a progression within the first 3 months^{6,7}. The standard of care in second line, for patient with good performance status and no contra-indication is then immunotherapy: nivolumab regardless PD-L1 status or pembrolizumab for PD-L1 positive patients. Response to ICI is still contrasted with a median PFS of 2.3 to 4.0 months in major studies. 40% of patients receiving ICI had a progressive disease as best response. Champiat and al⁸ also described hyperprogressive disease pattern on PD1/PD-L1 therapy with fast growing disease and poor prognosis.

Some ICI response predictive factor were proposed and validated. Tumoral cells PD-L1 expression, tumor mutational burden was the first one to be validated in the CHECKMATE and KEYNOTE studies. LIPI score based on Derivated neutrophils ratio and LDH, was recently⁹ suggested and seems to be related to patients prognosis on ICI. Unfortunately, these scores have a low sensibility and specificity and aren't statically correlated with each other¹⁰

In our clinical practice, we noticed that patients with aggressive disease, non-responding to first-line platinum-based chemotherapy, have a poor prognosis. It has been suggested that, if time since initiation of last treatment is inferior to 6 months, patients have a poor prognosis on ICI with a median OS of 4,6 months. Furthermore it has been showed that response to chemotherapy immediately before nivolumab, particularly when combined with bevacizumab, increases the likelihood of disease control under nivolumab.¹¹

The benefit of second line treatment in this population with an aggressive disease remains uncertain and to date the comparison between standard second line chemotherapy and ICI has not been specially reported.

We thus collected data from patients experiencing progression under first line chemotherapy within the first three months and assess their response to ICI and compare it to patients who received second line chemotherapy. Then we compared characteristics of both populations to determine characteristics associated to patient's outcome.

Patients and Methods

Study objectives:

The primary objective was to compare progression free survival (PFS) of patients treated with PD1/PD-L1 checkpoint inhibitors to patients treated with second line chemotherapy. Secondary objectives were both the overall response rate and overall survival. We next analyzed the outcome of patients with both treatments according to clinical (details) and biological (details) factors.

Patient's selection

We conducted a retrospective, multicentric study of patients with advanced or metastatic NSCLC who displayed progression according to RECIST 1.1 criteria within the first 3 months following platinum-based chemotherapy initiation and subsequently received treated either immunotherapy (Nivolumab, Pembrolizumab or Atezolizumab) or 2nd line chemotherapy (docetaxel, paclitaxel, pemetrexed, gemcitabine). The study was conducted in Gustave Roussy, Villejuif, Toulouse, Bordeaux and Maastricht

We collected clinical medical records, including: age and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) at the time of starting first line chemotherapy and, before the second line therapy, sex, smoking history, histology, molecular profiling.

Exclusion criteria were patients under 18 years old, with targetable molecular alteration (ALK, ROS, EGFR, BRAF) and patients who did not receive platinum-based first line treatment. Finally, we excluded patients who received double immunotherapy treatment.

Data Collection and response assessment

We included patients who had started first line treatment between March 2010 and November 2017. Each investigator center, using RECIST v1.1 criteria, locally assessed response to systemic therapies, defined as a complete or partial response, stable disease or progression during the course of therapy. We collected data of progression, date of death (or last follow-up) and characteristics of patients.

Patient having a complete or partial response to treatment defined an objective response.

Statistical methods

Demographic and clinical data were presented according to treatment modality (Chemotherapy vs Immunotherapy). Qualitative variables were summarized by groups using counts, percents, number of missing data. Comparison between groups were performed using chi-square or Fisher's exact test.

Association between variables and early progression were quantified in univariable and multivariable analysis using logistic regression.

All survival times were calculated from the initiation of second line treatment and estimated by the Kaplan-Meier method with 95% confidence intervals (CI), using the following first event definitions: progression or death from any cause for progression-free survival (PFS) and death from any cause for overall survival (OS). Patients still alive without progression were censored at last follow-up. Time-to-event end points were analyzed by using the log rank test for univariable analysis and Cox proportional hazards regression model for multivariable analysis.

PFS ratio:

PFS1 is defined as the time from initiation of first line of chemotherapy and the first progression. PFS2 is defined as the time from initiation of the second line of treatment (either chemotherapy or immunotherapy) to progression or death due to any cause. PFS ratio is defined as PFS1 divided by PFS2. The PFS ratio is censored in case of censoring PFS2 at last follow-up if the patient was alive without progression. PFS ratio > 1.3 might reflect treatment benefit (as it is unexpected that the PFS for second line therapy is longer than the first one).¹²

All statistical tests were two-sided and p-values <0.05 were considered significant. Statistical analyses were conducted using Stata®, version 13.

Result

Patient characteristics:

We included 176 patients with refractory disease. Out of them, 99 received second line immunotherapy and 77 received second line chemotherapy.

The main characteristics of these two cohorts are reported in Table 1.

Among the 99 patients ICI subgroup, median age was 60 years, 96,9% were former or current smoker, male proportion was 62.6%, 92 (92.9%) patients had stage IV disease at diagnosis and 99 (100%) before 2nd line. Adenocarcinoma was the major histologic subgroup with 64 (64.6%) patients. 34 (45.9%) patients had KRAS alteration. There were 35 patients with known PD-L1 status, 27 (77.1%) with positive PD-L1 ($\geq 1\%$) and 8 (22.9%) with negative PD-L1. Eight (12.1%) patients had bevacizumab added to first line therapy and 5 (5.1%) had thoracic radiotherapy either for chemoradiation treatment either for palliative use (bronchial obstruction, pain). Performance status was of 2 or more in 7 (10.6%) patients at diagnosis and 27 (27.6%) patients before 2nd line therapy. Patients with more than 2 metastatic sites at diagnosis were 32 (32.3%) and 59 (59.6%) before 2nd line therapy. Out of the 46 patients with available LIPI score, 29 (63.0%) had LIPI score of 1 or 2.

Among the 77 patients in the chemotherapy subgroup, median age was 59 years 54 (70.1%) were male, 74 (97,4%) were former or current smoker. 66 (85.7%) patients had stage IV disease at diagnosis and 69 (89.6%) before 2nd line. Adenocarcinoma was the major histologic subgroup with 56 (72.7%) patients. 18 (45%) patients had KRAS alteration. There were 4 patients with known PD-L1 status, 1 (25%) with positive PD-L1 ($\geq 1\%$) and 3 (75%) with negative PD-L1. Five (6.5%) patients had bevacizumab added to first line therapy, 8 (10.4%) had thoracic radiotherapy. Finally, 8 (10.4%) patients had a Performance status ≥ 2 at diagnosis and 34 (44.2%) before 2nd line, 12 (15.6%) had more than 2 metastatic sites at diagnosis and 24 (31.2%) before 2nd line. Out of the 16 patients with available LIPI score, 15 (93.8%) had LIPI score of 1 or 2.

There was no significant difference between ICI and second line chemotherapy groups for most of previous characteristics including age, sex, stages, KRAS and histologic subgroup. Number of patients with more than 2 metastatic sites at diagnosis was higher in ICI group (32.3% versus 15.6% $p = 0.0110$). Metastatic sites at diagnosis and before second line were not different between both groups except for adrenals and nodal metastasis (respectively 30,3% and 28,3% in ICI group, 9,1% ($p = 0.0006$) and 10,3% (p

= 0.0035) in Chemotherapy group). PS before 2nd line was significantly enhanced in ICI groups, 27.6% of patients had a PS score of 2 and higher versus 44.2% in chemotherapy (p= 0.0221). Additionally, poor LIPI score was available for 62 patients in our analysis and was higher in second line chemotherapy group (93.8% had score of 1 or 2) versus 63.0% in ICI group.

Overall Survival: OS was better in ICI group than in chemotherapy group (p=0.031) with a median OS of 4.6 months [2.8; 6.7] versus 4.2 months [3.4; 5.9]. (Figure 1)

Progression Free Survival: Median PFS for chemotherapy subgroup was 1.9 months [1.77; 2.10] versus 1.6 months [1.38; 2.04] (p=0.1248) for ICI subgroup. (Figure 2)

We divided PFS in 3 groups: Progression within the first 2 months, progression between 2 and 6 months and progression after 6 months. 61.7% of ICI patients and 54.5% of second line chemotherapy patients had progression within the 2 first months, (16.0%) of ICI patients progressed between 2 and 6 months versus 27 (35.1%) in the chemotherapy group. Finally, 22.3% of patients respond to ICI treatment for more than 6 months versus 10.4% in the chemotherapy group (p = 0.006). (Table 2)

PFS ratio was greater than 1.3 in 45.4% [35.5; 54.9] of patients receiving ICI and in 41.6% [30.5; 52.2] (p = 0.0301) of patients receiving chemotherapy in second line. PFS ratio was >2 in 35.1% [25.8; 44.5] of patients in the ICI group and 24.7% [15.7; 34.7] in the second line chemotherapy group.

