

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-114

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES D'ONCOLOGIE MEDICALE

par

Manon BAVEREZ née le 7 juillet 1993 à Fontenay aux Roses (92)

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2021

**Analyse sur deux périodes de la survie globale des patients avec un carcinome
bronchopulmonaire non à petites cellules métastatique : avant (2012 – 2015) et
après (2015 – 2018) l'immunothérapie**

Président : Monsieur le Professeur Stéphane SUPIOT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Membres du jury : Pr Eric FRAMPAS, Pr Francois-Xavier BLANC, Dr Hélène
SENELLART

REMERCIEMENTS

Je remercie respectueusement,

Le président du jury, Monsieur le Professeur Stéphane SUPIOT

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci aussi pour tes enseignements durant ce semestre de radiothérapie à tes côtés.

Mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci de votre formation, de vos conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail enrichissant.

Les membres du jury,

Monsieur le Professeur Xavier BLANC

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'apporter votre compétence à la critique de ce travail.

Madame le Docteur Hélène SENELLART

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Merci pour le modèle que vous êtes dans cette spécialité si enrichissante.

Je remercie également,

Madame Aurélie THUAUT

Merci d'avoir réalisé les analyses statistiques de ce travail, avec disponibilité et rigueur.

L'ensemble des équipes médicales et para-médicales de l'ICO Gauducheau, du CHU de Nantes et du CHD de La Roche Sur Yon

Merci pour cette formation à vos côtés, toujours dans la bonne humeur. J'ai été très chanceuse de pouvoir faire tous ces stages, en passant de la néphrologie à l'anatomo-cyto-pathologie. Vous avez tous contribué à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui. Bravo à tous pour votre travail et au plaisir de pouvoir retravailler avec vous.

TABLE DES MATIERES

Partie I : Carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules métastatique : état des lieux et revue de la littérature..... 6

1. Généralités sur le carcinome bronchopulmonaire	6
A. Épidémiologie.....	6
B. Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules	8
2. Immunothérapie.....	9
A. Système immunitaire.....	10
B. Échappement tumoral	11
C. Points de contrôle immunitaire.....	13
D. Application dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules	14
E. Recommandations actuelles	18
3. Conclusion	18
4. Bibliographie.....	18

Partie II : Analyse sur deux périodes de la survie globale des patients avec un carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules métastatique : avant (2012 – 2015) et après (2015 – 2018) l’immunothérapie..... 21

INTRODUCTION	21
PATIENTS ET METHODES	22
RESULTATS	24
DISCUSSION	34
CONCLUSION	38
REFERENCES.....	38

LISTE DES ABREVIATIONS

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC : Carcinome Bronchique à Petites Cellules
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène
CRLCC : Centre de Recherche et de Lutte Contre le Cancer
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%
INCA : Institut National du Cancer
HR : Hazard Ratio
MHC : Major Histocompatibility complex
NK : Natural Killer
OR : Odds Ratio
PD-1 : Programmed-cell Death 1
PD-L1 : Programmed-cell Death Ligand 1
PS : Performance status
RR : Risque Relatif
SG : Survie Globale
SSP : Survie Sans Progression
TCR : T-Cell Receptor
TMB : Tumor Mutational Burden
TNM : Tumor Node Metastasis

Partie I : Carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules métastatique : état des lieux et revue de la littérature.

1. Généralités sur le carcinome bronchopulmonaire

A. Épidémiologie

Avec 2,1 millions de nouveaux cas et 1,8 millions de décès dans le monde en 2018, le cancer bronchique (CB) est le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer dans le monde (figure 1).



Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer du poumon dans le monde pour les deux sexes (A), chez les hommes (B), chez les femmes (C) (GLOBOCAN 2018).

Chez les hommes, le CB est la première cause de décès avec des taux d'incidence élevés en Polynésie, dans l'est de l'Asie et dans l'Europe de l'Est, notamment en Hongrie.

Chez les femmes, il est la deuxième cause de décès, après le cancer du sein, avec des taux d'incidence élevés, notamment en Amérique du Nord, en Australie et en Hongrie aussi. Il reste cependant la première cause de décès dans 28 pays, dont les États-Unis, le Canada, le Royaume-Uni, le Danemark, la Suède, la Norvège, la Finlande, la Chine et l'Australie (1).

En France, c'est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme, après le cancer de la prostate, et le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme, après le cancer du sein et le cancer colorectal. C'est en revanche la première cause de mortalité, avec 33 000 décès par an, soit 20% des décès par cancer.

Les taux d'incidence et de mortalité sont en augmentation chez la femme alors que, chez l'homme, le taux d'incidence reste stable et le taux de mortalité diminue. Cela est dû à une évolution de la consommation de tabac au cours des dernières décennies : la consommation des femmes a augmenté tandis que celle des hommes s'est stabilisée (2).

L'âge moyen au diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme en 2015.

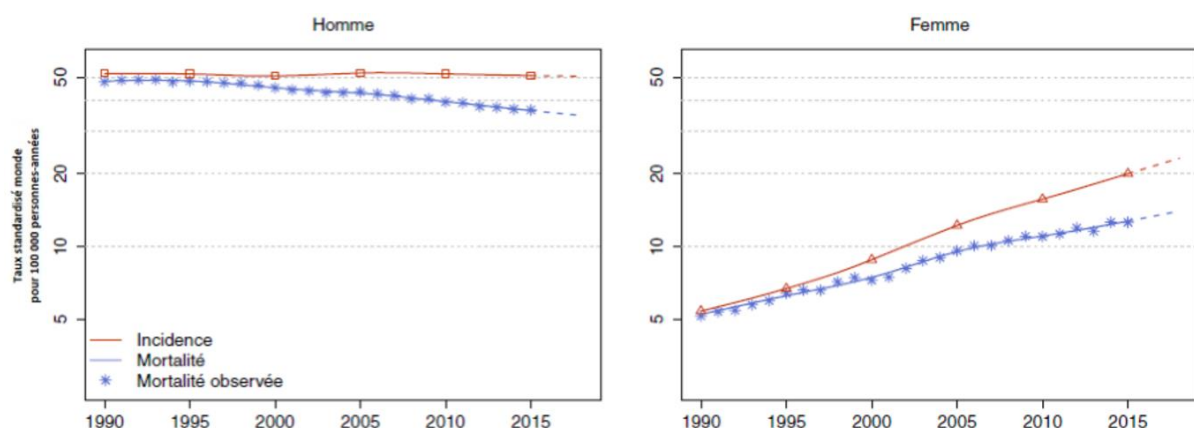


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité nationale. Defossez G et al, 2019.

Il est estimé que 75% des CB sont diagnostiqués à un stade localement avancé (stade III) ou métastatique (stade IV), car les symptômes révélateurs ne sont pas spécifiques et n'apparaissent que lorsque les organes centraux (bronches ou vaisseaux) ou périphériques (paroi ou plèvre) sont touchés, ou en cas de métastases. Les stades au diagnostic sont établis selon la 8^{ème} version de la classification TNM de l'IASLC, datant de 2015 (3). Il existe trois catégories principales : le stade localisé, correspondant au stade I et au stade II ; le stade localement avancé, correspondant au stade IIIA et IIIB ; et le stade métastatique, correspondant au stade IV.

Avec 70 à 85% des cancers attribués au tabac, cette maladie peut être prévenue avec une politique de prévention et de contrôle du tabac, dont font partie l'augmentation des taxes, la mise en place d'emballage neutre et la limitation des lieux pour fumer.

Plusieurs autres facteurs de risque ont été identifiés dont le tabagisme passif, les carcinogènes professionnels (amiante, silice, hydrocarbures aromatiques polycycliques, diesel) ou environnementaux (Radon, pollution atmosphérique), les ATCD personnels de bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO), de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes (4).

La survie globale (SG), tous stades confondus, est inférieure à 20% à 5 ans en 2019. Pour les patients métastatiques, soit plus de la moitié des patients au diagnostic, la survie à 5 ans est de 5,2% (5).

B. Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est la forme histologique la plus fréquente des CB avec 80-90% des CB, devant le cancer bronchique à petites cellules (CBPC), qui représente 15% des CB. Parmi ces CBNPC, il faut distinguer principalement les adénocarcinomes (ADK) qui se développent préférentiellement en périphérie et d'architecture plutôt glandulaire et les carcinomes épidermoïdes (CE) qui se développent préférentiellement au niveau proximal.

Pour la classification, il est nécessaire d'utiliser l'immunohistochimie et la biologie moléculaire depuis la nouvelle classification OMS 2015 (6)(7). La première permet

de mieux identifier les sous-types de cancer lorsque l'analyse morphologique ne suffit pas ou bien de prédire une meilleure réponse à l'immunothérapie. La seconde est utile pour la recherche d'altérations moléculaires, comme la mutation EGFR, le réarrangement ALK ou ROS1, la mutation BRAF V600E notamment, permettant l'accès à des thérapies ciblées. Ces mutations sont prédictives d'une réponse thérapeutique et pronostique (8)

Enfin, les séquençages de nouvelle génération permettent d'arriver à une meilleure caractérisation des CB avec une médecine de plus en plus personnalisée dans la pratique quotidienne (9).

Les principaux facteurs pronostiques défavorables connus sont d'une part le stade de la maladie et le performance status (PS) élevé chez les patients opérés et d'autre part le stade élevé, le PS élevé, l'amaigrissement et le taux de LDH élevé, l'anémie et l'hyperleucocytose chez les patients non opérés.

Initialement, le CBNPC était traité par chimiothérapie avec des doublets à base de sels de platine en première ligne (10)(11), puis par de la chimiothérapie en monothérapie, notamment du Docétaxel (12). Depuis quelques années, avec la mise en place de nouvelles thérapies comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie, il existe une amélioration de la SG.

