

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-63

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES D'ONCOLOGIE MÉDICALE

par

Mathilde BUREAU née le 24 avril 1992 à Nantes (44)

Présentée et soutenue publiquement le 31 mai 2021

Étude rétrospective multicentrique évaluant l'impact pronostique du volume tumoral initial chez les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules traités par pembrolizumab en première ligne métastatique.

Président : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Directeur de thèse : Madame le Docteur Elvire PONS-TOSTIVINT

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : IMPACT PRONOSTIQUE DU VOLUME TUMORAL INITIAL DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE MÉTASTATIQUE TRAITÉ PAR IMMUNOTHÉRAPIE : PRÉAMBULE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	3
LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE : GÉNÉRALITÉS.....	3
Épidémiologie.....	3
Anatomopathologie et implications thérapeutiques.....	4
IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE	6
La voie PD-1 / PD-L1	6
Principales études des ICI en première ligne métastatique.....	7
Traitement des CBPNPC métastatiques : recommandations françaises	10
VOLUME TUMORAL INITIAL.....	11
VTI : Critères d'évaluation en radiologie.....	12
VTI : Facteur pronostique dans divers cancers.....	14
VTI : Facteur pronostique dans le CBPNPC.....	16
OBJECTIF DU TRAVAIL DE THÈSE ET JUSTIFICATION MÉTHODOLOGIQUE.....	20
BIBLIOGRAPHIES.....	23

PARTIE II : PROGNOSTIC IMPACT OF BASELINE TUMOR SIZE ON SURVIVAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER, PD-L1 ≥50%, TREATED WITH PEMBROLIZUMAB ALONE.....	28
ABSTRACT.....	28
INTRODUCTION	30
METHODS.....	31
RESULTS	33
DISCUSSION	35
CONCLUSION.....	38
FIGURES AND TABLES	39
REFERENCES	45

ANNEXES	48
LISTE DES ABRÉVIATIONS DE LA PARTIE I.....	48
LISTE DES ABRÉVIATIONS DE LA PARTIE II.....	49

PARTIE I :

Impact pronostique du volume tumoral initial du cancer broncho-pulmonaire métastatique traité par immunothérapie : préambule et revue de la littérature.

LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE : GÉNÉRALITÉS

Épidémiologie

Selon le rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC), le cancer broncho-pulmonaire (CBP) avec 2,1 millions de nouveaux cas et 1,8 millions de décès comptabilisés dans le monde en 2018, est le cancer le plus fréquent et le plus mortel tous sexes confondus (1). En France, le cancer du poumon représente 46 363 nouveaux cas en 2018, dont 31 231 chez l'homme (2^{ème} rang après le cancer de prostate) et 15 132 chez la femme (3^{ème} rang après le cancer du sein et le cancer colo rectal). Le nombre de décès liés au CBP s'élève à 33 117 cette même année. Le taux d'incidence entre 2010 et 2018 décroît de 0,3 % par an chez l'homme, contrairement à une augmentation 5 % par an chez la femme sur la même période. Cette dichotomie homme-femme est retrouvée dans l'évolution des taux de mortalité avec une diminution de 1,6 % par an chez l'homme et une augmentation de 3,7 % par an chez la femme entre 2010 et 2018 (2). Cette dissociation est le reflet de la consommation tabagique, qui s'est stabilisée puis a diminué chez l'homme alors qu'elle ne fait qu'augmenter chez la femme (3).

Malgré les innovations thérapeutiques, le CBP est de mauvais pronostic. Selon le rapport de l'Institut de veille sanitaire (InVS) de 2016, la survie à 5 ans tous stades confondus est de 17 % pour les patients pris en charge entre 2005 et 2010 (4). Le traitement est guidé par le stade au diagnostic établi selon 8^{ème} version de la classification TNM (*Tumor node metastasis*) de l'IASLC (5). La chirurgie est réservée aux stades localisés (stade I, II et certains stades III sélectionnés), la radio-chimiothérapie concomitante doit être proposée pour les patients ayant un cancer localement avancé non résécable (stade IIIA, IIIB) et le traitement systémique est réservé aux patients ayant un cancer localement avancé inéligible à une radio-chimiothérapie (stade IIIC) ou un cancer métastatique (stade IV). De par leur caractère longtemps asymptomatique, plus d'un carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) sur deux est diagnostiqué à un stade d'emblée métastatique dont le taux de survie à 5 ans est de 5,2 % (6). Ces patients atteints d'un CBPNPC métastatique bénéficient d'un traitement systémique de première ligne dont les modalités dépendent des caractéristiques liées à la tumeur (histologie et biologie moléculaire) et liées au patient (âge, état général, souhait du patient).

Anatomopathologie et implications thérapeutiques

Les CBPNPC représentent 80 % des cas diagnostiqués de carcinome broncho-pulmonaire. Les carcinomes broncho-pulmonaire à petites cellules, 15 % des CBP, ne font pas l'objet de ce travail.

Selon leurs caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques, se distinguent plusieurs sous-types au sein des CBPNPC dont les adénocarcinomes (35 à 50 %), les carcinomes épidermoïdes (20 à 30 %) et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (10 à 20 %) (7). Au stade métastatique des CBPNPC, le choix du traitement optimal de première ligne repose à ce jour sur le sous-type histologique, le niveau d'expression de PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*), et l'existence ou non d'addiction oncogénique pour les carcinomes non-épidermoïdes. La connaissance de ces différents paramètres permet au clinicien de proposer au patient le traitement le plus adapté parmi la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées (**Figure 1**).

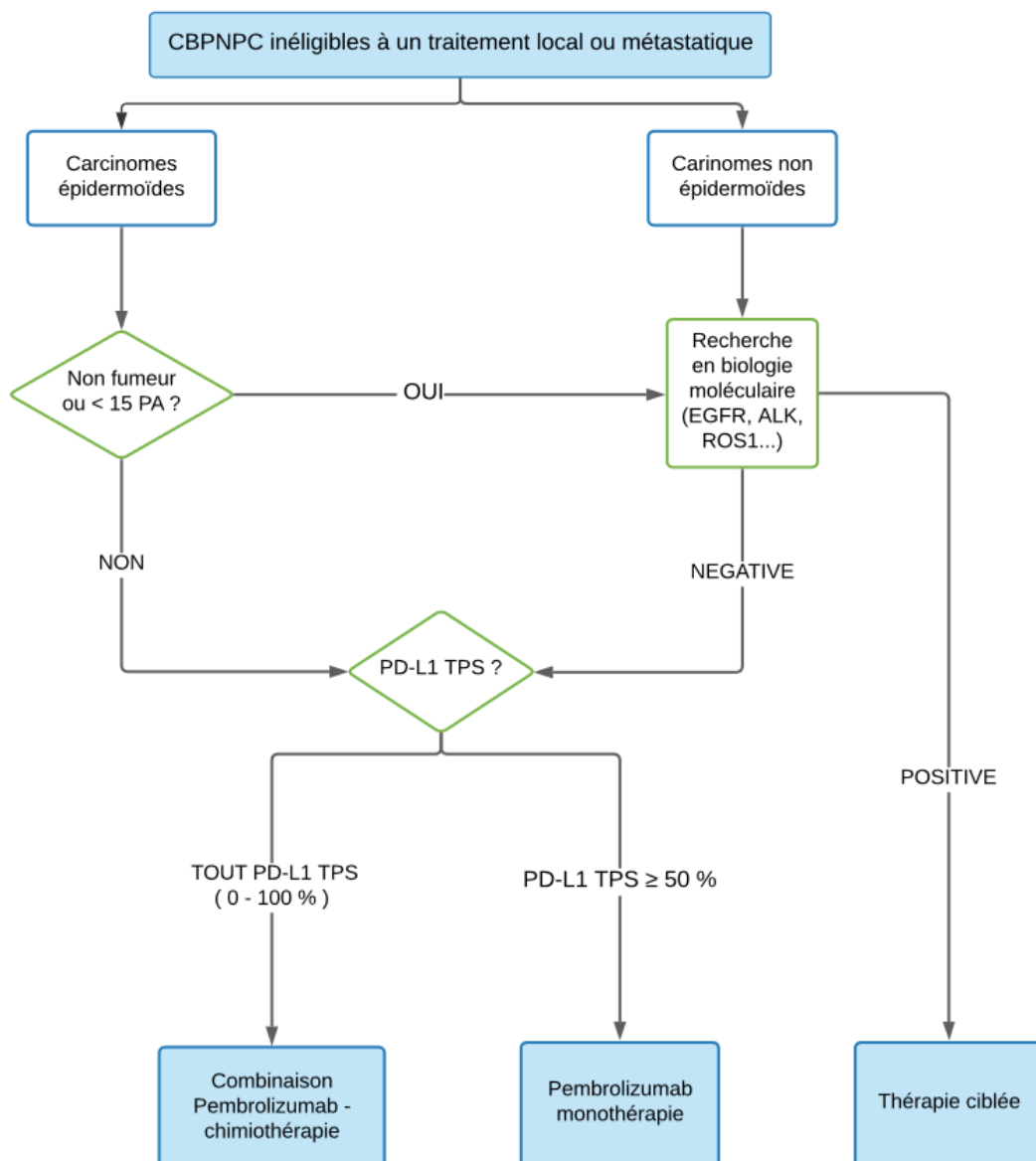
Le PD-L1 est une protéine transmembranaire exprimée par les cellules nucléées. Sa liaison au récepteur de mort cellulaire programmé PD-1, exprimé par les lymphocytes T activés, entraîne leur inactivation. La surexpression de PD-L1 par les cellules tumorales favorise l'échappement à l'immunité anti-tumorale (8). L'analyse de PD-L1 par immunohistochimie permet de déterminer le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 (TPS pour *Tumor proportion score* ou TC pour *Tumor cell*). En 2018, le groupe français PATTERN a émis des recommandations afin de standardiser les techniques et l'interprétation du test immunohistochimique (9). Certaines indications d'immunothérapie sont restreintes à un niveau d'expression tumorale de PD-L1, il est donc recommandé de l'évaluer pour tous les CBPNPC métastatiques. Le pourcentage de cellules immunitaires infiltrantes (IC pour *Immune cells*) est parfois utilisé dans certaines études notamment avec l'atézolizumab (anti-PD-L1).

La bi-chimiothérapie à base de sels de platine représentait le traitement de référence des CBP métastatiques avant l'avènement de l'immunothérapie (10). Les protocoles variant selon le sous-type histologique, avec par exemple l'utilisation restreinte du pemetrexed aux carcinomes pulmonaires de type non-épidermoïde. A ce jour, la chimiothérapie reste largement utilisée, en l'absence d'addiction oncogénique, en association avec l'immunothérapie ou seule chez les patients présentant une contre-indication à l'immunothérapie.

L'autre grande classe thérapeutique est représentée par les thérapies ciblées, prescrites lors de l'existence de certaines addictions oncogéniques. Ces dernières doivent être recherchées par biologie moléculaire devant un diagnostic de carcinomes non-épidermoïdes, et pour les carcinomes épidermoïdes du non ou « petit » fumeur (< 15 paquets-années) (11). Ces analyses ont pour objectif

de rechercher une anomalie génomique incluant par exemple des mutations de gènes somatiques (EGFR pour *Epidermal Growth Factor Receptor*, MET pour *Mesenchymal and Epithelial Transition Factor*) et des réarrangements chromosomiques (ALK pour *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ROS1 pour *c-Ros Oncogene 1*), cibles d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces traitements offrent des taux de réponse élevés, et ont considérablement modifié le pronostic de ces patients. A titre d'exemple, pour les patients avec une mutation activatrice de l'EGFR traités par osimertinib, inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur à l'EGFR de 3^{ème} génération, la médiane de survie globale est de 38,6 mois, contre 11.2 mois avec la chimiothérapie standard (12)(13). Ce type de cancers concernant 10 à 20 % de la population caucasienne ne font pas l'objet de cette étude.

Figure 1: Algorithme de traitement selon les caractéristiques anatomopathologiques des CBPNPC

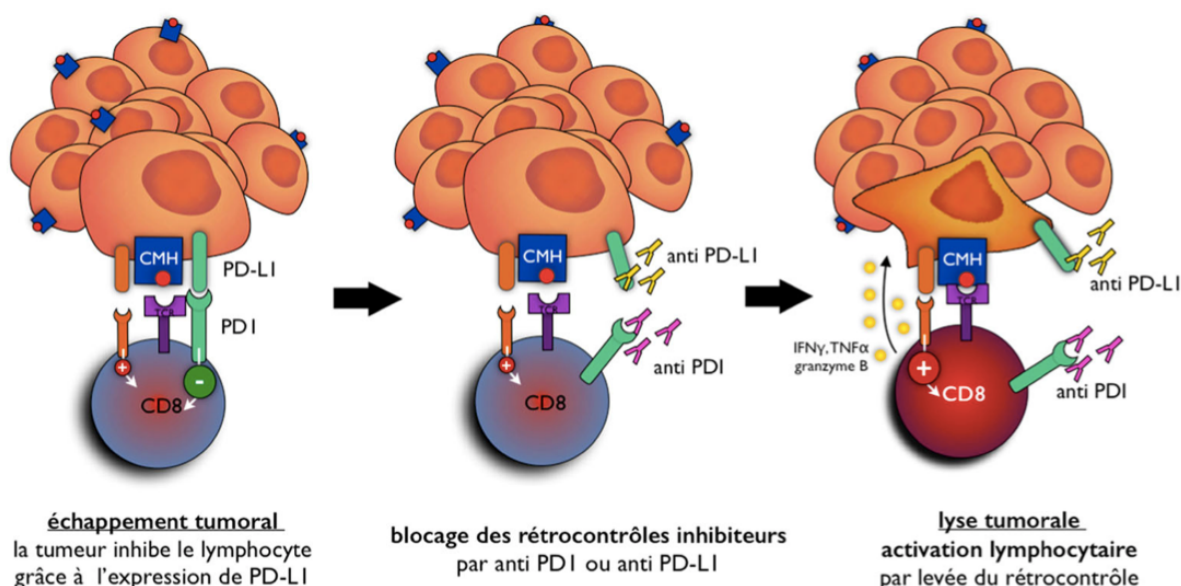


IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

La voie PD-1 / PD-L1

L'immunothérapie représente un changement de paradigme majeur où le traitement ne cible plus directement les cellules cancéreuses, mais a pour finalité de restaurer l'immunité antitumorale. La chimiothérapie entraîne une destruction non sélective des cellules tumorales via son action cytotoxique directe, en bloquant la réplication de l'ADN et en induisant une mort cellulaire par apoptose. Elle touche majoritairement les cellules en prolifération par blocage du cycle cellulaire. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (aussi appelés inhibiteurs de checkpoint immunitaire, ICI) permettent de lever l'inhibition du système immunitaire par la cellule tumorale ou son micro-environnement. Parmi eux, les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 agissent en empêchant la liaison du ligand PD-L1 exprimé par les cellules tumorales avec le récepteur inhibiteur des lymphocytes T (**Figure 2**). Par ce mécanisme d'action, les ICI vont relâcher le freinage du système immunitaire. Le pembrolizumab (anti-PD-1), le nivolumab (anti-PD-1) et l'atézolizumab (anti-PD-L1) sont les principaux utilisés dans le CBPNPC.

Figure 2 : Mécanisme d'action des anti-PD-1 et anti-PD-L1 à partir de Champiat et Marabelle (14)



Principales études des ICI en première ligne métastatique

Disponibles depuis 2015 avec le nivolumab en deuxième ligne thérapeutique, les ICI ont révolutionné la prise en charge des CBPNPC. Compte tenu des résultats encourageants de l'emploi des ICI après échec d'une chimiothérapie à base sels de platine, de nombreux essais ont été réalisés en première ligne thérapeutique tant en monothérapie qu'en association avec de la chimiothérapie. Le **Tableau 1** fait état des études réalisées et de leurs principaux résultats.

