

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**

**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1593

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Lucile BODOT**

le 21 septembre 2023

**EVALUATION DE LA STRATEGIE EN PREMIERE LIGNE D'UN  
TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE SEULE OU EN ASSOCIATION  
AVEC LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON  
A PETITES CELLULES AVEC EXPRESSION DE PD-L1 > 50% SUR UNE  
COHORTE TOULOUSAIN**

Directrice de thèse : Dr Audrey RABEAU

**JURY**

Monsieur le Professeur

Julien MAZIERES

Président

Monsieur le Professeur

Nicolas GUIBERT

Assesseur

Madame le Docteur

Laurence BIGAY-GAME

Assesseur

Madame le Docteur

Audrey RABEAU

Suppléant



---

**EVALUATION DE LA STRATEGIE EN PREMIERE LIGNE D'UN TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE SEULE OU EN ASSOCIATION AVEC LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES AVEC EXPRESSION DE PD-L1 > 50% SUR UNE COHORTE TOULOUSAIN**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

La prise en charge des CBNPC localement avancés non accessibles à un traitement local de stade III et stade IV, n'est pas consensuelle. En 1<sup>ère</sup> ligne, dans le cas où le PD-L1 des cellules tumorales est égal ou supérieur à 50 %, l'utilisation d'une chimiothérapie associée au pembrolizumab ou l'utilisation du pembrolizumab seul sont possibles. Il paraît important d'étudier les facteurs prédictifs, pronostiques orientant la décision de prise en charge par l'une de ces stratégies et leur efficacité en vraie vie.

Cette cohorte, en vie réelle, de patients traités pour un CBNPC métastatique stade IV avec PDL1  $\geq 50$  %, a permis d'étudier de 58 patients (36 ont été traités par IO et 22 par CT-IO) du CHU de Toulouse et de montrer l'absence de différence, entre les deux stratégies de traitements, en ce qui concerne la SG en analyse univariée.

Il est retrouvé une SG meilleure dans le groupe IO versus CT-IO en analyse multivariée (HR ajusté 4.26, IC 95 % 1.03 -17.62,  $p = 0.03$ ).

L'âge supérieur à 65 ans, les métastases hépatiques, les mutations KRAS-STK11 représentent des facteurs pronostiques péjoratifs.

L'absence de chimiothérapie en première ligne ne semble pas avoir d'impact sur les résultats de survie et ceci même dans le cas de décès précoces.

---

**TITRE EN ANGLAIS :**

EVALUATION OF THE FIRST-LINE STRATEGY OF IMMUNOTHERAPY ALONE OR IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER WITH PD-L1 EXPRESSION > 50% IN A TOULOUSE COHORT

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée en Pneumologie

---

**MOTS-CLÉS :** Immunothérapie, Cancer broncho-pulmonaire

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directrice de thèse : Audrey RABEAU

**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical  
Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine  
2022-2023**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Emérites**

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLE Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Généraliste
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALAUDA Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	cardio-vasculaire
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Cardiologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Dermatologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Pneumologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Chirurgie Digestive
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Gériatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Bactériologie-Virologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carle (C.E)	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Hépatogastro-entérologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Pharmacologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Pédiatrie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Ophthalmologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		Oto-rhino-laryngologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

**P.U. Médecine générale**

Mme DUPOUY Julie  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**P.U. - P.H.**  
**2ème classe**

**Professeurs Associés**

M. ABBO Olivier	Chirurgie Infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine Interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Gregory	Médecine Interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
M. BIREBENT Jordan  
M. BOYER Pierre  
Mme FREYENS Anne  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
M. POUTRAIN Jean-Christophe  
M. STILLMUNKES André

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoit	Pharmacologie et immunologie médicale
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CURROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
M. CHICOULAA Bruno  
M. ESCOURROU Emile

**Maitres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme DURRIEU Florence  
M. GACHIES Hervé  
Mme LATROUS Leïla  
M. PIPONNIER David  
Mme PUECH Marielle

## Remerciements

### **Au président du jury,**

**Monsieur le Professeur Julien MAZIERES**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour ta disponibilité, ton dynamisme, ta transmission des connaissances, ta passion du métier qui sont sources réelles de motivation. Merci, surtout, pour ton écoute et ta considération pour chacun de nous, et ton soutien dans mes projets professionnels et personnels.

### **Aux membres du Jury,**

**Madame le Docteur Audrey RABEAU**, merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci de ta présence dès ma première année d'internat, de ton soutien sans faille aux internes de 2A, de la qualité de transmission de tes connaissances et de ta rigueur. Merci pour tout ce que tu m'as appris. Merci de m'avoir permis de compter sur toi pendant ces 4 années et merci de m'avoir tant aidée dans ce travail de thèse.

**Madame le Docteur Laurence BIGAY-GAME**, merci d'avoir accepté joyeusement de participer à ce jury de thèse. Merci pour ta bienveillance, ton enseignement, tes connaissances pointues de l'oncologie thoracique. Merci, aussi, pour l'exemple que tu transmets sur la prise en charge des patients dans les situations si complexes d'oncologie.

**Monsieur le Professeur Nicolas GUIBERT**, merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci pour ton enseignement si précieux en 3A et ton goût de la transmission. Merci pour ta capacité à mettre en confiance et à faciliter l'autonomisation, notamment au bloc, et de pouvoir discuter et rire en toutes circonstances.

### **A tous mes chefs avec qui j'ai eu la chance de travailler :**

A Tarbes, merci à toute l'équipe de pneumologie pour m'avoir appris les bases en premier semestre et m'avoir mise en confiance. Mais, aussi, merci Joelle pour ton accueil, ta présence pendant ce premier semestre marqué par la pandémie, ta cuisine et toute ta bienveillance. Merci, Axelle, pour ton soutien, ta joie, ton optimisme, on a encore beaucoup à faire ensemble ! Merci, Caroline, pour ta disponibilité, merci Nicolae pour ta simplicité, ton enseignement. Merci à l'équipe de cardiologie pour votre accueil et pour avoir accepté d'apprendre une autre belle spécialité à une pneumologue. Merci à Violette et Laure pour votre soutien et votre amitié, ce n'est que le début du chemin. Merci à l'équipe de réanimation, Cathy, Christelle, Thierry, Philippe, Quentin, Jérémy et Benjamin pour toutes vos explications, la transmission de vos connaissances, vos nombreux topos bien utiles et vos transmissions si différentes des nôtres !

Au service de 2A de Larrey, Myriam tu as été une chef de clinique exceptionnelle, une vraie maman poule, merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ta rigueur, ta pédagogie et ton soutien sans faille, tes batailles au front ! Louisiane et Lise merci pour la qualité de votre encadrement et votre bonne humeur.

Au service de 2B, merci Sandrine et Kamila de rendre accessible la ventilation. Merci Simon, tu as été un super chef de clinique disponible, pédagogue et toujours ouvert.

Au service de 3B, merci Tiara, pour ton engagement sans bornes pour les patients et pour tes internes, merci pour tes connaissances, tes expressions et tes « médailles ». Merci, Marlène, pour ton encadrement si précieux et la façon dont tu transmets ton professionnalisme. Merci pour ton attention, tes bonbons ! Merci, Aurélie, pour ce que tu m'as appris dans le calme et la bonne humeur. Merci, Marion, pour tes explications, ta bienveillance, ta douceur.

Au service de 3A, merci, Grégoire, de nous apprendre à réfléchir, chercher différemment et à nous remettre en question. Merci, Elise, pour ton engagement, ta bienveillance et tes avis si pertinents. A Roro, Thomas V et JB, votre encadrement de qualité, toujours dans le rire et la décontraction. A l'équipe d'endoscopie, Nicolas, Gavin, Aurélien, Valentin, merci pour votre enseignement, votre accueil et votre patience.

Au service des EFR, merci à Romain et Jean pour tous ces échanges, votre disponibilité et votre bonne humeur. Merci à Lucile D et Célia, pour votre gentillesse et votre aide.

A Monsieur Didier, merci pour ces échanges professionnels et constructifs et merci de m'avoir permis de gravir l'Aspin derrière vous ! Merci Laurent pour tes enseignements passés et à venir et l'accueil toujours favorable que tu accordes aux projets professionnels.

Merci à toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu le bonheur de travailler. Merci pour tout ce que vous nous transmettez, vos conseils, votre patience, votre soutien. La formation ne serait pas possible sans vos enseignements. Merci pour vos accueils à chaque fois chaleureux et réconfortants.

Merci Marie-Christelle pour ton aide essentielle dans ce monde obscur des statistiques.

### **A mes co-internes,**

A tous les Tarbais, encore aujourd'hui, merci pour ces sept mois de grande coloc, tous ces moments de rire, de solidarité, pour toutes ces belles soirées, tous les jeux, la kermesse, merci président Tanguytang, Flora ton soutien, tes flip cups, Auréliane et tes pyramides, Manon, Jean, Thibs ta présence, on garde tout en tête, rien à rajouter ! Guigui pour notre vie commune à l'époque et ton amitié précieuse. Louis P, tes caisses ouvertes, j'attends la Corse.

A Vincent, Anais, Arvin, Martin, on a vécu la 2A ensemble, les goûters quotidiens nous ont sauvés.

A Claire, on a affronté le COVID ! Tu as été une super co-interne, solidaire, cela nous a permis d'alléger cette période difficile.

A Thibs, merci d'avoir été si important en 3B, tu as encore beaucoup à m'apprendre. Je te souhaite le meilleur pour la suite, c'est un bonheur qu'elle soit en partie Tarbaise. J'espère te contaminer à vie le mal des montagnes, même si je crois que c'est déjà fait !

A JB, merci pour ce semestre cardiologique où j'avais tout à apprendre même les plans de tomates !

A Julos, Martin, Grégou, vous avez été géniaux, on a eu une belle dynamique ! Merci d'avoir pris soin de moi et des quelques kilos en trop.

A Faustine, pour tous ces cris, pour avoir bien ri ! A Marion, Matthieu, Mehdi, Andy, avec vous j'apprécie la réanimation !

A tous, merci pour votre solidarité et votre bonne humeur : Clara, Simon F, Mathilde, Manon, Juliette, Agathe, Zubair, Nicolas, Louana, Ariane, PJ, Adrien, Andri, Camille.

A Clément, merci pour ta présence pendant tout cet internat, c'était bien de préparer la thèse à tes côtés. A notre petite promo, je vous souhaite le meilleur, les garçons, et ne désespère pas de travailler un jour avec vous ... à Tarbes...

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLES</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>PARTIE I : GENERALITES</b> .....	<b>9</b>
I.    IMMUNITE ET ONCOLOGIE THORACIQUE .....	9
1. <i>Immunité adaptative et cancer</i> .....	9
2. <i>Voie PD-1/PD-L1</i> .....	10
A.    Voie physiologique .....	10
B.    Voie dans le cancer .....	10
C.    Anticorps contre la voie PD1/PDL1 dans le CBNPC .....	11
D.    Biomarqueur PD-L1 .....	12
II.   DEVELOPPEMENT DE L'IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE THORACIQUE .....	14
1. <i>Dans les CBNPC localement avancés et stade IV</i> .....	14
A.    En 2 <sup>ème</sup> ligne .....	14
B.    En 1 <sup>ère</sup> ligne .....	15
a.    Selon le marqueur PD-L1 .....	15
1.    Marqueur PD-L1 supérieur ou égal à 50 % .....	15
2.    Marqueur PD-L1 supérieur ou égal à 1 % .....	16
b.    Selon le type histologique .....	17
1.    Non Epidermoïde .....	17
2.    Epidermoïde .....	18
3.    Toute histologie confondue .....	18
c.    Tableau d'études comparant les anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie .....	19
2. <i>Recommandations Aura 2023</i> .....	21
<b>PARTIE II : ÉTUDE COFAC 1</b> .....	<b>22</b>
I.    MATERIEL ET METHODES .....	22
1. <i>Design de l'étude</i> .....	22
2. <i>Critères de jugements</i> .....	23
3. <i>Analyses statistiques</i> .....	23
II.   RESULTATS .....	24
1. <i>Caractéristiques des patients</i> .....	24
2. <i>Survie globale</i> .....	30
3. <i>Survie sans progression</i> .....	33
III.  DISCUSSION .....	34
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>40</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>48</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CB : Cancer broncho-pulmonaire

CBNPC : Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

COFAC 1 : Etude de **C**ohorte des **F**acteurs **A**ssociés au **C**hoix de la **1**<sup>ère</sup> ligne (CoFAC 1)

CRP : C-reactive Protein

Hb : Hémoglobine

HR : Hazards ratio (HR)

IC : Intervalle de confiance

ICI : Inhibiteurs de Checkpoints Immunologiques

Ig : Immunoglobuline

IO : Immunothérapie

IO-CT : Chimiothérapie associée à l'immunothérapie

L1 : 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

L2 : 2<sup>ème</sup> ligne de traitement

LT, LB : Lymphocytes T, B

MP : Maladie progressive

MS : Maladie Stable

NGS : Next Generation Sequencing

OMS 0-4 : Indice de performance status de l'OMS (Organisation mondiale de la santé)

PD-1 : Programmed death-1 ; Protéine 1 de la mort cellulaire programmée

PD-L1 : Programmed death-ligand 1

PD-L2 : Programmed death-ligand 2

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

RD : Réponse dissociée

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

## LISTE DES FIGURES ET TABLES

### FIGURES :

Figure 1 : Mécanisme d'action du PEMBROLIZUMAB.....	11
Figure 2 : Etudes comparant les anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie (40).....	19
Figure 3 : Etude PERSEE (42) .....	20
Figure 4 : Arbre décisionnel pour les carcinomes NON épidermoïdes de stade IV (9).....	21
Figure 5 : Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV (première ligne et maintenance) (9).....	21
Figure 6 : Survie globale dans la population selon le type de traitement reçu .....	30
Figure 7 : Survie globale à 3 mois dans la population selon le type de traitement reçu.....	32
Figure 8 : Survie sans progression dans la population selon le type de traitement reçu.....	33
Figure 9 : Survie globale depuis la date de diagnostic dans la population totale.....	47

### TABLES :

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, tumorales à baseline des patients en fonction du groupe de traitement.....	27
Tableau 2 : Caractéristiques de la population totale .....	41
Tableau 3 : Facteurs d'association multivariés à la survie globale .....	44
Tableau 4 : Facteurs d'association multivariés au décès à 3 mois.....	45
Tableau 5: Facteurs d'association multivariés à la survie sans progression .....	46

## INTRODUCTION

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité en France, avec 33 100 décès en 2018 (1), en Europe et dans le monde.