Les thérapies ciblées permettent de bloquer des protéines et enzymes impliquées dans des processus de prolifération, d'apoptose, d'angiogénèse ou de régulation du cycle cellulaire. C'est par le biais de mutation activatrice, dont la maladie cancéreuse devient dépendante, que ces traitements agissent. On parle de cancers avec une addiction oncogénique. L'immunothérapie agit quant à elle via un autre mécanisme : la réactivation du système immunitaire.

2. Immunothérapie

L'immunothérapie présente un fonctionnement différent de la chimiothérapie : au lieu d'entraîner une destruction non sélective des cellules cancéreuses via un arrêt du cycle cellulaire, elle lève l'inhibition du système immunitaire qui va donc reconnaître les cellules cancéreuses et potentialiser l'action anti-tumorale. Elle permet de restaurer l'immunité anti-tumorale.

A. Système immunitaire

Le système immunitaire a pour but d'assurer l'intégrité de l'organisme en réponse à des agressions externes (infections, traumatismes) ou internes (dégénérescence, tumeurs). Cela peut se faire via deux types de réponse : une réponse innée et une réponse adaptative.

- La réponse innée, qui est non spécifique, permet la détection rapide d'agents infectieux ou tumoraux et, avec l'activation du complément, l'élimination des cellules mortes ou des éléments étrangers. Elle fait intervenir des cellules cytotoxiques comme les lymphocytes Natural Killer (NK), les lymphocytes T cytotoxiques CD8 ou les cellules dendritiques IKDC, et des facteurs solubles comme l'interferon gamma qui peuvent avoir des effets pro-inflammatoire ou anti-angiogénique.
- La réponse adaptative, activée secondairement, est plus spécifique donc adaptée aux antigènes reconnus. Elle va faire intervenir les lymphocytes B avec la réponse humorale, correspondant à la production d'anticorps, et les lymphocytes T avec la réponse cellulaire, considérée comme la voie majeure de l'immunité anti-tumorale.

Pourtant, il a été démontré que certaines cellules cancéreuses peuvent contourner ce système immunitaire et proliférer : il s'agit de l'échappement tumoral.

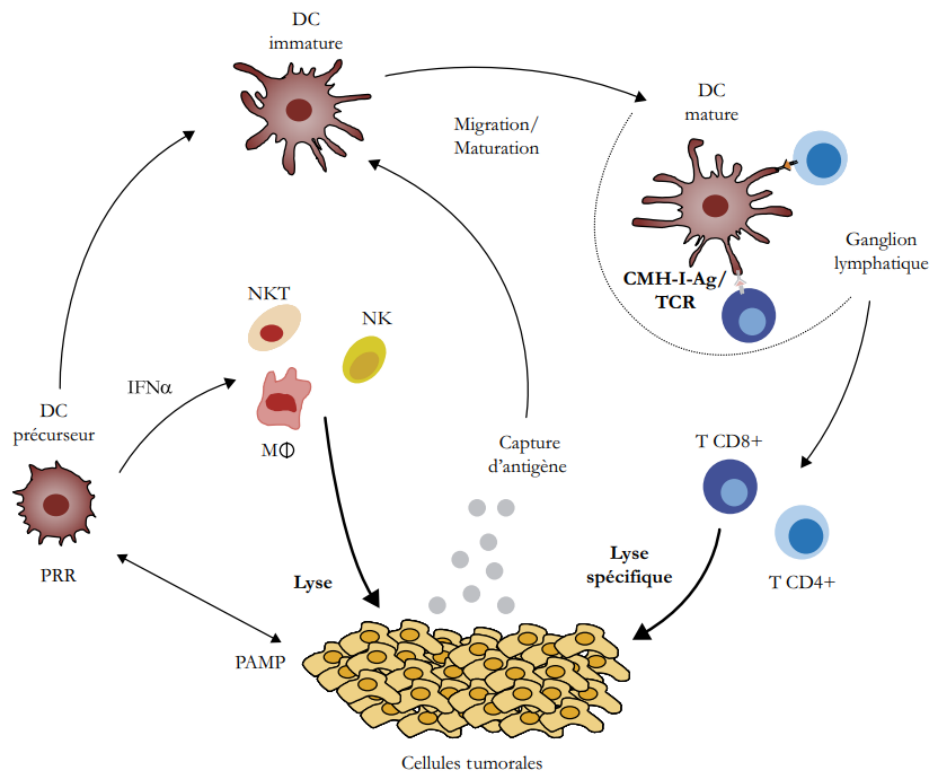


Figure 3 : Réponse immune antitumorale. El Hage et al, 2008

B. Échappement tumoral

Les mécanismes d'échappement tumoral concernent à la fois la réponse innée et la réponse adaptative via une immunosélection ou une immunosubversion. Dans le premier cas, il s'agit d'une sélection au cours du temps de sous-clone tumoral ayant acquis des mécanismes d'échappement, via une diminution de l'expression de cibles ou l'augmentation de l'expression d'inhibiteurs. Dans le second cas, il s'agit de l'induction d'une tolérance spécifique mettant en jeu des phénomènes de coopération cellulaire.

Il existe aussi une « théorie des 3 E », ou théorie de l'« immuno-editing », selon Schreiber (13) : les interactions entre les cellules immunitaires varient entre 3 phases successives :

- Une phase d'élimination pendant laquelle le système immunitaire reconnaît et détruit la majorité des cellules tumorales, qui sont immunogènes.

- Une phase d'équilibre pendant laquelle les cellules tumorales persistantes, via une pression de sélection, sont en état de dormance mais continuent d'accumuler des anomalies génétiques
- Une phase finale d'échappement pendant laquelle les cellules tumorales prolifèrent et se disséminent après avoir induit une tolérance immunologique à leurs égards.

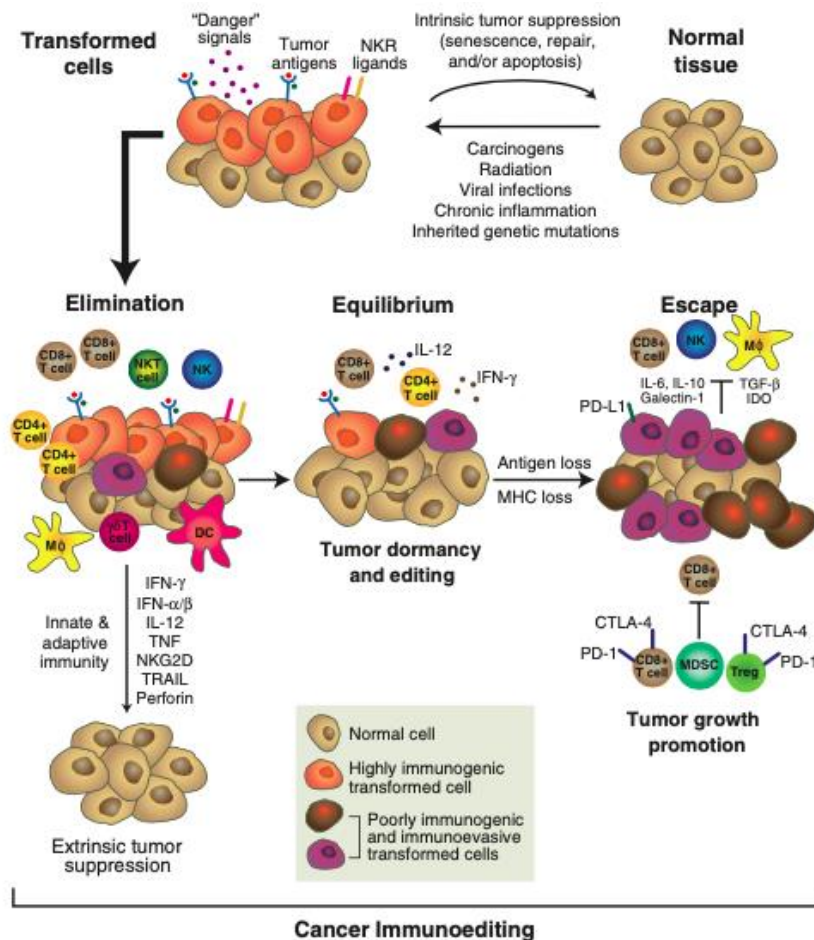


Figure 4 : Concept de l'« immunoediting ». Schreiber et al, 2011

Il existe plusieurs mécanismes d'échappement tumoral décrits dont l'un repose sur l'inactivation lymphocytaire après une dysrégulation des points de contrôle immunitaire (immune checkpoints) (14).

C. Points de contrôle immunitaire

L'amplitude et la qualité de la réponse immunitaire sont modulées pour prévenir le risque d'auto-immunité et de réactions excessives. Il s'agit d'une régulation via un équilibre entre les signaux co-stimulateurs et inhibiteurs : les points de contrôle immunitaire, ou les immune checkpoints. Ces derniers permettent le maintien de la tolérance du soi et la protection des tissus contre les dommages en cas de réponse immunitaire inadaptée. Lors d'une réaction inflammatoire, les signaux pro-inflammatoires libérés dans le micro-environnement induisent l'expression de ligands des récepteurs inhibiteurs des cellules avoisinantes pour éviter un emballement de la réaction. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent déréguler ces mécanismes en exprimant à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs, permettant un échappement aux lymphocytes T.