Études évaluant les ICI en monothérapie

La KEYNOTE-024 représente la première étude validant la place du pembrolizumab comme traitement de choix pour les patients atteints d'un CBPNPC métastatique ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 %, PS (*Performance Status*) 0 ou 1, en l'absence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK (15). Cette étude de phase III, internationale, randomisée, a inclus 305 patients de septembre 2014 à octobre 2015 atteints d'un CBPNPC de stade IV avec un PD-L1 TPS ≥ 50 %. Les patients recevaient soit du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines pendant 35 cycles, soit une bi-chimiothérapie à base de sels de platine pendant 4 à 6 cycles. Le cross over pour recevoir du pembrolizumab après progression sous chimiothérapie était autorisé et le traitement alloué pouvait être poursuivi au-delà de la progression s'il existait un bénéfice clinique. Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitements avec environ 60 % d'hommes et 80 % de carcinomes non-épidermoïdes. L'âge médian était de 64,5 ans dans le bras pembrolizumab et 66 ans dans le bras chimiothérapie. Dix-huit patients (11,7 %) et 10 patients (6,6 %) traités par pembrolizumab et chimiothérapie respectivement étaient porteurs de métastases cérébrales traitées (l'absence de traitement était un critère d'exclusion). Cette étude a montré des résultats positifs tant sur son objectif principal, la survie sans progression (SSP) que sur ses objectifs secondaires, survie globale (SG) et taux de réponse objective (TRO). La médiane de survie sans progression était de 10.3 mois dans le bras pembrolizumab contre 6.0 mois dans le bras chimiothérapie (Hazard ratio (HR) 0.50, Intervalle de confiance à (IC) 95 % : 0.37 – 0.68, $p < 0.001$) et la survie globale de 26.3 mois contre 13.4 mois (HR 0.62, IC 95 % : 0.48 – 0.81). Le TRO était de 45 % chez les patients traités par pembrolizumab *versus* (vs) 28 % chez les patients traités par chimiothérapie (15)(16). Avec une faible toxicité par rapport à la chimiothérapie (31 % vs 53 % d'effets secondaires de grade 3-5), le pembrolizumab se positionne comme le traitement de référence en première ligne thérapeutique chez les patients PD-L1 TPS ≥ 50 %.

Le bénéfice des ICI chez ces mêmes patients a été confirmé avec l'atézolizumab (anti-PD-L1) dans l'étude IMpower110 (17). Cette étude de phase III multicentrique testait l'atézolizumab en première ligne métastatique pour des patients atteints de CBPNPC avec un PD-L1 ≥ 1 % sur la

tumeur (TPS) ou sur les cellules immunes infiltrant la tumeur (IC). Le bras expérimental (277 patients) recevait de l'atézolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines et le bras contrôle (277 patients) recevait à une chimiothérapie adaptée à l'histologie, cisplatine/carboplatine associé au pemetrexed puis une maintenance par pemetrexed seul pour les non-épidermoïdes ou associé au gemcitabine pour les épidermoïdes. Plus d'un tiers des patients avaient avec une expression élevée de PD-L1 (TPS ≥ 50 % ou IC ≥ 10 %), au sein desquels 107 ont reçu de l'atézolizumab et 98 de la chimiothérapie. Les patients étaient exclus s'ils étaient porteurs de métastases cérébrales symptomatiques, ou non traitées. La SG était le critère de jugement principal, hiérarchisé en fonction du taux de PD-L1. Concernant les patients avec une expression élevée de PD-L1 (TPS ≥ 50 % ou IC ≥ 10 %), l'essai est positif avec une SG médiane de 20.2 mois dans le bras atézolizumab contre 13.1 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0.59, IC 95 % : 0.40 – 0.89, $p = 0.01$). Dans ce même groupe, la médiane de SSP était de 8.1 mois pour le groupe expérimental comparativement à 5 mois pour le groupe contrôle (HR 0.63, IC 95 % : 0.45 – 0.88). En revanche, chez ceux ayant un PD-L1 TPS ou IC ≥ 1 %, la médiane de SG n'était pas différente entre le bras atézolizumab et le bras chimiothérapie : 17.1 mois vs 14.1 mois (HR 0.83, IC 95 % : 0.65 – 1.07) et la SSP n'a pas été analysée (17). Cette autre étude, bien que négative sur la SG chez les tous les patients PD-L1 TPS ou IC ≥ 1 %, confirme en revanche la place des ICI en monothérapie dans le sous-groupe de patients ayant une expression élevée de PD-L1 (TPS ≥ 50 % ou IC ≥ 10 %).

La KEYNOTE-042 est la deuxième étude de phase III, multicentrique, testant le pembrolizumab administré en monothérapie en première ligne thérapeutique comparativement à de la bi-chimiothérapie à base de sels de platine (18). Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients étaient assez similaires à ceux de la KEYNOTE-024, hormis le PD-L1 TPS dont le seuil était fixé à 1 %. Au total, 637 patients ont été inclus dans chaque bras de traitement (pembrolizumab ou chimiothérapie). Dans le groupe de patients avec un PD-L1 TPS ≥ 50 %, 299 patients ont reçu du pembrolizumab et 300 ont reçu de la chimiothérapie. Le cross over n'était pas autorisé, contrairement à l'étude KEYNOTE-024. L'objectif principal était l'évaluation de la SG selon trois niveau d'expression de PD-L1 : ≥ 50 %, ≥ 20 % et ≥ 1 %. Avec un suivi médian de 12,8 mois, il ressortait d'après les auteurs une SG médiane significativement supérieure avec le pembrolizumab vs la chimiothérapie pour les trois sous-groupes définis selon le niveau d'expression de PD-L1. En effet, pour les patients ayant un PD-L1 TPS ≥ 1 % la médiane de SG était de 16.7 mois dans le bras pembrolizumab contre 12.1 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0.81, IC 95 % 0.71 – 0.93, $p = 0.0018$). Pour ceux ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 % la SG était de 20.0 mois dans le bras pembrolizumab contre 12.2 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0.69, IC 95 % 0.56 – 0.85, $p = 0.0003$). Cependant cette conclusion sur la population PD-L1 TPS ≥ 1 % doit être nuancée. Une analyse pré-déterminée n'avait retrouvé aucune différence significative en SG entre les groupes pembrolizumab et chimiothérapie pour les patients avec un taux de PD-L1 entre 1 et 49 % (SG à

13.4 mois bras pembrolizumab vs 12.1 mois bras chimiothérapie HR 0.92, IC 95 % : 0.77 – 1.11). D'autre part, les patients ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 % représentaient presque la moitié de la population de cette étude, bien supérieure au 20 – 30 % retrouvé en population générale. Enfin, devant l'absence de différence significative en SSP chez les patients exprimant un PD-L1 TPS ≥ 50 %, l'hypothèse n'a pas été testée pour les autres groupes.

Conjointement à l'amélioration de la médiane de SG, certains patients définis comme des « longs répondeurs » présentent des réponses durables à l'immunothérapie. Le taux de survie à 5 ans retrouvé dans l'actualisation de la KEYNOTE-001, étude de phase I évaluant le pembrolizumab chez des patients atteints d'un CBPNPC en première ligne thérapeutique et ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 % est de 29,6 % (19). Malgré ces taux de survie sans précédent chez les patients exprimant fortement PD-L1, tous ne bénéficient pas de l'immunothérapie. En effet, les TRO retrouvés dans la KEYNOTE-024 et l'IMpower110 était de 45 % et 38 %, soulignant que moins d'un patient sur deux présente une réponse au traitement. Enfin, le bénéfice de la monothérapie par immunothérapie en première ligne thérapeutique semble restreint aux patients ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 % comme le souligne la négativité de l'essai IMpower110 et les résultats en sous-groupes de l'étude KEYNOTE-042. Ainsi, l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie a été étudiée chez tous les patients quel que soit le niveau d'expression de PD-L1.

Études d'association immunothérapie – chimiothérapie

Afin de sensibiliser la réponse à l'immunothérapie, de nombreux essais thérapeutiques reposant sur l'association des ICI avec de la chimiothérapie ont été conduits. L'intérêt de cette combinaison repose sur la capacité de certains agents cytotoxiques à engendrer ou faciliter une réponse immune par des mécanismes de morts cellulaires immunogènes, comme la libération de néo antigènes tumoraux et le recrutement de lymphocytes cytotoxiques T CD8 + (20).

L'étude KEYNOTE-189 a étudié chez les patients atteints d'un CBPNPC non-épidermoïdes l'association d'un doublet pemetrexed/cisplatine ou carboplatine avec du pembrolizumab pendant 4 cycles suivis d'une maintenance par pembrolizumab (pendant 2 ans) et pemetrexed. Cette étude a montré un allongement de la SG médiane, quel que soit le statut PD-L1, dans le bras combinant chimiothérapie et pembrolizumab, par rapport au bras chimiothérapie seule (SG de 22.0 mois vs 10.7 mois, HR 0.56, IC 95 % : 0.45 – 0.70) (21).

Concernant les CBPNPC épidermoïdes, l'étude KEYNOTE-407 a comparé l'association du carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel avec du pembrolizumab ou placebo pendant 4 cycles suivis d'une maintenance par pembrolizumab ou placebo pour un maximum de 35 cures, de nouveau indépendamment de l'expression de PD-L1. La SG était significativement plus longue dans le

groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo : 17.1 mois contre 11.6 mois (HR 0.71, IC 95 % : 0.58 – 0.8) (22).

Dans ces deux études, la SG n'était pas atteinte parmi les patients ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 % traités par pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie, et le TRO était de 61 % pour les CBPNPC non-épidermoïdes et de 60 % pour les CBPNPC épidermoïdes. Ces taux supérieurs à ceux observés dans les études de monothérapie par pembrolizumab ou par atézolizumab suggèrent un gain d'efficacité sur la réponse objective avec l'adjonction d'une chimiothérapie. L'association d'immunothérapie et de chimiothérapie est devenue le nouveau standard des patients qui expriment PD-L1 à moins de 50 %. Mais pour ceux dont l'expression est supérieure à 50 %, le choix du traitement reste discutable, en l'absence de bénéfice démontré sur la SSP et la SG par rapport à l'immunothérapie seule.

Traitement des CBPNPC métastatiques : recommandations françaises

Historiquement, le traitement de première ligne reposait sur une bi-chimiothérapie à base de sels de platine (10). Les études d'immunothérapie relatives à la prise en charge en première ligne thérapeutique des CBPNPC inéligibles à un traitement local ou métastatiques ont considérablement changé les options thérapeutiques de ces patients. La première AMM datant de janvier 2017, restrictive aux patients ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 % permettait de prescrire le pembrolizumab en monothérapie à la dose de 200 mg toutes les trois semaines. Des résultats positifs des études de combinaison de la chimiothérapie à base de sels de platine au pembrolizumab découlent les AMM et ce quel que soit le PD-L1 TPS. Initialement obtenu en 2019 pour les carcinomes non-épidermoïdes, le remboursement de ces combinaisons est étendu aux carcinomes épidermoïdes en 2020.

Ainsi pour les patients ayant PD-L1 TPS ≥ 50 %, environ 25 % à 30 % des CBPNPC, la monothérapie par pembrolizumab ou sa combinaison avec de la chimiothérapie représentent les deux options thérapeutiques validées (23) (24). L'étude française PERSEE (NCT04547504), en cours de recrutement, est la première étude visant à les comparer. Dans l'attente des résultats de cet essai de phase III, les oncologues sont à la recherche de facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au pembrolizumab. Ces derniers ont pour objectif d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une immunothérapie seule et d'éviter un surcroît de toxicité liée à l'adjonction de chimiothérapie.

Tableau 1 : Principales études de phases III évaluant l'immunothérapie, en monothérapie ou en combinaison, en première ligne métastatique des CBPNPC.

Études	Population	Traitement	Nombre de patients	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane en mois)	Hazard ratio (IC 95 %)	Survie globale (médiane en mois)	Hazard ratio (IC 95 %)
KEYNOTE-024 Reck et al. N Engl J Med 2016 Brahmer JR, ESMO 2020	CBPNPC PD-L1 TPS ≥ 50 %	Pembrolizumab	154	45	10.3	0.50 (0.37 – 0.68)	26.3	0.62 (0.48 – 0.81)
		Bi-chimiothérapie à base de sels de platine	151	28	6.0		13.4	
IMpower110 Herbst et al. N Engl J Med 2020	CBPNPC PD-L1 TPS ≥ 50 % ou IC ≥ 10 %	Atézolizumab	107	38.3	8,1	0.63 (0.45 – 0.88)	20.2	0.59 (0.40 – 0.89)
		Bi-chimiothérapie à base de sels de platine	98	28.6	5		13.1	
	CBPNPC PD-L1 TPS ≥ 1 % ou IC ≥ 1 %	Atézolizumab	277	ND	ND	ND	17.1	0.83 (0.65 – 1.07)
		Bi-chimiothérapie à base de sels de platine	277	ND	ND		14.1	
KEYNOTE-042 Mok et al. The Lancet 2019	CBPNPC PD-L1 TPS ≥ 50 %	Pembrolizumab	299	ND	7.1	0.81 (0.67 – 0.99)	20.0	0.69 (0.56 – 0.85)
		Bi-chimiothérapie à base de sels de platine	300	ND	6.4		12.2	
	CBPNPC PD-L1 TPS ≥ 1 %	Pembrolizumab	637	ND	5.4	1.07 (0.94 – 1.21)	16.7	0.81 (0.71– 0.93)
		Bi-chimiothérapie à base de sels de platine	637	ND	6.5		12.1	
KEYNOTE-189 Gadgeel et al. J Clin Oncol 2020	CBPNPC non épidermoïdes ▽ PD-L1 TPS	Pembrolizumab + Platine + pemetrexed	410	48.0	9.0	0.48 (0.40 – 0.58)	22.0	0.56 (0.45 – 0.70)
		Placebo + Platine + pemetrexed	206	19.4	4.9		10.7	
	CBPNPC non épidermoïdes PD-L1 TPS ≥ 50 %	Pembrolizumab + Platine + pemetrexed	132	61.4	11.1	0.36 (0.26 – 0.51)	NA	0.59 (0.39 – 0.88)
		Placebo + Platine + pemetrexed	70	24.3	4.8		10.1	
KEYNOTE-407 Paz Ares et al. N Engl J Med 2018 Paz-Ares et al. J Thorac Oncol 2020	CBPNPC épidermoïdes ▽ PD-L1 TPS	Pembrolizumab + Platine + (Nab)paclitaxel	278	57.9	6.4	0.56 (0.45 – 0.70)	17.1	0.71 (0.58 – 0.8)
		Placebo + Platine + (Nab)paclitaxel	281	38.4	4.8		11.6	
	CBPNPC épidermoïdes PD-L1 TPS ≥ 50 %	Pembrolizumab + Platine + (Nab)paclitaxel	73	60.3	8.0	0.37 (0.24 – 0.58)	NA	0.79 (0.52 – 1.21)
		Placebo + Platine + (Nab)paclitaxel	73	32.9	4.2		NA	

CBPNPC = cancers broncho-pulmonaire non à petites cellules, TPS = *Tumor proportion score*, IC = *Immune cells*, NA = Non atteinte, ND = Non disponible

VOLUME TUMORAL INITIAL

Le volume tumoral initial (VTI) a été étudié initialement dans le mélanome, et plus récemment dans les CBPNPC. Il semblait être un facteur pronostique indépendant pour les patients traités par ICI en monothérapie. Malgré l'absence de définition standardisée du VTI, les critères radiologiques RECIST1.1 fondent les bases de son estimation.

