



HAL
open science

Étude rétrospective des facteurs cliniques et biologiques associés à la réponse à l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade avancé

Marie Louvel

► To cite this version:

Marie Louvel. Étude rétrospective des facteurs cliniques et biologiques associés à la réponse à l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade avancé. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02293229

HAL Id: dumas-02293229

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02293229>

Submitted on 20 Sep 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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES FACTEURS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES ASSOCIÉS
À LA REPONSE A L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES
NON A PETITES CELLULES DE STADE AVANCÉ**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Marie LOUVEL

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 18/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr Mireille MOUSSEAU

Membres :

Pr Denis MORO-SIBILOT

Dr Anne-Claire TOFFART

Dr GIAJ-LEVRA Matteo (directeur de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE DES PU-PH ET MCU-PH DE L'UFR DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE GRENOBLE-ALPES



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUTI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

À mon jury de thèse

À Madame le Professeur Mireille Mousseau, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également pour votre soutien depuis le début de ma formation en oncologie.

À Monsieur le Professeur Denis Moro-Sibilot, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour vos encouragements et vos conseils formateurs. Je garderai un excellent souvenir de mon passage dans votre service.

À Madame le Docteur Anne-Claire Toffart, merci de m'avoir proposé ce travail et merci pour ton investissement et ton regard critique toujours pertinent.

À Monsieur le Docteur Matteo Giaj-Levra, c'était un grand plaisir et honneur pour moi que d'avoir mené à bien ce projet de thèse sous ta direction. Merci pour ta disponibilité, ton écoute et tes conseils.

À ma famille

Mes parents, merci pour votre soutien sans faille et votre confiance en moi depuis le début. Sans vous je n'aurais jamais pensé pouvoir réussir et m'accrocher dans les moments difficiles. Cette thèse elle est pour vous.

À mon frère préféré, merci d'avoir été celui qui m'a montré le chemin à suivre. Heureuse de poursuivre la route avec toi à Annecy. Vous formez une belle famille avec Léa et Pauline, et bientôt bébé n°2 (Francesco ?).

À Papoune et Tété, merci pour tous les beaux souvenirs d'enfance auprès de vous. Merci Tété d'avoir parcouru la France pour venir me soutenir aujourd'hui et merci Papoune pour ton soutien bienveillant de là où tu es.

À mes oncles, tantes, cousins, cousines, Colette. À Chichi, merci pour tous les moments partagés.

À mon parrain, Guillaume, merci d'être toujours présent après toutes ces années.

À tous ceux dont j'ai croisé le chemin durant mes 5 années d'internat

Merci à tous les médecins qui m'ont formé, enseigné, expliqué, transmis, suggéré...

Merci à toutes les équipes avec qui j'ai travaillé et qui ont su me supporter à chaque semestre. Beaucoup de belles rencontres. De mes débuts en gynéco à Annecy, en passant par les urgences, la pneumologie, le cabinet de médecine générale, l'oncologie médicale de Grenoble et d'Annecy, l'oncologie thoracique, la radiothérapie et l'hématologie, merci à tous. Merci aux infirmières (dédicace spéciale à Lucie), aides-soignantes, secrétaires, ARC, kinés, diététiciennes, assistantes sociales...

Je pense également à l'équipe d'oncologie d'Annecy que je rejoins bientôt, merci pour votre confiance.

À tous mes cointernes, Emmanuelle, Hélène, Claudine, Andréa, Raphaëlle, Louis, Natacha, Sarah, Jérémy, Alexandre, Orlane, Stéphane, Bénédicte et Yanis. Un merci particulier à Sophie, Geoffroy et Samy pour avoir été à plusieurs reprises des cointernes de choc. Ce fut un plaisir de vous retrouver en dernier semestre pour terminer en beauté. Et merci à Lucile et Mathilde, mes coups de cœur amicaux d'internat même si vous êtes du côté obscur de la force.

À la team gynéco Annecy, Alice, Cécilia, Marion et Meryam. Que de beaux souvenirs avec vous en 1er semestre, y compris les pauses culturelles en chambre de garde ou dans nos apparts à l'internat. Vous êtes toujours là aujourd'hui et vous êtes des amies en or.

À tous mes amis d'ici et d'ailleurs, merci.

Et enfin

À Pierre, merci pour ce que tu es et pour le bonheur que tu as apporté dans ma vie. Et merci à la famille Cunnac de m'avoir si bien accueillie.

Sommaire

1	Introduction.....	9
1.1	Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire.....	9
1.2	Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.....	10
1.3	Facteurs pronostiques et prédictifs de réponse à l’immunothérapie.....	11
1.4	Objectif de l’étude.....	13
2	Matériels et méthodes.....	13
2.1	Population de l’étude.....	13
2.2	Données recueillies.....	13
2.3	Analyse génomique.....	15
2.4	Expression de PD-L1.....	16
2.5	Objectifs principaux et évaluation de la réponse tumorale.....	16
2.6	Analyse statistique.....	17
2.7	Aspects réglementaires.....	18
3	Résultats.....	18
3.1	Caractéristiques des patients et suivi.....	18
3.2	Analyse des patients répondeurs.....	27
3.3	Pseudo-progression.....	28
3.4	Longs répondeurs.....	28
3.5	« Rechallenge » par ICI.....	28
3.6	Relation entre biomarqueurs et survie.....	28
4	Discussion.....	32
4.1	Comparaison à la littérature.....	32
4.2	Données cliniques et biologiques.....	32
4.3	Évaluation de la réponse.....	37
4.4	Données de survie.....	38
4.5	Limites de l’étude.....	39
4.6	Perspectives.....	39
5	Conclusion.....	41
6	Abréviations.....	43
7	Liste des figures et tableaux.....	44
8	Résumé.....	445
9	Bibliographie.....	46
10	Annexes.....	50

1 Introduction

1.1 Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire

En 2018 en France Métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de cancers a été estimé à 382 000, et le nombre de décès à 157 400. Le cancer du poumon représente 15% de tous les nouveaux cas de cancers, il est désormais le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme (31 231 nouveaux cas) et le 3^e chez la femme (15 132 nouveaux cas). Avec un nombre de décès estimé à 33 117, il s'agit du 1^{er} cancer le plus meurtrier chez l'homme (22 761 décès) et du 2^{ème} chez la femme (10 356 décès), après le cancer du sein. Il survient en moyenne à l'âge de 66 ans et si son incidence est plus élevée chez l'homme que chez la femme, l'écart se resserre au détriment de ces dernières. Le pronostic est sombre, même si le taux de survie s'est amélioré seuls 16% des patients et 19% des patientes sont encore en vie 5 ans après un diagnostic de cancer du poumon réalisé entre 2005 et 2010. La survie à 10 ans ne dépasse pas 10% (1). Le poumon est un organe profond et ses signes de souffrance sont tardifs. Ceci explique que plus de la moitié des cancers du poumon soient diagnostiqués alors qu'il existe déjà des métastases.

Le principal facteur de risque mis en cause dans le développement néoplasique pulmonaire est le tabagisme. Selon l'Institut national du cancer, le tabac serait impliqué dans 8 cas de cancer du poumon sur 10. D'autres facteurs ont été identifiés : environnementaux, professionnels (exposition à des polluants comme l'amiante) et génétiques.

On distingue, d'après la classification internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) réactualisée en 2015, deux grandes classes histologiques de cancers bronchiques qui diffèrent par leur prise en charge thérapeutique, leur réponse aux traitements et leur évolution. Les cancers non à petites cellules sont les plus fréquents, retrouvés dans 85 % des cas, et regroupent notamment les adénocarcinomes, qui sont majoritaires, et les carcinomes épidermoïdes. Les cancers à petites cellules, plus agressifs et volontiers métastatiques d'emblée, représentent environ 15 % des cas.

Si la chirurgie reste le traitement de référence des formes localisées, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie, et les thérapies ciblées viennent compléter l'arsenal thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Près de la moitié des

CBNPC présentent une anomalie moléculaire identifiable par les techniques de biologie moléculaire actuelles, pour la plupart détectées en cas d'adénocarcinome pulmonaire et dont les plus fréquentes sont les mutations du gène KRAS (29%), les mutations activatrices de l'EGFR (11%), les réarrangements EML4-ALK (5%), les mutations de BRAF (2%), de PIK3CA (2%) et de HER2 (1%) (2). Certaines de ces altérations génomiques sont la cible de thérapies moléculaires orales avec autorisation de mise sur le marché (AMM), telles que les inhibiteurs de tyrosine-kinase anti-EGFR ou anti-ALK de première ou de nouvelles générations, ayant profondément modifié le pronostic des patients porteurs d'altérations moléculaires avec addiction oncogénique.

1.2 Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Il a été démontré que les cellules cancéreuses parviennent à déjouer notre système immunitaire et à proliférer jusqu'à atteindre le stade de cancer. On parle alors « d'échappement » à la réponse immunitaire anti-tumorale. L'offre des traitements anticancéreux a été récemment bouleversée par l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments, les inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (ICI), qui inhibent spécifiquement des protéines contrôlant la réponse immunitaire antitumorale (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4). Ces médicaments constituent une option de traitement établie pour le cancer bronchique non à petites cellules métastatique (CBNPCm) en première ou deuxième ligne, ou en cas de maladie localement avancée après radio-chimiothérapie concomitante, de sorte qu'il y a une croissance significative de la population de patients qui en bénéficie. Le nivolumab est la première molécule à obtenir l'AMM européenne en octobre 2015 dans le traitement du CBNPC, suivie par le pembrolizumab en juillet 2016, l'atezolizumab en septembre 2017 et le durvalumab en septembre 2018 (3). Leur mécanisme d'action repose sur la restauration d'une réponse immunitaire anti-tumorale T cytotoxique, inhibée par la liaison du PD-L1 à la surface des cellules tumorales ou des cellules présentatrices d'antigène au PD-1 exprimé à la surface du lymphocyte T effecteur, ou par la liaison du CTLA-4 lymphocytaire au récepteur B7 exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigène.

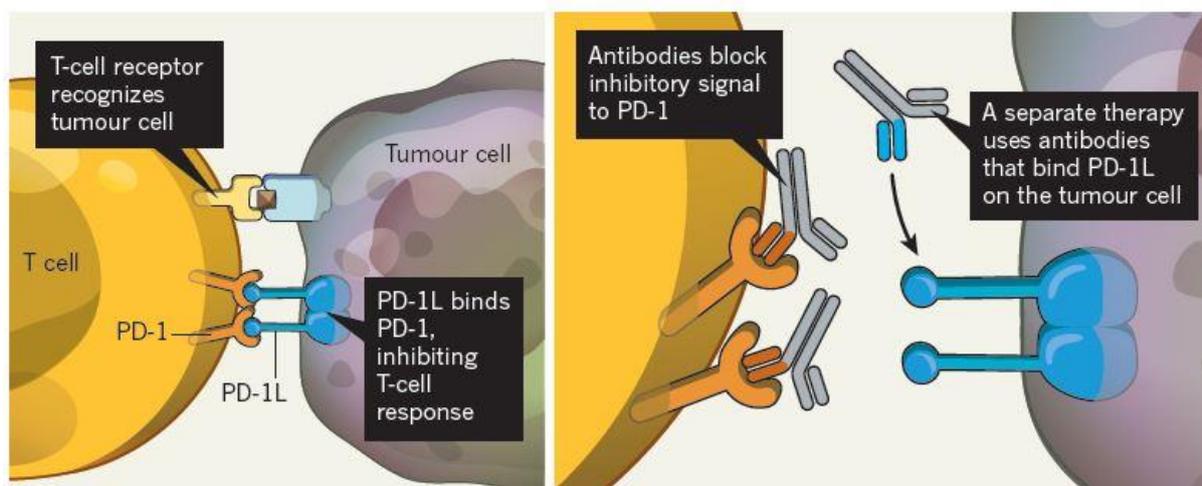


Figure 1 - Restauration de la réponse immunitaire anti-tumorale T cytotoxique (4)

Une augmentation considérable de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été démontrée chez les patients répondeurs (5–10). La durée optimale de traitement n’est pas déterminée, les ICI semblent en effet capables de produire des réponses durables comparativement aux traitements existants parmi une proportion de patients atteints de CBNPCm, y compris après l’arrêt d’administration du médicament (11,12). Néanmoins, les essais cliniques montrent que seulement un quart des patients bénéficieraient de ces ICI en monothérapie en deuxième ligne (5–7), et jusqu’à 45% en première ligne (8). Sans compter que pour une petite proportion de patients présentant un bénéfice en survie, une phase initiale d’échec apparent du traitement (pseudoprogression) (13) peut être constatée, rendant l’évaluation de la réponse tumorale complexe avec les critères d’analyse d’imagerie utilisés jusqu’alors. Des cas d’hyperprogression (14) sont également décrits dans la littérature, caractérisés par une prolifération rapide de la tumeur après les premières injections d’immunothérapie. Par ailleurs, l’évolution thérapeutique actuelle tend vers l’utilisation des ICI en association avec d’autres molécules (notamment en association avec la chimiothérapie) (15,16).

