



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**ETUDE DES PATIENTS RECEVANT UNE 4^{ème} LIGNE DE
CHIMIOOTHERAPIE DANS LE CADRE D'UN CANCER BRONCIQUE NON A
PETITES CELLULES**

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2015 à 18h00
Au Pôle Formation
Par Simon DESLIERS

JURY

Président

Monsieur le Professeur JJ. LAFITTE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur A. SCHERPEREEL

Monsieur le Docteur X. DHALLUIN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur A. CORTOT

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	2
I. CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES AU STADE AVANCE.	2
A. <i>Epidémiologie</i>	2
B. <i>Actualités sur le traitement du CBNPC au stade avancé</i>	3
1. Chimiothérapie conventionnelle dans les cancers non mutés	4
2. Thérapies ciblées.....	6
3. Perspectives	8
II. ÉVALUATION PRONOSTIQUE	10
A. <i>Survie globale</i>	10
B. <i>Facteurs pronostiques</i>	11
1. Facteurs pronostiques au diagnostic initial de CBNPC avancé.....	12
2. Facteurs évolutifs pronostiques sous traitement de CBNPC avancé	14
III. OBJECTIFS	18
MATERIELS ET METHODES	19
I. POPULATION	19
II. RECUEIL DES DONNEES	20
A. <i>Données cliniques</i>	20
B. <i>Données carcinologiques</i>	20
C. <i>Données en rapport avec le traitement</i>	21
III. PROTOCOLE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	22
A. <i>Chimiothérapie conventionnelle et thérapies ciblées</i>	22
B. <i>Bilan de réévaluation</i>	23
C. <i>Décision de traitement</i>	24
IV. ANALYSE STATISTIQUE	25
RESULTATS	26
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION GLOBALE	26
A. <i>Caractéristiques au diagnostic de cancer</i>	26
1. Caractéristiques cliniques	26
2. Caractéristiques tumorales	27
3. Caractéristiques en rapport avec le traitement	29
B. <i>Moyenne de survie globale en fonction du nombre de lignes</i>	30
II. FACTEURS PREDICTIFS PRECOCES D'EVOLUTION VERS UNE 4 ^{EME} LIGNE DE CHIMIOTHERAPIE DANS LE CADRE D'UN CBNPC AVANCE.	31
A. <i>Analyse univariée à la recherche de critères prédictifs précoces d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie</i>	31
1. Caractéristiques cliniques	31
2. Caractéristiques tumorales	32
3. Caractéristiques en rapport avec le traitement de 1 ^{ère} ligne	33
B. <i>Analyse multivariée à la recherche de critères prédictifs précoces d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie</i>	34
III. FACTEURS PRONOSTIQUES DES PATIENTS RECEVANT UNE 4 ^{EME} LIGNE DE TRAITEMENT	35

A. Description de la population « 4 ^{ème} ligne »	35
1. Survies	35
2. Caractéristiques clinico-tumorales	36
3. Caractéristiques en rapport au traitement.....	37
4. Patients « réfractaires »	39
B. Analyse univariée à la recherche de facteurs pronostiques des patients recevant une 4 ^{ème} ligne	40
1. Critères cliniques	40
2. Critères tumoraux	43
3. Critères en rapport avec le traitement.....	47
C. Analyse multivariée à la recherche de critères pronostiques des patients recevant une 4 ^{ème} ligne	52
DISCUSSION	53
I. SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS	53
A. Facteurs prédictifs d'évolution vers une 4 ^{ème} ligne de chimiothérapie au début de la prise en charge d'un CBNPC au stade avancé	53
1. En analyse univariée,.....	53
2. En analyse multivariée,.....	53
B. Facteurs pronostiques des patients recevant une 4 ^{ème} ligne de chimiothérapie	54
1. En analyse univariée.....	54
2. En analyse multivariée.....	54
C. Relation entre survie globale et nombre de lignes de chimiothérapie	55
II. VALIDATION DES RESULTATS AVEC LA LITTÉRATURE.....	55
A. Validation de la population globale (n = 384 patients)	56
1. Caractéristiques clinico-tumorales de la population globale	56
2. Caractéristiques thérapeutiques de la population globale	57
B. Validation de la population 4 ^{ème} ligne (n = 66 patients).....	58
1. Critères prédictifs d'évolution vers 4 ^{ème} ligne.....	58
2. Facteurs pronostiques des patients recevant une 4 ^{ème} ligne de traitement	59
3. Survie de la population 4 ^{ème} ligne	60
III. CRITIQUE DE L'ÉTUDE.....	61
A. Points forts	61
B. Points faibles.....	61
IV. INTERPRÉTATION DES RESULTATS.....	63
A. Facteurs prédictifs d'évolution vers une 4 ^{ème} ligne	63
B. Facteurs pronostiques des patients recevant une 4 ^{ème} ligne	64
1. Agressivité des soins en fin de vie.....	65
2. L'intérêt d'un score pronostique.....	66
3. Identification d'une population « réfractaire »	67
C. Survie et nombre de lignes	69
CONCLUSION.....	71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	73

Résumé

Introduction : La prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé a été bouleversée au cours des dernières années, principalement en raison de l'avènement de la biologie moléculaire. La proportion des patients éligibles à une 4^{ème} ligne de chimiothérapie ne cesse par ailleurs d'augmenter chaque année sans qu'on ne connaisse son efficacité ni les facteurs pronostiques.

Problématique : Nous nous sommes interrogés à la fois sur les facteurs prédictifs précoces d'évolution vers une 4^{ème} ligne ainsi que sur les facteurs pronostiques des patients éligibles à un tel traitement, dans le cadre particulier de CBNPC avancés.

Résultats : Au total, 384 patients ayant débuté un traitement palliatif par chimiothérapie, entre Janvier 2009 et Août 2014, dans le service d'oncologie thoracique de l'hôpital Calmette au CHRU de Lille, ont été inclus de façon rétrospective. Soixante-six d'entre eux ont reçu au moins une 4^{ème} ligne de chimiothérapie. Les facteurs prédictifs d'évolution vers une 4^{ème} ligne identifiés ont été un âge ≤ 65 ans ($p=0,0178$) et un score de Karnofsky $\geq 80\%$ ($p=0,0003$) au diagnostic de la maladie. La survie globale était significativement associée au nombre de lignes reçues ($p<0,0001$). Concernant la population « 4^{ème} ligne », la moyenne de survie à partir de l'initiation de la 4^{ème} ligne était de 7,4 mois. En analyse multivariée, un score de Karnofsky $\geq 90\%$ au diagnostic ($p=0,0260$) mais également une histologie d'adénocarcinome ($p=0,0171$), l'absence de localisation extrathoracique ($p=0,0097$) et un score de Karnofsky $\geq 90\%$ ($p=0,0068$) à l'instauration de la 4^{ème} ligne sont apparus comme étant associés à une survie plus longue à partir de l'initiation de la 4^{ème} ligne.

Conclusion : Ce travail est la première étape de l'élaboration d'un indice pronostique pour améliorer la sélection des patients candidats à une 4^{ème} ligne de chimiothérapie.

Introduction

I. Cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé.

A. Epidémiologie

Le cancer bronchique est responsable du nombre de décès par cancer le plus élevé chez l'homme en France, en Europe et dans le monde.

D'après les derniers chiffres de l'INVS de 2012, en France, tous sexes confondus, le cancer du poumon représente le 4^{ème} cancer en termes d'incidence avec 39 495 nouveaux cas estimés soit 11,1% de l'ensemble des cancers mais se situe au 1^{er} rang en termes de mortalité avec 29 949 décès estimés par an.

Alors que la tendance chez l'homme est à l'infléchissement de l'incidence du cancer du poumon ; chez la femme, en lien avec l'évolution du tabagisme, on note une augmentation des cas de cancers pulmonaires avec un taux d'incidence passant de 3,6 en 1980 à 18,6 pour 100 000 femmes en 2012.

Le Nord-Pas-de-Calais est la région de France métropolitaine la plus touchée avec un taux de mortalité par cancer du poumon de 57,3 pour 100 000 habitants.

L'étude française KBP2010 a montré sur les dix dernières années, une tendance à une augmentation légère de l'âge au diagnostic (65,5 ans vs 64,3 ans), du pourcentage de femmes (24,3 % vs 16 %), des non-fumeurs (10,9 % vs 7,2 %) et surtout une très nette élévation du nombre d'adénocarcinomes (45,4 % vs 29 %) (1).

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), par opposition aux cancers bronchiques à petites cellules, représentent la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques avec une prévalence d'environ 85% des cas, majoritairement représentés par l'adénocarcinome aux dépens du contingent épidermoïde (2).

De surcroît, tous stades confondus, la survie relative à 5 ans est estimée à environ 14 % (3). En cas de stade localisé, cette survie tend à atteindre les 50% (4). Cependant, le diagnostic de cette maladie, longtemps asymptomatique, se fait dans 70 à 80% des cas à un stade avancé métastatique non accessible à un traitement curatif (chirurgie ou radiothérapie), ce qui grève le pronostic de ces patients aux lourdes comorbidités.

Ainsi, la survie des malades atteints d'une tumeur pulmonaire de stade avancé au diagnostic est comprise entre 8 et 12 mois, et ce malgré les progrès thérapeutiques récents (5,6).

B. Actualités sur le traitement du CBNPC au stade avancé

En dehors de cas particuliers et rares, en situation de CBNPC métastatique (stade IV) ou localement avancé ne pouvant relever d'une prise en charge curative (stade III B voire III A), l'attitude thérapeutique est un traitement systémique par chimiothérapie dite palliative.

À ce jour, malgré les avancées thérapeutiques importantes au cours de ces dernières années, l'impact sur l'évolution naturelle du cancer reste faible, la totalité des patients expérimentant, de façon inévitable, une progression de leur maladie sous traitement.

Aussi, si l'objectif principal des premières lignes de traitement est prioritairement un gain en termes de survie au prix d'une toxicité acceptable, celui des lignes ultérieures, en raison du développement inévitable d'une chimiorésistance sous traitement, s'oriente plutôt vers une amélioration de la qualité de vie et des symptômes liés au cancer.

Cependant, avec l'avènement récent de la biologie moléculaire, notre conception de la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules connaît un grand bouleversement puisque derrière ce pronostic très sombre se cache une très grande disparité entre les populations de malades. Désormais, les cancers pulmonaires sont classés en fonction de leur profil moléculaire en raison des conséquences thérapeutiques et pronostiques qui en découlent (7).

1. Chimiothérapie conventionnelle dans les cancers non mutés

1.1 Schéma classique du traitement de première ligne

En l'absence de profil moléculaire particulier, le traitement de première ligne repose sur une bithérapie associant une molécule de troisième génération à du cisplatine, ce traitement permettant d'obtenir le meilleur bénéfice en termes de survie globale.

Aucune des molécules de troisième génération parmi la vinorelbine (8), la gemcitabine (9), le paclitaxel (6,10), le docétaxel (11) et le pemetrexed (12), n'a démontré une supériorité en termes de survie globale par rapport aux autres, avec des toxicités comparables. Le pemetrexed semble cependant plus efficace en cas d'histologie non épidermoïde par rapport à la gemcitabine (12).

Le bévacizumab, anticorps monoclonal de type IgG1, inhibiteur de l'angiogenèse en agissant sur le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), peut être associé au doublet à base de sels de platine en cas de prédominance tumorale non épidermoïde (13).

Dans les cas particuliers des patients affaiblis (Performance Status ou PS = 2, âge > à 70 ans, comorbidités notamment rénale), le cisplatine peut être remplacé par le carboplatine (14). Une bithérapie associant deux molécules de troisième génération voire une monochimiothérapie peuvent également être envisagées (15) (16).

1.2. Traitement de maintenance

Récemment, un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale a été montré, par des stratégies de maintenance dont l'effet recherché est de consolider le bénéfice obtenu à la finalisation d'un traitement de 1^{ère} ligne, en conservant une molécule de ce traitement (maintenance de continuation) ou en instaurant un nouveau traitement (switch maintenance) chez les patients répondeurs ou stables.

A l'heure actuelle, ce bénéfice n'est obtenu qu'en cas de maintenance par pemetrexed après quatre cycles de bithérapie en cas de tumeur à prédominance non épidermoïde (17) ou en cas de switch maintenance par erlotinib, et ce quel que soit le profil histologique (18).

1.3. Traitement de sauvetage

Après échec d'une 1^{ère} ligne, en cas d'état général conservé (PS ≤ 2 ou Karnofsky ≥ 60%) l'instauration d'un nouveau traitement peut être indiquée.