Dans 85-90 % des cas, il s'agit de cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBNPC) diagnostiqués dans 70 % des cas au stade localement avancé (III) ou métastatique (IV) (2). En effet, compte tenu de l'absence initiale de symptômes, et, en l'absence de dépistage organisé, la majorité des cancers bronchiques sont découverts à un stade avancé, sans possibilité de traitement chirurgical ou de radiothérapie.

Ainsi, pour les stades IV, le traitement reposait, il y a dix ans, sur l'utilisation d'une chimiothérapie conventionnelle par doublet à base de sels de platine avec une médiane de survie d'environ 1 an en 2015 (3).

De nouvelles thérapeutiques sont actuellement disponibles avec le développement des techniques de biologie moléculaire :

1. Les thérapies ciblées en cas de mutations ou translocations de certains gènes retrouvés sur les techniques de Next Generation Sequencing (NGS) (par exemple, EGFR, ROS 1, ALK ...).
2. L'immunothérapie par l'action d'anticorps monoclonaux qui sont des inhibiteurs des checkpoints de l'immunité et qui modulent la réponse immunitaire. Le ligand PD-L1 est évalué comme un marqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie dans les études (3–5).

L'immunothérapie a d'abord été développée en deuxième ligne de traitement (6).

Le Pembrolizumab s'est imposé en première ligne soit seul, si le PD-L1 est supérieur à 50%, dans l'étude KEYNOTE 024, soit en association avec la chimiothérapie, quel que soit le PD-L1, dans les études KEYNOTE 189 et KEYNOTE 407 (5,7,8).

On estime que 23 à 28% des patients atteints d'un CBNPC présentent un PD-L1 supérieur ou égal à 50% (5) parmi les cellules tumorales, mais, il n'y a pas d'étude comparant ces deux stratégies de traitement.

Il paraît important d'étudier les facteurs prédictifs, pronostiques orientant la décision de prise en charge par l'une de ces stratégies et leur efficacité en vraie vie.

Nous allons donc refaire un point sur la littérature au sujet de l'utilisation de l'immunothérapie dans un premier temps, puis évaluer ces deux stratégies, en vie réelle, dans une étude monocentrique sur le centre hospitalo-universitaire de Larrey à Toulouse. Les résultats de cette étude font partie d'un travail plus large, l'étude COFAC 1, évaluant la prise en charge en vraie vie de 243 patients (9).

## PARTIE I : GENERALITES

### I. IMMUNITE ET ONCOLOGIE THORACIQUE

#### 1. Immunité adaptative et cancer

L'immunité adaptative repose sur les cellules lymphocytes T. Ces dernières sont activées par les cellules présentatrices d'antigène de l'agent exogène que sont les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les monocytes-macrophages. L'activation des lymphocytes T cytotoxiques est permise par deux types de stimulation :

- La présentation de l'antigène exogène associé à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH) au récepteur TCR de lymphocyte T
- La présence nécessaire de molécules de costimulation (CD28/CD80-CD86, ICOS).

Afin d'éviter une réponse excessive du système immunitaire, qui pourrait être délétère, il existe des molécules dites d'inhibition dont font partie les couples PD-1/PD-L1, CTLA-4/CD80 (10,11).

La relation entre cancer et immunité comporte 3 étapes (12) :

→ **Elimination** : les cellules tumorales sont phagocytées par les cellules présentatrices d'antigènes et présentées aux LT cytotoxiques qui luttent contre la prolifération tumorale par lyse directe avec constitution d'un état inflammatoire aigu.

→ **Equilibre** : si le processus réussit, il n'y a pas d'évolution vers les autres étapes. Sinon, des cellules tumorales persistent. Après une période prolongée de prolifération tumorale-destruction cellulaire, accumulation de variants tumoraux (hétérogénéité et instabilité géniques), d'inflammation chronique du microenvironnement tumoral, la tumeur échappe au système immunitaire antitumoral et prolifère.

→ **Echappement** : la tumeur se développe par la production de molécules immunosuppressives et par le recrutement de LT régulateurs qui inhibent l'action des LT cytotoxiques. Cette tolérance du système immunitaire est en outre permise par les voies CTLA4 et PD-1/PD-L1.

## 2. Voie PD-1/PD-L1

### A. Voie physiologique

PD-1 (programmed death-1) est un récepteur de la superfamille des immunoglobulines, exprimé à la surface de cellules telles que les lymphocytes T et B, les monocytes et les cellules Natural Killer (NK) (13).

PD-L2 (Programmed death-ligand 2), ligand du récepteur PD-1, a une affinité plus importante pour le récepteur mais est exprimé dans beaucoup moins de types de cellules que PD-L1. En effet, le ligand PD-L1 est largement exprimé sur les lymphocytes B, les DC, les macrophages, les mastocytes et les lymphocytes T, et régulé à la hausse lors de leur activation (14).

Lorsque les ligands se fixent sur le récepteur PD-1, ils inhibent la prolifération des lymphocytes T médiée par le TCR, diminuent la durée de contact entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène, inhibent la synthèse de cytokines, augmentent la prolifération des lymphocytes T régulateurs et joueraient un rôle dans la régulation de l'auto-immunité (13,15,16).

### B. Voie dans le cancer

Le PD-L1 est le ligand majeur présent à la surface des cellules tumorales des cancers solides et est notamment exprimé dans le cancer bronchique non à petites cellules CBNPC (17).

Il existe une surexpression du ligand PD-L1 au sein des cellules tumorales mais aussi des cellules myéloïdes présentes dans le microenvironnement tumoral. Les lymphocytes infiltrant les tumeurs expriment fortement PD-1. Cette surexpression est médiée par la résistance immunitaire innée (oncogènes stimulant l'expression de PD-L1) et la résistance immunitaire adaptative (expression de PD-L1 par les cellules tumorales en réponse à l'inflammation) (18).

La voie PD-1/PD-L1 dans le CBNPC mène donc à une inactivation des lymphocytes T infiltrant les tumeurs et s'exprime par une tolérance du système immunitaire dans le microenvironnement de la tumeur.

Cette voie constitue, par conséquent, une démarche thérapeutique primordiale.

### C. Anticorps contre la voie PD1/PDL1 dans le CBNPC

Le Nivolumab est le premier anticorps totalement humain de type IgG4 à avoir obtenu l'AMM en 2015 en France dans le cancer du poumon. Depuis, les indications des Inhibiteurs de Checkpoints Immunologiques (ICI) se sont multipliées dans les stades métastatiques comme dans les stades localisés.

Actuellement, il existe cinq ICI qui ont l'AMM en France dans le cancer du poumon : le Pembrolizumab (anti-PD-1), le Nivolumab (anti-PD-1), l'Atezolizumab (anti-PD-L1), le Durvalumab (anti-PD-L1) et l'Ipilimumab (anti-CTLA-4).

Le Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4), hautement sélectif, dirigé contre le récepteur PD-1, localisé à la surface des lymphocytes T. Il bloque l'interaction du récepteur PD-1 avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 localisés à la surface des cellules tumorales et des cellules présentatrices d'antigène. Cela a pour conséquence de potentialiser la réponse cytotoxique des lymphocytes T par blocage de l'inhibition de l'activation des lymphocytes T et donc d'induire une immunité anti-tumorale dans le microenvironnement tumoral (19).

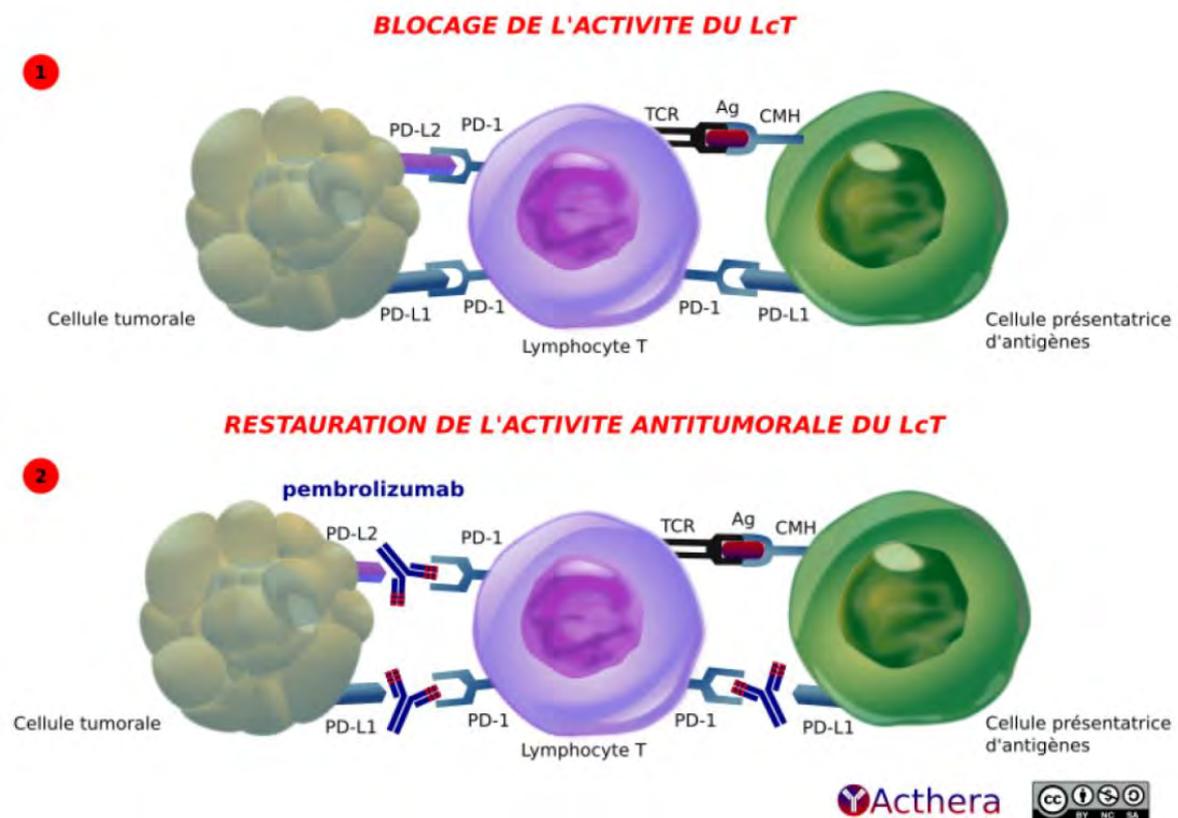


Figure 1 : Mécanisme d'action du PEMBROLIZUMAB (20)

#### D. Biomarqueur PD-L1

Un biomarqueur peut être pronostique s'il prédit l'évolution spontanée de la maladie, prédictif s'il prévoit la réponse au traitement et permet la sélection des patients à traiter avec ce type de traitement.

L'expression de PD-L1 peut être quantifiée sur biopsie ou prélèvement chirurgical sur tumeur primitive ou sur métastases. Cependant, cette expression par les cellules tumorales est hétérogène au sein du prélèvement avec risque de faux négatif et peut être modulée par certains traitements (chimiothérapie et radiothérapie, inhibiteurs de tyrosine kinase). Par ailleurs, il existe une hétérogénéité d'expression entre la tumeur primitive et les métastases avec une moyenne de concordance de 75 %. On la retrouve aussi dans le temps, notamment pour des intervalles de prélèvements de plus de 6 mois. Le consensus est donc de baser l'analyse sur le prélèvement le plus récent (moins de six mois) et renfermant la plus grande quantité de cellules tumorales (21).

L'expression de PD-L1 (ligand également désigné CD274 ou B7-H1) est le seul biomarqueur menant à une restriction d'utilisation de traitement, par Pembrolizumab ou Cemiplimab, inhibiteur de la voie PD-1/PD-L1 (5,22). Les autres ICI en deuxième ligne n'ont pas de restriction d'utilisation.

Un seuil minimal d'expression par les cellules tumorales de 50 % est indispensable pour la prescription en première ligne du Pembrolizumab dans le CBNPC stade IV (3,5), il est de 1 % pour la prescription en seconde ligne et au-delà (6).

L'expression de PD-L1 a donc été associée à des taux de réponse et de survie globale (SG) plus élevés dans la plupart des essais cliniques sous traitement anti-PD-1 ou PD-L1.

Le test PD-L1 est systématique pour les CBNPC stade IV avec un minimum de 100 cellules tumorales analysables. Les techniques d'immunohistochimie pour le marquage PD-L1 des cellules tumorales utilisent des tests standardisés (SP163, 28-8pharmDx, 22C3 pharm Dx) avec une bonne concordance et des tests développés dans les laboratoires de concordances variables. L'analyse du marquage PD-L1 prend en compte le marquage membranaire en immunohistochimie de façon linéaire, complet ou non et quelle que soit l'intensité. Les seuils de positivité sont définis par 50% des cellules marquées en première ligne de traitement et

1 % en deuxième ligne de traitement (21). Cela rend les interprétations de seuil de positivité variables selon les pathologistes, selon la présence de très nombreuses cellules immunitaires associées, selon les étapes préanalytiques, la qualité de la biopsie, le site et les traitements antérieurs (21).

Ainsi, le biomarqueur PD-L1 est actuellement la méthode conditionnant le traitement systémique des CBNPC stade IV en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes mais son rôle comme facteur prédictif de réponse au traitement apparaît imparfait. En effet, tous les patients avec une expression positive de PD-L1 ne répondent pas à l'immunothérapie (23).

## II. DEVELOPPEMENT DE L'IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE THORACIQUE

### 1. Dans les CBNPC localement avancés et stade IV

#### A. En 2<sup>ème</sup> ligne

- L'étude Keynote 010 (6), en décembre 2015, a défini la place de l'immunothérapie par Pembrolizumab en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients ayant une progression de leur CBNPC stade IV après une ligne de chimiothérapie à base de platine ou de thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase (mutations EGFR ou ALK) et avec expression de PD-L1 supérieure à 1 % (6).