- La protéine CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4), une des premières cibles des inhibiteurs des checkpoints, est exprimée à la surface de la membrane du lymphocyte T CD8+, CD4+ et régulateur dès lors qu'un seuil d'activation est atteint. Elle va entrer en compétition avec CD28 pour se lier aux récepteurs CD80 ou CD86, et induire, grâce à une affinité et une avidité plus fortes, une anergie du lymphocyte T, à un stade précoce, dans les tissus lymphoïdes.
- La protéine PD-1 (Programmed cell Death-1), un des principaux points de contrôle identifiés, est un récepteur inhibiteur des lymphocytes T activés, CD8+, CD4+ et régulateur. Il possède deux ligands, PD-L1 et PD-L2, pouvant être exprimés par les cellules tumorales ou d'autres cellules du micro-environnement tumoral. La liaison PD-1/PD-L1 entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines avec une diminution ensuite de la réponse anti-tumorale. Cette réponse est plus tardive, et se passe en périphérie. Les cellules tumorales exprimant PD-L1 peuvent donc induire un échappement tumoral à travers ce mécanisme. Actuellement, il est possible d'analyser l'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales en immunohistochimie, permettant l'indication de certains traitements.

Ces découvertes ont amené au développement d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire en levant l'inhibition de la réponse immune cytotoxique et permettant donc au système immunitaire de lutter plus efficacement contre les cellules

tumorales. Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont des anticorps monoclonaux de type immunoglobuline IgG4 se liant au récepteur PD-1 des lymphocytes T. L'Atezolizumab est un anticorps monoclonal anti-PD-L1.

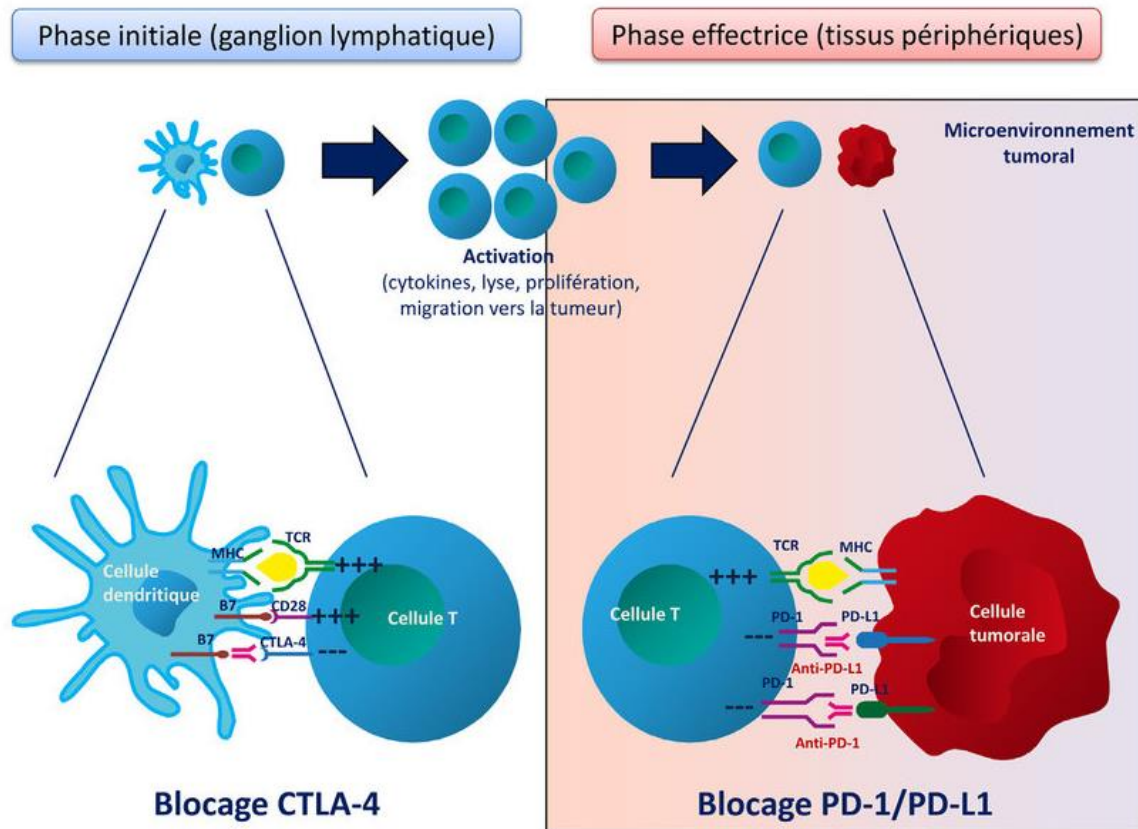


Figure 5 : Représentation schématique du mécanisme d'action des immunothérapies dirigées contre CTLA-4, PD-1 et PD-L1.

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; PD-1 : programmed cell death 1 ; PD-L1 : programmed cell death ligand 1 ; TCR : T-cell receptor ; MHC : major histocompatibility complex.

D. Application dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC), la première autorisation de mise sur le marché, AMM, est arrivée en juillet 2015, avec l'étude CHECKMATE 017, comparant le Nivolumab au Docétaxel chez des patients ayant un CBNPC de type épidermoïde métastatique en deuxième ligne, après une première ligne de chimiothérapie. La survie globale était de 9,2 mois (IC95%, 7,3-

13,3) pour le Nivolumab versus 6 mois pour le Docetaxel. La survie sans progression (SSP) était de 3,5 mois pour le Nivolumab versus 2,8 mois pour le Docetaxel (Hazard ratio (HR) : 0,62 ; IC95% 0,47 – 0,81 ; $p < 0,001$) (15).

L'étude parallèle, CHECKMATE 057, comparait le Nivolumab au Docetaxel chez des patients ayant un CBNPC cette fois-ci de type non épidermoïde métastatique en 2^{ème} ligne de traitement. La SG était de 12,2 mois pour le Nivolumab versus 9,4 mois pour le Docetaxel (HR 0,73 ; IC95%, 0,59-0,89 ; $p = 0,002$) (16).

D'autres molécules, dont le Pembrolizumab et l'Atezolizumab, sont par la suite entrées dans la course pour le traitement des CBNPC stade IV.

Dans l'étude KEYNOTE 010, il est comparé ensuite le Pembrolizumab, avec un groupe à 2 mg/kg et un autre à 10 mg/kg, au Docetaxel chez les patients ayant un CBNPC et un statut PD-L1 positif, $> 1\%$, après une première ligne de chimiothérapie. La SG était de 10,4 mois (HR 0,71 ; IC95% 0,58 -0,88. $P = 0,0008$) dans le groupe 2 mg/kg versus 12,7 mois (HR 0,61 ; IC95% 0,49 – 0,75 ; $p < 0,0001$) dans le groupe 10 mg/kg versus 8,5 mois dans le groupe Docetaxel. La SG n'était pas significativement différente dans le groupe 2 mg/kg versus 10 mg/kg. La SSP était de 3,9 mois versus 4 mois versus 4 mois. Pour les patients ayant un statut PD-L1 $> 50\%$, la SG était de 14,9 mois versus 17,3 mois versus 8,2 mois et la SSP était de 5 mois versus 5,2 mois versus 4,1 mois (17).

L'étude KEYNOTE 024 a comparé cette fois-ci en première ligne le Pembrolizumab à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients ayant un CBNPC et un statut PD-L1 $> 50\%$, non éligibles à une thérapie ciblée, c'est-à-dire sans mutation EGFR ou translocation ALK. La SG était de 26,3 mois dans le groupe Pembrolizumab versus 13,4 mois dans le groupe chimiothérapie (HR 0,62 ; IC95% 0,48 – 0,81 ; $p = 0,005$). La SSP était de 10,3 mois (HR 0,50 ; IC95% 0,37 – 0,68 ; $p < 0,001$) dans le groupe Pembrolizumab versus 6 mois dans le groupe chimiothérapie (18).

Avec l'étude OAK, c'est l'Atezolizumab qui est comparé au Docétaxel chez des patients ayant un CBNPC après 1 ou 2 lignes de chimiothérapie. La SG était de 13,8 mois dans le groupe Atezolizumab versus 9,6 mois dans le groupe Docétaxel (HR 0,73 ; IC95% 0,62 – 0,87 ; $p < 0,001$) (19).

Certains patients bénéficient plus de l'immunothérapie, avec notamment des « longs répondeurs ». Pourtant, moins d'un patient sur deux présente une réponse au traitement. Il a donc été étudié l'intérêt d'une association avec de la chimiothérapie pour obtenir des réponses chez un plus grand nombre de patients. Cette combinaison repose sur une libération des néo-antigènes tumoraux avec la destruction cellulaire immunogène de la chimiothérapie qui permettrait une meilleure réponse du système immunitaire avec l'immunothérapie (20).

Plusieurs études ont pu démontrer l'intérêt de cette association en première ligne chez des patients sans addiction oncogénique et sans contre-indication à l'immunothérapie.

L'étude KEYNOTE 189 comparait chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde le doublet Pemetrexed/Cisplatine ou Pemetrexed/Carboplatine avec du Pembrolizumab versus placebo avec une maintenance par Pemetrexed et Pembrolizumab ou placebo. La SG était de 22 mois (IC95% 19,5 – 25,5) pour le groupe Pembrolizumab versus 10,7 mois (IC95% 8,7 - 13,6) dans le groupe placebo (HR 0,56 ; IC95% 0,45 - 0,70 ; $p < 0,00001$). La SSP était aussi en faveur du groupe Pembrolizumab (HR 0,48 ; IC95% 0,40 – 0,58 ; $p < 0,00001$) (21). Cela a permis à cette association de devenir le nouveau standard dans les CBNPC non épidermoïdes métastatiques en première ligne.

L'étude KEYNOTE 407 a évalué chez les patients ayant un CBNPC épidermoïde l'association Carboplatine/Paclitaxel ou nab-Paclitaxel avec du Pembrolizumab versus du placebo suivi d'une maintenance par Pembrolizumab ou placebo. La SG était de 15,9 mois dans le groupe Pembrolizumab versus 11,3 mois dans le groupe placebo (HR 0,64 ; IC95% 0,49 – 0,85 ; $p = 0,0008$). La SSP était de 6,4 mois dans le groupe immunothérapie versus 4,8 mois dans le groupe placebo (HR 0,56 ; IC95% 0,45 – 0,70 ; $p < 0,001$) (22).