Response rate: 17.2% of ICI patients experienced an objective response versus 7.9% in the chemotherapy group (p=0.072). Disease control rate was not statistically different between both groups; 35.4% in the ICI group versus 31.6% patients in chemotherapy group (p=0.601).

Additional and subgroup analysis:

Factors associated with both poor PFS and poor OS in univariable analysis are PS≥2 (respectively p=0.0273 and p=0.0010), more than 2 metastatic sites (p=0.0222 and p=0.0017) and hepatic metastases (p=0.0275 and p=0.0143). (Table 3)

High LIPI score (1 or 2) was only associated with a poor prognosis on OS (p=0.0158).

Cox backward multivariable analysis identified ICI (hazard ratio HR 0.71 (0.51; 0.98), p= 0.040) and ≥3 metastatic sites (1.52 [1.10; 2.10], p=0.011) as associated with PFS.

Cox backward multivariable analysis identified ICI (hazard ratio HR: 0.70 (0.49; 0.99), p= 0.045), ≥3 metastatic sites (HR: 1.64 [1.16; 2.31], p=0.005) and PS≥2 (HR: 1.46 [1.02; 2.09], p=0.038) as associated with OS. (Table 4, Figure 5)

We considered, then, the factors associated with rapid progression on ICI treatment (<2months). In univariable analysis, Performance Status before 2nd line (Odds Ratio OR 3.40 [1.23; 9.43] p = 0.019), more than 2 metastatic sites (OR 2.57 [1.12; 5.89] p = 0.025) and liver metastasis (OR 4.40 [1.50; 12.90] p = 0.007) were associated with a rapid progression. Multivariable model confirmed these results for hepatic metastasis (OR 5.10 (1.68; 15.45) p=0.004) and Performance Status \geq 2 (OR 3.90 (1.35; 11.28), p=0.012). The presence of at least one risk factor between the last two leads to disease progression in 78.7% of patients within the two first months. Contrariwise if none of these two factors, 39.2 % will observe a rapid disease progression (p < 0.0001) (Table 5)

Furthermore, in ICI patients, positive PD-L1 status (\geq 1%) is associated with a better PFS (p=0.0095) (median PFS 3.7 months [1.1; NR] versus 0.7 month [0.4; 1.6] for PD-L1 negative patients).

We compared PFS and OS results for the 2 main histologic subtypes (squamous/adenocarcinoma) and for KRAS status. We showed that patients bearing KRAS mutation did not benefit from one treatment more than another with a median PFS of 1.9 month [1.8; 3.4] in chemotherapy group and 1.4 month [1.1; 2.0] in ICI group (p=0.5088). For KRAS wild type patient, even though PFS of ICI (Median PFS 1.7 month [1.1; 7.4]) and chemotherapy patients (1.9 months [1.4; 4.1]) (p=0.1287) were similar, OS in ICI patient 6.0 [3.2; NR] is significantly better than chemotherapy patients (p = 0.0331). (Figure 3)

We did not show any difference between treatments in overall and progression free survival for both major histologic subtypes of NSCLC.

In squamous subtype, median PFS for ICI was 2.1 months [1.3; 4.0] versus 1.9 month [1.4; 2.1] p = 0.1598) and median OS was respectively at 6.0 months [1.9; 9.9] versus 4.1 months [2.6; 7.2] (p = 0.2711).

In adenocarcinoma, median PFS for ICI was 1.4 month [1.1; 1.9] versus 1.9 month [1.8; 2.2] p = 0.4469) and OS was respectively 3.2 months [2.4; 6.7] versus 4.5 months [3.5; 6.2] (p = 0.2826)). (Figure 4)

Discussion:

Our multicenter, retrospective study focused on the outcome of refractory patients to first-line chemotherapy in metastatic NSCLC for whom perspective therapeutics are restrained. We showed for these patients that immunotherapy was associated with a better outcome than second line chemotherapy regarding overall survival (median OS of 4.6 months [2.8; 6.7] versus 4.2 months [3.4; 5.9] ($p=0.031$)). Long term progression Free Survival tends to be improved with ICI as well with a better PFS ratio and 22.3% patients observing a long response (>6 months) in ICI subgroup versus 10.4% in the chemotherapy group ($p = 0.006$)

Although the objective response rate is comparable to ICI landmarks trials with 17.2% of patients observing at least partial response at first CT-scan, the prognosis of our population remains poor with more than 80% mortality within the first year. Overall median PFS is 1,85 months, as comparison, in Checkmate 057 trial, median PFS was 4.2 months in the docetaxel arm and 2.3 months in the nivolumab arm. Overall survival is low as well with an median OS of 4.2 months versus 12.2 months in the nivolumab arm and 9.4 months in the docetaxel arm in CHECKMATE 057 trial.^{1,2,4,13} Nevertheless our study have similar ICI outcome profile with this CHECKMATE study, indeed in both study ICI have an overall survival superiority without progression free survival enhancement.

Factors associated with poor prognosis in our study are weak performance status, more than 2 metastatic sites and especially the presence of liver metastases as already shown by Tamiya et al¹⁴ and Riihimäki et al.¹⁵ This poor prognosis on ICI after first line progression was well described by Garde Noguera *et al* with a median OS of 4.6 months for patients progressing within the six first months in Platinum doublet first line in their study.¹¹

Lung immune prognostic index, developed by Mezquita et al for ICI prognosis assessment, could not be precisely studied due to a lack of data. Nevertheless, we found that a high LIPI is a poor prognostic factor on overall survival for our patients with a median OS of 3.7 months [1.9; 5.9] for LIPI score of 1 or 2 versus 18.7 months [2.6; NR] for LIPI 0). In L. Mezquita's data, 61% of patients in validation set had a LIPI score of 1 or 2 versus 71% in our entire study population including 93% for chemotherapy subgroup. These results strengthen our poor overall survival analysis.

The already-known-issue raised by this study is the hyperprogressive disease pattern on ICI with PFS curve in disfavor of ICI in the two first months. It appears that patients with a large number of metastatic sites (≥ 3) and an altered general state ($PS \geq 2$) are predisposed to progress within the first two months. If one of this 2 last prognosis factors is present, the probability of a rapid progression is 78% versus 39.2% if none of them is present. This data are consistent with conclusion of Ferrara et al ¹⁶ Despite these last analyses, we do not possess rather precise argument to dissuade the immunotherapy for one selected population of NSCLC at the exception of certain driving alterations (EGFR/ALK/ROS).

The study failed to formally identify patients who could benefit from chemotherapy more than immunotherapy. Nevertheless, there is still some concerns about KRAS alteration. Although KRAS altered patients seems to had a greater median PFS in chemotherapy group, they does not benefit from one treatment more than than another (1.9 month [1.8; 3.4] versus 1.4 months [1.1; 2.0] p = 0.5088)

It has been shown for patients progressing rapidly under first line chemotherapy that the combination of Docetaxel and a VEGF (Vascular endothelial growth factor) inhibitors nintedanib or ramucirumab was more effective than docetaxel alone, even more when it was proposed for first line refractory patients and in adenocarcinoma subgroup. ^{17,18} The success of immunotherapy has overshadowed the outcome of the last 2 VEGF inhibitors study but patients with many metastatic locations, KRAS alteration, PD-L1 negative or liver metastases may benefit from this association.

Finally, first line therapy strategy will change very soon with the further approval of platinum doublet and pembrolizumab association⁵. In this last study, 22% of patients had a progressive disease at 3 months. Although this study is a new step for NSCLC first line treatment with overall and progression free survival improvement, it raises questions about figuring out characteristics of ICI and platinum refractory patients.