En effet, le Pembrolizumab, dans l'étude de phase II/III, augmentait la SG de tous les patients ayant un PD-L1 supérieur à 1 % des cellules tumorales (en faveur du Pembrolizumab HR 0.71 IC 95 % 0.58-0.88,  $p=0.0008$  pour une dose de 2 mg/kg et HR 0.61 IC 95 % 0.49-0.75,  $p<0.0001$  pour une dose de 10 mg/kg de Pembrolizumab) et particulièrement chez les patients dont la tumeur exprimait PD-L1 à plus de 50 % par rapport au traitement par Docétaxel (HR 0.54 IC 95 % 0.38-0.77,  $p = 0.0002$  pour le Pembrolizumab 2mg/kg et HR 0.50 IC 95 % 0.36-0.70,  $p<0.0001$  pour la dose de 10mg/kg) (6).

- Dans deux essais de phase III (CheckMate 017 pour les épidermoïdes et CheckMate 057 pour les non épidermoïdes), le Nivolumab a montré, par rapport au Docétaxel, en deuxième ligne de traitement d'un CBNPC (quelle que soit l'expression de PD-L1), une amélioration de la SG (taux de SG regroupés sur cinq ans de 13,4 % contre 2,6 %) (24).

- L'étude OAK de phase III, a montré un bénéfice de l'Atézolizumab par rapport au Docétaxel en deuxième ligne de traitement d'un CBNPC (quelles que soient l'histologie et l'expression de PD-L1), avec une médiane de SG significativement plus élevée (13,3 mois contre 9,8 mois ; HR 0,78, IC à 95 % : 0,68-0,89) (25).

## B. En 1<sup>ère</sup> ligne

### a. Selon le marqueur PD-L1

#### 1. Marqueur PD-L1 supérieur ou égal à 50 %

- L'essai KEYNOTE 001, en avril 2015, était un essai de phase Ib qui a validé le niveau d'expression de PD-L1 parmi les cellules tumorales comme facteur prédictif de la réponse au Pembrolizumab en monothérapie dans les CBNPC de stade IV (3). L'expression PD-L1 à 50% et plus dans les cellules tumorales était associée à une meilleure SG, une meilleure survie sans progression (SSP) ainsi qu'à un meilleur taux de réponse.

En novembre 2016, l'utilisation du Pembrolizumab a été comparée dans l'essai randomisé de phase III KEYNOTE-024, chez 305 patients atteints de CBNPC métastatiques avec PD-L1  $\geq$  50 % des cellules tumorales, à la chimiothérapie conventionnelle par doublet à base de sels de platine en première ligne (5).

Les patients traités par Pembrolizumab ont eu un bénéfice sur la SG avec médiane de SG de 26.3 mois contre seulement 13.4 mois (HR 0.62, IC 95%, 0.48 à 0.81) pour les patients dans le bras chimiothérapie seule. Les estimations du taux de survie à 5 ans étaient de 31.9 % dans le groupe Pembrolizumab et de 16.3 % dans le groupe chimiothérapie. 39 % des patients ont reçu les 35 cycles d'immunothérapie dont 82.1 % sont en vie à 5 ans (26). Cette étude a été l'étude princeps pour l'utilisation du Pembrolizumab en première ligne de traitement chez les patients, avec expression de PD-L1  $\geq$  50 %, non mutés EGFR ou transloqués ALK.

- L'étude IM-POWER 110, essai de phase III, a étudié l'Atézolizumab en monothérapie en première ligne de traitement, chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique exprimant PDL 1  $>$  1 % (27). La SG médiane était significativement plus longue de 5.5 mois (20.2 versus 14.7 mois) par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients qui avaient une expression élevée de PD-L1 soit plus de 50 %, avec un HR 0.59 (IC95 %, 0.40-0.89)  $p=0.01$  (28). L'Atézolizumab n'est actuellement pas remboursé dans cette indication.

- L'étude EMPOWER- Lung 1, en février 2021, a validé l'efficacité du Cemiplimab (350 mg toutes les 3 semaines) en monothérapie, en première ligne des CBNPC exprimant le PD-L1 à plus de 50 % dans les cellules tumorales, de stade IV et de stade III non accessibles à un traitement local (22). Les patients non-fumeurs étaient non éligibles, les stades IIB, IIIC et IV étaient incluables dans l'étude.

La médiane de SG était de 23.4 mois (19.4, 27.4) dans le bras Cemiplimab contre 13.7 mois (11.2–16.2) dans le bras chimiothérapie [HR] 0.634 (0.524, 0.768).

La médiane de SSP était de 6.3 mois (4.6 -8.3) dans le bras Cemiplimab versus 5.3 mois (4.3-6) dans le bras chimiothérapie HR 0.560 (0.470, 0.666) (29).

## 2. Marqueur PD-L1 supérieur ou égal à 1 %

L'essai KEYNOTE 042, en avril 2019, a comparé le Pembrolizumab en monothérapie à la chimiothérapie standard (doublet avec platine) chez 1 274 patients avec une expression de PD-L1  $\geq 1$  % au sein des cellules tumorales, sans mutation EGFR ou translocation ALK. Parmi ces 1274 patients, 599 patients, soit 47%, avaient une expression de PD-L1  $\geq 50$  %.

La SG chez les patients PD-L1  $\geq 1$  % était significativement supérieure dans le groupe Pembrolizumab seul avec un HR à 0.81 (IC 95 % 0.71-0.93, p=0.0018) et une médiane de survie de 20 mois (IC 95 % 15.4-24.9) contre 12.2 mois dans le groupe chimiothérapie (10.4-14.2) (30). La SG estimée à 5 ans était de 21.9 % en cas de PDL1  $\geq 50$  %, 19.4 % en cas de PDL1  $\geq 20$  % et 16.6 % en cas de PDL1  $\geq 1$  %. L'analyse en sous-groupe PD-L1 1-49 % ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes pembrolizumab seul et chimiothérapie.

Ceci a consolidé l'indication du Pembrolizumab seul en 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC stade IV, après étude de l'expression à plus de 50 % de PD-L1 par les cellules tumorales, devenu le facteur biologique prédictif de réponse au traitement.

On notera que, dans l'ensemble de ces études, étaient exclus les patients avec un score OMS  $> 1$ , avec des métastases cérébrales non contrôlées, avec une pneumopathie interstitielle active ou une pathologie auto-immune traitée et/ou active. Les patients avec une mutation EGFR ou une translocation ALK n'étaient pas éligibles également.

## **b. Selon le type histologique**

Après les analyses de la Keynote 021 en novembre 2016, deux études randomisées, de phase III, Keynote 189 et Keynote 407 ont permis un changement majeur dans la thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC de stade IV (hors mutation EGFR, ALK, ROS 1), en fonction du type histologique, avec l'ajout du Pembrolizumab à la chimiothérapie en doublet avec un sel de platine et ce quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 au sein des cellules tumorales.

### *1. Non Epidermoïde*

- Dans la Keynote 189, en avril 2018, il est rapporté une supériorité de la chimiothérapie à base de doublet de platine associée au Pembrolizumab par rapport à un doublet de chimiothérapie par sels de platine et Pemetrexed, chez les patients traités pour un adénocarcinome bronchique stade IV, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales. Il est observé une augmentation de la SG avec un HR à 0.49 (IC 95 % 0.38 à 0.64,  $p < 0.001$ ), en faveur du groupe CT-IO, avec une médiane de SG à 5 ans de 22 mois (IC 95 % 19.5-24.5) pour ce groupe contre 10.6 mois (IC 95 %, 8.7 à 13.6) pour le groupe chimiothérapie seule (31). Ces mêmes conclusions ont été retrouvées pour toutes les analyses en sous-groupes, quel que soit le niveau de PD-L1 exprimé (31). Il en est de même avec la SSP estimée à 9 mois dans le groupe chimiothérapie plus immunothérapie, 4.9 mois pour le groupe chimiothérapie seule (HR, 0.50; IC 95 %, 0.42–0.60).

- L'étude IMpower130 a montré une amélioration significative de la SG avec l'Atézolizumab associé à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie, en première ligne de traitement des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde de stade IV et sans mutations ALK ou EGFR, SG de 18,6 mois (IC 95 % 16–21,2) dans le groupe CT-IO et 13,9 mois (12–18,7) dans le groupe chimiothérapie ; HR 0,79 [IC à 95 % 0,64–0,98] ;  $p = 0,033$  (32).

- L'étude IMpower150 a testé l'Atézolizumab en association au Bevacizumab, Paclitaxel et Carboplatine (ABPC), en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des adultes atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique et a montré une supériorité sur la SSP avec une médiane de 8,3 mois contre 6,8 mois (HR 0,62 ; intervalle de confiance IC 95 %, 0,52 à 0,74 ; P < 0,001). Une analyse intermédiaire a retrouvé une SG significativement plus longue dans le groupe ABCP que dans le groupe BCP (médiane, 19,2 mois contre 14,7 mois ; HR 0,78 ; IC 95 %, 0,64 à 0,96 ; P = 0,02) (33).

## 2. Epidermoïde

La Keynote 407, publiée en septembre 2018, évaluait l'apport de l'immunothérapie par Pembrolizumab à une chimiothérapie par sels de platine et Paclitaxel pour les carcinomes épidermoïdes bronchiques de stade IV. Il est retrouvé une majoration de la SG et de la SSP dans le bras CT-IO par rapport à la chimiothérapie seule avec une médiane de SG de 17.2 mois pour le groupe CT-IO contre 11.6 pour le groupe chimiothérapie HR, 0.71 (95 % CI, 0.59–0.85) (34). La médiane de SSP est de 8 mois dans le groupe CT-IO contre 5 mois (HR, 0.62; IC 95 %, 0.52- 0.74) dans le groupe association au placebo (34).

## 3. Toute histologie confondue

- L'étude EMPOWER-Lung 3, essai de phase III, a étudié le Cemiplimab en association à la chimiothérapie à base de doublet de platine en première ligne de traitement, par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique, quelle que soit l'expression de PD-L1 avec un HR sur la SG à 0,65 (IC à 95 % : 0,51 à 0,82) en faveur de l'IO-CT (35). Le Cemiplimab n'est pas remboursé dans cette indication.

### c. Tableau d'études comparant les anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie

**Tableau 1.** Études comparant les anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie dans les CBNPC avec expression de PD-L1  $\geq$  50 %.

Étude	Histologie	Traitement	N	Médiane SSP (mois)	HR pour la SSP (IC 95%)	Médiane survie (mois)	HR pour la survie (IC 95%)
Keynote 024 [14]	CBNPC PD-L1 $\geq$ 50 %	Pembrolizumab	154	7,7	0,50 (0,39-0,65)	26,3	0,62 (0,48-0,81)
		Chimiothérapie	151	5,5		13,4	
Keynote 042 [15]	CBNPC PD-L1 $\geq$ 50 % (sous-groupe)	Pembrolizumab	299	6,5	0,85 (0,72-1,02)	20,0	0,68 (0,67-0,82)
		Chimiothérapie	300	6,5		12,2	
IMPower 110 [17]	CBNPC TC3 ou IC3	Atezolizumab	107	8,2	0,59 (0,43-0,81)	20,2	0,76 (0,54-1,09)
		Chimiothérapie	98	5,0		14,7	-
Empower Lung-1 [18]	CBNPC Fumeurs Ex-fumeurs PD-L1 $\geq$ 50 %*	Cemiplimab	356	6,7	0,67 (0,56-0,79)	15,8	0,72 (0,61-0,86)
		Chimiothérapie	354	5,3		11,0	

\*Incluant a posteriori 147 patients avec statut PD-L1 indéterminé ou < 50 %

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules, toutes histologies ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; SSP : survie sans progression.

Figure 2 : Etudes comparant les anti-PD(L)-1 à la chimiothérapie (36)

Cependant, une question est toujours d'actualité, il n'y a pas d'étude parue de phase III randomisée ayant comparé en 1<sup>ère</sup> ligne l'IO seule par rapport à la CT-IO chez les patients suivis pour un CBNPC stade IV avec expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50 % au sein des cellules tumorales. C'est le but de l'étude PERSEE menée par le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) qui est en cours de recrutement (37).