L'étude IMpower 150 a comparé en première ligne les patients avec un CBNPC non épidermoïde avec un doublet de chimiothérapie à base de Carboplatine et de Paclitaxel associé à du Bevacizumab et avec de l'Atezolizumab ou du placebo. Elle n'excluait pas les patients avec des mutations EGFR ou des translocations ALK. La SG chez les patients sans mutation était de 19,2 mois dans le groupe Atezolizumab versus 14,7 mois dans le groupe placebo (HR 0,78 ; IC95% 0,64 – 0,96 ; $p = 0,02$). La SSP était de 8,3 mois dans le groupe Atezolizumab versus 6,8 mois dans le groupe

placebo (HR 0,62 ; IC95% 0,52 – 0,74 ; $p < 0,001$) chez les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou de translocation ALK. Pour les patients présentant une mutation EGFR ou une translocation ALK, la SSP était de 9,7 mois dans le groupe Atezolizumab versus 6,1 mois dans le groupe placebo (HR 0,59 ; IC95% 0,37 – 0,94). Plus précisément chez les patients EGFR mutés, la SG médiane n'était pas atteinte (NE ; IC95% 17 – NE) dans le groupe Atezolizumab versus 18,7 mois (IC95% 13,4 – NE) dans le groupe placebo. Cette étude permet donc de proposer à des patients EGFR muté l'association chimiothérapie-immunothérapie après des thérapies ciblées (23).

L'étude IMpower 130 compare l'association Carboplatine-Paclitaxel, ou nab-Paclitaxel et l'Atezolizumab dans les CBNPC non épidermoïdes en première ligne (24). La SG était de 18,6 mois dans le groupe Atezolizumab versus 13,9 mois dans le groupe placebo (HR 0,79 ; IC95% 0,64 – 0,98 ; $p = 0,033$). La SSP était de 7 mois dans le groupe Atezolizumab versus 5,5 mois dans le groupe placebo (HR 0,64 ; IC95% 0,54 - 0,77 ; $p < 0,0001$).

L'étude IMpower 131 a voulu comparer cette fois l'association Atezolizumab/Carboplatine/Paclitaxel (bras A) à l'association Atezolizumab/Carboplatine/nab-Paclitaxel (bras B) et à Carboplatine/nab-Paclitaxel (bras C) chez les patients ayant un CBNPC épidermoïde en première ligne. La SSP était de 6,3 mois pour le bras B versus 5,6 mois pour le bras C (HR 0,71 ; IC95% 0,60 – 0,85 ; $p < 0,0001$).

L'étude IMpower 132 compare quant à elle le doublet Pemetrexed/Cisplatine ou Carboplatine avec de l'Atezolizumab versus placebo chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde en première ligne. La SSP était de 7,6 mois dans le groupe Atezolizumab versus 5,2 mois dans le groupe placebo (HR 0,6 ; IC95% 0,49 – 0,72 ; $p < 0,0001$).

Enfin, l'étude CHECKMATE 227 a voulu comparer la double immunothérapie Nivolumab-Ipilimumab avec le Nivolumab seul, plus ou moins associée à la chimiothérapie et la chimiothérapie à base de sels de platine seule selon l'expression de PD-L1. La SSP à 1 an était de 42,6% avec la double immunothérapie versus 13,2% avec la chimiothérapie. La SSP médiane était de 7,2 mois dans le premier groupe versus 5,5 mois dans le second (HR 0,58 ; IC97,5% 0,41-0,81 ; $p < 0,001$)(25).

E. Recommandations actuelles

En France actuellement, il est recommandé pour les patients ayant un CBNPC stade IV sans addiction oncogénique en première ligne une combinaison immunothérapie et chimiothérapie. Pour les patients ayant un PD-L1 > 50%, il est possible de mettre en place une immunothérapie seule de type Pembrolizumab. En deuxième ligne, si le patient n'a pas bénéficié d'immunothérapie en première ligne, il peut recevoir de l'Atzolizumab, du Nivolumab ou du Pembrolizumab, si PD-L1 > 1% pour ce dernier. Sinon, ou si le patient n'est pas éligible à une immunothérapie, il peut bénéficier d'une chimiothérapie en monothérapie, de type Docétaxel (26).

3. Conclusion

L'immunothérapie est devenue un traitement majeur, que ce soit en première ligne ou après, chez les patients avec un CBNPC métastatique. Les données de la littérature, à travers les différents essais de phase III, montrent une amélioration de la SG en comparaison à la chimiothérapie à base sels de platine. Pourtant, il existe encore peu d'études en vie réelle, étudiant l'impact global de la prescription d'immunothérapie dans la population de patients atteints d'un CBNPC métastatique, sans addiction oncogénique.

4. Bibliographie

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394- 424.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* janv 2016;25(1):16- 27.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* janv 2016;11(1):39- 51.
4. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* sept 2016;48(3):889- 902.
5. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med.* mars 2020;41(1):1- 24.

6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1243- 60.
7. Lantuejoul S, Rouquette I, Brambilla E, Travis WD. Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies. *Ann Pathol.* janv 2016;36(1):5- 14.
8. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 1 mars 2018;142(3):321- 46.
9. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* mai 2019;(39):531- 42.
10. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 janv 2002;346(2):92- 8.
11. Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al. Impact of Third-Generation Drugs on the Activity of First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analytical Approach. *The Oncologist.* mai 2009;14(5):497- 510.
12. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 10 mai 2000;18(10):2095- 103.
13. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science.* 25 mars 2011;331(6024):1565- 70.
14. El Hage F, Abouzahr-Rifai S, Meslin F, Mami-Chouaib F, Chouaib S. [Immune response and cancer]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2008;95(1):57- 67.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, Cortez-Retamozo V, Garriss C, Pucci F, et al. Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity.* févr 2016;44(2):343- 54.
21. 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.

22. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040- 51.
23. 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.
24. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMPpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2019;20(7):924- 37.
25. 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.
26. 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*. oct 2018;29:iv192- 237.

Partie II : Analyse sur deux périodes de la survie globale des patients avec un carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules métastatique : avant (2012 – 2015) et après (2015 – 2018) l'immunothérapie.

INTRODUCTION

A ce jour, le cancer bronchopulmonaire (CBP) est le cancer le plus fréquent dans le monde, en incidence et en mortalité, avec respectivement 2,1 millions de nouveaux cas et 1,8 millions de décès en 2018 (1). En France, il est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme avec 46 363 nouveaux cas par an en 2018. Il existe deux principales formes de cancer du poumon : les carcinomes bronchopulmonaires à petites cellules (15%) et ceux non à petites cellules (CBNPC) (85%), avec notamment les carcinomes épidermoïdes (CE) et les adénocarcinomes (ADK). Au diagnostic, la plupart des patients présentent un cancer déjà localement avancé ou métastatique.

Bien que, jusqu'à récemment, la plupart des patients avec un CBNPC métastatique étaient encore traités par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, de plus en plus de patients bénéficient ces dernières années de traitements différents, dont les thérapies ciblées ou l'immunothérapie. Les thérapies ciblées sont utilisées dans le cas des cancers avec une addiction oncogénique, comme la mutation EGFR, le réarrangement ALK ou ROS1 ou encore la mutation BRAF V600E. L'immunothérapie quant à elle est un traitement dont le principe est de stimuler les cellules immunitaires impliquées dans la reconnaissance et la destruction des cellules tumorales (2). Elle a été autorisée pour la première fois pour traiter des patients ayant un CBNPC métastatique en France en juillet 2015, après la démonstration de l'efficacité du Nivolumab par rapport au Docetaxel en 2^{ème} ligne dans l'essai de phase III CHECKMATE 017, avec une survie globale de 9,2 mois pour le groupe Nivolumab contre 6 mois pour le groupe Docetaxel (3).

Par la suite sont arrivés le Pembrolizumab en 2016 avec les essais KEYNOTE 010 et KEYNOTE 024 (17)(5) et l'Atezolizumab en 2017 avec l'essai OAK (6), avec des indications aussi de première ligne, selon le statut PD-L1 pour le Pembrolizumab.

Depuis, nous avons encore une amélioration de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) avec l'arrivée des associations immunothérapie et chimiothérapie dans le carcinome non épidermoïde (6)(7)(8) ou le CE (9)(10). Cette association est basée sur la capacité de la chimiothérapie à favoriser l'expression des néo-antigènes tumoraux et à stimuler les lymphocytes T CD8+ dans le microenvironnement tumoral (11).

Bien que l'efficacité et la tolérance de ces traitements aient été prouvées avec ces études précédemment citées, il existe encore peu d'information sur leur impact dans la pratique courante,

Au vu des récents progrès dans cette pathologie, nous avons voulu étudier l'impact en vie réelle de la prescription de l'immunothérapie sur la survie globale des patients ayant un CBPNC stade IV.

PATIENTS ET METHODES

Patients

Nous avons conduit une étude observationnelle, multicentrique et rétrospective en incluant les patients du CHU de Nantes et du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) René Gauducheau pris en charge entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2018. Tous les patients avec un diagnostic de CBNPC de stade IV traités durant la période étudiée étaient inclus. La liste des patients a été obtenue à partir des données de la pharmacie dans les deux établissements.

Les patients avec une mutation driver comme EGFR, ALK ou ROS1 ou avec un carcinome de primitif inconnu ou avec un Performance status > 1 ont été exclus. Les patients restants ont été séparés en deux groupes, A et B, selon le début de leur période de traitement : le groupe A correspondait aux patients traités entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 juin 2015 (soit la période avant l'AMM du Nivolumab) et le

groupe B correspondait aux patients dont le début du traitement se situait entre le 1^{er} juillet 2015 et le 31 décembre 2018 (soit la période après l'AMM du Nivolumab).