VTI : Critères d'évaluation en radiologie

L'imagerie joue un rôle majeur dans l'évaluation objective de la réponse aux traitements anticancéreux. En 1979, les critères OMS fondent les premières définitions de l'évaluation thérapeutique en oncologie (25). Dans le but d'homogénéiser les interprétations des essais cliniques, les organismes européen, américain et canadien définissent en 2000 les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST pour *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (26). RECIST1.1 est la dernière version parue en 2009 et la plus largement utilisée (27). Elle sert de socle au calcul du VTI dans les études. Les principes de base régissant RECIST1.1 sont résumés dans le **Tableau 2**. A partir du scanner de référence (dit « baseline ») réalisé avant l'initiation du traitement, les critères RECIST1.1 requièrent de réaliser une liste exhaustive des lésions mesurables et non mesurables. Certaines lésions mesurables sont retenues comme lésions cibles. Ces dernières sont restreintes à 5 lésions maximum dont 2 lésions par organes, sont des lésions dont le plus grand diamètre doit être ≥ 10 mm et dont les limites sont suffisamment bien définies pour que leur mesure soit considérée comme fiable, s'il s'agit d'un ganglion le diamètre du petit axe doit être ≥ 15 mm. La somme des plus longs diamètres (SPLD) des lésions cibles permet de déterminer la masse tumorale initiale. Les lésions non cibles correspondent à des lésions mesurables non choisies comme cibles ou à des lésions tumorales non mesurables (épanchements, lymphangite...). À chaque évaluation radiologique les mêmes cibles sont comparées et le pourcentage d'évolution de la SPLD des lésions cibles rapporté. Dans un deuxième temps est réalisée l'évaluation qualitative des lésions non cibles et l'apparition éventuelle de nouvelles lésions. L'expertise de l'ensemble de ces critères permet de conclure sur la réponse au traitement. La progression (PD pour *progressive disease*) est définie par une augmentation de la SPLD de plus de 20 % des lésions cibles et/ou une augmentation non équivoque des lésions non cibles et / ou l'apparition d'une ou plus nouvelle(s) lésion(s) indiscutablement tumorale(s). La disparition de toutes les lésions cibles et non cibles (petit axe ganglionnaire < 10 mm) sans apparition de nouvelle lésion par rapport au TDM baseline caractérise la réponse complète (CR pour *complete response*). La réponse partielle (PR pour *partial response*) est définie par une diminution d'au moins 30 % de la SPLD des lésions cibles, sans augmentation des lésions non cible, ni apparition de nouvelle lésion. La stabilité (SD pour *stable disease*) est définie par l'absence de progression ou de réponse, soit une modification de la SPLD des lésions cibles entre - 30 % et + 20 %, sans progression significative des lésions non cibles, ni nouvelle lésion. Les réponses observées avec ces critères permettent de définir dans les essais thérapeutiques les durées de SSP et les taux de réponses. Le TRO est quantifié par l'association des réponses partielles et complètes, auxquelles s'ajoute la maladie stable pour définir le taux de contrôle de la maladie.

Ces critères ont été établis lorsque l'essentiel des traitements oncologiques reposait sur de la chimiothérapie cytotoxique. Ils présentent des limites quant à l'évaluation de la réponse tumorale sous immunothérapie avec un risque de sous-estimation de l'efficacité thérapeutique. La pseudo-progression est un type de réponse qui ne peut se décrire que rétrospectivement. Elle correspond à une progression radiologique significative initiale suivie d'une réponse. La pseudo-progression constatée dans environ 5 % des CBPNPC est liée à l'infiltrat inflammatoire présent au niveau tumoral qui peut augmenter sous l'effet du traitement (28)(29). Ce type de réponse « non conventionnelle » peut amener les praticiens à arrêter à tort l'immunothérapie. La réponse dissociée caractérisée par la diminution de certaines lésions tumorales et l'augmentation d'autres lésions ou l'apparition de nouvelles lésions est un phénomène observé sous immunothérapie. Ce dernier n'est pas spécifique à l'immunothérapie puisque déjà authentifié sous thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosinase kinase dans les CBPNPC EGFR mutés (30). Devant le risque de changer de traitement à progression en dépit d'une éventuelle réponse à venir, il a été établi des critères propres à l'immunothérapie. Plusieurs critères ont été établis, tous reposant sur le principe de confirmation de la progression avec une imagerie à 4 à 8 semaines.

Les critères irRC (*immune related Response Criteria*) fastidieux et difficilement applicables en routine clinique ont été remplacés en 2013 par les critères irRECIST pour *immune-related* RECIST1.1 qui eux se sont avérés imprécis et non adaptés pour les essais thérapeutiques (31)(32). En ce sens, les critères iRECIST (**Tableau 2**) ont été proposés par le RECIST working group en mars 2017 pour standardiser l'évaluation radiologique des essais thérapeutiques d'immunothérapie, avec l'apparition d'une nouvelle entité en cas de suspicion de progression appelée iUPD (*immune Unconfirmed Progressive Disease*) (33). Le scanner réalisé à 4 à 8 semaines permet soit de confirmer la progression en iCPD (*immune Confirmed Progressive Disease*), soit l'infirmer dans les cas de pseudo-progression.

Tableau 2 : Comparaison des critères RECIST1.0, RECIST1.1 et iRECIST

	RECIST1.0	RECIST1.1	iRECIST
Lésion mesurable	> 10 mm de grand axe au TDM (absence de distinction pour les ganglions) > 20 mm sur radiographie thoracique	> 10 mm de grand axe (> 15 mm petit axe si ganglion)	
Lésion cible	Maximum 10, dont 5 maximum par organe	Maximum 5, dont maximum 2 par organe	
Lésion non cible	Toutes les autres lésions	Lésion non mesurable ou lésion mesurable non prise pour cible : - lésion < 10 mm - petit axe ganglion entre 10 et 15 mm - épanchements, lymphangite, métastases osseuses	
Nouvelle lésion	Constitue une progression	Constitue une progression	Ne constitue pas une progression N'est pas ajoutée à la somme des cibles.
Réponse complète	Disparition de toutes lésions cibles et non cibles	Disparition de toutes lésions cibles et non cibles Ganglion < 10 mm	
Réponse partielle	- diminution > 30 % SPLD des lésions cibles et par rapport au baseline - pas de progression des lésions non cibles - pas de nouvelle lésion	- diminution > 30 % SPLD des lésions cibles et par rapport au baseline - pas de progression des lésions non cibles - pas de nouvelle lésion	- diminution > 30 % SPLD des lésions cibles par rapport au baseline - pas de progression des lésions non cibles - pas de nouvelle lésion
Maladie stable	Ni réponse partielle ni progression		
Progression	- augmentation > 20 % SPLD des lésions cibles par rapport au nadir et/ou - progression des lésions non cibles et/ou - apparition de nouvelle lésion	- augmentation > 20 % SPLD et de ≥ 5 mm en taille des lésions cibles par rapport au nadir et/ou - progression non équivoque des lésions non cibles et/ou - apparition de nouvelle lésion	
Confirmation de la progression	Non	Non	Oui à confirmer à au moins 4 semaines
Conditions de confirmation de la progression			- augmentation > 5 mm de la SPLD des lésions cibles et/ou - augmentation > 5 mm de la SPDL des nouvelles lésions cibles et/ou - progression des lésions non cibles - apparition d'autre(s) nouvelle(s) lésion(s)

SPLD : somme des plus longs diamètres

VTI : Facteur pronostique dans divers cancers

La première étude s'étant intéressée à l'association entre l'immunothérapie et le VTI est celle de Joseph et al. publiée en octobre 2018 (34). Cette étude rétrospective concerne des patients atteints d'un mélanome avancé traités par pembrolizumab issus de l'étude KEYNOTE-001 (35). Le VTI (ou BTS en anglais pour *Baseline Tumor Size*) y est défini par des critères RECIST1.1 modifiés, prenant jusqu'à 10 lésions cibles. Parmi les 583 patients inclus, 446 (77 %) avaient déjà reçu une ligne antérieure de traitement. Les patients ont été divisé en deux groupes, petit et haut volume

selon le BTS médian (102 mm). Les patients avec un BTS élevé avaient significativement un PS plus altéré, un taux de LDH (lactate déshydrogénase) plus élevé et plus de métastase par rapport à ceux avec un faible BTS. En analyse univariée, la survie à 1 an était de 80 % pour les patients ayant un BTS > 102 mm et de 48 % pour ceux ayant un BTS ≤ 102 mm (HR 0.38, $p < 0.001$). Cette différence persistait en analyse multivariée ajustée sur différentes variables telles que le PS, le taux de LDH, le nombre de métastases et leur localisation, l'expression de PD-L1 et l'existence d'une ligne de traitement antérieur. Ainsi un BTS ≤ 102 mm était un facteur indépendant de prolongation de la SG dans cette étude (HR 0.61, $p < 0.001$). Le TRO était plus élevé parmi les patients avec BTS ≤ 102 mm par rapport à ceux avec BTS > 102 mm : 44 % vs 23 % ($p < 0.001$) en analyse univariée, cependant cette différence n'était pas significative après ajustement en analyse multivariée. Enfin, l'analyse du BTS comme une variable continue, retrouvait une relation linéaire avec le risque de décès, à savoir que plus le BTS était élevé pour le risque de décès était augmenté.

Plus récemment, Tarantino et al. ont étudié l'association de la charge tumorale initiale avec la SSP et la SG chez des patients atteints de cancers solides traités par différents types d'ICI (36). Cette étude italienne a inclus rétrospectivement 150 patients ayant reçu un traitement d'immunothérapie dans le cadre d'essais de phase I, dont 115 (77 %) ont reçu un ICI type anti-PD-1. Tous les types de cancers solides étaient représentés, dont majoritairement les cancers du sein (20 %), les cancers ORL (11 %), les cancers ovariens (10 %), les cancers colorectaux (11 %) et les cancers du poumon (7 %). Deux critères reflétant la charge tumorale ont été analysés, d'une part le volume tumoral initial (BTS : *Baseline Tumor Size*) défini par la SPLD des lésions cibles selon RECIST1.1 et d'autre part la charge tumorale totale (TTB: *Tumor Total Burden*) défini par la SPLD de toutes les lésions mesurables. Le BTS médian et TTB médian étaient respectivement de 79 mm (Écart interquartile (EI) : 46 – 114) et 212 mm (EI : 115 – 385). Pour l'analyse statistique, ces deux variables ont été étudiées tant en variable continue qu'en variable catégorielle en prenant les quartiles. Après un suivi médian de 17,4 mois, la SSP ($p = 0.001$) et la SG ($p < 0.001$) étaient significativement associées au BTS, avec notamment 56 % des patients ayant un BTS < 46 mm qui étaient en vie à 1 an contre 24 % pour ceux ayant un BTS > 114 mm. L'association du TTB avec les données de survie à 1 an, était à la limite de la significativité pour la SSP ($p = 0.07$), mais positive pour la SG ($p < 0.001$). Lorsqu'analysés en tant que variable continue, le BTS et TTB étaient tous deux associés indépendamment à la SSP et SG avec notamment des HR pour le risque de décès à 1.09 (IC 95 % : 1.05 – 1.13, $p < 0.0001$) pour le BTS et à 1.01 (IC 95 % : 1.01 – 1.02, $p < 0.0001$) pour le TTB. Enfin, le TRO était significativement plus élevé chez les patients du premier quartile (environ 30 %) comparés à ceux du dernier quartile (< 5 %) que ce soit pour le BTS ou TTB. Cette étude est intéressante de par son analyse combinée de deux variables pour estimer la charge tumorale initiale, dont les résultats vont dans le même sens quel que soit la méthode utilisée initialement.

VTI : Facteur pronostique dans le CBPNPC

Il existe peu d'études évaluant l'impact pronostique du VTI dans les CBPNPC traités par immunothérapie. La principale est représentée par l'étude d'Hopkins et al. concernant l'analyse du VTI parmi les patients traités par atézolizumab issus des études POPLAR, OAK (essais contrôlés randomisés de phase II et III), BIRCH et FIR (essais de phase II monobras) (37 - 41). L'établissement du volume tumoral initial (BTS, *Baseline Tumor Size*) reposait sur la somme des lésions cibles établies par les critères RECIST1.1, restreinte par définition à 5 lésions. Au total, 1461 patients ont été inclus, seulement 11% des patients étaient traités en première ligne. Le BTS médian était de 64 mm (EI : 4.0 – 9.9). En utilisant les critères d'information d'Akaike l'analyse statistique du BTS en tant que variable continue et non catégorielle était jugée plus pertinente dans cette étude (42). En effet, ils ont démontré que le risque de décès était corrélé à l'augmentation du BTS avec un HR qui augmentait par décimètre à 2.14 (IC 95 % : 1.87 – 2.44, $p < 0.001$) en analyse univariée. Cette association persistait en analyse multivariée avec un HR à 1.64 (IC 95 % : 1.41 – 1.91, $p < 0.001$). Les résultats significatifs pour l'association avec la SSP sont rapportés dans le **Tableau 3**. Cette première étude dans le cancer du poumon, bien que restrictive à un traitement par atézolizumab administré essentiellement en deuxième ligne, montre des résultats tangibles de l'impact du VTI sur la survie.

L'évaluation de l'association du VTI avec le pembrolizumab ou le nivolumab a été menée dans trois études rétrospectives japonaises.

Dans l'étude de Katsurada et al. l'estimation du volume tumoral initial (BTS : *Baseline Tumor Size*) diffère par l'adjonction de la mesure de lésions dites « non mesurables » en complément de toutes les lésions mesurables avec au maximum 10 lésions (43). L'objectif de précision dans l'estimation volume tumoral est l'argument utilisé pour justifier cette méthode de calcul. Le seuil de 101 mm pour séparer les patients ayant un haut BTS de ceux à faible BTS a été obtenu par un outil biostatistique dit « cut-off finder » (44). Cinquante-huit patients ont été inclus et la majorité recevait un anti-PD-1 au-delà de la première ligne thérapeutique (79,3 %). Outre une différence significative des médianes de SSP et de SG entre les BTS faible et élevé (**Tableau 3**), les analyses statistiques selon le modèle de Cox retrouvaient tant en univariée qu'en multivariée, une association significative entre le BTS et le risque de progression et de décès ; avec notamment un HR en multivarié à 3.1 pour les patients avec un haut volume (BTS > 101 mm) et le risque de décès (IC 95%: 1.52 – 6.43, $p < 0.01$). Cette étude avait aussi inclus 43 patients traités par chimiothérapie en première ligne thérapeutique et contrairement à l'immunothérapie, le BTS n'apparaissait pas comme un facteur pronostique associé à la SSP. Avant l'avènement des immunothérapies, l'étude de Gerber et al. publiée en 2013 n'avait pas non plus retrouvée d'association entre le volume tumoral initial (BSLD = *Baseline sum longest diameter*) et la SSP chez des patients traités par chimiothérapie,

cependant la SG était significativement plus longue chez les patients ayant un BSLD < médiane par rapport à ceux ayant BSLD > médiane (45).

La deuxième étude est celle de Sakata et al. évaluant la charge tumorale (TB : *Tumor Burden*) selon la SPLD des lésions cibles établie selon RECIST1.1 parmi 83 patients (46). Le seuil pour séparer les patients avec une charge tumorale élevée de ceux avec une charge faible a été établi selon une courbe ROC, dont la valeur était de 120 mm. Les patients ayant un TB inférieur à ce seuil avaient une SSP (6.0 mois vs 1.4 mois, $p < 0.001$) et SG (18.5 mois vs 2.3 mois, $p < 0.001$) significativement plus longues comparativement à ceux ayant TB > 120 mm. Enfin l'analyse de la TB telle une variable continue retrouvait une augmentation du risque de décès par centimètre avec un HR à 1.1 (IC 95 % : 1.05 – 1.16, $p < 0.001$).

Miyawaki et al. ont conduit la dernière étude japonaise sur l'association de la charge tumorale initiale et des données de survie chez des patients traités par anti-PD(L)1 (47). La somme des diamètres des lésions cibles (BSLD : *Baseline Sum of the target Lesions' Diameters*) selon RECIST1.1 était l'un des critères évalués. Parmi les 163 patients inclus, 114 (70 %) avaient déjà reçu au moins une ligne de chimiothérapie et 66 (41%) avaient avec un PD-L1 TPS ≥ 50 %. Le seuil de 76 mm pour séparer les patients à haut volume initial de ceux avec un faible volume initial a été calculé selon la méthode statistique dite « valeur de p minimale » avec le test log-rank (48). Le risque de progression et décès était significativement diminué chez ceux avec un BSLD < 76 mm (HR: 0.52, $p = 0.0008$). C'est la seule étude ayant réalisé une analyse en sous-groupe sur les 66 patients ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 %. La SSP paraissant plus longue chez les patients ayant BSLD ≤ 76 mm (20.5 mois) par rapport à ceux ayant BSLD > 76 mm (5.5 mois), néanmoins la différence entre les deux groupes n'atteignait pas le seuil de significativité.

