



**HAL**  
open science

**Évaluation de l'expression de PDL1 comme biomarqueur  
de réponse au Nivolumab dans le cancer  
bronchopulmonaire non à petites cellules : résultats  
établis à partir d'une cohorte de patients traités au  
CHU d'Amiens de juin 2015 à juin 2016**

Lola Soriot

► **To cite this version:**

Lola Soriot. Évaluation de l'expression de PDL1 comme biomarqueur de réponse au Nivolumab dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules : résultats établis à partir d'une cohorte de patients traités au CHU d'Amiens de juin 2015 à juin 2016. Pneumologie et système respiratoire. 2019. dumas-02108667

**HAL Id: dumas-02108667**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02108667>**

Submitted on 24 Apr 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 Picardie Jules Verne  
Faculté de Médecine

Année 2019

N°2019-2

**Evaluation de l'expression de PDL1**  
**comme biomarqueur de réponse au**  
**Nivolumab dans le cancer**  
**bronchopulmonaire non à petites**  
**cellules**

**Résultats établis à partir d'une cohorte de patients**  
**traités au CHU d'Amiens de juin 2015 à juin 2016**

**Thèse pour le doctorat en médecine (Diplôme d'état)**

**Spécialité : Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 11 janvier 2019 par

**SORIOT Lola**

Président du jury : **Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Membres du jury : - **Monsieur le Professeur Henry SEVESTRE**

- **Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

- **Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

- **Monsieur le Docteur Christophe CHOURBAGI**

Directrice de Thèse : **Madame le Docteur Claire POULET**

# Remerciements

## **Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Pneumologie  
Chef du Service de Pneumologie, Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury, soyez assuré de mon plus sincère respect et de ma gratitude. Ces 4 ans d'internat ont été un réel plaisir particulièrement grâce à votre humanité, votre patience, votre bienveillance et votre écoute aux souhaits de chaque interne. Merci pour tout ce que vous nous apportez.*

## **Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens  
Chef du service d'Anatomie et cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie  
Adjoint au chef de l'Oncopole

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury de thèse. Vous avez tout de suite accepté de participer à ce projet. Votre aide a été précieuse tout au long de ce travail qui n'aurait pu être sans votre soutien. Merci de votre disponibilité. Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements et mon profond respect.*

## **Monsieur le professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Chef du service d'Oncologie médicale  
CHU d'Amiens

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Vous m'avez accepté dans le DESC de cette belle spécialité qu'est la cancérologie. Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements et mon profond respect.*

## **Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

Professeur des universités –Praticien Hospitalier  
CHU d'Amiens

*Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse  
Merci pour ton aide précieuse sur ce travail. Tu nous as accompagnées et guidées dans les statistiques malgré toutes tes obligations professionnelles et personnelles (encore plus cette fois !). Travailler avec toi sur mon mémoire a été un plaisir, ta réactivité, ta disponibilité, ton écoute, tes conseils, ta gentillesse en toutes circonstances et ton soutien sont précieux. Toujours disponible également à l'hôpital, tu m'as beaucoup appris durant mon stage de réanimation grâce à tes nombreuses connaissances que tu transmets avec passion et douceur. Tous les internes de pneumologie savent qu'ils peuvent compter sur toi, merci d'être là pour nous, nous avons beaucoup de chance.*

**Monsieur le Docteur Christophe Chourbagi**

Pharmacien des hôpitaux du CHU d'Amiens

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury de thèse. Ce projet s'est fait avec votre soutien. Votre aide a été précieuse durant ce travail. Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements et mon profond respect.*

**Madame le Docteur Claire Poulet**

Praticien Hospitalier de pneumologie du CHU d'Amiens

*Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail et de diriger cette thèse.*

*J'ai été très fière de travailler avec toi. Faire ce travail m'a replongée dans mon semestre d'HDS où j'ai beaucoup appris à tes côtés tant sur le plan professionnel qu'humain. Tu es pour moi un modèle dans ta façon d'exercer, c'est principalement grâce à toi que je me suis orientée vers la cancérologie, je ne pouvais rêver mieux comme directrice de thèse. Tu m'as soutenu dans ce travail malgré, toutes tes obligations professionnelles et personnelles, j'espère ne pas t'avoir découragé d'encadrer d'autres thèses.*

*Je remercie également :*

*-Amine pour son aide précieuse sur ce travail, toujours disponible et souriant, j'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble.*

*A toutes les équipes avec qui j'ai travaillé durant ces 4 ans d'internat :*

*-A tous les médecins de Compiègne qui m'ont accueillie chaleureusement et m'ont encadrée pour ce premier semestre.*

*-A toute l'équipe du CHU, Bénédicte, Julien, Isabelle, Géraldine, Pierre Alex, Eline, Damiens, Elodie, Jean Baptiste, merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour votre patience et votre disponibilité. Ces 4 ans d'internat ont été un plaisir à chaque semestre en grande partie grâce à vous.*

*- A toute l'équipe de pneumologie de St Quentin , Youcef, Charles, Isabelle, Remy, Charlotte, Houcine, Manu, merci pour votre formation, merci pour les resto, merci pour votre bonne humeur contagieuse.*

*-A toute l'équipe d'oncologie de St Quentin, à tous les médecins Réda, Céline, Momo, Mohamad, Malek, Nassim, les infirmières , Maryline ( merci pour les gâteaux) et Karim ( qui fait presque partie de l'équipe), ce stage m'a beaucoup marqué, je ne suis pas prête d'oublier cette ambiance si particulière.*

*- A toute l'équipe de Lyon sud qui m'a accueillie chaleureusement pendant 6 mois, Merci particulièrement au Pr Souquet pour sa gentillesse et sa disponibilité, Merci à Laurence Nathalie et Patrik de m'avoir autant apporté pour ce dernier semestre, tout ça dans une super ambiance. J'espère vous recroiser très vite à un congrès.*

*-Merci à toutes les équipes paramédicales rencontrées durant ces stages ! Particulièrement à Nouara, pour son bureau toujours ouvert, ta bonne humeur nous fait du bien à tous ! Merci à Stéphanie pour son aide précieuse sur mon mémoire.*

*- A tous mes co-internes de pneumologie avec qui j'ai partagé des larmes (beaucoup), des fous rires et des cours de DES très studieux.. Merci à Camille ma maman pour mon premier semestre au CHU, Fanny, Mathieu, Warda sans qui le semestre de radiothérapie n'aurait pas été si drôle, nous devons toujours faire le tour du monde ensemble ! Mika et sa bonne humeur en toute circonstance, Jérôme et ses blagues pourries, Maxime, Hortense merci à Nancy de t'avoir laissé parmi nous, hâte de te retrouver ! Ugo et Mélanie mes deux co-internes, la meilleure des promos, on s'est toujours entendu malgré nos différences, on a su rester solidaires en toutes circonstances, merci à vous deux pour ces 4 ans, hâte de retravailler avec vous ! Chloé, heureuse que l'internat t'ait fait débarquer à Amiens, je compte bien venir te voir à Lyon, Chambéry ou ailleurs, je t'attends avec impatience pour ton dernier semestre! A Florence qui a dû supporter chaque détail de ma vie pendant les 2 semestres partagés ensemble, merci pour tous les potins , Alice et sa fougue, Marlène et son calme, Olivier merci pour ces gardes partagées ensemble, Marion et toutes ses histoires, Amale, et tous les nouveaux Sarah, MAM, Pauline et Nour.*

*- A tous les autres internes avec qui j'ai partagé des semestres, des covoiturages, des gardes etc... Emeric, Typhanie, Francois, Magalie, Julie, Sylvain merci pour ton calme en toute circonstance, Louise et ses fous rires, Fatima je t'attends pour le cours de philo et continuer nos débats interminables, Yohan merci d'avoir rendu la route St Quentin-Amiens si rapide !*

*-A mes co-internes de Lyon, Johan merci pour les cafés.., Zoé merci pour ta spontanéité ! Merci particulièrement à Andréa pour ses histoires toujours plus folles qui me manquent beaucoup et à Louis d'avoir refait le monde autour de toutes ces bières partagées ensemble.. Merci énormément, cet inter-chu n'aurait pas été le même sans vous...*

*- A mes amies de Compiègne, «les fantastiques », Lina, Clara, Elsa, Sarah, Fouzia, Marina, on a bien grandi depuis ce premier semestre mémorable. Je vous souhaite le meilleur pour l'après internat en espérant revoir très vite celles qui se sont éloignées.*

*-A mon petit « tas d'amies » !! à Victoria de soigner les dents de Maxime, à Marlène , Emilie et Kathy, merci d'avoir été chaque jour présentes à la BU droites et d'avoir passé plus de temps devant la machine à café que devant notre table, je n'aurais jamais eu le courage de me lever pour réviser sans savoir que j'allais vous retrouver ! Jeanne je n'oublierai pas de venir te voir à Lyon pour ma « 20<sup>ème</sup> fois». Lara, j'aurai aimé t'avoir avec moi ce soir mais j'ai tellement hâte de te rejoindre pour passer encore un « nouveau cap d'amitié». Chaque week-end passé avec vous reste mémorable.*

*-A tous mes amis de fac grâce à qui ces années de révisions restent des souvenirs inoubliables. Merci à Trevor (la course à vélo se termine enfin..) tu seras dans le discours des 30 ans promis , A Sandrine pour m'avoir accompagné aux toilettes à chaque soirée, merci à vous deux d'avoir été là dans les pires comme les meilleurs moments durant toutes ces années d'études ! Merci à l'équipe du Vietnam, Massi, Youness, ce voyage restera le meilleur de tous, A Charly qui n'a*

*pas peur de remettre ça avec moi à la Réunion ! A Etienne pour ces soirées paisibles au bord des étangs .Merci à Tom d'être mon témoin de thèse. Merci à toute l'équipe de la BU droit, Samy mon best, Sayed et tous les autres.*

*-Merci à mon coloc Nicolas de me supporter au quotidien et de faire semblant de m'écouter chaque soir, merci de me faire autant rire ! Merci à mes colocs de 6 mois de Lyon, Marion et Pauline de m'avoir recueilli quand je débarquais dans une ville inconnue, merci à Zyva de m'avoir tenu compagnie !*

*- A « la famille », Victor, Ally, Ugo, Marie, Elo, Nico et Robin, merci pour toutes ces soirées à Margny aux cerises, tous les nouvel ans passés et à venir !*

*-A mes amies de toujours, mes bh , mes « piliers du passé du présent et du futur », Anaïs, nos 22 ans d'amitié résisteront à tout même au collapsus , à Pauline qui remplace Maxime toutes les 6 semaines, à Amandine pour sa bienveillance, à Lucie, Julie et Laura les plus fun des mamans. Votre amitié m'est devenue indispensable, mes années d'études n'auraient pas été si simples sans nos soirées/week end pour décompresser. A tous les autres de la bande du lycée Calvin, particulièrement à Etienne que j'attends pour le resto ! On forme une super bande 10 ans plus tard !*

*-Merci à ma belle-famille Cartelle et Serpelloni de vous êtes aussi bien occupé de moi pendant ces longues années de révision. Merci à Malo pour les câlins.*

*- Merci à ma Famille :*

*-Merci à mamie pour ta générosité, de laisser ta porte toujours ouverte à Noyon ou au Touquet, merci aux Bernard's pour leur humour si particulier !*

*-A ma sœur Claire qui m'a accompagnée, nourrie et maternée 24h/24 jusqu'au bout de ces études. On a formé une belle équipe, tout ça n'aurait pas été si facile et si drôle sans toi. A ma sœur Julianne qui prend la relève dans le monde médical, je suis très fière de toi. A mes frères sylvain et Yohan d'avoir supporté toutes ces discussions médecine aux repas de famille. A maman pour ta spontanéité, ta générosité et ton amour sans limite, merci d'avoir toujours cru en nous et de t'être montrée si fière, merci pour tous les tupperwares, lessives, journées ménages post exam, désolée pour toutes tes insomnies avant chaque examen. Merci à Jean Marc d'avoir supporté maman pendant nos examens ! Sans oublier les + 1 (Anne-Laure, Gégé, Sandrine). On forme une super équipe tous ensemble. Merci à vous tous de faire en sorte que rentrer à Margny aux cerises soit un si grand plaisir !*

*-Enfin à Maxime, merci pour ces 10 années passées ensemble, pas une seule fois je me suis ennuyée grâce à toi. Les années qui arrivent s'annoncent encore plus folles ! Merci de m'avoir accompagnée tous les jours pendant ces longues études, ton soutien m'est indispensable. Ce travail est un peu le tien, merci de m'avoir supportée particulièrement ces dernières semaines. J'ai beaucoup de chance...*

ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION.....	9
I.    Le cancer bronchique.....	9
1.    Epidémiologie :.....	9
2.    Classification anatomopathologique et TNM.....	9
3.    Prise en charge thérapeutique :.....	10
II.    L’immunothérapie.....	11
1.    Généralités.....	11
2.    Physiopathologie des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.....	13
3.    L’axe PD1-PDL1 dans la réponse immunitaire :.....	14
4.    Mécanisme d’action des anti-PD1 anti-PDL1.....	15
5.    Les immunothérapies dans le cancer du poumon :.....	16
III.    Biomarqueurs PDL1.....	18
1.    Détermination du statut de PDL1 :.....	18
2.    Plusieurs anticorps, plusieurs seuils de positivité.....	18
3.    Des études discordantes concernant la valeur pronostic du PDL1 :.....	20
IV.    Contexte et but de l’étude :.....	23
Matériel et méthodes.....	24
I.    Objectifs :.....	24
II.    Critères d’inclusion :.....	24
III.    Méthodes:.....	25
IV.    Analyses statistiques :.....	27
V.    Cadre réglementaire et éthique :.....	27
Résultats.....	28
I.    Caractéristiques de la population :.....	28
1.    Flow chart :.....	28
2.    Caractéristiques initiales :.....	29
3.    Effets secondaires :.....	31
II.    Survie globale :.....	31
1.    Analyse univariée.....	31
2.    Courbes de Kaplan meier :.....	34
3.    Analyse multivariée :.....	37
4.    Anatomopathologie :.....	37
III.    Survie sans progression :.....	38

1.	Analyse univariée :	38
2.	Courbes de Kaplan Meier :	40
3.	Analyse multivariée :	42
IV.	Réponse au traitement et profil particulier des longs répondeurs :	43
1.	Réponse au traitement :	43
2.	Profil particulier des longs répondeurs :	44
V.	Expression PDL1 :	45
	Discussion	46
I.	Rôle de l'expression PDL1 sur la survie globale et la survie sans progression:	46
1.	Sur la survie globale :	46
2.	Sur la survie sans progression :	47
II.	Les critères de jugements secondaires :	47
1.	Facteurs influençant la survie globale et la survie sans progression :	47
2.	Profil particulier des longs répondeurs :	48
3.	Effets secondaires :	48
III.	Limites et intérêt de l'étude :	49
1.	Les limites :	49
2.	Intérêts de l'étude :	50
IV.	Conséquences et Perspectives:	50
	Conclusion	52
	Bibliographie	53
	ANNEXES	56



# ABBREVIATIONS

AC	Anticorps
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CBNPC	Cancer Bronchopulmonaire Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Bronchopulmonaire à Petites Cellules
CHU	Centre Hospitalier universitaire
CMH	Complexe Majeur d'histocompatibilité
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DC	Cellule Dendritique
HAS	Haute Autorité de Santé
IHC	Immuno-histochimie
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LT	Lymphocyte T
PCI	Pourcentage de cellules immunitaires infiltrantes
PCT	Pourcentage de Cellules Tumorales
PD1	Programme Death 1
PDL1	Programme Death Ligand 1
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SG	survie globale
SSP	Survie sans progression
TCR	T cell receptor

# INTRODUCTION

## I. Le cancer bronchique

### 1. Epidémiologie :

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde. En 2012, on comptait 1,8 millions de nouveaux cas et il est estimé qu'il est responsable de 1,6 millions de décès. Il reste la première cause de décès par cancer. (1)

En France, le cancer du poumon est le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme. On estime en 2017, son incidence à plus de 49000 nouveaux cas dont les deux tiers sont des hommes. C'est le cancer le plus meurtrier, il est responsable sur l'année 2017 de plus de 30000 décès estimés soit plus de 20% des décès par cancer. L'âge médian au diagnostic est de 66 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme. Son incidence stagne chez l'homme mais augmente chez la femme depuis 1980 probablement en rapport avec l'augmentation du tabagisme chez les femmes nées entre 1945 et 1955(2,4). Le taux de survie nette tend à s'améliorer mais reste sombre. Il est de 17% à 5 ans et de 10% à 10 ans tous stades confondus (3).

A cause d'une symptomatologie pauvre, le cancer pulmonaire est souvent diagnostiqué à un stade avancé. Une étude française de 2010 montrait que 58,3% des patients étaient diagnostiqués à un stade IV et 23,5% à un stade III (5).

Son principal facteur de risque est le tabac avec 90% des cancers chez l'homme, dus au tabagisme (7). On retrouve également un rôle de l'exposition professionnelle, notamment l'exposition à l'amiante.

### 2. Classification anatomopathologique et TNM

Il existe deux grands types histologiques de cancer du poumon : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) qui représentent environ 15% des cancers diagnostiqués et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent la grande majorité des cancers du

poumon diagnostiqués. Parmi les cancers pulmonaires non à petites cellules on distingue les adénocarcinomes (qui représentent environ 45% des cas), les carcinomes épidermoïdes (environ 30-35% des cas), et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (environs 5-10% des cas) (5,6).

Après le diagnostic d'un cancer pulmonaire, on réalise un bilan d'extension qui donnera en fonction de la taille et de l'extension loco régionale de la tumeur (T), l'extension ganglionnaire (N), l'extension à distance (M), la classification TNM du cancer que l'on associera ensuite à un stade allant de I à IV. Cette classification est régulièrement réévaluée. Pour notre étude, nous avons classés les patients inclus selon la classification de 2009 (annexe 1).

La prise en charge thérapeutique dépend du stade et de l'histologie de la maladie.