Platinum refractory patients in NSCLC has been documented during the past decades but patients clinical characteristics remain uncertain.¹⁹ In this context, rechallenging another chemotherapy in second line was often disappointing. Although, it shows greater response, ICI does not seem to offer a satisfactory solution as well for most of these patients comparing to the landmark studies results. Mechanisms that might explain this

disparity of response is that immune system might be overload by tumors aggressiveness in these immunocompromised patients. Furthermore, patients have, for most of them, a poor performance status due to aggressive disease with organs dysfunction and concurrent cardiovascular comorbidity. When we compared results in other carcinoma locations, nivolumab landmark study in head and neck squamous cell carcinoma was a great overall improvement but failed to show a difference between second line ICI and standard treatment for patient diagnosed within the year before randomization (HR 0,92 IC95% [0,52-1,62]).²⁰

Limitations:

Our study has some limits. First of all, retrospective nature of this study implies various limitations like missing PD-L1 status for 78% of patients and clinical or pathological data. Second of all, most of patients treated with second-line chemotherapy, received it before the standardization of ICI and PD-L1 immunohistochemistry in 2015. Therefore some of these patients did not benefit from third line ICI although ICI patients benefit from third line Docetaxel after progression.

Furthermore Schvartsmann et al²¹ showed that chemotherapy after ICI is more effective, fearing that overall survival may be under evaluated in chemotherapy group.

Finally, a large number of patients had concurrent infectious, thrombo-embolic disease or organ failure following first line treatment. In this context causes of deaths or treatment toxicity were frequently unclear.

Conclusion.

Despite its retrospective nature, this study helps to determine the best strategy in patients who are refractory to first line chemotherapy. Second line immunotherapy appears to be associated with a more durable benefit in this population with a very poor prognostic. New biomarkers including PDL1 and tumor mutational burden are awaited to better define the best treatment. First line combination of chemotherapy and immunotherapy can be considered as an appealing strategy to decrease this population with early progression.

Table 1: Patients characteristics and association between 2nd line therapy status and clinical categorical variables (univariate analysis)

	2nd Line treatment			
	<i>Total</i>	<i>IM 2nd line</i>	<i>CT 2nd line</i>	
	n=176	n=99	n=77	
Age (years)				0.095
≥60	88 (50.0%)	44 (44.4%)	44 (57.1%)	
< 60	88 (50.0%)	55 (55.6%)	33 (42.9%)	
Smoking history				
Current/Former	169 (97.1%)	95 (96.9%)	74 (97.4%)	
Non-smoker	5 (2.9%)	3 (3.1%)	2 (2.6%)	
Missing	2	1	1	
Histology				0.146
Adenocarcinoma	120 (68.2%)	64 (64.6%)	56 (72.7%)	
NSCLC-other	15 (8.5%)	12 (12.1%)	3 (3.9%)	
Squamous	41 (23.3%)	23 (23.2%)	18 (23.4%)	
PD-L1 status				
PD-L1 negative	11 (28.2%)	8 (22.9%)	3 (75%)	
PD-L1 positive	28 (71.8%)	27 (77.1%)	1 (25%)	
Missing	137	64	73	
Stage at diagnosis				0.117
III stage	18 (10.2%)	7 (7.1%)	11 (14.3%)	
IV stage	158 (89.8%)	92 (92.9%)	66 (85.7%)	
Molecular status				0.023
KRAS mutation	52 (44.4%)	34 (45.9%)	18 (41.9%)	
Wild type	56 (47.9%)	31 (41.9%)	25 (58.1%)	
Other alterations	9 (7.7%)	9 (12.2%)	0 (0%)	
Missing	59	25	34	
N° metastatic sites pre-IO				<0.001
≤ 2	93 (52.8%)	40 (40.4%)	53 (68.8%)	
> 2	83 (47.2%)	59 (59.6%)	24 (31.2%)	
Performance Status				0.022
0-1	114 (65.1%)	71 (72.4%)	43 (55.8%)	
≥ 2	61 (34.9%)	27 (27.6%)	34 (44.2%)	
Missing	1	1	0	
dNLR >3				0.126
No	71 (55.5%)	48 (60.8%)	23 (46.9%)	
Yes	57 (44.5%)	31 (39.2%)	26 (53.1%)	
Missing	48	20	28	

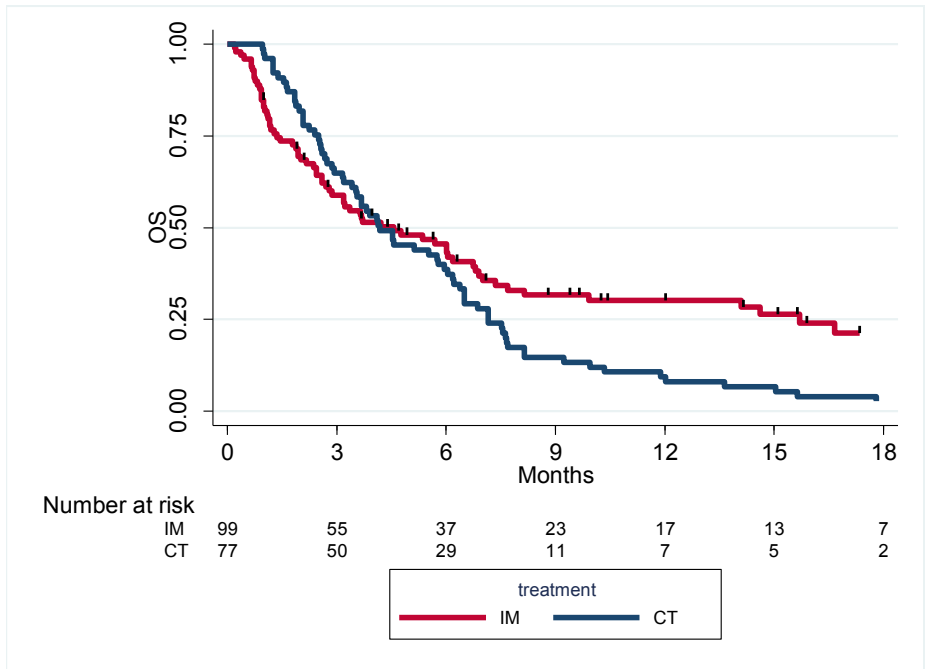


Figure 1: Kaplan Meier curves for Overall Survival for ICI group and CT group

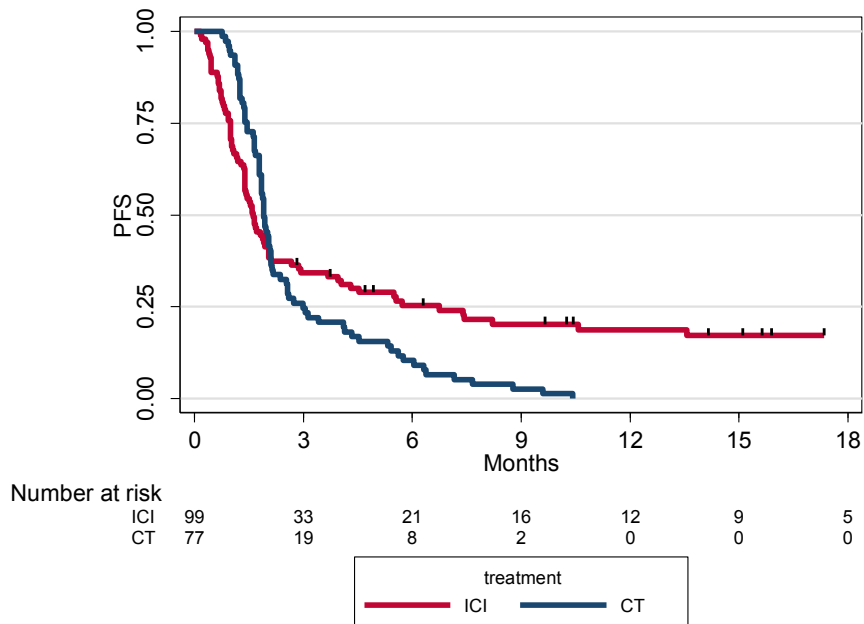


Figure 2: Kaplan Meier curves for Progression Survival Free for ICI group and CT group