La synthèse de ces études résumées dans le **Tableau 3** nous amène à conclure à l'existence d'un impact du volume tumoral initial sur la réponse aux ICI des patients atteints d'un cancer, en particulier les CBPNPC. Cependant, les données de la littérature chez les patients traités pour un CBPNPC ont été réalisés indépendamment de l'expression de PD-L1, et chez des patients prétraités. L'impact du volume tumoral initial sur le TRO est très probable bien que moins tranchée comme en témoignent les résultats positifs sur le TRO pour deux études sur quatre (Tarantino et al. et Joseph et al). Malgré leurs disparités méthodologiques, ni la méthode de calcul pour l'estimer, ni le seuil choisi, ne semblent influencer la relation du VTI avec les données de survie. Les études ayant décrit une relation linéaire entre le VTI et le risque de progression ou de décès soulignent que la positivité de cette association ne réside pas uniquement dans l'estimation d'un seuil catégorique permettant de séparer les petits des hauts VTI. Les patients avec un faible VTI semblent avoir un meilleur pronostic sous immunothérapie que ceux avec un haut VTI.

Tableau 3 : Études pronostiques sur le volume tumoral initial chez des patients traités par ICI.

Études	Population	Traitement	Nombre de patients	Première ligne de traitement	Expression de PD-L1	Dénomination	Définition radiologique	Définition seuil	Valeur seuil (mm)	Suivie sans progression (SSP) (mois)	Survie globale (SG) (mois)	Taux de réponse objective (%)	Analyse comme variable continue
Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Melanoma Treated with Pembrolizumab. Joseph et al. Clinical Cancer Research - 2018	Mélanomes avancés Population issue de la KEYNOTE-001 (1)	Pembrolizumab	583	137 (33%)	TPS ≥ 1 % 353 (77 %)	BTS <i>Baseline Tumor Size</i>	Somme des lésions cibles selon RECIST1.1 modifié Maximum 10 lésions	BTS médian	102	X	SG à 1 an : 80 % vs 48 % HR : 0.38 (BTS ≤ 102mm), p < 0.0001	44 % vs 23 % p < 0.001	Association linéaire entre le BTS et le risque de décès
Association between baseline tumour burden and outcome in patients with cancer treated with next-generation immunononcology agents. Tarantino et al. European Journal of Cancer - 2020	Tumeurs solides traitées dans des essais de phase I par différentes classes d'immunothérapie	ICI	150 11 CBPNPC	Médiane de lignes traitements antérieurs = 2 (1 à 6)	X	BTS <i>Baseline Tumor Size</i>	Somme des lésions cibles selon RECIST1.1. Maximum 5 lésions	Analyse en fonction des quartiles	I Q, < 4 II Q, 46-79 III Q, 79-114 IV Q, >114	SSP à 1 an : 26 % (I Q) vs 3 % (IV Q) p = 0.001	SG à 1 an : 56 % (I Q) vs 24 % (IV Q) p < 0.001	27 % (I Q) vs 2.6 % (IV Q) p = 0.0003	Association linéaire entre le BTS et le risque de décès HR : 1.09, p < 0.0001
Baseline tumor size and survival outcomes in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Hopkins et al. Seminars in Oncology - 2019	CBPNPC Méta-analyse des études OAK (2) BIRCH (3) POPLAR (4) FIR (5)	Anti-PD1 Atézolizumab	115 (77%)	170 (11%)	TPS ≥ 50 % ou IC ≥ 10 % 466 (30 %)	TTB <i>Tumor Total Burden</i> BTS <i>Baseline Tumor Size</i>	Sommes de toutes les lésions mesurables définies selon RECIST1.1 Pas de maximum Somme des lésions cibles selon RECIST1.1 Maximum 5 lésions	I Q, <115 II Q, 115-213 III Q, 213-385 IV Q, >385	SSP à 1 an : 25 % (I Q) vs 6 % (IV Q), p = NS	SG à 1 an : 60 % (I Q) vs 30 % (IV Q) p = 0.01	28.6 % (I Q) vs 5.56 % (IV Q) p = 0.006	Association linéaire entre le TTB et le risque de décès HR : 1.01, p < 0.0001	Association linéaire entre le BTS et SSP/SG. (résultats analyse multivariée) HR augmente par décimètre : 1.21, p = 0.003 (SSP) 1.64, p < 0.001 (SG)

CBPNPC = Carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules, TPS = *Tumor proportion score*, IC = *Immune cells*, NS = Non significatif, X = données manquantes

(1) Hamid et al. Annals of Oncology 2019, (2) Rittmeyer et al. The Lancet 2016, (5) Spigel et al. Journal of Thoracic Oncology 2018, (6) Sandler et al. N Engl J Med 2006

Tableau 3 (suite) : Études pronostiques sur le volume tumoral initial chez des patients traités par ICI.

Études	Population	Traitement	Nombre de patients	Première ligne de traitement	Expression de PD-L1	Dénomination	Définition radiologique	Définition seuil	Valeur seuil (mm)	Survie sans progression (SSP)	Survie globale (SG) (mois)	Taux de réponse objective (%)	Analyse comme variable continue
Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. Katsurada et al. Anticancer Research - 2019	CBPNPC	Anti-PD1	58 (100%)	12 (20.7%)	TPS ≥ 50%	BTS Baseline Tumor Size	Somme de toutes les lésions mesurables selon les critères RECIST1.1 et des mesures des lésions dites "non" mesurables dans la mesure du possible. Maximum 10 lésions	Outils bio-statistique "cut off finder"	101	SSP : 6.4 vs 2.1 p = 0.044	SG : 22.3 vs 5.9 p < 0.01	32.4% vs 16.7% p= NS	X
		Nivolumab Pembrolizumab	38 (65.5%) 20 (34.5%)		16 (27.6%)					HR : 1.818 (BTS > 101) p = 0.044	HR : 3.122 (BTS > 101) p < 0.01		
		Chimiothérapie	43	43 (100%)	0				101	SSP : 4.99 vs 5.52 p= NS		33.3% vs 15.4% p= NS	
Comparisons between tumor burden and other prognostic factors that influence survival of patients with non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. Sakata et al. Thoracic cancer - 2019	CBPNPC	Anti-PD(L)1 Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab	83 (100%) 33 (40%) 38 (46%) 12 (14%)	23 (27.7%)	TPS ≥ 50% 38 (45.8%)	TB Tumor Burden	Somme des lésions cibles selon RECIST1.1. Maximum 5 lésions	ROC	120	SSP : 6.0 vs 1.4 p < 0.001	SG : 18.5 vs 2.3 p < 0.001	X	Association linéaire entre TB et risque de décès HR augmentée par centimètre de 1.1, p < 0.001
Association Between Clinical Tumor Burden and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Miyawaki et al. Clinical Lung Cancer - 2020	CBPNPC	Anti-PD(L)1 Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab	163 (100%) 75 (46%) 80 (49%) 8 (5%)	49 (30%)	TPS ≥ 50% 66 (41%)	BSLD Baseline Sum of the target Lesions's longest Diameters	Somme des lésions cibles selon RECIST1.1. Maximum 5 lésions	valeur de p minimale	76	SSP : 9.6 vs 3.4 HR: 0.52 (BSLD ≤ 76 mm) p = 0.0008	SG : 25.0 vs 11.5 HR: 0.48 (BSLD ≤ 76 mm) p = 0.007	40.2% vs 28.2% p= NS	X

CBPNPC = Carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules, TPS = Tumor proportion score, ROC = Receiver operating characteristic, NS = Non significatif, X = données manquantes

OBJECTIF DU TRAVAIL DE THÈSE ET JUSTIFICATION MÉTHODOLOGIQUE

Le pembrolizumab en monothérapie est le traitement de référence en première ligne métastatique chez les patients atteints d'un CBPNPC avec un PD-L1 TPS ≥ 50 %. Cependant tous les patients ne bénéficient pas de ce traitement. Certains patients présentent une maladie agressive, non sensible à l'immunothérapie, avec une progression rapide. Le croisement des courbes de SG des études IMpower110 et KEYNOTE-042, comparant soit l'atézolizumab ou le pembrolizumab à la chimiothérapie, vers 6 mois en atteste (**Figure 3** et **4**). Ces dernières suggèrent une meilleure efficacité de la chimiothérapie pour certains patients (17)(18). D'autre part les TRO retrouvés dans la KEYNOTE-024 et l'IMpower110 était de 45 % et 38 % soulignent que tous les patients ne répondent pas à l'immunothérapie malgré qu'ils aient une forte expression de PD-L1 (15)(17).

Figure 3 : Courbes de SG chez les patients ayant un CBPNPC avec un PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ou IC ≥ 10 % traités par atézolizumab ou une chimiothérapie issues de l'étude IMpower110 (17).

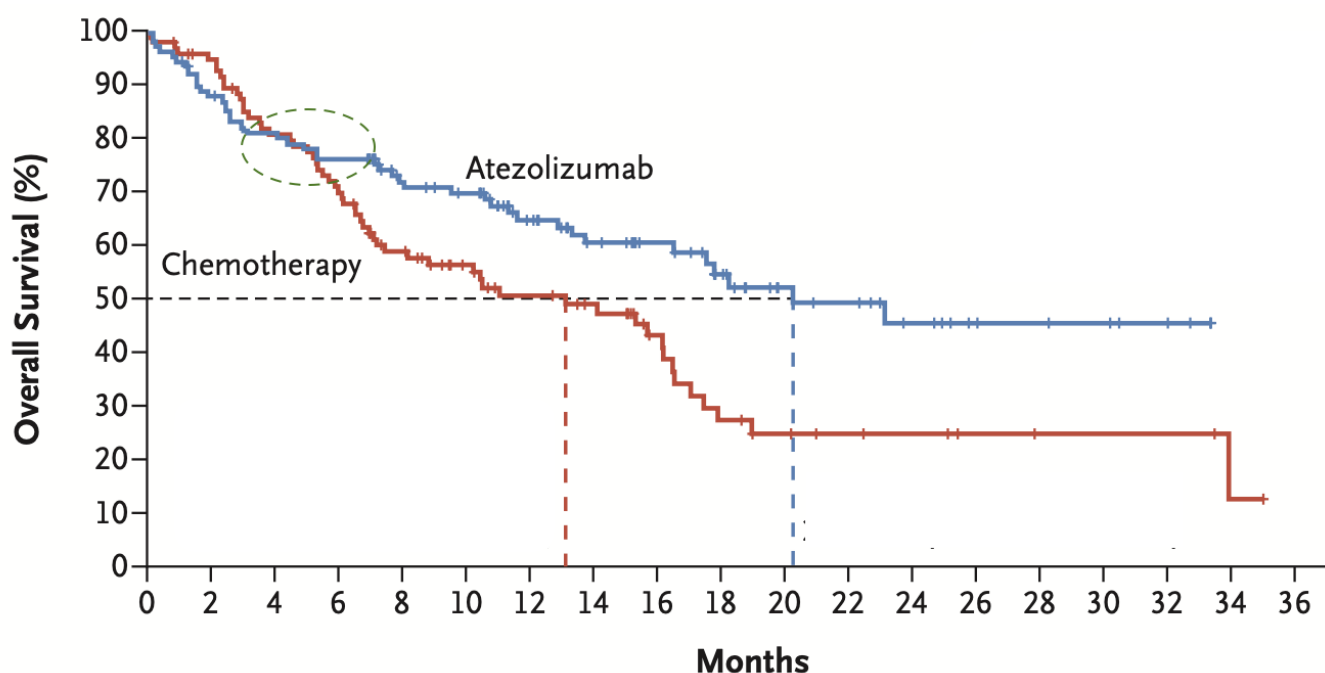
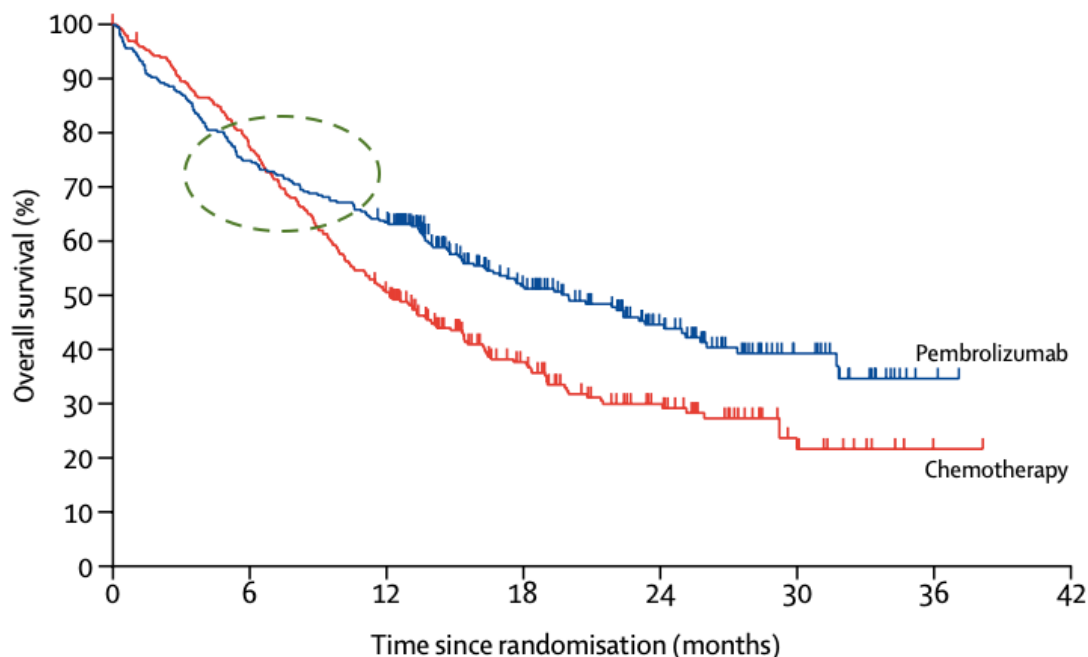


Figure 4 : Courbes de SG chez les patients ayant un CBPNPC avec un PD-L1 TPS $\geq 50\%$ traités par pembrolizumab ou une chimiothérapie issues de l'étude KEYNOTE-042 (18).



Ainsi, les oncologues sont à la recherche de facteurs de réponse à l'immunothérapie. Les facteurs cliniques tel que le sexe et le statut tabagique ont été étudiés. Dans l'étude KEYNOTE024, les auteurs retrouvaient chez les hommes une diminution significative du risque de décès avec le pembrolizumab en comparaison avec la chimiothérapie (HR 0.54, IC 95 % 0.56 – 1.62). En revanche chez les femmes, un traitement par anti-PD-1 en monothérapie n'était pas mieux que la chimiothérapie (HR 0.95, IC 95 % 0.56 – 1.62) (49). Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées a mis en évidence que les femmes bénéficiaient davantage de la combinaison chimiothérapie – immunothérapie vs chimiothérapie par rapport aux hommes (50). Le statut tabagique pourrait être pris en considération car il a été mis en évidence que les fumeurs actifs étaient plus susceptibles de répondre aux ICI que les non-fumeurs ou les fumeurs sevrés (51). Cependant, une étude récente concernant les patients atteints d'un CBPNPC PD-L1 TPS $\geq 50\%$ traités par un anti-PD(L)1 ne retrouvait pas de différence ni en SSP ni en TRO entre les non-fumeurs, les « petits » fumeurs ou les « grands » fumeurs (52). Par ailleurs l'existence de métastases hépatiques est parfois pris en compte. L'étude de Takeyasu et al. s'intéressant uniquement aux patients traités par pembrolizumab en première ligne thérapeutique avec un PD-L1 TPS $\geq 50\%$ vient appuyer cette attitude (53). La SSP était significativement plus courte chez les patients ayant des métastases hépatiques que ceux n'en ayant pas (3.4 mois vs 9.4 mois, $p = 0.0018$). L'impact prédictif du PD-L1 chez les patients ayant déjà une expression élevée a été souligné dans cette même étude avec une SSP plus longue chez les patients ayant un PD-L1 TPS $\geq 75\%$ en

comparaison à ceux ayant un PD-L1 TPS entre 50 et 74 % (13.9 mois vs 5.2 mois, $p = 0.0111$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude d'Aguilar et al. retrouvant une SSP et une SG plus longue chez les patients ayant un PD-L1 TPS ≥ 90 % par rapport à ceux ayant un PD-L1 TPS entre 50 et 89 %. De même le TRO était de 60 % chez les patients avec PD-L1 TPS ≥ 90 % contre seulement 33 % pour l'autre groupe de patients (54). Cependant le PD-L1 étant un biomarqueur imparfait, sa variation entre 50 et 100 % ne semble pas être utilisé en pratique courante pour l'orientation thérapeutique des patients en ayant une expression élevée. Enfin, le VTI, de par sa facilité d'estimation, est parfois pris en compte par les praticiens.

A notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour évalué de manière spécifique l'impact pronostique du VTI chez des patients porteurs d'un CBPNPC PD-L1 TPS ≥ 50 % traités par pembrolizumab en monothérapie, en première ligne thérapeutique. L'étude qui est présentée a pour objectif d'évaluer l'impact pronostique du VTI sur la SG chez les patients atteints d'un CBPNPC inéligible à un traitement local traité en première ligne par pembrolizumab. Afin de savoir si ce facteur pronostique est propre à l'immunothérapie, des patients traités par chimiothérapie seule en première ligne ont été inclus. C'est à la fin de l'année 2019 que prend forme la réflexion sur ce travail et son design, période où les patients ayant un PD - L1 TPS ≥ 50 % pouvaient recevoir du pembrolizumab en monothérapie ou une chimiothérapie, mais l'association du pembrolizumab à la chimiothérapie n'était pas validée.

BIBLIOGRAPHIES

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. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p.
3. Bonaldi C, Andriantafika F, Chyderiotis S, Boussac-Zarebska M, Cao B, Benmarhnia T, et al. Les décès attribuables au tabagisme en France. Dernières estimations et tendance, années 2000 à 2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;(30-31):528-40.
4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2016. P 158.
5. 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.
6. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med.* mars 2020;41(1):1-24.
7. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax.* juin 2013;68(6):551-64.
8. Domingues D, Turner A, Silva MD, Marques DS, Mellidez JC, Wannesson L, et al. Immunotherapy and lung cancer: current developments and novel targeted therapies. *Immunotherapy.* nov 2014;6(11):1221-35.
9. Lantuejoul S, Adam J, Girard N, Duruisseaux M, Mansuet-Lupo A, Cazes A, et al. Tests immunohistochimiques PD-L1 dans les cancers du poumon non à petites cellules : recommandations par le groupe PATTERN de pathologistes thoraciques. *Ann Pathol.* avr 2018;38(2):110-25.
10. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol.* août 2014;25(8):1475-84.
11. 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.
12. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2 janv 2020;382(1):41-50.
13. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Final overall survival results from

a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* sept 2015;26(9):1877-83.

14. Champiat S, Marabelle A. Checkpoint immunologique comme cible thérapeutique. *Oncologie.* sept 2015;17(9):354-71.

15. 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.

16. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol.* sept 2020;31:S1181-2.

17. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 1 oct 2020;383(14):1328-39.

18. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* mai 2019;393(10183):1819-30.

19. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn M-J, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 1 oct 2019;37(28):2518-27.

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. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 10 mai 2020;38(14):1505-17.

22. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* oct 2020;15(10):1657-69.

23. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Mücke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non–small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer.* août 2019;134:174-9.

24. 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.

25. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.

26. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2 févr 2000;92(3):205-16.
27. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.
28. Ferrara R, Caramella C, Besse B, Champiat S. Pseudoprogression in Non–Small Cell Lung Cancer upon Immunotherapy: Few Drops in the Ocean? *J Thorac Oncol.* mars 2019;14(3):328-31.
29. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 1 nov 2015;33(31):3541-3.
30. Shinno Y, Goto Y, Sato J, Morita R, Matsumoto Y, Murakami S, et al. Mixed response to osimertinib and the beneficial effects of additional local therapy. *Thorac Cancer.* avr 2019;10(4):738-43.
31. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res.* 1 déc 2009;15(23):7412-20.
32. Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. Adaptation of the Immune Related Response Criteria: Irrecist. *Ann Oncol.* sept 2014;25:iv369.
33. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* mars 2017;18(3):e143-52.
34. Joseph RW, Elassaiss-Schaap J, Kefford R, Hwu W-J, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Melanoma Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res.* 23 avr 2018;1078-0432.CCR-17-2386.
35. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* avr 2019;30(4):582-8.
36. Tarantino P, Marra A, Gandini S, Minotti M, Pricolo P, Signorelli G, et al. Association between baseline tumour burden and outcome in patients with cancer treated with next-generation immunoncology agents. *Eur J Cancer.* nov 2020;139:92-8.
37. Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, Rowland A, Sorich MJ. Baseline tumor size and survival outcomes in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Semin Oncol.* août 2019;46(4-5):380-4.
38. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet.* avr 2016;387(10030):1837-46.
39. 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.
40. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II

Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol*. 20 août 2017;35(24):2781-9.

41. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Schmid P, et al. FIR: Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of a Phase II Open-Label Study of Atezolizumab in PD-L1–Selected Patients With NSCLC. *J Thorac Oncol*. nov 2018;13(11):1733-42.

42. Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In B. N. Petrov, & F. Csaki (Eds.), *Second international symposium on information theory* (pp. 267-281). Budapest: Akademiai Kiado. 1973;

43. Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, Kiri T, Furukawa K, Koyama K, et al. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. févr 2019;39(2):815-25.

44. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Györfy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: A Comprehensive and Straightforward Web Application Enabling Rapid Biomarker Cutoff Optimization. van Diest P, éditeur. *PLoS ONE*. 14 déc 2012;7(12):e51862.

45. Gerber DE, Dahlberg SE, Sandler AB, Ahn DH, Schiller JH, Brahmer JR, et al. Baseline tumour measurements predict survival in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. sept 2013;109(6):1476-81.

46. Sakata Y, Kawamura K, Ichikado K, Shingu N, Yasuda Y, Eguchi Y, et al. Comparisons between tumor burden and other prognostic factors that influence survival of patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Thorac Cancer*. déc 2019;10(12):2259-66.

47. Miyawaki T, Kenmotsu H, Mori K, Miyawaki E, Mamesaya N, Kawamura T, et al. Association Between Clinical Tumor Burden and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. sept 2020;21(5):e405-14.

48. Vanniyasingam T, Rodseth RN, Lurati Buse GA, Bolliger D, Burkhart CS, Cuthbertson BH, et al. Predicting the occurrence of major adverse cardiac events within 30 days of a vascular surgery: an empirical comparison of the minimum p value method and ROC curve approach using individual patient data meta-analysis. *SpringerPlus*. déc 2016;5(1):304.

49. Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 1 mars 2019;37(7):537-46.

50. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, Viale G, De Pas T, Pagan E, et al. Sex-Based Heterogeneity in Response to Lung Cancer Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 août 2019;111(8):772-81.

51. Li B, Huang X, Fu L. Impact of smoking on efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *OncoTargets Ther*. juin 2018;Volume 11:3691-6.

52. Gainor JF, Rizvi H, Jimenez Aguilar E, Skoulidis F, Yeap BY, Naidoo J, et al. Clinical activity of programmed cell death 1 (PD-1) blockade in never, light, and heavy smokers with non-small-cell lung cancer and PD-L1 expression $\geq 50\%$. *Ann Oncol*. mars 2020;31(3):404-11.

53. Takeyasu Y, Yoshida T, Shibaki R, Matsumoto Y, Goto Y, Kanda S, et al. Differential Efficacy of Pembrolizumab According to Metastatic Sites in Patients With PD-L1 Strongly Positive (TPS $\geq$ 50%) NSCLC. *Clin Lung Cancer*. mars 2021;22(2):127-133.e3.
54. Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol*. oct 2019;30(10):1653-9.

PARTIE II :

Prognostic impact of Baseline Tumor Size (BTS) on survival outcomes in patients with untreated advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), PD-L1 $\geq 50\%$, treated with pembrolizumab alone.

Authors: Mathilde Bureau¹, Thierry Chatellier², Tanguy Perennec³, Thomas Goronflot⁴, Charlotte Greilsamer⁵, Anne-Laure Chene⁶, Raafet Affi¹, Jaafar Bennouna^{1,7}, Elvire Pons-Tostivint^{1,7}

¹Thoracic Oncology Unit, University Hospital of Nantes, Nantes, France.

²Medical Oncology Unit, Clinique Mutualiste de l'Estuaire, Saint-Nazaire, France

³Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes, St-Herblain, France.

⁴University Hospital of Nantes, INSERM, CIC 1413, PHU 11, Data Clinic, Nantes, France.

⁵Medical Oncology Unit, Hospital of La Roche sur Yon, La Roche Sur Yon, France.

⁶Pneumology Unit, University Hospital of Nantes, Nantes, France.

⁷INSERM, CRCINA, Nantes, France.

ABSTRACT

Background: Pembrolizumab alone for patients with untreated advanced NSCLC, PD-L1 $\geq 50\%$ is a chemotherapy-free option. Recent data suggest that those with high tumour burden derive moderate benefits from pembrolizumab. We conducted a retrospective study to assess the impact of BTS on overall survival (OS) in untreated NSCLC patients treated with pembrolizumab or chemotherapy.

Methods: This French retrospective, multicentre study included all patients with untreated advanced NSCLC, receiving pembrolizumab alone (PD-L1 $\geq 50\%$) or platinum-based chemotherapy (any PD-L1). The combination of chemotherapy plus pembrolizumab was not available at the time of this study. The primary endpoint was to assess the impact of BTS on OS in each group. BTS was defined as the sum of the dimensions of baseline target lesions according to RECIST 1.1.

Results: Between 09-2016 and 06-2020, 188 patients were included in 3 centres, 96 in pembrolizumab and 92 in chemotherapy groups. Median follow-up were 26.9 (95% confidence interval (CI) 24.1–30.0) and 44.4 months (95% CI 25.4–45.4) in pembrolizumab and chemotherapy groups. Median BTS was similar in both groups, 85.5 mm (Interquartile range (IQR) 57.2–113.2) and 86.0 mm (IQR 53.0 –108.5) in pembrolizumab and chemotherapy groups ($p = 0.42$). In pembrolizumab group, BTS >86 mm was associated with a shorter OS in univariate analyses versus BTS ≤ 86 mm (HR = 2.46, 95% CI 1.25–4.81, $p = 0.009$). Median OS was 18.2 months [95% CI 12.2–not reached (NR)] for BTS >86 mm versus NR (95%CI 27.2–NR) for BTS ≤ 86 mm ($p = 0.0026$). After adjustment on confounding factors in multivariate analysis, BTS over the median remained

associated with a shorter OS in the pembrolizumab group (HR 2.25, 95%CI 1.07–4.76, $p = 0.033$). In the chemotherapy group, the median OS was not statistically different between patients with low (≤ 86 mm) and high (> 86 mm) BTS, neither in univariate and multivariate analyses (HR = 1.27, 95%CI 0.75–2.16).

Conclusions : After adjustment on major baseline clinical prognostic factors, BTS was found to be an independent prognostic factor for OS in pembrolizumab-treated patients in first-line for advanced NSCLC, PD-L1 $\geq 50\%$. Further studies are needed to assess the impact of BTS on the combination of both chemotherapy plus immunotherapy.

KEYWORDS : baseline tumor size, non-small cell lung cancer, PD-1 inhibitor, prognostic

INTRODUCTION

Lung cancer is a leading cause of cancer incidence and mortality in the world with an estimated 2.1 millions new lung cancer cases and 1.8 millions deaths in 2018 (1). Whereas the incidence tends to decrease among men in high income countries due to a reduction in tobacco consumption, it is still rising among women, except in the United States (2)(3). At diagnosis, most patients suffer from a locally advanced or metastatic lung cancer. Fifty-seven percent of newly diagnosed patients have a metastatic disease in the United States, and receive a systemic treatment at diagnosis (4). Before the introduction of checkpoint inhibitors, 5-year survival of metastatic patients was only about 5.2% (4). The choice of first line treatments varies depending on the histology, the presence of driver mutations and the PD-L1 tumor proportion score (TPS). Among patients with a PD-L1 TPS $\geq 50\%$, which represents about 22% of non-small cell lung cancers (NSCLCs), pembrolizumab is standard of care for first line treatment, either alone or in combination with chemotherapy (5)(6).

The phase III KEYNOTE-024 trial showed that in patients with advanced NSCLC and a PD-L1 expression on at least 50% of tumor cells, pembrolizumab was associated with significantly longer overall survival than chemotherapy (26.3 months vs 13.4 months, hazard ratio (HR) 0.62, 95% confidence interval (CI) 0.48–0.81) (7). The benefits of checkpoint inhibitors in these patients were confirmed in the IMpower110 trial which compared atezolizumab (PD-L1 inhibitor) to chemotherapy among NSCLC patients with high PD-L1 expression (PD-L1 TPS $\geq 50\%$ or PD-L1 immune cells $\geq 10\%$). Atezolizumab treatment resulted in significantly longer overall survival (OS) than platinum-based chemotherapy (20.2 months vs 13.1 months, HR 0.59, 95% CI 0.40–0.89, $p = 0.01$) (8). In conjunction with prognostic improvement, some patients experienced a durable response assimilable to a stable chronic disease. The updated results of KEYNOTE-001 found that 5-year survival was 29.6% in patients with a PD-L1 TPS $\geq 50\%$ treated with pembrolizumab (9).

Despite the improved 5-year survival associated with the upfront use of pembrolizumab in high PD-L1 expressors, a cross-over of the survival curves in the IMpower110 and KEYNOTE-042 studies is observed in the first five months. This potential lack of efficacy for some patients emphasized that pembrolizumab as a monotherapy does not seem suitable(8)(10).

To enhance the likelihood of a response to pembrolizumab, a combination of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy is another treatment option. The rationale of adding chemotherapy is based on its capacity to increase the tumor's neo-antigen expression and to stimulate CD8+ T cells in the microenvironment, promoting checkpoint inhibitors sensitivity (11).

The KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 studies showed improvement of overall survival compared with chemotherapy alone regardless of PD-L1 expression for metastatic non-squamous NSCLC

(22 vs 10.7 months, HR 0.56, 95% CI 0.45–0.70), and squamous NSCLC (17.1 vs 11.6 months, HR 0.71, 95% CI 0.58–0.8) respectively (12)(13).

In the absence of a study comparing monotherapy vs combination in high expressors PD-L1, physicians are looking for predictors of response to pembrolizumab. PD-L1, despite its limits, is the only biomarker available that correlates with the overall response rate (ORR) and OS. Aguilar et al. showed that patients with a very high PD-L1 TPS $\geq 90\%$ receiving frontline pembrolizumab had a significantly higher ORR (60.0% vs 32.7%, $p < 0.001$), and longer progression free survival (PFS), and overall survival than patients with a PD-L1 TPS of 50–89%, (PFS 14.5 vs 4.1 months, HR 0.50, 95% CI 0.33–0.74, $p < 0.01$, OS NR vs 15.9 months, HR 0.39, 95% CI 0.21–0.70, $p = 0.002$) (14).

Baseline tumor size (BTS), as examined in melanoma, appears as an independent prognostic factor under pembrolizumab (15). In NSCLC, BTS has been examined in a study with a large population treated with atezolizumab for advanced NSCLC. Hopkins et al. showed that BTS was associated with survival, both as a continuous and dichotomous variable (16). However, only 11% of patients in this study had no history of prior treatment. Katsurada et al. also identified BTS as a negative prognostic marker among patients treated with nivolumab or pembrolizumab. Similarly, in this study only 20.4% (12 patients) received checkpoint inhibitors as a first line of treatment (17).