### 3. Prise en charge thérapeutique :

En pratique, on distingue les stades localisés (I et II), les stades localement avancés (III) et les stades disséminés (IV).

Pour les stades localisés (stades I et II), en fonction du bilan d'opérabilité, une chirurgie d'exérèse complétée ou non de chimiothérapie adjuvante ou d'une radiothérapie stéréotaxique sera proposée.

Pour les stades localement avancés, selon l'envahissement ganglionnaire, la résécabilité tumorale, le bilan d'opérabilité, le statut OMS, on proposera la prise en charge la plus adaptée parmi la chirurgie, la radiothérapie, plus ou moins complétée de chimiothérapie adjuvante, néo-adjuvante ou concomitante.

Pour les cancers de stades disséminés (stade IV) les options thérapeutiques sont une chimiothérapie, une thérapie ciblée, ou une immunothérapie. Le choix se fera selon des recommandations nationales et internationales, en fonction des résultats de l'analyse en biologie moléculaire et de l'immunohistochimie de la tumeur.

#### Les chimiothérapies :

Si l'état général du patient est conservé, s'il n'existe pas de mutation accessible à une thérapie ciblée et depuis 2016 si l'expression PDL1 est inférieure à 50% les recommandations sont d'utiliser une chimiothérapie de première ligne. Elle se compose d'un doublet à base de sels de platine (Carboplatine ou Cisplatine) associés à une molécule dite de 3<sup>ème</sup> génération type

(Gemcitabine, Pemetrexed, Vinorelbine, Paclitaxel, Docétaxel) plus ou moins associés à un traitement anti-angiogénique (Bevacizumab) dans les tumeurs non épidermoïdes. Le choix de la chimiothérapie sera décidé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en fonction de l'âge, de l'état général, des comorbidités et du type histologique de la tumeur.

S'il existe une progression tumorale sous chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne on proposera en fonction de la décision de RCP une mono-chimiothérapie, une thérapie ciblée ou une immunothérapie.

### Les thérapies ciblées :

Les recommandations sont d'effectuer la recherche de cible moléculaire. La présence d'une telle anomalie doit amener à proposer en première ligne la thérapie ciblée correspondante. Il peut s'agir d'un Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) de l'EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib), d'un inhibiteur de ALK en cas de translocation de ALK ou d'anomalie moléculaire de ROS1 ou de C-met. Ce type de traitement, s'il est possible, offre un meilleur taux de réponse ainsi qu'une meilleure médiane de survie qui peut être supérieure à 2 ans.

### L'immunothérapie :

Traitement récent et au cœur des préoccupations actuelles en oncologie, l'immunothérapie est une avancée majeure en oncologie thoracique. Dans le cancer du poumon, l'immunothérapie a d'abord été indiquée en 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique puis plus récemment en 1<sup>ère</sup> ligne. Trois molécules ont actuellement une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le cancer du poumon : le Nivolumab, le Pembrolizumab, l'Atézolizumab. Nous détaillerons ci-dessous plus précisément cette option thérapeutique.

## **II. L'immunothérapie**

### **1. Généralités**

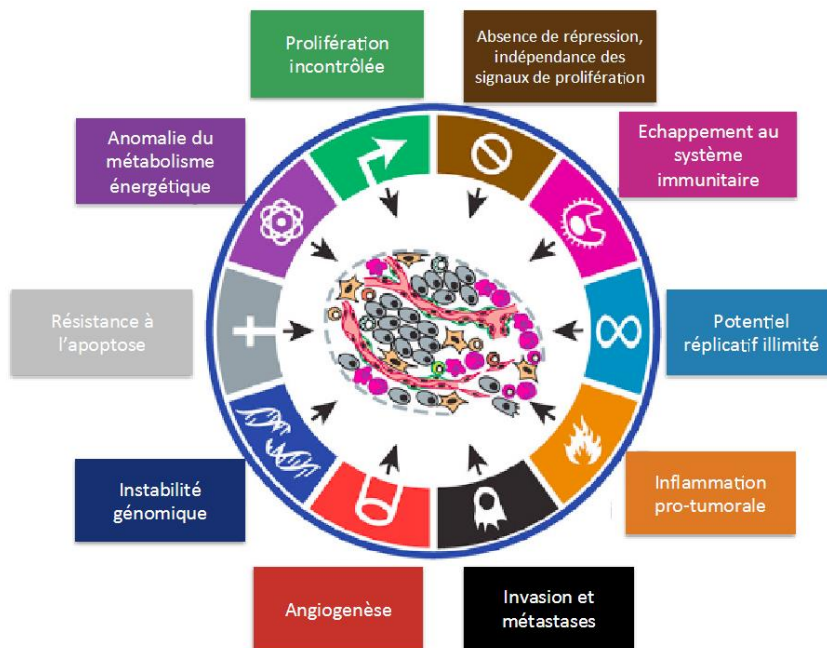
Le concept d'immunothérapie, c'est-à-dire l'utilisation du système immunitaire pour combattre une maladie, est un concept ancien.

En effet, on a observé dès le XX<sup>ème</sup> siècle des rémissions de cancer suite à des infections. Ainsi, le chirurgien William Colley a observé des rémissions de sarcomes suite à un érysipèle et a ensuite utilisé des dérivés bactériens de streptocoque (toxine de Colley) pour guérir

certains sarcomes (8). L'hypothèse était d'utiliser des composés (ici des agents infectieux) capable d'induire une réponse inflammatoire qui exercerait ensuite un effet anti tumoral.

Progressivement, les connaissances et la compréhension des interactions cellulaires impliquées au niveau du système immunitaire et dans la modulation de celui-ci se sont développées et l'idée de l'existence d'une immunité anti tumorale grâce à laquelle le système immunitaire peut limiter le développement tumoral s'est imposée (9). L'échappement des cellules tumorales au système immunitaire est ensuite devenu un des mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse (figure 1) (10). Favoriser l'immunité anti tumorale est ainsi devenu un nouvel axe thérapeutique.

*Figure 1 : Mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse d'après Hanahan et al (10)*



Source : hanahan et al : hallmarks of cancer the next generation

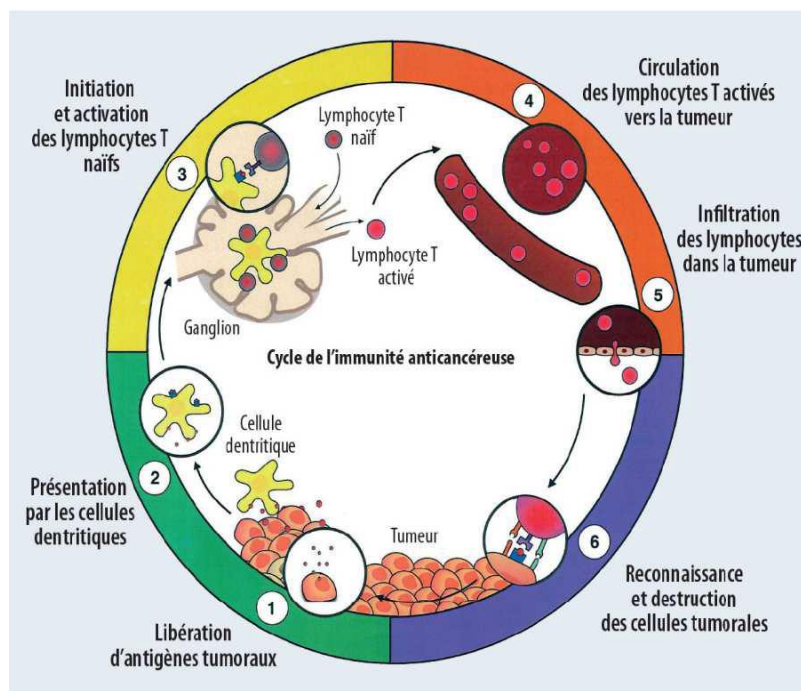
Il existe différentes stratégies anti tumorales. On parle des immunothérapies dites passives qui vise à apporter des effecteurs immunologiques dirigés contre la tumeur et des immunothérapies dites actives parmi lesquelles on retrouve les molécules utilisées dans le cancer du poumon ciblant les points de contrôles immunitaires (dit immune checkpoint) . Ces molécules s'opposent à l'immunosuppression induite par la tumeur et son environnement en bloquant des récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire. Nous détaillerons ci-dessous plus particulièrement les mécanismes de l'immunothérapie ciblant les points de contrôle

immunitaire et particulièrement ceux visant le récepteur inhibiteur « programme death 1 » (PD-1) et son ligand « programme death ligand 1 » (PDL1).

## 2. Physiopathologie des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

La réponse immunitaire anti tumorale est un processus complexe régulé par une balance entre signaux activateurs et signaux inhibiteurs (immune checkpoint) dont le cycle, appelé « cycle cancer immunité » a été décrit par Chen et al. (11) (Figure 2). Ces points de contrôles immunitaires sont nécessaires pour contrôler la réponse immune mise en jeu lors de phénomènes physiologiques pour maintenir la tolérance du Soi et éviter l'auto immunité mais ils sont détournés par les cellules tumorales pour échapper à l'immuno-surveillance.

*Figure 2 : « cycle cancer immunité » d'après Chen et al*



Source : Chen et al : *oncology meets immunology*

Ce schéma illustre le fonctionnement de l'immunité anti-tumorale : des antigènes tumoraux sont libérés lors de la mort des cellules tumorales. Ces antigènes sont ensuite captés dans le tissu périphérique par des cellules dendritiques (DC) et sont dégradés pour être présentés au sein de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les cellules dendritiques migrent ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires où elles présentent ces antigènes à

des lymphocytes T (LT) naïfs et les activent en LT effecteurs CD8+. Ces lymphocytes T activés migrent au sein de la circulation sanguine vers la tumeur et vont infiltrer la tumeur où a lieu la reconnaissance entre le *T cell receptor* (TCR) du lymphocyte et le complexe antigène tumoral-CMH I présent en surface des cellules tumorales. Cette reconnaissance active le LT effecteur en LT cytotoxique capable de lyser la cellule tumorale.

Ainsi, pour qu'un lymphocyte puisse éliminer une cellule tumorale, plusieurs étapes sont nécessaires. Toutes ces étapes sont régulées par des corécepteurs activateurs et inhibiteurs afin d'assurer un contrôle de la réponse immunitaire. Parmi ces récepteurs inhibiteurs, on retrouve le CTLA4 responsable d'une inhibition au niveau des organes lymphoïdes et le couple PD1/PDL-1 impliqué dans l'inhibition du lymphocyte en périphérie au niveau tumoral.

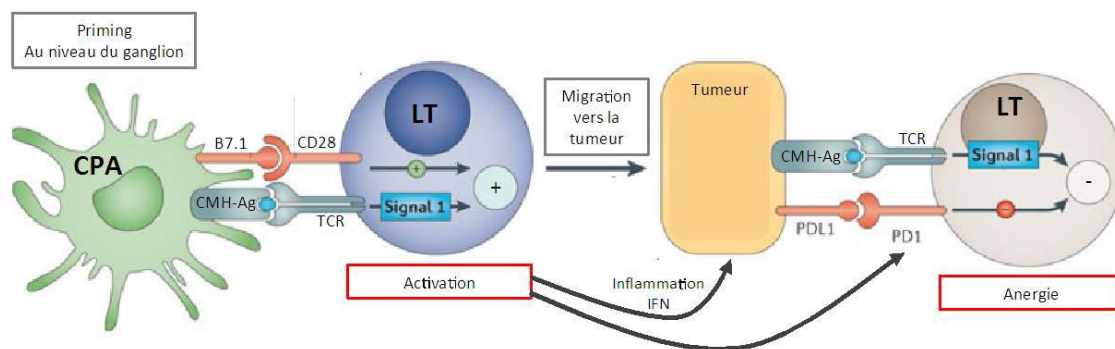
### 3. L'axe PD1-PDL1 dans la réponse immunitaire :

Le récepteur PD-1 est exprimé essentiellement par les lymphocytes activés mais également sur d'autres cellules du système immunitaire (LT régulateur, lymphocytes B, cellules NK, cellules dendritiques et monocytes). Son expression augmente au niveau des LT activés en cas d'exposition antigénique prolongée afin de limiter l'activation des lymphocytes et d'éviter une réponse immune excessive (12). Ce récepteur PD1 a deux ligands : PDL1, protéine transmembranaire retrouvée principalement sur les cellules tumorales sous l'effet de l'interféron ou parfois sur quelques cellules immunocompétentes et PDL2 peu exprimé au niveau tumoral mais principalement sur les macrophages et les cellules dendritiques (qui interviendraient notamment dans la tolérance au niveau pulmonaire).

L'interaction PD1/PDL1 conduit à une régulation négative du lymphocyte qui cesse de proliférer et sécréter des cytokines et donc de détruire les cellules tumorales. Il en résulte alors une anergie et une apoptose des lymphocytes T (13,14), (figure 3).

Les cellules tumorales utilisent cette voie pour échapper au système immunitaire à la fois en sur-exprimant le ligand PDL1 à sa surface mais également sur les cellules de son environnement pour freiner l'activité du système immunitaire.

*Figure 3 : Mécanisme de l'axe PD1/PDL1 dans la résistance immunitaire (13)*



Sources : *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*

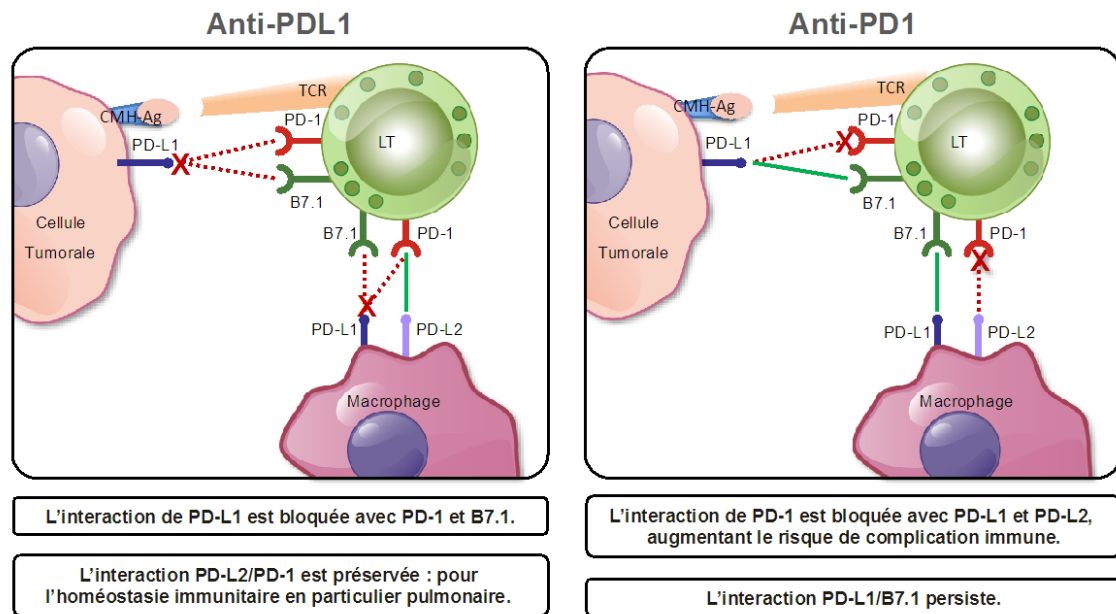
#### 4. Mécanisme d'action des anti-PD1 anti-PDL1

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire vont bloquer les mécanismes de frein mis en jeu par la cellule tumorale et réactiver le système immunitaire pour lui permettre de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales (figure 4).

Parmi ces molécules, nous nous intéressons particulièrement aux anti-PD1 et anti-PDL1 qui sont des immunoglobulines monoclonales humanisées. Les anti-PD1 vont bloquer l'interaction de PD1 avec ses deux récepteurs à savoir le PDL1 et le PDL2, l'avantage des anti-PD1 serait de pouvoir saturer les récepteurs PD1 des LT circulants avant leur migration au niveau tumoral et donc d'être actif à des concentrations plus faibles. Les anti-PDL1 bloquent la liaison PD1 PDL1 mais également à un autre récepteur B7-1 dont le rôle semble moins important (14). Par contre, les anti-PDL1 respectent l'interaction de PD1 et PDL2 impliquée dans la tolérance périphérique notamment au niveau pulmonaire (15).



*Figure 4 : Mécanisme d'action des AC anti PD1 et anti PDL1(14)*



Source : biomarqueurs des immunothérapies anti PD-1/antiPDL1, facteurs cliniques, histologiques et immunohistochimiques, BellesoeurAudrey

## 5. Les immunothérapies dans le cancer du poumon :

L'immunothérapie est devenue une approche prometteuse dans le traitement des cancers, elle est une avancée majeure et est au cœur de tous les congrès internationaux. Les premières Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) se sont développées dans le mélanome puis les indications se sont étendues dans le cancer du poumon et d'autres cancers avec la multiplication de nouveaux essais cliniques. Actuellement (fin 2018) 3 molécules ont l'AMM en deuxième ligne des traitements du cancer du poumon, dans l'ordre chronologique : le Nivolumab (anti PDL1), le Pembrolizumab (anti PDL1) et l'Atézolizumab (anti PD1) (16).