**PI: Dr Renaud DESCOURT, Dr Chantal DECROISSETTE**

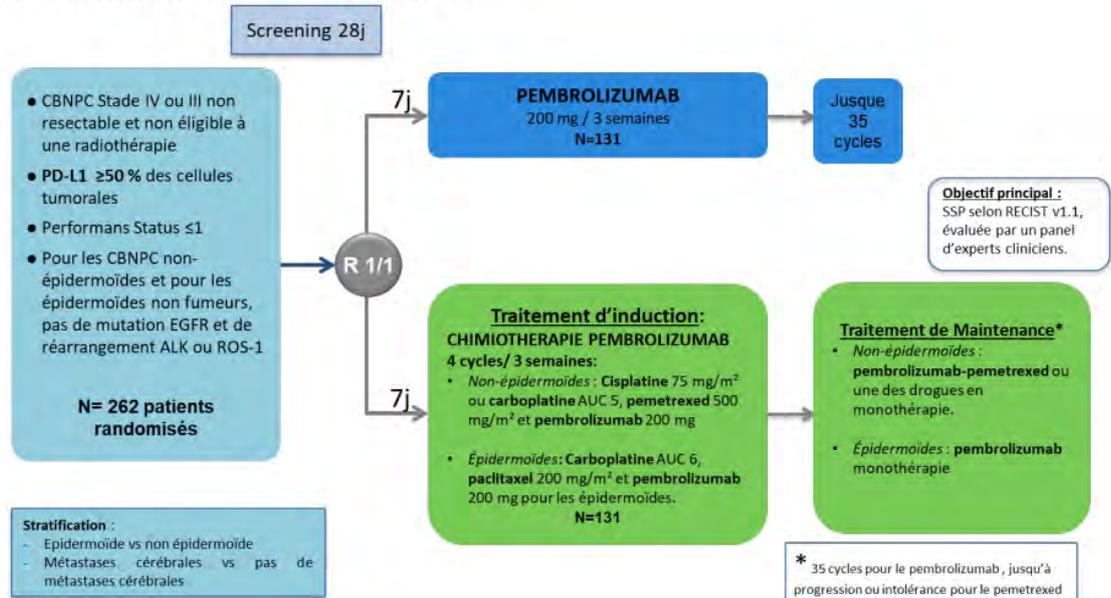


Figure 3 : Etude PERSEE (38)

## 2. Recommandations Aura 2023

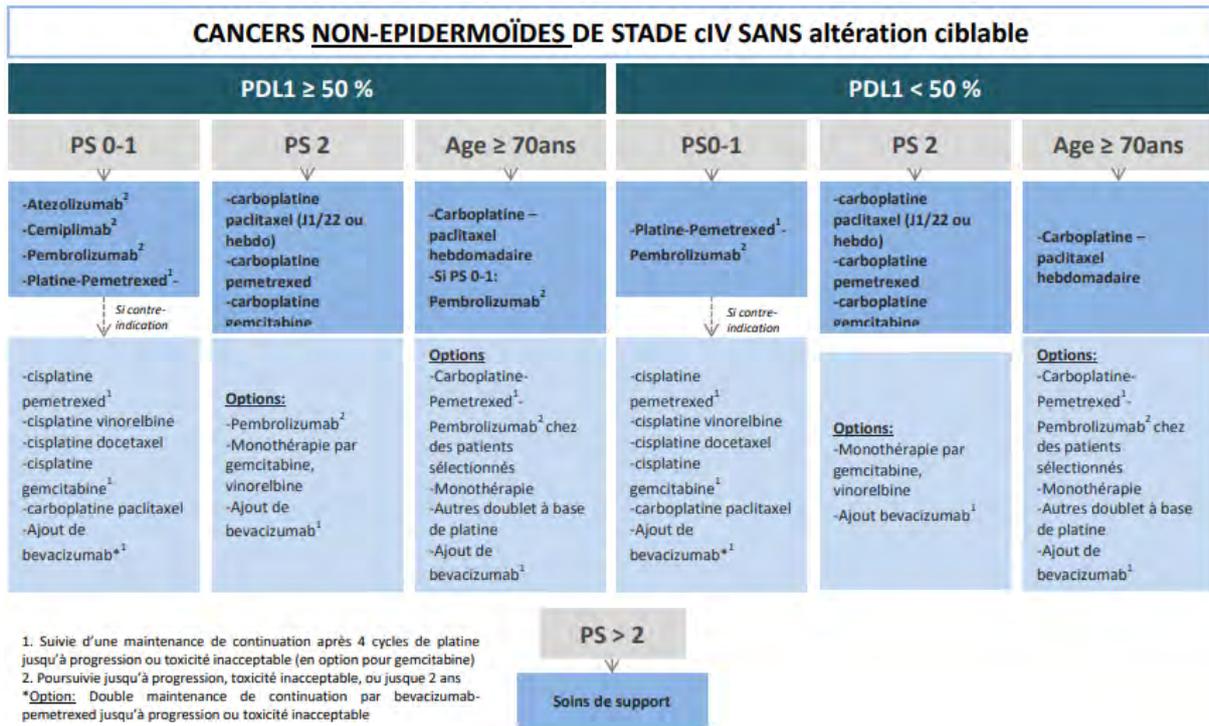


Figure 4 : Arbre décisionnel pour les carcinomes NON épidermoïdes de stade IV (39)

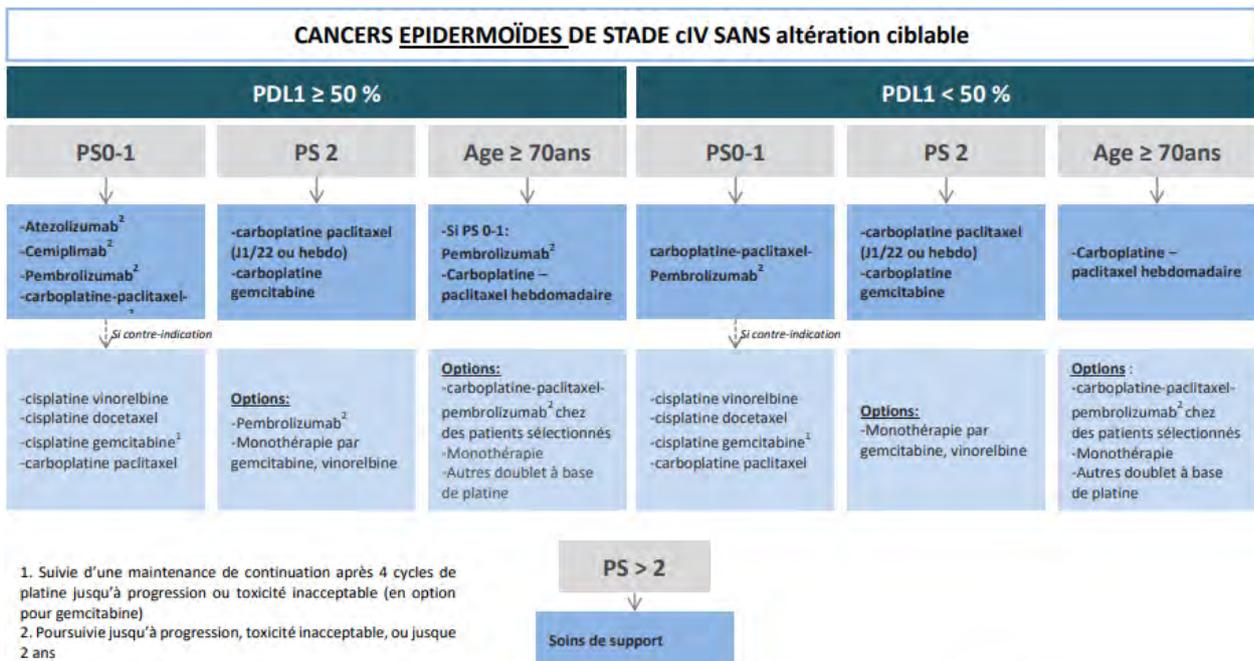


Figure 5 : Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV (première ligne et maintenance) (39)

## PARTIE II : ÉTUDE COFAC 1

### **I. MATERIEL ET METHODES**

#### **1. Design de l'étude**

COFAC 1 (Etude de **Cohorte des Facteurs Associés au Choix de la 1<sup>ère</sup> ligne (CoFAC 1)**) est une étude multicentrique rétrospective évaluant en vie réelle l'utilisation et l'efficacité de deux stratégies, chez des patients avec un CBNPC de stade III non accessible à un traitement local ou stade IV, exprimant un PD-L1  $\geq 50\%$  : Pembrolizumab seul (groupe IO) ou en association avec une chimiothérapie à base de Sels de Platine (groupe CT-IO),

L'étude a été menée par le Dr PONS-TOSTIVINT sur le CHU de Nantes et publiée en Janvier 2023 (9). Nous rapportons ici, la cohorte de patients toulousains issue du CHU Larrey.

Les patients étaient inclus s'ils avaient bénéficié d'au moins un cycle de traitement systémique.

L'étude a été menée à partir de décembre 2019 pour les adénocarcinomes et de juin 2020 pour les carcinomes épidermoïdes en fonction des dates de remboursement du Pembrolizumab, et les inclusions ont été réalisées jusqu'à juillet 2021. Les données ont été par la suite actualisées jusqu'à la date de fin d'étude soit avril 2023.

Les critères d'inclusions comprenaient : CBNPC de type adénocarcinome ou carcinome épidermoïde de stade IV prouvés par histologie ou cytologie, une expression de PD-L1 en immunohistochimie  $\geq 50\%$ , l'absence de mutations éligibles à un traitement par thérapie ciblée telles que les réarrangements ALK et ROS 1 et les mutations communes EGFR.

Toutes les données cliniques, biologiques, radiologiques et les informations sur les thérapeutiques ont été traitées manuellement à partir des données médicales recueillies dans les dossiers cliniques de l'hôpital. L'expression de PD-L1 a été analysée par immunohistochimie sur les cellules tumorales conformément aux recommandations actuelles.

Cette étude a été conduite conformément à la législation locale et approuvée par un comité indépendant d'éthique.

## 2. Critères de jugements

Le critère de jugement principal est la SG, définie comme le temps entre la date de début de la première ligne de traitement et la date de décès toutes causes confondues, ou la date de censure de l'étude.

Le décès précoce est défini comme le décès survenu dans les douze premières semaines suivant le début du traitement.

Les critères de jugement secondaires comprennent la SSP, définie comme le temps entre la date de début de la première ligne de traitement et le décès ou l'observation de l'apparition d'une maladie progressive diagnostiquée par des signes cliniques ou radiologiques.

Les patients ont bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) en baseline conformément aux recommandations nationales et avaient en général une imagerie de contrôle tous les trois mois lors de la réévaluation. Le critère taux de réponse de la maladie a été défini sur ces scanners de réévaluation. Les réponses radiologiques ont été classées en réponse complète (RC), réponse partielle (RP), maladie stable (MS), maladie progressive (MP) ou réponse dissociée (RD) selon les critères RECIST version 1.1 par les radiologues du CHU de Toulouse. Il n'y avait pas de donnée manquante pour la population d'étude. La date référence (baseline) correspond à la date d'injection du premier cycle de la première ligne de traitement et les données ont été actualisées jusqu'à la date de fin d'étude soit avril 2023.

## 3. Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été utilisées pour caractériser les variables cliniques les plus pertinentes. Les variables catégorielles ont été explorées à l'aide du test du Chi-carré ou du test exact de Fisher. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test T de Student ou du test U de Mann-Whitney selon qu'elles présentaient ou non une distribution normale. La SG et la SSP ont été calculées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et du test du log-rank. Des modèles de régression des risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer les Hazards ratio (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 %. La date de fin de l'étude était avril 2023. La durée médiane de suivi a été calculée selon la méthode inverse de Kaplan-Meier. Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel R (version 4.3.0).

## II. RESULTATS

### 1. Caractéristiques des patients

Un total de 58 patients a été inclus, avec 36 patients dans le groupe IO et 22 dans le groupe CT-IO.

Les caractéristiques cliniques et tumorales, en fonction du groupe de traitement, sont présentées dans le Tableau 1. Les patients et les caractéristiques cliniques sont décrits dans le Tableau 2, disponible en annexe.

88 % (51 patients) présentaient un CBNPC de stade IV et 12 % (7 patients) présentaient un CBNPC de stade III.

- Généralités :

La majorité des patients étaient des hommes (60.3 % au total, 61.1 % dans le groupe IO, 59.1 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.879$ ) avec un score OMS de 0-1 (86.1 % dans le groupe IO, 86.4 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.978$ ).

L'âge médian est de 65 ans dans le groupe IO et 59 ans dans le groupe CT-IO ( $p = 0.02$ ). Les patients du groupe CT-IO étaient plus jeunes de manière significative (50 % de patients de moins de 65 ans dans le groupe IO, 72.7 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.02$ ).

La plupart des patients étaient des fumeurs actifs (43 %) ou sevrés (45 %). Le statut tabagique ne diffère pas entre les deux groupes, que ce soient les patients fumeurs actifs (47.2 % dans le groupe IO, 36.4 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.501$ ) ou les patients sevrés (38.9 % dans le groupe IO, 54.5 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.501$ ).

Les patients présentaient initialement un taux d'Hb plus important ( $\geq 12$  g/dl) dans le groupe IO (63.9 % dans le groupe IO, 40.9 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.045$ ). Il n'est pas retrouvé de différence significative, initialement, sur le taux de LDH, la prise de corticoïdes, la perte de poids, le nombre de co-médications mais de nombreuses données sont manquantes dans ces catégories-là.

- Caractéristiques tumorales :

Les patients présentaient principalement un adénocarcinome (80.6 % dans le groupe IO, 95.5 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.142$ ).

Le PD-L1 moyen de la population se situe à 81 % et le PD-L1 médian correspond à un taux de 80 %. Le taux de PD-L1 était plus élevé dans le groupe CT-IO (PD-L1  $\geq 90$  % chez 33.3 % des patients dans le groupe IO et 72.7% dans le groupe CT-IO,  $p = 0.005$ ).

La maladie au diagnostic était symptomatique dans 83 % des cas sans différence significative entre les groupes (77.8 % dans le groupe IO, 90.9 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.182$ ), 48 % des cas en rapport avec le cancer primitif, 35 % des cas en rapport avec les sites métastatiques.

- Métastases, mutations

Les principales localisations métastatiques sont osseuses, ganglionnaires et pleurales. Les métastases hépatiques représentent 17.2 % des cas, les métastases cérébrales 22.4 % des cas.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les métastases hépatiques (22.2 % dans le groupe IO, 9.1 % dans le groupe CT-IO). Les métastases cérébrales étaient plus présentes au diagnostic dans le groupe CT-IO (11.1% dans le groupe IO, 40.9% dans le groupe CT-IO,  $p = 0.012$ ).

Plus de patients présentaient une maladie avec métastase unique dans le groupe IO (36.1% dans le groupe IO, 31.8% dans le groupe CT-IO,  $p = 0.017$ ) et plus de patients présentaient une maladie multi-métastatique dans le groupe CT-IO (44.4% dans le groupe IO, 68.2% dans le groupe CT-IO,  $p = 0.017$ ).

Le diagnostic a été apporté dans 64.2 % des cas par endoscopie bronchique, dans 26 % des cas par prélèvement d'un site métastatique (cérébral majoritairement), dans 10.3 % des cas par analyse du liquide pleural, dans 9 % des cas par écho-endoscopie et dans 9 % des cas par ponction sous scanner.

Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la présence de mutations KRAS (47.2 % dans le groupe IO, 54.5 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.589$ ) dont G12C (25 % dans le groupe IO, 27.3 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.848$ ), STK11 (8.3 % dans le groupe IO, 13.6 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.524$ ), TP 53 (47.2 % dans le groupe IO, 36.4 %

dans le groupe CT-IO,  $p = 0.419$ ) ou leur combinaison (KRAS-TP53, 27.8 % dans le groupe IO, 18.2 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.41$  ; KRAS-STK11 2.8 % dans le groupe IO, 4.5 % dans le groupe CT-IO,  $p = 0.723$ ).

- Traitements :

Par rapport aux traitements, 36 patients (62.1%) ont reçu un traitement par IO et 22 (37.9%) ont reçu un traitement CT-IO.