Cette étude, non-interventionnelle, ayant été réalisée de manière rétrospective sur des données présentes dans les dossiers médicaux, se positionne hors du contexte de la loi Jardé. Aucun consentement éclairé n'était requis mais les patients ont tous autorisé l'utilisation de leurs données enregistrées. Les traitements des données ont été enregistrés au CHU de Nantes dans le registre RGD.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de comparer la SG chez les patients ayant un CBNPC métastatique avant et après l'arrivée de l'immunothérapie. La survie globale est définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de décès toutes causes confondues. Les données des patients en vie lors de l'analyse ont été censurées à la date de dernières nouvelles. La survie sans progression est définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de progression radiologique confirmée ou la date de décès, toutes causes confondues. Une ligne thérapeutique correspond à une stratégie thérapeutique jusqu'à progression tumorale, pouvant correspondre à de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie principalement.

Nous avons recueilli des informations clinico-biologiques comme l'âge au diagnostic, le sexe, le statut tabagique, le Eastern Cooperative Oncology Groupe Performance Status (ECOG-PS), le type histologique, les sites métastatiques, le statut PD-L1, les lignes de traitement reçu, les dates de diagnostic, de progression et de décès ou de dernières nouvelles.

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la médiane et les variables qualitatives à l'aide des pourcentages. Les patients et les caractéristiques clinicopathologiques étaient comparées en utilisant le test du Chi-2 ou le test exact de Fischer pour les variables qualitatives et en utilisant le test de Student pour les variables quantitatives.

Les différences de SG entre le groupe A et B ont été comparées selon les courbes de Kaplan-Meier et les tests de Log-Rank pour vérifier la significativité des résultats, définie par un $p < 0,05$.

Nous avons conduit des analyses univariées et multivariées pour analyser les facteurs pronostiques potentiellement associés à la SG ou la SSP, comme l'âge, le tabagisme (actif, sevré ou non-tabagique), l'histologie (épidermoïde, non-épidermoïde ou autres), le PS ou le traitement de 1^{ère} ligne, avec le modèle à risque proportionnel de Cox.

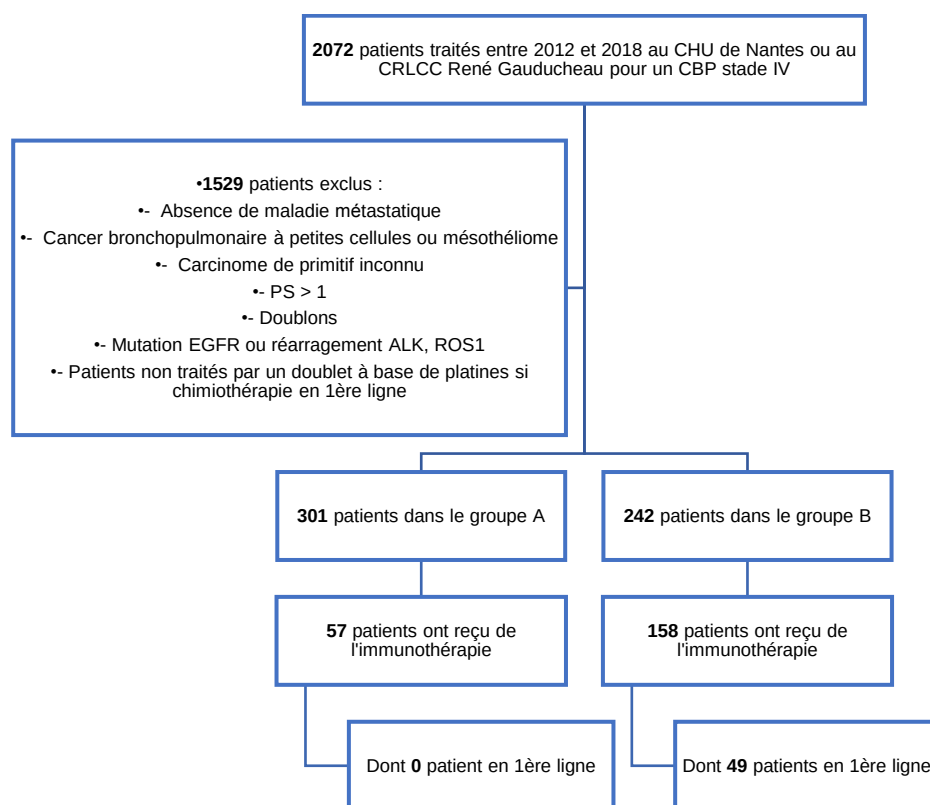
Les analyses supplémentaires ont été réalisées avec le modèle proportionnel de Cox. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS v.9.4 ® (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Sur les 2072 patients traités au CHU de Nantes ou au CRLCC de René Gauducheau entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2018 dans le cadre d'un CBP de stade IV, 301 ont été inclus dans le groupe A, correspondant au groupe traité avant l'AMM du Nivolumab, et 242 patients ont été inclus dans le groupe B, correspondant au groupe traité après l'AMM du Nivolumab. Le diagramme de flux est représenté sur la **figure 1**.

Figure 1 : Diagramme de flux des patients inclus



L'âge médian au diagnostic était de 61 ans (31 ; 88) et 70% des patients étaient des hommes. Concernant l'histologie, 80,1% des tumeurs étaient des carcinomes non épidermoïdes et 14,9% étaient des carcinomes épidermoïdes. L'absence de tabagisme n'était retrouvée que chez 10,6% (n=30) des patients du groupe A et 7,1% (n=17) des patients du groupe B. Le PS était réparti uniformément dans le groupe A et le groupe B : 25,3% (n=76) de PS0 et 74,7% (n=225) de PS1 dans le groupe A versus 28,9% (n=70) de PS0 et 71,1% (n=172) de PS1 dans le groupe B.

Le statut PD-L1 n'a été testé que chez 8,9% (n=27) des patients du groupe A et 54,1% (n=111) des patients du groupe B. Cela ne permettait pas de faire des analyses dessus. D'autres mutations ont été retrouvées, incluant BRAF, KRAS, c-MET, mais ne représentaient au total que 9% (n=49) des patients.

Sur le plan thérapeutique, 100% (n=301) des patients du groupe A ont reçu une chimiothérapie en première ligne alors que 20,3% (n=49) des patients ont reçu de l'immunothérapie en première ligne dans le groupe B. Au cours de leur prise en charge, seul 18,9% (n=57) ont eu de l'immunothérapie dans le groupe A alors que 65,3% (n=158) en ont reçu dans le groupe B.

L'ensemble des caractéristiques des populations étudiées sont présentées dans le **tableau I**.

Tableau I : Caractéristiques des patients des 2 périodes (groupes A et B)

Caractéristiques	Groupe A (n=301)		Groupe B (n=242)		Total (n=543)		p-value*
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%	
Age au diagnostic							0.0996
Médiane	60		62		61		
Intervalle	31-83		33-88		31-88		
Sexe							0.412
Femme	86	28,57	77	31,82	163	30,02	
Homme	215	71,43	165	68,18	380	69,98	
Tabagisme							0.2047
Non	30	10,64	17	7,17	47	9,06	
Sevré	106	37,59	104	43,88	210	40,46	
Actif	146	51,77	116	48,95	262	50,48	
Histologie							0.4619
Épidermoïde	50	16,61	31	12,81	81	14,92	
Non épidermoïde	236	78,41	199	82,23	435	80,11	
Autres	15	4,98	12	4,96	27	4,97	
Performance status							0.3369
0	76	25,25	70	28,93	146	26,89	

1	225	74,75	172	71,07	397	73,11	
Traitement de 1^{ère} ligne							<.0001
Chimiothérapie	301	100	193	79,75	494	90,98	
Immunothérapie	0	0	49	20,25	49	9,02	
Traitement par immunothérapie lors de la prise en charge							<.0001
Oui	57	18,94	148	65,29	215	39,59	
Non	244	81,06	84	34,71	328	60,41	