### Le Nivolumab :

Le Nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Aux USA, le Nivolumab a obtenu son AMM pour le cancer bronchique en mars 2015. En France, le Nivolumab fut la première immunothérapie disponible. Il a d'abord été disponible en ATU de cohorte à partir de juin 2015 pour les carcinomes pulmonaires épidermoïdes et à partir du 31/08/2015 pour les adénocarcinomes. L'AMM a été obtenue en juillet 2015 pour les carcinomes pulmonaires épidermoïdes et en avril 2016 pour les carcinomes pulmonaires non épidermoïdes. Ces AMM font

suite à 2 essais, Checkmate 017 (17) et Checkmate 057 (18). Dans ces essais ,il était comparé quel que soit le niveau d'expression de PDL1, le Nivolumab à la dose de 3mg/kg tous les 15 jours au Docetaxel dose standard jusqu'à toxicité inacceptable ou progression respectivement dans les carcinomes pulmonaires épidermoïdes et les carcinomes pulmonaires non épidermoïdes. Ces 2 essais ont atteint leurs objectifs principaux et montré la supériorité du Nivolumab par rapport à la chimiothérapie (respectivement médiane de survie globale : 9,2 contre 6,0 mois HR=0,62 IC 95% [0,47-0,80] et 12,2 contre 9,5, HR=0,75 IC 95% [0,63-0,91]

### Le Pembrolizumab :

Le Pembrolizumab est un autre anticorps anti PD1. Il a d'abord obtenu son AMM en France en 2<sup>ème</sup> ligne des cancers bronchiques non à petite cellules (CBNPC) métastatiques en juin 2016 suite à l'essai Keynote 010 (19) qui comparait deux doses différentes de pembrolizumab (2 et 10mg/kg) au Docétaxel chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique avec une expression tumorale de PD-L1 d'au moins 1%. L'objectif principal de cet essai a été atteint avec une médiane de survie globale de respectivement 10,4 et 12,7 mois pour les doses de 2 et 10mg/kg contre 8,5 mois pour la chimiothérapie (HR=0,71 IC 95% [0,58-0,88] et 0,61 IC95% [0,49-0,75] respectivement).

Le pembrolizumab a ensuite bénéficié d'une AMM en France en première ligne des CBNPC métastatiques suite à l'essai Keynote 024 (20) qui comparait, en première ligne chez des patients atteints de CBNPC non mutés dont la tumeur exprimait le PDL1 à plus de 50% , le pembrolizumab à la dose de 200mg à une chimiothérapie de première ligne (donc un doublet avec un sel de platine). Cet essai a montré une survie sans progression de 10.3 mois dans le groupe Pembrolizumab contre 6,0 mois dans le groupe standard soit un gain absolu de 4.3 mois en faveur du groupe Pembrolizumab (HR=0,50 IC 95% [0,37-0,68])

### L'Atézolizumab :

L'Atézolizumab est un anticorps anti PDL-1 qui a obtenu l'AMM en France en septembre 2017 suite à l'essai OAK. Celui-ci comparait l'Atézolizumab au Docétaxel dans les CBNPC métastatiques en 2<sup>ème</sup> ligne quel que soit le niveau de PDL-1. Cet essai a atteint son objectif principal avec une médiane de survie globale de 13.8 mois pour l'Atézolizumab contre 9.6 mois pour la chimiothérapie (HR=0.73, IC 95% [0,62-0,87])

### III. Biomarqueurs PDL1

L'immunothérapie est donc un traitement en plein essor avec des résultats prometteurs et son utilisation révolutionne la prise en charge du cancer pulmonaire. L'un des objectifs principaux de la recherche d'aujourd'hui est de mettre en évidence des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du traitement. Cela pourrait nous permettre d'identifier à l'avance les patients pouvant bénéficier d'une immunothérapie seule, d'une immunothérapie associée à une chimiothérapie ou à l'inverse d'éviter un traitement avec des effets secondaires possibles à ceux pour qui un bénéfice n'est pas attendu.

L'un des biomarqueurs le plus étudié est le ligand PDL1. Il peut être exprimé comme vu ci-dessus par les cellules tumorales et les cellules du système immunitaire du micro environnement tumoral.

Cependant il existe plusieurs problématiques quant à l'utilisation de ce marqueur comme marqueur prédictif de réponse. En effet, il existe d'une part une hétérogénéité des tests pour déterminer le PDL1 avec des anticorps utilisés différents et des seuils de positivité différents selon les études. D'autre part, les études montrent des résultats non concordant concernant la réponse thérapeutique et le score PDL1 selon le type d'immunothérapie et même au sein des essais concernant une même molécule comme le Nivolumab.

#### 1. Détermination du statut de PDL1 :

PDL1 est une protéine transmembranaire exprimée principalement à la surface des cellules tumorales. L'analyse de PD-L1 par immunohistochimie (IHC) permet de déterminer semi-quantitativement le niveau d'expression de la protéine PD-L1 dans une tumeur de CBNPC. Le marquage, réalisé à l'aide d'anticorps (AC) monoclonaux spécifiques à l'antigène PD-L1 est effectué à partir d'une coupe de tissus fixé dans le formaldéhyde enrobés de paraffine. Le pourcentage de cellules tumorales (PCT) présentant une coloration membranaire partielle ou complète est ensuite estimé et comparé à un seuil de positivité prédéterminé. Le pourcentage de cellules immunitaire infiltrantes (PCI) est parfois également considéré mais les seuils ne sont pas validés.

#### 2. Plusieurs anticorps, plusieurs seuils de positivité

Les différentes firmes pharmaceutiques disposant d'inhibiteurs de PD1 ou PD-L1 ont chacune développé un anticorps diagnostique dit « compagnon » pour standardiser la réalisation du

marquage avec un type d'automate donné. Par ailleurs, des méthodes d'évaluation de l'expression de PDL1 très variables ont été développées pour les différents tests compagnons. Elles diffèrent notamment par le type de cellules évaluées, les niveaux d'intensité et pourcentages considérés pour la positivité (tableau 1) (21). Le critère le plus important est l'évaluation du pourcentage de cellules tumorales (PCT) présentant un marquage membranaire avec une définition de positivité du marquage qui repose sur son intensité apparente (une faible intensité par exemple suffit à considérer l'immunodétection comme positive par le clone 28-8 et le clone 22C3, mais une intensité modérée est requise pour le marquage avec le clone SP142). Concernant le pourcentage de cellules exprimant PDL1 pour considérer une tumeur positive, plusieurs seuils ont été étudiés allant de 1% à 50% selon les immunothérapies et selon les études. Plusieurs études ont été réalisées pour comparer ces différents anticorps et leur reproductibilité. Ainsi, dans une étude multicentrique française, Adam et al (21) comparaient ces différents tests et évaluait les performances analytiques des clones 28.8 , 22C3 et SP263 dans divers centres. Cette étude montrait une concordance de ces 3 tests pour les cellules tumorales. On retrouvait les mêmes résultats pour l'étude de Hirsch et al (23) où les 3 tests 22C3, 28-8, SP63 étaient similaires sur la coloration des cellules tumorales, par contre le SP142 sous-estimait le pourcentage de cellules colorées.

Tableau 1 : Anticorps utilisés en IHC pour la détection de la protéine PDL1, seuils de positivité étudiés dans le CPNPC et traitement associé d'après Adam et ses collaborateurs (21)

Tableau 1 Anticorps anti-PD-L1 les plus couramment utilisés en immunohistochimie. <i>Antibodies commonly used for PD-L1 immunohistochemistry.</i>				
Clone	Espèce	Fournisseur	Traitement associé (test « compagnon »)	Seuil(s) de positivité étudiés dans les CPNPC
22C3	Souris	Dako	Pembrolizumab (anti-PD-1, Merck-MSD)	CT : $\geq 1\%$ , $\geq 50\%$ (toutes intensités de marquage)
28-8	Lapin	Abcam/Dako	Nivolumab (anti-PD-1, BMS)	CT : $\geq 1\%$ ou $\geq 5\%$ (toutes intensités de marquage)
5H1	Souris	Lieping Chen	Absence	Le plus souvent CT : $\geq 5\%$
E1L3 N	Lapin	Cell Signaling Technology	Absence	Le plus souvent CT : $\geq 5\%$
SP142	Lapin	Spring (Roche)	Atezolizumab (anti-PD-L1, Roche)	CT : $< 1\%$ , 1–4%, 5–49%, $\geq 50\%$ (score TC0 à TC3), intensité modérée ou forte CI : $< 1\%$ , 1–4%, 5–9%, $\geq 10\%$ (score IC0 à IC3)
SP263	Lapin	Spring (Roche)	Durvalumab (anti-PD-L1, Astra Zeneca)	CT : $\geq 25\%$

CI : cellules immunitaires ; CT : cellules tumorales.

### 3. Des études discordantes concernant la valeur pronostic du PDL1 :

Parmi les immunothérapies indiquées dans le cancer du poumon, seul le Pembrolizumab a restreint son indication à la positivité des marqueurs PDL1 suite aux essais keynote 001(23), Keynote 010 (19) et Keynote 024 (20). Dans l'essai Keynote 001, le Pembrolizumab était comparé chez des patients atteints d'un CBNPC en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus à différentes doses après une biopsie systématique réalisée avant l'inclusion pour déterminer l'expression de PDL1. On retrouvait dans cette étude, un bénéfice croissant sur la survie sans progression et la survie globale en fonction de l'augmentation du pourcentage de cellules tumorales exprimant le PDL1. Les essais Keynote 010 et Keynote 024 qui ont donné l'AMM au Pembrolizumab respectivement en 2<sup>ème</sup> ligne et 1<sup>ère</sup> ligne de traitement imposaient un statut PDL 1 positif aux seuils respectifs de 1% et 50% pour rentrer dans l'étude.

Pour le Nivolumab l'indication en 2<sup>ème</sup> ligne ne prend pas en compte ce statut PDL1. Cependant, selon les études, les résultats concernant l'impact du statut PDL1 sont différents. Ainsi, une méta analyse réalisée par Aguiar et al en 2016 (24) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du Nivolumab ainsi que le rôle de l'expression tumorale de PD-L1 (déterminé par IHC avec l'anticorps 28-8 de Dako) comme biomarqueur prédictif chez les patients atteints de CBNPC. Le seuil d'expression par les cellules tumorales choisi était de 5%. Dans cette étude, on retrouvait un meilleur taux de réponse objective 27% versus 13% (RR=2,04 IC 95% [1,37 à 3,04] ;p=0,0004)

chez les patients avec un taux de PDL1 positif ( seuil à 5%). Par contre, concernant les taux de survie sans progression à 24 semaines et de survie globale à 1 an, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en faveur des patients atteints d'une tumeur PDL1 exprimé. Toutefois, les auteurs mentionnent également que le Nivolumab est généralement supérieur au Docétaxel même parmi les patients atteints d'une tumeur n'exprimant pas PDL1 (PCT < 1 %).

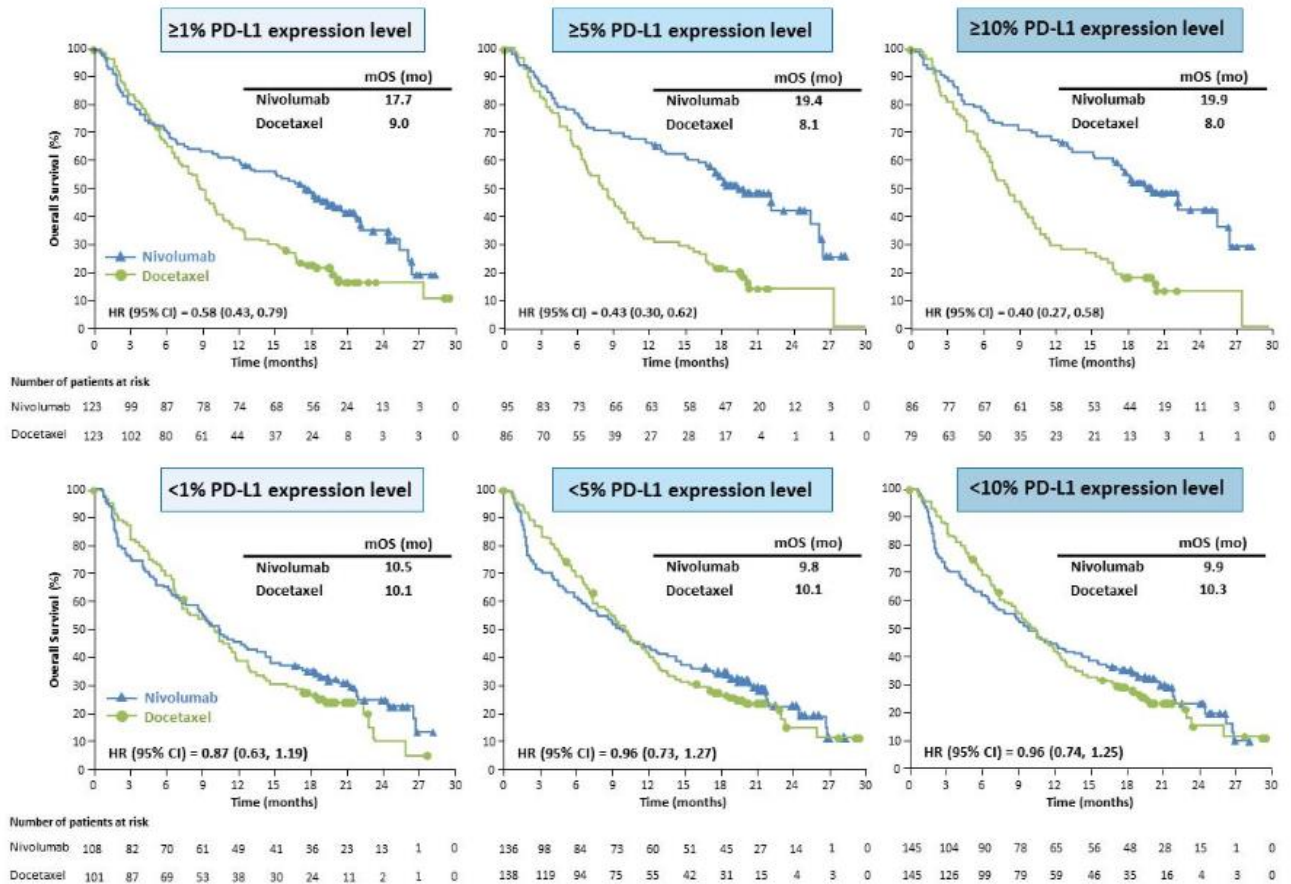
Dans l'essai Checkmate 057 comparant le Nivolumab au Docetaxel en 2<sup>ème</sup> ligne dans les CBNPC non épidermoïdes, les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de réponse objective, la survie globale, la survie sans progression et l'efficacité du traitement en fonction des niveaux d'expression de PDL1 aux seuils de 1%,5%,10%. L'expression de PDL1 a été évaluée rétrospectivement à l'aide de l'anticorps 28-8 de Dako. On retrouvait dans cette étude, une association prédictive entre le niveau d'expression de PDL1 et l'efficacité du Nivolumab pour tous les paramètres ci-dessus (tableau 2 et figure 6)

Tableau 2 : efficacité clinique du Nivolumab en fonction du niveau d'expression de PD-L1 dans le traitement de 2ème ligne des CBNPC non épidermoïdes(18)

NIVEAU D'EXPRESSION DE PD-L1, PCT	RRI* OU RR† (IC95 %)	VALEUR p
<i>Survie globale, RRI</i>		
≥ 1 %	0,59 (0,43 – 0,82)	NS
≥ 5 %	0,43 (0,30 – 0,63)	< 0,001
≥ 10 %	0,40 (0,26 – 0,59)	< 0,001
<i>Survie sans progression, RRI</i>		
≥ 1 %	0,70 (0,53 – 0,94)	0,02
≥ 5 %	0,54 (0,38 – 0,76)	< 0,001
≥ 10 %	0,52 (0,37 – 0,75)	< 0,001
<i>Taux de réponse objective, RR</i>		
≥ 1 %	3,2 (1,6 – 6,7)	0,002
≥ 5 %	3,8 (1,7 – 9,0)	0,002
≥ 10 %	4,1 (1,8 – 10,1)	0,002

Source : Étude CheckMate 057 [Borghaei et al., 2015].

*Figure 5 : survie globale selon le seuil de PDL1 de 1%, 5%,10% pour le nivolumab et le docetaxel dans l'essai checkmate 057*



Par ailleurs, dans l'essai Checkmate 017 s'intéressant au CBNPC de type épidermoïde, quel que soit le niveau d'expression de PDL-1 (évalué rétrospectivement à l'aide du clone 28-8 selon les seuils de 1% 5%, 10%), il n'a pas été identifié que le statut PDL1 positif était un marqueur prédictif sur la survie globale ou sur la survie sans progression.

## IV. Contexte et but de l'étude :

Pour retracer l'idée de ce projet, il faut retracer la chronologie de l'immunothérapie en France et donc au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens.

La première immunothérapie à être disponible en ATU puis à avoir l'AMM en France en 2<sup>ème</sup> ligne fut le Nivolumab (à partir de juin 2015) pour lequel donc aucune demande d'analyse immuno-histochimique de PDL1 n'était nécessaire. Puis environ 1 an plus tard, l'AMM du Pembrolizumab fut accordée sous réserve d'un PDL1 positif au seuil de 1%. Dès lors le statut PDL1 fut demandé systématiquement dès le diagnostic de cancer pulmonaire.

De juin 2015 à juin 2016, le Nivolumab fut donc prescrit sans connaître le statut PDL1 de nos patients. Certains sont encore en vie et certains même pour encore stables sous Nivolumab en 2018. Ces patients sont donc des longs répondeurs pour lesquels le statut PDL1 nous était inconnu.

Par ailleurs, depuis l'arrivée du Pembrolizumab, seul le Nivolumab est autorisé à la prescription en deuxième ligne thérapeutique, pour les patients PDL1 négatifs. A plusieurs reprises, au vu du coût de ces produits, les pharmaciens nous ont interpellés sur le bénéfice réellement attendu de cette immunothérapie pour ces patients.

Pour répondre à ces interrogations, nous avons voulu faire ce travail rétrospectif au sein de notre hôpital. Nous nous sommes interrogés si dans notre CHU, à Amiens, avec les tests anticorps utilisés par les anatomopathologistes, il existait parmi nos patients une corrélation entre la positivité du PDL1 et la réponse au Nivolumab. Il nous semblait important de nous intéresser à ce groupe de patients dont certains sont toujours actuellement sous Nivolumab et pour lesquels nous ne connaissions même pas le statut PDL1. L'intérêt de ce travail était également d'analyser notre utilisation de l'immunothérapie au CHU d'Amiens (respect des indications et gestion des effets secondaires). Cela permettait d'avoir une vision de l'utilisation de l'immunothérapie sur des patients non sélectionnés.