Dans le cadre d'une 2^{ème} ligne, ce traitement doit reposer sur une monochimiothérapie de troisième génération parmi le pemetrexed (19) (réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde), le docétaxel (20) ou encore une thérapie ciblée par erlotinib (21), ce choix dépendant notamment des molécules utilisées antérieurement et des contre-indications individuelles potentielles. Concernant l'éventualité d'une 3^{ème} ligne, il n'existe pas de forte *evidence-based medicine* concernant son efficacité excepté pour l'erlotinib, mais elle est néanmoins, à l'heure actuelle, considérée comme une option thérapeutique raisonnable selon les dernières recommandations de l'ASCO et de l'ESMO.

Très peu d'essais se sont intéressés à l'intérêt de poursuivre le traitement au delà de cette 3^{ème} ligne.

2. Thérapies ciblées

Depuis une dizaine d'années, l'avènement de la biologie moléculaire a profondément modifié la prise en charge du CBNPC et remet progressivement en cause le schéma classique de la chimiothérapie conventionnelle.

En effet, jusqu'à peu, il n'existait aucun critère prédictif individuel de sensibilité à une chimiothérapie conventionnelle, et un pourcentage non négligeable de patients étaient exposés à une chimiotoxicité importante sans qu'ils ne tirent bénéfice du traitement (22).

Avec l'arrivée des thérapies ciblées, la prise en charge du cancer pulmonaire se personnalise en identifiant des populations cibles à même de répondre aux nouvelles thérapies intervenant directement sur des altérations génomiques impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire cancéreuse.

Ces anomalies moléculaires seraient justement présentes dans 50% des CBNPC, majoritairement en cas d'adénocarcinomes (23).

De plus, dans des populations sélectionnées, certaines thérapies ciblées ont permis d'obtenir des réponses tumorales sans progression largement supérieures à celles antérieurement connues des différents schémas de chimiothérapie conventionnelle possibles (24). Néanmoins, leur utilisation n'a pas encore eu de répercussions en termes de survie globale à l'échelle collective.

Dorénavant, chez les patients porteurs de mutation activatrice de l'EGFR, un traitement inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) en 1^{ère} voire en 2^{ème} ligne est recommandé (25). À ce jour, le gefitinib (26,27), l'erlotinib (28) et l'afatinib (29) ont démontré leur efficacité en première ligne en comparaison à l'association sels de platine-molécule de 3^{ème} génération. Cependant, il n'a pas été démontré de bénéfice en termes de survie globale qu'elle soit utilisée en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne (30). En cas de remaniement EML4-ALK, l'étude PROFILE 1014 a montré une supériorité du crizotinib en 1^{ère} ligne par rapport au doublet à base de sels de platine (31).

Par ailleurs, la recherche systématique des anomalies moléculaires (par mutations ou translocations) EGFR, KRAS, BRAF, HER2 et ALK est actuellement recommandée par toutes les sociétés savantes (ASCO, ERS, ATS et IASLC) étant donné leurs implications thérapeutiques démontrées.

3. Perspectives

3.1. Découverte d'autres anomalies moléculaires

Actuellement, d'autres cibles thérapeutiques font l'objet d'études encourageantes. La présence d'une translocation ROS 1 dans la cellule tumorale serait un facteur prédictif de réponse au traitement par crizotinib (32).

3.2. Les mécanismes de résistance en cas de thérapies ciblées

Par analogie avec le traitement par chimiothérapie conventionnelle, la thérapie ciblée est contrainte à l'émergence de résistance au traitement. L'exemple le plus caractéristique est celui de l'apparition, sous thérapie ciblée, d'une mutation supplémentaire T790M dans l'exon 20 dans des cancers EGFR mutés (33). Des résultats encourageants ont été obtenus pour déterminer ce statut mutationnel sur de l'ADN circulant (34). Dans ce sens, des TKI de 3^{ème} génération sont actuellement étudiés avec des premiers résultats prometteurs (35).

Plus récemment, des molécules en cas de résistance au crizotinib sont en cours d'investigation (LDK378 ou ceritinib (36)...)

3.3 Immunothérapie

L'immunothérapie est prometteuse dans les CBNPC. Elle s'intéresse actuellement à deux cibles d'action :

- la relation entre la cellule présentatrice de l'antigène et le lymphocyte T via le CTLA4 (*T cell co-receptor cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) avec le développement d'anticorps dirigés comme l'ipilimumab et le trémelumab

- l'interaction entre la cellule cancéreuse (via PDL-1, *Programmed Death-Ligand*) et le lymphocyte T (via PD-1/2, *Programmed Death*) avec le développement d'anticorps dirigés pour contrecarrer l'ambiance tumorale de tolérance immunologique.

Ces grands bouleversements ont pour conséquence d'augmenter le temps passé sous chimiothérapie des patients et aboutiront vraisemblablement à un augmentation de la survie si ce n'est dans la population globale, tout au moins dans des sous-populations identifiées.

De plus, les progrès en termes de soins de support (traitement des nausées (37), de l'anémie (38)...) permettent de faciliter la tolérance du traitement et donc l'accès à un nombre plus élevé de lignes de chimiothérapie.

En pratique clinique, il est maintenant courant d'être confronté à des patients éligibles à une 4^{ème} ligne en traitement palliatif d'un CBNPC au stade avancé.

Aussi, l'arrivée prochaine d'autres molécules, validées en 2^{ème} ligne de traitement, comme le nintedanib (39) et le ramucirumab (40), vont encore élargir les possibilités thérapeutiques et augmenter le nombre de patients accédant à une 4^{ème} ligne.

Toutefois, à ce stade, les connaissances médicales sont encore limitées.

II. Évaluation pronostique

A. Survie globale

Comme discuté ci-dessus, tous patients confondus, la survie médiane au diagnostic de cancer bronchique au stade avancé reste sombre.

En cas de recours possible à un traitement par chimiothérapie, la survie médiane au diagnostic est plus longue mais l'efficacité thérapeutique diminue à chaque nouvelle ligne de chimiothérapie (41). Girard *et al* ont montré, sur une série de 173 patients ayant reçu au moins trois lignes de chimiothérapie une décroissance du taux de contrôle de cancer de 77% en 1^{ère} ligne, à 44% en 2^{ème} ligne et à 36% en 3^{ème} ligne (42). Zietemann *et al*, incluant tous les patients ayant reçu au moins une 1^{ère} ligne de chimiothérapie montrent des taux de contrôle de la maladie plus bas en 1^{ère} ligne (64%) mais des chiffres quasi-identiques en 2^{ème} (41%) et 3^{ème} ligne (39%) (43).

Par ailleurs, la répartition des patients atteignant une 3^{ème} et une 4^{ème} ligne parmi l'ensemble des patients traités par chimiothérapie ne serait pas négligeable et atteindrait respectivement 43% et 20% (44).

Une autre étude a montré un taux de contrôle de la maladie en 4^{ème} ligne encourageant à 38,6% (45).

De plus, la survie globale serait significativement plus longue dans la population recevant 3 lignes ou plus de traitement (24 vs 7 mois) (46).

Néanmoins, parmi cette population, une proportion non négligeable de patients reçoit un traitement par chimiothérapie dans le dernier mois de leur vie (10% des cancers de stade IV) (47). Cela peut être expliqué par la forte demande des patients et de la famille qui peinent à reconnaître la futilité d'un énième traitement et le caractère inévitable d'une mort proche par progression tumorale (48); mais également par le corps médical (pneumologues et oncologues) qui a tendance à surestimer le pronostic de leurs patients (49).

De plus, l'efficacité des traitements au-delà de la 3^{ème} ligne de chimiothérapie demeure toujours inconnue dans le cancer bronchique non à petites cellules. Ceci est partiellement expliqué par le nombre négligeable de travaux menés dont la plupart sont rétrospectifs et prennent en compte l'efficacité d'un traitement au sein d'une population hétérogène dite en X^{ème} ligne (41,50-59).

Cela souligne donc la nécessité de développer des essais randomisés contrôlés pour évaluer l'efficacité des traitements en 4^{ème} ligne de chimiothérapie. Toutefois, ces essais ne doivent être conduits qu'après une meilleure identification des facteurs pronostiques pour s'affranchir d'éventuels biais dans l'interprétation des résultats.

B. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques sont des éléments importants à prendre en compte dans notre décision thérapeutique et tout particulièrement dans le domaine de la cancérologie.

Il est indispensable que ces facteurs soient identifiés comme indépendants en analyse multivariée afin de s'affranchir des variables confondantes.

De plus, identifier les facteurs de bon pronostic ne permet pas d'estimer l'efficacité du traitement envisagé mais permet, en revanche, de sélectionner les meilleurs candidats qui, du fait de leur plus grande espérance de vie estimée, présentent une probabilité plus élevée de tirer bénéfice de nouvelles thérapeutiques. Ceci se vérifie tout particulièrement dans le cadre de la chimiothérapie conventionnelle.

Par ailleurs, à l'échelle individuelle, avec l'aide de la biologie moléculaire, l'identification de facteurs prédictifs de réponse en fonction des profils mutationnels authentifiés couplés aux facteurs pronostiques pourraient améliorer de façon considérable notre prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules au stade avancé.

Si les facteurs pronostiques ont bien été étudiés au début de l'histoire du cancer bronchique au stade avancé, néanmoins, peu de données existent concernant les facteurs pronostiques chez les patients en cours de traitement.

1. Facteurs pronostiques au diagnostic initial de CBNPC avancé

Sont identifiés comme facteurs de bon pronostic au diagnostic initial de CBNPC au stade avancé : (60)

1.1 Facteurs de bon pronostic établis

- Facteurs cliniques :

- un indice de performance élevé : Karnofsky ou ECOG (61,62). Il s'agit du facteur le plus établi, considéré dans les recommandations (63)
- le sexe féminin (64)
- le faible niveau de tabagisme en cas d'adénocarcinome (65,66)

- Facteurs liés à la tumeur

- une histologie d'adénocarcinome (par rapport aux carcinomes épidermoïdes) (66).
- le stade III vs IV (67). La nouvelle classification TNM 2009 basée sur l'analyse pronostique des descripteurs du stade (T/N/M) a reclassé les tumeurs n'ayant pas métastasé ailleurs que dans le poumon ipsilatéral dans le stade IIIB étant donné leurs meilleurs pronostics comparativement aux autres tumeurs de stade IV.
- le stade M1a vs M1b
- la présence d'anomalies moléculaires : mutations EGFR (68)

- Facteurs biologiques : aucun n'est validé.

1.2 Facteurs de bon pronostic potentiels

- Facteurs cliniques :

- un âge jeune (69)
- un indice de masse corporelle élevé (70)

- Facteurs liés à la tumeur

- le nombre de sites métastatiques : un nombre faible de métastases serait un facteur de bon pronostic (71,72)
- la localisation des métastases : la présence de métastases pulmonaires isolées sans extension extrathoracique serait associé à un pronostic plus favorable (73)
- le niveau d'intensité de fixation faible des différentes cibles tumorales au TEP scanner (74)

- Facteurs biologiques :

Certains auteurs ont proposé des scores intégrant des facteurs biologiques dans l'évaluation du pronostic des patients atteints de CBNPC avancé (75,76).

Parmi ces facteurs biologiques potentiels, on retrouve :

- un taux de LDH sérique normal (77)
- une leucocytose normale (78)
- l'absence d'anémie (79)
- un niveau normal de Cyfra 21-1 (80)
- des marqueurs inflammatoires peu élevés : CRP, albumine (81), l'absence d'un rapport neutrophiles/lymphocytes élevé (82)

2. Facteurs évolutifs pronostiques sous traitement de CBNPC avancé

Il s'agit essentiellement de facteurs potentiels, aucun n'ayant pu être validé. Sont identifiés comme facteurs évolutifs de bon pronostic potentiels en cours de traitement de CBNPC au stade avancé : (83)

- Facteurs cliniques

- l'absence de perte pondérale
- un score de Karnofsky élevé

- Facteurs liés au traitement :

- le contrôle et/ou la réponse obtenus au cours des lignes antérieures

Beaucoup d'études dans le domaine de la cancérologie ont été menées avec l'objectif d'identifier ces facteurs pronostiques. Cependant, la plupart de ces travaux manque de puissance statistique en raison du recueil rétrospectif quasi-systématique de leurs données et de l'absence de validation prospective. De plus, l'analyse de ces facteurs se réalise souvent dans le cadre d'une évaluation d'un traitement dans une population très sélectionnée afin d'identifier des sous-groupes « répondeurs » dits de meilleur pronostic ; et ce même si des méta-analyses ont essayé d'y remédier.

Enfin, aucun score intégrant plusieurs caractéristiques pronostiques (au diagnostic de la maladie mais également lors de l'évolution) n'a été à ce jour validé en cancérologie pulmonaire. Cependant, plusieurs études ont cherché à extraire des critères pronostiques des patients en cours de traitement.