1.3 Facteurs pronostiques et prédictifs de réponse à l’immunothérapie

Ces médicaments sont donc associés à de nombreux enjeux, notamment en termes de recherche, d’identification des patients répondeurs, de compréhension de leurs toxicités, mais aussi en termes de bon usage, d’organisation des soins, et de maîtrise des dépenses de santé. À ce jour, un certain nombre de biomarqueurs potentiels ont été identifiés mais leur pertinence en pratique clinique et leur degré de validation sont très variables. Seulement deux

biomarqueurs conditionnent l'utilisation des ICI dans certaines indications, l'expression tumorale du PD-L1 pour le pembrolizumab dans le traitement du CBNPC avancé ($\geq 50\%$ en première ligne et $\geq 1\%$ en deuxième ligne) et l'instabilité microsatellite ou une déficience du Mismatch Repair System (MMR) pour le pembrolizumab en monothérapie dans le traitement des tumeurs solides avancées après échec des traitements standards (17). Les tentatives visant à établir l'expression du PD-L1 comme biomarqueur prédictif de réponse ont donné des résultats variables (18,19), avec plusieurs limites biologiques et techniques. En effet, l'expression de PD-L1 est associée à une probabilité accrue de réponse du CBNPC aux ICI, bien que les réponses puissent tout de même se produire à un faible taux dans les tumeurs PD-L1 négatives (5,6,9). La corrélation positive entre charge mutationnelle tumorale et efficacité des ICI dans divers types de tumeurs solides de stade avancé, incluant le CBNPC, a également été mise en évidence dans de nombreuses études. Une haute charge mutationnelle tumorale pourrait donc potentialiser la réponse immune anti-tumorale, réinstaurée lors d'un traitement par ICI (20,21). Cependant, la mesure de la charge mutationnelle nécessite des ressources financières et de matériel tumoral, et impose des délais d'obtention non compatibles avec la pratique clinique courante. Alors que des marqueurs biologiques spécifiques liés aux mécanismes d'action des ICI ont été étudiés, de nombreuses recherches ont également été menées pour identifier des marqueurs sanguins et cliniques disponibles en routine qui pourraient prédire la réponse au traitement. S'ils étaient validés, ces marqueurs auraient l'avantage d'être facilement intégrés à la pratique clinique quotidienne, à moindre coût. Le statut tabagique, le taux de leucocytes sanguins à l'initiation du traitement (22), la lactate déshydrogénase (LDH) et l'index de pronostic immunitaire pulmonaire (LIPI) (23) ont été reportés comme biomarqueurs potentiels de prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans le CBNPC. Le LIPI est un score qui tient compte de la présence ou non d'un dNLR supérieur ou égal à 3 et d'un taux de LDH supérieur à la normale (score favorable : 0 facteur ; score intermédiaire : 1 facteur ; score défavorable : 2 facteurs) (20). La survenue d'événements indésirables peut également être un prédicteur possible de la réponse aux ICI, même si les résultats des différents essais ne sont pas tous concordants (24,25).

1.4 Objectif de l'étude

Les essais cliniques incluent des populations sélectionnées ne reflétant pas toujours la pratique clinique quotidienne. L'objectif principal de notre étude est ainsi de dresser un état des lieux de l'utilisation de l'immunothérapie en pratique clinique quotidienne dans le traitement du CBNPC à l'échelon du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble et de l'hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris, afin d'affiner les connaissances sur les facteurs cliniques et biologiques facilement accessibles associés à une réponse à l'immunothérapie.

2 Matériels et méthodes

2.1 Population de l'étude

Nous avons rétrospectivement recueilli les données concernant l'ensemble des patients ayant été traités par ICI pour un CBNPC localement avancé ou métastatique, que cela soit dans le cadre d'une AMM, d'une ATU ou d'un essai clinique, au CHU de Grenoble de Juillet 2014 à Février 2018 et à l'Hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris entre Septembre 2015 et Novembre 2017. La recherche exhaustive des patients concernés a été effectuée grâce à la base de données du logiciel hospitalier de prescription de traitements anti-tumoraux intraveineux (le logiciel Cristalnet® à Grenoble et Chimio® à Paris). Les patients ayant reçu de l'atezolizumab (dans le cadre de l'essai OAK (9)), de l'ipilimumab (dans le cadre de la CheckMate 227 (21)), du pembrolizumab ou du nivolumab ont été inclus, même s'ils n'avaient bénéficié que d'une seule injection d'ICI, et ceux ayant reçu l'ICI en adjuvant ont été exclus.

2.2 Données recueillies

2.2.1 Caractéristiques cliniques à l'initiation de l'ICI

- ✓ Age
- ✓ Sexe
- ✓ Statut tabagique
- ✓ Délai depuis l'année de sevrage tabagique (ans), si applicable
- ✓ Exposition professionnelle
- ✓ Performance status (PS)
- ✓ Antécédents médicaux-chirurgicaux notables (cancer, maladie auto-immune (26), VIH, appendicectomie)
- ✓ Corticothérapie à l'initiation

- ✓ Antibiothérapie dans les 4 semaines avant de débiter ou 1 mois après
- ✓ Radiothérapie dans les 4 semaines précédant le début de l'ICI
- ✓ Date de décès, si applicable
- ✓ Date de dernières nouvelles

2.2.2 Caractéristiques tumorales

- ✓ Date du diagnostic de la maladie
- ✓ Type histologique
- ✓ Taux de cellules tumorales exprimant PD-L1
- ✓ Sites métastatiques à l'initiation du traitement
- ✓ Présence ou absence d'altération moléculaire
- ✓ Réalisation d'un séquençage de nouvelle génération
- ✓ Stade pTNM ou cTNM au diagnostic (classification 2017, 8ème édition)

2.2.3 Caractéristiques pharmacologiques

- ✓ Type d'ICI
- ✓ Inclusion ou non dans un essai thérapeutique
- ✓ Nombre de lignes antérieures de traitement
- ✓ Date de début et de fin de traitement par ICI
- ✓ Nombre d'injections reçues
- ✓ Dose reçue
- ✓ Meilleure réponse tumorale (progression, stabilité, réponse partielle ou complète)
- ✓ Date de progression si applicable
- ✓ Motif d'arrêt du traitement
- ✓ Toxicité
- ✓ Traitement administré après l'immunothérapie ;

2.2.4 Caractéristiques biologiques à l'initiation

- ✓ Taux de leucocytes, de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles et de polynucléaires éosinophiles
- ✓ Taux de LDH
- ✓ Albumine sérique

- ✓ dNLR calculé, correspondant au ratio du taux de neutrophiles/(taux de leucocytes moins taux de neutrophiles)
- ✓ LIPI (Lung Immune Prognostic Index).

2.3 Analyse génomique

Avant le 01/05/2016, la réalisation de NGS n'était pas systématique au CHU de Grenoble, et l'analyse du statut mutationnel se faisait alors par pyroséquençage. Le processus de séquençage génomique, lorsqu'il était réalisé, reposait dans un premier temps sur l'extraction d'ADN, effectué au moyen du kit QIAamp® DNA mini kit ou le kit QIAamp® DNA FFPE Tissue de Qiagen suivant la taille du prélèvement, puis sur la recherche des régions cibles de gènes d'intérêt après amplification de l'ADN par Polymerase Chain Reaction (PCR), 4 gènes pour le pyroséquençage, 25 gènes à l'hôpital Bichat et 22 gènes à Grenoble pour le séquençage de nouvelle génération en utilisant le panel OST DNA kit combo EA.

Tableau 1a - Gènes somatiques analysés par pyroséquençage chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé au CHU de Grenoble avant le 01/05/2016.

EGFR (exon 18/19/20/21)	BRAF (exon 15)
KRAS (exon 2)	ERBB2 (exon 20)

Tableau 1b - Gènes somatiques analysés par séquençage de nouvelle génération ciblé chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé au CHU de Grenoble.

EGFR (exon 12/18/19/20/21)	ALK (exon 22/23/25)
KRAS (exon 2/3/4)	FBXW7 (exon 5/8/9/10/11)
BRAF (exon 11/15)	ERBB4 (exon 3/4/6/7/8/9/15/23)
MAP2K1 (exon 2)	MET (exon 2/14/16/19, intron13)
CTNNB1 (exon 3)	PTEN (exon 1/3/6/7/8)
SMAD4 (exon 3/5/6/8/9/10/11/12)	NRAS (exon 2/3/4)
NOTCH1 (exon 26/27)	STK11 (exon 1/4/6/8)
FGFR2 (exon 7/9/12)	DDR2 (exon 3/5/6/9/14/15/16/18)
PIK3CA (exon 10/14/21)	TP53 (exon 2/4/5/6/7/8/10)
AKT1 (exon 3)	FGFR3 (exon 7/9/14/16/18)
ERBB2 (exon 22/23/24)	FGFR1 (exon 4/7)

Tableau 1c : Gènes somatiques analysés par séquençage de nouvelle génération chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé à l’hôpital Bichat et non analysés au CHU de Grenoble.

HRAS (exon 2/3/4), NM_NM_001130442.2	ERBB2 (exon 19/20/21), NM_004448.3
ALK (exon 22/23/24/25), NM_004304.4	FBXW7, NM_012179.3
ERBB4 (exon 3/4/6/7/8/9/10/12/15/23), NM_005235.2	KIT (exon 8/9/11/13/14/17/18), NM_000222.2
MET (exon 2/14/15/16/17/18/19/20, intron13/14), NM_001127500.1	STK11 (exon 1/4/5/6/8), NM_000455.4
DDR2 (exon 5/8/12/13/14/15/17), NM_006182.3	

Des recherches de mutations ont également été effectuées dans le cadre du programme AcSé crizotinib. Débuté en Juillet 2013, l’essai AcSé crizotinib était conçu pour permettre l’accès au crizotinib à des patients adultes, adolescents ou enfants, atteints de cancer en situation d’échec thérapeutique et qui présentent une altération génétique d’au moins une des cibles du crizotinib (ALK, MET ou ROS1) (27).

2.4 Expression de PD-L1

L’expression de PD-L1 par les cellules tumorales a été quantifiée par immunohistochimie. Cet examen n’a été réalisé de façon systématique qu’à partir de Juillet 2016, ce qui correspond à l’AMM du pembrolizumab dont la prescription était conditionnée par le taux d’expression de PD-L1. Le seuil de positivité était fixé à 1 % de cellules tumorales exprimant le PD-L1.

2.5 Objectifs principaux et évaluation de la réponse tumorale

2.5.1 Critère de jugement principal

L’objectif principal de notre étude était la description de facteurs cliniques ou biologiques associés à une modification de la réponse à l’immunothérapie.

2.5.2 Critères de jugement secondaires et évaluation de la réponse

L’objectif secondaire était de dresser un état des lieux de l’utilisation des ICI en pratique clinique quotidienne dans le traitement du CBNPC avancé, en comparaison aux essais cliniques de référence. La survie globale sous immunothérapie a été définie comme le délai entre la date de la 1ère cure d’ICI et la date de décès du patient (toutes causes confondues). La survie

sans progression sous ICI était définie par le délai entre la date de la première injection et la date d'observation d'une progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 (28) ou du décès du patient (toutes causes confondues). Les critères irRECIST nouvellement établis dans le cadre de l'évaluation des réponses tumorales sous traitement par ICI n'ont pas été utilisés (28). La réponse renseignée pour chaque patient correspond à la meilleure réponse ayant été obtenue pendant le traitement par ICI. Le taux de réponse tumorale objective était défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement. Les patients perdus de vue au cours du suivi ont été censurés à la date du dernier suivi. Les patients vivants n'ayant pas progressé étaient censurés à la date des dernières nouvelles lors de l'analyse statistique de la survie sans progression. Dans tous les cas, si le décès n'avait pas eu lieu à la date de l'analyse, les patients étaient censurés. Les patients étaient suivis de manière continue pendant le traitement avec une évaluation clinique et biologique avant chaque injection, puis tous les 8-12 semaines en cas d'arrêt de l'ICI. L'évaluation en imagerie était faite par scanner thoraco-abdomino-pelvien et scanner ou IRM cérébrale tous les 8-12 semaines. La tolérance du traitement a été évaluée par la fréquence de survenue d'effets indésirables d'intérêt particulier (d'origine immunitaire suspectée) retranscrits dans les courriers d'hôpital de jour ou de consultation.