# Matériel et méthodes

## I. Objectifs :

### Objectif principal :

L'objectif principal était de comparer la survie globale et la survie sans progression selon le statut PDL1 des patients ayant été traités par Nivolumab au CHU d'Amiens entre juin 2015 et juin 2016.

### Les objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires étaient de :

- rechercher si des facteurs cliniques influencent la survie globale et la survie sans progression des patients sous Nivolumab pour un CBNPC
- Rechercher s'il existait des facteurs cliniques ou anatomopathologiques prédictifs d'une réponse prolongée au Nivolumab que nous avons défini comme l'absence de progression pendant 1 an ou plus sous Nivolumab
- rechercher s'il existait des facteurs cliniques prédictifs d'une positivité au PDL1.
- refaire un point sur nos prises en charge des CBNPC avant l'arrivée du Pembrolizumab et sur notre utilisation du Nivolumab au début de l'immunothérapie.

## II. Critères d'inclusion :

Nous avons sélectionné tous les patients traités au CHU d'Amiens, par Nivolumab entre juin 2015 et juin 2016 pour un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules. Nous avons choisi cette période de 1 an car elle correspondait à nos premières prescriptions d'immunothérapie et se situait avant l'arrivée du Pembrolizumab. Le marqueur PDL1 n'était pas demandé au diagnostic. La valeur du PDL1 ne pouvait donc pas orienter notre choix d'immunothérapie.

Nous rappelons ici, les critères nécessaires pour bénéficier du Nivolumab et ceux le contre indiquant selon la Haute Autorité de santé (25,26) :

Les patients pour recevoir le Nivolumab devaient :

- Etre âgés de 18 ans ou plus
- Etre atteints d'un CBNPC métastatique histologiquement prouvé de stade IV ayant bénéficié d'une première ligne de chimiothérapie classique au moins, en progression sous cette dernière ligne de chimiothérapie.
- Ou être atteints d'un CBNPC histologiquement prouvé de stade localement avancé progressant après avoir bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, néo adjuvante ou d'une radio chimiothérapie et ayant progressé de façon locale ou métastatique.
- Avoir un score OMS de 0 ou 1.

Les patients pour qui le Nivolumab était contre indiqué sont ceux présentant :

- Des métastases du système nerveux central non traitées
- Une méningite carcinomateuse
- Une maladie auto immune active
- Une affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes à une dose supérieure à 10mg par jour
- Une maladie pulmonaire interstitielle symptomatique

### **III. Méthodes:**

Nous avons réalisé une étude rétrospective, mono centrique, non interventionnelle, observationnelle sur le CHU d'Amiens.

Nous avons recherché avec l'aide de Mr Chourbagi, pharmacien, via le logiciel de prescription Chimiodoc tous les patients ayant été traité par Nivolumab depuis l'arrivée du Nivolumab en ATU de cohorte (juin 2015) puis en AMM jusqu'à l'arrivée du Pembrolizumab en 2<sup>ème</sup> ligne (juin 2016).

Nous avons fait ensuite deux recueils parallèles :

-Un recueil réalisé par les anatomopathologistes du CHU d'Amiens qui ont recherché les prélèvements ayant servi au diagnostic initial de cancer et ont réalisés une étude immunohistochemie pour déterminer le pourcentage d'expression de PDL1 sur les cellules tumorales. Cette lecture a été réalisée avec l'anticorps 22C3 de Dako avec lequel une intensité faible suffit pour retenir le marquage immunohistochemie positif. Ce travail a été réalisé par Mr Moslemi, interne d'anatomopathologie et par le Professeur Sevestre qui ont réalisé chacun une lecture

indépendante et après concertation ont déterminé le statut PDL1 final. Des lames de patients de notre étude avec un prélèvement montrant un PDL1 négatif et un PDL1 fortement positif sont présentés en annexe 2.

-Un autre recueil clinique a été réalisé sur les dossiers des patients grâce à la base de données du CHU d'Amiens Picardie DxCare. Nous avons recherché différentes données cliniques (annexe 3) :

- l'âge,
- le sexe,
- le score OMS le jour de la première cure d'immunothérapie
- les antécédents de tabagisme en paquet année et le sevrage ou non au diagnostic
- la date exacte de l'anatomopathologie
- la prise ou non d'une corticothérapie inférieure à 10mg par jour
- l'anatomopathologie exacte (épidermoïde ou adénocarcinome) et la présence d'une mutation associée ou non.
- le nombre de ligne de chimiothérapie avant le début du Nivolumab,
- une radiothérapie associée au traitement
- la date de la première cure de Nivolumab
- la première classification RECIST au premier bilan de réévaluation fait à 2 mois après l'immunothérapie et notamment s'il existait une pseudoprogression
- l'existence d'effets secondaires liés à l'immunothérapie et si oui, lesquels et de quelle gravité.
- la date de progression que nous avons défini comme : en cas de progression clinique la date d'arrêt du Nivolumab dû à une altération de l'état général, en cas de progression radiologique nous avons choisi la date du scanner ayant conclu à la progression.
- La date de décès qui a été recherchée dans le dossier médical et en cas d'absence de date exacte via appel des mairies de domicile des patients. Nous avons arrêté l'étude au 1<sup>er</sup> novembre 2018. Les patients considérés en vie l'étaient donc assurément jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre 2018.

#### **IV. Analyses statistiques :**

Une analyse descriptive a d'abord été réalisée permettant la présentation des variables qualitatives sous forme de fréquence et pourcentage et des variables quantitatives sous forme de moyenne, écart-type, médiane et extrêmes. Pour les analyses de survie, nous avons d'abord réalisé une analyse univariée à la fois selon la méthode de Kaplan-Meier avec calcul du log rank et selon la méthode de Cox un calcul de l'hazard ratio (HR). Puis une analyse multivariée a été réalisée selon la méthode de Cox en incluant les variables avec un p égal ou inférieur à 0,02. La date de point pour la survie globale était la date de décès, la date des dernières nouvelles ou la date du 1<sup>er</sup> novembre 2018, selon laquelle était atteinte en premier. La date de point pour la survie sans progression était la date de progression, la date de la dernière RCP disponible en cas de stabilité ou la date du 1<sup>er</sup> novembre 2018, selon laquelle était atteinte en premier. Pour la recherche de facteurs prédictifs, une analyse bi-variée était d'abord réalisée utilisant le Chi<sup>2</sup> de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test t de Student ou les tests non paramétriques pour les variables quantitatives, selon la distribution des variables. Un p inférieur à 0,05 était considéré comme significatif. Le logiciel SPSS 12.0 a été utilisé.

#### **V. Cadre réglementaire et éthique :**

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, nous n'avons donc pas besoin de l'avis du CPP. Une demande d'autorisation d'utilisation des données a été effectuée auprès de la CNIL. Compte tenu de l'importance du nombre de décès parmi les patients inclus, nous avons choisi de ne pas informer les familles afin de ne pas réveiller un souvenir douloureux.

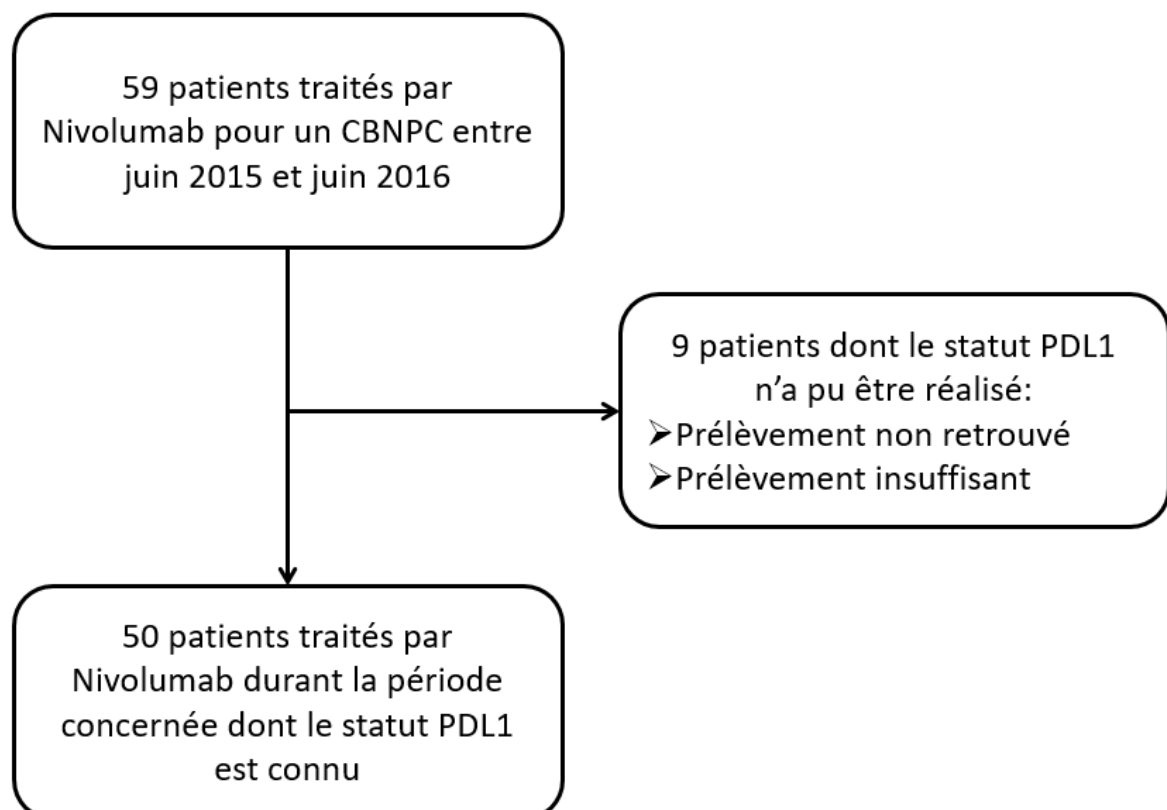
# Résultats

## I. Caractéristiques de la population :

### 1. Flow chart :

Sur la période concernée, 59 patients ont été traités par Nivolumab pour un cancer CBNPC. Pour 9 patients, l'analyse PDL1 n'a pu être réalisée à cause d'un prélèvement insuffisant pour refaire une analyse de PDL1 correcte ou d'un prélèvement introuvable (figure 6).

*Figure 6 : Flow Chart*



## 2. Caractéristiques initiales :

Sur les 50 patients inclus, 70% étaient des hommes, 30% des femmes. L'âge médian à la première cure de Nivolumab était de 61,2 ans [44-83]. Ils étaient pour 84% d'entre eux fumeurs et pour la grande majorité tabagiques sevrés. Le type histologique le plus représenté était l'adénocarcinome à 60%.

Le Nivolumab était prescrit conformément aux recommandations en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus et jusqu'à une 5<sup>ème</sup> ligne pour un patient.

La plupart des patients (90% des patients) étaient OMS 0 ou 1 lors de l'introduction du traitement conformément aux recommandations. Seuls 3 patients étaient OMS 2 lors de la première cure. Ces patients étaient en effet OMS 0 ou 1 lors de la décision de traitement en RCP malheureusement une baisse de l'état général est survenue durant le délai entre cette RCP et le jour de la cure de Nivolumab.

Parmi les patients inclus, 46% étaient PDL1 positif et nous avons décidé de les classer selon les seuils suivants : expression PDL1  $\geq 1\%$  ,  $\geq 5\%$  ,  $\geq 10\%$  comme cela a été fait dans les grands essais sur le Nivolumab cités dans l'introduction.

Les caractéristiques initiales à l'inclusion des patients sont décrites dans le tableau 3.

*Tableau 3 : caractéristiques initiales des patients (N=50) :*

		<b>N=50</b>
<b>sexe</b>	hommes/femmes	35(70)/15(30)
<b>Age</b>	<65	32(64)
	65-75	13(26)
	>=75	5(10)
<b>Tabagisme</b>	non	8(16)
	actif	14(28)
	sevré	28(56)
<b>OMS</b>	0	21(42)
	1	26(52)
	2	3(6)
<b>Anatomopathologie</b>	adénocarcinome/épidermoïde/peu différencié	30(60)/19(38)/1(2)
	mutation	4(8)
	KRAS	2
	EGFR	1
	CMET	1
<b>PDL1</b>	négatif	27 (54)
	positif	23 (46)
	≥1%	23 (46)
	≥5%	19 (38)
	≥10%	17 (34)
<b>Metastase</b>	unique	30(60)
	2 sites	15(30)
	>= 3 sites	5(10)
<b>Site métastatique</b>	hépatique	9(18)
	cérébral	11(22)
<b>Ligne thérapeutique</b>	L2	35(70)
	L3	7(14)
	L4	7(14)
	L5	1(2)
<b>Radiothérapie associée</b>	oui	19(38)
	non	31(62)

Les variables qualitatives sont présentées sous la forme : n (%).

### 3. Effets secondaires :

Huit patients (16%) ont eu des effets secondaires au Nivolumab ayant dû faire interrompre temporairement ou définitivement le traitement. Nous avons recensé 2 cas d'hypothyroïdie, 1 cas de pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, 2 rashes cutanés non spécifiques, 1 cas de diarrhée, 1 cas de colite sévère et 1 cas de néphropathie interstitielle.

Les effets secondaires n'ont pas eu de conséquences sur le pronostic vital de nos patients, mais pour le cas de pneumopathie inflammatoire et pour le cas de colite sévère, les effets secondaires étaient de grade 3 selon la classification CTCAE version 4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Un traitement par corticothérapie a dû être introduit et le Nivolumab a été arrêté définitivement pour ces deux cas.

## II. **Survie globale :**

La médiane de survie globale tous patients confondus est de 9,02 mois (IC95% [5-13]).

Nous avons choisi de nous intéresser particulièrement à la survie globale à 18 mois car au-delà de cette période trop peu de patients étaient encore vivants pour une étude statistique fiable.

### 1. Analyse univariée

Le tableau 4 présente les facteurs pronostiques sur la survie globale évalués dans cette étude selon la méthode de Kaplan Meier (avec calcul du log rank) et selon la méthode de Cox (calcul de l'HR).

En analyse univariée, les facteurs statistiquement significatifs améliorant la survie globale sont :

- Une expression de PDL1 supérieure ou égale à 5% avec une médiane de survie globale à 18 mois supérieure à 18 mois (donc non calculable) pour les patients ayant une expression  $\geq 5\%$  versus pour ceux qui ne l'avaient pas 6,7 mois IC 95% [3,3-10,1] ;  $p=0,03$  et  $HR=0,41$  IC95 % [0,18-0,92] ;  $p=0,03$ .
- Une expression de PDL1 supérieure ou égale à 10% avec une médiane de survie globale à 18 mois supérieure à 18 mois (donc non calculable) pour les patients ayant une expression  $PDL1 \geq 10\%$  versus 6 mois pour les autres IC95% [3,7-8,4] ;  $p=0,04$  et  $HR=0,29$  IC95% [0,12-0,71] ;  $p=0,07$ .
- Le résultat anatomopathologique avec une médiane de survie globale à 18 mois supérieure à 18 mois pour les patients avec un carcinome épidermoïde (donc non calculable) versus



6,7 mois pour les adénocarcinomes IC95% [3,4-10] ;  $p=0,01$  et HR=0,58 IC95% [0,28-1,22] ;  $p=0,15$ .

D'autres facteurs ne sont pas statistiquement significatifs mais ont un  $p \leq 0.2$  et semblaient avoir une tendance à améliorer la survie globale :

- Le sexe féminin  $p=0.08$
- Avoir bénéficié de plus d'une ligne thérapeutique avant la mise sous Nivolumab  $p=0.17$ .

*Tableau 4 : facteurs pronostiques sur la survie globale à 18 mois selon la méthode de Kaplan Meier et la méthode de Cox.*

facteurs pronostiques		médiane SG IC95%	p	HR IC95%	p
<b>liés au patient</b>					
sexe					
	homme	6,7[2,7-10,6]	0,08	1 0,49[0,21-1,12]	0,09
	femme	>18			
tabac					
	non	7,3[2,9-11,6]	0,97	1 0,97 [0,38-2,55]	0,98
	oui	10[4,3-15,8]			
<b>liés à la tumeur</b>					
PDL1					
	<1%	6,7[2,4-11]	0,15	1 0,59[0,29-1,22]	0,16
	≥1%	12,7*			
	<5%	6,7[3,3-10,1]	<b>0,03</b>	1 0,41[0,18-0,92]	<b>0,03</b>
	≥5%	>18			
	<10%	6[3,7-8,4]	<b>0,04</b>	1 0,29[0,12-0,71]	0,07
	≥10%	>18			
anatomopathologie					
	adénocarcinome	6,7[3,4-10]	<b>0,01</b>	1 0,58[0,28-1,22]	0,15
	épidermoïde	>18			
<b>liés à la maladie</b>					
métastases hépatiques					
	non	9,1[2-15,2]	0,46	1 1,37 [0,59--3,17]	0,46
	oui	10,4[0-24,4]			
métastases cérébrales					
	non	10,4[3,8-17]	0,57	1 1,2 [0,56-2,82]	0,56
	oui	8,4[6,7-13,1]			
<b>liés au traitement</b>					
ligne de traitement					
	L2	7,3[3,4-11]	0,17	1 0,83[0,53-1,29]	0,4
	>L2	16,7 *			
radiothérapie					
	non	10,0[6,2-19,9]	0,86	1 1,07[0,52-2,18]	0,86
	oui	8,4[0-19,7]			

SG: survie globale, L2: 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique

\* : Nombre d'évènements insuffisants pour le calcul de l'Intervalle de confiance

## 2. Courbes de Kaplan Meier :

Nous avons représenté ci-dessous les courbes de Kaplan Meier sur la survie globale à 18 mois pertinentes c'est-à-dire celles portant sur l'expression de PDL1 (critère de jugement principal) et sur les facteurs statistiquement significatifs.