Récemment, Di Maio *et al* ont justement proposé un score pronostique pour sélectionner les meilleurs candidats à une 2^{ème} ligne de chimiothérapie parmi des patients atteints de CBNPC au stade avancé (84). Ce score a été bâti en tenant compte de la valeur pronostique des différentes variables retenues comme

significativement liées à la survie du patient après analyse multivariée. Il permettrait ainsi de scinder la population éligible à une 2^{ème} ligne en trois catégories distinctes selon que le pronostic estimé est bon, intermédiaire ou mauvais. Les caractéristiques de bon pronostic retenues ont alors été le sexe féminin, un score PS égal à 0 ou 1, un stade IIIB versus IV (selon l'ancienne classification), le fait d'avoir pu bénéficier de sels de platine en 1^{ère} ligne et l'obtention d'une réponse objective lors de la 1^{ère} ligne.

Girard *et al* ont, quant à eux, étudié les facteurs pronostiques des patients éligibles à une 3^{ème} ligne de chimiothérapie (42). Après analyse multivariée, ont été identifiés comme facteurs de bon pronostic des critères cliniques (un âge < 70 ans, un tabagisme < 10 paquets-année, l'absence de symptôme en lien avec le cancer, une perte de poids depuis l'initiation de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie < 5 kg et un score PS égal à 0 ou 1) mais également des critères en rapport avec le traitement (absence de localisations extrathoraciques à l'initiation de la 3^{ème} ligne de chimiothérapie, contrôle de la maladie par les deux premières lignes de chimiothérapie).

Néanmoins, peu de données existent pour aider le clinicien dans la prise en charge des patients éligibles à une X^{ème} ligne de chimiothérapie en traitement palliatif d'un CBNPC avancé ; que ce soit en termes de connaissances actuelles sur l'efficacité attendue du traitement proposé, mais aussi en termes de facteurs pronostiques, tandis qu'un nombre non négligeable de patients est concerné (21,55).

Tout récemment, une étude coréenne a évalué spécifiquement la faisabilité d'une 4^{ème} ligne de chimiothérapie dans le CBNPC avancé ; et ce en analysant rétrospectivement le devenir de 383 patients ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie entre 2002 et 2011. Parmi ces 383 patients, 77 avaient reçu au moins une 4^{ème} ligne de chimiothérapie. Finalement, non seulement cette étude a mis en évidence une survie globale depuis le diagnostic initial significativement plus grande chez la population 4^{ème} ligne et plus, comparativement aux patients ayant reçu au plus 3 lignes de traitement (27 mois vs 9 mois, $p < 0,0001$) ; mais également elle a révélé une médiane de survie globale à partir de l'initiation de la 4^{ème} ligne de 9 mois et donc, encourageante.

L'analyse de la sous-population 4^{ème} ligne a également permis de dégager en analyse univariée plusieurs facteurs pronostiques mais seul un score PS ≥ 2 à l'initiation de la 4^{ème} ligne de traitement a été confirmé après analyse multivariée comme étant associé à un pronostic plus sombre.

À notre connaissance, il s'agit de la seule étude qui s'est intéressée spécifiquement aux facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne de traitement. Notre étude a donc été menée dans l'optique d'améliorer la prise en charge de ces patients.

III. Objectifs

Les différents objectifs de notre étude ont été les suivants :

- **Évaluer l'existence, dans le cadre des CBNPC de stade avancé, d'une association entre le nombre de lignes de traitement et la survie.**
- **Identifier des facteurs prédictifs d'évolution vers une 4ème ligne de traitement lors de la mise en route du traitement palliatif par chimiothérapie dans le cadre des CBNPC de stade avancé.**
- **Identifier des facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne de traitement dans le cadre des CBNPC de stade avancé.**

Matériels et méthodes

I. Population

Notre population a été sélectionnée parmi l'ensemble des patients pris en charge dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique de l'hôpital Calmette du CHRU de Lille dans le cadre d'un traitement palliatif par chimiothérapie pour un CBNPC, débuté entre le 1^{er} Janvier 2009 et le 1^{er} Août 2014.

Ce recueil a été réalisé de façon rétrospective à partir d'une base de données informatique prospective exhaustive de tous les patients ayant été pris en charge à la Clinique des Maladies Respiratoires de l'hôpital Calmette du CHRU de Lille dans le cadre d'un cancer bronchique.

Les critères d'inclusion retenus étaient tous patients atteints de CBNPC ayant été traités par chimiothérapie palliative conventionnelle ou par thérapie ciblée dans le cadre d'un stade avancé de leur maladie.

Étaient exclus :

- les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie palliative,
- les patients atteints de cancer bronchique d'histologie différente de CBNPC (primitif non pulmonaire, carcinome à petites cellules),
- les patients n'ayant pas bénéficié d'une prise en charge exclusive à l'hôpital Calmette dans le souci de limiter les données manquantes (consultation au CHRU pour avis, prestation diagnostique au sein du Service d'Endoscopie Bronchique, traitement par chimiothérapie débuté ou poursuivi dans un autre hôpital).

Quant aux patients remplissant ces critères et ayant bénéficié d'une prise en charge curative initiale par radiothérapie ou chirurgie, ils ont également été inclus.

II. Recueil des données

Les informations concernant les patients inclus ont été recueillies à partir du logiciel informatique *Sillage*[®] du CHRU de Lille. En cas d'informations manquantes, nous les avons recherchées dans les dossiers médicaux des patients en question.

Ces informations ont à la fois concerné des données au diagnostic mais également tout au long de la prise en charge du cancer.

Ces données recueillies ont été les suivantes :

A. Données cliniques

- l'âge au diagnostic
- le sexe
- le statut tabagique
- le poids et l'indice de masse corporelle (IMC)
- l'indice de Karnofsky
- la date de décès ou la date de dernière venue si celle-ci n'est pas connue ou si le patient est encore en cours de traitement au moment du recueil

B. Données carcinologiques

- la date du prélèvement du site tumoral correspondant à la date du diagnostic de CBNPC
- le type histologique de la tumeur
- la présence ou non de mutations et le cas échéant le type de mutation (analyse par biologie moléculaire)

- le stade initial de la maladie, les stadifications T, N et M
- la présence ou non de métastases cérébrales au diagnostic

C. Données en rapport avec le traitement

- le recours à un traitement curatif initial
- le nombre et le type de lignes de chimiothérapie reçues
- le cumul de cures administrées à chaque ligne de chimiothérapie. En cas de thérapies ciblées, 1 mois de traitement per os a été considéré comme 1 cure de chimiothérapie standard intraveineuse (IV).
- l'obtention ou non d'une réponse au cours de la 1ère ligne de traitement,
- l'obtention ou non d'un contrôle de la maladie à chaque nouvelle ligne de traitement défini par un contrôle objectivé sur le bilan d'imagerie de réévaluation après 3 cures et confirmé après 6 cures de traitement. Les patients pour lesquels aucun contrôle confirmé n'était observé lors des 3 premières lignes étaient considérés comme « réfractaires » à tout traitement.
- le type de progression (thoracique et/ou extrathoracique) amenant à changer de ligne de traitement

III. Protocole de la prise en charge thérapeutique

A. Chimiothérapie conventionnelle et thérapies ciblées

Le choix des traitements par chimiothérapie se faisait selon les recommandations en vigueur des sociétés savantes (en fonction du type histologique du cancer, de la présence ou non d'anomalies moléculaires - et particulièrement une mutation activatrice de l'EGFR ou un réarrangement ALK -, de contre-indications à certains traitements liées aux caractéristiques de la tumeur primitive et aux antécédents personnels, l'état général, le désir du patient et le type de molécules utilisé au cours des traitements antérieurs).

Les chimiothérapies IV étaient réalisées à l'hôpital sous surveillance du médecin et des infirmières à l'occasion d'une hospitalisation programmée dans le Service Pneumologie et Oncologie Thoracique. En cas de chimiothérapie per os (thérapies ciblées), le suivi clinique était réalisé soit par consultation, soit en hôpital de jour.

En fonction du profil de toxicité de la chimiothérapie administrée, les patients recevaient une prémédication des complications possibles réadaptée à chaque nouvelle cure selon l'efficacité obtenue.

Le report d'une cure ou un changement de ligne pouvaient être décidés en cas de contre-indications cliniques (état général détérioré, syndrome infectieux, complications sous chimiothérapie) et/ou hématologiques (bilan sanguin réalisé dans les 48h précédant le jour de la chimiothérapie).

De surcroît, les posologies des chimiothérapies IV, initialement adaptées à la surface corporelle et à la clairance de la créatinine du patient, pouvaient être modifiées en fonction de la toxicité hématologique mise en évidence par des bilans sanguins hebdomadaires en intercure (calcul du NADIR pour chacune des lignées cellulaires sanguines : leucocyte, PNN, hémoglobine et plaquettes).

B. Bilan de réévaluation

Un bilan de réévaluation était réalisé au minimum toutes les 3 cures (ou 3 mois en cas de thérapies ciblées) ; parfois plus précocement en cas d'essai thérapeutique, de doute sur une progression sur le dernier bilan de réévaluation ou encore de suspicion clinique et/ou radiologique d'une progression tumorale au cours du suivi régulier. En cas de surveillance simple après l'obtention d'une réponse ou d'une stabilité au décours d'une ligne de traitement, ce même bilan de réévaluation était réalisé tous les 3 mois.

Ce bilan de réévaluation comprenait au minimum un angioscanner thoracique, un TEP scanner ainsi qu'une imagerie cérébrale (TDM ou IRM). D'autres examens pouvaient être réalisés pour évaluer par ailleurs une cible tumorale mal explorée par le bilan paraclinique de réévaluation standard (scintigraphie osseuse, IRM du rachis, IRM hépatique).

C. Décision de traitement

Une décision de changement de ligne de chimiothérapie était décidée en cas de progression tumorale mise en évidence lors d'un bilan de réévaluation ou de toxicité induite ne permettant pas de poursuivre la chimiothérapie en cours.

Une décision de surveillance pouvait être prise en cas de réponse ou stabilité tumorale objectivée sur le bilan de réévaluation réalisé à la fin de chaque ligne de chimiothérapie.

Les critères utilisés pour évaluer la réponse au traitement étaient basés sur les critères RECIST 1.1 mais ne se limitaient pas à ceux-ci, puisqu'ils prenaient également en compte la réponse clinique, la tolérance du traitement, la cinétique de la réponse et les possibilités de traitement ultérieur. Au total, la réponse était donc évaluée par les cliniciens du service plutôt que sur de simples critères pré-définis.

L'on pouvait poursuivre une même ligne de chimiothérapie au delà de 6 cures en cas de réponse ou stabilité tumorale objectivée sur le dernier bilan de réévaluation, et ce si ce traitement était parallèlement bien toléré.

Une décision de maintenance (*switch* ou non) pouvait être prise en cas de réponse ou stabilité tumorale objectivée sur le bilan de réévaluation réalisé à la fin de la 1^{ère} ligne.

Chaque décision thérapeutique était validée au cours d'une RCP d'oncologie thoracique organisée sur l'Hôpital Calmette.

IV. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits par la fréquence et le pourcentage. Les paramètres quantitatifs ont été exprimés en termes de moyenne et de déviation standard ou de médiane et d'intervalle interquartile. La distribution paramètres a été étudiée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

La recherche des facteurs pronostiques de survie des patients recevant une 4ème ligne de chimiothérapie a été réalisée par le test du Log-Rank pour les variables qualitatives, et par le modèle de Cox pour les variables quantitatives. L'hypothèse des risques proportionnels a été étudiée. Les variables dont la p-value était inférieure à 0.10 en analyse univariée, ont été introduites simultanément dans un modèle de Cox. Les variables dont l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas vérifiée ont été introduites dans le modèle en temps dépendant. Leur effet est étudié entre 0 et 90 jours après la première cure de la 4e ligne de chimiothérapie, puis au-delà de 90 jours.

La recherche des facteurs prédictifs d'évolution vers une 4e ligne de chimiothérapie au début de la prise en charge a été réalisée par le test du Khi-deux ou du Fisher Exact pour les variables qualitatives, ou par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les variables dont la p-value était inférieure à 0.10 ont été introduites dans un modèle de régression logistique multivarié. La méthode de sélection par backward a été utilisée pour simplifier le modèle.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3)

Résultats

I. Description de la population globale (n=384)

Trois cent quatre vingt quatre patients ayant au moins débuté une première ligne de traitement par chimiothérapie dans le cadre dans CBNPC avancé entre Janvier 2009 à Août 2014 ont été inclus.

A. Caractéristiques au diagnostic de cancer

1. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques au diagnostic des patients de la population globale sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques au diagnostic de la population globale

	Total N=384	F 97 (25,2%)	M 297 (74,8%)
Age (années)	60 [53 ; 67]	57,2	60,9
Tabac > 10PA	336(87,5%)	71(73,2%)	265(92,3%)
IMC	24,13	22,80	24,55
Karnofsky ≥ 80%	283/353(80,2%)	66/78(84,6%)	217/275(78,9%)

Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; PA = paquets-année

Les résultats sont exprimés en médiane [IQR] ou moyenne pour les variables quantitatives et effectifs (pourcentage) pour les variables qualitatives.