2.6 Analyse statistique

Le temps de suivi a été défini à partir de la date de la première dose jusqu'à la date des dernières nouvelles ou le décès. Des tableaux de fréquence standard et des statistiques descriptives ont été utilisés pour caractériser l'ensemble des données de l'échantillon. Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviations standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La recherche des facteurs clinico-biologiques associés à la survie globale et à la survie sans progression sous ICI a été effectuée avec un test du Log-Rank pour les variables qualitatives et avec un modèle de Cox pour les variables quantitatives. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer les hazard ratio et leur intervalle de confiance à 95%. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel d'analyse statistique SAS « Statistical Analysis Software » version 9.4 pour windows. La date de clôture des données a été fixée au 28 février 2018.

2.7 Aspects réglementaires

La base de données a été construite en conformité avec les réglementations françaises et européennes. Notre travail de recherche répond aux critères de « recherche observationnelle » ou « non interventionnelle » rétrospective, tels que mentionnés au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique. A ce titre, en application de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite Loi Jardé), modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et mise en application par le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016, l'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (déclaration n°19877777785 pour le CHU de Grenoble et n°2161770 pour l'hôpital Bichat). Un formulaire de non-opposition a été envoyé à chaque patient vivant du CHU de Grenoble pour l'utilisation de ces données cliniques à des fins scientifiques. Un patient a été exclu de la collecte de données à sa demande.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques des patients et suivi

Un total de 152 patients avec un diagnostic histologique de CBNPC avancé et traités par immunothérapie au CHU de Grenoble entre juillet 2014 et février 2018 (n=80) ou à l'hôpital Bichat Claude-Bernard entre septembre 2015 et novembre 2017 (n=72) ont pu être identifiés. Les caractéristiques de la population de l'étude sont résumées dans le tableau 2.

3.1.1 Caractéristiques démographiques

L'âge médian des patients était de 63 ans (écart interquartile = 57-70), 75% (n=114) étaient des hommes, 68% (n=104) étaient des fumeurs actifs ou sevrés depuis moins de 10 ans. Dans la population de fumeurs, la médiane de consommation était de 40 paquets-années. Cinquante-neuf pourcents des patients (n=90) avaient un état général conservé avec un PS à 0 ou 1, 22% (n=33) ont été exposés à l'amiante, 11% (n=16) avaient des antécédents de cancer et 2.5% (n=4) de maladie auto-immune. Les caractéristiques des patients de l'hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris étaient similaires à celles des patients du CHU de Grenoble.

Tableau 2: Caractéristiques initiales des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé

TABLEAU 2A : Caractéristiques démographiques	Population totale n = 152	Paris n = 72	Grenoble n = 80
Age, ans			
Médiane (écart interquartile)	63 (57-70)	61 (55-69)	66 (59-72)
< 70, N (%)	109 (72)	57 (79)	54 (68)
≥ 70, N (%)	43 (28)	15 (21)	26 (32)
Genre, N (%)			
Homme	114 (75)	52 (72)	62 (78)
Femme	38 (25)	20 (28)	18 (22)
Statut tabagique, N (%)			
Actif ou sevré depuis < 10 ans	104 (68)	53 (74)	60 (75)
Non-fumeur ou sevré depuis ≥ 10 ans	48 (32)	19 (26)	20 (25)
Exposition professionnelle, N (%)			
Aucune	110 (72)	55 (76)	55 (69)
Exposition à l'amiante	33 (22)	10 (14)	23 (29)
Exposition autre	9 (6)	7 (10)	2 (2)
Antécédents personnels, N (%)			
Aucun	112 (74)	58 (81)	54 (68)
Néoplasie	16 (11)	10 (14)	6 (7)
Maladie auto-immune*	4 (2.5)	0 (0)	4 (5)
VIH+	4 (2.5)	4 (6)	0 (0)
Appendicectomie	16 (10)	Non renseigné	16 (20)
Performance status - ECOG, N (%)			
0	28 (18)	16 (22)	12 (15)
1	62 (41)	23 (32)	39 (49)
≥ 2	62 (41)	33 (46)	29 (36)

* Maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladie d'Addison, lupus érythémateux systémique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, artérite à cellules géantes, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Ménière) (26).

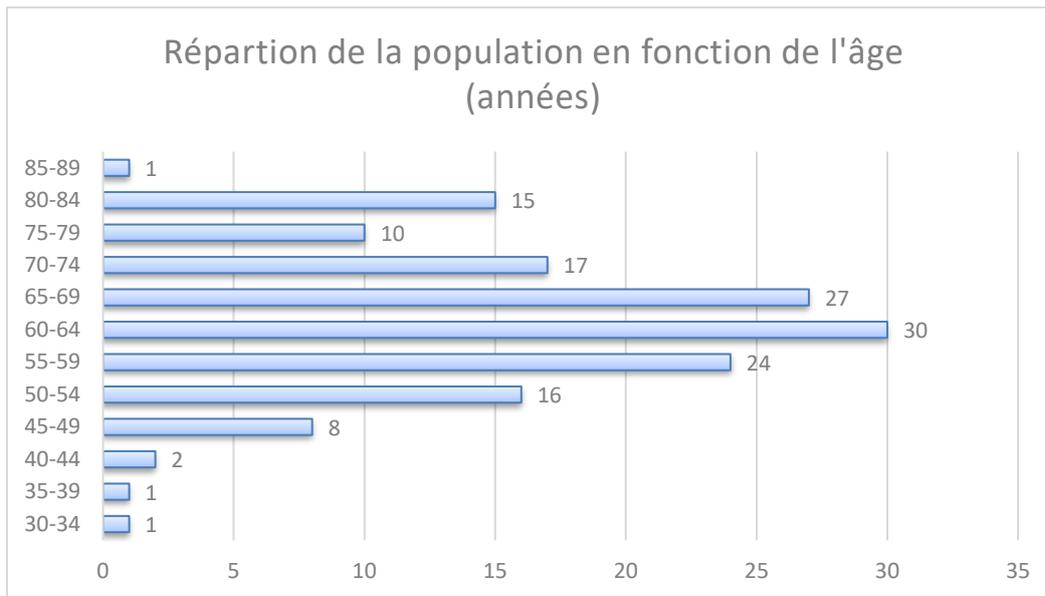


Figure 2 – Répartition de la population en fonction de l'âge (en années).

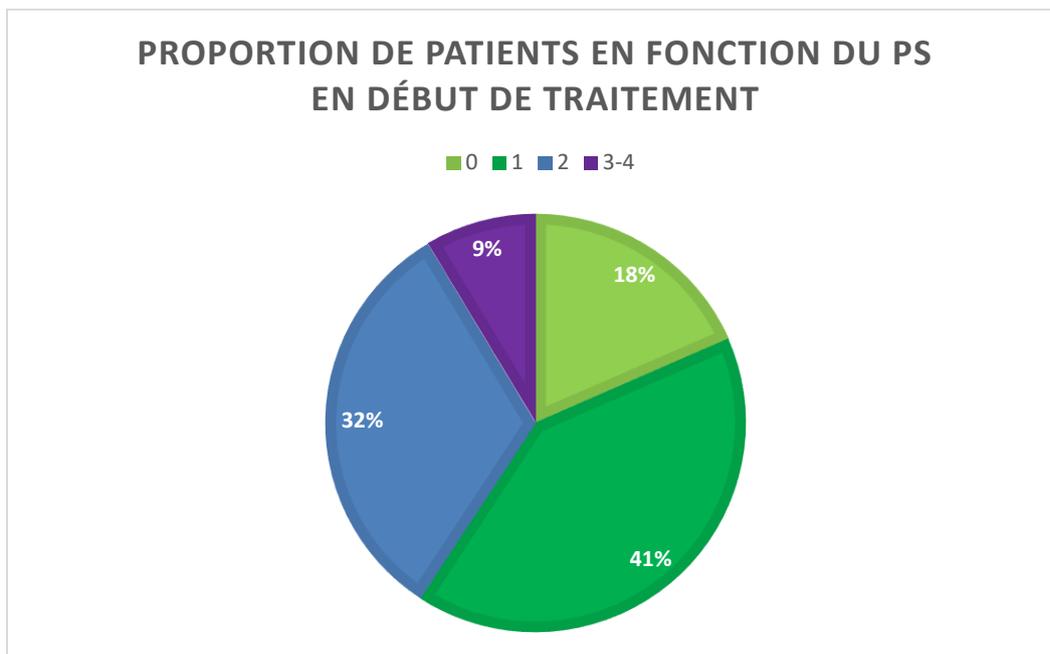


Figure 3 – Proportion de patients en fonction du PS en début de traitement.

3.1.2 Caractéristiques tumorales

Parmi les 152 patients traités, 94% (n=143) étaient métastatiques lors de l'initiation de l'ICI, avec plus de 3 sites métastatiques pour 34% (n=52). Vingt-cinq pourcent des patients (n=38) présentaient des métastases cérébrales, 18% (n=27) des métastases hépatiques et 31% (n=47) des métastases osseuses. D'autres sites métastatiques ont été observés avec une fréquence inférieure à 10% (tissu cutané ou sous-cutané, rein, péricarde, muscle, intestin, trachée, ovaire, rate, choroïde).

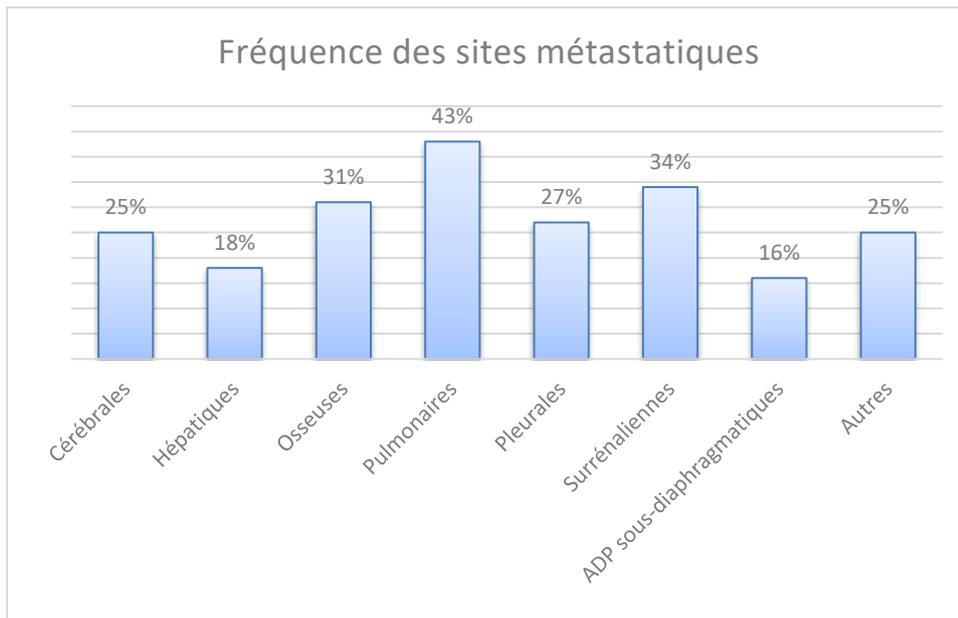


Figure 4 – Fréquence des sites métastatiques

Vingt-quatre pourcent des patients (n=37) présentaient un CBNPC de stade localement avancé et avaient été récusés à la prise en charge chirurgicale ou par radiothérapie du fait de comorbidités associées ou du caractère inextirpable de la tumeur.

Soixante-dix pourcent (n=106) présentaient un adénocarcinome et, parmi 91 patients (60%) pour lesquels des données étaient disponibles, 48% (n=44) ont exprimé le PD-L1 dans $\geq 50\%$ des cellules tumorales, 28% (n=25) dans 1 à 49% des cellules et 24% (n=22) étaient PD-L1 négatifs. Parmi les patients issus du centre grenoblois, douze pourcent (n=10) étaient sous corticothérapie à l'initiation de l'ICI, dont la moitié recevait une dose supérieure à 20mg/jour. Cette donnée n'a pu être recueillie pour les patients de l'hôpital Bichat. Les patients du centre parisien avaient tous bénéficié d'une analyse génomique par séquençage de nouvelle génération (NGS) sur le matériel tumoral prélevé avant l'initiation du traitement par ICI. Sur l'ensemble de la cohorte, 53% (n=81) des patients présentaient au moins une altération moléculaire. Parmi les patients pour qui une biologie moléculaire a été réalisée, 34% (n=51) étaient porteurs d'une mutation de KRAS, 34% (n=51) d'une mutation de TP53, 2% (n=3) d'une mutation de l'exon 21 de l'EGFR et 1% (n=2) d'une mutation de l'exon 15 de BRAF ; aucun patient ne présentait un réarrangement de ALK ou ROS1. Seulement 4% des patients (n=6) avaient bénéficié d'une radiothérapie dans les 4 semaines précédant l'initiation de l'ICI.