Mutation KRAS

KRAS Wild Type

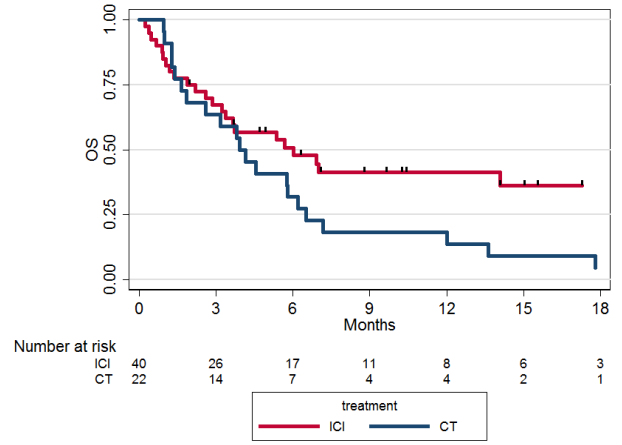
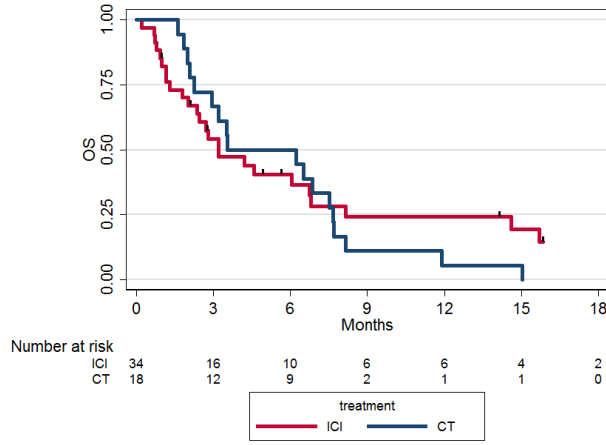
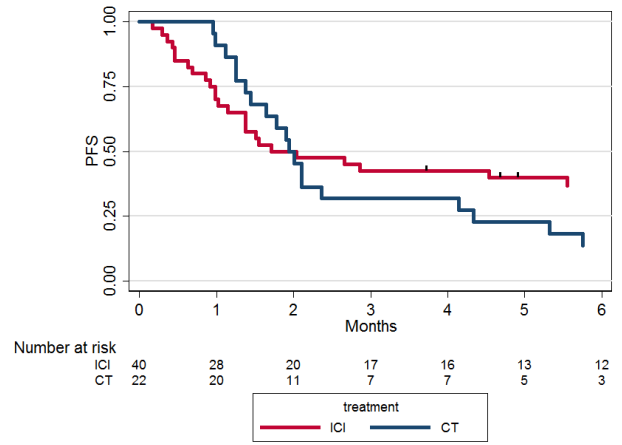
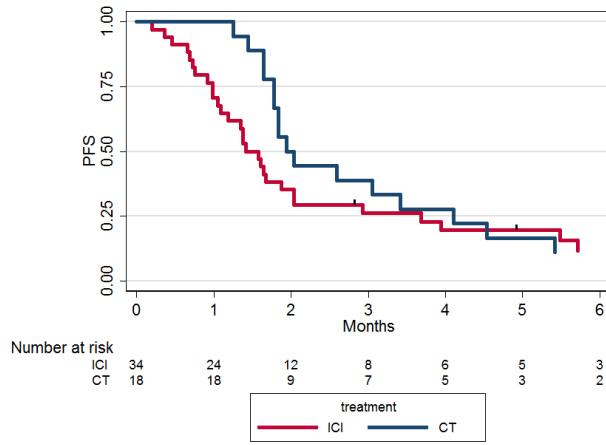


Figure 3: Effect of treatment on KRAS altered patients and KRAS Wild type. PFS (3A) and OS (3B)

Squamous

Adenocarcinoma

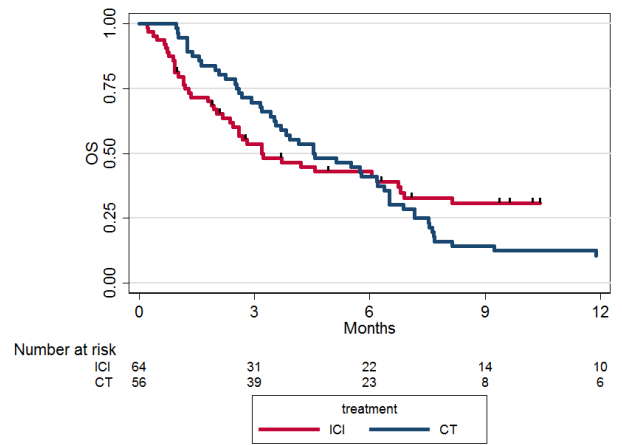
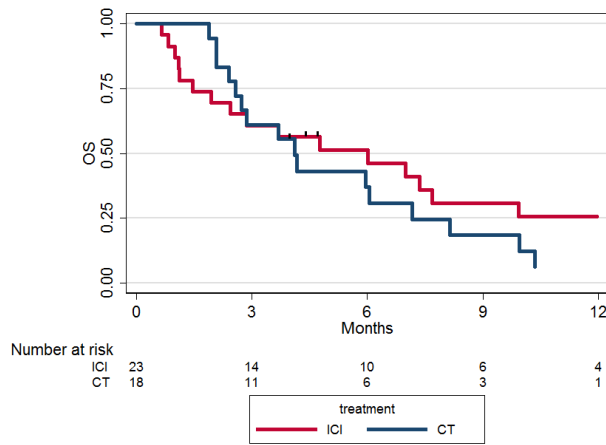
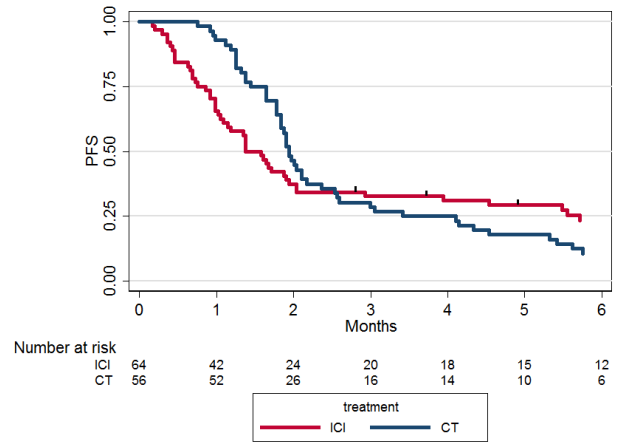
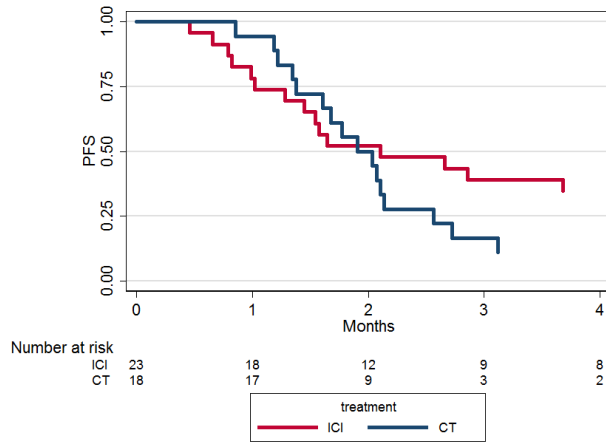


Figure 4: Kaplan Meier curves : Effect of treatment (PFS for 4A and OS for 4B) in the Squamous and Adenocarcinoma population.