Parmi les 384 patients de la population globale, 25,2% étaient des femmes. L'âge médian au diagnostic était de 60 ans, plus faible pour les femmes (57,2 ans). Le pourcentage des patients en bon état général au diagnostic (Karnofsky \geq 80%) était de 80,2%.

Le taux de non fumeur ou petit fumeur (consommation tabagique cumulée \leq 10 PA) était de 12,5%. Cela concernait 26,8% des femmes contre 7,7% des hommes.

2. Caractéristiques tumorales

2.1 Histologie

Les caractéristiques histologiques de la population globale sont présentées dans le tableau 2.

Le sous-type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (66,9%) suivi du carcinome épidermoïde (20,6%). Chez la femme, le taux d'adénocarcinome atteignait 77,3%. Chez les patients non ou petit fumeur, ce taux était de 85,0%.

Tableau 2 : Caractéristiques histologiques de la population globale (n=384)

Histologie	N	%
ADK	257	66,9%
CE	79	20,6%
GC	38	9,9%
NE à GC	3	0,8%
Sarcomatoïde	1	0,3%
Bronchioloalvéolaire	2	0,5%
Double composante	4	1,0%

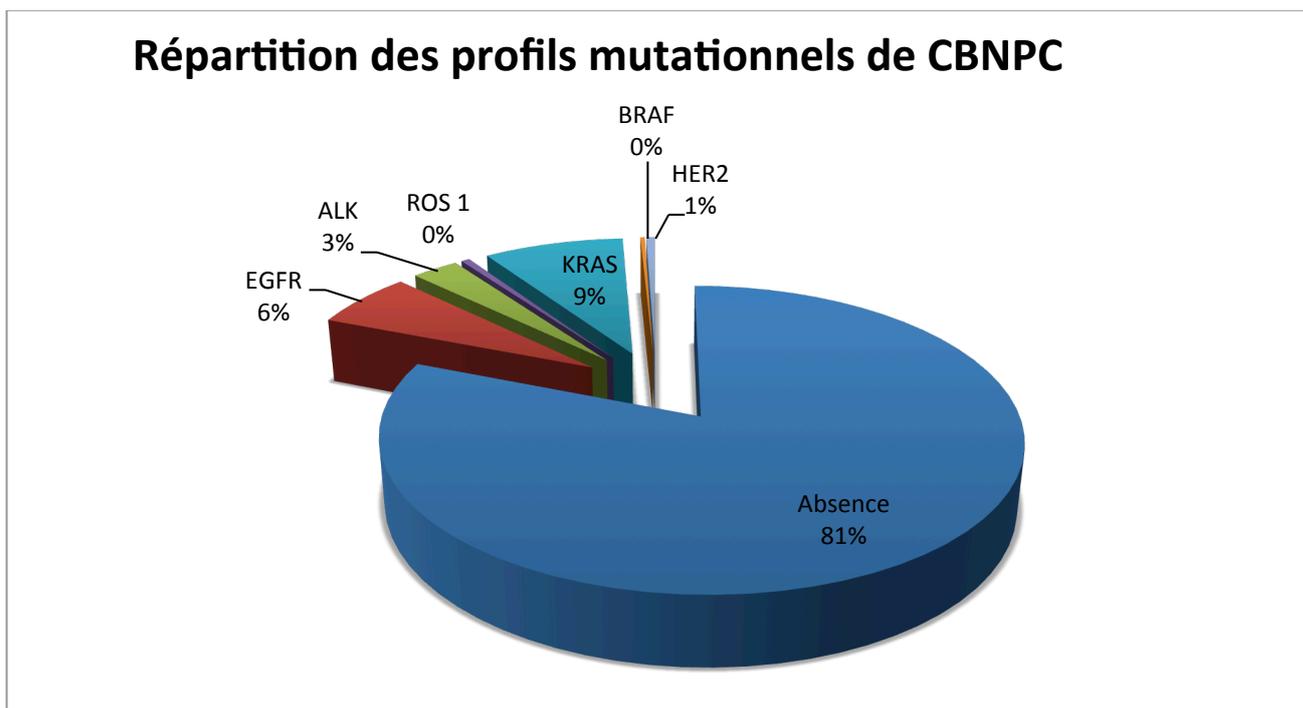
Abréviation : ADK = adénocarcinome ; CE = carcinome épidermoïde ; GC = carcinome à grandes cellules ; NE à GC = carcinome neuroendocrine à grandes cellules.
Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

2.2 Anomalies moléculaires

La figure 1 illustre la répartition des profils mutationnels de notre population globale.

La prévalence d'anomalies moléculaires mises en évidence sur le matériel tumoral était de 19,01%. Ce pourcentage augmentait progressivement chaque année entre 2009 et 2014. Les anomalies prédominantes étaient les mutations KRAS (n=33 ; 8,59%), EGFR (n= 24 ; 6,25%), et les réarrangements ALK (n=11 ; 2,86%).

Figure 1 : Répartition des profils mutationnels de la population globale atteinte de CBNPC avancé.



2.3 Stade initial de la maladie

Tableau 3 : Stade initial de la maladie dans la population globale (n=384)

Stade initial	N	%
< IIIA	2	0,5%
IIIA	29	7,6%
IIIB	23	6,0%
IV	330	85,9%
Métastases cérébrales		
Absence	267	69,5%
Présence	117	30,5%

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

Le taux de diagnostic de CBNPC avancé au stade IV valait 85,9%. La présence de Des métastases cérébrales étaient retrouvées au diagnostic dans 69,5% des cas. (cf tableau 3)

3. Caractéristiques en rapport avec le traitement

La répartition des traitements utilisés en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} dans la population globale est précisée dans le tableau 4. Le taux de 1^{ère} ligne associant un doublet de sels de platine et une molécule de 3^{ème} génération atteignait 92,2%. Par la suite, les schémas thérapeutiques les plus utilisés étaient le docétaxel et le pemetrexed en 2^{ème} ligne puis l'erlotinib et pemetrexed en 3^{ème} ligne.

Tableau 4 : Répartition des traitements en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne en population globale (n=384)

	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne
Doublet sels de platine	354 (92,2%)	24 (9,9%)	4 (3,0%)
Pemetrexed	1 (0,3%)	50 (20,6%)	38 (27,9%)
Docetaxel	-	125 (51,4%)	23(16,9%)
Paclitaxel+/- Bevacizumab	-	4 (1,6%)	7(5,1%)
Ifosfamide + Gemcitabine	-	8 (3,3%)	9(6,6%)
Gefitinib	16 (4,2%)	5 (2,1%)	2(1,5%)
Erlotinib	7 (1,8%)	16 (6,6%)	46(33,8%)
Crizotinib	4 (1,0%)	7 (2,8%)	3(2,2%)
AUTRES	2 (0,5%)	4 (1,7%)	4(3,0%)
TOTAL	384(100%)	243(63,3%)	136(35,4%)

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

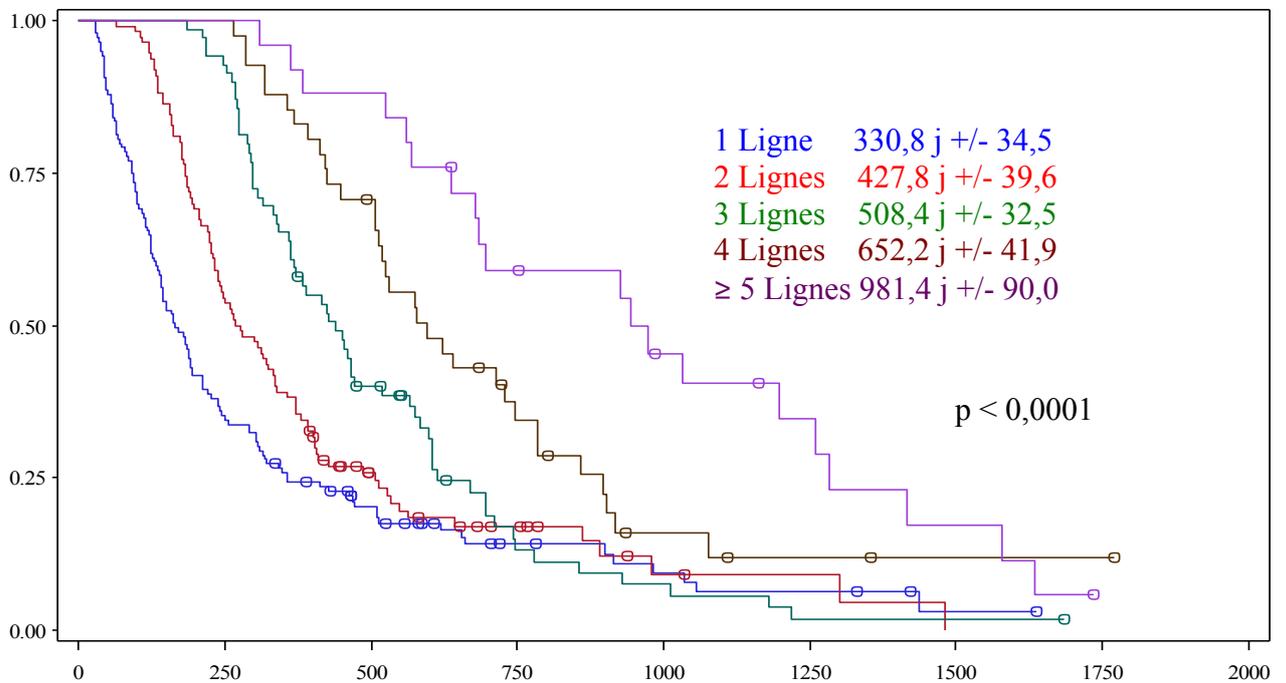
Pour chaque ligne de traitement, les deux schémas thérapeutiques les plus fréquemment rencontrés sont présentés en gras.

Le pourcentage de contrôle de la maladie en rapport avec la 1^{ère} ligne de traitement était de 66,1%. Pour cette même ligne le taux de contrôle confirmé était nettement plus faible (n = 124 ; 32,38%). Ce taux de contrôle confirmé décroissait à chaque nouvelle ligne pour atteindre respectivement 18,1% et 11,9% pour les 2^{ème} et 3^{ème} ligne.

B. Moyenne de survie globale en fonction du nombre de lignes

Tous patients confondus, la moyenne de survie globale était de 422,3 jours soit 13,8 mois. La figure 2 montre les courbes de survie de la population globale répartie en 5 sous-groupes selon que les patients avaient reçu au total 1, 2, 3, 4 ou plus de 5 lignes de traitement. Elle montre une association statistiquement forte ($p < 0,0001$) entre le nombre de lignes reçues et la survie globale depuis le diagnostic.

Figure 2. Courbes de survie respectives en fonction du nombre de lignes reçues.



Les moyennes de survie globale en jours +/- DS sont données pour chaque sous-groupe de patients en fonction du nombre de lignes reçues.

II. Facteurs prédictifs précoces d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie dans le cadre d'un CBNPC avancé.

Parmi la population de 384 patients, 66 avaient reçu au moins une 4^{ème} ligne de traitement. La recherche de facteurs prédictifs a été réalisée par analyse comparative de ce sous-groupe « 4^{ème} ligne » par rapport aux sujets ayant reçu au plus 3 lignes de traitement.

A. Analyse univariée à la recherche de critères prédictifs précoces d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie

1. Caractéristiques cliniques

Tableau 5 : Analyse des caractéristiques cliniques prédictives d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie

	1, 2, 3 lignes	≥ 4 lignes	p
<i>Au diagnostic</i>			
Sexe Féminin	74 (23,3%)	23 (34,8%)	0,0488
Tabagisme ≤ 10 PA	48 (15,1%)	12 (18,2%)	0,5296
Age ≤ 65 ans	218 (68,5%)	59 (89,4%)	0,0006
Karnofsky ≥ 80 %	232/299(77,6%)	51/54 (94,4%)	<0,0001
IMC > 20 Kg/m²	304/364 (83,5%)	52/63 (82,6%)	0,7665
<i>En rapport avec de la ligne 1</i>			
Perte de poids > 5 %	73 (23,2%)	9 (14,1%)	0,1065
Baisse du Karnofsky	113 (38,6%)	17 (32,7%)	0,4205

Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; PA = paquets-année

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

Les variables pour lesquelles le seuil de significativité p est inférieur à 0,05 sont présentées en gras.

Le tableau 5 compare les caractéristiques cliniques des deux populations.

En analyse univariée, les caractéristiques cliniques au diagnostic prédictives d'une évolution vers 4^{ème} ligne ont été :

- le sexe féminin (p=0,0488)
- l'âge ≤ 65 ans (p=0,0006)
- un score de Karnofsky ≥ 80% (p<0,0001)

Aucune des caractéristiques cliniques évolutives au cours de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie n'était prédictive de cette évolution.