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé

TABLEAU 2B : Caractéristiques tumorales	Population totale de la cohorte n = 152
Stade au diagnostic, N (%)	
Localement avancé (stade IIIA-B-C)	37 (24)
Métastatique (stade IV)	106 (70)
Autres	9 (6)
Type histologique, N (%)	
Adénocarcinome	106 (70)
Carcinome épidermoïde	31 (20)
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	7 (5)
Autre	8 (5)
Nombre de sites métastatiques à l'initiation de l'ICI, N (%)	
0	9 (6)
1	49 (32)
2	42 (28)
≥ 3	52 (34)
Métastases à l'initiation de l'immunothérapie, N (%)	
Cérébrales	38 (25)
Hépatiques	27 (18)
Osseuses	47 (31)
Pulmonaires	65 (43)
Pleurales	41 (27)
Surréaliennes	52 (34)
Adénopathies sous-diaphragmatiques	25 (16)
Autres (péricarde, péritoine, peau, muscle, méninge)	38 (25)
Radiothérapie dans les 4 semaines précédant l'ICI, N (%)	
Non	146 (96)
Oui	6 (4)
PDL1, N (%)	
< 1	22 (24)
1 – 49	25 (28)
≥ 50	44 (48)
Données manquantes	61
Biologie moléculaire, N (%)	
Non	59 (40)
Oui	88 (60)
NGS, N (%)	
Non	75 (49)
Oui	77 (51)
Nombre total de mutations, N (%)	
0	71 (47)
1	61 (40)
2	15 (10)
3	5 (3)

Altération moléculaire, N (%)

KRAS exon 2 et 3	51 (34)
TP53	51 (34)
EGFR exon 21	3 (2)
BRAF exon 11	3 (2)
BRAF exon 15	2 (1)
ERBB2	2 (1)
DDR2	3 (2)
PI3KCA	3 (2)
STK11	4 (3)

3.1.3 Caractéristiques biologiques

Les prélèvements sanguins devaient avoir été réalisés dans les 15 jours précédents le début du traitement par ICI. Un taux d'albumine inférieur à 35g/L, marqueur biologique de dénutrition, était observé parmi 39% (n = 59) des patients. Le taux de LDH, enzyme jouant un rôle dans la production d'énergie intra-cellulaire, était supérieur à la limite supérieure de la normale dans 35% des cas (n = 53). Le taux médian de leucocytes à l'initiation du traitement était de 8.5G/l, dont 5.6G/l de polynucléaires neutrophiles. Un mauvais score LIPI a été observé pour 11% (n=16) des sujets, un score intermédiaire pour 33% (n=50) d'entre eux et 30% (n=45) avaient un bon LIPI.

Tableau 2 - Caractéristiques initiales des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé

Tableau 2C : Caractéristiques biologiques	Population totale de la cohorte N = 152
Albumine (g/l)	
Médiane (écart interquartile)	35.8 (31-40)
< 35	59 (39)
≥ 35	73 (48)
Donnée manquante	20 (13)
LDH, N (%)	
≤ limite supérieure de la normale	59 (39)
> limite supérieure de la normale	53 (35)
Donnée manquante	33 (22)
Numération sanguine (G/l), médiane (écart interquartile)	
Leucocytes	8.5 (6.7-11.4)
Polynucléaires neutrophiles	5.6 (3.9-7.8)
Derived neutrophil/leucocyte ratio, N (%)	
≤3	95 (63)
>3	35 (23)
Donnée manquante	22 (14)

Lung immune pronostic index, N (%)	
Bon	45 (30)
Intermédiaire	50 (33)
Pauvre	16 (11)
Donnée manquante	41 (27)

3.1.4 Caractéristiques pharmacologiques

Quatre-vingt-cinq pourcent (n=129) des patients avaient déjà reçu une ou plusieurs lignes de traitements systémiques auparavant. Le nombre médian d'injections d'ICI était de 6 (écart interquartile = 3-16) et le nombre maximal atteint était de 54 injections sur une durée de 25 mois. L'ICI était un anti-PD-1 dans 87% (n=132) des cas, un anti-PDL1 dans 5% (n=8) des cas et une combinaison d'anti-PD-1 et anti-CTLA-4 pour 5% (n=8) des patients. Les doses reçues étaient de 3mg/kg ou 240mg pour le nivolumab, 2mg/kg ou 200mg pour le pembrolizumab, 1200mg pour l'atezolizumab et 1mg/kg par injection pour l'ipilimumab. L'ICI était reçu dans le cadre d'un essai clinique pour 14% des patients (n=21). Le taux d'incidence des effets indésirables liés au traitement, quel qu'en soit le grade, était de 38% (n=57), avec une majorité de toxicité endocrinienne ou cutanée. Des effets indésirables ont été décrits chez 41% (n=51) des patients sous nivolumab, 18% (n=2) de ceux sous pembrolizumab, 13% (n=1) de ceux sous atezolizumab et 38% (n=3) de ceux qui bénéficiaient de la combinaison nivolumab-ipilimumab. Le traitement par ICI a dû être arrêté pour toxicité chez 19% (n=21) des patients. Aucun décès toxique n'a été observé. La durée médiane de traitement par ICI était de 3.2 mois (intervalle interquartile = 0.9-8.3). Dix-huit pourcent (n=27) des patients étaient en réponse partielle dès la première évaluation par scanner, 13% (n=19) étaient stables, 3% (n=5) en réponse dissociée (considérée comme réponse) et 13% (n=20) en progression selon les critères RECIST1.1. Le délai médian d'obtention de la meilleure réponse (complète ou partielle) était de 1.6 mois. Au moment de l'analyse, 39 patients (26%) n'avaient pas encore présenté de progression et étaient encore traités par ICI. Cinquante-huit patients (45%) n'ont pas pu recevoir de nouvelle ligne de traitement systémique après échec du traitement par ICI.

Tableau 3 – Données pharmacologiques concernant les patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé

Type d'immunothérapie, N (%)	
<i>Anti-PD-1</i>	
Nivolumab	121 (80)
Pembrolizumab	11 (7)
<i>Anti-PD-L1</i>	
Atezolizumab	8 (5)
<i>Combinaison</i>	12 (8)
Nivolumab + ipilimumab	8 (5)
Nivolumab + chimiothérapie	4 (3)
Essai clinique, N (%)	
Non	131 (86)
Oui	21 (14)
Ligne de traitement, N (%)	
1 ^{ère} ligne	23 (15)
≥2 ^{nde} ligne	129 (85)
Toxicité, N (%)	
Non	92 (60)
Oui	57 (38)
Donnée manquante	3 (2)
Type d'effet indésirable, N (%)	
Endocrinien	21 (14)
Cutané	22 (14)
Articulaire	9 (6)
Digestif	7 (5)
Hépatique	2 (1)
Pulmonaire	9 (6)
Neurologique	7 (5)
Rénal	1 (1)
Donnée manquante	3 (2)
Immunothérapie à la date de clôture, N (%)	
Arrêt définitif	86 (56)
Suspension	24 (16)
En cours	39 (26)
Donnée manquante	3 (2)
Nombre d'injections	
Médiane (écart interquartile)	6 (3-16)
Meilleure réponse selon RECIST 1.1, N (%)	
Réponse complète	6 (4)
Réponse partielle	51 (33)
Stabilité	30 (20)
Progression	47 (31)
Réponse dissociée	9 (6)
Donnée manquante	9 (6)

Délai avant meilleure réponse RECIST, en mois	
Médiane (écart interquartile)	1.6 (1-2.3)
Durée de traitement, en mois	
Médiane (écart interquartile)	3.2 (0.9-8.3)
Motif d'arrêt de l'immunothérapie, N (%)	
Progression	66 (60)
Toxicité	21 (19)
Décès	12 (11)
Autre (demande du patient)	11 (10)
Suivi médian, en mois	
Médiane (écart interquartile)	6 (3.2-15.4)
Absence de traitement reçu après échec de l'immunothérapie, N (%)	58 (45)

Tableau 4 – Nombre d'injections et durée du traitement par type d'immunothérapie.

	Nombre d'injections	Durée de traitement (mois)
Nivolumab		
Moyenne	12.7	5.8
Médiane	8	3.2
Minimum	1	0.1
Maximum	54	26.2
Pembrolizumab		
Moyenne	4.2	2.3
Médiane	4	2.8
Minimum	2	0.7
Maximum	7	4.1
Atezolizumab		
Moyenne	14.5	9.5
Médiane	8.5	4.1
Minimum	2	0.7
Maximum	24	15.9
Nivolumab + ipilimumab		
Moyenne	10.5	4.8
Médiane	4	2
Minimum	1	0.1
Maximum	42	7.3
Nivolumab + chimiothérapie		
Moyenne	17.5	11
Médiane	19	11
Minimum	6	3.5
Maximum	26	18.7

3.2 Analyse des patients répondeurs

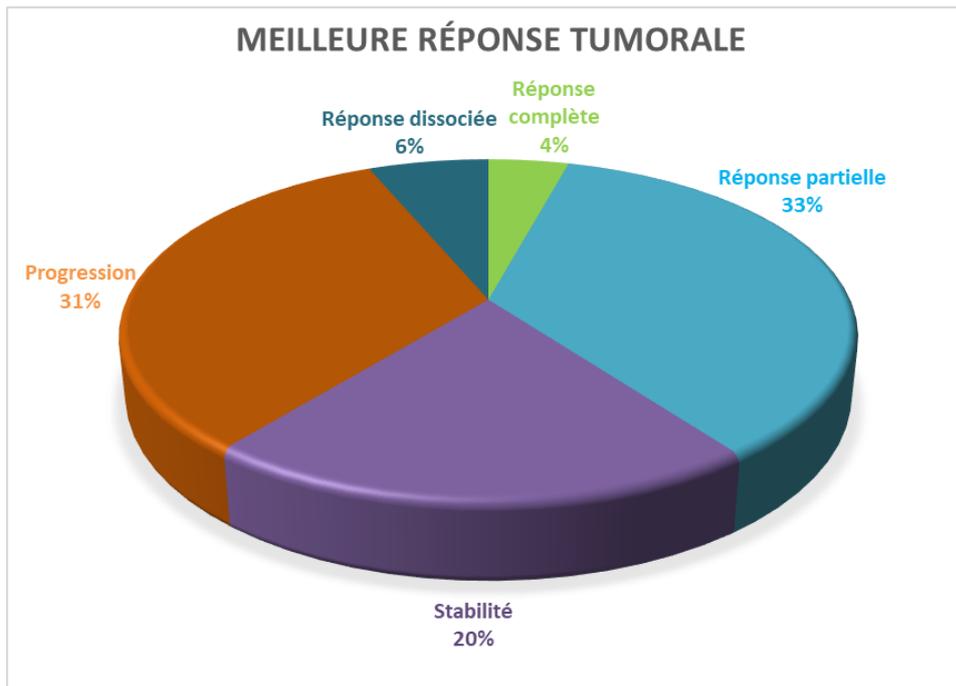


Figure 5 – Réponse tumorale des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé

Pour l'ensemble de la cohorte, le taux de réponse tumorale objective était de 37% (n=57). La toxicité, tous grades confondus, s'élève à 67% (n=38) pour les patients répondeurs (complète et partielle). En cas de réponse, la durée médiane de réponse selon RECIST1.1 était de 5.3 mois. Des réponses ont été observées quelle que soit la ligne de traitement. Les patients répondeurs avaient entre 46 et 83 ans (64 ans en moyenne), la tranche d'âge la plus représentée étant l'intervalle 60-64 ans (23%). Soixante-dix pourcent (n=40), soit la majorité des patients répondeurs, présentaient un PS égal à 0 ou 1 à leur inclusion, 26% (n=15) avaient un score à 2 et seulement 2 patients avaient un PS strictement supérieur à 2. Parmi les patients présentant un PS à 0 ou 1 à l'inclusion, le taux de réponse objective s'élève à 44% (n=40). Chez les PS à 2, ce taux est de 31% (n=15). Chez les patients qui avaient un PS supérieur ou égal à 3 à l'inclusion, le taux de réponse objective est de 15% (n=2). Parmi les répondeurs, on retrouve 18% (n=10) de CBNPC épidermoïdes et 82% (n=47) de non épidermoïdes (dont 37 adénocarcinomes). Enfin, parmi les 95 patients dont le statut PD-L1 était connu, le taux de réponse objective était de 37% (n=27) dans le groupe PD-L1 positif, et de 27% (n=6) dans le groupe PD-L1 négatif.