Table 2: PFS sub-class analyses

	2nd Line treatment			
	<i>Total</i>	<i>IM 2nd line</i>	<i>CT 2nd line</i>	
	n=176	n=99	n=77	
PFS subdivided (3cl) (n= 171)				p = 0.0060
<2 month PD	100 (58.5%)	58 (61.7%)	42 (54.5%)	
2-6 month PD	42 (24.6%)	15 (16.0%)	27 (35.1%)	
No PD at 6 month	29 (17.0%)	21 (22.3%)	8 (10.4%)	
Missing	5	5	0	
Progression at 2 month (n= 176)				p = 0.5914
No progression at 2 months	76 (43.2%)	41 (41.4%)	35 (45.5%)	
Progression at 2 months	100 (56.8%)	58 (58.6%)	42 (54.5%)	

Table 3 : Univariable analysis of characteristics associated with OS and PFS

n= 175	OS		PFS	
	<i>Median (months)</i> <i>[CI 95%]</i>	<i>p value</i>	<i>Median (months)</i> <i>[CI 95%]</i>	<i>p value</i>
Treatment				
Chemotherapy	4.2 [3.4 ; 5.9]		1.9 [1.8 ; 2.1]	
Immunotherapy	4.6 [2.8 ; 6.7]	0.0305	1.6 [1.4 ; 2.0]	0.1248
Number of metastatic location before 2nd line				
0-1-2 (ref)	6.4 [4.5 ; 7.2]	0.0017	2.0 [1.8 ; 2.6]	0.0222
3 or +	2.6 [2.0 ; 3.6]		1.5 [1.2 ; 1.9]	
Performance Status				
0 -1	6.0 [3.8 ; 6.9]		2.0 [1.8 ; 2.5]	
2 - 3 - 4	2.5 [1.9 ; 4.2]	0.0010	1.4 [1.2 ; 1.9]	0.0273
Hepatic metastases				
No	4.8 [3.7 ; 6.2]		1.9 [1.8 ; 2.1]	
Yes	2.9 [1.8 ; 6.0]	0.0143	1.4 [1.2 ; 1.8]	0.0275
LIPI Score				
0	18.7 [2.6 ; NR]		2.6 [1.4 ; 7.4]	
1-2	3.7 [1.9 ; 5.9]	0.0158	1.8 [1.3 ; 2.9]	0.1985

Table 4: Multivariable analysis of characteristics associated with OS and PFS

<i>n= 175</i>	OS		PFS	
Variable	HR [CI 95%]	p value	HR [CI 95%]	p value
Treatment				
Chemotherapy (ref)	1.00		1.00	
Immunotherapy	0.70 [0.49 ; 0.99]	0.045	0.71 [0.51 ; 0.98]	0.040
Number of metastatic location before 2nd line				
0-1-2 (ref)	1.00		1.00	
3 or +	1.64 [1.16 ; 2.31]	0.005	1.52 [1.10 ; 2.10]	0.011
Performance Status				
0 -1	1.00			
2 - 3 - 4	1.46 [1.02 ; 2.09]	0.038		

Table 5 : Characteristics associated with fast progression (<2months) on ICI

<i>n= 98</i>	Final model (after backward selection method)	
Variable	OR [CI 95%]	p value
Performance Status		
0 -1 (ref)	1.00	
2 -3 - 4	3.90 [1.35 ; 11.28]	0.012
Liver metastasis		
No	1.00	
Yes	5.10 [1.68 ;15.45]	0.004

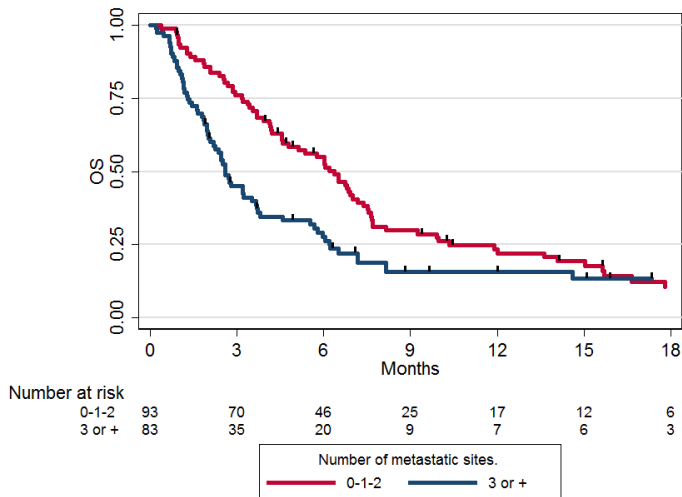
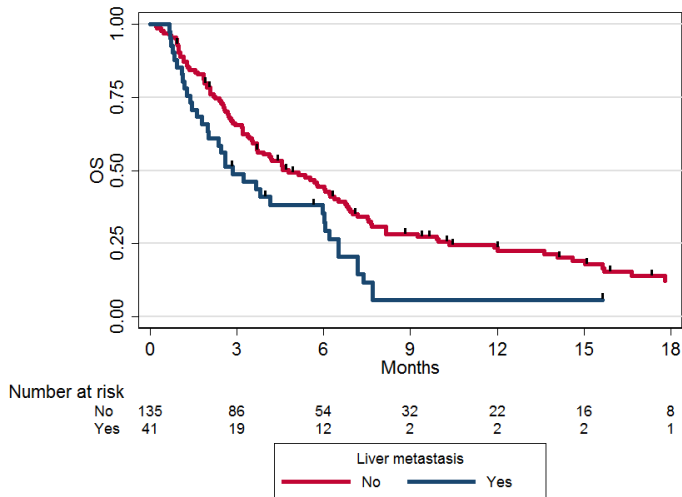


Figure 5 : Overall survival according to Liver metastasis (A) and number of metastatic sites. (B)

Bibliography

- 1 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1627–39.
- 2 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**: 123–35.
- 3 Herbst RS, Baas P, Kim D-W, *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; **387**: 1540–50.
- 4 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1823–33.
- 5 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2078–92.
- 6 Patel JD, Socinski MA, Garon EB, *et al.* PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013; **31**: 4349–57.
- 7 al SA *et.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/17167137> (accessed Feb 19, 2018).
- 8 Champiat S, Derclé L, Ammari S, *et al.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2017; **23**: 1920–8.
- 9 Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, *et al.* Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018; published online Jan 11. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- 10 Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, *et al.* Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand (PD-L)-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018; : JCO2017753384.

- 11 Garde-Noguera J, Martorell PM, De Julián M, *et al.* Predictive and prognostic clinical and pathological factors of nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2018; published online Jan 24. DOI:10.1007/s12094-017-1829-5.
- 12 Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P, *et al.* Pilot Study Using Molecular Profiling of Patients' Tumors to Find Potential Targets and Select Treatments for Their Refractory Cancers. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4877–83.
- 13 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2017; **389**: 255–65.
- 14 Tamiya M, Tamiya A, Inoue T, *et al.* Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial. *PLOS ONE* 2018; **13**: e0192227.
- 15 Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, *et al.* Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* 2014; **86**: 78–84.
- 16 Ferrara R, Mezquita L, Texier M, *et al.* Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018; published online Sept 6. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3676.
- 17 Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, *et al.* Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2014; **384**: 665–73.
- 18 Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 143–55.
- 19 Giroux Leprieur E, Antoine M, Vieira T, *et al.* Clinical and molecular features in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma refractory to first-line platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer Amst Neth* 2013; **79**: 167–72.
- 20 Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1856–67.
- 21 Schvartsman G, Peng SA, Bis G, *et al.* Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017; published online Aug 3. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.07.034.

DISCUSSION

A. Rappel des résultats principaux

Notre étude rétrospective multicentrique portait sur le pronostic des patients progressant dans les trois premiers mois suivant l'introduction de la chimiothérapie de première ligne dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules avancés ou métastatiques. Elle est la première, à notre connaissance, à comparer les 2 traitements (chimiothérapie et immunothérapie) spécifiquement dans cette population.

Nous avons mis en évidence que l'immunothérapie est associée à un gain en survie globale (SG médiane de 4.6 mois [2,8 ; 6.7] contre 4.2 mois [3,4 ; 5,9] $p=0,031$) et tendait à améliorer la survie sans progression (PFS ratio > 1,3 45.4% [35,5 ; 54,9] pour le groupe ICI contre 41.6% [30,5; 52,2] ($p=0.0301$) pour le groupe chimiothérapie). De plus, 22.3% des patients présentait une réponse de plus de 6 mois dans le groupe ICI contre 10.4% dans le groupe chimiothérapie ($p=0.006$).

Notre étude a aussi mis en évidence qu'un Performance Status faible (>1) et un nombre élevé de sites métastatique (plus de 2 sites) étaient liés à une diminution de la survie globale pour le premier et de la survie globale ainsi que de la survie sans progression pour le deuxième.

Enfin, nous avons constaté que les patients métastatiques hépatiques et présentant un état général altéré avaient tendance à progresser dans les deux premiers mois de l'immunothérapie.

B. Comparaison aux essais Checkmate 057 et Checkmate 141

Nous avons comparé notre étude aux résultats de l'essai de phase III du Nivolumab pour les CBNPC non épidermoïdes en deuxième ligne et plus (Checkmate 057) ²⁵. Nous avons constaté que les 2 études avaient des taux comparables de stade III et de stade IV (aux alentours de 90% de stade IV) et des âges médians similaires (environ 60 ans). Le statut PD-L1 n'a pas été utilisé comme critère d'inclusion ou d'exclusion dans notre étude comme dans CHECKMATE 057.