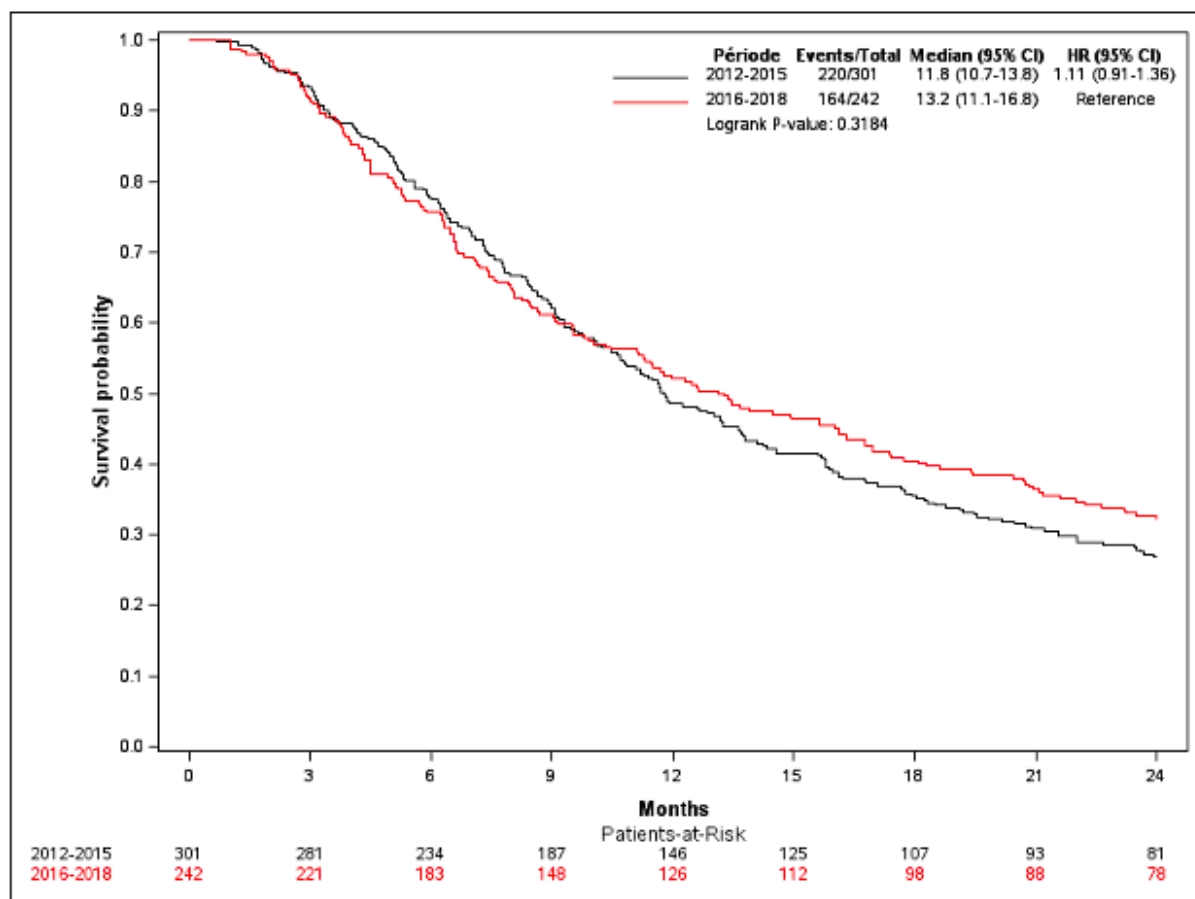
**Test de Student pour les variables quantitatives et test du Chi2/ test exact de Fisher (si effectifs théorique<5) pour les variables qualitatives*

Comparaison avant et après l'AMM du NIVOLUMAB

Après un suivi minimal de 2 ans, 476 décès ont été constatés (287 dans le groupe A versus 189 dans le groupe B). La médiane de survie globale était de 12,5 mois dans la population globale, et respectivement de 11,8 mois et 13,2 mois dans le groupe A et le groupe B.

Concernant la SG, il n'était pas retrouvé de différence significative entre le groupe A et le groupe B, avec une médiane de SG de 11,8 mois versus 13,2 mois respectivement (HR 1,11 ; IC95% 0,91 – 1,36). Les courbes de survie sont représentées sur la **Figure 2**.

Figure 2 : Courbes de survie globale selon la période



* Médiane (intervalle de confiance à 95%) de présenté sur le graphique, différent de ce que j'ai présenté dans le tableau : médiane [25-75^{ème} percentile]
Et HR : référence différente d'où les résultats différents

En analyse univariée, sur la survie à 2 ans, l'histologie, le PS, le tabagisme, l'âge ressortaient avec une p-value <0,20 (**Tableau II**).

A 2 ans, 27,3% des patients de plus de 60 ans étaient encore en vie, contre 31,9% des moins de 60 ans, avec un HR à 1,19 (IC95% 0,97-1,46) en faveur du second groupe.

Les patients non tabagiques avaient un taux de survie de 40,4%, versus 26,2% et 28,6% pour les patients sevrés et les tabagiques actifs respectivement. Le HR pour les patients sevrés était de 1,66 (IC95% 1,13-2,49) et de 1,58 (IC95% 1,06-2,35) pour les fumeurs actifs en comparaison aux non-fumeurs pour chacun des deux groupes.

Concernant l'histologie, 27% des patients ayant un carcinome épidermoïde étaient en vie à 2 ans versus 31,3% des patients ayant un carcinome non épidermoïde, avec un HR à 1,21 (IC95% 0,92-1,58).

50,7% des patients avec un PS0 étaient en vie versus 21,4% des patients avec un PS1 avec un HR à 2,46 (IC95% 1,90-3,18) en faveur des patients PS0.

Tableau II : Analyse univariée

	Effectif	Taux de survie à 2 ans	Médiane de survie (25-75 ^{ème} percentile)	HR † (IC95%)	p- value*
Période					
2012-2015	301	81 (26,9%)	11,8 (6,4-25,5)	1 (ref)	0,32
2015-2018	242	78 (32,2%)	13,2 (6,3-40,3)	0,90 (0,74-1,10)	
Age au diagnostic					
60 ans ou plus	311	85 (27,3%)	11,2 (6,2-26,6)	1,19 (0,97-1,46)	0,09
Moins de 60 ans	232	74 (31,9%)	14,4 (6,6-34,4)	1 (ref)	
Sexe					

Femme	163	53 (32,5%)	11,8 (6,2-32,6)	1 (ref)	
Homme	380	106 (27,9%)	12,5 (6,5-28,3)	1,09 (0,87-1,35)	0,46
Tabagisme					
Non	47	19 (40,4%)	19,1 (11,2-33,9)	1 (ref)	
Sevré	210	55 (26,2%)	11,5 (5,8-25,0)	1,66 (1,13-2,49)	
Actif	262	75 (28,6%)	11,6 (6,1-29,5)	1,58 (1,06-2,35)	0,04
Histologie					
Épidermoïde	81	17 (21%)	11,6 (7,1-22)	1,21 (0,92-1,58)	
Non épidermoïde	435	136 (31,3%)	13 (6,4-31,7)	1 (ref)	
Autres	27	6 (22,2%)	6,63 (3,5-22,7)	1,43 (0,92-2,22)	0,14
Performance status					
0	146	74 (50,7%)	24,9 (11,5-53,8)	1 (ref)	
1	397	85 (21,4%)	9,6 (5,2-20,9)	2,46 (1,9-3,18)	<0,001
Traitement de 1^{ère} ligne					
Chimiothérapie	494	136 (27,5%)	11,8 (6,2-28,3)	1 (ref)	
Immunothérapie	49	23 (46,9%)	21,6 (8,4-40,3)	0,62 (0,41-0,92)	0,02
Traitement par immunothérapie lors de la prise en charge					
Oui	215	112 (52,1%)	26,3 (11,7-53,8)	0,31 (0,25-0,4)	<0,001
Non	328	47 (14,3%)	8,5 (4,8-16,5)	1 (ref)	

*Modèle à risque proportionnel de Cox

Les hypothèses de proportionnalité des risques sont respectées

†Hazard ratio

En analyse multivariée, seuls l'absence de tabagisme et un PS0 étaient associés à une meilleure SG (**Tableau III**). Pour le tabac, il existait une différence significative en faveur de l'absence de tabagisme avec un HR 0,60 (IC95% 0,40 – 0,90). Il n'était en revanche pas montré de différence en fonction du statut actif ou sevré du tabagisme (HR 0,95 ; IC95% 0,77 -1,18). Pour le PS, un PS0 était associé à une meilleure SG avec un HR à 0,41 (IC95% 0,31 – 0,53).

Tableau III : Analyse multivariée

	HR (IC95%)	p-value*
Période		
2012-2015	1 (ref)	
2015-2018	0,98 (0,79-1,22)	0,88
Age au diagnostic		
60 ans ou plus	1,25 (1-1,55)	0,05
Moins de 60 ans	1 (ref)	
Tabagisme		
Non	1 (ref)	
Sevré	1,7 (1,13-2,55)	
	1,73 (1,16-2,6)	0,02

Actif		
Performance status		
0	1 (ref)	
1	2,43 (1,86-3,16)	<0,001
Traitement de 1^{ère} ligne		
Chimiothérapie	1 (ref)	
Immunothérapie	0,65 (0,43-0,99)	0,045

**Modèle à risque proportionnel de Cox*

Analyse d'un sous-groupe

Devant cette absence de différence significative concernant la SG, nous avons décidé d'étudier les patients du groupe A ayant bénéficié de l'immunothérapie au cours de leur prise en charge, pour voir s'ils étaient comparables au groupe B.

Dans ce sous-groupe de 57 patients, en comparaison aux groupes A et B, il existait une proportion un peu plus importante d'hommes (77,2%, n=44), une répartition de l'histologie similaire et plus de patients ayant un PS0 (38,6%, n=22). Sur le plan du tabagisme, il y avait moins de tabagisme actif associée à une absence de tabagisme plus importante (**Tableau IV**). Il est à noter aussi une SSP plus longue que le groupe A et B, d'environ 12 mois versus 7 mois.

Sur ces 57 patients, 24,5% (n=14) ont été diagnostiqués en 2015 avec une proportion importante (66,7%, n=38), dont la date de progression après une première ligne de traitement était en 2015 ou après. Cela permettait un accès à l'immunothérapie dès la 2^{ème} ligne, ce qui pourrait expliquer l'absence de différence significative concernant la SG entre le groupe A et le groupe B.

Tableau IV : Caractéristiques des 2 périodes (groupes A et B) avec le sous-groupe (patients du groupe A ayant eu de l'immunothérapie).

			Avant N=301	Avant avec IO N=57	Après N=242
Age diagnostic	au	N	301	57	242
		Médiane	60,72	62	62
Sexe		N	301	57	242
		Femme	86 (28,57%)	13 (22,8%)	77 (31,82%)

	Homme	215 (71,43%)	44 (77,2%)	165 (68,18%)
Tabagisme	N	282	52	237
	N manquant	19	5	5
	Actif	146 (51,77%)	20 (35,1%)	116 (48,95%)
	Sevré	106 (37,59%)	23 (40,4%)	104 (43,88%)
	Non	30 (10,64%)	9 (15,8%)	17 (7,17%)
Histologie	N	301	57	242
	Autres	15 (4,98%)	1 (1,8%)	12 (4,96%)
	Épidermoïde	50 (16,61%)	17,5% (10)	31 (12,81%)
	Non épidermoïde	236 (78,41%)	46 (80,7%)	199 (82,23%)
ECOG	N	301	57	242
	PS0	76 (25,25%)	22 (38,6%)	70 (28,93%)
	PS1	225 (74,75%)	35 (61,4%)	172 (71,07%)

Après avoir exclu ces patients du groupe A pour donner le groupe A', nous avons comparé les caractéristiques de la population aux groupes A' et B. Aucune différence n'était à noter, hormis l'accès ou non à l'immunothérapie en 1^{ère} ligne ou au cours de la prise en charge (**Tableau V**).