Figure 7 : survie globale à 18 mois selon la positivité PDL1

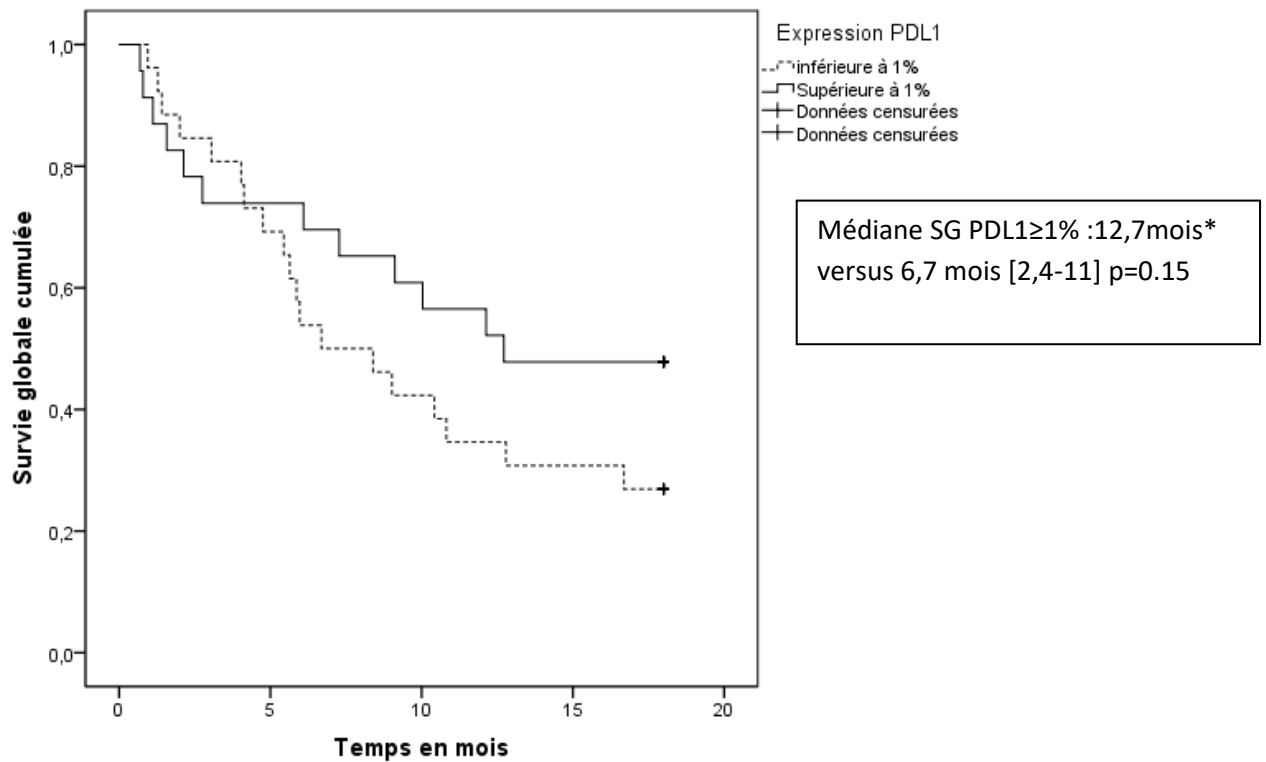


Figure 8 : survie globale à 18 mois selon le niveau d'expression PDL1 (supérieure ou non à 5%) :

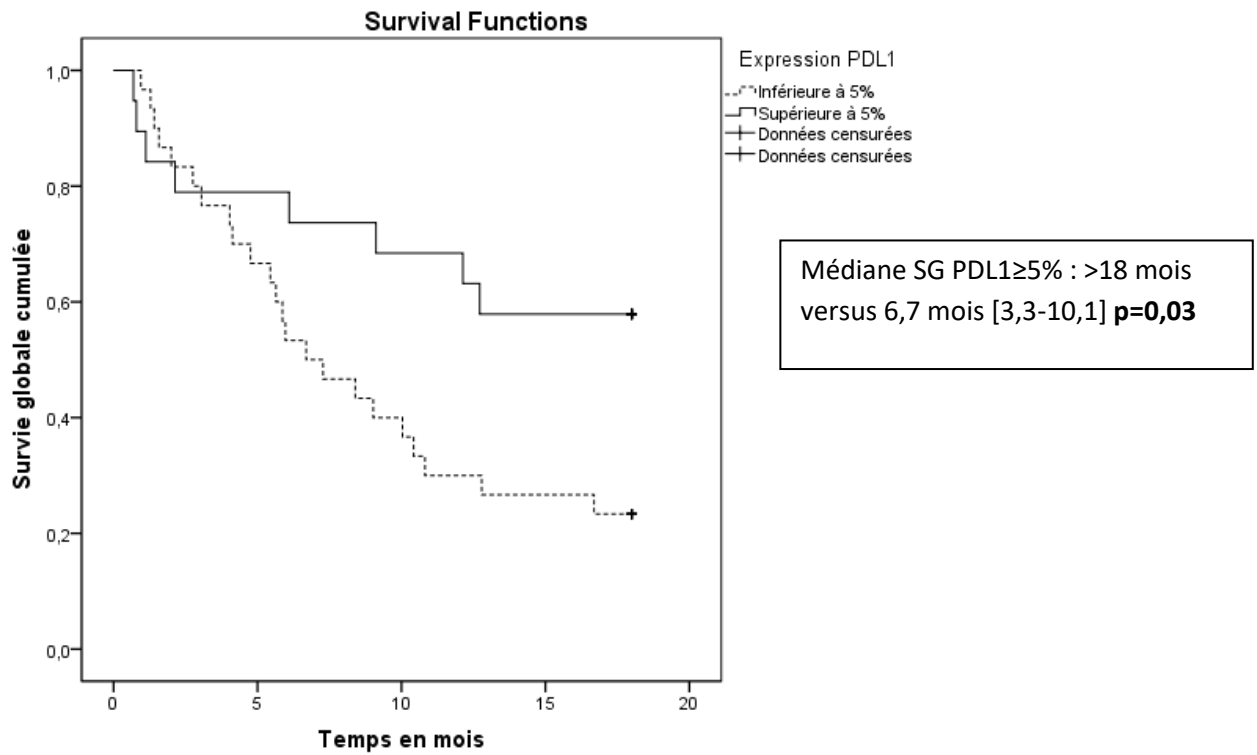
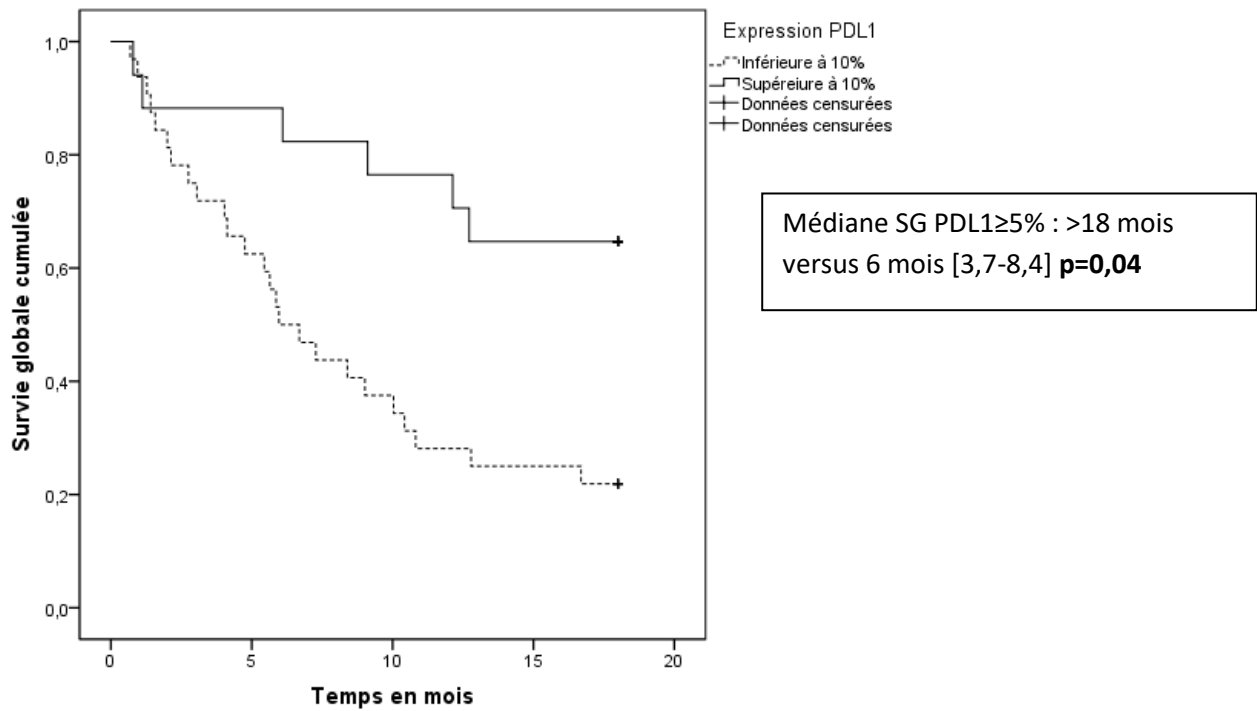
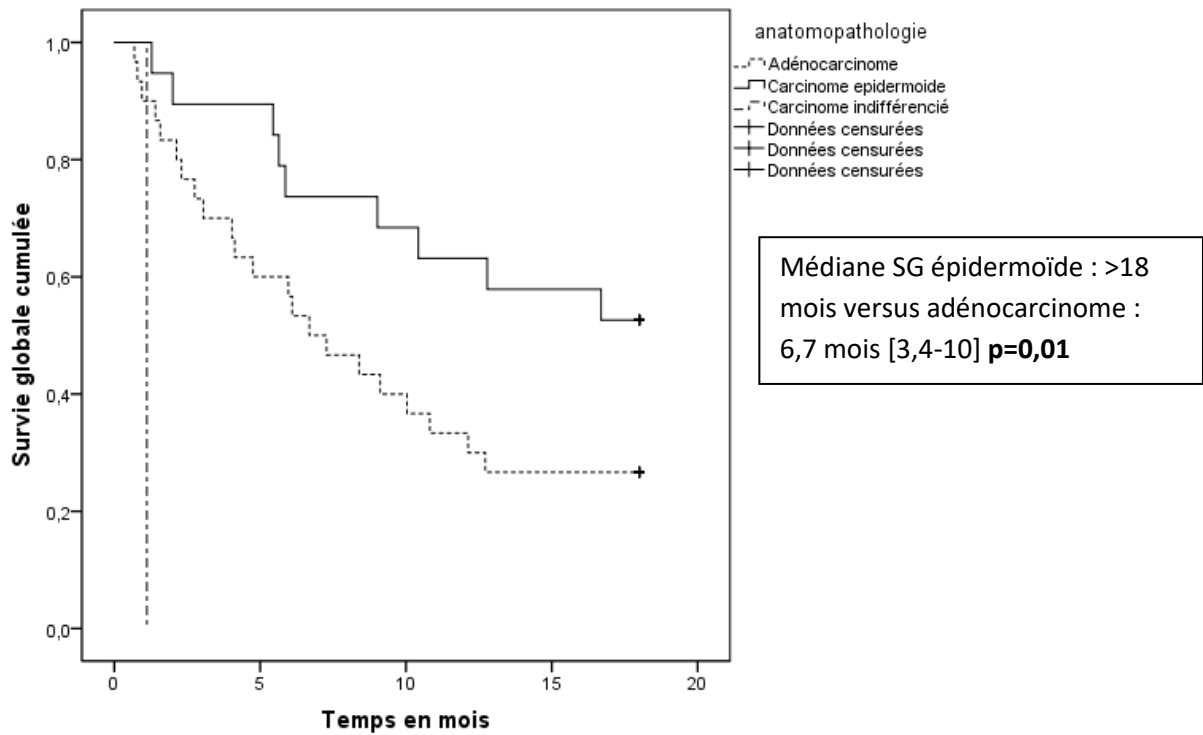


Figure 9 : survie globale à 18 mois selon le niveau d'expression PDL1 (supérieure ou non à 10%) :



*Figure 10 : survie globale à 18 mois selon l'anatomopathologie :*



*Figure 11 : survie globale à 18 mois selon le sexe :*

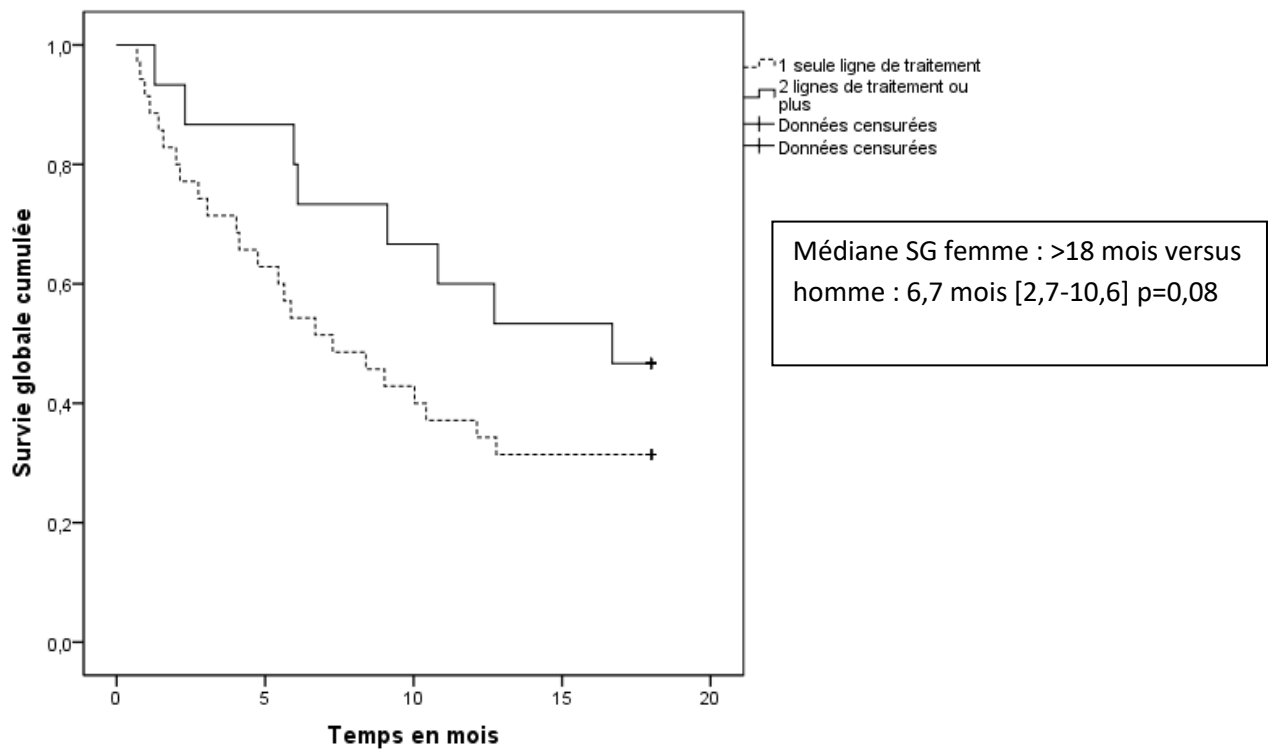
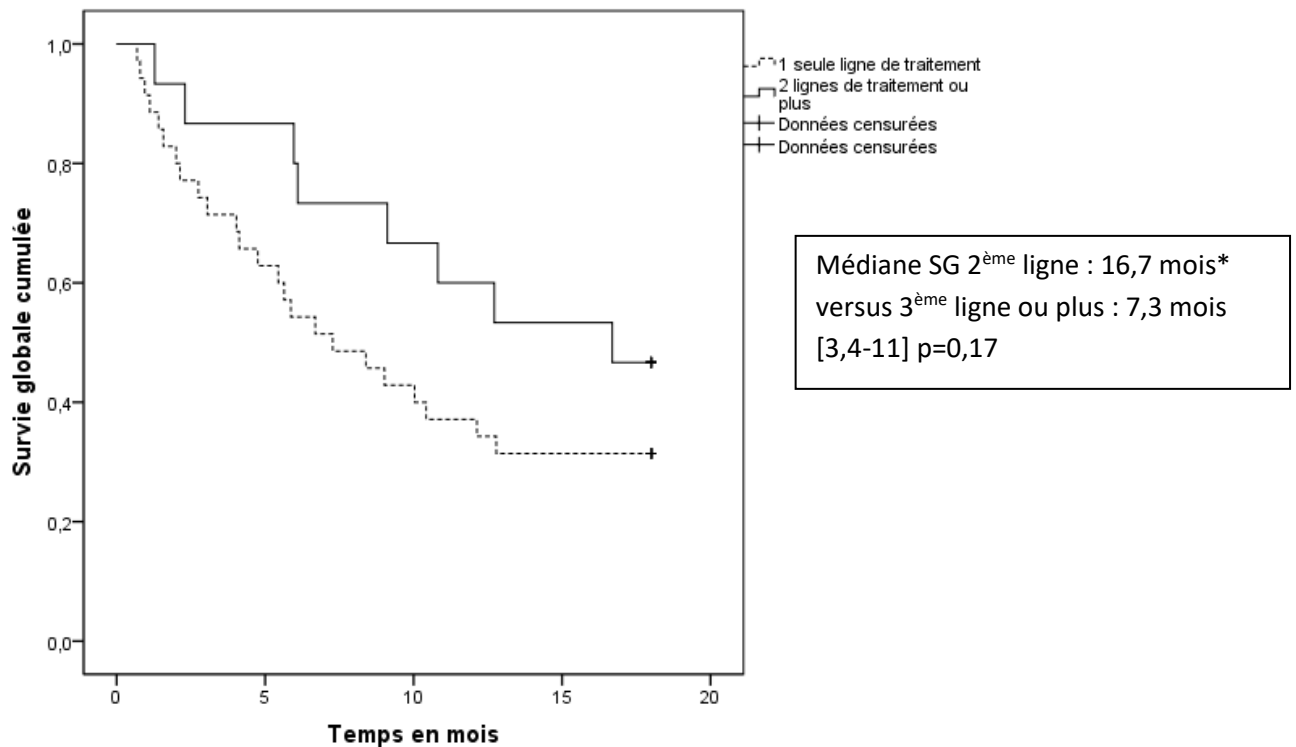


Figure 12 : survie globale à 18 mois selon le nombre de lignes de traitement antérieur :



### 3. Analyse multivariée :

Une analyse multivariée a été réalisée, reprenant tous les facteurs avec un  $p \leq 0,2$  soit : le sexe, l'anatomopathologie, le nombre de lignes de traitement antérieur, une expression PDL1 supérieure à 5%. Nous n'avons pas mis le fait d'avoir un PDL1 >10% car les 2 variables sont colinéaires.