En revanche, dans cette dernière ont été inclus les patients atteints de CBNPC non épidermoïdes (92 % d'adénocarcinomes contre 68% d'adénocarcinomes dans notre étude). La spécificité de notre étude était donc l'inclusion de patients réfractaires à la première ligne de traitement. D'autre part, la présence de patients porteurs de mutation EGFR/ALK/ROS était autorisée dans CHECKMATE 057 alors que nous avons choisi de les exclure dans notre étude notamment suite aux résultats de IMMUNOTARGET ⁷⁵. De surcroît, à la différence de CHECKMATE 057, nous n'avons pas utilisé le Performance Status ni le critère « métastases cérébrales symptomatiques » comme facteur d'exclusion. Nous avons souhaité que notre population soit le reflet des patients rencontrés dans notre pratique quotidienne. Ces patients réfractaires présentent fréquemment un état général doublement

altéré par la progression de la maladie et par la toxicité de l'agent cytotoxique de première ligne. Ils sont, de plus, régulièrement concernés par des métastases cérébrales symptomatiques, soit dès le diagnostic, soit à la progression de la première ligne.

Les résultats des deux études mettent en évidence un croisement des courbes de survie sans progression et de survie globale entre les deux traitements. Les indicateurs de survies dans les deux cas sont en défaveur de l'immunothérapie dans les premiers mois puis montrent un réel gain de cette dernière avec l'identification d'une population de longs répondeurs aux ICI. Par ailleurs, il a été constaté dans les deux études un gain de l'immunothérapie par rapport aux chimiothérapies de deuxième ligne en termes de survie globale sans qu'il ait été constaté de différences sur les survies sans progression. Ce profil de réponse particulier est lié en partie à la présence d'hyperprogressseurs sous immunothérapie ayant des maladies très rapidement progressives.

Nos taux de réponses objectives à l'immunothérapie sont comparables à CHECKMATE 057 avec 17,2% des patients observant au moins une réponse partielle au premier scanner dans notre étude contre 19% dans CHECKMATE 057.

Ce qui différencie nos 2 études sur les résultats est le pronostic fortement grevé de notre population. La survie globale médiane de notre étude était de 4.2 mois. La survie globale médiane de CHECKMATE 057 était meilleure avec 9,4 mois dans le groupe DOCETAXEL et 12,2 mois dans le groupe NIVOLUMAB.

Nous avons comparé les résultats de l'étude de référence CHECKMATE 141 du NIVOLUMAB sur les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Les patients semblaient plus bénéficier d'une immunothérapie de 2^{ème} ligne que d'une chimiothérapie standard de 2^{ème} ligne en terme de survie globale. Néanmoins, les auteurs de cette étude ont aussi constaté que les patients dont le diagnostic remontait à moins d'un an du début de l'immunothérapie et qui sont réfractaires aux platines de première ligne ne semblaient pas tirer bénéfice de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie (respectivement Hazard Ratio 0,92 IC95% [0,52-1,62] et HR 0,63 IC95% (0,35-1,12) ⁷³.

C. Pronostic des patients réfractaires

Le pronostic de notre population reste donc sombre avec plus de 80% de mortalité au cours de la première année.

Les facteurs associés à ce mauvais pronostic, dans notre étude, sont un Performance Status faible (supérieur à 1) et la présence de plus de 2 sites métastatiques. Dans le sous-groupe réfractaire à l'immunothérapie (patient progressant dans les 2 mois après l'introduction de l'immunothérapie), la présence de métastases hépatiques est retenu comme facteur pronostic péjoratif significatif (OR 5,10 (1,68; 15,45) $p=0.004$). Plusieurs études ont étudié l'impact péjoratif des métastases hépatiques dans les CBNPC traités par une immunothérapie ^{58,59,76}. Une des explications avancées pour ce pronostic défavorable est la tolérance immunitaire. Une étude menée par Tumei et al constatait une diminution de l'infiltration des lymphocytes T CD8⁺ au niveau des lésions hépatiques chez les patients non répondeurs à l'immunothérapie (mélanome et CBNPC). Poursuivant cette constatation, ils ont fait le lien avec une meilleure tolérance immunitaire des allogreffes hépatiques par rapport aux autres organes (cœur, poumon, rein) et la possibilité, non encore formellement démontrée, d'inactivation des réponses anti-tumorales médiées par les lymphocytes T CD8 au niveau hépatique permettant un échappement au traitement ⁷⁷.

Ce mauvais pronostic sous immunothérapie après progression de première ligne a été bien décrit par Garde Noguera et al ⁶¹. Ils ont observé dans leur étude rétrospective une survie globale médiane de 4,6 mois sous immunothérapie chez les patients progressant dans les six premiers mois de la première ligne du doublet de platine. Ce résultat est superposable à notre médiane de survie globale sous immunothérapie (4.6 mois).

Le score LIPI, développé par une équipe de l'Institut Gustave Roussy (L. Mezquita et al) ⁵⁰ afin d'évaluer le pronostic des patients atteints de CBNPC sous ICI, n'a pas pu être étudié avec précision en raison d'importantes données manquantes. Néanmoins, nous avons constaté qu'un LIPI élevé est un facteur pronostique péjoratif sur la survie globale de nos patients en analyse univariée (médiane de survie globale de 3,7 mois [1,9; 5,9] pour un score LIPI de 1 ou 2 contre 18,7 mois [2,6; NR] pour un LIPI 0). En comparant les données de L. Mezquita aux nôtres, 61% des patients dans leur cohorte de validation avaient un score LIPI de 1 ou 2 contre 71% pour l'ensemble de notre population (dont 93% pour le sous-groupe chimiothérapie). Ces résultats renforcent notre impression de l'existence d'un très mauvais pronostic pour cette catégorie de patients réfractaires. Ces patients ont des tumeurs plus agressives et donc sont plus susceptibles d'activer les cascades inflammatoires qui entretiennent la croissance puis la dissémination tumorale comme présenté par Hanahan et al ⁷⁸.

Cette étude soulève de nouveau la question des patients hyperprogressifs sous ICI. Il apparaît dans notre population que les patients présentant un grand nombre de sites métastatiques (>2) et/ou un état général altéré (PS \geq 2) sont particulièrement prédisposés à une moindre réponse au traitement. Ces données sont cohérentes avec les conclusions de Ferrara et al qui retrouvent qu'un nombre élevé de métastases est corrélé aux phénomènes d'hyperprogressions¹⁹.

L'étude n'a pas permis d'identifier formellement les patients pouvant bénéficier d'une chimiothérapie plus que de l'immunothérapie. Néanmoins, la stratégie thérapeutique optimale des patients mutés KRAS reste incertaine. En effet, les patients mutés KRAS ne semblent pas bénéficier d'un traitement plus que de l'autre dans notre étude (PFS médiane de 1,9 mois [1.8 ; 3.4] pour la chimiothérapie contre 1,4 mois [1.1 ; 2.0] p=0.5088 pour l'immunothérapie). Dans ce contexte, CHECKMATE 057 a mis en évidence un gain de l'immunothérapie dans la sous population KRAS par rapport au KRAS Wild Type. Certaines études ont mis en évidence un lien entre la mutation KRAS et l'expression de PD-L1 chez les patients fumeurs atteints de CBNPC. Il a découlé de ces constatations que les patients KRAS auraient possiblement de meilleures réponses à l'immunothérapie^{25,71}. Notre étude ne permet donc pas de confirmer cette hypothèse.

De façon moins attendue, les patients KRAS Wild Type dans notre étude bénéficient particulièrement de l'immunothérapie en termes de survie globale (Survie globale médiane de 6,0 mois [3,2; NR] contre 3,9 mois [1,6; 6,2] (p = 0,0331)).

Les patients atteints de CBNPC réfractaires aux platines de première ligne ont été documentés au cours des dernières décennies. Il existe peu de caractéristiques clinico-biologiques permettant de prédire la réponse à la chimiothérapie chez ces patients. Quelques études semblent montrer que les carcinomes sarcomatoïdes répondent moins bien à cette ligne de traitement mais aucun critères clinico-biologiques n'est retenu à l'heure actuelle comme indicateur fiable de réponse au doublet à base de sels de platine³⁸. Dans un contexte de non réponse au traitement de première ligne basé sur un premier agent cytotoxique, la mise en place d'un second agent cytotoxique en seconde ligne est souvent décevante.