To date, no study in patients with PD-L1 TPS $\geq 50\%$ and pembrolizumab as a first line treatment has been published. In this context, the main objective of our study is to determine the association between BTS and OS among patients with a PD-L1 TPS $\geq 50\%$ treated frontline with pembrolizumab. To investigate if this link was specific to PD-1 inhibitor, we assessed BTS and OS among a control cohort receiving platinum-based chemotherapy as a frontline treatment regardless of PD-L1 TPS. This retrospective study was conducted before approval for pembrolizumab in combination platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC, therefore platinum-based chemotherapy was the only alternative treatment available whatever the PD-L1 TPS.

METHODS

Study design

Patients, age ≥ 18 years old, with histologically proven stage IV or unresectable stage III NSCLC were retrospectively recruited from three French centres (Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Centre Hospitalier Départemental Vendée de La Roche sur Yon, Clinique Mutualiste de l'Estuaire de Saint Nazaire). All consecutive patients who received first-line treatment with pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) from January 2018 to June 2020 or platinum-based chemotherapy (regardless of PD-L1 TPS) from September 2016 to November 2019 were included. This retrospective study

was conducted before the combination of pembrolizumab plus chemotherapy was available. Eligible patients had at least one measurable lesion according to RECIST1.1 and baseline CT scan was performed within 8 weeks before the first administration (18). We excluded patients with EGFR mutations, ALK or ROS 1 translocations, patients enrolled in clinical trials, or with concomitant cancer. Patients with unresectable stage III NSCLC were not included if they were eligible for curative concomitant or sequential radiochemotherapy. All patients had received at least one dose of treatment.

The data collected included patient characteristics (age, gender, history of tobacco, performance status (PS), corticotherapy at first administration of the treatment), tumor parameters (type of histology, stage, number and localisation of metastatic sites, PD-L1 TPS), local therapeutics modalities performed before or during first-line treatment (history of radiotherapy, brain metastases treatment) radiological data (BTS, best overall response).

This study was outside the context of the Jardé law, as the research was carried out retrospectively from the data in the medical records. Written consent was not required for this study.

Radiological assessments

BTS was established by adding the sum of the dimensions of target lesions according to RECIST 1.1 (18). A maximum of 5 target lesions (2 per organ) defined by a major axis above 10 mm, and pathological lymph node minor axis > 15 mm were recorded. If baseline RECIST1.1 had not been established initially, we used CT scans for reinterpretation. Patients were divided in two groups, according to their median BTS (above and below median BTS). The response was assessed on the basis of RECIST1.1.

Objective and Endpoints

The main objective of this study was to evaluate the impact of BTS on OS in patients with advanced NSCLC starting pembrolizumab or a platinum-based regimen chemotherapy. Secondary objectives were as follows in pembrolizumab and chemotherapy arms: (1) correlation between BTS and PFS, (2) correlation between BTS and ORR or disease control rate (DCR). OS was defined as the time from the first administration of treatment to the date of death (event), or last follow up (censored). PFS was defined as the time from the first administration of treatment to progression according to RECIST1.1 or death (event) or last follow up (censored), ORR was defined as the percentage of patients who achieved a complete response (CR) or a partial response (PR) according to RECIST1.1, DCR was defined as the percentage of patients who achieved a CR or a PR or a stable disease.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with R 3.6.1 (2019-07-05). Results for categorical variables are expressed as absolute numbers and percentages. Results for continuous variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation or, if variables were not normally distributed, as median (interquartile range). Available data are specified for each variable. P-values for each variable are computed using Khi2 test or Fisher exact test indicated with a (a) for categorical variables and student test for continuous variables.

Survival analysis was carried out by Kaplan Meier method with log-rank test (for univariate analysis) and Cox model. Multivariate cox model analysis used downward selection with AIC criteria, while systematically keeping in the analysis well known associated factors. The covariates were defined as age, gender, stage (III or IV), liver metastases (yes or no) and brain metastases (yes or no). Tests associated with p-value of 0.05 were considered as statistically significant. The data cut-off for this post hoc analysis was March 26, 2021, and the follow-up was calculated using the reverse Kaplan-Meier method.

RESULTS

Patient characteristics

One hundred eighty-eight patients were included, 96 received pembrolizumab and 92 a platinum-based chemotherapy. The baseline characteristics of the patients are listed in **Table 1**. Median age was 63 years in both arms (pembrolizumab's range 38–89, and chemotherapy's range 34–83). Men represented the majority of patients (67.7% with pembrolizumab, 60.9% with chemotherapy), and most patients had a PS 0 or 1 (77.9 % with pembrolizumab and 68.4% with chemotherapy). More locally advanced diseases were observed in the pembrolizumab group compared to the chemotherapy group (24.0% vs 6.5%, $p < 0.01$). In accordance with inclusion criteria, all patients in the pembrolizumab group had a PD-L1 TPS $\geq 50\%$. By contrast in the chemotherapy group, as it was not an inclusion criterion, PD-L1 TPS, when available, was greater $\geq 50\%$ in 15 (22.4%) patients. Lung metastases were the most common metastatic sites in both groups (35.4% with pembrolizumab and 39.1% with chemotherapy), followed by brain metastases in the pembrolizumab group (27.1%) and by bone metastases in the chemotherapy group (48.9%). The median (IQR) BTS were similar in both groups, 85.5 mm (53–108.50) with pembrolizumab and 86 mm (57.25–113.25) with chemotherapy. History of radiotherapy was more frequent in the chemotherapy group (64.1% vs 39.6%, $p < 0.01$). The difference was even more important for history of whole brain radiotherapy (64% vs 35% among patients with brain metastases). However, stereotaxic brain radiotherapy was more frequent in the pembrolizumab group (42%) than in the chemotherapy group (24%). These

differences in brain metastases' treatment were at the limit of statistical significance ($p = 0.09$). Inevitably there were more patients treated with corticosteroids (≥ 20 mg equivalent prednisone) in the chemotherapy arm as it is a relative contraindication to the administration of pembrolizumab (39.13% vs 1.01%, $p < 0.01$).

Patients in each arm of treatment were divided into two groups according to the median BTS. Results are reported in **Table 2 and 3**. As expected there were more patients with more than one metastasis among patients with a BTS above the median (81% vs 46%, $p < 0.01$) in the pembrolizumab group. Moreover, men were more likely than women to have a BTS above the median (80.4% vs 56.0%, $p = 0.02$). The number of patients with a PD-L1 TPS $\geq 90\%$ was similar in all BTS groups (35% vs 30%, $p = 0.72$). Liver metastases tended to be more frequent among patients with high BTS treated with pembrolizumab (28.3% vs 12%, $p = 0.08$). Among patients treated with chemotherapy, liver metastases and brain metastases were more frequent among patients with a BTS above the median (44.4% vs 10.6%, $p = 0.001$ and 46.7% vs 23.4%, $p = 0.03$ respectively). Other variables did not differentiate by BTS in the chemotherapy group.

Impact of BTS on survival outcomes.

After a median follow-up of 26.9 months (95% CI 24.1–30.0) in the pembrolizumab group, the median OS was 27.2 months [95% CI 21.7– not reached (NR)] and the median PFS was 10.28 months (95% CI 6.67–17.77). Median OS was 18.2 months (95% CI 12.2–NR) for patients with a BTS > 86 mm whereas below the threshold of BTS ≤ 86 mm, the median OS was not reached (95% CI 27.2–NR) (**Figure 1A**). Median PFS were 5.98 months (95% CI 3.48–12) in high BTS and 22.11 months in low BTS (95% CI 10.28–NR) (**Figure 2A**). Parametric log-rank univariate analyses showed significant differences among survival curves by median of BTS for both OS ($p = 0.0026$) and PFS ($p < 0.0001$).

In the chemotherapy group, after a median follow-up of 44.4 months (95% CI 25.4–45.4), the median OS and PFS were 7.46 months (95% CI 6.34–11.04) and 4.37 months (95% CI 3.15–5.72) respectively. Conversely, no difference of overall survival was seen in the chemotherapy group according to the BTS. Among patients with a BTS ≤ 86 mm, median OS was 8.67 months (95% CI 6.54–16.6), and among patients with a BTS > 86 mm median OS was 6.67 months (95% CI 3.75–10.9), those results were not different ($p = 0.16$) (**Figure 1B**). PFS was significantly shorter among patients with a high BTS compared to those with low BTS, 2.99 months (95% CI 2.00–5.45) versus 4.8 months (95% CI 4.3–7.23), ($p = 0.026$) (**Figure 2B**).

Univariate and multivariate analyses of baseline clinical factors associated with OS

In the pembrolizumab group, several clinical baseline factors were associated with OS, including BTS above > 86 mm vs ≤ 86 mm (HR 2.457, $p = 0.009$), PS ≥ 2 vs PS < 2 (HR 4.714, $p < 0.001$),

age (HR 1.04, $p < 0.011$), female vs male (HR 0.42, $p = 0.03$) and liver metastases (yes vs no) (HR 2.313, $p < 0.024$). Among these five factors associated with OS in the univariate analysis, three remained associated independently with a shorter OS in the multivariate analysis: BTS above the median (HR 2.25, $p = 0.033$), PS ≥ 2 (HR 4.65, $p < 0.001$) and age (HR 1.06, $p = 0.001$). Results are summarized in **Table 4**.

In the chemotherapy group, the presence of liver metastases was borderline significantly associated with OS in the univariate analysis (HR 1.651, $p = 0.064$). In the multivariate analysis, only the stage IV vs stage III was independently associated with a longer OS (HR 0.385, $p = 0.036$). Additional results are available in **Table 5**.

Overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR)

Among patients treated with pembrolizumab, the ORR was 62% in the $BTS \leq 86$ mm group and 57% in the $BTS > 86$ mm group without significant statistical difference ($p = 0.74$). Similarly no difference was identified in the chemotherapy group (17% for $BTS \leq 86$ mm and 16% for $BTS > 86$ mm, $p = 1$). BTS does not influence the DCR neither in the pembrolizumab group and nor in the chemotherapy group. All the results are available in **Table 6**.

DISCUSSION

According to our data, BTS seems to be a prognostic factor of OS in patients with NSCLC PD-L1 TPS $\geq 50\%$ treated with pembrolizumab alone as a first-line treatment. To our knowledge, this is the first study to investigate the prognostic impact of BTS in patients treated with pembrolizumab as first-line therapy. Indeed, overall survival and progression-free survival were significantly longer in patients with a BTS below the median. This difference was also confirmed in univariate and multivariate analyses for overall survival, a $BTS > 86$ mm was independently associated with a shorter OS. These results are consistent with previous studies investigating the prognostic impact of BTS in patients with NSCLC treated with anti-PD(L)1 mainly in second-line therapy (16) (19). Based on our experience, BTS is easily applicable in clinical practice. Contrary to a majority of biomarkers, BTS is available for clinicians before choosing the most relevant treatment and can be calculated without involving a specialist or expensive tools. The only precondition to calculate BTS is a CT scan at diagnosis that allows to identify target lesions. However, there are multiple calculation methods of BTS as shown in different studies. We applied the same criteria as Hopkins et al. and Tarantino et al. in our research, who take into account up to five target lesions (16) (20). Some studies add up to ten measurable target lesions in order to improve accuracy (17) (21). Tarantino et al. went further by reviewing both BTS and tumour total burden (TTB). The latter was defined as the sum of all measurable baseline lesions, was as BTS associated with OS (20). Besides, some studies

used different statistical methods to establish a BTS threshold. Another issue is the determination of BTS cut-off points. For example, Hopkins' (and Joseph in melanoma) study used median BTS, whereas in Katsurada's study BTS threshold was established based on a biostatistical tool called cut-off finder. Furthermore, Sakata et al. determined the cut-off level by using a ROC analysis (22). Despite disparities related to BTS measurement and thresholds, all of the above studies showed a significant negative association between BTS and survival outcome and confirm the prognostic value of BTS independently of the methodology used. Moreover, some studies seem to confirm a linear relationship between BTS and clinical outcome, i.e. the higher the BTS, the poorer the outcome in terms of survival (16) (20). In our opinion, it seemed more feasible in daily practice to establish a numerical threshold, we chose 86 mm. This value was pertinent, as demonstrated by the similar values between the chemotherapy and immunotherapy groups, and was close to the values used in the lung cancer studies mentioned above. For example, median BTS was 78 mm in a study by Miyawaki et al. who used the same criteria. One of the methodological limits to BTS is the lack of distinction between a few large lesions and numerous small lesions, although immunologic mechanisms involved in checkpoint inhibitors response may depend on the number of lesions. Wei et al. showed that the number of baseline lesions was an independent prognostic factor of OS for patients treated with toripalimab (PD-1 inhibitor) in advanced gastric cancer (23). They also studied BTS, which was associated with OS only in univariate analysis, but this difference was not confirmed in multivariate analysis. Another limitation of the BTS calculation method is that it doesn't take non-measurable lesions into account, unlike other methods estimating tumor volume using the metastatic lesion count. Miyawaki's study investigated both BTS and BNML (baseline number of metastatic lesions) and showed that both were prognostic factors for OS (19).

Generally, we can note that our patient sample is representative in terms of OS, since median OS in patients treated with pembrolizumab was 27.2 months, which is consistent with the 26.3 months reported in KEYNOTE-024 (7). As well, the median PFS was 10.28 months in our study and 10.3 months in this previous trial. However, the ORR was higher 59.3% vs 44.8% in the KEYNOTE-024. This rate is close to the 53.7% observed in the PEMBREIZH study evaluating pembrolizumab in a real-life cohort (24). In our study, surprisingly there was no difference in response rate between low and high BTS as if tumor volume did not influence type of response. This is coherent with Miyawaki's and Katsurada's studies in lung cancer that also showed no significant difference in response rates. By contrast, studies in patients with other cancers, such as in melanoma, showed a significant higher response rate in low BTS (21). Thus, the impact of BTS on response rate remains unclear, and appears less clear-cut than its impacts on response time.

There are potential limits to our study due to recent changes in first line NSCLC treatment. Pembrolizumab alone was the main first line treatment for NSCLC patients with a PD-L1 TPS $\geq$ 50%

available when the study was conducted. Before the advent of pembrolizumab in January 2018, platinum-based chemotherapy was the standard of care regardless of PD-L1 TPS. Chemotherapy remained the only option for PD-L1 < 50% NSCLC until its combination with pembrolizumab was approved in France at the end of 2019 for non-squamous lung cancers and in 2020 for squamous lung cancers. These changes to the standards have several consequences for our study. Firstly, for a majority of patients in the chemotherapy group we were not able to determine PD-L1 TPS, since it was not required until January 2018, when Pembrolizumab became available as a monotherapy. The heterogeneity of PD-L1 TPS in the chemotherapy group (0 to 100%) was acceptable for our study, since PD-L1 does not impact patients' survival. Indeed, in the IMpower110 and KEYNOTE-042 trials the median survival under chemotherapy was relatively similar in the different subgroups according to PD-L1 TPS (8) (10). Secondly, the combination of pembrolizumab and chemotherapy has not been studied as it was validated after the data collection started. While it could be interesting to investigate the impact of adjunction chemotherapy to pembrolizumab among patients with a high BTS, this approach would exceed the scope of our study. The focus on patients only treated with pembrolizumab allowed us to confirm that BTS is a prognostic factor for immunotherapy, without confounding factors that could stem from studying pembrolizumab associated with chemotherapy. Furthermore, regarding patients treated with chemotherapy in our study, no association of BTS with OS was demonstrated either univariate, or multivariate analysis. Since Katsurada et al. showed the same findings, there is more and more evidence that the prognostic value of BTS is more important for immunotherapy.

The median overall survival (7.5 months) of the chemotherapy arm is particularly short compared to those observed in published clinical trials and may be subject to criticism. For instance, a median OS of 12.1 months (CI 95% 10.4–14.2) was observed in the control arm of the KEYNOTE-042 study testing pembrolizumab vs chemotherapy in patients with a PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (10). One possible explanation is that patients included in clinical trials were excluded from this study. Especially since during the data collection period, it is likely that patients with PD-L1 < 50% were included in trials testing the combination of chemotherapy and immunotherapy. Thus, the patients included in our study in the chemotherapy arm potentially had contraindications that prohibited inclusion in therapeutic trials, such as impaired PS and taking corticosteroid. Effectively, 30% of the patients had a PS ≥ 2 and almost 40% had a corticosteroid therapy ≥ 20 mg, these two variables being known as poor prognostic factors (25). Besides, 15 patients under chemotherapy had PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Of these patients, 9 received treatment after January 2018 and therefore could have received pembrolizumab instead of chemotherapy. Thus, we assumed that they had an aggressive disease for which immunotherapy did not seem suitable. Other limitations may be related to the retrospective nature of the study, the long delay (within 8 weeks) between the baseline CT scan and treatment

initiation, and the absence of systematic reinterpretation of CT scan if baseline RECIST has been established.