En analyse multivariée (modèle de Cox), les 3 variables indépendantes et significativement associées à un bon pronostic étaient le sexe féminin (HR 0,39 IC95% [0,17- 0,93] ; p=0,03), le fait d'avoir un carcinome épidermoïde (HR 0,48 IC95% [0,23-1] ; p=0,05) et une expression PDL1 supérieure à 5% ( HR =0,35 IC95% [0,15-0,8] ; p=0,013).

### 4. Anatomopathologie :

Devant la différence importante de survie globale entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes, nous avons comparé les caractéristiques des patients selon leur résultat anatomopathologique afin de rechercher des facteurs confondants. Nous avons retrouvé que les 2 populations différaient :

- sur le nombre de sites métastatiques, avec 78,9% de patients avec une seule métastase chez les épidermoïdes contre 46,7% chez les adénocarcinomes (**p=0,04**)
- Sur le site métastatique, avec 5,3% des patients avec une métastase cérébrale chez les épidermoïdes contre 33,3% chez les adénocarcinomes (**p=0,04**)
- Sur le tabagisme, avec 94,7% de patients tabagiques chez les épidermoïdes contre 76,7% (**p=0,05**)

Les différences sur les autres facteurs n'étaient pas significatives.

### III. **Survie sans progression :**

La médiane de survie sans progression tous patients confondus était de 4.3 mois IC95% [2.3-6.7].

#### 1. Analyse uni-variée :

Le tableau 5 présente les facteurs pronostiques sur la survie sans progression évalués dans cette étude selon la méthode de Kaplan Meier (avec calcul du log rank) et selon la méthode de Cox (calcul de l'HR).

En analyse uni-variée, le seul résultat statistiquement significatif améliorant la survie sans progression était le fait d'avoir un carcinome épidermoïde avec une médiane de survie sans progression de 6,9 [2,9-9,7] versus 3,3 [1,5-5,5] ; p=0.03 pour les adénocarcinomes.

D'autres facteurs n'étaient pas statistiquement significatifs mais avaient un  $p \leq 0.2$  et semblaient améliorer la survie sans progression :

- Le sexe féminin (médiane de survie sans progression : 6,82 mois IC95% [3,2-10,4] versus 2,9 mois IC95% [0,6-5,2] p=0,08
- Avoir bénéficié de plus d'une ligne thérapeutique avant la mise sous Nivolumab : 7,9 mois IC95% [4,9-10,9] versus 3,0 mois IC95% [1,3-4,7] p= 0,09
- Ne pas avoir eu de radiothérapie avant la mise sous Nivolumab : 5,04 mois IC95% [0,7-9,3] versus 3,3 mois IC95 [1,35-5,2] p=0,1

*Tableau 5 : facteurs pronostiques sur la survie sans progression selon la méthode de Kaplan Meier et la méthode de Cox.*

facteurs pronostiques		médiane SSP IC95%	p	HR IC95%	p
<b>liés au patient</b>					
sexe					
	homme	2,9 [0,6-5,2]	0,08	1	0,09
	femme	6,8[3,2-10,4]		0,54[0,26-1,1]	
tabac					
	non	4[0-8,17]	0,78	1	0,78
	oui	4,3[2,1-6,4]		1,13[0,47-2,7]	
<b>liés à la tumeur</b>					
PDL1					
	<1%	4[1,1-6,9]	0,8	1	0,73
	≥1%	5[3,3-6,7]		0,89[0,48-0,69]	
	<5%	3,3[0,9-5,7]	0,77	1	0,77
	≥5%	5,2[3,0-7,4]		0,9 [0,47-1,47]	
	<10%	2,9[1-4,8]	0,4	1	0,42
	≥10%	5,8[4,2-7,4]		0,76[0,39-1,49]	
anatomopathologie					
	adénocarcinome	3,3[1,1-5,5]	<b>0,03</b>	1	0,24
	épidermoïde	6,3[2,9-9,7]		0,68[0,36-1,3]	
<b>liés à la maladie</b>					
métastases hépatiques					
	non	4,1[2,1-6,2]	0,61	1	0,61
	oui	5,2[4,7-5,7]		0,8[0,35-1,83]	
métastases cérébrales					
	non	5[2-8,1]	0,53	1	0,53
	oui	4[1,6-6,4]		1,27[0,6-2,69]	
<b>liés au traitement</b>					
ligne de traitement					
	L2	7,9[4,9-10,9]	0,09	1	0,1
	>L2	3[1,3-4,7]		0,55[0,26-1,13]	
radiothérapie					
	non	5[0,7-9,3]	0,1	1	0,1
	oui	3,3[1,4-5,2]		1,7[0,9-3,25]	

SSP= survie sans progression, L2= 2<sup>ème</sup> ligne



## 2. Courbes de Kaplan Meier :

Nous avons représenté ci-dessous les courbes de Kaplan Meier sur la survie sans progression pertinentes c'est-à-dire celles portant sur l'expression de PDL1 (critère de jugement principal) et sur les facteurs statistiquement significatifs.

*Figure 13 : survie sans progression selon la positivité PDL1*

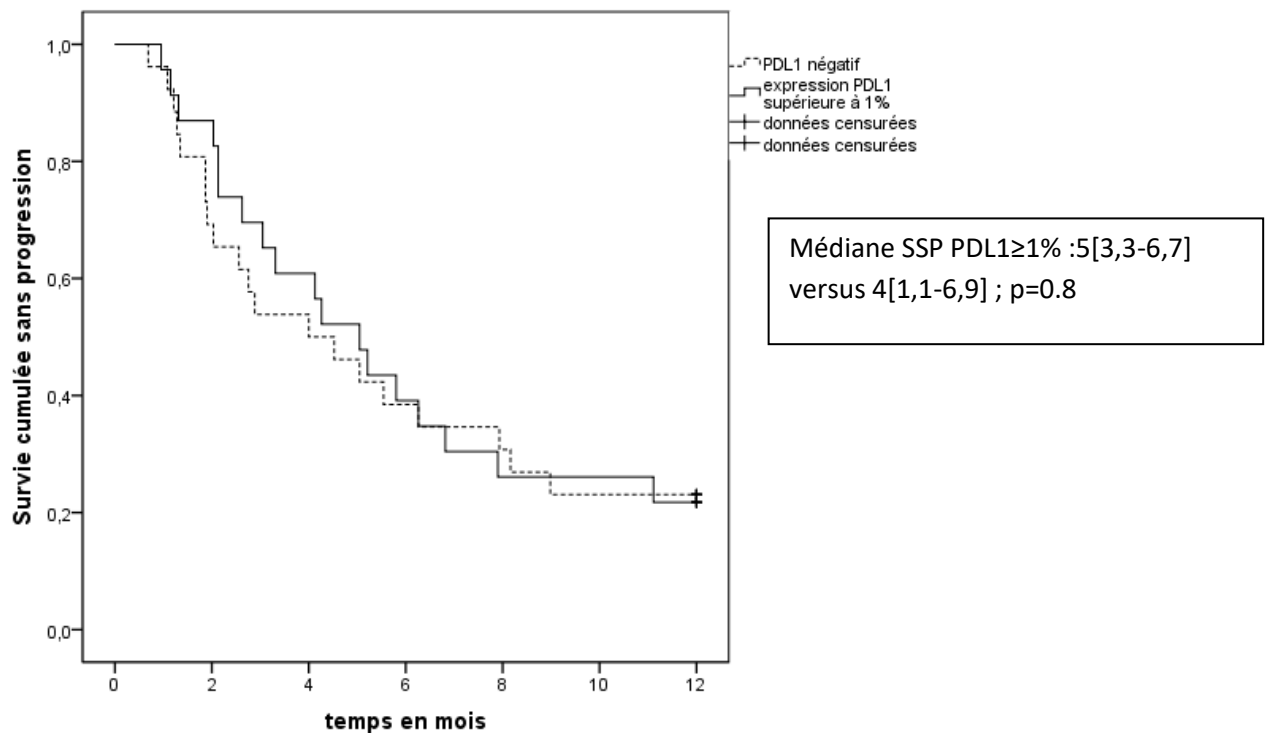


Figure 14 : survie sans progression selon le niveau d'expression PDL1 (supérieur ou inférieur à 5%) :

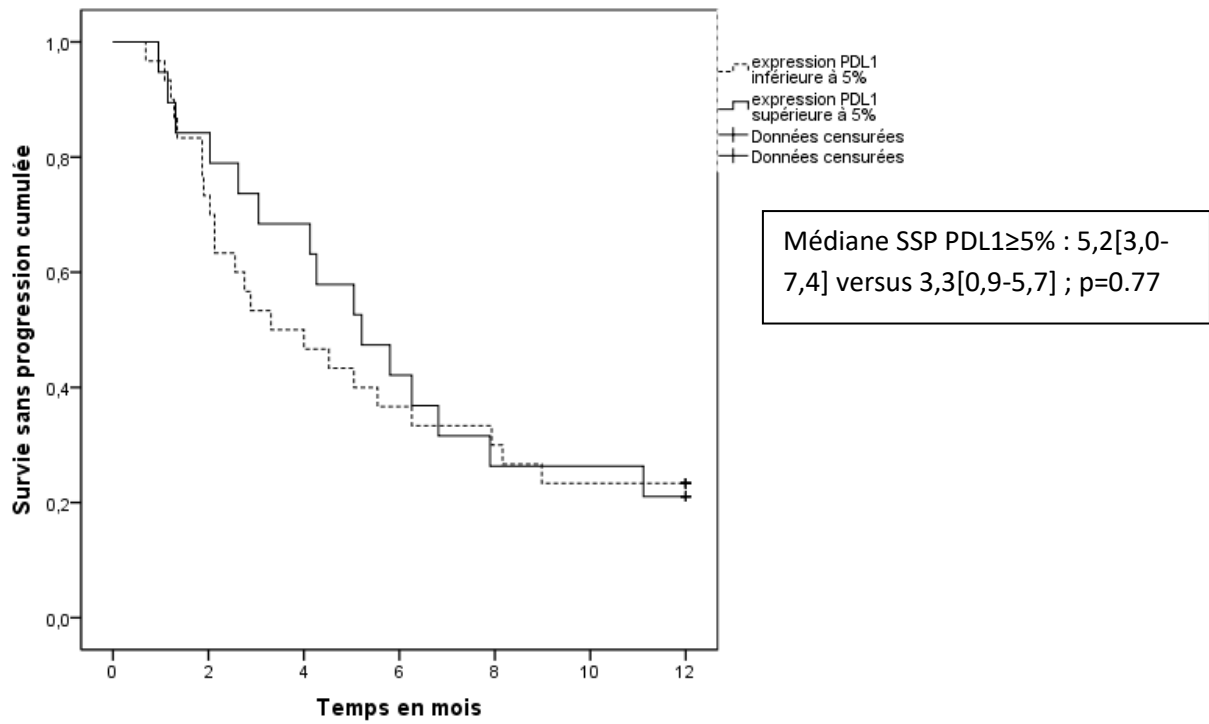


Figure 15: survie sans progression selon le niveau d'expression PDL1 (supérieur ou inférieur à 10%) :

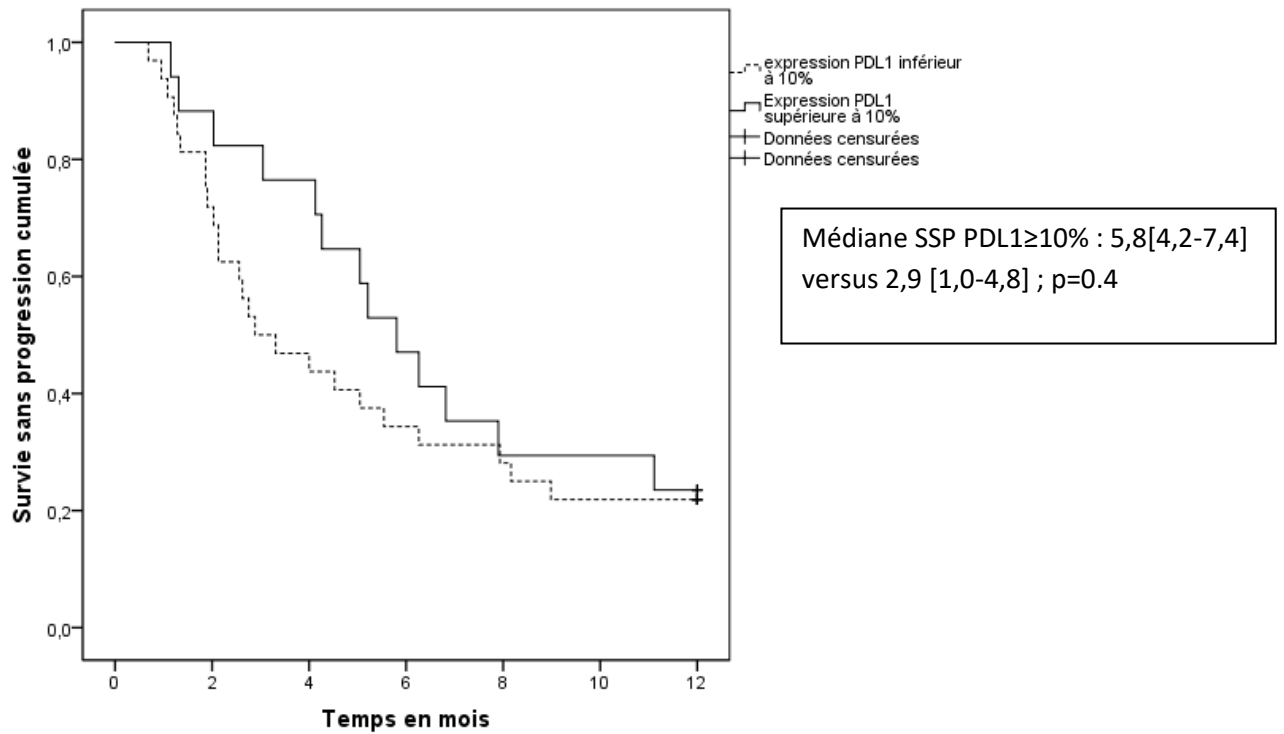
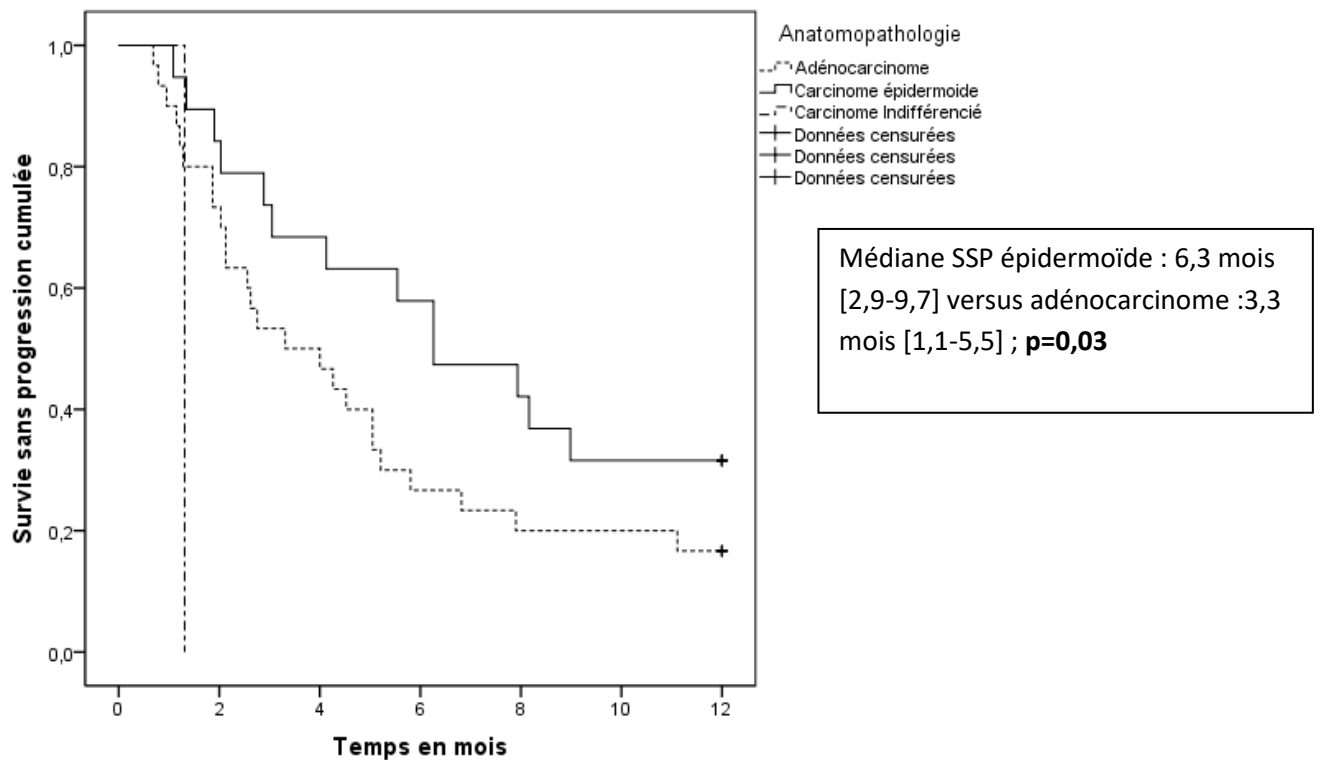


Figure 16 : survie sans progression selon l'anatomopathologie :



### 3. Analyse multivariée :

Une analyse multivariée a été réalisée, reprenant tous les facteurs avec un  $p \leq 0,2$  soit : le sexe, l'anatomopathologie, le nombre de lignes de traitement antérieur, la radiothérapie antérieure.