Bien que le profil de réponse aux ICI soit meilleur que la chimiothérapie de deuxième ligne chez les patients porteurs de CBNPC non mutés, elle ne semble pas non plus offrir une solution satisfaisante pour une majorité des patients de notre étude. Le mécanisme qui pourrait expliquer cette disparité de réponse aux ICI est que le système immunitaire serait dépassé par l'agressivité tumorale. En outre, les patients réfractaires ont, pour la plupart d'entre eux, un mauvais Performance Status dû à une maladie agressive, un état nutritionnel altéré et des dysfonctions organiques liées au traitement précédent. A cela s'ajoute les comorbidités préexistantes au cancer sur le plan cardiovasculaire, respiratoire et rénal.

D. Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites, notamment le caractère rétrospectif. Ce dernier entraîne certains biais comme l'absence de statut PD-L1 retrouvé ou testé chez 78% de nos patients ou l'impossibilité d'obtenir toutes les données clinico-biologiques pour certains patients.

En second lieu, il n'y avait pas dans notre étude de relecture centralisée des données. Nous nous sommes de plus exposés au risque d'une différence de pratiques selon les centres notamment en matière de réévaluation, de recueil des données, de la réalisation d'immunohistochimie PD-L1 et d'accessibilité à certains traitements.

Troisièmement, les patients traités par chimiothérapie de deuxième ligne ont reçu cette dernière, pour une grande majorité, avant la standardisation des immunothérapies et des recherches en immunohistochimie du statut PD-L1. Nous pouvons en tirer plusieurs conséquences : les patients ayant reçu une chimiothérapie de deuxième ligne n'ont pas bénéficié pour la plupart d'une immunothérapie de troisième ligne à la progression puisque cette dernière ne possédait pas encore l'AMM. A l'inverse, les patients ayant reçu une immunothérapie de deuxième ligne ont bénéficié, après progression, d'une troisième ligne par un agent cytotoxique utilisé auparavant en deuxième ligne (souvent le Docetaxel). Cette disparité thérapeutique a probablement retentie sur la différence de survie globale constatée dans notre population entre les 2 traitements. En outre, l'équipe de Schvartsmann a montré que la chimiothérapie après immunothérapie était plus efficace, laissant penser que la survie globale de notre étude était sous-évaluée dans le groupe chimiothérapie ⁷⁰.

Enfin, un grand nombre de patients présentait une maladie infectieuse, thromboembolique et/ou une insuffisance organique après le traitement cytotoxique de première ligne ou en lien à la progression de la maladie. Dans ce contexte, l'avancée de la maladie, la toxicité des traitements et les maladies intercurrentes étaient souvent entremêlées empêchant pour certains patients une évaluation correcte de l'avancée de la maladie notamment sur le plan clinique.

E. Perspectives

Le pronostic sombre de notre population de patients réfractaires à la chimiothérapie de première ligne nous pousse à nous interroger sur la possibilité d'offrir de nouvelles séquences thérapeutiques à ces patients atteints de CBNPC.

Il a été démontré que l'association du DOCETAXEL et d'un inhibiteur du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), le NINTEDANIB ou le RAMUCIRUMAB, était plus efficace que le DOCETAXEL seul chez les patients réfractaires à la première ligne notamment dans le sous-groupe adénocarcinome. Le succès de l'immunothérapie a éclipsé les résultats des deux dernières études sur les inhibiteurs du VEGF, mais il est possible que cette association soit plus bénéfique que l'immunothérapie pour une partie de nos patients présentant plusieurs localisations métastatiques, une altération KRAS ou des métastases hépatiques. A noter que ces thérapeutiques anti-angiogéniques comportent des effets secondaires non négligeables qui peuvent être sources d'aggravation de l'état général dans une population réfractaire déjà fragilisée.

Enfin, la stratégie de traitement de première ligne changera très prochainement avec l'approbation probable par les autorités de l'association d'un doublet à base de sels de platine et du PEMBROLIZUMAB ³². Nous avons noté, dans l'étude de phase III pour la validation de cette association, que 22% des patients avaient une maladie évolutive à 3 mois. Bien que cette association constitue une nouvelle étape dans le traitement de première ligne du CBNPC avec une amélioration de la survie globale et sans progression, elle soulève des questions sur les caractéristiques clinico-biologiques des 22% de patients réfractaires à la bi-chimiothérapie associée à l'immunothérapie.

F. Conclusion

Les patients réfractaires à la chimiothérapie de première ligne représentent un enjeu pronostic et thérapeutique important dans notre pratique quotidienne. Notre étude semble montrer qu'ils bénéficient de l'immunothérapie de seconde ligne plus que de la chimiothérapie après progression d'une première ligne. Ces patients souffrent d'un mauvais pronostic particulièrement quand ils sont confrontés à un Performance Status altéré et à un nombre de sites métastatiques élevés.

Il sera intéressant de mieux caractériser cette population et de prendre en compte ces patients dans les analyses de sous-groupes des différents essais prospectifs des carcinomes bronchiques non à petites cellules.

BIBLIOGRAPHIE

Données Épidémiologique :

- Globocan.iarc.fr
- Institut de veille sanitaire

Données issues de la littérature :

- 1 Novello S, Barlesi F, Califano R, *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016; **27**: v1–27.
- 2 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1919–29.
- 3 Li M, Zhang Q, Fu P, *et al.* Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One* 2012; **7**: e37229.
- 4 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004; **22**: 1589–97.
- 5 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, *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; **18**: 2095–103.
- 6 Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, *et al.* Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2011; **378**: 1079–88.
- 7 al SA *et.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/17167137> (accessed Feb 19, 2018).
- 8 Patel JD, Socinski MA, Garon EB, *et al.* PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013; **31**: 4349–57.

- 9 Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; **6**: e22681.
- 10 Ilhan-Mutlu A, Osswald M, Liao Y, *et al.* Bevacizumab Prevents Brain Metastases Formation in Lung Adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 2016; **15**: 702–10.
- 11 Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, *et al.* Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 9005–9005.
- 12 Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, *et al.* Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2014; **384**: 665–73.
- 13 Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 143–55.
- 14 Morabito A. Second-line treatment for advanced NSCLC without actionable mutations: is immunotherapy the ‘panacea’ for all patients? *BMC Med* 2018; **16**. DOI:10.1186/s12916-018-1011-0.
- 15 Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 113–25.
- 16 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, *et al.* Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 829–38.
- 17 Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, *et al.* BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat Rev* 2018; **66**: 82–94.
- 18 Mazières J, Barlesi F, Filleron T, *et al.* Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016; **27**: 281–6.
- 19 Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2018; **13**: 27–45.
- 20 Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma | NEJM. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1003466> (accessed Aug 25, 2018).

- 21 Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma | NEJM. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1302369> (accessed Aug 25, 2018).
- 22 Hamid O, Robert C, Daud A, *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; **369**: 134–44.
- 23 Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>. 2015; published online June 24. DOI:10.1056/NEJMoa1503093.
- 24 Leal TA, Ramalingam SS. Immunotherapy in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis* 2018; **10**: S422–32.
- 25 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1627–39.
- 26 Horn L, Spigel DR, Vokes EE, *et al.* Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; **35**: 3924–33.
- 27 Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, *et al.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; **376**: 2415–26.
- 28 Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer | NEJM. <https://www-nejm-org.gate2.inist.fr/doi/full/10.1056/NEJMoa1716078> (accessed May 30, 2018).
- 29 Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, *et al.* Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017; **50**. DOI:10.1183/13993003.00050-2017.
- 30 Herbst RS, Baas P, Kim D-W, *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; **387**: 1540–50.
- 31 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1823–33.
- 32 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2078–92.
- 33 Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, *et al.* The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018; **6**. DOI:10.1186/s40425-018-0382-2.