La durée moyenne de traitement était de 10.3 mois, avec un nombre moyen de cycles d'immunothérapie de 14.93.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, tumorales à baseline des patients en fonction du groupe de traitement

Facteurs	Groupe IO (N= 36 patients)	Groupes CT-IO (N= 22 patients)	Valeur p
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	22 (61,1)	13 (59,1)	0,879
Femme	14 (38,9)	9 (40,9)	
<b>Age</b>			
< 65	18 (50)	16 (72,7)	0,02
≥ 65	18 (50)	6 (27,3)	
<b>Moyenne d'âge (IIQ)</b>	65 [60 – 70]	59 [53 – 67]	<b>0,02</b>
<b>Statut ECOG</b>			
0 – 1	31 (86,1)	19 (86,4)	0,978
≥ 2	5 (13,9)	3 (13,6)	
<b>Tabac</b>			
Sevré	14 (38,9)	12 (54,5)	0,501
Actif	17 (47,2)	8 (36,4)	
Ne sait pas	5 (13,9)	2 (9,1)	
<b>Nombre de Co-médications</b>			
Pas de traitement	3 (8,3)	4 (18,2)	0,27
1 à 3 traitements	15 (41,7)	9 (40,9)	
4 traitements et plus	14 (41,7)	9 (40,9)	
Ne sait pas	3	0	
<b>Perte de poids</b>			
Non	18 (50)	9 (40,9)	0,146
Oui	8 (22,2)	10 (45,5)	
Ne sait pas	10 (27,8)	3 (13,6)	
<b>Antécédents pulmonaires</b>			
Non	27 (75)	18 (81,8)	0,541
Oui	9 (25)	4 (18,2)	
<b>Antécédents cardiaques</b>			0,688
Non	21 (58,3)	14 (63,6)	
Oui	15 (41,7)	8 (36,4)	
<b>Hémoglobine initiale</b>			
<10	2 (5,6)	6 (27,3)	<b>0,045</b>
10-12	9 (25)	7 (31,8)	
>12	23 (63,9)	9 (40,9)	
Ne sait pas	2 (5,6)	0	
<b>Valeur PD-L1</b>			
90 – 100	12 (33,3)	16 (72,7)	<b>0,005</b>
50 – 89	24 (66,7)	6 (27,3)	
<b>Mutation génomique</b>			
Non	12 (33,3)	4 (18,2)	0,217
Oui	27 (66,7)	18 (81,8)	

<b>Mutation KRAS</b>			
Non	19 (52,8)	10 (45,5)	0,589
Oui	17 (47,2)	12 (54,5)	
<b>Mutation TP53</b>			
Non	19 (52,8)	14 (63,6)	0,419
Oui	17 (47,2)	8 (36,4)	
<b>Mutation STK11</b>			
Non	33 (91,7)	19 (86,4)	0,524
Oui	3 (8,3)	3 (13,6)	
<b>Mutation KRAS-G12C</b>			
Non	27 (75)	16 (72,7)	0,848
Oui	9 (25)	6 (27,3)	
<b>Mutation KRAS-TP53</b>			
Non	26 (72,2)	18 (81,8)	0,41
Oui	10 (27,8)	4 (18,2)	
<b>Mutation KRAS-STK11</b>			
Non	35 (97,2)	21 (95,5)	0,723
Oui	1 (2,8)	1 (4,5)	
<b>Histologie</b>			
Epidermoïde	7 (19,4)	1 (4,5)	0,142
Non-épidermoïde	29 (80,6)	21 (95,5)	
<b>Stade</b>			
Localement avancé	7 (19,4)	0	0,99
Métastatique	29 (80,6)	22 (100)	
<b>Maladie symptomatique au diagnostic</b>			
Non	8 (22,2)	2 (9,1)	0,182
Oui	28 (77,8)	20 (90,9)	
<b>Métastases cérébrales</b>			
Non	32 (88,9)	13 (59,1)	<b>0,012</b>
Oui	4 (11,1)	9 (40,9)	
<b>Métastases hépatiques</b>			
Non	28 (77,8)	20 (90,9)	0,213
Oui	8 (22,2)	2 (9,1)	
<b>Métastases surrénales</b>			
Non	31 (86,1)	14 (63,6)	<b>0,053</b>
Oui	5 (13,9)	8 (36,4)	
<b>Métastases Osseuses</b>			
Non	22 (61,1)	13 (59,1)	0,879
Oui	14 (38,9)	9 (40,9)	
<b>Métastases ganglions</b>			
Non	29 (80,6)	13 (59,1)	0,081
Oui	7 (19,4)	9 (40,9)	
<b>Métastases pleurales</b>			
Non	28 (77,8)	14 (63,6)	0,246
Oui	8 (22,2)	8 (36,4)	

<b>Métastases autres</b>			
Non	27 (75)	18 (81,8)	0,547
Oui	9 (25)	4 (18,2)	
<b>Nombre de sites de métastases</b>			
0	7 (19,4)	0	<b>0,017</b>
1	13 (36,1)	7 (31,8)	
2+	16 (44,4)	15 (68,2)	
<b>Traitement métastases cérébrales</b>			
Non	1 (2,8)	3 (13,6)	0,06
Oui	4 (11,1)	6 (27,3)	
Non applicable	31 (86,1)	13 (59,1)	
<b>Réponse au traitement de ligne 1</b>			
MP (maladie progressive)	9 (25)	6 (27,3)	0,332
MD (maladie stable)	14 (38,9)	8 (36,4)	
RP (réponse partielle)	12 (33,3)	5 (22,7)	
RC (réponse complète)	1 (2,8)	1 (4,5)	
RD (Réponse dissociée)	0	2 (9,1)	
<b>2<sup>e</sup> Ligne de traitement</b>			
Non	6 (35,3)	3 (27,3)	0,658
Oui	11 (64,7)	8 (72,7)	

## 2. Survie globale

La médiane de SG n'est pas atteinte dans la population totale. La probabilité de survie à 1 an est de 72 % [61 % - 85 %]. La probabilité de survie à 2 ans est de 67,5 % [56 % - 81 %] (Figure 6 en annexe).

Par ailleurs, les patients présentant initialement un score clinique OMS  $\geq 2$  ont un risque accru de décès global avec un HR à 4.66 (IC 95 % 1.65-13.21,  $p < 0.001$ ). Le score OMS  $\geq 2$  apparaît donc comme un facteur pronostique péjoratif indépendant sur la SG.

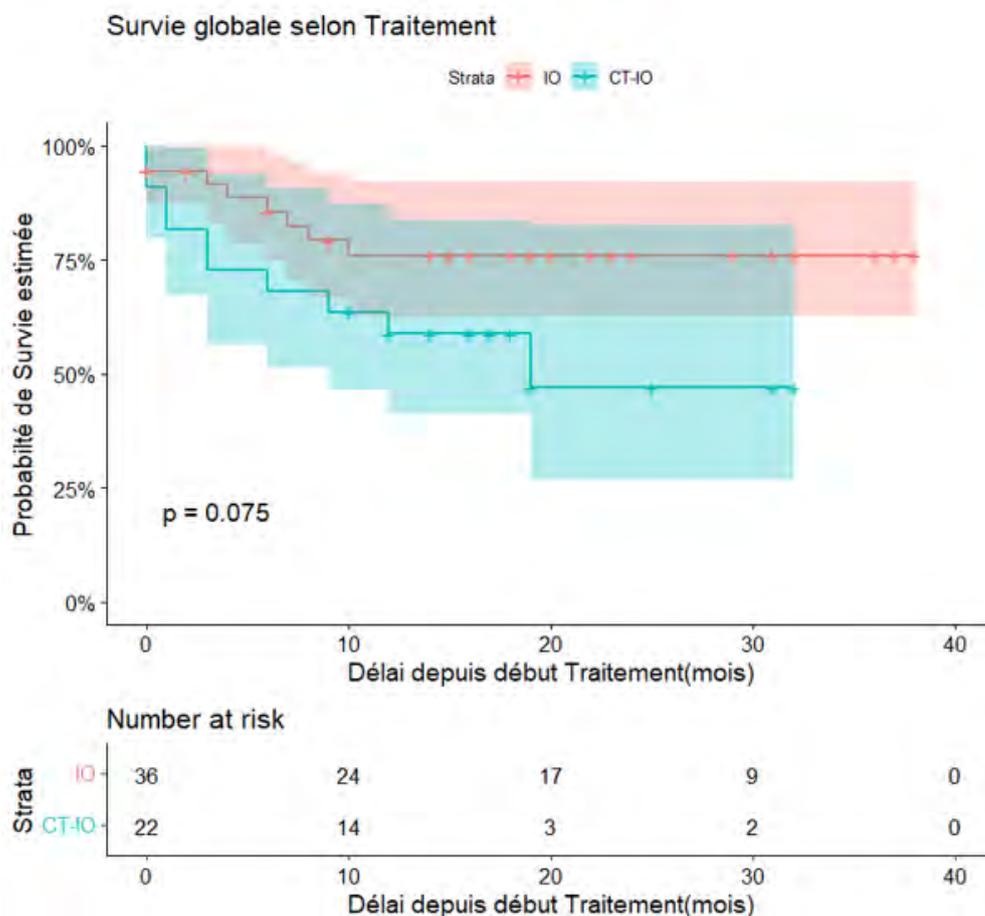


Figure 6 : Survie globale dans la population selon le type de traitement reçu

La médiane de SG n'est pas atteinte dans la population totale. La probabilité de survie à 1 an est de 72 % [61 % - 85 %]. La probabilité de survie à 2 ans est de 67,5 % [56 % - 81 %].

La survie à 1 an et 2 ans dans le groupe IO (Pembrolizumab) est respectivement de 76 % [62 % - 92 %] et 76 % [62 % - 92 %], contre 59 % [41 % - 84 %] et 47 % [27 % - 82 %] dans le groupe CT-IO.

La médiane de survie n'est pas atteinte dans le groupe IO, elle est de 19 mois dans le groupe CT-IO. Il n'existe pas de différence significative de SG selon la prise en charge ( $p=0,075$ ) en analyse univariée.

Après ajustement sur le sexe, l'âge, le statut OMS, l'histologie, les métastases cérébrales et hépatiques, le nombre de sites métastatiques, le statut tabagique, les mutations KRAS G12C et associées à TP 53 ou STK11, il existe une différence significative dans le groupe IO par rapport au groupe CT-IO (HR ajusté 4.26, IC 95 % 1.03-17.62,  $p = 0.03$ ).

La meilleure réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne était majoritairement une MS selon les critères RECIST version 1.1 dans 38 % des cas (22 patients) puis RP dans 29 % des cas (17 patients) puis RC dans 3.4 % des cas (2 patients). 15 patients soit 26 % ont présenté une MP.

Les causes d'arrêt de la 1<sup>ère</sup> ligne étaient principalement la progression, dans 43.1 % des cas soit 25 patients, puis, la toxicité à l'immunothérapie pour 10 patients soit 17.2 %. Parmi ces toxicités, il est retrouvé trois pneumopathies, dont deux grade III, trois toxicités hépatiques grade III, deux toxicités cutanées grade III, une toxicité rénale grade III et une toxicité hématologique grade IV.

Par la suite, 19 patients soit 33 % ont bénéficié d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

A la fin de l'étude en avril 2023, 18 patients soit 31 % était décédés, 9 patients soit 15 % présentaient une maladie évolutive et 30 patients soit 52 % présentaient une maladie contrôlée, les données étaient manquantes pour 1 patient soit 2 %.

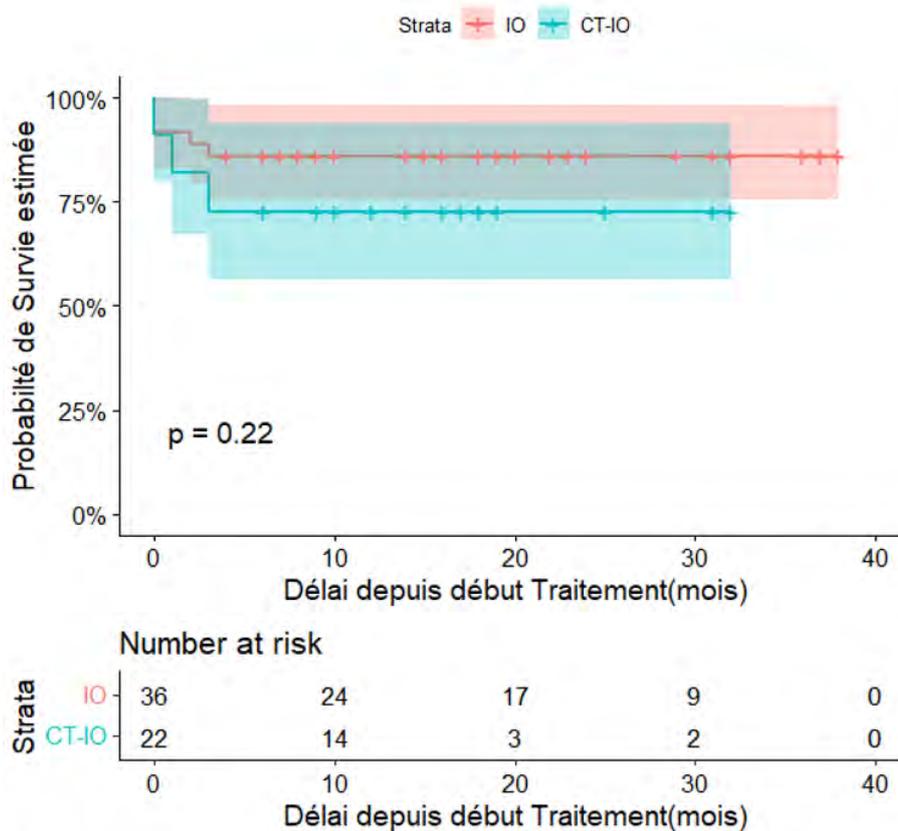


Figure 7 : Survie globale à 3 mois dans la population selon le type de traitement reçu

La SG à trois mois dans le groupe IO est de 86 % [75 % - 98 %], et de 73 % [56 % - 94 %] dans le groupe CT-IO. Il n'existe pas de différence significative de SG à 3 mois selon la prise en charge ( $p = 0,22$ ).