En analyse multivariée (modèle de Cox), la variable indépendante et significativement associée à un bon pronostic est le sexe féminin (HR 0.47 IC95% (0,23-0,98 ; p 0,045, la radiothérapie antérieure étant significativement associée à un mauvais pronostic (HR 1,97-, IC95% (1,01-3,8),  $p=0,046$ ).

## IV. Réponse au traitement et profil particulier des longs répondeurs :

### 1. Réponse au traitement :

Au premier bilan de réévaluation, 48% des patients étaient classés en stabilité selon la classification RECIST, seuls 8 étaient en pseudo progression, aucun n'avait une réponse complète.

Onze patients ont eu une réponse prolongée au Nivolumab (que l'on a défini comme l'absence de progression pendant plus d'une année sous Nivolumab).

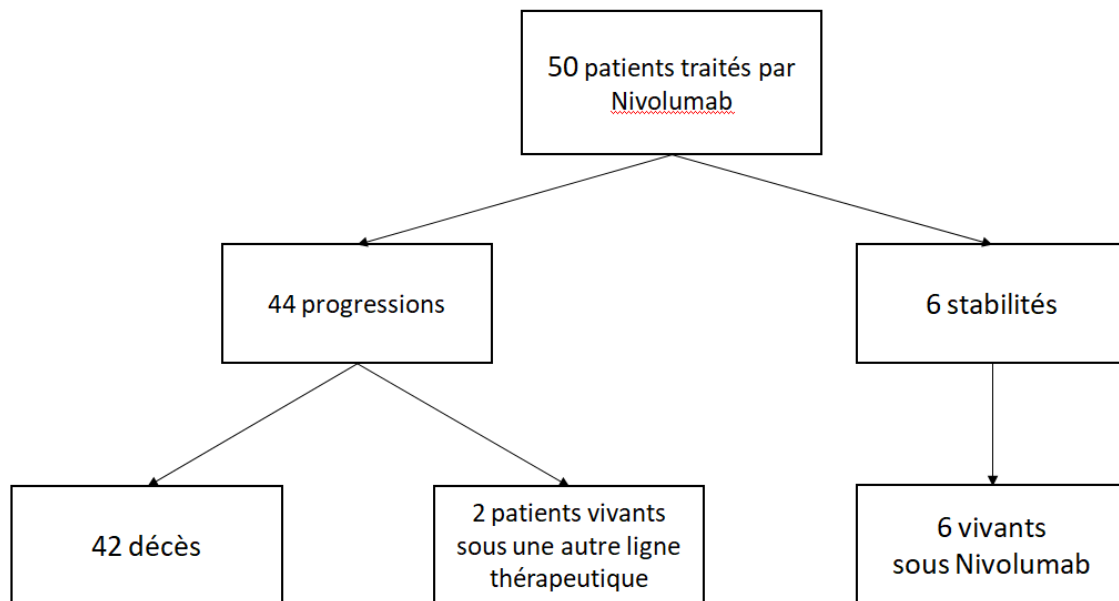
Au terme de l'étude (1<sup>er</sup> novembre 2018), 8(16%) patients étaient encore en vie dont 6 encore en stabilité sous Nivolumab, les 2 autres avaient progressé sous Nivolumab et étaient sous une nouvelle ligne de chimiothérapie (tableau 6, figure 17).

*Tableau 6: réponse thérapeutique (N=50) :*

<b>N=50</b>	
<b>Classification 1ère réévaluation (RECIST)</b>	
progression	17(34)
pseudo-progression	8(16)
stabilité	24(48)
réponse partielle	1(2)
réponse complète	0(0)
<b>Réponse long terme</b>	
oui	11(22)
non	39(78)
<b>Progression</b>	
oui	44(88)
non	6(12)
<b>Décès</b>	
oui	42(84)
non	8(16)

Les variables qualitatives sont représentées sous la forme : n (%)

Figure 17: Réponse thérapeutique au terme de l'étude



## 2. Profil particulier des longs répondeurs :

Nous avons défini comme patients longs répondeurs, les patients ayant une survie sans progression sous Nivolumab supérieure à un an.

Onze patients étaient concernés et nous avons voulu nous intéresser au profil clinique et anatomopathologique de ces longs répondeurs pour savoir si un profil particulier était lié à une réponse prolongée au Nivolumab (tableau 7).

Nous avons retrouvé ainsi qu'aucun facteurs clinique ou anatomopathologique n'était significativement associé à une réponse prolongée au Nivolumab.

*Tableau 7 : profil particulier des longs répondeurs :*

<b>profil particulier</b>	<b>longs répondeurs (%)</b>	<b>p</b>
<b>lié au patient</b>		
sexe		
homme	17,1	0,18
femme	33,3	
tabac		
oui	21,4	0,57
non	25	
<b>lié à la tumeur</b>		
PDL1		
<1%	22,2	0,59
≥1%	21,7	
<5%	23,3	0,57
≥5%	21,1	
<10%	21,9	0,58
≥10%	23,5	
anatomopathologie		
épidermoïde	31,6	0,41
adénocarcinome	16,7	
<b>lié à la maladie</b>		
métastases hépatiques		
non	22	0,65
oui	22,2	
métastases cérébrales		
non	18,2	0,54
oui	23,1	
<b>lié au traitement</b>		
ligne de traitement		
L2	17,1	0,18
>L2	33,3	
radiothérapie associée		
oui	10,5	0,41
non	29	

## V. Expression PDL1 :

Nous avons recherché à l'aide de tableau de contingence s'il existait un profil clinique ou anatomopathologique particulièrement associé à une expression PDL1 positive. Sur tous les facteurs étudiés, aucun n'était statistiquement significatif. Nous n'avons donc pas retrouvé de profil de patient associé à une expression PDL1 positive.

# Discussion

Notre population était comparable aux grandes études sur le Nivolumab, l'âge médian observé était de 61.2 ans contre 63 et 62 ans dans les études respectivement Checkmate 017 et Checkmate 057. Il en est de même pour les caractéristiques initiales de la population étudiée concernant le sexe, le statut tabagique, les sites métastatiques.

## I. Rôle de l'expression PDL1 sur la survie globale et la survie sans progression:

### 1. Sur la survie globale :

La survie globale tous patients confondus dans notre étude était de 9,02 mois (IC95% [5-13]). Ce chiffre est relativement similaire à la médiane de survie globale retrouvée dans le bras Nivolumab de l'essai Checkmate 017 où elle était de 9,2 mois, et légèrement inférieure à celle retrouvée dans le bras Nivolumab de l'essai Checkmate 057 où elle était de 12,2 mois. Notre étude était une étude faite dans les conditions de vie réelle avec des patients non sélectionnés, pris avec leurs comorbidités, leurs antécédents. Ceci peut partiellement expliquer ce résultat inférieur.

Nous avons retrouvé qu'une expression PDL1 positive au seuil de 5% améliorait la survie globale des patients traités par Nivolumab pour un CBNPC. On retrouvait en effet en analyse univariée une différence statistiquement significative avec une médiane de survie globale à 18 mois, supérieure à 18 mois donc non calculable pour les patients  $\geq 5\%$  versus 6,7 mois pour les patients  $< 5\%$  (IC95% [3,3-10,1] ) ;  $p=0,03$  et  $HR=0,41$  IC95 [0,18-0,92] ;  $p=0,03$ ). Ce résultat est confirmé en analyse multivariée où l'on retrouve qu'une expression de PDL1 supérieure à 5% est significativement associée à un bon pronostic ( $HR =0,35$  IC95% [0,15-0,8] ;  $p=0,013$ ).

Ce résultat est en accord avec les résultats de l'essai Checkmate 057 (18) comparant le Docetaxel au Nivolumab dans les CBNPC non épidermoïdes où les résultats sur les critères secondaires comparant la survie globale selon l'expression PDL1, montraient une association prédictive entre l'expression PDL1 et les avantages d'un traitement au Nivolumab.

Par contre, dans la méta-analyse d'Aguiar et al (29), réalisant une analyse combinée des données d'efficacités du Nivolumab en fonction du niveau d'expression de PDL1, aucune différence significative sur la survie globale n'a été mise en évidence en faveur des patients avec une tumeur exprimant le PDL1. Ce résultat était également retrouvé dans l'essai Checkmate 017 (17) comparant le Docetaxel au Nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique pour les CBNPC épidermoïdes où les résultats sur les critères secondaires ne montraient pas de différence significative (p d'interaction > 0,05) quel que soit le seuil étudié.

## 2. Sur la survie sans progression :

La médiane de survie sans progression tous patients confondus était légèrement plus élevée dans notre étude que dans les 2 grands essais portant sur le Nivolumab. Elle était de 4.3 mois (IC95% [2.3-6.7]) dans notre étude contre 3.48 mois dans le groupe Nivolumab de l'essai Checkmate 017 et 2.33 dans le groupe Nivolumab de l'essai Checkmate 057.

Aucune différence significative de l'expression PDL1 quel que soit le seuil n'a été mise en évidence sur la survie sans progression.

Ce résultat concorde avec les résultats de l'essai Checkmate 017 et ceux d'Aguiar et al précédemment cités. Il était cependant retrouvé dans l'essai Checkmate 057 une amélioration de la survie sans progression chez les patients avec une expression PDL1 positive.

## II. **Les critères de jugements secondaires :**

### 1. Facteurs influençant la survie globale et la survie sans progression :

Dans notre étude il est retrouvé en analyse multivariée que le sexe féminin (HR 0,394 IC95% [0,17-0,93] ; p=0,03), le fait d'avoir un carcinome épidermoïde (HR 0.48-1, IC95% [0.23-1] ; p=0,05) sont des facteurs améliorant la survie globale des patients traités par Nivolumab pour un CBNPC. Pour la survie sans progression seul le sexe féminin était retrouvé comme facteur statistiquement significatif en analyse multivariée améliorant la survie sans progression.

Dans 2 études multicentriques, l'une française (32) et l'autre italienne (33) portant sur la tolérance et l'efficacité du Nivolumab administré dans des conditions de « vie réelle », ces différences selon le sexe ou l'anatomopathologie n'étaient pas retrouvées et n'influençaient pas la survie globale ou



la survie sans progression. Ce résultat sur l'histologie n'est également pas retrouvé si l'on compare les essais Checkmate 047 et 017. On retrouve en effet une meilleure survie globale dans le bras Nivolumab de l'essai Checkmate 047 s'intéressant aux adénocarcinomes( 12.2 mois ) contre 9.2 mois dans l'essai Checkmate 017

Concernant l'histologie, devant ces résultats discordants avec la littérature nous avons comparé les caractéristiques des 2 types histologiques. Nous avons retrouvé que les 2 populations différaient sur le nombre de sites métastatiques avec un pourcentage de patients à métastase unique plus élevé chez les épidermoïdes ce qui peut expliquer partiellement cette meilleure survie globale. On retrouvait également un pourcentage plus important de patients fumeurs chez les patients épidermoïdes. Or il a été montré dans plusieurs études qu'un tabagisme actif ou passif pouvait améliorer la réponse à l'immunothérapie. Cela s'expliquerait par le fait que les carcinogènes du tabac facilitent l'échappement de la tumeur face au système immunitaire (31). En restaurant l'immunité anti-tumorale des patients fumeurs, la tumeur serait ainsi mieux contrôlée.

Avoir bénéficié de plusieurs lignes thérapeutiques avant la mise sous Nivolumab était à la limite de la significativité à la fois pour la survie sans progression et la survie globale. Ceci a déjà été retrouvé dans plusieurs études (30) qui expliquaient que la chimiothérapie induit la mort cellulaire immunogénique et augmente la présentation des antigènes tumoraux. Elle augmente également la fonction effectrice des cellules T et peut réduire le nombre et l'activité des cellules immunitaires suppressives. Ce sont d'ailleurs ces constatations qui poussent de plus en plus d'études à s'intéresser aux associations chimiothérapies-immunothérapies.

## 2. Profil particulier des longs répondeurs :

Dans notre étude, onze patients étaient des longs répondeurs c'est-à-dire ayant une réponse sous Nivolumab supérieure à 1 an. Aucun profil anatomopathologique ou clinique particulier n'est ressorti statistiquement significatif chez ces patients longs répondeurs. D'autres facteurs, non étudiés dans notre étude, font actuellement l'objet d'études comme la charge mutationnelle (34), la présence de néo-antigènes au niveau des cellules tumorales ou la caractérisation des cellules immunitaires infiltrant la tumeur notamment les lymphocytes CD8 (35). Ils pourraient être des facteurs prédictifs de réponse prolongée à l'immunothérapie. Ces facteurs n'ont malheureusement pas été recherchés dans notre étude mais ont peut-être favorisé cette réponse prolongée.

## 3. Effets secondaires :

Nous avons retrouvé des effets secondaires liés au traitement pour 8 de nos patients soit 16%. Le Nivolumab a dû être arrêté définitivement pour 4% des patients. Ce taux est comparable à celui retrouvé dans la littérature. Ainsi dans l'essai Checkmate 017, le taux d'arrêt de traitement pour événements indésirables liés au traitement était de 3.1% et de 4.9% dans l'essai Checkmate 057.

Notre étude souligne la diversité des toxicités spécifiquement liée à l'immunothérapie dans une étude en condition de vie réelle. Avec des effets secondaires pouvant toucher plusieurs organes comme le poumon (pneumopathie interstitielle), le rein (néphropathie immunoallergique), le colon (colite), la peau (rash cutané), le système endocrinien (hypothyroïdie).

La gestion des effets secondaires a été conforme aux recommandations de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) pour le cas de pneumopathie interstitielle et de colite sévère. Une corticothérapie a été débutée et le Nivolumab arrêté comme recommandé (annexe 5).

### **III. Limites et intérêt de l'étude :**

#### **1. Les limites :**

La principale limite de notre étude était le faible nombre de patient entraînant une faible puissance statistique. Cependant tous les patients traités par Nivolumab au CHU d'Amiens pour un CBNPC sur la période choisie ont été inclus. Elargir la période d'inclusion pour augmenter le nombre de patient ne nous semblait pas pertinent car après l'arrivée du Pembrolizumab le statut PDL1 était connu et orientait notre choix thérapeutique avec une tendance à décider d'une immunothérapie par Pembrolizumab pour les patients PDL1 positif. Pour augmenter la puissance statistique, nous aurions pu réaliser une étude multicentrique mais nous aurions dû faire appel à une équipe d'anatomopathologistes différente, utilisant un test anticorps différent, pouvant entraîner un biais de mesure.

Le caractère rétrospectif de l'étude limite également la puissance statistique.

Par ailleurs, l'analyse PDL1 présente quelques limites liées à différents points. Premièrement par son caractère subjectif, dépendant de l'interprétation de l'anatomopathologiste, il peut exister un biais de mesure que nous avons essayé de limiter en réalisant une double lecture par deux anatomopathologistes. Deuxièmement, la relecture anatomopathologique a été réalisée sur les

prélèvements tumoraux initiaux ayant servi au diagnostic datant de plusieurs années pour certains patients. Ce délai important peut fausser nos résultats PDL1. Les prélèvements utilisés pour la relecture sont également de différents sites (métastases ou tumeur primitive). Or il a été montré dans différentes études qu'il existait une hétérogénéité spatiale (27) de l'expression de PDL1 pour un même patient selon le prélèvement étudié. Enfin, la réponse immunitaire anti-tumorale et en particulier l'expression de PDL1 peut être modulée par différents facteurs comme les chimiothérapies cytotoxiques (28) ou la radiothérapie (29). On parle ainsi d'hétérogénéité temporelle de l'expression PDL1. Or le statut PDL1 retenu dans notre étude est celui au diagnostic et non avant la mise sous Nivolumab ce qui aurait été plus pertinent mais impossible à réaliser au vu du caractère rétrospectif de l'étude.

## 2. Intérêts de l'étude :

Cette étude a pour principale qualité de placer l'évaluation de la survie globale et la survie sans progression selon le statut PDL1 en critère de jugement principal contrairement aux grandes études sur le Nivolumab. Dans ces études (17,18) en effet, le critère de jugement principal est de comparer l'efficacité du Nivolumab face au Docetaxel.

De plus, cette étude a permis de mettre en valeur et de renforcer la collaboration étroite qui existe entre anatomopathologistes, cliniciens et pharmaciens du CHU d'Amiens. Les cliniciens ont pu améliorer leurs connaissances sur la façon d'explorer le statut PDL1 dans la pratique. Ils ont pu mieux comprendre les enjeux et les difficultés que peuvent rencontrer les anatomopathologistes pour rendre un résultat pertinent sur l'expression PDL1.

Enfin cette étude a permis de refaire une mise au point sur nos premières prescriptions de Nivolumab, dans les conditions de vie réelle, sur nos patients du CHU d'Amiens. Nous avons alors encore peu l'habitude de la gestion des effets secondaires et peu de recul sur l'évolution sous traitement.

## **IV. Conséquences et Perspectives:**

Cette étude, retrouvait donc qu'une expression PDL1  $\geq 5\%$  améliorerait la survie globale des patients traités par Nivolumab pour un CBNPC sans améliorer la survie sans progression quel que soit le seuil.