- 34 Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016; **387**: 1837–46.
- 35 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2017; **389**: 255–65.
- 36 Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2288–301.
- 37 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**: 123–35.
- 38 Giroux Leprieur E, Antoine M, Vieira T, *et al.* Clinical and molecular features in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma refractory to first-line platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer Amst Neth* 2013; **79**: 167–72.
- 39 Zhou H, Dai Y, Zhu L, *et al.* Poor response to platinum-based chemotherapy is associated with KRAS mutation and concomitant low expression of BRAC1 and TYMS in NSCLC. *J Int Med Res* 2016; **44**: 89–98.
- 40 Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Alnatsha A, *et al.* Pharmacogenetics of platinum-based chemotherapy: impact of DNA repair and folate metabolism gene polymorphisms on prognosis of non-small cell lung cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2018; published online April 17. DOI:10.1038/s41397-018-0014-8.
- 41 Modulation of multidrug resistance efflux pump activity to overcome chemoresistance in cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2006; **6**: 350–4.
- 42 Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, *et al.* Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PloS One* 2018; **13**: e0199575.
- 43 Aguiar PN, De Mello RA, Hall P, Tadokoro H, Lima Lopes G de. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data. *Immunotherapy* 2017; **9**: 499–506.
- 44 Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, *et al.* PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2017; **12**: 208–22.
- 45 Adam J, Le Stang N, Rouquette I, *et al.* Multicenter harmonization study for PD-L1 IHC testing in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018; **29**: 953–8.

- 46 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, *et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; **348**: 124–8.
- 47 Champiat S, Ferte C, Lebel-Binay S, Eggermont A, Soria JC. Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncoimmunology* 2014; **3**: e27817.
- 48 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1277–90.
- 49 Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2093–104.
- 50 Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, *et al.* Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018; published online Jan 11. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- 51 Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, *et al.* Baseline neutrophilia, derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and outcome in non small cell lung cancer (NSCLC) treated with Nivolumab or Docetaxel. *J Cell Physiol*; **0**. DOI:10.1002/jcp.26609.
- 52 Hallmarks of Cancer: The Next Generation: Cell. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue) (accessed May 29, 2018).
- 53 Kobayashi T, Teruya M, Kishiki T, *et al.* Inflammation-based prognostic score and number of lymph node metastases are independent prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Surg* 2010; **27**: 232–7.
- 54 Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2011; **31**: 2995–8.
- 55 Ozyurek BA, Ozdemirel TS, Ozden SB, Erdogan Y, Kaplan B, Kaplan T. Prognostic Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Lung Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2017; **18**: 1417–21.
- 56 Kargl J, Busch SE, Yang GHY, *et al.* Neutrophils dominate the immune cell composition in non-small cell lung cancer. *Nat Commun* 2017; **8**. DOI:10.1038/ncomms14381.

- 57 Kang KH, Efird JT, Sharma N, *et al.* Prognostic potential of neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte nadir in stage III non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2017; **13**: 1405–14.
- 58 Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, *et al.* Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* 2014; **86**: 78–84.
- 59 Tamiya M, Tamiya A, Inoue T, *et al.* Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial. *PLOS ONE* 2018; **13**: e0192227.
- 60 Gettinger S, Horn L, Jackman D, *et al.* Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018; : JCO2017770412.
- 61 Garde-Noguera J, Martorell PM, De Julián M, *et al.* Predictive and prognostic clinical and pathological factors of nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2018; published online Jan 24. DOI:10.1007/s12094-017-1829-5.
- 62 Nakahama K, Isa S-I, Tamiya A, *et al.* The Association Between Chemotherapy Immediately Before Nivolumab and Outcomes Thereafter. *Anticancer Res* 2017; **37**: 5885–91.
- 63 Inoue T, Tamiya M, Tamiya A, *et al.* Analysis of Early Death in Japanese Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *Clin Lung Cancer* 2018; **19**: e171–6.
- 64 Kaderbhai C-G, Richard C, Fumet JD, *et al.* Response to first line chemotherapy regimen is associated with efficacy of nivolumab in non-small-cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2017; **6**: e1339856.
- 65 Cortinovis D, Gregorc V, Migliorino MR, *et al.* New perspectives in the second-line treatment of non squamous NSCLC patients: Results from a large Italian Lung Cancer Working Group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; **109**: 35–41.
- 66 Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; **18**: e143–52.
- 67 Champiat S, Derle L, Ammari S, *et al.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2017; **23**: 1920–8.
- 68 Ferrara R, Mezquita L, Texier M, *et al.* Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018; published online Sept 6. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3676.

- 69 Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, *et al.* Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 374–8.
- 70 Schwartsman G, Peng SA, Bis G, *et al.* Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017; published online Aug 3. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.07.034.
- 71 Calles A, Liao X, Sholl LM, *et al.* Expression of PD-1 and Its Ligands, PD-L1 and PD-L2, in Smokers and Never Smokers with KRAS-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2015; **10**: 1726–35.
- 72 Julien Mazieres Alexander E Drilon, Laurent Mhanna and al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung adenocarcinoma and oncogenic driver alterations: results from the global IMMUNOTARGET registry.
- 73 Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1856–67.
- 74 Saâda-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, *et al.* Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; **28**: 1605–11.
- 75 Perspectives from ASCO 2018: Immunotherapy research in oncogene driven NSCLC, The ImmunoTarget and early combination study | OncologyPRO. <https://oncologypro.esmo.org/Oncology-News/ESMO-Videos/Perspectives-from-ASCO-2018-Immunotherapy-research-in-oncogene-driven-NSCLC-The-ImmunoTarget-and-early-combination-study> (accessed Sept 9, 2018).
- 76 Ashour Badawy A, Khedr G, Omar A, Bae S, Arafat W, Grant S. Site of Metastases as Prognostic Factors in Unselected Population of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2018; **19**: 1907–10.
- 77 Tumei PC, Hellmann MD, Hamid O, *et al.* Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2017; **5**: 417–24.
- 78 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; **144**: 646–74.

ANNEXE

CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION (IASLC 2015, UICC 2017) (3)

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a	< 1cm
	T1b	≥ 1 cm et < 2 cm
	T1c	≥ 2 cm et < 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : -envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène -existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire) - de plus grand diamètre.
	T2a	≥ 3 cm mais < 4 cm
	T2b	≥ 4 cm mais < 5 cm
N - Adénopathies	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, -nodules tumoraux dans le même lobe.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
	Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N1a	1 seule station N1 atteinte
	N1b	Plusieurs stations N1 atteintes
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
	N2a	1 seule station N2 atteinte sans N1 « <i>skip metastasis</i> »
	N2b	1 seule station N2 avec atteinte N1
N2c	Plusieurs stations N2 atteintes	
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Introduction

Les inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ICI) sont désormais largement utilisés afin de traiter les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) après progression d'une première ligne à base de sels de platines. La stratégie optimale après progression précoce n'a pour l'instant pas été établie.

Méthodes

Nous avons conduit une étude rétrospective, multicentrique entre mars 2010 et novembre 2017 chez des patients atteints de CBNPC progressant dans les 3 premiers mois après l'introduction d'une chimiothérapie de première ligne. Les données clinico-pathologique et de réponses selon RECIST 1.1 dans cette catégorie de patients ont été reprises. Notre évaluation a porté sur la survie dans progression (SSP) comparative entre les types de traitement de seconde ligne : chimiothérapie et immunothérapie. La survie globale (SG), le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie ont pu ensuite être évalués.

Résultats :

Nous avons analysé les données de 176 patients, 99 ayant reçu l'immunothérapie, 77 la chimiothérapie. Les 2 populations étaient comparables quant aux critères pronostiques principaux. En comparaison de la chimiothérapie, les ICI ont montré une amélioration de la survie globale (SG médiane 4,6 mois [2,8; 6,7] contre 4,2 mois [3,4; 5,9] et semblent améliorer le taux de réponse objectif (17,2 % et 7,9 %, respectivement ($p = 0,0718$)). La survie sans progression n'était pas différente entre les deux traitements (1,9 mois [1,77; 2,10] contre 1,6 mois [1,38; 2,04] ($p=0,1248$)) pour l'ICI. Le Performance Status faible et le nombre élevés de sites métastatiques étaient associés à un pronostic plus sombre. Les patients KRAS mutés ne semblent pas profiter d'un traitement plus que de l'autre.

Conclusion:

Les ICI semblent le meilleur traitement de deuxième ligne pour les patients réfractaires aux chimiothérapies. Néanmoins, ces patients souffrent d'un mauvais pronostic global en lien avec une maladie multi-métastatique et à un mauvais Performance Status.

Discipline : Pneumologie

Mots Clés : Carcinome bronchique à petites cellules, inhibiteurs de checkpoint immunitaires ; chimiothérapie ; pronostic