2. Caractéristiques tumorales

Tableau 6 : Analyse des caractéristiques tumorales prédictives d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie

	1, 2, 3 lignes	≥ 4 lignes	P
Histologie			
ADK	213 (67,0%)	44 (66,7%)	0,9606
Mutation	58 (18,2%)	15 (22,7%)	0,3977
EGFR ou ALK	28 (8,8%)	7 (10,6%)	0,6436
T			0,4243
1	33 (10,9%)	8 (12,3%)	
2	96 (31,8%)	26 (40,0%)	
3	65 (21,5%)	9 (13,9%)	
4	108 (35,8%)	22 (33,8%)	
N			0,1117
0	57 (18,0%)	9 (13,9%)	
1	23 (7,6%)	9 (13,9%)	
2	102 (33,8%)	28 (43,1%)	
3	120 (39,7%)	19 (29,2%)	
M			0,2279
M0	57 (18,0%)	9 (13,9%)	
M1a	39 (12,3%)	13 (20,0%)	
M1b	220 (69,6%)	43 (66,1%)	
Métastases	93 (29,3%)	24 (36,4%)	0,2529
Cérébrales			

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

Les variables pour lesquelles le seuil de significativité p est inférieur à 0,05 sont présentées en gras.

Le tableau 6 compare les caractéristiques tumorales des deux populations.

En analyse univariée, aucun des critères tumoraux au diagnostic (histologie, présence de mutations EGFR ou réarrangement ALK, stade TNM ou encore la présence de métastases cérébrales) ne ressortait statistiquement prédictif d'une évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie.

Cependant, concernant l'évaluation de la présence d'anomalies moléculaires - telles qu'une mutation EGFR ou un réarrangement ALK -, l'absence de différence significative pourrait être expliquée par les faibles effectifs.

3. Caractéristiques en rapport avec le traitement de 1^{ère} ligne

Le tableau 7 compare les caractéristiques en rapport avec le traitement de 1^{ère} ligne des deux populations.

En analyse univariée, les caractéristiques prédictives d'une évolution vers une 4^{ème} ligne en rapport avec le traitement de 1^{ère} ligne ont été :

- l'obtention d'une réponse tumorale au cours de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie ($p=0,0050$).
- une progression thoracique exclusive sans évolution extrathoracique suite à la 1^{ère} ligne de chimiothérapie ($p=0,0135$).

Tableau 7 : Analyse des caractéristiques en rapport au traitement de 1^{ère} ligne prédictives d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie

	1, 2, 3 lignes	≥ 4lignes	p
Traitement curatif initial	24 (7,55)	2 (3,03)	0,2802
Réponse 1 ^{ère} ligne	105 (33,23%)	34 (51,52%)	0,0050
Contrôle confirmé 1 ^{ère} ligne	97 (30,60%)	27 (40,91%)	0,1034
Progression suite à 1 ^{ère} ligne			0,0135
Thoracique	72 (35,47%)	31 (53,45%)	
Extrathoracique	131(64,53%)	27 (46,55%)	

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

Les variables pour lesquelles le seuil de significativité p est inférieur à 0,05 sont présentées en gras.

B. Analyse multivariée à la recherche de critères prédictifs précoces d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie

En analyse multivariée, seuls le score de Karnofsky ≥ 80 % ($p=0,0003$) et un âge ≤ 65 ans ($p=0,0178$) sont prédictifs d'une évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie.

III. Facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne de traitement

Les facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne de traitement ont été recherchés par analyse comparative des courbes de survie globale à partir de l'initiation du traitement de 4^{ème} ligne.

A. Description de la population « 4^{ème} ligne »

Les patients « 4^{ème} ligne » représentaient 17,2 % (66 patients) de la population globale traitée par chimiothérapie pour un CBNPC avancé.

1. Survies

Dans la population « 4^{ème} ligne », le délai moyen entre le diagnostic et l'initiation de la 4^{ème} ligne de traitement était de 482,1 jours soit 15,8 mois. Le délai moyen entre l'initiation de la 4^{ème} ligne de traitement et le décès était de 224,5 jours soit 7,4 mois. La survie globale moyenne à partir du diagnostic était de 741,1 jours soit 24,3 mois.

Les patients dont la survie à l'initiation de la 4^{ème} ligne était supérieure à 3 mois représentaient 61,54 % des cas.

La moyenne du nombre de cures était de 5,8 cures à partir de la 4^{ème} ligne et 21,7 cures à partir du 1^{er} jour de la 1^{ère} ligne.

2. Caractéristiques clinico-tumorales

Tableau 6 : Caractéristiques clinico-tumorales des patients « 4^{ème} ligne » (n = 66)

	N	%
Caractéristiques cliniques au diagnostic		
Sexe		
Femme	23	34,8%
Homme	43	65,2%
Tabagisme		
≤10 PA	12	18,7%
>10 PA	52	81,3%
Age		
≤ 65	59	89,4%
≥ 65	7	10,6%
Karnofsky		
≥ 80%	45	76,3%
< 80%	14	23,7%
Caractéristiques cliniques évolutives		
Ligne 4 // diagnostic		
Perte de poids > 5%	26	39,4%
Perte de poids > 10%	18	27,3%
Ligne 4 // Line 3		
Perte de poids > 5%	9	13,6%
Karnofsky L4		
≥ 80%	45	76,3%
< 80%	14	23,7%
Histologie		
ADK	45	68,2%
CE	13	19,7%
Autres	8	12,1%
Mutation		
EGFR	5	7,6%
ALK	3	4,5%
KRAS	8	12,1%
Autres	0	0%
Non mutés	50	75,8%
Stade initial		
< IIIA	0	0
IIIA	4	6,1%
IIIB	3	4,5%
IV	59	89,4%
Métastases cérébrale		
Absence	40	60,6%
Presence	26	39,4%

Abréviations : ADK = adénocarcinome ; CE = carcinome épidermoïde ; PA = paquets-année
Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

L'âge moyen au diagnostic des patients atteignant la 4^{ème} ligne de traitement était de 56,3 ans, plus faible chez les femmes (54,4 contre 57,5 ans chez les hommes). Dans le tableau 8, sont résumées les caractéristiques tumorales ; ainsi que les caractéristiques cliniques au diagnostic mais également au cours du traitement par chimiothérapie jusqu'à l'initiation de la 4^{ème} ligne.

3. Caractéristiques en rapport au traitement

La répartition des traitements de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} ligne de la population « 4^{ème} ligne » est précisée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Répartition des traitements en 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} ligne dans le groupe « 4^{ème} ligne » (n = 66)

	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne	4 ^{ème} ligne
Doublet sels de platine	60(90,9%)	5 (7,6%)	4(6,1%)	2(3,0%)
Pemetrexed	-	18(27,3%)	19(28,8%)	7(10,6%)
Docetaxel	-	34(51,5%)	13(19,7%)	9(13,6%)
Paclitaxel+/- Bevacizumab	-	1(1,5%)	5(7,6%)	15(22,8%)
Ifosfamide-Gemcitabine	1(1,5%)	3(4,6%)	7(10,6%)	7(10,6%)
Gefitinib	4(6,1%)	1(1,5%)	2(3,0%)	1(1,5%)
Erlotinib	-	2(3,0%)	14 (21,2%)	18(27,3%)
Crizotinib	1(1,5%)	-	2(3,0%)	
AUTRES	-	2(3,0%)	-	7(10,6%)

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

Pour chaque ligne de traitement, les deux schémas thérapeutiques les plus fréquemment rencontrés sont présentés en gras.

Le taux de 1^{ère} ligne associant un doublet de sels de platine et une molécule de 3^{ème} génération atteignait 90,9%. Par la suite, les schémas thérapeutiques les plus utilisés étaient le docetaxel et le pemetrexed en 2^{ème} ligne, l'erlotinib puis le pemetrexed en 3^{ème} ligne puis le paclitaxel +/- bevacizumab et l'erlotinib en 4^{ème} ligne.

Les caractéristiques liées aux quatre premières lignes de traitement des patients « 4^{ème} ligne » sont rassemblées dans le tableau 8.

Le taux de contrôle confirmé décroissait à chaque nouvelle ligne et atteignait respectivement 37,9%, 23,1% et 15,2% pour les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} ligne.

Les traitements par thérapie ciblée en 4^{ème} ligne représentaient 30,3%.

Tableau 8 : Caractéristiques sous traitement du groupe 4^{ème} lignes (n = 66)

	N	%
AVANT 4^{ème} LIGNE		
Traitement curatif initial	5	7,6%
Réponse 1 ^{ère} ligne	33	55,0%
Contrôle confirmé 1 ^{ère} ligne	25	37,9%
Contrôle confirmé 2 ^{ème} ligne	15	23,1%
Contrôle confirmé 3 ^{ème} ligne	10	15,2%
Progression thoracique L3	24	38,7%
4^{ème} LIGNE		
Traitement 4^{ème} ligne		
Chimiothérapie conventionnelle	46	69,7%
Thérapies ciblées	20	30,3%
Erlotinib	16	24,2%
gefetinib	1	1,5%
crizotinib	0	0,0%
rociletinib	1	1,5%
ceretinib	2	3,0%
Contrôle confirmé 4^{ème} ligne	8	12,12%

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

4. Patients « réfractaires »

Parmi les 66 patients « 4^{ème} ligne », 30 (45,45%) étaient des patients « réfractaires » à tout traitement. L'âge moyen de ces patients au diagnostic était de 57,5 ans. Leur survie moyenne au diagnostic est de 577 jours soit 18,9 mois.

Le taux de contrôle confirmé de la maladie par la 4^{ème} ligne était de 6,7% contre 16,7% pour les patients non réfractaires.

Les caractéristiques cliniques et histologiques de la sous-population « réfractaire » sont rassemblées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques de la sous-population « réfractaire » (n = 30/66)

Sexe		
Homme	21/30	70%
Femme	9/30	3%
Tabac		
≤ 10 PA	2/30	7%
> 10 PA	28/30	93%
Karnofsky ≥ 80% 4^{ème} ligne	20/28	71%
ADK	18/30	60%

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

93% des patients « réfractaires » avaient des antécédents de tabagisme > 10 PA. La proportion d'adénocarcinomes était plus faible par rapport à la population globale (60%).

B. Analyse univariée à la recherche de facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne

1. Critères cliniques

1.1 Au diagnostic de cancer

La figure 1a représente les courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques cliniques recueillies au diagnostic :

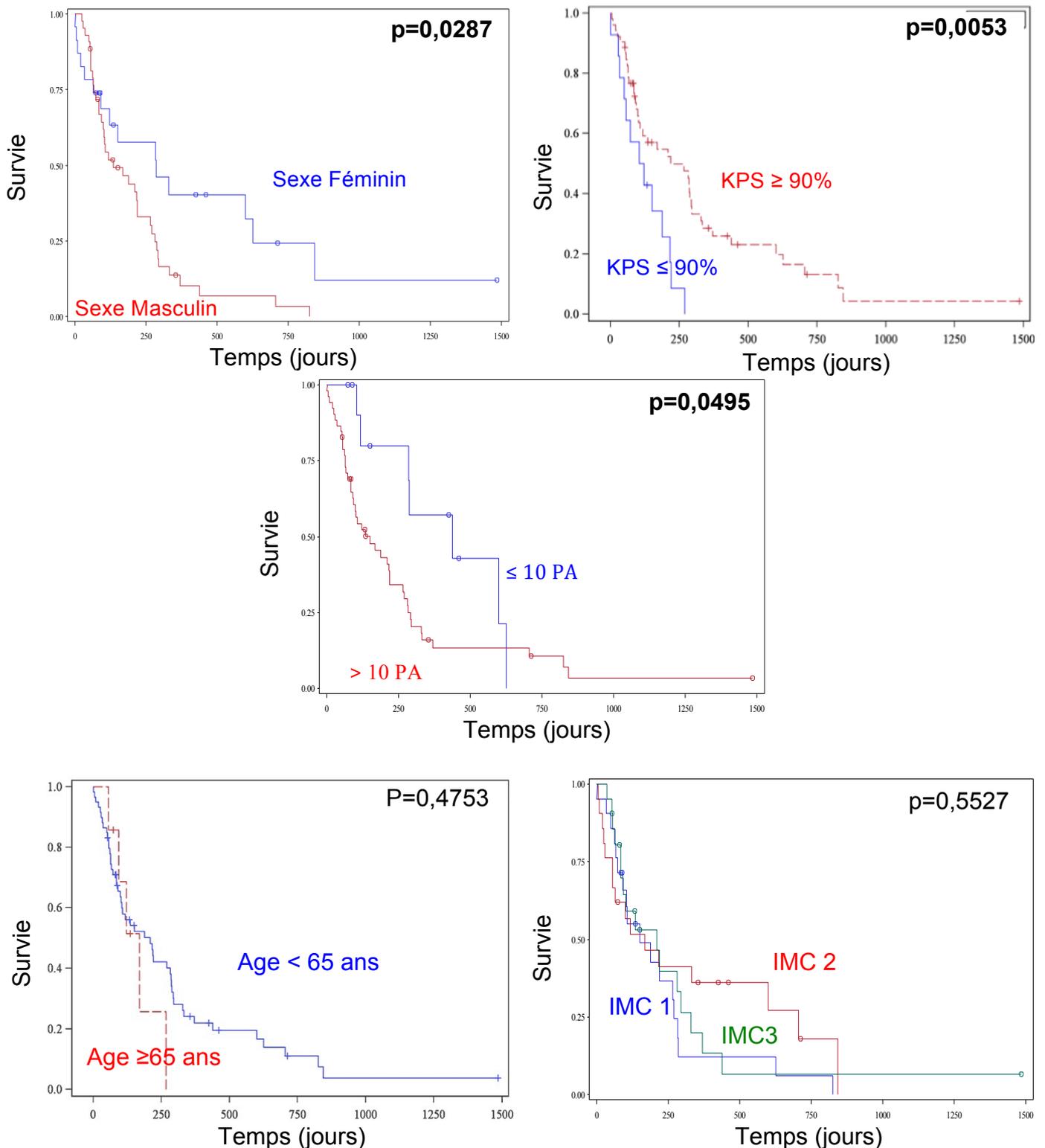
- La courbe de survie était plus favorable chez les patients de sexe féminin ($p=0,0287$), ayant un score de Karnofsky $\geq 90\%$ ($p=0,0053$) et aux antécédents de tabagisme actif ≤ 10 PA ($p=0,0495$).
- Aucune différence n'était observée en fonction de l'âge ou de l'IMC.