Cependant, la médiane de survie globale des patients de notre étude dont l'expression PDL1 est inférieur à 5% était de 6,7 mois [3,3-10,1]. Ce résultat est supérieur à la médiane de survie retrouvé

dans le bras Docétaxel de l'étude Checkmate 017 qui était de 6 mois et légèrement inférieur au bras Docetaxel de l'essai Checkmate 057 où la médiane de survie était de 9.5 mois mais avec des effets secondaires moindres. Par ailleurs, on retrouve chez les 11 patients longs répondeurs que 22.2% avaient une expression PDL1 négative. Au vu de ces résultats, si le Nivolumab n'était donné que sous condition d'une expression PDL1 positive, certains patients pour qui un bénéfice prolongé est possible pourraient en être privés, réalisant une perte de chance. Ce résultat concorde avec les études sur le Nivolumab (24,29), qui retrouvaient que le Nivolumab améliore la survie globale comparé au Docétaxel également chez les patients négatifs avec une meilleure tolérance comparé au Docétaxel. Ceci explique l'absence de nécessité d'une expression PDL1 positive pour bénéficier du Nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC.

Cette étude a renforcé l'idée que connaître le statut PDL1 de nos patients est particulièrement intéressant pour évaluer la réponse attendue au Nivolumab. Ce travail débuté avec les anatomopathologistes du CHU pourrait se poursuivre. Il serait ainsi intéressant de connaître le statut PDL1 juste avant la mise sous Nivolumab (biopsie de la récurrence ? de la tumeur principale ?) ou de voir son évolution sous traitement.

Par ailleurs d'autres marqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie sont actuellement à l'étude comme la charge mutationnelle (36) (le nombre de mutations présentes au sein d'une tumeur), la présence de néoantigènes présentés au sein d'une tumeur, et la caractérisation des populations de cellules immunitaires infiltrant la tumeur (35). Il pourrait être envisagé de coupler ces facteurs à l'analyse immuno-histochimique de l'expression PDL1 pour créer des scores pronostiques de réponse à l'immunothérapie (36).

L'expansion rapide des indications des immunothérapies et les multiples associations d'immunothérapies, de chimiothérapie-immunothérapie, thérapie ciblée-immunothérapie en cours d'évaluation nécessiteront un effort important de caractérisation et de validation de ces biomarqueurs pour adopter le meilleur traitement adapté à chaque patient.

# Conclusion

Notre étude s'est intéressée à nos premières prescriptions de Nivolumab dans des conditions de vie réelle au CHU D'Amiens.

Elle a montré que l'expression PDL1 au seuil de 5% était un facteur de bon pronostic de réponse au Nivolumab en termes de survie globale, sans influence sur la survie sans progression. Cependant il a été retrouvé que les patients avec une expression PDL1 négative tirent également profit de ce traitement. Ceci explique l'autorisation de la prescription de Nivolumab sans restriction sur la positivité de l'expression PDL1. L'expression PDL1, est donc uniquement un marqueur pronostique. D'autres marqueurs sont actuellement à l'étude pour compléter l'analyse immuno-histochimique et discuter d'un traitement le mieux adapté au patient.

# Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86.
2. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-poumon>
3. [http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/#page=31](http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=31) Quelques chiffres - Cancer du poumon | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Jul30]; Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quelques-chiffres>
4. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Locher C1, Debievre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, Dayen C, Le Treut J, Asselain B, Martin F, Blanchon F, Grivaux M.
5. Locher C, Falchero L, Dujon C, et al. KBP-2010-CPHG: Characteristics and management of 6,083 new cases of non-small-cell-lung-cancer (NSCLC). *Eur Respir J* 2012;40(Suppl56):P3128.
6. Beasley, M. B., Brambilla, E., & Travis, W. D. (2005, April). The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. In *Seminars in Roentgenology* (Vol. 40, No. 2, pp. 90-97). Elsevier.
7. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/21/2018\\_21\\_2.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/21/2018_21_2.html)
8. Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*). *Proc R Soc Med*. 1910;3(Surg Sect):1–48.
9. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565–70.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–
11. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1–10.
12. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26(1):677–704.

13. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–64.
14. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*. 2012;18(24):6580–7.
15. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207–12.
16. Julien Mazière – cours du golf 2017, Immunotherapy en oncologie thoracique : où en sommes nous ?
17. checkmate 017 : Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;
18. checkmate 057 : Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;
19. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ; 387 : 1540-50
20. Keynote 024 : 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.
21. Adam J, Planchard D, Marabelle A, Soria JC, Scoazec JY, Lantuejoul S. Évaluation de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie : un biomarqueur émergent dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules. *Ann Pathol* 2016;36(1):94-102
22. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):953-958. doi: 10.1093/annonc/mdy014. Multicenter harmonization study for PD-L1 IHC testing in non-small-cell lung cancer. Adam J, Le Stang N, Rouquette I, Cazes A, Badoual C, Pinot-Roussel H, Tixier L, Danel C, Damiola F, Damotte D, Penault-Llorca F, Lantuejoul S.
23. 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* 2016 ; 12 : 208-2224 : keynote 001
24. Aguiar PN Jr, Santoro IL, Tadokoro H, de Lima Lopes G, Filardi BA, Oliveira P, et al. A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. *Immunotherapy* 2016;8(9):1011-9.

25. HAS-Haute autorité de Santé-OPDIVO CBNPC non épidermoïde. Mis en ligne le 21/12/2017 disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2612055/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2612055/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1)
26. HAS-Haute autorité de Santé-OPDIVO CBNPC non épidermoïde. Mis en ligne le 30/01/2017 disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2742286/fr/opdivo-cbnpc-non-epidermoide](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2742286/fr/opdivo-cbnpc-non-epidermoide)
27. Kerr KM, Tsao M-S, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art? *J Thorac Oncol* 2015;10:985—9, <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000526>.
28. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21:15—25
29. Aguiar PN Jr<sup>1</sup>, Santoro IL<sup>1</sup>, Tadokoro H<sup>1</sup>, de Lima Lopes G<sup>2,3</sup>, Filardi BA<sup>1</sup>, Oliveira P<sup>4</sup>, Mountzios G<sup>5</sup>, de Mello RA<sup>6,7</sup> Immunotherapy. 2016;8(4):479-88. doi: 10.2217/imt-2015-0002. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis..
30. J. Souquet, P. Fournel N. Girard, D. Moro-Sibilo immunotherapy dans les CBNPC. La lettre du cancérologue janvier 2017
31. Shukuya T, Carbone DP. Predictive markers for the efficacy of antiPD1/PDL1 antibodies in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016 ;11:976 88
32. ASCO 2017. Corny J, Costantini A, Fallet V. Real-life use of nivolumab in non small cell lung cancer: a multicentric cohort to determine its clinical efficacy and predictive factor of early progression. ASCO 2017. Abstract e20543.
33. ASCO 2017. Crino L, Bidoli P, Delmonte A. Italian cohort of nivolumab Expanded Access Programme (EAP): Preliminary data from a real-world population. ASCO 2017. Abstract 3067.
34. MA14.01 Updated Dataset assessing Tumor Mutation Burden (TMB) as a biomarker for response to PD-1/PD-L1 Targeted Therapies in Lung Cancer ( LC) Siraj Ali and al, Foundation Medicine, USA
35. Tumeu PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568—71, <http://dx.doi.org/10.1038/nature13954>.
36. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene* 2002;21(48):7435-51.
37. F. Penault –Llorca, La charge mutationnelle. Correspondances en oncothéranostic vol VI n3 juillet –aout 2017.



# ANNEXES

## Annexe 1 : Classification TNM (7<sup>ème</sup> édition) 2009 :

<b>TUMEUR PRIMITIVE (T)</b>	
TX	Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchoalvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
T1a	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : - atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène - invasion de la plèvre viscérale - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet
T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

<b>ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (N)</b>	
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaires
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo- ou controlatéraux

<b>MÉTASTASES À DISTANCE (M)</b>	
MX	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
M1a	Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
M1b	Métastase à distance

## CLASSIFICATION PAR STADES (2009)

CLASSIFICATION PAR STADES (2009)			
Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

(Goldstraw P, 2009)

### Annexe 2 : Feuilles d'inclusion de l'étude :

#### **Inclusion thèse nivolumab**

- **Patient :**

-Nom :

Prénom :

DDN :

-sexe

-OMS

-Tabac :

-Sevrage :

- **Tumeur**

-Date anatomopathologie

- histologie

-mutation

-site métastatique :

- **Traitement :**

-Traitements antérieur :

-ligne thérapeutique :

-radiothérapie :

- **Evolution :**

-effets secondaires :

-Pseudo progression :

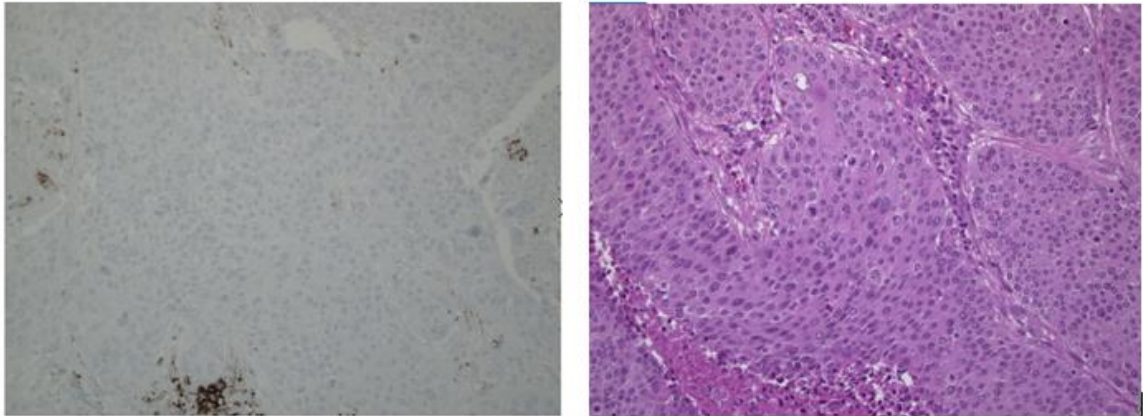
-Classification Recist première réévaluation (RP, RC, P,S) :

-Progression clinique ou radiologique :

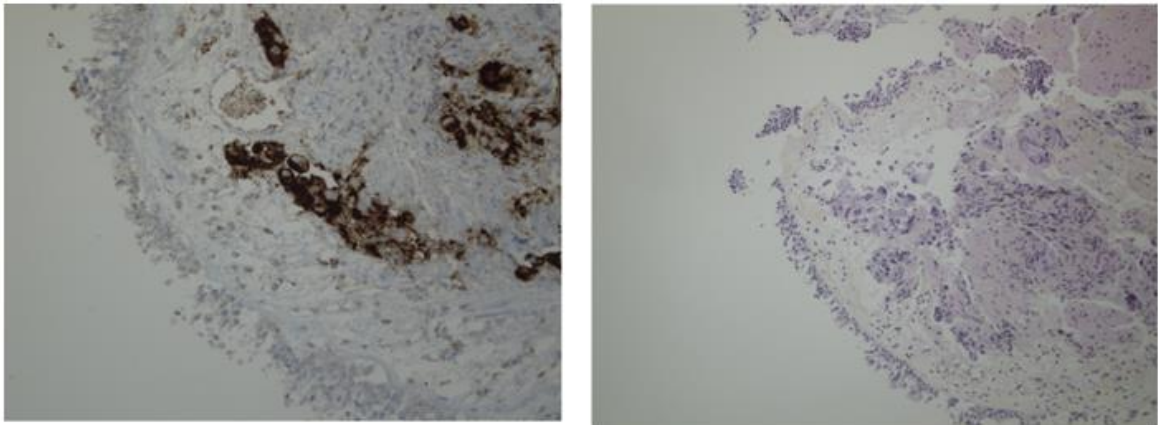
-date de progression :

-Date de décès, date des dernières nouvelles :

Annexe 3 : prélèvement avec expression PDL1 négatif en analyse IHC à gauche et en coloration standard à droite



Annexe 4 : prélèvement avec expression PDL1 positif en analyse IHC à gauche et en coloration standard à droite



Annexe 5 : Prise en charge des effets secondaires (digestifs et pulmonaires) au Nivolumab selon l'ANSM :

		Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)	
Sévérité	Pneumopathie de Grade 2	 <p>Suspendre le traitement. Initier une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour de méthyprednisolone ou équivalent. Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes.</p>	 <p>En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthyprednisolone ou équivalent, et le traitement doit être arrêté définitivement.</p>
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4	 <p>Le traitement doit être arrêté définitivement. Initier une corticothérapie à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour de méthyprednisolone ou équivalent.</p>	

**Définition des grades selon NCI-CTCAEv4**

**Effet indésirable : Pneumopathie inflammatoire**






**Grade 1 :** Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

**Grade 2 :** Symptomatique ; nécessitant une intervention médicale; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

**Grade 3 :** Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne, oxygénothérapie recommandée

**Grade 4 :** Atteinte respiratoire avec mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence (ex. trachéotomie ou intubation)

**Grade 5 :** Décès

		Recommandation de modification de traitement (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab)
Sévérité	Diarrhée ou colite de Grade 2	<p> Suspendre le traitement. Les diarrhées ou les colites persistantes doivent être traitées par une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, le traitement peut être repris après réduction progressive des corticoïdes, si nécessaire.</p> <p> En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation d'une corticothérapie, les doses de corticoïdes doivent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, et le traitement doit être arrêté définitivement.</p>
	Diarrhée ou colite de Grade 3 (nivolumab monothérapie uniquement)	<p> Suspendre le traitement. Initier une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent. Après amélioration, nivolumab en monothérapie peut être repris après réduction progressive des corticoïdes.</p> <p> En cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'initiation de corticoïdes, nivolumab en monothérapie doit être définitivement arrêté.</p>
	Diarrhée ou colite de Grade 3 (nivolumab en association à l'ipilimumab uniquement) ou de Grade 4 (nivolumab monothérapie ou en association à l'ipilimumab)	<p> Le traitement doit être arrêté définitivement. Initier une corticothérapie à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent.</p>

#### Définition des grades selon NCI-CTCAE v4

##### Effet indésirable : Colite

**Grade 1 :** Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; ne nécessitant aucune intervention

**Grade 2 :** Douleurs abdominales, présence de mucus ou de sang dans les selles

**Grade 3 :** Douleurs abdominales sévères ; modification de la fréquence des selles ; nécessitant une intervention médicale ; signes péritonéaux

**Grade 4 :** Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une intervention en urgence

**Grade 5 :** Décès

**Résumé :** Evaluation de l'expression de PDL1 comme biomarqueur de réponse au Nivolumab dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules. Résultats établis à partir d'une cohorte de patients traités au CHU d'Amiens de juin 2015 à juin 2016.

**Introduction :** Le Nivolumab fut la 1<sup>ère</sup> immunothérapie à disposer de l'Autorisation de Mise sur le Marché en France en 2<sup>ème</sup> ligne pour les Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBNPC). Sa prescription ne dépend pas de l'expression de PDL1 mais le rôle pronostique de ce marqueur est controversé dans la littérature. Notre étude cherchait à évaluer le rôle de l'expression PDL1 sur la réponse au Nivolumab dans une étude faite en condition de vie réelle sur le CHU d'Amiens.

**Matériels et méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle incluant tous les patients traités par Nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne d'un CBNPC au CHU d'Amiens entre juin 2015 et juin 2016. Une relecture anatomopathologique a été réalisée pour déterminer l'expression tumorale de PDL1. Les informations cliniques et anatomopathologiques pouvant influencer la réponse au Nivolumab ont été recherchées dans le dossier médical.

**Résultats :** Durant la période concernée, 59 patients ont été traités par Nivolumab et 50 patients ont pu avoir une relecture anatomopathologique. Notre étude a montré que l'expression PDL1 $\geq$ 5% améliorait la survie globale : médiane de survie globale à 18 mois supérieure à 18 mois donc non calculable chez les patients avec une expression PDL1 $\geq$ 5% contre 6,7 mois IC95% [3,3-10,1] ;p=0.03 et HR=0,41 IC95% [0,18-0,92] ;p=0,03. Il n'a pas été retrouvé de façon significative une amélioration sur la survie sans progression selon l'expression PDL1.

**Discussion :** Nous avons montré que le marqueur PDL1 positif au seuil de 5% était un facteur de bon pronostic pour les patients traités par Nivolumab pour un CBNPC. Toutefois un certain nombre de patients avec une expression négative répondent de manière prolongée au Nivolumab. D'autres marqueurs pronostiques sont donc à l'étude pour compléter l'analyse immuno-histochimique de PDL1.

**Abstract:** Evaluation of the PDL1 expression as a Nivolumab response biomarker for the non-small cell lung cancer. Results established from a cohort of patients treated at the Amiens University Hospital from June 2015 to June 2016.

**Introduction:** The Nivolumab was the 1<sup>st</sup> immunotherapy that obtained the French marketing authorization in second line for the non-small cell lung cancer (NSCLC). Its medical prescription does not depend on the PDL1 expression but its role as a prognostic biomarker generates controversy in the scientific literature. In this research led in real conditions in the Amiens University Hospital, we have tried to evaluate the role of the PDL1 expression on the Nivolumab response.

**Material and methods:** We conducted a retrospective, monocentric and observational study which included all patients treated with Nivolumab in second line of a NSCLC at the Amiens University Hospital between June 2015 and June 2016. An anatomopathological examination was lead to determine the tumorous expression of PDL1. The clinical and anatomopathological information which can affect the response to Nivolumab were sought in the medical record.

**Results:** During the covered period, 59 patients were treated with Nivolumab and 50 patients had access to an anatomopathological examination. Our research showed that the PDL1 $\geq$ 5% expression improved the overall survival with overall survival median higher than 18 months for the patients with a PDL1 $\geq$ 5% expression versus 6.7 months 95%CI[3.3-10.1]; p=0.03 and HR=0.41 95%CI[0.18-0.92]; p=0.03. The study did not lead to significantly find an improvement of the progression-free survival by the PDL1 expression.

**Discussion:** We showed that the PDL1 biomarker was a factor for the right prognostic to the Nivolumab response concerning the global survival. However, a number of patients with a negative expression are responding to the Nivolumab over a long period. Some other prognostic markers are being considered to complete the immunohistochemistry analysis on PDL1.