Par ailleurs, les patients présentant initialement un score clinique OMS  $\geq 2$  ont un risque accru de décès à 3 mois avec un HR à 9.16 (IC 95 % 2.75-30.53,  $p = 0.001$ ). Le score OMS  $\geq 2$  apparaît donc comme un facteur pronostique péjoratif indépendant sur le décès précoce à 3 mois.

### 3. Survie sans progression

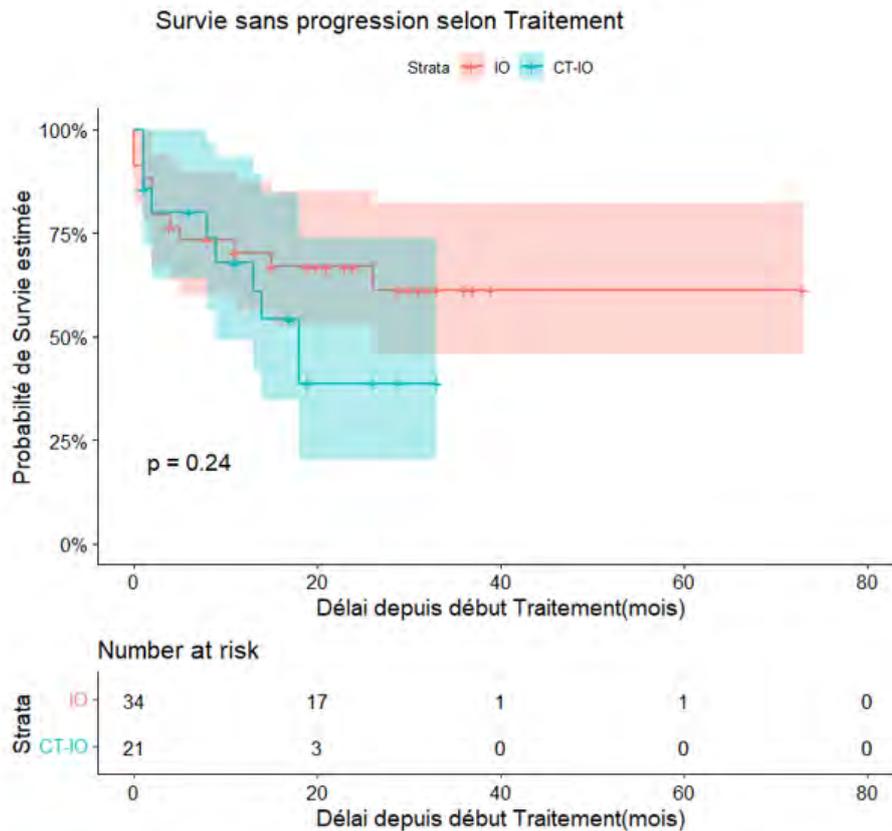


Figure 8 : Survie sans progression dans la population selon le type de traitement reçu

La SSP à 1 an et 2 ans est respectivement de 70 % [56 % - 88 %] et 67 % [53 % - 85 %] dans le groupe IO contre 68 % [49 % - 93 %] et 39 % [20 % - 74 %] dans le groupe CT-IO. Néanmoins, il n'existe pas de différence significative de SSP selon la prise en charge ( $p = 0,24$ ).

La médiane de SSP n'est pas atteinte dans le groupe IO contre 18 mois dans le groupe CT-IO.

Les facteurs associés à une progression sont l'âge supérieur à 65 ans (HR 0.17, IC 95 % 0.04-0.77,  $p = 0.02$ ), les métastases hépatiques (HR à 6.97 IC 95 % 1.76-27.67,  $p = 0.005$ ), ainsi que les mutations KRAS-STK11 (HR 8.27 IC 95 % 1.75-39.15,  $p = 0.003$ ).

### III. DISCUSSION

Dans cette cohorte, en vie réelle, du CHU de Toulouse, de patients traités pour un CBNPC métastatique stade IV avec PDL1  $\geq$  50 %, 36 patients ont été traités par IO et 22 par CT-IO. Il a été observé que les médecins étaient plus susceptibles de prescrire une CT-IO chez les patients plus jeunes, présentant une maladie multi métastatique notamment au niveau cérébral.

Cette étude, comme l'étude COFAC 1, retrouve que l'IO seule ne fait pas moins bien que l'association CT-IO en ce qui concerne la SG.

L'analyse en multivariée retrouve une meilleure survie dans le groupe IO par rapport au groupe CT-IO, néanmoins à pondérer compte tenu des faibles effectifs du groupe (22 patients), et de la méthodologie. Dans COFAC 1, il n'est pas retrouvé de différence significative concernant la SG.

La population d'étude correspond en matière de sexe (60 % hommes), de tabac (88 % fumeurs actifs ou sevrés) et d'histologie (86 % adénocarcinomes) à celles des études ayant étudié les traitements de première ligne actuels (5,7,8). On retrouve, dans cette étude, une proportion de métastases cérébrales plus élevée, 22.4 % de la population totale (contre 7.87 % dans Keynote 407, 9.2 % dans Keynote 024 et 17.5 dans Keynote 189) et un score OMS  $\geq$  2 de 14 % (alors que celui-ci est un critère de non-inclusion dans les études Keynote).

Le choix de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC métastatiques avec PD-L1  $\geq$  50 % n'est actuellement pas clairement défini et le manque de marqueurs prédictifs de réponse aux traitements, d'aide objective de choix de traitement, représente un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients.

Les facteurs étudiés en vie réelle pourraient permettre d'identifier les facteurs influençant la décision des praticiens, puis, d'étudier les traitements en vie réelle au sein de populations sous représentées dans les études notamment les patients avec métastases cérébrales, les patients avec des scores OMS  $\geq$  2 et les patients âgés.

Dans notre étude, le score OMS  $\geq$  2 apparaît comme un facteur pronostic péjoratif sur la SG et le décès précoce.

Les patients avec un score OMS altéré  $\geq 2$  correspondent à 13.9 % du groupe IO, 13.6 % du groupe CT-IO, ce qui concorde avec les études rétrospectives précédentes (40–43). Peu d'études ont étudié ce sous-groupe de patients, et les données d'étude de vraie vie peuvent apporter des réponses à cette question. Il a été démontré que l'IO en monothérapie (notamment Nivolumab) en 2ème ligne et plus n'était pas une bonne alternative pour les patients avec un score OMS  $\geq 2$ , avec une diminution sur la SSP (par rapport aux patients OMS 0-1, RR 0.41 IC (0.333-0.5,  $p < 0.001$ ) (41), sur la SG avec une médiane à 4 mois (43) ou 5.2 mois (épidermoïde) selon les études (42). Toujours dans cette même indication, il en est de même pour le décès précoce à 3 mois en défaveur des patients avec score OMS 2-4 (OR 5.6 IC 95 % (2.02-15.61),  $p = 0.001$ ) avec, malgré des étiologies plurifactorielles de décès, deux facteurs majoritaires identifiés : maladie progressive et effets indésirables d'origines auto-immunes (44). Les données sont moins disponibles pour l'IO en première ligne. Une étude rétrospective a montré que le Pembrolizumab seul en L1 chez cette population OMS 2-4 (âge médian 72 ans) avait une efficacité équivalente par rapport aux patients avec un score OMS 0 ou 1 et un profil de sécurité similaire (45). Ceci est contredit dans une autre étude rétrospective de 2020 étudiant le Pembrolizumab en L1 chez 56 patients OMS 2 contre 246 patients OMS 0-1 avec une SG plus courte (HR 3.8 (IC 95 % 2.5-5.8) et une SSP inférieure (HR 3.0 (IC 95 % 2.0-4.3) (46). Un seul essai de phase II prospectif a évalué 60 patients OMS 2 traités par Pembrolizumab avec un profil de sécurité sûr (pas d'augmentation des effets indésirables auto-immuns) et un bénéfice clinique durable (RC, RP, MS à 18 semaines) de 38 % (IC à 95 % 21-57) chez les patients en première ligne ( $n = 24$ ), de 36 % (22-52) pour la 2ème ligne ( $n = 36$ ) et 53 % (30–75) chez les patients avec un PD-L1 de 50 % ou plus ( $n = 15$ ) (45). Par ailleurs, il faut considérer les paramètres d'un score OMS altéré ; il a été démontré que les patients avec un score OMS 2 traités en L1 par Pembrolizumab en raison de comorbidités (cardiovasculaire, respiratoire) avaient un meilleur pronostic de façon significative que ceux dont le score OMS à 2 était déterminé par l'agressivité tumorale (47). Ainsi, il est important de bien sélectionner les patients OMS 2 et plus déterminés par des comorbidités, qui peuvent bénéficier d'une monothérapie par le pembrolizumab. En revanche, les combinaisons de CT-IO paraissent plus pertinentes lorsque le score OMS altéré est dû à l'agressivité de la maladie elle-même. La faible puissance de l'étude ne permet pas de discerner ces différents

déterminants et d'étudier l'influence du statut OMS sur l'efficacité des traitements. Cette question reste prioritaire car elle concerne environ 18 % des patients atteints de CBNPC.

Dans l'étude, l'âge supérieur à 65 ans, les métastases hépatiques, les mutations KRAS-STK11 représentent des facteurs pronostiques péjoratifs en termes de SSP.

L'âge moyen au moment du diagnostic de 71 ans, 71.6 % des patients diagnostiqués de cancers bronchiques sont âgés de 65 ans ou plus (48). Il a été démontré que l'IO en monothérapie (Nivolumab) L2 et plus conservait les bénéfices observés par rapport à la population globale chez les patients de 70 ans et plus avec durée médiane de SG, SG à 1 an et 2 ans comparables (9.1mois (IC 95 % 8,3–10,4)/10.3 mois (IC 95 % 8,3–11,5), 43 %/26 % et 44 %/25 %, respectivement) (43). De même, dans une analyse groupée des études KEYNOTE-010, 024 et 042, le pembrolizumab, en 1<sup>ère</sup> ligne, a également amélioré la SG chez les patients âgés (plus de 75 ans) avec un taux PD-L1  $\geq$  50 % (d'après KEYNOTE-024 et 042) par rapport à la chimiothérapie (HR 0,41 (IC 95 % 0,23–0,73)) (49). La moyenne d'âge du groupe CT-IO de cette cohorte est de 59 ans avec des sujets plus jeunes ou des patients avec un âge physiologique inférieur qui ont été bien sélectionnés pour ce type de traitement.

Les métastases cérébrales sont bien représentées dans cette étude avec 4 patients soit 11.1% dans le groupe IO et 9 patients soit 40.9% dans le groupe CT-IO. Nous n'avons pas les informations sur le nombre de lésions, ainsi que les traitements effectués sur celles-ci et l'utilisation de corticothérapie. La présence de métastases cérébrales au diagnostic n'était pas associée ici à la SG dans l'analyse multivariée, ni au décès à 3 mois, ni à la SSP. Ces patients correspondent donc à une importante population avec des enjeux thérapeutiques majeurs. La tendance actuelle de choix de traitement s'oriente, dans ce sous-groupe, vers la CT-IO mais les métastases cérébrales ne semblent pas avoir d'influence sur l'efficacité du traitement.

Les patients présentant des métastases cérébrales ne sont pas représentés dans les différentes études ayant montré le bénéfice de l'IO dans les CBNPC stade IV. Par exemple, dans l'étude KEYNOTE 024, ils représentent respectivement 11.7 % et 6.6 % de la population dans les groupes Pembrolizumab seul et chimiothérapie seule. Une étude rétrospective a regroupé les données des patients atteints d'un CBNPC avancé dans la cohorte des études

KEYNOTE-021 (PDL1 égal ou plus de 50%), KEYNOTE-189 (adénocarcinome quel que soit le PD-L1) et KEYNOTE-407 (épidermoïde quel que soit le PD-L1) afin d'étudier l'efficacité du traitement CT-IO par rapport à la chimiothérapie seule en fonction de la présence de métastases cérébrales. La SG (0,48 IC 95 % 0,32–0,70 et 0,63 IC 95 % 0,53–0,75) et la SSP (0,44 IC 95 % 0,31–0,62 et 0,55 IC 95 % 0,48–0,63) présentaient des risques relatifs similaires respectivement avec et sans métastases cérébrales. Le bénéfice du traitement CT-IO sur la chimiothérapie est démontré quel que soit le statut des métastases cérébrales (50).

De même, une autre étude rétrospective a regroupé les données des patients des études KEYNOTE-001, KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042. Il y apparaît que l'IO seule par Pembrolizumab comparée à la chimiothérapie seule améliorait les résultats en matière de SG et de SSP sans association avec la présence ou non de métastases cérébrales (51).

Dans une étude rétrospective, des patients traités par IO seule présentant des taux d'expression de PDL1 parmi les cellules tumorales de 90 à 100 % avait des taux de réponse, de SSP et de SG plus élevés que les groupes exprimant PD-L1 de 50 à 89 % (52). Dans cette étude en vie réelle, ce sous-groupe de patients a bénéficié principalement d'un traitement par CT-IO, et l'expression de PD-1 n'a pas été un facteur de choix de traitement dans la cohorte. Il serait intéressant, dans une étude prospective, d'évaluer le bénéfice de l'IO dans ce sous-groupe et de l'évaluer comme facteur de choix de traitement.

L'hyperprogression chez les patients traités par immunothérapie, correspond à une progression rapide paradoxale, avec au moins un doublement de la croissance tumorale dans les 8 premières semaines de traitements et serait associée à une diminution de la SG et de la qualité de vie (53). L'hyperprogression serait associée avec l'âge avancé, plus de 65 ans. Dans cette étude, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la SG à 12 semaines selon le traitement. L'IO seule ne semble donc pas être associée à une augmentation de décès précoce. Le faible nombre de patients de cette étude ne permet pas de conclure sur l'association décès à 3 mois et immunothérapie mais il paraît important d'étudier les facteurs prédictifs d'hyperprogression ou l'existence de biomarqueurs afin d'adapter l'utilisation de

l'immunothérapie. Les études comparent l'IO seule au doublet de chimiothérapie mais il serait intéressant de comparer l'IO seule par rapport à la CT-IO sur les décès précoces à 12 semaines afin de voir l'efficacité de l'association de la chimiothérapie au diagnostic de la maladie comme dans l'étude Checkmate 9LA.

Dans cette cohorte, le choix du traitement n'a pas été influencé par la maladie symptomatique au diagnostic ou les métastases hépatiques.