To date no study comparing pembrolizumab alone or pembrolizumab associated with chemotherapy has been published. A phase III French study called PERSEE (NCT04547504) which principal objective is to evaluate the superiority of the pembrolizumab and chemotherapy combination to pembrolizumab monotherapy according to the PFS, is in the recruitment phase. Pending the outcomes, physicians are looking for biomarkers of response to pembrolizumab and BTS should be taken into account among clinical biomarkers. Even though medical research is focusing on determining biomarkers, none are validated, aside from the PD-L1 expression. For example, tumor mutation burden has been studied in many cancers including NSCLC. Patients with a high mutational load seem to have a better response rate and a better survival under immunotherapy than those with a low mutational load (26). Similarly, KRAS mutation status is a predictive factor of response to anti-PD-1 and correlates with better survival (27). Beside not being easily available in clinical practice, they have been studied among various profiles of patients treated with a checkpoint inhibitor and data concerning only patients with a PD-L1TPS $\geq 50\%$ are rare. The presence of liver metastases has been described as a negative prognostic marker among those patients, suggesting that adding chemotherapy should be considered for these patients(28). The authors also reported a link between the level of PD-L1 expression (50-74% vs $\geq 75\%$) with PFS and ORR, as already mentioned in the study by Aguilar et al (14). Tumor metabolic volume by ^{18}F -FDG-PET has been described as a prognostic factor in patients with a PD-L1 TPS $\geq 50\%$ treated with pembrolizumab (29). This study, although involving a limited number of patients (N = 48) is interesting because it establishes the link between tumor volume and overall survival. No study to date has looked at the impact of BTS on survival in patients treated with first-line pembrolizumab even though it is sometimes used in the choice of treatment in daily practice. Based on our results, we consider that BTS could be used subsequently as a decision factor for the selection of patients eligible for treatment with a combination of chemotherapy and pembrolizumab.

CONCLUSION

In conclusion, we demonstrated that BTS is an effective prognostic biomarker for pembrolizumab therapy in treatment in NSCLC among patients with PD-L1 TPS $\geq 50\%$, which negatively correlates with pembrolizumab efficacy. A high baseline tumor volume is associated with a worse overall survival. As pembrolizumab alone does not seem to suffice in these patients, BTS may help to select patients more likely to benefit from the combination of pembrolizumab and chemotherapy. Further prospective studies are needed to establish if adding chemotherapy in high BTS patients should be the therapy of choice.

FIGURES AND TABLES

Table 1: Patient characteristics

Characteristics	Overall population		p-value
	Pembrolizumab N = 96	Chemotherapy N = 92	
Age years			
median (range)	63 (38–89)	63 (34–83)	0.06
Gender (%)			
Male	65 (67.7)	56 (60.9)	0.41
Female	31 (32.3)	36 (39.1)	
Smoking status (%)			
Never	4 (4.4)	3 (3.3)	1 (a)
Former	59 (64.8)	60 (65.2)	
Current	28 (30.8)	29 (31.5)	
Missing	5	0	
ECOG Performance status (%)			
0 - 1	67 (77.9)	52 (68.4)	0.24
≥ 2	19 (22.1)	24 (31.6)	
Missing	10	16	
Type of histology (%)			
Non-Squamous	77 (80.2)	77 (83.7)	0.67
Squamous	19 (19.8)	15 (16.3)	
PDL1 TPS ≥ 50 % (%)			
No	0 (0)	52 (77.6)	<0.001
Yes	96 (100)	15 (22.4)	
Missing	0	25	
Corticotherapy			
None	80 (83.3)	53 (57.6)	< 0.01
≤ 20mg equivalent prednisone	15 (15.6)	3 (3.3)	
> 20mg equivalent prednisone	1 (1.0)	36 (39.1)	
Stage (%)			
III	23 (24.0)	6 (6.5)	< 0.01
IV	73 (76.0)	86 (93.5)	
Number of metastatic sites (%)			
1	27 (37)	28 (33)	0.68
≥ 2	46 (63)	58 (67)	
Missing	23	6	
Brain metastases (%)			
No	70 (72.9)	59 (64.1)	0.32
Yes	26 (27.1)	33 (35.8)	
Lung metastases (%)			
No	62 (64.6)	56 (60.9)	0.71
Yes	34 (35.4)	36 (39.1)	
Effusion metastases (pleural, pericardial or peritoneal) (%)			
No	78 (81.2)	74 (80.4)	1.00
Yes	18 (18.8)	18 (19.6)	
Liver metastases (%)			
No	77 (80.2)	67 (72.8)	0.31
Yes	19 (19.8)	25 (27.2)	
Adrenal metastases (%)			
No	77 (80.2)	64 (69.6)	0.13
Yes	19 (19.8)	28 (30.4)	
Bone metastases (%)			
No	73 (76.0)	47 (51.1)	< 0.01
Yes	23 (24.0)	45 (48.9)	
Baseline tumor size (mm)			
Median (IQR)	85.5 (57.25–113.25)	86 (53–108.5)	0.42
History of radiotherapy (%)			
No	58 (60.4)	33 (35.9)	< 0.01
Yes*	38 (39.6)	59 (64.1)	
Brain metastases treatment (%)			
Observation	6 (23)	4 (12)	0.09 (a)
Stereotaxic radiotherapy	11 (42)	8 (24)	
Whole brain radiotherapy	9 (35)	21 (64)	
Missing	70	59	

* include radiotherapy of metastases, brain or primary tumor

Table 2: Characteristics of patients treated with pembrolizumab according to baseline tumor size

Characteristics	Pembrolizumab group		p-value
	BTS ≤ 86 mm N = 50	BTS > 86 mm N = 46	
Age years			
median (range)	63 (38–89)	63 (46–88)	0.61
Gender (%)			
Male	28 (56.0)	37 (80.4)	0.02
Female	22 (44.0)	9 (19.6)	
Smoking status (%)			
Never	3 (6.2)	1 (2.3)	0.62 (a)
Former	32 (66.7)	27 (62.8)	
Current	13 (27.1)	15 (34.9)	
Missing	2	3	
ECOG Performance status (%)			0.82
0 - 1	36 (80)	31 (75.6)	
≥ 2	9 (20)	10 (24.4)	
Missing	5	5	
Type of histology (%)			
Non-Squamous	44 (88.0)	33 (71.7)	0.08
Squamous	6 (12.0)	13 (28.3)	
PDL1 TPS			
50-89 %	35 (70)	30 (65)	0.72
≥ 90%	15 (30)	16 (35)	
Corticotherapy			
None	40 (80.0)	40 (87.0)	0.58 (a)
≤ 20mg equivalent prednisone	9 (18.0)	6 (13.0)	
> 20mg equivalent prednisone	1 (2.0)	0 (0.0)	
Stage (%)			
III	13 (26.0)	10 (21.7)	0.8
IV	37 (74.0)	36 (78.3)	
Number of metastatic sites (%)			
1	20 (54)	7 (19)	< 0.01
≥ 2	17 (46)	29 (81)	
Missing	13	10	
Brain metastases (%)			
No	34 (68.0)	36 (78.3)	0.37
Yes	16 (32.0)	10 (21.7)	
Lung metastases (%)			
No	35 (70.0)	27 (58.7)	0.35
Yes	15 (30.0)	19 (41.3)	
Effusion metastases (pleural, pericardial or peritoneal) (%)			
No	44 (88.0)	34 (73.9)	0.13
Yes	6 (12.0)	12 (26.1)	
Liver metastases (%)			
No	44 (88.0)	33 (71.7)	0.08
Yes	6 (12.0)	13 (28.3)	
Adrenal metastases (%)			
No	39 (78.0)	37 (80.4)	0.63
Yes	10 (20.0)	9 (19.6)	
Bone metastases (%)			
No	40 (80.0)	33 (71.7)	0.48
Yes	10 (20.0)	13 (28.3)	
History of radiotherapy (%)			
No	32 (64.0)	26 (56.5)	0.59
Yes*	18 (36.0)	20 (43.5)	
Brain metastases treatment (%)			
Observation	5 (31.2)	1 (10.0)	0.29 (a)
Stereotaxic radiotherapy	6 (37.5)	3 (30.0)	
Whole brain radiotherapy	5 (31.2)	6 (60.0)	
Missing	34	36	

* include radiotherapy of metastases, brain or primary tumor

Table 3: Characteristics of patients treated with chemotherapy according to baseline tumor size

Characteristics	Chemotherapy group		p-value
	BTS ≤ 86 mm N = 47	BTS > 86 mm N = 45	
Age years			
median (range)	65 (34–83)	61 (35–76)	0.18
Gender (%)			
Male	28 (59.6)	28 (62.2)	0.96
Female	19 (40.4)	17 (37.8)	
Smoking status (%)			
Never	1 (2.1)	2 (4.4)	0.57 (a)
Former	33 (70.2)	27 (60.0)	
Current	13 (27.7)	16 (35.6)	
ECOG Performance status (%)			
0 - 1	31 (77.5)	21 (58.3)	0.12
≥ 2	9 (22.5)	15 (41.7)	
Missing	7	9	
Type of histology (%)			
Non-Squamous	39 (83.0)	38 (84.4)	1.00
Squamous	8 (17.0)	7 (15.6)	
PDL1 TPS ≥ 50 % (%)			
No	24 (77.4)	28 (77.8)	1 (a)
Yes	7 (22.6)	8 (22.2)	
Missing	16	9	
Corticotherapy			
None	27 (57.4)	26 (57.8)	0.93 (a)
≤ 20mg equivalent prednison	1 (2.1)	2 (4.4)	
> 20mg equivalent prednison	19 (40.4)	17 (37.8)	
Stage (%)			
III	4 (8.5)	2 (4.4)	0.68 (a)
IV	43 (91.5)	43 (95.6)	
Number of metastatic sites (%)			
1	18 (41.8)	10 (23.3)	0.11
≥ 2	25 (58.2)	33 (76.7)	
Missing	4	2	
Brain metastases (%)			
No	36 (76.6)	24 (53.3)	0.03
Yes	11 (23.4)	21 (46.7)	
Lung metastases (%)			
No	32 (68.1)	24 (53.3)	0.21
Yes	15 (31.9)	21 (46.7)	
Effusion metastases (pleural, pericardial or peritoneal) (%)			
No	37 (78.7)	37 (82.2)	0.87
Yes	10 (21.3)	8 (17.8)	
Liver metastases (%)			
No	42 (89.4)	25 (55.6)	< 0.01
Yes	5 (10.6)	20 (44.4)	
Adrenal metastases (%)			
No	37 (78.7)	27 (60.0)	0.08
Yes	10 (21.3)	18 (40.0)	
Bone metastases (%)			
No	21 (44.7)	26 (57.8)	0.29
Yes	26 (55.3)	19 (42.2)	
History of radiotherapy (%)			
No	19 (40.4)	14 (31.1)	0.48
Yes*	28 (59.6)	31 (68.9)	
Brain metastases treatment (%)			
Observation	1 (9.0)	3 (14.3)	0.58 (a)
Stereotaxic radiotherapy	4 (36.3)	4 (19.0)	
Whole brain radiotherapy	6 (54.5)	14 (66.7)	
Missing	36	24	

* include radiotherapy of metastases, brain or primary tumor

Table 4: Univariate and multivariate analyses of overall survival in the pembrolizumab group

	univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
BTS (> 86mm vs. ≤ 86mm)	2.457	[1.255;4.81]	0.009	2.25	[1.066;4.756]	0.033
PS (≥ 2 vs. < 2)	4.714	[2.421;9.179]	<0.001	4.65	[2.332;9.257]	<0.001
Age	1.04	[1.009;1.072]	0.011	1.06	[1.022;1.093]	0.001
Gender (Female vs. male)	0.42	[0.191;0.92]	0.03	0.71	[0.294;1.716]	0.447
Stage (IV vs. III)	1.792	[0.787;4.079]	0.165	2.11	[0.879;5.083]	0.095
Brain metastases (Yes vs. No)	0.74	[0.35;1.564]	0.43	-	-	-
Liver metastases (Yes vs. No)	2.313	[1.114;4.804]	0.024	-	-	-

Table 5: Univariate and multivariate analyses of overall survival in the chemotherapy group

	univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
BTS (> 86mm vs. ≤ 86mm)	1.476	[0.905;2.409]	0.119	1.27	[0.746;2.165]	0.378
PS (≥ 2 vs. < 2)	1.47	[0.867;2.494]	0.153	1.32	[0.738;2.375]	0.347
Age	1.005	[0.981;1.029]	0.699		1 [0.977;1.03]	0.827
Gender (Female vs. male)	1.423	[0.876;2.313]	0.155	1.57	[0.941;2.621]	0.084
Stage (IV vs. III)	0.519	[0.222;1.212]	0.13	0.385	[0.158;0.941]	0.036
Brain metastases (Yes vs. No)	1.276	[0.775;2.101]	0.338	-	-	-
Liver metastases (Yes vs. No)	1.651	[0.972;2.804]	0.064	1.55	[0.868;2.773]	0.138

Table 6: Percentages of overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) by median of baseline tumor size assessed with pembrolizumab and chemotherapy

Characteristics	Overall	BTS ≤ 86mm	BTS > 86mm	p-value
Pembrolizumab group	N = 96	N = 50	N = 46	
ORR	57 (59.38%)	31 (62%)	26 (56.52%)	0.74
DCR	72 (75%)	41 (82%)	31 (67.39%)	0.16
Chemotherapy group	N = 92	N = 47	N = 45	
ORR	15 (16.3%)	8 (17.02%)	7 (15.56%)	1
DCR	55 (59.78%)	31 (65.96%)	24 (53.33%)	0.31

Figure 1: Kaplan-Meier OS of patients with BTS > 86 mm and BTS ≤ 86 mm treated with pembrolizumab (A) or chemotherapy (B).