Tableau V : Caractéristiques des patients des groupes A' et B

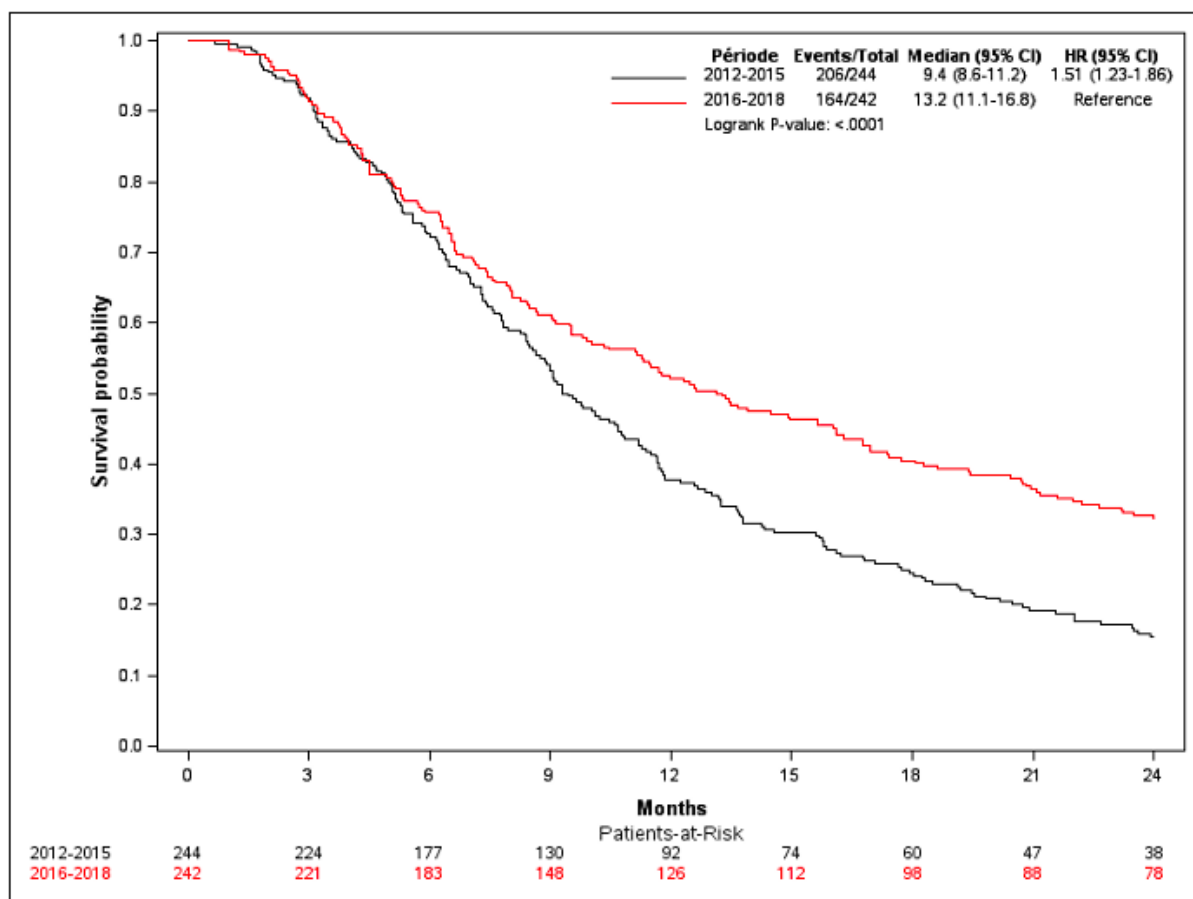
	Avant (exclusion de 57 patients ayant eu de l'IO) (n=244)		Après (n=242)		Total (n=543)		
Caractéristiques	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%	p-value*
Age au diagnostic							0.0932

Médiane	60,42		62		61		
Intervalle	31-83		33-88		31-88		
Sexe							0,6503
Femme	73	29,92	77	31,82	163	30,02	
Homme	171	70,08	165	68,18	380	69,98	
Tabagisme							0.2135
Non	21	9,13	17	7,17	47	9,06	
Sevré	83	36,09	104	43,88	210	40,46	
Actif	126	54,78	116	48,95	262	50,48	
Histologie							0.4736
Épidermoïde	40	16,39	31	12,81	81	14,92	
Non épidermoïde	190	77,87	199	82,23	435	80,11	
Autres	14	5,74	12	4,96	27	4,97	
Performance							
status							0,0858
0	54	22,13	70	28,93	146	26,89	
1	190	77,87	172	71,07	397	73,11	
Traitement de 1^{ère}							
ligne							<.0001
Chimiothérapie	244	100	193	79,75	494	90,98	
Immunothérapie	0	0	49	20,25	49	9,02	
Traitement par							
immunothérapie							
lors de la prise en							
charge							<.0001
Oui	0	0	148	65,29	215	39,59	
Non	244	100	84	34,71	328	60,41	

Nous avons ensuite pu comparer les courbes de survie des groupes A' et B et noter une différence significative en faveur de la seconde période avec des médianes de SG de 9,4 mois pour le groupe A' et de 13,3 mois pour le groupe B, avec un HR à 1,51 (IC95% 1,23 – 1,86, **Figure 3**).

Les courbes se superposent les premiers mois avec une séparation des courbes un peu avant le 6^{ème} mois.

Figure 3 : Comparaison de la survie globale entre les patients du groupe A' et les patients du groupe B.



* Médiane (intervalle de confiance à 95%) de présenté sur le graphique, différent de ce que j'ai présenté dans le tableau : médiane [25-75^{ème} percentile]
Et HR : référence différente d'où les résultats différents

DISCUSSION

Comparaison population aux autres études / vie-réelle

Pour rechercher un bénéfice global en survie de l'immunothérapie chez les patients avec un CBNPC, nous avons comparé la SG chez des patients traités avant (groupe A) et après (groupe B) l'AMM de la première immunothérapie dans ce cancer, le Nivolumab. Dans le groupe A, nous avons analysé des patients traités

entre 2012 et 2015 par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Ce traitement correspond à ce que pouvaient avoir les patients du groupe B dans le cas où ils ne recevaient pas d'immunothérapie.

Les patients du groupe B en première ligne ont moins reçu de traitement de type chimiothérapie que ceux du groupe A (100% vs 79,7%). Les prescriptions d'immunothérapie étaient à l'inverse augmentées, en première ligne (0% vs 20,3%) ou de manière globale (18,9% vs 65,3%). La principale différence entre le groupe A et le groupe B étant le pourcentage de patients traités par immunothérapie, l'augmentation de la survie globale peut être interprétée comme liée à l'introduction de l'immunothérapie.

Bien que certains patients du groupe A aient reçu de l'immunothérapie et que certains patients du groupe B n'en aient pas reçu, nous avons décidé de tous les inclure dans les premières analyses afin d'éviter un biais de sélection.

Dans cette étude composée de 543 patients de vie réelle ayant un CBNPC stade IV, nous n'avons pas trouvé de différence significative en termes de SG entre le groupe A et le groupe B. Nous retrouvons cependant une différence significative entre le groupe A', correspondant au groupe A après exclusion des patients ayant reçu de l'immunothérapie, et le groupe B.

Les principales caractéristiques cliniques (âge, sexe, statut tabagique, histologie, PS) de la population de notre étude semblent similaires à la plupart des autres études comparant la chimiothérapie à l'immunothérapie (3)(5)(12). Afin de se conformer aux études précédentes qui n'incluaient pas de patients ayant un PS2 ou plus, nous avons exclu les patients ayant un PS > 1. Cette question de traiter les patients PS2 ou plus reste débattue, avec un manque de données. Il reste certain cependant que les patients ayant un PS2 forment un groupe hétérogène et qu'il est nécessaire d'évaluer l'indication du traitement au cas par cas en attendant de trouver une autre échelle permettant de les distinguer (13).

Avec l'étude CHECKMATE 153, qui incluait 128 patients PS2 traités par Nivolumab, la SG de ce groupe de patient était de 3,9 mois. Les toxicités secondaires au traitement étaient comparables à celles de la population globale de l'étude (14). Dans l'étude CHECKMATE 171, 98 patients après au moins 1 ligne de chimiothérapie à base de platine et un PS2 étaient traités par Nivolumab. La tolérance était semblable au reste de la population avec une SG médiane de 5,4 mois (15).

Dans notre étude, les médianes de SG lors des premiers résultats, de 11,8 mois dans le groupe A et 13,2 mois dans le groupe B, étaient similaires à celles des essais pivots. Dans l'étude CHECKMATE 017, la première permettant l'accès au Nivolumab en deuxième ligne chez des patients avec un CBNPC de type épidermoïde, la SG médiane était de 9,2 mois pour le groupe Nivolumab versus 6 mois pour le groupe Docetaxel (3). Dans l'étude CHECKMATE 057, cette fois-ci pour les CBNPC de type non épidermoïde, la SG était de 12,2 mois pour le groupe Nivolumab versus 9,4 mois pour le groupe Docetaxel (12).