1.2. À l'initiation de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie

La figure 1b représente les courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques cliniques recueillies à l'initiation de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie :

- La courbe de survie sans progression était plus favorable chez les patients ayant un score de Karnofsky $\geq 90\%$ ($p=0,0061$)
- Aucune différence significative n'était observée en cas de perte de poids constatée à l'initiation de la 4^{ème} ligne que ce soit à partir de la 1^{ère} ou la 3^{ème} ligne de traitement.

Figure 1a : Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques cliniques recueillies au diagnostic (n=66 patients)

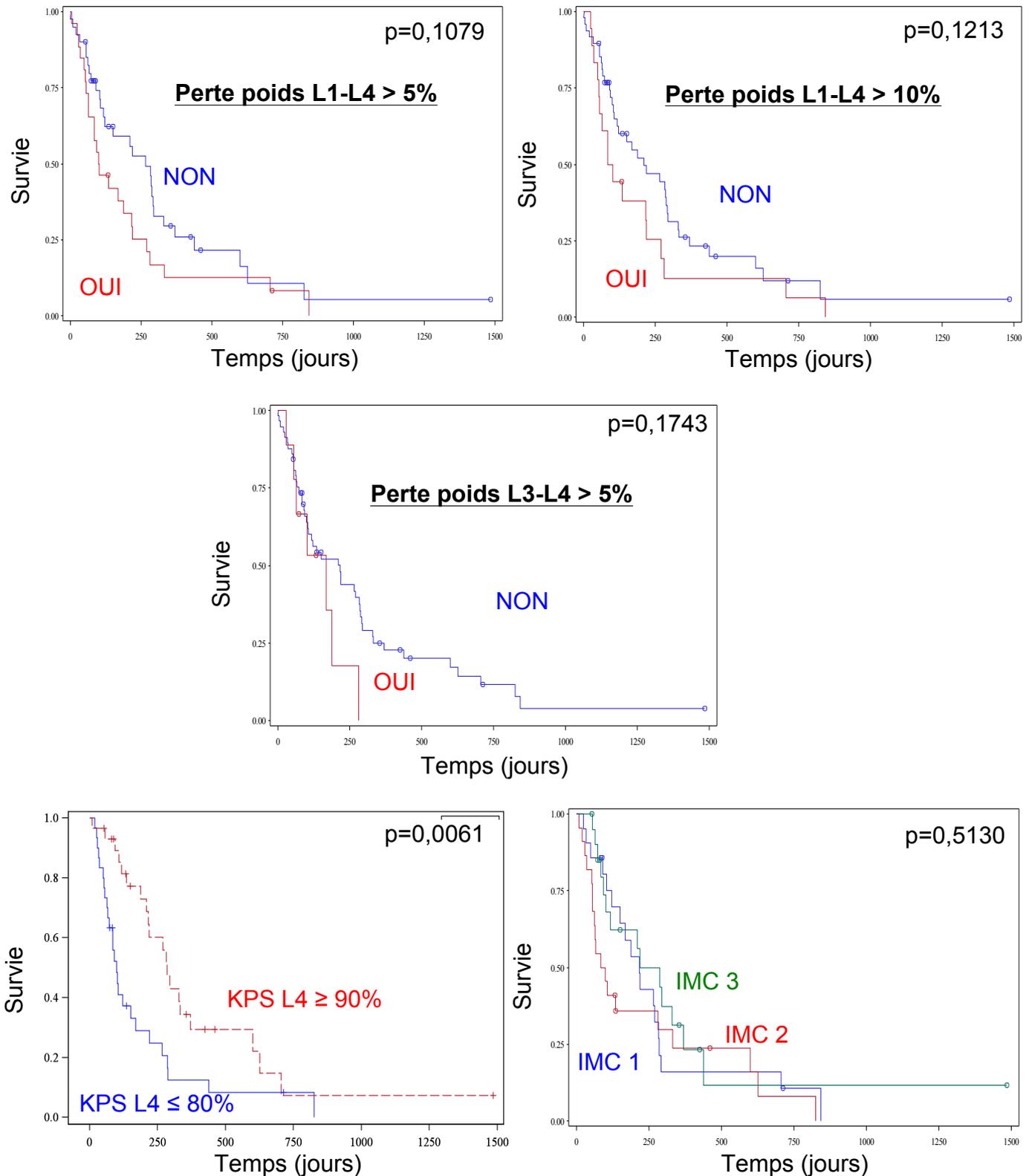


Abréviation : IMC = Indice de masse corporelle ; KPS = Karnofsky performance status.

Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en mois à partir de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie en fonction des différentes caractéristiques cliniques recueillies au diagnostic de cancer. Comparaison par test du log-rank.

Pour la variable IMC, l'analyse a porté sur la comparaison de 3 sous-groupes de même taille numérotés de 1 à 3 dont les valeurs pour ces variables sont progressivement croissantes.

Figure 1b : Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques cliniques recueillies à son initiation (n=66 patients)



Abréviation : IMC = Indice de masse corporelle ; KPS = Karnofsky performance status ; L= Ligne.
 Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en mois à partir de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie en fonction des différentes caractéristiques cliniques recueillies à l'initiation de la 4^{ème} ligne. Comparaison par test du log-rank.
 Pour la variable IMC, l'analyse a porté sur la comparaison de 3 sous-groupes de même taille numérotés de 1 à 3 dont les valeurs pour ces variables sont progressivement croissantes.

2. Critères tumoraux

2.1. Au diagnostic

La figure 2a représente les courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques tumorales recueillies au diagnostic :

- Aucune différence significative n'était observée selon le statut T, N et M ou encore la présence ou non de métastases cérébrales.
- Nous n'avons pu dichotomiser selon les stades III et IV, ces derniers étant nettement majoritaires.

La figure 2b représente les courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques histologiques et moléculaires.

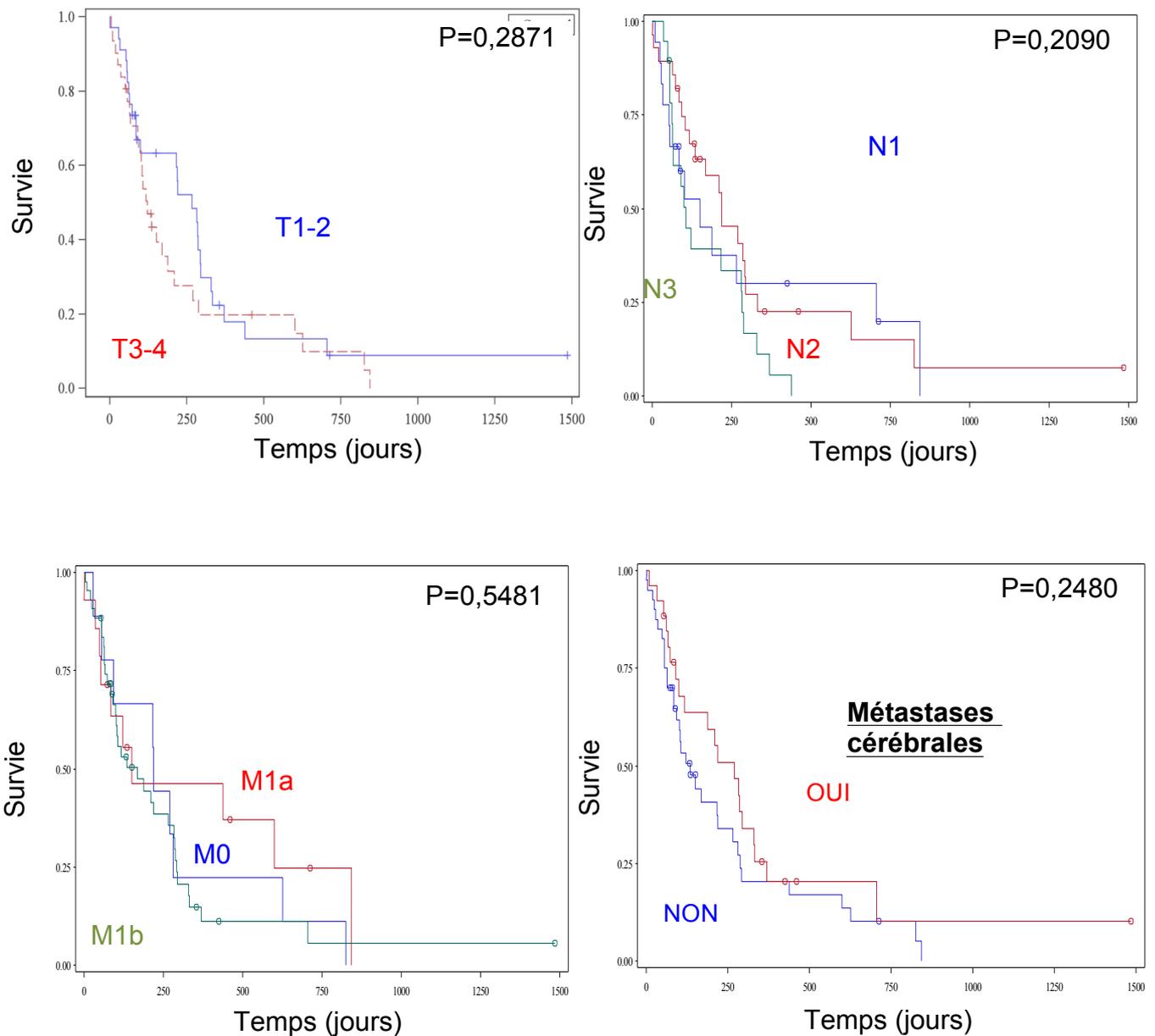
- La courbe de survie sans progression était plus favorable chez les patients ayant une histologie d'adénocarcinome par opposition aux autres types histologiques
- Aucune différence significative n'était observée en fonction de la présence ou non d'anomalies moléculaires mises en évidence. Cependant nous n'avons pas pu dichotomiser deux groupes selon l'identification de mutations EGFR ou réarrangement ALK versus les autres patients en raison d'un nombre insuffisant de cas.

2.2. A l'initiation de la 4^{ème} ligne de traitement

La figure 2c représente les courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques tumorales recueillies à l'initiation de la 4^{ème} ligne de traitement :

- La courbe de survie sans progression était plus favorable pour les patients ne présentant pas de localisation secondaire extrathoracique sans atteindre le seuil de significativité ($p = 0,0827$)

Figure 2a : Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques tumorales recueillies au diagnostic (n=66 patients)



Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en jours à partir de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie en fonction des différentes caractéristiques tumorales recueillies au diagnostic. Comparaison par test du log-rank.