3.3 Pseudo-progression

Parmi toute la cohorte, 6 patients (4%) qui présentaient une stabilité ou une progression sur l'imagerie initiale, mais ont poursuivi l'ICI pour bénéfice clinique, ont finalement obtenu une réponse objective. Ce qui représente 15% des patients non répondeurs sur la première imagerie d'évaluation.

3.4 Longs répondeurs

Un autre mode particulier de réponse à l'immunothérapie est l'observation de réponses objectives prolongées à plus de 2 ans du début du traitement par ICI. Dans notre étude, 9 patients (6%) sont concernés.

3.5 « Rechallenge » par ICI

Quatre patients ont bénéficié d'une reprise d'ICI, sans qu'une réponse ne soit constatée lors de la réintroduction alors qu'une réponse objective avait été observée lors de la première ligne d'immunothérapie. Un des patients a progressé sous pembrolizumab après réponse initiale au nivolumab, et les 3 autres patients ont progressé après en moyenne 2 mois de nivolumab, secondaire à de l'atezolizumab.

3.6 Relation entre biomarqueurs et survie

Au moment de l'analyse, 42% des patients (n=64) étaient décédés. La durée médiane de suivi de la cohorte entière (n=152) par rapport à l'initiation de l'ICI est de 6 mois (intervalle interquartile = 3.2-15.4). La médiane de survie globale (SG), estimée par la méthode de Kaplan Meier, est de 549 jours (intervalle interquartile = 151-non atteint), soit 18 mois.

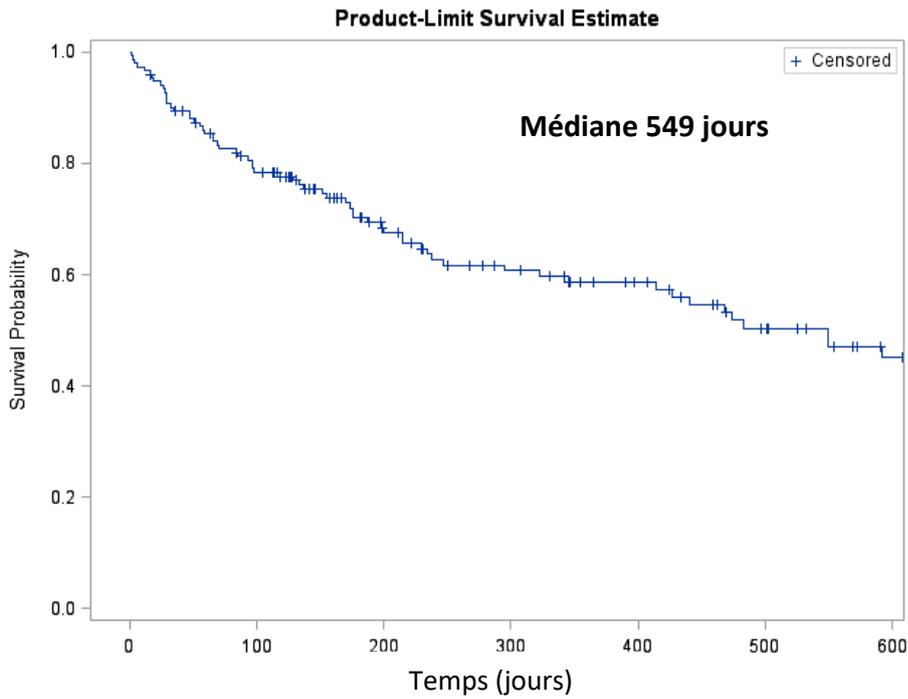


Figure 6 – Survie globale des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé

La durée médiane de survie sans progression était de 146 jours (intervalle interquartile = 49-623), soit 4.8 mois. Dix-sept pourcent des patients (n=26) ont présenté une SSP entre 12 et 24 mois, et 6% (n=9) ont présenté une SSP d’au moins 24 mois.

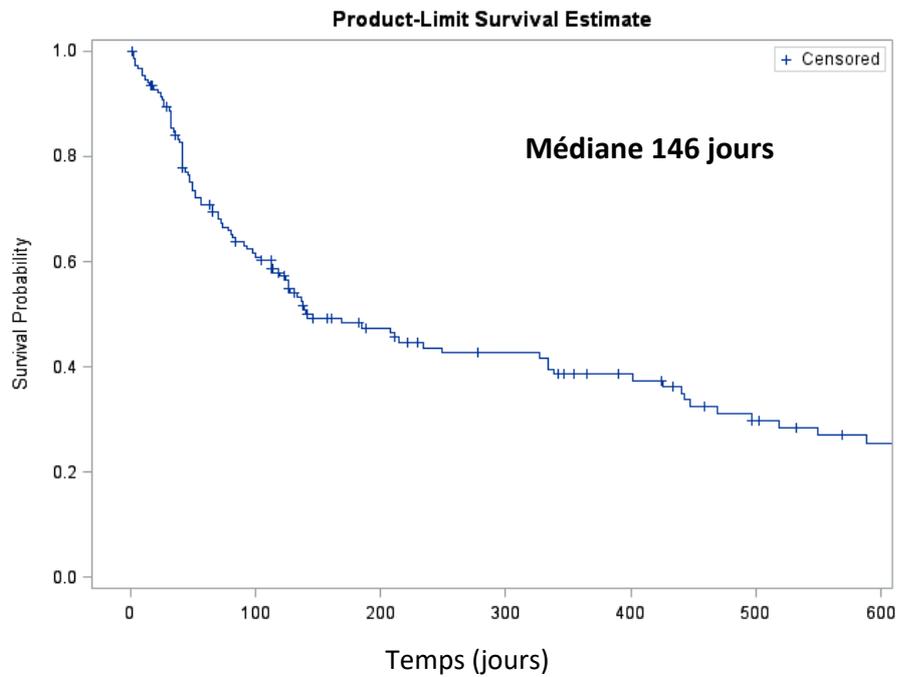


Figure 7 – Survie sans progression des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé

L'influence sur la survie de la plupart des variables recueillies a été analysée, mais devant les faibles effectifs concernant les sous-groupes d'intérêts, nous n'avons retenu que certains résultats. En analyse univariée, aucun facteur clinique ou biologique n'était associé à une modification de la survie globale.

Tableau 5 – Analyse univariée de la survie globale des patients présentant un CBNPC traités par ICI.

	HR (IC 95%)	Valeur p
Sexe		
Masculin	1 [Référence]	0.29
Féminin	0.88 (0.50-1.56)	
Age (ans)*		
≤ 63	1 [Référence]	0.01
> 63	0.99 (0.97-1.02)	
Statut tabagique*		
Non-fumeur ou sevré depuis ≥ 10 ans	1 [Référence]	0.25
Actif ou sevré depuis < 10 ans	0.89 (0.55-1.45)	
Performance Status		
0-1	1 [Référence]	0.25
≥ 2	2.55 (1.55-4.20)	
Sous-type histologique		
Non épidermoïde	1 [Référence]	0.27
Carcinome épidermoïde	1.08 (0.64-1.84)	
Nombre de métastases		
1	1 [Référence]	0.33
≥ 2	1.77 (0.98-3.18)	
Métastases cérébrales		
Non	1 [Référence]	0.33
Oui	1.27 (0.66-2.43)	
Métastases osseuses		
Non	1 [Référence]	0.27
Oui	1.92 (1.13-3.26)	
Score LIPI		
Bon	0.44 (0.16-1.18)	0.51
Intermédiaire	1.7 (0.56-5.19)	0.57
Mauvais	1 [Référence]	

* à l'initiation du traitement

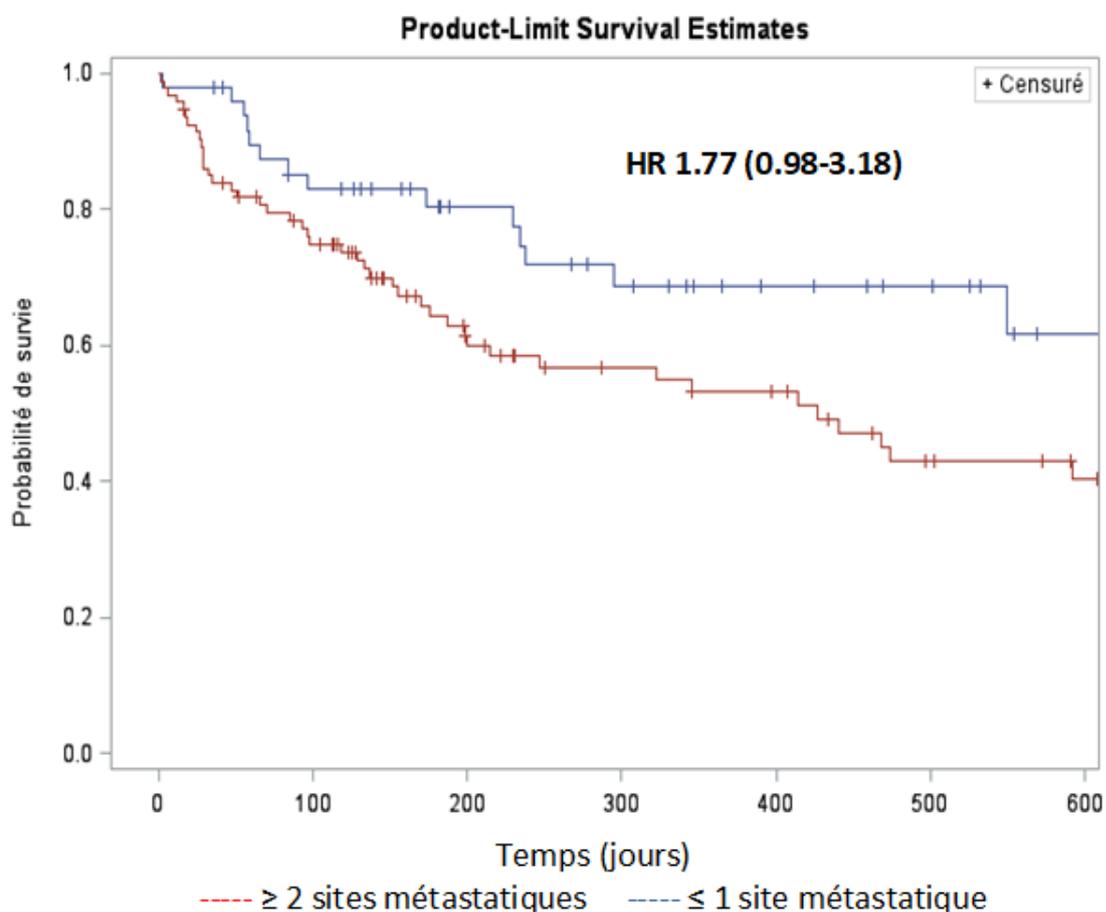
HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

Score LIPI	Survie sans progression en mois	Survie globale en mois
Bon pronostic (30% des patients) dNLR < 3 et LDH normaux	3.9	6.3
Pronostic intermédiaire (33% des patients) dNLR > 3 ou LDH > normale	3.9	6.5
Mauvais pronostic (11% des patients) dNLR > 3 et LDH > normale	3.8	6.5

Tableau 6 – Médianes de survie globale et survie sans progression en fonction du score LIPI

La présence d'au moins 2 sites métastatiques diminuait la survie globale de façon non significative par rapport à l'existence d'un seul site métastatique (HR 1.77; IC95 0.98-3.18)

Figure 8 – Survie globale en fonction du nombre de sites métastatiques chez les patients présentant un CBNPC traités par ICI.



4 Discussion

4.1 Comparaison à la littérature

Les essais cliniques incluent en général des patients sélectionnés, plus jeunes, et en meilleur état général que ceux que nous pouvons rencontrer en consultation ou en hospitalisation. Or, l'âge et le PS sont deux facteurs essentiels pour la décision thérapeutique dans le cancer du poumon (31). Les faibles effectifs de notre étude n'ayant pas permis l'obtention d'une analyse statistique significative, ces données sont donc simplement descriptives. Les patients de notre cohorte présentent un cancer localement avancé ou métastatique (stade IIIA-B-B et IV) pour lesquels un traitement par immunothérapie a été majoritairement initié à partir de la deuxième ligne selon les recommandations des AMM européennes en vigueur durant la période de recueil, principalement du nivolumab, ce dernier bénéficiant de l'AMM la plus ancienne. Notre population est comparable à celle des essais de référence en termes de sexe (majorité d'hommes), d'âge (médiane 63 ans), de stade (IV), de consommation de tabac (fumeur) et de type histologique (5–9).