L'analyse en vie réelle permet d'obtenir des informations sur la performance des traitements étudiés complémentaires à celles des essais cliniques. Les patients inclus dans les essais sont en général plus jeunes, en meilleur état général, avec moins de comorbidités et avec une maladie plus stable devant des critères d'inclusion restrictifs. Cela implique une validité externe moins importante avec une applicabilité non généralisée pour plusieurs sous-groupes de patients. Dans notre étude, l'impact de l'immunothérapie sur la SG globale n'est pas aussi intéressante qu'escomptée avec une absence de différence significative en vie réelle dans les groupes initiaux. Nous retrouvons ces mêmes résultats dans l'étude en vie réelle de Waterhouse et al. de 423 patients comparant l'association immuno-chimiothérapie et immunothérapie entre 2016 et 2020 dans le CBNPC (16). Des résultats identiques sont aussi relevés dans des études comparant le bénéfice de l'immunothérapie en vie réelle pour différents types de cancer, les CBNPC (17), ou les autres (18). La SG était là aussi plus courte que dans les essais mais ils incluaient des patients PS 2 ou plus, à la différence de notre étude. Il existe cependant des études qui retrouvent un bénéfice de l'immunothérapie, peu importe la ligne de traitement, comme celle de Ruiz-Patino et al (19).

Dans les études pivots, les patients ayant une expression tumorale PD-L1 > 50% présentaient un plus grand bénéfice avec le traitement par immunothérapie, que ce soit pour les carcinomes épidermoïdes ou non épidermoïdes. Dans notre étude, les données concernant le PD-L1 étaient trop limitées pour faire des analyses et en tirer des conclusions.

Enfin, dans notre groupe A, 53 patients ont bénéficié de l'immunothérapie, à partir de la deuxième ligne. Ce groupe présentait une SSP plus élevée, d'environ 12 mois, pour la première ligne de chimiothérapie. Nous avons donc une sélection de patients ayant survécu au-delà d'une première ligne, avec une maladie potentiellement moins

agressive devant une SSP élevée. Cela a pu participer à l'absence de différence significative lors de la comparaison des groupes A et B au niveau de la SG. Nous avons donc décidé de rajouter une analyse du groupe A sans ce groupe de patients ayant bénéficié de l'immunothérapie, amenant au groupe A'.

Les principales limites de cette étude sont sa nature rétrospective et observationnelle, mais aussi le biais de sélection. La collecte des informations sur les patients, les traitements reçus ou les dates de progression par exemple s'est faite a posteriori et peut engendrer une perte de données. Cependant, il s'agit d'une étude multicentrique avec une grande cohorte, ce qui la rend plus représentative des patients de la région nantaise, mais pas forcément des patients à l'échelle nationale. Concernant le biais de sélection, il s'explique par l'absence d'intervalle de temps entre le groupe A, comprenant des patients traités de 2012 à 2015, et le groupe B, comprenant pour sa part des patients traités après, entre 2015 et 2018, avec une similitude entre les deux, avec des patients du groupe A recevant de l'immunothérapie notamment.

Il existe aussi un autre biais, fréquent dans les études d'oncologie : l'évolution des recommandations. En effet, l'immunothérapie seule, avec le Nivolumab et le Pembrolizumab principalement, était recommandée dans la cadre du traitement des CBNPC avant 2020. A partir de 2020, avec les études précédemment citées (7)(8)(9)(10), l'association chimiothérapie-immunothérapie devient le nouveau standard en première ligne. Il en découle que notre étude devient moins pertinente et il faudrait comparer par la suite l'évolution à nouveau de la SG avec ces nouveaux standards.

Pour pouvoir démontrer l'impact des nouvelles thérapeutiques en vie réelle et apporter des informations complémentaires aux essais cliniques randomisés, il est important de mettre en place des programmes épidémiologiques à grande échelle. Dans cette optique, le programme ESME (Epidemio-Stratégie-Medico-Economique) français, mené par Unicancer, le réseau hospitalier français des CRLCC, cherche à mettre en place une base de données complète sur les événements de vie réelle des patients atteint d'une pathologie tumorale en France. Dans le cancer du sein, il a permis des analyses à partir de données en vie réelle à grande échelle (20). Dans le CBP, cette plateforme lancée en 2015 à travers 36 centres recruteurs, dont des CRLCC, des CHU ou des CH, permettrait d'obtenir des données épidémiologiques

de grande envergure, à l'échelle d'environ 26 000 patients. Cela permettrait donc d'appuyer les recommandations publiques sur des données robustes et partagées.

CONCLUSION

En conclusion, cette étude en vie réelle sur 543 patients traités par chimiothérapie et/ou immunothérapie pour un CBNPC stade IV n'a pas démontré de différence significative en termes de SG entre les deux groupes initiaux de patients. Il est retrouvé cependant une différence significative en faveur du groupe B après exclusion des patients ayant bénéficié de l'immunothérapie dans le groupe A. Les médianes de SG étaient similaires à celles des différents essais ayant permis l'introduction de ces nouvelles thérapeutiques. L'absence de tabagisme et le PS0 sont des facteurs pronostiques indépendants, associés à une meilleure survie. Il reste important mettre en place plus d'essais en vie réelle pour mieux comprendre l'impact des nouvelles thérapies, comme l'immunothérapie, sur la SG des patients.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394- 424.
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* avr 2012;12(4):252- 64.

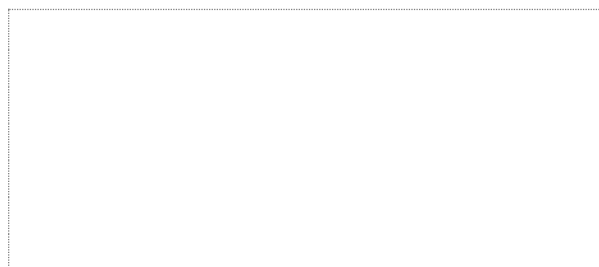
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123- 35.
4. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel 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.
5. 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.
6. 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.
7. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2019;20(7):924- 37.
8. 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.
9. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040- 51.
10. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*. avr 2020;S1556086420302926.
11. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell*. déc 2015;28(6):690- 714.
12. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627- 39.
13. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali B, de Marinis F. Immunotherapy in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence. *J Clin Oncol*. 1 août 2019;37(22):1863- 7.
14. Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, Einhorn L, Horn L, Waterhouse DM, et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non–Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *J*

Thorac Oncol. sept 2019;14(9):1628- 39.

15. Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. Eur J Cancer. mars 2020;127:160- 72.
16. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. juin 2021;156:41- 9.
17. Khozin S, Carson KR, Zhi J, Tucker M, Lee SE, Light DE, et al. Real- World Outcomes of Patients with Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer Treated with Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors in the Year Following U.S. Regulatory Approval. The Oncologist. mai 2019;24(5):648- 56.
18. La J, Cheng D, Brophy MT, Do NV, Lee JSH, Tuck D, et al. Real-World Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors in the Veterans Affairs System. JCO Clin Cancer Inform. oct 2020;(4):918- 28.
19. Ruiz- Patiño A, Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Raez LE, Zatarain- Barrón ZL, et al. Immunotherapy at any line of treatment improves survival in patients with advanced metastatic non- small cell lung cancer (NSCLC) compared with chemotherapy (Quijote- CLICaP). Thorac Cancer. févr 2020;11(2):353- 61.
20. Pérol D, Robain M, Arveux P, Mathoulin-Pélissier S, Chamorey E, Asselain B, et al. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). BMJ Open. févr 2019;9(2):e023568.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)



- **Contexte** : L'immunothérapie est devenue un traitement de référence dans la prise en charge du carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) métastatique. Avec les différents essais de phase III, il existe une amélioration de la survie globale (SG) en comparaison à la chimiothérapie. Cependant, il existe encore peu d'études en vie réelle étudiant l'impact de l'immunothérapie chez les patients avec un CBNPC métastatique sans addiction oncogénique.
- **Méthode** : Cette étude rétrospective multicentrique a inclus tous les patients ayant un CBNPC métastatique traité entre 2012 et 2018, soit par chimiothérapie avec un doublet à base de sels de platine, soit par immunothérapie. L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact en vie réelle de la prescription de l'immunothérapie sur la survie globale des patients ayant un CBNPC stade IV avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la première immunothérapie en 2015.
- **Résultats** : De janvier 2012 à décembre 2018, 543 patients ont été inclus, 301 dans le groupe A, avant l'AMM du Nivolumab et 242 dans le groupe B, après l'AMM. L'âge médian au diagnostic était de 61 ans et 70% des patients étaient des hommes. La survie médiane était de 12,5 mois dans la population globale et 11,8 mois et 13,2 mois dans le groupe A et le groupe B respectivement (Hazard ratio (HR) 1,11 ; Intervalle de confiance à (IC) 95% 0,91 – 1,36). Après ajustement sur les principaux facteurs pronostiques, les patients non tabagiques et les patients avec un performance status 0 (PS0) avaient une SG significativement meilleure. Après avoir exclu les patients du groupe A ayant bénéficié de l'immunothérapie au cours de leur prise en charge, pour donner le groupe A', il existait une différence significative en termes de SG en faveur du groupe B : 9,4 mois pour le groupe A' et 13,3 mois pour le groupe B (HR 1,51 ; IC91% 1,23 – 1,86).
- **Conclusion** : Dans cette cohorte de vie réelle, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes initiaux. Après exclusion des patients ayant bénéficié de l'immunothérapie dans le groupe A, il existait une différence significative en faveur du groupe B, soit celui après l'AMM de l'immunothérapie. Plus d'études en vie réelle sont nécessaires pour mettre en évidence l'impact des nouvelles thérapies comme l'immunothérapie dans nos prises en charge.

MOTS-CLES

CANCER BRONCHOPULMONAIRE – IMMUNOTHERAPIE – SURVIE – VIE REELLE