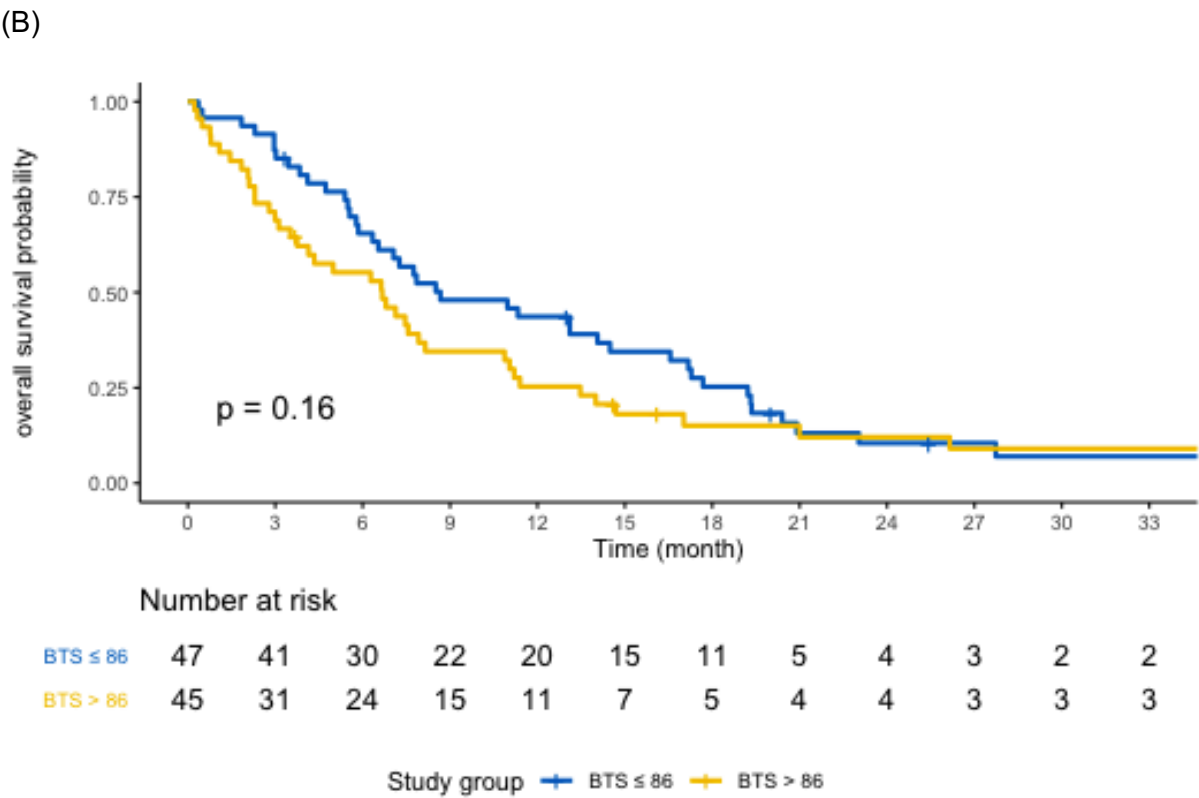
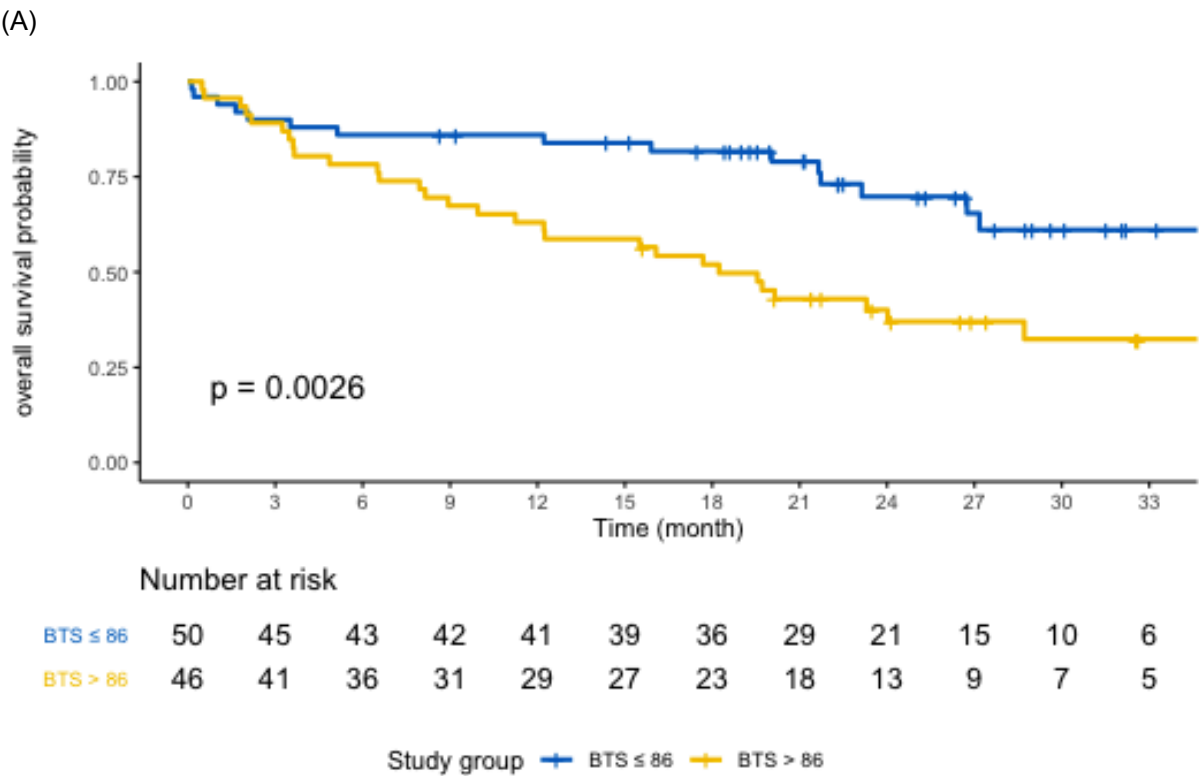
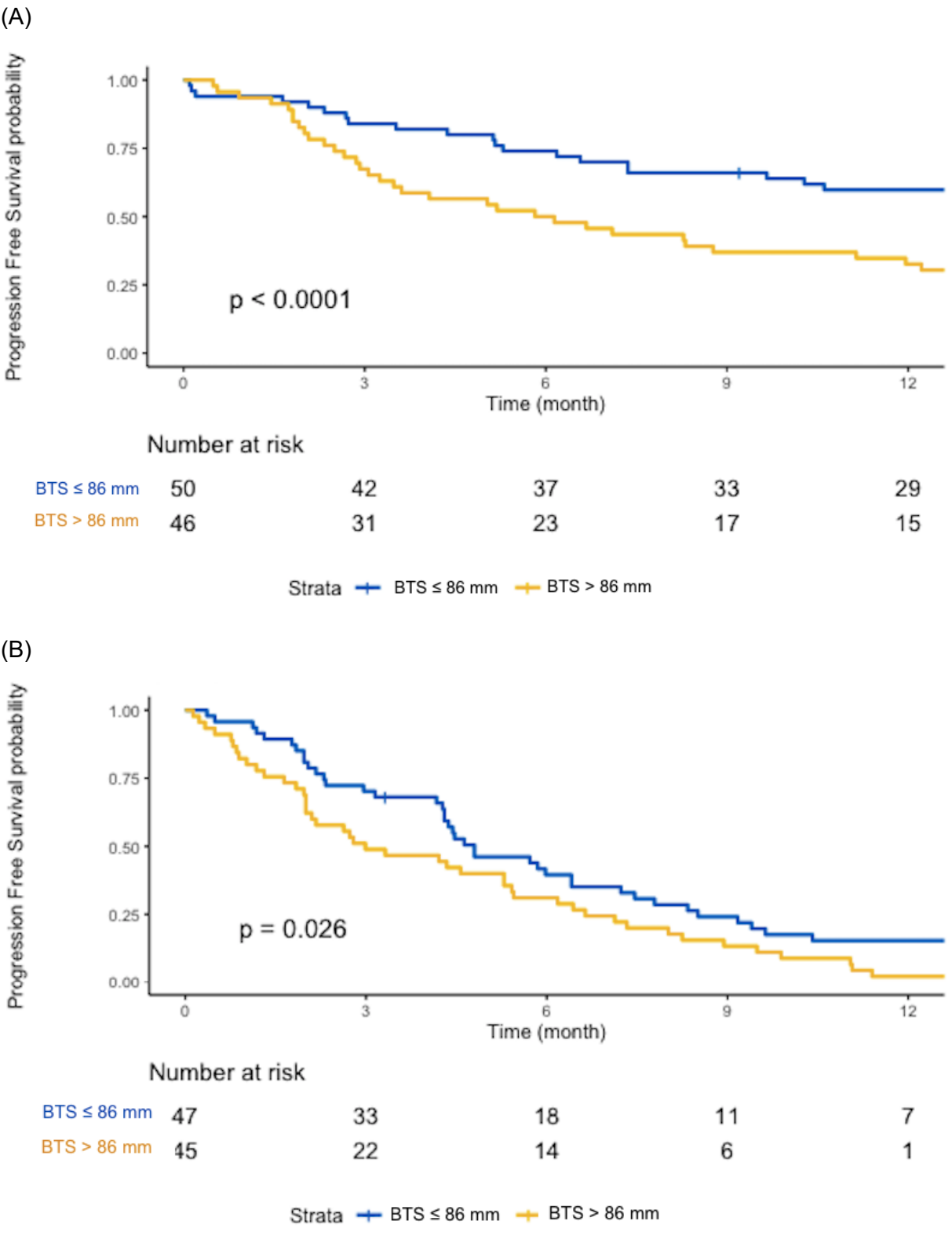


Figure 2: Kaplan-Meier PFS of patients with BTS > 86 mm and BTS ≤ 86 mm treated with pembrolizumab (A) or chemotherapy (B)



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*. 2018 Nov;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*. 2016 Jan;25(1):16–27.
3. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H, Baas P, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1144–63.
4. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1–24.
5. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer*. 2019 Aug;134:174–9.
6. 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*. 2018 Oct;29:iv192–237.
7. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31:S1181–2.
8. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1328–39.
9. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn M-J, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 1;37(28):2518–27.
10. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 May;393(10183):1819–30.
11. Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, Cortez-Retamozo V, Garriss C, Pucci F, et al. Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity*. 2016 Feb;44(2):343–54.
12. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1505–17.
13. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020 Oct;15(10):1657–69.

14. Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol*. 2019 Oct;30(10):1653–9.
15. Joseph RW, Elassaiss-Schaap J, Kefford R, Hwu W-J, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Melanoma Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2018 Oct 15;24(20):4960–7.
16. Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, Rowland A, Sorich MJ. Baseline tumor size and survival outcomes in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Semin Oncol*. 2019 Aug;46(4–5):380–4.
17. Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, Kiri T, Furukawa K, Koyama K, et al. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2019 Feb;39(2):815–25.
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
19. Miyawaki T, Kenmotsu H, Mori K, Miyawaki E, Mamesaya N, Kawamura T, et al. Association Between Clinical Tumor Burden and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020 Sep;21(5):e405–14.
20. Tarantino P, Marra A, Gandini S, Minotti M, Pricolo P, Signorelli G, et al. Association between baseline tumour burden and outcome in patients with cancer treated with next-generation immunoncology agents. *Eur J Cancer*. 2020 Nov;139:92–8.
21. Joseph RW, Elassaiss-Schaap J, Kefford R, Hwu W-J, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Melanoma Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2018 Apr 23;1078-0432.CCR-17–2386.
22. Sakata Y, Kawamura K, Ichikado K, Shingu N, Yasuda Y, Eguchi Y, et al. Comparisons between tumor burden and other prognostic factors that influence survival of patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Thorac Cancer*. 2019 Dec;10(12):2259–66.
23. Wei X-L, Xu J-Y, Wang D-S, Chen D-L, Ren C, Li J-N, et al. Baseline lesion number as an efficacy predictive and independent prognostic factor and its joint utility with TMB for PD-1 inhibitor treatment in advanced gastric cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Jan;13:175883592198899.
24. Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveiller G, Gadby F, et al. First-line pembrolizumab for non–small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$ in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Med*. 2020 Apr;9(7):2309–16.
25. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2010 May;5(5):620–30.
26. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, Schleifman E, Zou W, Li Y, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med*. 2018 Sep;24(9):1441–8.

27. Liu C, Zheng S, Jin R, Wang X, Wang F, Zang R, et al. The superior efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer that correlates with an inflammatory phenotype and increased immunogenicity. *Cancer Lett.* 2020 Feb;470:95–105.
28. Takeyasu Y, Yoshida T, Shibaki R, Matsumoto Y, Goto Y, Kanda S, et al. Differential Efficacy of Pembrolizumab According to Metastatic Sites in Patients With PD-L1 Strongly Positive (TPS $\geq$ 50%) NSCLC. *Clin Lung Cancer.* 2021 Mar;22(2):127-133.e3.
29. Yamaguchi O, Kaira K, Hashimoto K, Mouri A, Shiono A, Miura Y, et al. Tumor metabolic volume by 18F-FDG-PET as a prognostic predictor of first-line pembrolizumab for NSCLC patients with PD-L1 $\geq$ 50%. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):14990.

ANNEXES

LISTE DES ABRÉVIATIONS DE LA PARTIE I

ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
BSLD	<i>Baseline sum longest diameter</i>
BTS	<i>Baseline tumor size</i>
CBP	Cancer broncho-pulmonaire
CBNPC	Carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EI	Écart interquartile
HR	Hazard ratio
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC	<i>Immune cells</i>
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95%
ICI	Inhibiteurs de checkpoint immunitaire
LDH	Lactate déshydrogénase
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
PATTERN	Pathologistes thoraciques de valorisation de l'expertise, de la recherche et de l'innovation
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PS	<i>Performance Status</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumor</i>
SPLD	Somme des plus longs diamètres
TB	<i>Tumor burden</i>
TC	<i>Tumor cells</i>
TPS	<i>Tumor proportion score</i>
TRO	Taux de réponse objective
TTB	<i>Tumor total burden</i>
VTI	Volume tumoral initial
vs	<i>versus</i>

LISTE DES ABRÉVIATIONS DE LA PARTIE II

95%CI	95% confidence interval
BTS	Baseline tumor size
CR	Complete Response
DCR	Disease control rate
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
HR	Hasard ratio
IQR	Interquartile range
NR	Not reached
NSCLC	Non-small cell lung cancer
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression free survival
PR	Partial response
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
TPS	Tumor proportion score

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur Jaafar BENNOUNA

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Elvire PONS-TOSTIVINT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Étude rétrospective multicentrique évaluant l'impact pronostique du volume tumoral initial (VTI) chez les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) traités par pembrolizumab en première ligne métastatique.

RÉSUMÉ

Contexte : Le pembrolizumab en monothérapie est le traitement de choix pour les patients atteints d'un CBPNPC ayant un PD-L1 TPS ≥ 50 %. Des données récentes suggèrent que les patients avec un haut VTI bénéficient moins du pembrolizumab. L'objectif de cette étude rétrospective était d'étudier l'impact pronostique du VTI sur la survie globale (SG) chez des patients atteints d'un CBPNPC avancé ou métastatique en première ligne, traités par du pembrolizumab ou une chimiothérapie.

Méthode : Cette étude rétrospective, multicentrique a inclus tous les patients atteints d'un CBPNPC inéligibles à un traitement local, ayant reçu en première ligne thérapeutique du pembrolizumab seul (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ou une chimiothérapie à base de sel de platine (quel que soit le PD-L1). La combinaison pembrolizumab et chimiothérapie n'était pas disponible lors de la réalisation de cette étude. L'objectif principal était d'évaluer l'impact du VTI sur la SG dans chaque groupe. Le VTI était défini par la somme des diamètres des lésions cibles selon RECIST1.1.

Résultats : De septembre 2016 à juin 2020, 188 patients ont été inclus, 96 dans le groupe pembrolizumab, et 92 dans le groupe chimiothérapie. La médiane de suivi était de 26.9 mois (Intervalle de confiance à (IC) 95 % : 24.1 – 30.0) dans le groupe pembrolizumab et 44.4 de mois (IC 95 % : 25.4 – 45.4) dans le groupe chimiothérapie. Le VTI médian était de 85,50 mm (Écart interquartile (EI) : 57,25 – 113,25) dans le groupe pembrolizumab et de 86,00 mm (EI : 53,00 – 108,50) dans le groupe chimiothérapie. Dans le groupe pembrolizumab, les patients avec un VTI > 86 mm avaient une SG plus courte en analyse univariée par rapport à ceux avec un VTI ≤ 86 mm, (HR 2.46, IC 95 % : 1.25 – 4.81, $p = 0.009$). La SG était de 18.2 mois [IC 95 % : 12.2 – non atteinte (NA)] parmi les patients avec un VTI > 86 mm versus NA (IC 95 % : 27.2 – NA) pour ceux VTI ≤ 86 mm, ($p = 0.0026$). Le VTI restait associée à une SG plus courte dans l'analyse multivariée après ajustement sur les facteurs de confusion (HR 2.25, IC 95 % : 1.07 – 4.76, $p = 0.033$). Il n'y avait pas de différence de SG dans le groupe chimiothérapie selon le VTI (≤ 86 mm vs > 86 mm), tant en analyse univariée que multivariée (HR 1.27, IC 95 % : 0.75 – 2.16).

Conclusion : Un VTI élevé (> 86 mm) chez des patients atteints d'un CBPNPC PD-L1 TPS ≥ 50 % traités en première ligne métastatique par pembrolizumab était associée à une SG plus courte. Une étude complémentaire évaluant l'impact du VTI sur l'association chimiothérapie et pembrolizumab devrait être conduite.

MOTS-CLÉS

Volume tumoral initial – Cancer broncho-pulmonaire – Immunothérapie – Pronostic