4.2 Données cliniques et biologiques

La réalisation systématique de tests de biologie moléculaire et d'évaluation du statut PD-L1 sur les cellules tumorales constituent les principales différences de caractéristiques entre les patients issus du centre parisien et ceux issus du centre grenoblois. Cela s'explique en partie par une proportion plus importante d'essais cliniques réalisés au centre hospitalier Bichat-Claude Bernard comparativement au CHU de Grenoble.

Parmi l'ensemble de la cohorte, le pourcentage de patients âgés de plus de 70 ans (28%) était plus important que ceux des essais thérapeutiques où ils sont souvent peu représentés. Pourtant, le cancer du poumon est principalement une maladie de la personne âgée, avec environ 50% de diagnostics chez des patients de plus de 70 ans et environ 14% chez ceux de plus de 80 ans. Une des raisons pour laquelle il est porté une attention particulière à cette population est le fait que l'immunosénescence pourrait être associée à une tolérance et une efficacité différente de l'immunothérapie (32). Les résultats de notre étude ont montré qu'ils pouvaient tirer bénéfice des ICI. Dans la littérature, des données rétrospectives concernant des patients âgés traités par ICI confirment cette donnée, avec une tolérance satisfaisante, et montrent que l'efficacité du traitement est davantage déterminée par l'état général plutôt que par l'âge chronologique ou les comorbidités des patients (33,34).

Nous avons également dans notre cohorte des patients avec un PS plus élevé que dans les essais de référence, ce qui concorde avec le fait que ces patients présentaient une maladie de stade avancé et ayant reçu pour la majorité plus de deux lignes de traitement auparavant. Les patients PS 2 n'étaient pas inclus dans les grands essais de référence, néanmoins, le faible nombre de ces patients dans notre étude incite à nuancer l'analyse de la réponse dans cette population. Plusieurs études ont été publiées à ce sujet dans la littérature (35). Elles montrent dans certains cas des résultats discordants. Il s'agit principalement d'études rétrospectives ou de méta-analyses, avec des méthodologies peu robustes ne nous permettant pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients PS2. Toutefois, il existe une assez bonne corrélation entre le PS et l'évolution tumorale ou la survie et dans la stratégie thérapeutique il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement spécifique chez ces patients.

Les patients non-fumeurs sont plus susceptibles de présenter des altérations moléculaires relevant de traitement par thérapie ciblée avec l'obtention de réponses prolongées (36). Dans notre cohorte, nous avons retrouvé les mêmes résultats, sans toutefois que cette différence soit significative, ce qui peut de nouveau s'expliquer par les faibles effectifs. Les données de survie globale ont de plus pu être influencées par les thérapies reçues après immunothérapie.

Des études rétrospectives de la littérature retrouvent qu'un apport quotidien d'au moins 20 mg de prednisone à l'initiation de l'immunothérapie serait associé à une diminution de la survie dans les CBNPC avancés traités par ICI (37). L'effet immunosuppresseur des corticostéroïdes pourrait réduire l'efficacité du blocage des ICI. De même, une antibiothérapie précédant l'instauration du traitement pourrait influencer la réponse à l'immunothérapie (38–40). Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la formation des réponses immunitaires systémiques. Les antibiotiques provoquent des changements dans le microbiote intestinal qui pourraient influencer l'efficacité des ICI. Le recueil de ces deux données n'a pu être exhaustif dans notre étude rétrospective, les effectifs sont donc insuffisants pour confirmer ces hypothèses.

Des études rétrospectives ont décrit que la radiothérapie pouvait produire d'importantes réponses à distance dans des sites non irradiés, ce qu'on appelle « l'effet abscopal », avec notamment une augmentation significative des réponses par effet abscopal chez les patients traités par l'association radiothérapie et ICI (41). Des données récentes suggèrent que la

radiothérapie induit la libération d'antigènes de la tumeur, activant ainsi le système immunitaire. Cependant, la radiothérapie seule est rarement suffisante pour induire la réponse systémique requise pour le contrôle des métastases. Mais cette donnée n'a pas pu être analysée car seulement 4% des patients de notre cohorte ont bénéficié d'une radiothérapie dans le mois précédent l'initiation de l'ICI.

Concernant les caractéristiques tumorales, il n'était pas observé de bénéfice significatif en SG ou en SSP en faveur des adénocarcinomes. Les études OAK et KEYNOTE-010 ont montré un bénéfice en survie globale significatif pour les adénocarcinomes en faveur de l'immunothérapie versus les autres types tumoraux, résultats non retrouvés pour le sous-groupe des épidermoïdes.

Les mutations de KRAS et de TP53 étaient les altérations moléculaires les plus fréquemment retrouvées comme cela est décrit dans la littérature. En revanche, une faible proportion de patients étaient mutés EGFR et BRAF, car le traitement par thérapie ciblée était privilégié dans ces cas-là. Nous n'avons observé aucune différence significative de SG ou de SSP en analyse univariée pour les différentes altérations moléculaires. Dans les essais Checkmate 057 et OAK, les patients avec tumeurs mutées EGFR avaient une moins bonne survie globale sous immunothérapie plutôt que sous traitement standard avec respectivement, un HR à 1,18 (IC95 0,69-2) et à 1,24 (IC95 0,71-2,18) en faveur de la chimiothérapie. L'étude KEYNOTE-010 ne montrait pas de bénéfice significatif en SG sous pembrolizumab par rapport au docetaxel pour les tumeurs mutées EGFR (HR 0,88 ; IC95 0,45-1,7).

Dans notre étude, la recherche du niveau d'expression de PD-L1 n'a été réalisée en routine que tardivement, l'ATU du nivolumab puis l'AMM n'étant pas conditionnée à cette recherche. Il n'existe pas de différence significative entre la population PD-L1 positive et la population PD-L1 négative, ni en termes de SSP ni en termes de SG. Tout comme dans d'autres études, des cas de progression ont été observés chez des patients hyper-expresses, et inversement des cas de réponse ont été observés pour des tumeurs n'exprimant pas PD-L1. L'hétérogénéité intra-tumorale, spatiale et temporelle, de l'expression cellulaire de PD-L1 explique que la sélection des patients éligibles à l'immunothérapie en fonction du niveau d'expression cellulaire de PD-L1 reste débattue par certains auteurs. Les résultats d'immunohistochimie anti-PD-L1 sur biopsie d'un site tumoral donné pourraient ne pas refléter précisément le statut

PD-L1 des patients, le meilleur site à biopsier en vue de l'obtention du statut PD-L1 n'étant pas déterminé (biopsie pré-opératoire, pièce opératoire, tumeur primitive ou métastase). De même, la détermination de l'expression de PD-L1 sur tissu tumoral au diagnostic ne tient pas compte des modifications adaptatives sur le niveau d'expression cellulaire tumoral et immun de PD-L1 résultant des différents traitements de radiothérapie ou de chimiothérapie.

Nous avons également analysé les résultats de survie selon les sites métastatiques présents à l'initiation du traitement par ICI. La présence d'au moins 2 sites métastatiques diminuait la survie globale de façon non significative par rapport à l'existence d'un seul site métastatique (HR 1.77; IC95 0.98-3.18), suggérant la diminution de l'efficacité de l'immunothérapie avec l'augmentation de la charge tumorale. L'analyse de la survie en fonction du site métastatique ne retrouvait pas de valeur significative. Dans la littérature, une moins bonne réponse aux ICI en cas de métastases hépatiques a été décrit mais ces patients tirent quand même bénéfice de l'ICI par rapport au docetaxel dans les essais Checkmate, à plus de 3 ans de suivi (42). Le pourcentage de patients présentant des métastases cérébrales (25%) et/ou osseuses (31%) étaient plus importants que ceux des études. La présence de métastases cérébrales est habituellement un critère de mauvais pronostic, ce qui se confirme dans notre étude mais de façon non significative (HR 1.77 ; IC95 0.98-3.18).

Les pourcentages de toxicité sont inférieurs à ceux des essais cliniques de référence puisque 38 % des patients de notre étude présentent une toxicité tous grades confondus. En effet, ce taux est de 69 % dans CHECKMATE-057 (6), 58 % dans CHECKMATE-017 (5), 63% dans KEYNOTE-010 (7) et de 64% dans OAK (9). Il est probable que ce chiffre soit sous-estimé dans notre étude par le caractère rétrospectif de l'analyse, qui permet un recueil moins exhaustif des effets secondaires qu'en analyse prospective car leur survenue n'est pas toujours décrite précisément dans les courriers. Les effets secondaires sont survenus tout au long du traitement comme c'est le cas dans la littérature avec des délais d'apparition d'effets indésirables très variables. Dans notre cohorte, 19% des patients ont dû stopper l'immunothérapie pour cause de toxicité. Il s'agissait essentiellement d'effets indésirables spécifiquement lié à l'immunité et imposant parfois un traitement par corticothérapie. Ce chiffre est presque quatre fois plus élevé que dans les essais cliniques de référence : 3 % dans CHECKMATE-017, 5 % dans CHECKMATE-057 et 4% dans KEYNOTE-010. Ceci peut illustrer le fait que notre population soit moins sélectionnée que lors des essais cliniques. Cette

observation met en évidence la nécessité d'évaluer d'une part s'il existe des marqueurs prédictifs de toxicité, et d'autre part le devenir des patients qui arrêtent l'ICI pour toxicité. Il existait un biais important à comparer tous les patients de notre étude sans distinction de durée de traitement car les patients traités plus longtemps avaient plus de risque de développer une toxicité. Par ailleurs, l'évaluation des effets indésirables des traitements anti-cancéreux repose sur la classification CTCAE qui n'a pas été établie pour évaluer les effets secondaires d'origine immunitaire. Ainsi, de même que les critères RECIST pour l'évaluation radiologique, les critères CTCAE ne sont peut-être pas adaptés pour l'évaluation de la tolérance de l'immunothérapie.

Enfin, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux marqueurs biologiques de l'inflammation, et notamment au LIPI score qui prend en compte le dNLR et le taux de LDH. Les patients sont associés à un score selon la présence ou non d'un dNLR supérieur ou égal à 3 et d'un taux de LDH supérieur à la normale (score favorable : 0 facteur ; score intermédiaire : 1 facteur ; score défavorable : 2 facteurs). Le score LIPI à l'initiation de l'immunothérapie était corrélé à la réponse dans une étude rétrospective multicentrique, suggérant que le LIPI pourrait servir d'outil dans le choix du traitement pour identifier les patients peu susceptibles de bénéficier des ICI (23). Le processus de l'inflammation a été proposé comme mécanisme d'immuno-résistance chez les patients cancéreux, favorisant la croissance et la dissémination du cancer et activant les voies de signalisation oncogéniques. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation avec la survie en cas de score LIPI élevé. Les résultats des bilans biologiques ont été récupérés de façon rétrospective, ce qui explique vraisemblablement le taux de données manquantes de 27% sur ces paramètres. Des analyses prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer l'utilité du LIPI comme biomarqueur, ce qui permettrait également de distinguer sa valeur plutôt pronostique ou prédictive de la réponse aux ICI.

Une réponse prolongée a été observée pour 6% des patients de notre cohorte. Une réactualisation des données de survie des essais Checkmate 017 et 057 montrent que, respectivement, 7,4% (n=10) et 6,5% (n=19) des patients étaient toujours en réponse après 2 ans minimum de suivi, alors qu'aucun patient n'a présenté ce type de réponse dans le groupe docetaxel (29,30).

En cas de rechallenge par ICI, malgré un petit effectif de patients concernés, le faible taux de réponse constaté conforte le peu de données rétrospectives disponibles dans la littérature suggérant les limites d'efficacité de cette stratégie thérapeutique (43). Toutefois, des études prospectives de grande envergure sont nécessaires afin d'explorer l'efficacité potentielle de la reprise d'un ICI et les éventuels marqueurs permettant d'identifier la population de patients pour laquelle le rechallenge serait efficace.