Figure 2b : Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques moléculaires et histologiques (n=66 patients)

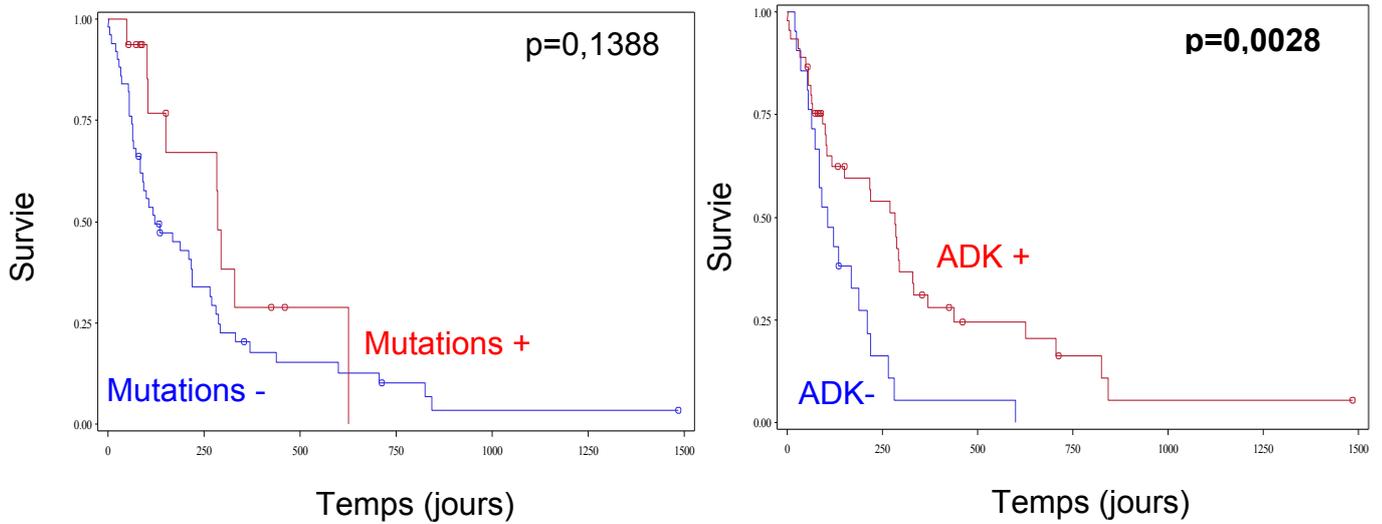
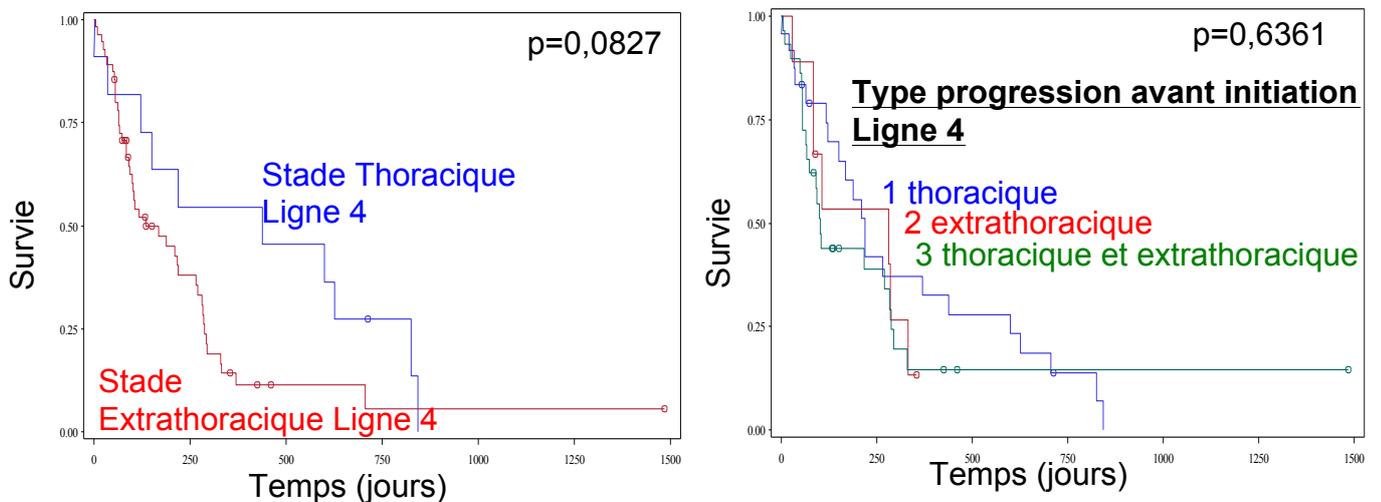


Figure 2c : Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques tumorales évolutives recueillies à l'initiation de la 4^{ème} ligne (n=66 patients)



Abréviation : IMC = Indice de masse corporelle ; KPS = Karnofsky performance status.
 Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en jours à partir de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie en fonction des différentes caractéristiques moléculaires et histologiques (2b) et tumorales recueillies à l'initiation de la 4^{ème} ligne (2c). Comparaison par test du log-rank.

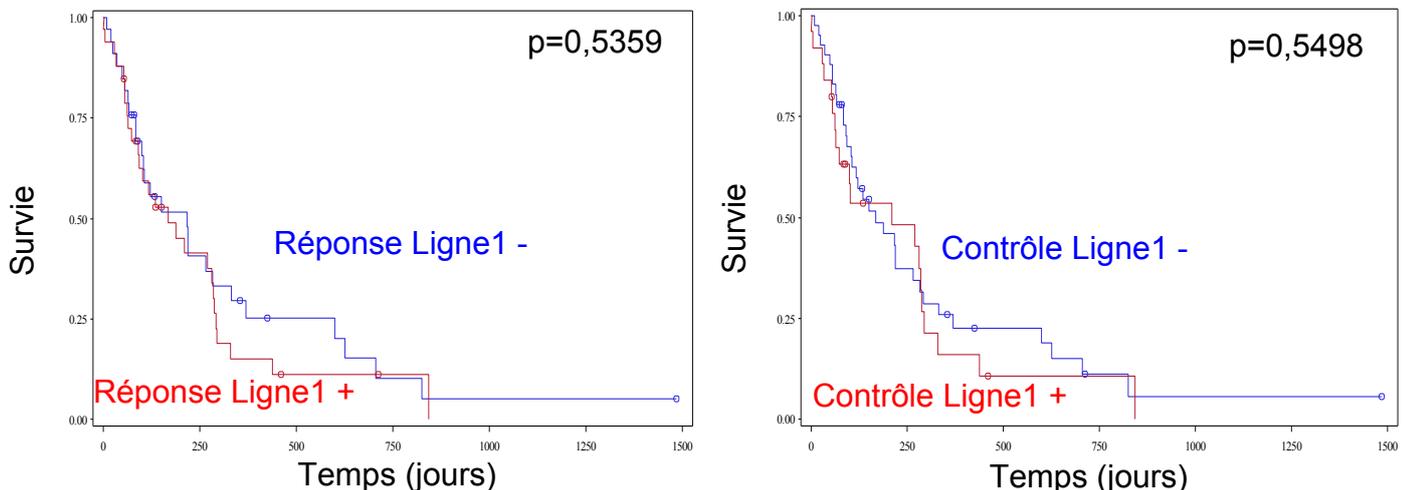
3. Critères en rapport avec le traitement

3.1. Caractéristiques en rapport à la 1^{ère} ligne

La figure 3a représente les courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques en rapport avec le traitement de 1^{ère} ligne :

- Aucune différence significative n'était observée en fonction de la réponse au traitement de 1^{ère} ligne

Figure 3a : Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques en rapport avec le traitement de 1^{ère} ligne (n=66 patients)



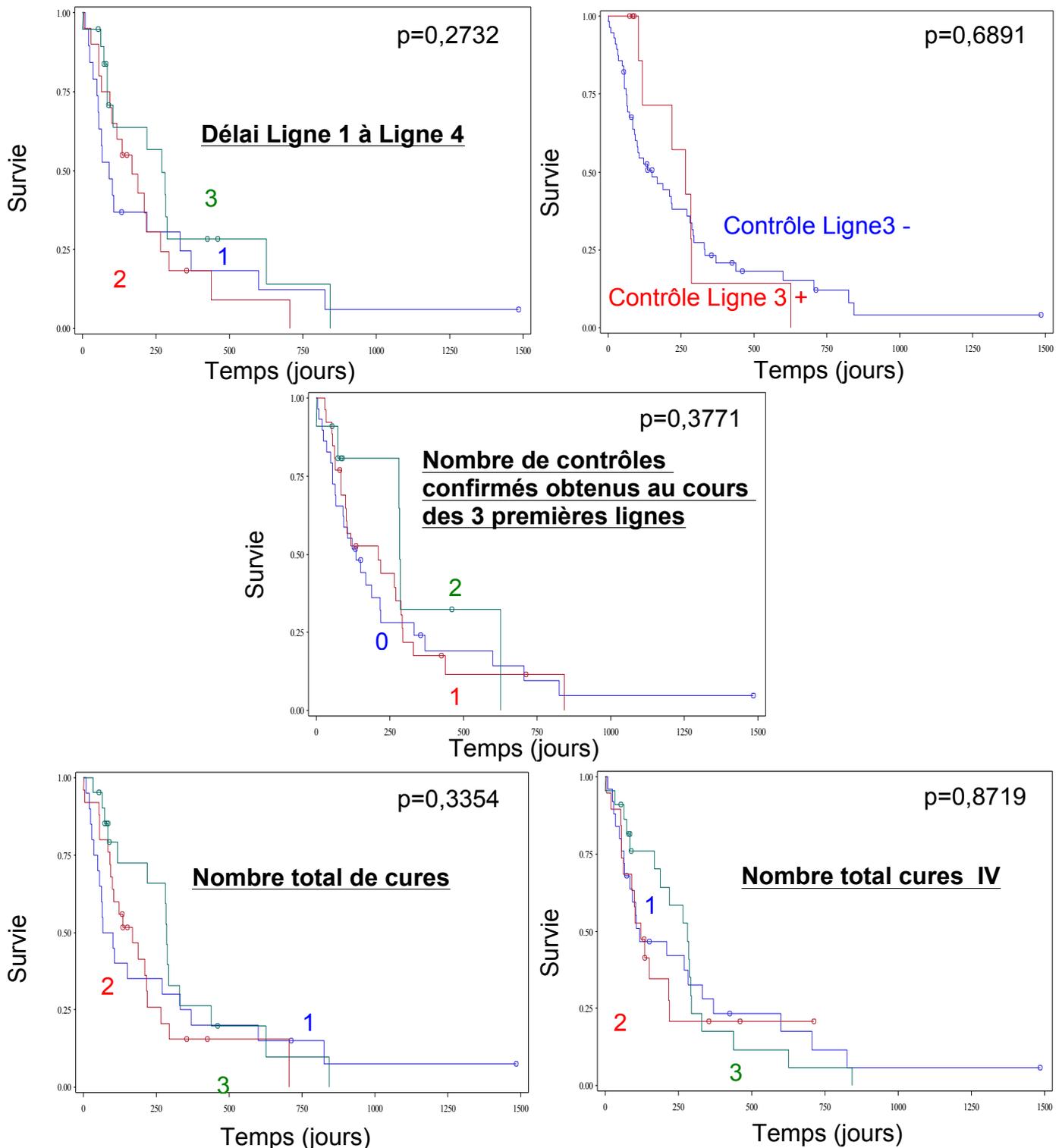
Abréviation : IMC = Indice de masse corporelle en Kg/m² ; KPS = Karnofsky performance status. Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en jours à partir de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie en fonction des différentes caractéristiques en rapport avec le traitement de 1^{ère} ligne. Comparaison par test du log-rank.

3.2. Caractéristiques en rapport avec les traitement antérieurs

La figure 3b représente les courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques en rapport aux 3 premières lignes de traitement:

- Aucune différence significative n'était observée en fonction du niveau de contrôle de la maladie par les 3 premières lignes mesurées selon différentes variables.