Peu d'études ont comparé la survie en vie réelle dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne entre IO et CT-IO des CBNPC notamment en Europe. Aux États-Unis, Waterhouse & al. ont utilisé la base de données de Flatiron Health de janvier 2016 à juin 2020 pour étudier les CBNPC sans sélection sur l'histologie ou l'expression de PD-L1 et sans comparer statistiquement l'efficacité IO (n = 3041) par rapport à CT-IO (n = 4271). Les estimations de survie en vie réelle étaient plus courtes que celles rapportées dans les essais cliniques. Conformément à d'autres études, l'expression de PD-L1  $\geq 50\%$  était fortement associé à la SG (sauf pour le sous-groupe IO type épidermoïde) et les patients avec score OMS altéré 2-4 présentaient une SG médiane plus courte (40). Pérol & al. ont publié une étude en vie réelle avec la même base de données de Flatiron Health en février 2022 avec 520 patients atteints de CBNPC stade IV avec expression de PD-L1  $\geq 50\%$ , traités par IO ou CT-IO en L1 (ont été exclus les patients OMS 2-4 et les cancers épidermoïdes). Les patients du groupe IO étaient plus âgés (69 % de plus de 65 ans contre 54 % groupe CT-IO). 26 % et 30 % des patients des groupes IO et CT-IO respectivement présentaient des métastases cérébrales au moment du diagnostic et des métastases hépatiques chez 12 % et 17 % respectivement. Il a été démontré l'absence de différence statistiquement significative en ce qui concerne la SG entre les deux groupes de traitement notamment dans les sous-groupes de métastases cérébrales et hépatiques (54). La chimiothérapie d'épargne en L1 n'avait pas d'influence sur la SG (HR 1.03 (IC 95 % 0.77-1.39)). Ceci est renforcé dans notre étude avec une SG plus longue en faveur de l'IO. Une différence significative en fonction du statut tabagique ( $p=0.002$ ) a été montrée avec un bénéfice de la CT-IO par rapport à l'IO dans le sous-groupe de patients jamais fumeurs (n = 50) (54). Dans notre cohorte, il n'y avait pas de patient non-fumeur avéré afin d'étudier ce sous-groupe. Cette hypothèse que les patients non-fumeurs et fumeurs légers bénéficiaient d'une durabilité des effets de l'immunothérapie diminuée a déjà été soulevée (SSP médiane et durée de réponse plus courtes mais non significativement différentes) (55,56).

Cette étude a des limites : il s'agit d'une étude descriptive en partie rétrospective, monocentrique avec un petit échantillon de patients. Bien que les informations récoltées correspondent aux données de vraie vie, cette étude observationnelle compare des groupes non randomisés avec des biais de sélection et des groupes non comparables en tous points. Une analyse multivariée a été réalisée pour limiter les effets de ce type de biais. Par ailleurs, le caractère rétrospectif des bases de données laisse la place aux erreurs de saisie et à l'absence d'informations. Le manque de données n'a pas permis de recueillir des informations sur la qualité de vie des patients en fonction du type de traitement. Il serait intéressant dans une étude avec essai comparatif d'étudier des scores tels que EORTC QLQ-C30 chez les populations selon les deux types de traitements CT-IO versus IO.

Notre cohorte en vie réelle, malgré ses faiblesses, donne un aperçu des stratégies de traitement du CHU de Larrey à Toulouse pour les patients atteints de CBNPC stade IV PD-L1 supérieur ou égal à 50 %.

Les médecins proposent en première intention la CT-IO chez les patients plus jeunes, avec un taux d'Hb plus bas, présentant une maladie multimétastatique dont les métastases cérébrales.

Ceci montre que la communauté médicale ne dispose pas de facteur décisionnel objectivement identifié pour le choix de traitement. En effet, le statut OMS, la maladie symptomatique, les métastases hépatiques, le statut tabagique n'ont pas montré d'association avec l'un des traitements. Paradoxalement, le statut PD-L1 très élevé (plus de 90 %) dans cette étude est associé à la CT-IO.

L'étude PERSEE, un essai de phase III randomisé, ouvert et contrôlé comparant l'association de chimiothérapie à base de pembrolizumab-platine et de pembrolizumab en monothérapie dans le traitement de première intention des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec une expression PDL1  $\geq 50\%$  est actuellement au stade des inclusions. Elle devrait apporter des réponses sur l'efficacité des traitements de première ligne dans cette indication.

## CONCLUSION

Dans les CBNPC, de stade III non accessibles à un traitement local et de stade IV, avec expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50 %, la meilleure option thérapeutique est toujours débattue dans les recommandations françaises et internationales.

Actuellement, il n'existe pas de facteur supplémentaire à l'expression de PD-L1 pour guider les médecins dans ce cadre thérapeutique.

Cette cohorte en vie réelle menée sur le CHU Larrey, dans le cadre de l'étude COFAC 1, retrouve l'absence de différence, entre les deux stratégies de traitements, en ce qui concerne la SG en analyse univariée.

Le score OMS  $\geq 2$  apparaît comme un facteur pronostic péjoratif sur la SG et le décès précoce.

L'âge supérieur à 65 ans, les métastases hépatiques, les mutations KRAS-STK11 représentent des facteurs pronostiques péjoratifs.

L'absence de chimiothérapie en première ligne ne semble pas avoir d'impact sur les résultats de survie et ceci même dans le cas de décès précoces.

L'essai de phase III PERSEE (NCT04547504), en cours de recrutement en France, évaluant de façon prospective l'administration d'immunothérapie par rapport à un doublet de chimiothérapie et immunothérapie dans les CBNPC PD-L1  $\geq 50$  %, toute histologie confondue, devrait apporter des éléments de réponse à cette question qui reste d'actualité.

le 05/09/23

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY



Professeur Julien MAZIERES  
Praticien Hospitalier - Professeur des Universités  
RPPS : 10002909926  
Pôle des Voies Respiratoires  
C.H.U Toulouse - Hôpital Larrey  
24, chemin de Pouvoirville  
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9

## ANNEXES

Tableau 2 : Caractéristiques de la population totale

Caractéristiques	N (%)
<b>Nombre de sujets</b>	58
<b>Centre</b>	
<b>CHU TOULOUSE</b>	58 (100)
<b>Sexe</b>	
Homme	35 (60,3)
Femme	23 (39,7)
<b>Age au diagnostic, années –</b>	
Moyenne (écart-type) /	63 (10,06) /
Médiane (intervalles	62 (55-69)
interquartiles)	
<b>OMS</b>	
0	9 (16)
1	41 (71)
2	7 (12)
3	1 (2)
<b>Tabac</b>	
Sevré	26 (45)
Actif	25 (43)
Ne sait pas	7 (12)
<b>PNN initiaux en G/L –</b>	
Moyenne (écart-type) /	8,6 (5,5) /
Médiane (intervalles	6 (5-11)
interquartiles)	
<b>Albumine initiale</b>	
>=30	18 (31)
<30	15 (26)
Ne sait pas	25 (43)
<b>Hémoglobine initiale</b>	
<10	8 (14)
10-12	16 (28)
>12	32 (55)
Ne sait pas	2 (3)
<b>Valeur PDL1 en % –</b>	
Moyenne (écart-type) /	81 (15,11) /
Médiane (intervalles	80 (70-90)
interquartiles)	
<b>Mutation génomique</b>	
Non	16 (28)
Oui	42 (72)
<b>Type de mutation</b>	
KRAS	29 (50)
TP53	25 (43)
STK11	6 (10)
KRAS-G12C	15 (26)
KRAS-TP53	14 (24)
KRAS-STK11	2 (3)
<b>Technique de prélèvement</b>	
Biopsie endo-bronchique	37(63.8)
Echo-endoscopie	5 (9)
Liquide pleural (Autres)	6 (10,3)

Métastases	15 (26)
Extemporane chirurgie thoracique (Autres)	1 (2)
Ponction sous scan (Autres)	5 (9)
Cytologie mini-sonde (Biopsie)	5 (9)
<b>Histologie</b>	
Epidermoïde	8 (14)
Non-épidermoïde	50 (86)
<b>Stade</b>	
III	7 (12,1)
IV	51 (88)
<b>Métastases</b>	
Synchrone	52 (90)
Métachrone	0
Non applicable stade III	6 (10)
<b>Maladies symptomatiques</b>	
Non	10 (17)
Oui en rapport avec primitif	28 (48)
Oui en rapport avec métastases	20 (35)
<b>Types de métastases</b>	
SNC	13 (22,4)
Hépatique	10 (17,2)
Surrénale	13 (22,4)
Os	23 (40)
Ganglions	16 (28)
Pleurésie	16 (28)
Autres	13 (22,4)
<b>Traitement métastases cérébrales</b>	
Non	4 (7)
Oui	10 (17)
Non applicable	44 (76)
<b>Nombres de sites</b>	
0	4 (7)
1	10 (17)
2+	44 (76)
<b>Traitement Ligne 1 (L1)</b>	
Pembrolizumab seul	33 (57)
Pembrolizumab + Chimiothérapie	21 (36)
Immunothérapie +/- Thérapie ciblée – (gpe IO)	2 (3,4)
Chimiothérapie + immunothérapie +/- thérapie ciblée (essai clinique) – (gpe CT-IO)	1 (1,7)
Immunothérapie + immunothérapie (essai clinique) (gpe IO)	1 (1,7)
<b>Durée Traitement L1, mois –</b>	
Moyenne (écart-type) / Médiane (intervalles interquartiles)	10,3 (9,5) / 9,5 (1 – 17)

<b>Type chimiothérapie</b>	
Carboplatine Pemetrexed	20 (34,5 total/91 chimiothérapies)
Cisplatine Pemetrexed	1 (1,7)
Carboplatine Taxol	1 (1,7)
<b>Nombre total Platine –</b>	
Moyenne (écart-type) /	3,4 (0,94) /
Médiane (intervalles interquartiles)	4 (3 – 4)
<b>Nombre total Pemetrexed–</b>	
Moyenne (écart-type) /	9,04 (7,47) /
Médiane (intervalles interquartiles)	5,5 (3,25 – 14,5)
<b>Nombre total Paclitaxel –</b>	
Moyenne (écart-type) /	1 (/) /
Médiane (intervalles interquartiles)	1 (1 – 1)
<b>Nombre cycles IO–</b>	
Moyenne (écart-type) /	14,93 (12,58) /
Médiane (intervalles interquartiles)	13 (3 – 24)
<b>Meilleure réponse L1</b>	
MP (maladie progressive)	15 (26)
MD (maladie stable)	22 (38)
RP (réponse partielle)	17 (29)
RC (réponse complète)	2 (3,4)
RD (Réponse dissociée)	2 (3,4)
<b>Causes d'arrêts L1</b>	
Toxicité CT	2 (3,4)
Toxicité IO	10 (17,2)
Progression (SSP)	25 (43,1)
Pas de progression <2ans	0
Autres causes	2 (3,4)
<b>Type de progression</b>	
Cérébrale	/
Extra-cérébrale	20 (34,5)
Les 2	7 (12,1)
<b>Traitement L2</b>	
Oui	19 (33)
Non	9 (16)
<b>Statut dernières nouvelles</b>	
Décès	18 (31)
Evolutive	9 (15)
Contrôlée	30 (52)
Ne sait pas	1 (2)

Tableau 3 : Facteurs d'association multivariés à la survie globale

Facteurs d'association	HR ajusté (IC 95%)	P value (Logrank)
<b>Sexe</b>		
Femme	1.00	
Homme	0,34 (0,09 – 1,23)	0,08
<b>Age</b>		
< 65	1.00	
≥ 65	0,74 (0,19 – 2,87)	0,66
<b>Statut ECOG</b>		
0 – 1	1.00	
≥ 2	4,66 (1,65 – 13,21)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Histologie</b>		
Epidermoïde	1.00	
Non-épidermoïde	1,25 (0,29 – 5,44)	0,07
<b>Métastases cérébrales</b>		
Non	1.00	
Oui	0,8 (0,16 – 3,95)	0,79
<b>Métastases hépatiques</b>		
Non	1.00	
Oui	3,65 (0,82 – 16,29)	0,09
<b>Nombre de sites de métastases</b>		
0	1.00	
1	0,15 (0,01 – 1,71)	0,13
2+	0,27 (0,03 – 2,69)	0,26
<b>Tabac</b>		
Sevré	1.00	
Actif	0,89 (0,27 – 2,91)	0,84
<b>Traitement</b>		
IO (réf.)		
CT-IO	4,26 (1,03 – 17,62)	<b>0,03</b>
<b>Mutation KRAS-G12C</b>		
Non	1.00	
Oui	1,12 (0 – 32,4)	0,85
<b>Mutation KRAS-TP53</b>		
Non	1.00	
Oui	1,34 (0,27 – 6,79)	0,72
<b>Mutation KRAS-STK11</b>		
Non	1.00	
Oui	/	/

Tableau 4 : Facteurs d'association multivariés au décès à 3 mois

Facteurs d'association	HR ajusté (IC 95%)	P value (Logrank)
<b>Sexe</b>		
Femme	1.00	
Homme	0,46 (0,07 – 2,79)	0,39
<b>Age</b>		
< 65	1.00	
≥ 65	0,56 (0,08 – 3,72)	0,54
<b>Statut ECOG</b>		
0 – 1	1.00	
≥ 2	9,16 (2,75 – 30,53)	<b>0,001</b>
<b>Histologie</b>		
Epidermoïde	1.00	
Non-épidermoïde	2,24 (0,25 – 20,38)	0,47
<b>Métastases cérébrales</b>		
Non	1.00	
Oui	0,65 (0,07 – 5,63)	0,69
<b>Métastases hépatiques</b>		
Non	1.00	
Oui	1,19 (0,14 – 10,06)	0,87
<b>Nombre de sites de métastases</b>		
0	1.00	
1	0,24 (0,02 – 3,41)	0,29
2+	0,27 (0,02 – 3,12)	0,3
<b>Tabac</b>		
Sevré	1.00	
Actif	2,02 (0,39 – 10,35)	0,4
<b>Traitement</b>		
IO (réf.)		
CT-IO	3,7 (0,63 – 21,86)	0,15
<b>Mutation KRAS-G12C</b>		
Non	1.00	
Oui	1,23 (0,15 – 9,75)	0,85
<b>Mutation KRAS-TP53</b>		
Non	1.00	
Oui	0,81 (0,08 – 8,04)	0,86
<b>Mutation KRAS-STK11</b>		
Non	1.00	
Oui	/	/