4.3 Evaluation de la réponse

Le taux nettement supérieur de réponse objective que nous obtenons, 37.5%, souligne peut-être toute la difficulté de l'évaluation radiologique de la réponse au traitement sous ICI, notamment avec l'observation de réponses atypiques. En effet, dans notre étude, les pseudo-progressions ont été considérées comme des réponses objectives malgré la progression initiale d'après les critères RECIST1.1. Or, ce n'était pas le cas dans les essais. D'autre part, il s'agit d'une évaluation faite par investigateur, toujours plus optimiste que l'évaluation faite en aveugle par un comité indépendant comme dans les essais. De plus, nos résultats intègrent différents critères, tous confondus (toutes lignes, tous scores ECOG, essais), ce qui présente des biais. Nos résultats se rapprochent davantage de ce qui a été observé pour des essais en première ligne et où il y avait une sélection en fonction de l'expression du marqueur PD-L1 (dans CHECKMATE-026 le taux de réponse objective est de 26%, et dans KEYNOTE-024 il était de 44,8%). Concernant le délai d'apparition de la réponse (médiane de 1.6 mois), il est important de noter que la première réponse était majoritairement objectivée dès la première évaluation scannographique. L'évaluation de la réponse selon les critères RECIST 1.1, classiquement utilisés jusqu'alors, pourrait sous-estimer le bénéfice des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires en raison de schémas atypiques de réponse. Ces critères permettent une évaluation combinée quantitative des lésions cibles (faciles à mesurer, représentatives de la maladie et de sa distribution) et qualitative des lésions non cibles. De nouveaux critères d'évaluation ont été proposés, tels que les critères irRECIST et iRECIST, avec pour objectif d'identifier ces réponses non conventionnelles, mais n'ont pas été systématiquement comparés dans une population homogène (44). Les critères irRECIST comportent des limites, notamment le caractère bidimensionnel des mesures. Les critères iRECIST, qui sont les plus récents et jugés plus simples d'utilisation, sont basés sur le RECIST 1.1 mais incluent la nécessité de confirmer la progression à 4 à 8 semaines du scanner initial.

4.4 Données de survie

La médiane de survie sans progression de notre étude était légèrement supérieure à celles retrouvées dans les essais cliniques contrôlés de référence évaluant les ICI versus docetaxel puisqu'elle est à 4.8 mois (intervalle interquartile = 3.9-11), alors qu'elle est de 3,5 mois (IC 95 % [2,1-4,9]) dans CHECKMATE-017, de 2,3 mois (IC 95 % [2,2-3,3]) dans CHECKMATE-057, 3.9 mois (IC 95 % [1-4.1]) dans KEYNOTE-010 et 2.8 mois (IC 95 % [2,6–3]) dans OAK.

La médiane de survie globale de notre étude est de 18 mois (intervalle interquartile = 11.3- non atteinte), ce qui est supérieur aux données de la littérature et qui peut en partie s'expliquer par la faible durée de suivi et donc par le faible recul médian par rapport à l'initiation de l'ICI.

Tableau 7 – Comparaison des données de survie de notre étude à celles des études pivots d'immunothérapie en 2ème ligne dans le CBNPC

Etude (référence bibliographique) (molécule)	Nombre de patients	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)	Taux de réponse objective (%)
Checkmate 017 (6) (nivolumab)	135	9.2	3.5	20
Checkmate 057 (5) (nivolumab)	292	12.2	2.3	19.2
Keynote-010 (7) (pembrolizumab, PD-L1≥1%, 2mg/kg)	172	10.4	3.9	18
OAK (9) (atezolizumab)	271	13.8	2.8	13.6
Notre étude (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab)	152	18	4.8	37.5

4.5 Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de ce travail, à l'origine notamment de l'absence d'évaluation indépendante aveugle de la réponse tumorale objective sous ICI, est une des limites majeures de notre étude. L'analyse rétrospective présente également l'inconvénient d'un recueil se heurtant parfois à un manque d'informations disponibles dans le dossier médical. La présence de beaucoup de données manquantes pour certaines variables restreignait l'intérêt d'une analyse univariée. Malgré un recrutement bicentrique, l'effectif de la cohorte reste réduit, induisant probablement certains biais et un défaut de puissance statistique. Pour augmenter l'effectif de notre cohorte, nous avons choisi d'inclure des patients ayant été traités dans le cadre d'essais cliniques, ce qui présente néanmoins un biais à différents niveaux. En effet, lors d'essais cliniques, les informations transcrites dans le dossier médical sont mieux tracées et plus précises, les patients sont davantage suivis et l'arrêt du traitement est très protocolisé.

Devant l'émergence des traitements par ICI, qui marquent par la survenue de tableaux de pseudo-progressions radiologiques avec la possibilité d'un bénéfice clinique tardif, et par l'inadéquation, discutée, des critères RECIST pour l'évaluation de la réponse tumorale aux ICI, certains auteurs appellent à la méfiance quant à l'utilisation du taux de réponse tumorale objective et de la survie sans progression comme reflets de la survie globale. En ce sens, une étude récente a suggéré le fait que seule la survie sans progression à six mois pouvait se substituer fidèlement à l'évaluation de la survie globale (45). Par conséquent, et d'autant plus dans le cadre d'études rétrospectives, l'évaluation de la survie globale apparaît comme l'outil de mesure d'efficacité des ICI le plus fiable et le plus cliniquement pertinent.

4.6 Perspectives

Notre étude retrouve des valeurs non significatives en analyse univariée mais qui orientent vers des pistes exploratoires, sans pouvoir conclure à une valeur prédictive ou pronostique des différents facteurs analysés. Malgré tout, ce travail a permis de faire un point sur l'utilisation des ICI pour des CBNPC en pratique courante quotidienne dans 2 centres français. Nous avons inclus tous les patients présentant un CBNPC avancé et traités par immunothérapie, sans critère d'exclusion particulier, en respectant les critères de l'ATU, ce qui permet donc d'avoir des résultats reflétant une population bien moins sélectionnée que celle des études cliniques. Il serait intéressant de compléter et de mettre à jour notre base de

données dans plusieurs mois, afin d'augmenter l'effectif de patients et le recul, ce qui permettra d'améliorer la fiabilité des données de survie sur le plan statistique. Seule une étude prospective permettrait de valider ou non le caractère prédictif de réponse ou pronostique des différents marqueurs cliniques ou biologiques sus-nommés.

5 Conclusion

Les données en « vie réelle » de survie, d'efficacité et de toxicité de l'utilisation des ICI dans le traitement du CBNPC observées dans notre étude rejoignent en partie celles des essais cliniques de référence et confortent la place de l'immunothérapie dans la stratégie de prise en charge du CBNPC et son intérêt en pratique clinique. Les patients âgés, porteurs de métastases cérébrales ou d'un niveau d'expression de PD-L1 négatif semblent pouvoir tout de même tirer bénéfice de l'immunothérapie et un état général conservé serait associé à une meilleure réponse au traitement. Le statut non-fumeur et l'importance du nombre de site métastatiques pourraient être des facteurs associés à la résistance aux ICI. Aucun marqueur biologique de routine ne semble permettre de prédire la réponse à l'immunothérapie. Néanmoins, si des sous-groupes de faibles effectifs et des données insuffisantes liées au caractère rétrospectif du recueil ne nous ont pas permis de réaliser une analyse de survie significative, ils nous permettent d'obtenir une analyse exploratoire. Concernant les effets indésirables, ils se révèlent moins nombreux que sous chimiothérapie, mais sont à ne pas négliger car tout de même à l'origine d'un certain nombre d'arrêts (temporaires ou définitifs) de l'immunothérapie.

La réponse aux ICI est hétérogène et imprévisible selon les patients. Ce retour d'expérience des premières années d'utilisation de ces médicaments conforte l'idée que de nombreuses interrogations concernant l'immunothérapie restent en suspens, que ce soit en termes d'utilisation pratique (quand arrêter, quand reprendre, peut-on poursuivre malgré la progression ?), mais aussi en terme de stratégie de prise en charge (évaluation de la réponse, place en 1ère ligne, associations, sélections des patients répondeurs, traitements ultérieurs, coût). L'identification de facteurs prédictifs paraît indispensable et a déjà conduit à la publication de nombreuses études rétrospectives à ce sujet. Cependant, il existe à ce jour un très faible nombre de facteurs validés, en partie dû à la difficulté de réaliser des essais prospectifs randomisés. La fédération Unicancer et la fondation ARC pour la recherche sur le cancer ont annoncé en Janvier 2018 le lancement de l'étude française CHECK'UP, destinée à identifier en vie réelle des marqueurs prédictifs de réponse aux immunothérapies et qui suivra pendant 7 ans une cohorte de 670 patients dans 20 à 50 centres français en conditions réelles avec des molécules ayant obtenu une AMM en France.

L'avenir s'annonce encore très mouvant avec les schémas de combinaison, notamment l'immuno-chimiothérapie, susceptibles de bouleverser à nouveau l'algorithme actuel et d'amener de nouvelles problématiques. L'amélioration des connaissances des mécanismes mis en jeu dans l'échappement des tumeurs au système immunitaire devrait permettre un blocage plus efficace et une meilleure réponse. Ainsi de nombreux essais cliniques sont en cours, évaluant de nouveaux inhibiteurs et de nouvelles associations afin de cibler différentes voies de signalisation cellulaires responsables de l'échappement au système immunitaire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

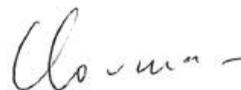
Grenoble, le : 26/09/19

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Mireille MOUSSEAU

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

6 Abréviations

ADK : Adénocarcinome

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CBNPC : Cancer Broncho-Pulmonaire Non à Petites Cellules

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique

dNLR : ratio du taux de neutrophiles/(taux de leucocytes moins taux de neutrophiles)

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

INCa : Institut National du Cancer

irRECIST : Immune-related response criteria

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KRAS : Kirsten RAt Sarcoma viral oncogene homolog

LDH : Lactate Déshydrogénase

LIPI : Lung Immune Prognostic Index

NGS : Next-Generation Sequencing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

PD-1 : Programmed cell death 1

PD-L1 : Programmed-Death Ligand 1

PS : Indice De Performance

RECIST 1.1 : Response Criteria In Solid Tumors 1.1

SG : Survie Globale

STK11 : Serine-Thréonine Kinase 11

SSP : Survie Sans Progression

7 Liste des figures et tableaux

Figures

Figure 1 : Restauration de la réponse immunitaire anti-tumorale T cytotoxique.

Figure 2 : Répartition de la population en fonction de l'âge (en années).

Figure 3 : Proportion de patients en fonction du PS en début de traitement.

Figure 4 : Fréquence des sites métastatiques.

Figure 5 : Réponse tumorale des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé.

Figure 6 : Survie globale des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé.

Figure 7 : Survie sans progression des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé.

Tableaux

Tableau 1a : Gènes somatiques analysés par pyroséquençage chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé au CHU de Grenoble avant le 01/05/2016.

Tableau 1b : Gènes somatiques analysés par séquençage de nouvelle génération ciblé chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé au CHU de Grenoble.

Tableau 1c : Gènes somatiques analysés par séquençage de nouvelle génération chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé à l'hôpital Bichat et non analysés au CHU de Grenoble.

Tableau 2A : Caractéristiques démographiques initiales des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé.

Tableau 2B : Caractéristiques tumorales initiales des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé.

Tableau 2C : Caractéristiques biologiques initiales des patients traités par ICI pour un CBNPC de stade avancé.

Tableau 3 : Données pharmacologiques concernant les patients traités ICI pour un CBNPC de stade avancé.

Tableau 4 : Nombre d'injections et durée du traitement par type d'immunothérapie.

Tableau 5 : Analyse univariée de la survie globale des patients présentant un CBNPC traités par ICI.

Tableau 6 : Médianes de survie globale et survie sans progression en fonction du score LIPI.

Tableau 7 : Comparaison des données de survie de notre étude à celles des études pivots d'immunothérapie en 2ème ligne dans le CBNPC.

8 Résumé

Introduction

Bien que l'essor de l'immunothérapie ait révolutionné la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), seule une faible proportion d'entre eux répondent au traitement. Des marqueurs disponibles en routine, reproductibles, et associés à la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI) sont nécessaires car ils pourraient définir un meilleur positionnement de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique.

Méthodes

Notre objectif était d'identifier des facteurs cliniques et biologiques associés à la réponse aux ICI et de comparer les résultats avec les données de la littérature. Les caractéristiques cliniques, la numération sanguine et les paramètres biochimiques ont été étudiés dans deux centres français (Paris et Grenoble).

Résultats

De 2014 à 2018, 152 patients ont été inclus. L'âge médian était de 63 ans (écart interquartile = 57-70), 75% (n=114) étaient des hommes, 68% (n=104) étaient des fumeurs actifs ou sevrés depuis <10 ans, 59% (n=90) avaient un PS à 0 ou 1, 70% (n=106) présentaient un adénocarcinome et 85% (n=129) étaient en seconde ligne thérapeutique ou plus. Quarante-huit pourcents (n=44) des patients ont exprimé le PD-L1 dans $\geq 50\%$ des cellules tumorales et 24% (n=22) étaient PD-L1 négatifs. Un mauvais score LIPI, combinant un dNLR supérieur à 3 et des LDH supérieurs à la limite supérieure de la normale, a été observé chez 10,5 % des patients (n=16). Après une durée médiane de suivi de 6 mois, la médiane de survie globale était de 549 jours (intervalle interquartile = 151-non atteint) et le nombre médian d'injections d'ICI était de 6 (écart interquartile = 3-16). L'ICI était un anti-PD-1 dans 87% (n=132) des cas, un anti-PDL1 dans 5% (n=8) des cas et une combinaison d'anti-PD-1 et anti-CTLA-4 pour 5% (n=8) des patients. Le taux d'incidence des effets indésirables était de 38% (n=57). Vingt-cinq pourcent des patients (n=38) présentaient des métastases cérébrales, 18% (n=27) des métastases hépatiques, 31% (n=47) des métastases osseuses et 34% (n=52) avaient plus de 3 sites métastatiques. Aucun facteur clinique ou biologique n'était associé à une modification significative de la survie globale.

Conclusion

Notre étude en vraie vie retrouve des résultats comparables à la littérature en termes de survie et de réponse mais ne permet pas d'identifier de marqueur associé à la réponse aux ICI.

MOTS-CLES : Cancer bronchique non à petites cellules, Immunothérapie, Biomarqueur

9 Bibliographie

1. INCa, « Les cancers en France en 2018 : l'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) | Institut National Du Cancer » [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
2. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. avr 2016;387(10026):1415-26.
3. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2019;106(1):37-47.
4. Check Hayden E. Antibody alarm call rouses immune response to cancer. *Nature*. juin 2012;486(7401):16-16.
5. 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*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
6. 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*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
7. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540-50.
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
9. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2017;389(10066):255-65.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 13 déc 2018;379(24):2342-50.
11. Iivanainen S, Koivunen JP. Early PD-1 Therapy Discontinuation in Responding Metastatic Cancer Patients. *Oncology*. 2019;96(3):125-31.
12. Tachihara M, Negoro S, Inoue T, Tamiya M, Akazawa Y, Uenami T, et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients (HANSHIN 0316). *BMC Cancer [Internet]*. déc 2018 [cité 4 août 2019];18(1). Disponible sur: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4819-2>
13. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated Beyond Progression. *Clin Lung Cancer [Internet]*. févr 2019 [cité 11 mai 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525730419300208>

14. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2017;23(8):1920-8.
15. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.
16. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 14 juin 2018;378(24):2288-301.
17. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 28 juill 2017;357(6349):409-13.
18. Abdel-Rahman O. Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* mai 2016;101:75-85.
19. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Natoli C, Rizzo S, Galvano A, et al. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis. *Oncotarget [Internet].* 12 avr 2016 [cité 24 mars 2019];7(15). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/7582>
20. McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell.* févr 2017;168(4):613-28.
21. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2093-104.
22. Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Nakamura Y, Yonesaka K, et al. Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome in Non–Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol.* janv 2018;13(1):97-105.
23. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1 mars 2018;4(3):351.
24. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol.* déc 2017;12(12):1798-805.
25. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):158-68.
26. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. *JAMA Oncol.* 1 nov 2016;2(11):1507.
27. Phase 2 Study Assessing Efficacy and Safety of Crizotinib in Patients Harboring an Alteration on ALK, MET or ROS1 (AcSé) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02034981](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02034981).

28. Beer L. Comparison of RECIST, iRECIST, and PERCIST for the Evaluation of Response to PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med* 447535–543 JUL 2019.
29. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 10 déc 2017;35(35):3924-33.
30. Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, Horn L, De Castro Carpeño J, Pluzanski A, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. août 2019 [cité 21 août 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519304073>
31. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29(Supplement_4):iv192-237.
32. Fulop T, Larbi A, Kotb R, Pawelec G. Immunology of Aging and Cancer Development. In: Extermann M, éditeur. *Interdisciplinary Topics in Gerontology* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2013 [cité 19 mai 2019]. p. 38-48. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/343599>
33. Casaluce F, Sgambato A, Maione P, Spagnuolo A, Gridelli C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis*. mai 2018;10(S13):S1474-81.
34. Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, Magnuson A, Mohile SG, Estrah V, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non–Small Cell Lung Cancer. *J Am Geriatr Soc*. mai 2019;67(5):905-12.
35. Bersanelli M, Brighenti M, Buti S, Barni S, Petrelli F. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy: a meta-analysis. *Med Oncol* [Internet]. oct 2018 [cité 19 mai 2019];35(10). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-018-1194-4>
36. Mazières J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* [Internet]. 24 mai 2019 [cité 12 juin 2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz167/5498206>
37. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. oct 2018;36(28):2872-8.
38. Hakozi T, Okuma Y, Omori M, Hosomi Y. Impact of prior antibiotic use on the efficacy of nivolumab for non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 8 janv 2019 [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.9899>
39. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):91-7.
40. Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, Hackl H, Hutarew G, Gampenrieder SP, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-

small cell lung cancer. *Oncotarget* [Internet]. 27 mars 2018 [cité 14 juin 2019];9(23). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/24751>

41. Bhalla N, Brooker R, Brada M. Combining immunotherapy and radiotherapy in lung cancer. *J Thorac Dis.* mai 2018;10(S13):S1447-60.
42. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 1 avr 2018;29(4):959-65.
43. Watanabe H, Kubo T, Ninomiya K, Kudo K, Minami D, Murakami E, et al. The effect and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 15 mai 2019 [cité 12 juin 2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jjco/advance-article/doi/10.1093/jjco/hyz066/5489526>
44. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer.* janv 2018;88:38-47.
45. Ritchie G, Gasper H, Man J, Lord S, Marschner I, Friedlander M, et al. Defining the Most Appropriate Primary End Point in Phase 2 Trials of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Solid Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 avr 2018;4(4):522.
46. Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 2019 - Disponible sur : referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/1_CBNPC_2019_VDEF.pdf.

10 Annexes

Annexe 1 – Classification TNM 8 et stades (46)



[SOMMAIRE](#)

CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

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

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

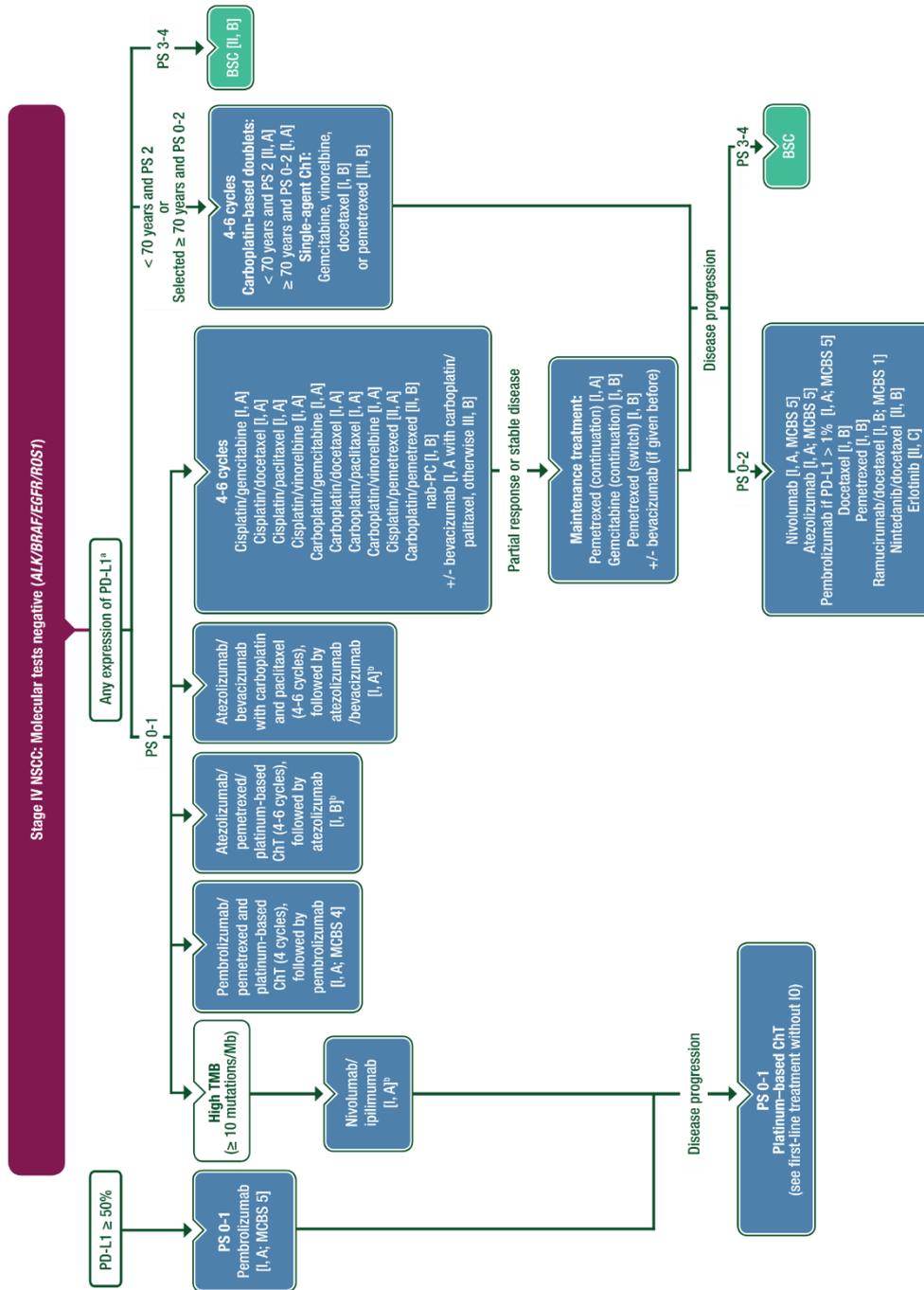


Figure 2. Treatment algorithm for stage IV NSCC, molecular tests negative (ALK/BRAF/EGFR/ROS1).
^aIn absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy will be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 < 50%. Alternatively, if TMB can accurately be evaluated, and conditioned by the registration and accessibility, nivolumab plus ipilimumab should be preferred to platinum-based standard ChT in patients with NSCLC with a high TMB.
^bNot EMA-approved.
 ALK, anaplastic lymphoma kinase; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; IO, immuno-oncology; Mb, megabase; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; nab-PC, albumin-bound paclitaxel and carboplatin; NSCC, non-squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; TMB, tumour mutation burden.

Downloaded from https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/29/Supplement_4/iv202/5115264 by Universita degli Studi di Torino user on 05 October 2018

3 - Comparaison critères RECIST / iRECIST / irRECIST (28,44)

Critères RECIST 1.1.

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être < 10 mm.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20 % et d'au moins 5 mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportée à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évaluées ou évalués en utilisant une méthode différente.

SOD = Somme des diamètres.

D'après, la Haute Autorité de Santé.

Table 1
Summary of RECIST, irRECIST and iRECIST Criteria.

	RECIST 1.1	irRECIST	iRECIST
Target and non-target lesions	Sum of the longest diameters of target lesions (uni-dimensional) Measurable lesions are ≥ 10 mm in diameter (≥ 15 mm for nodal lesions) Maximum of five lesions (two per organ)		
New lesion	Represents PD	Does not correspond to a formal progression The longest diameter will be added to the total measured tumour burden of all target lesions at baseline.	Does not correspond to a formal progression Is not incorporated in tumour burden
CR	Disappearance of all target and non-target lesions Nodal short axis diameter < 10 mm No new lesions		
PR	Decrease of $\geq 30\%$ in tumour burden relative to baseline Non-unequivocal progression of non-target lesions No new lesions		
SD PD	Neither PR nor PD Increase $\geq 20\%$ of the sum of LD compared with nadir (minimum 5 mm) or progression of non-target lesions or new lesion	irPD Increase $\geq 20\%$ (minimum 5 mm) in TMTB compared with nadir or progression of non-target lesions or new lesion Confirmation of progression recommended minimum 4 weeks after the first irPD assessment	iUPD Increase $\geq 20\%$ of the sum of LD compared with nadir (minimum 5 mm) or progression of non-target lesions or new lesion Confirmation of progression recommended minimum 4 weeks after the first iUPD assessment
Confirmed PD	Not required	New unequivocal progression or worsened progression from initial PD visit Appearance of another new lesion	iCPD Increased size of target or non-target lesions Increase in the sum of new target lesions > 5 mm Progression of new non-target lesions Appearance of another new lesion

CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; iUPD, unconfirmed progressive disease; iCPD, confirmed progressive disease; LD, longest diameters; TMTB, total measured tumour burden.