Tableau 5: Facteurs d'association multivariés à la survie sans progression

Facteurs d'association	HR ajusté (IC 95%)	P value (Logrank)
<b>Sexe</b>		
Femme	1.00	
Homme	1,14 (0,36 – 3,65)	0,83
<b>Age</b>		
< 65	1.00	
≥ 65	0,17 (0,04 – 0,77)	<b>0,02</b>
<b>Statut ECOG</b>		
0 – 1	1.00	
≥ 2	7,12 (0,78 – 64,82)	0,08
<b>Histologie</b>		
Epidermoïde	1.00	
Non-épidermoïde	0,33 (0,05 – 2,02)	0,22
<b>Métastases cérébrales</b>		
Non	1.00	
Oui	0,39 (0,08 – 1,78)	0,23
<b>Métastases hépatiques</b>		
Non	1.00	
Oui	6,97 (1,76 – 27,67)	<b>0,005</b>
<b>Nombre de sites de métastases</b>		
0	1.00	
1	0,07 (0,01 – 0,93)	0,04
2+	0,75 (0,08 – 6,67)	0,8
<b>Tabac</b>		
Sevré	1.00	
Actif	0,58 (0,18 – 1,92)	0,37
<b>Traitement</b>		
IO (réf.)	1.00	
CT-IO	1,88 (0,52 – 6,77)	0,33
<b>Mutation KRAS-G12C</b>		
Non	1.00	
Oui	1,12 (0,26 – 4,74)	0,88
<b>Mutation KRAS-TP53</b>		
Non	1.00	
Oui	2,79 (0,57 – 13,69)	0,21
<b>Mutation KRAS-STK11</b>		
Non	1.00	
Oui	8,27 (1,75 – 39,15)	<b>0,003</b>

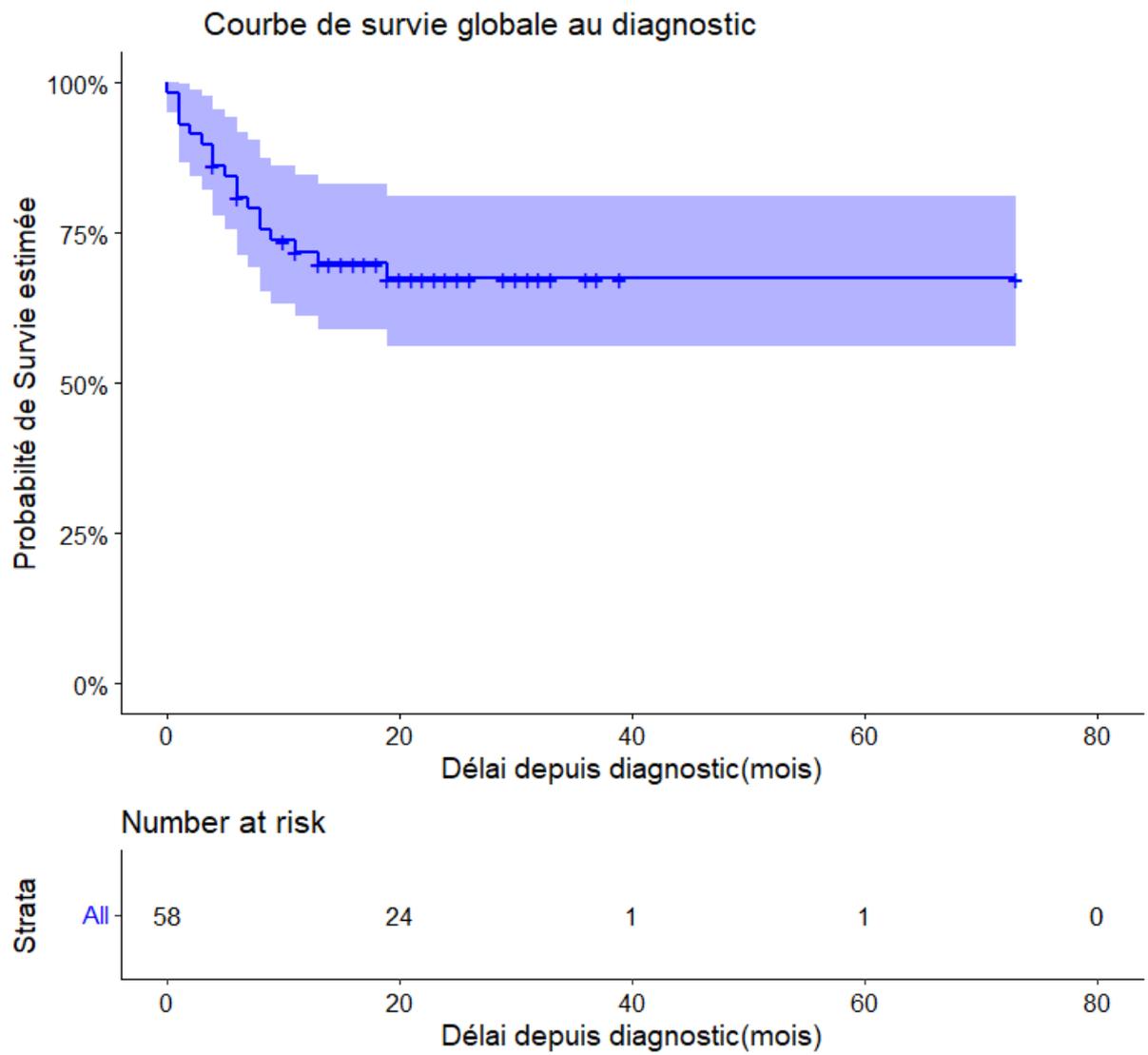


Figure 9 : Survie globale depuis la date de diagnostic dans la population totale

## BIBLIOGRAPHIE

1. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref : SYNINCENAT2019 [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*. mai 2019;30(5):863-70.
3. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2018-28.
4. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. nov 2016;17(11):1497-508.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
6. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540-50.
7. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
8. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040-51.

9. Pons-Tostivint E, Hulo P, Guardiola V, Bodot L, Rabeau A, Porte M, et al. Real-world multicentre cohort of first-line pembrolizumab alone or in combination with platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer PD-L1  $\geq$  50%. *Cancer Immunol Immunother.* 2023;72(6):1881-90.
10. Olive D. Corécepteurs lymphocytaires. *Med Sci (Paris)*. 1 déc 2006;22(12):1069-74.
11. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 22 mars 2012;12(4):252-64.
12. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol.* sept 2012;23(Suppl 8):viii6-9.
13. Olive D, Golstein P. CTLA-4 et PD-1 : des origines aux anticorps. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie.* 2017;3:121-30.
14. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity. *Immunol Rev.* juill 2010;236:219-42.
15. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 sept 2002;99(19):12293-7.
16. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med.* 17 avr 2006;203(4):883-95.
17. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* août 2002;8(8):793-800.
18. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, et al. Colocalization of Inflammatory Response with B7-H1 Expression in Human Melanocytic Lesions Supports an Adaptive Resistance Mechanism of Immune Escape. *Sci Transl Med.* 28 mars 2012;4(127):127ra37.
19. KEYTRUDA 25 mg/ml sol diluer p perf - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://extranet.ght-hgto.fr/f5-w->

68747470733a2f2f686f7074696d616c2e766964616c2e6672\$\$/medicament/keytruda\_25\_mg\_ml\_sol\_diluer\_p\_perf-173141.html#pharmacodynamie

20. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) [Acthera] [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Pembrolizumab\\_\\_\\_KEYTRUDAJ\\_\\_1.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Pembrolizumab___KEYTRUDAJ__1.html)
21. 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. *Annales de Pathologie*. avr 2018;38(2):110-25.
22. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. févr 2021;397(10274):592-604.
23. Goubet AG, Livartowski A, Romano E. Immunothérapie et cancer du poumon : nouveaux concepts. *Revue des Maladies Respiratoires*. juin 2018;35(6):642-51.
24. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. mars 2021;39(7):723-33.
25. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol*. janv 2021;16(1):140-50.
26. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. *J Clin Oncol*. 20 juill 2021;39(21):2339-49.
27. 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*. oct 2020;383(14):1328-39.

28. Jassem J, De Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. nov 2021;16(11):1872-82.
29. Ozguroglu M. LBA54 - Three years survival outcome and continued cemiplimab (CEMI) beyond progression with the addition of chemotherapy (chemo) for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): The EMPOWER-Lung 1 trial. In 2022.
30. Mok TSK, Wu YL, 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. *Lancet*. 4 mai 2019;393(10183):1819-30.
31. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 10 avr 2023;41(11):1992-8.
32. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2019;20(7):924-37.
33. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 14 juin 2018;378(24):2288-301.
34. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 10 avr 2023;41(11):1999-2006.
35. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year

Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol.* juin 2023;18(6):755-68.

36. Pérol M. Traitement de 1re ligne des CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique: First-line treatment of metastatic NSCLC without oncogenic addiction. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 1 mai 2022;14(1, Supplement 1):1S52-67.

37. OncoNormandie. ARCHIMAID. [cité 14 août 2023]. Etude : PERSEE / GFPC 01-2020. Disponible sur: <https://archimaid.fr/index.php?action=show&id=1513>

38. GFPC 01-2020\_PERSEE – R. Descourt / C. Decroisette – GFPC [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: [https://www.g-f-p-c.org/gfpc-01-2020\\_persee-r-descourt-c-decroisette/](https://www.g-f-p-c.org/gfpc-01-2020_persee-r-descourt-c-decroisette/)

39. Texte intégral sur le référentiel – AURA [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/texte-integral-sur-le-referentiel/>

40. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* juin 2021;156:41-9.

41. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer.* mai 2018;119:14-20.

42. Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *Eur J Cancer.* mars 2020;127:160-72.

43. Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, Einhorn L, Horn L, Waterhouse DM, et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *Journal of Thoracic Oncology.* 1 sept 2019;14(9):1628-39.

44. Inoue T, Tamiya M, Tamiya A, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, et al. Analysis of Early Death in Japanese Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *Clin Lung Cancer*. mars 2018;19(2):e171-6.
45. Middleton G, Brock K, Savage J, Mant R, Summers Y, Connibear J, et al. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. sept 2020;8(9):895-904.
46. Friedlaender A, Metro G, Signorelli D, Gili A, Economopoulou P, Roila F, et al. Impact of performance status on non-small-cell lung cancer patients with a PD-L1 tumour proportion score  $\geq 50\%$  treated with front-line pembrolizumab. *Acta Oncol*. sept 2020;59(9):1058-63.
47. Facchinetti F, Mazzaschi G, Barbieri F, Passiglia F, Mazzoni F, Berardi R, et al. First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *European Journal of Cancer*. mai 2020;130:155-67.
48. SEER [Internet]. [cité 22 août 2023]. Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
49. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. sept 2019;135:188-95.
50. Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, Tafreshi A, Paz-Ares L, Kopp HG, et al. Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407. *J Thorac Oncol*. nov 2021;16(11):1883-92.
51. Mansfield AS, Herbst RS, de Castro G, Hui R, Peled N, Kim DW, et al. Outcomes With Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive NSCLC With Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. *JTO Clin Res Rep*. août 2021;2(8):100205.

52. 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. *Annals of Oncology*. oct 2019;30(10):1653-9.
53. Kurman JS, Murgu SD. Hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer on immunotherapy. *J Thorac Dis*. févr 2018;10(2):1124-8.
54. Pérol M, Felip E, Dafni U, Polito L, Pal N, Tsourti Z, et al. Effectiveness of PD-(L)1 inhibitors alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy in first-line (1L) non-squamous non-small-cell lung cancer (Nsq-NSCLC) with PD-L1-high expression using real-world data. *Ann Oncol*. mai 2022;33(5):511-21.
55. 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  $\geq 50\%$ . *Annals of Oncology*. mars 2020;31(3):404-11.
56. De Alencar VTL, Figueiredo AB, Corassa M, Gollob KJ, Cordeiro de Lima VC. Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. *Front Immunol*. 24 août 2022;13:984349.

---

**EVALUATION DE LA STRATEGIE EN PREMIERE LIGNE D'UN TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE SEULE OU EN ASSOCIATION AVEC LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES AVEC EXPRESSION DE PD-L1 > 50% SUR UNE COHORTE TOULOUSAIN**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

La prise en charge des CBNPC localement avancés non accessibles à un traitement local de stade III et stade IV, n'est pas consensuelle. En 1<sup>ère</sup> ligne, dans le cas où le PD-L1 des cellules tumorales est égal ou supérieur à 50 %, l'utilisation d'une chimiothérapie associée au pembrolizumab ou l'utilisation du pembrolizumab seul sont possibles. Il paraît important d'étudier les facteurs prédictifs, pronostiques orientant la décision de prise en charge par l'une de ces stratégies et leur efficacité en vraie vie.

Cette cohorte, en vie réelle, de patients traités pour un CBNPC métastatique stade IV avec PDL1  $\geq 50$  %, a permis d'étudier de 58 patients (36 ont été traités par IO et 22 par CT-IO) du CHU de Toulouse et de montrer l'absence de différence, entre les deux stratégies de traitements, en ce qui concerne la SG en analyse univariée.

Il est retrouvé une SG meilleure dans le groupe IO versus CT-IO en analyse multivariée (HR ajusté 4.26, IC 95 % 1.03 -17.62,  $p = 0.03$ ).

L'âge supérieur à 65 ans, les métastases hépatiques, les mutations KRAS-STK11 représentent des facteurs pronostiques péjoratifs.

L'absence de chimiothérapie en première ligne ne semble pas avoir d'impact sur les résultats de survie et ceci même dans le cas de décès précoces.

---

**TITRE EN ANGLAIS :**

EVALUATION OF THE FIRST-LINE STRATEGY OF IMMUNOTHERAPY ALONE OR IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER WITH PD-L1 EXPRESSION > 50% IN A TOULOUSE COHORT

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée en Pneumologie

---

**MOTS-CLÉS :** Immunothérapie, Cancer broncho-pulmonaire

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directrice de thèse : Audrey RABEAU