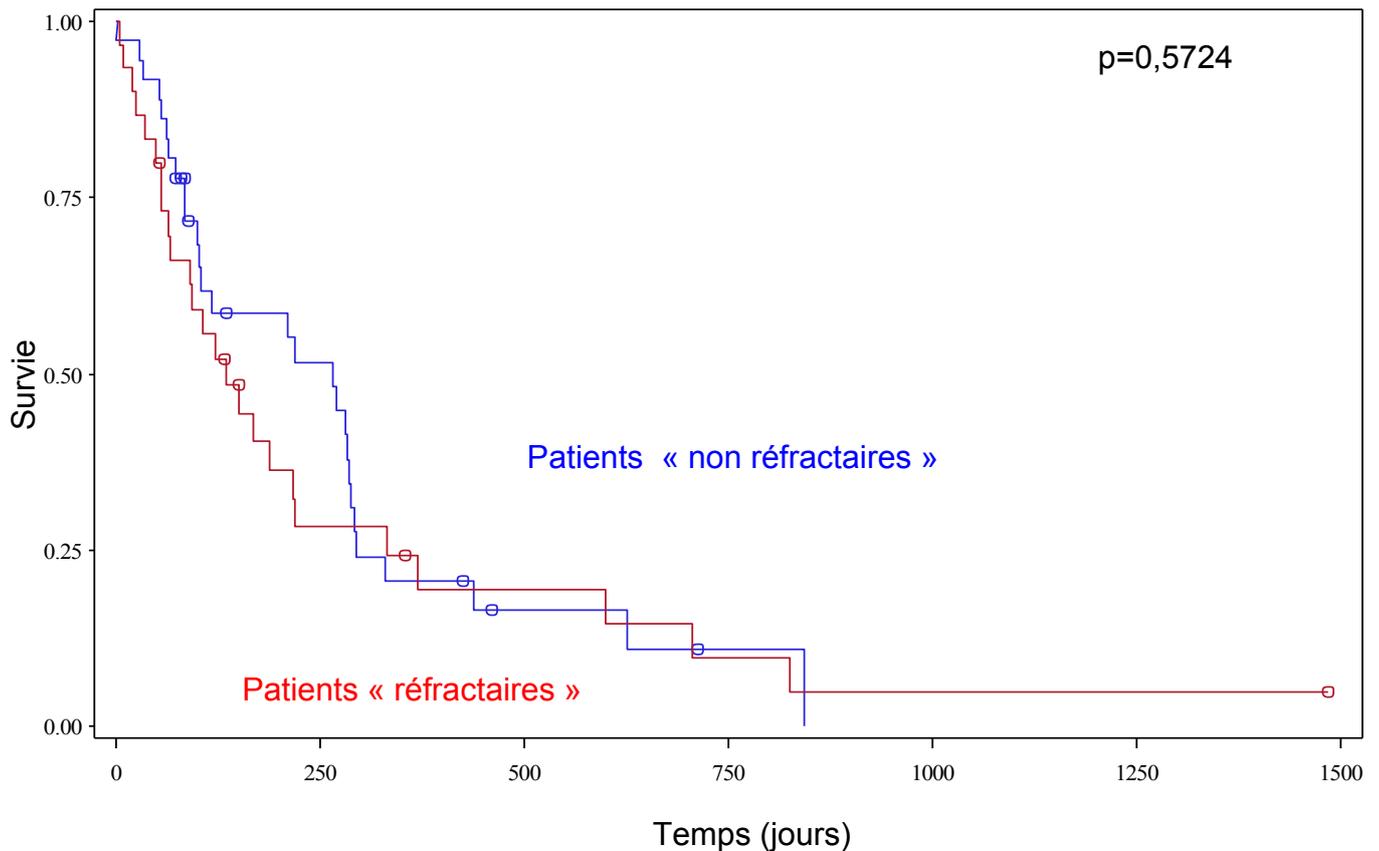
Figure 3b : Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement en fonction des caractéristiques en rapport avec les précédents traitements au cours des 3 premières lignes (n=66 patients).



Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en jours à partir de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie en fonction des différentes caractéristiques en rapport avec les 3 premières lignes de traitement. Comparaison par test du log-rank.

Pour les variables « délai Ligne 1 à Ligne 4 », « nombre total de cures » et « nombre total de cures IV », l'analyse de la sous population « 4^{ème} ligne » a porté sur la comparaison de 3 sous-groupes de même taille numérotés de 1 à 3 dont les valeurs pour ces variables sont progressivement croissantes.

Figure 3a : Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne selon le caractère réfractaire ou non aux traitements (n=66 patients).



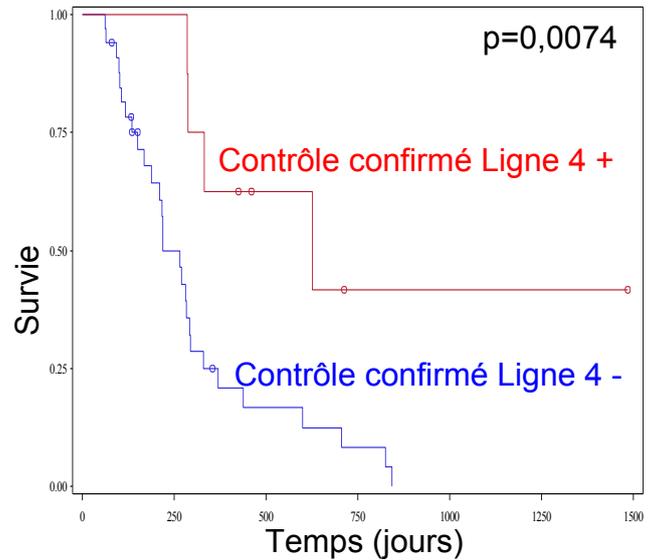
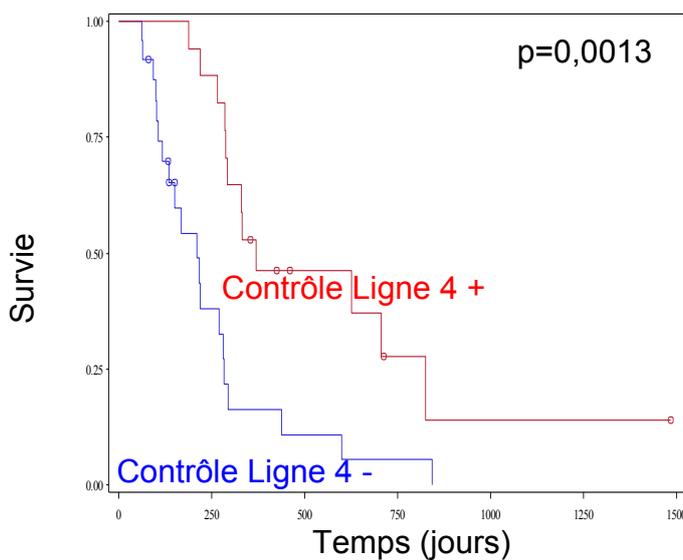
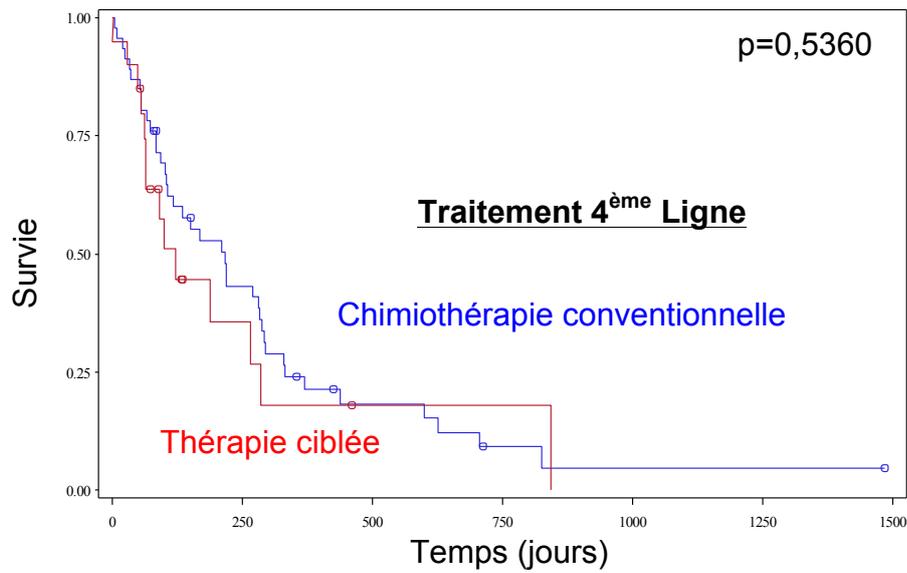
Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en jours à partir de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie selon le caractère « réfractaire » ou non aux traitements. Comparaison par test du log-rank.

- Aucune différence significative n'était observée en fonction du caractère « réfractaire » ou non aux traitements antérieurs.
- La moyenne survie globale des patients « réfractaires » à partir de la 4^{ème} ligne était de 245,10 +/- 52,26 contre 278,70 +/- 46,06 dans le groupe « non réfractaires ».

3.3 Caractéristiques en rapport avec la 4^{ème} ligne de chimiothérapie

La figure 3c représente les courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne en fonction des caractéristiques en rapport avec le traitement de 4^{ème} ligne.

Figure 3c: Courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne en fonction des caractéristiques en rapport avec le traitement de 4^{ème} ligne (n=66 patients).



Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en jours à partir de la 4^{ème} ligne de chimiothérapie en fonction des caractéristiques en rapport avec la 4^{ème} ligne. Comparaison par test du log-rank

- La courbe de survie sans progression était plus favorable chez les patients pour lesquels la 4^{ème} ligne permettait d'obtenir un contrôle et/ou un contrôle confirmé de la maladie.
- Aucune différence n'était observée en fonction du type de traitement en 4^{ème} ligne (chimiothérapie conventionnelle versus thérapie ciblée)

Le tableau 10 récapitule l'ensemble des résultats de l'analyse univariée à la recherche des facteurs pronostiques de survie des patients à l'initiation d'une 4^{ème} ligne de traitement.

Tableau 10 : Récapitulatif de l'analyse univariée des facteurs pronostiques à l'initiation de la 4^{ème} ligne de traitement

	P
Caractéristiques cliniques au diagnostic	
Sexe féminin vs masculin	0,0287
KPS ≥ 90%	0,0053
≤ 10 PA	0,0495
Age ≤ 65 ans	0,4753
IMC	0,5527
Caractéristiques cliniques à l'instauration de la 4^{ème} ligne	
Perte poids L1-L4 >5%	0,1079
Perte poids L1-L4 >10%	0,1213
Perte poids L3-L4 >5%	0,1743
KPS ≥ 90%	0,0061
IMC	0,5130
Caractéristiques tumorales au diagnostic	
T1-2 vs T3-T4	0,2871
N1 vs N2 vs N3	0,2090
M0 vs M1a vs M1b	0,5481
Mutations (EGFR+ALK) +	0,1388
ADK	0,0028
Caractéristiques tumorales à l'instauration de la 4^{ème} ligne	
Stade thoracique vs stade extrathoracique	0,0827
Progression thoracique vs extrathoracique avant L4	0,6361
Caractéristiques liées au traitement	
En rapport avec la ligne 1	
Réponse L1	0,5359
Contrôle L1	0,5498
En rapport avec les 3 premières lignes	
Délai C1L1-C1L4	0,2732
Contrôle L3	0,6891
Nbr total de contrôles confirmés	0,3771
Nbr total de cures	0,3354
Nbr total de cures IV	0,8719
Réfractaires	0,5724
En rapport avec la ligne 4	
Contrôle	0,0013
Contrôle confirmé	0,0074

Les variables pour lesquelles le seuil de significativité p est inférieur à 0,05 sont présentées en gras.

C. Analyse multivariée à la recherche de critères pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne

Pour l'analyse multivariée, seuls ceux dont la p-value était inférieure à 0.10 en analyse univariée ont été pris en compte.

Les variables concernant la réponse vis-à-vis du traitement de 4^{ème} ligne n'ont pas été considérées.

Dans ce modèle multivarié, seuls un score de Karnofsky $\geq 90\%$ à la ligne 1 ($p = 0,0260$), un score de Karnofsky $\geq 90\%$ à la ligne 4 ($p = 0,0068$) et une histologie d'adénocarcinome ($p = 0,0171$) étaient prédictifs de la survie quel que soit le délai ainsi qu'un stade tumoral localisé au thorax sans localisation extrathoracique à l'initiation de la 4^{ème} ligne ($p = 0,0097$). L'âge, le sexe et le tabac n'étaient pas prédictifs de survie lorsqu'on les associe à ces autres paramètres.

Discussion

I. Synthèse des principaux résultats

A. Facteurs prédictifs d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie au début de la prise en charge d'un CBNPC au stade avancé

L'analyse comparative de notre population globale de 384 patients traités par chimiothérapie dans le cadre d'un CBNPC avancé a permis de dégager des facteurs prédictifs statistiquement significatifs d'évolution vers une 4^{ème} ligne de chimiothérapie. Ces facteurs ont été :

1. En analyse univariée,

- le sexe féminin
- un score de Karnosky ≥ 80 %
- un âge ≤ 65 ans
- la mise en évidence d'une réponse au cours de la 1^{ère} ligne de traitement
- une progression localisée à l'étage thoracique sans évolutivité extrathoracique au cours ou au décours de la 1^{ère} ligne de traitement

2. En analyse multivariée,

- un score de Karnosky ≥ 80 %
- un âge ≤ 65 ans

B. Facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne de chimiothérapie

L'analyse des courbes de survie globale à partir de la 4^{ème} ligne de traitement du sous-groupe de 66 patients ayant reçu au moins 4 lignes de traitement dans le cadre d'un CBNPC avancé, a permis de dégager des facteurs de bon pronostic statistiquement significatifs. Ces facteurs ont été :

1. En analyse univariée

- le sexe féminin
- un score de Karnofsky ≥ 90 % à la fois à l'initiation de la 1^{ère} ligne et de la 4^{ème} ligne de traitement
- un âge ≤ 65 ans au diagnostic
- un tabagisme cumulé au diagnostic ≤ 10 paquets –années.
- une histologie adénocarcinomeuse par opposition aux autres types histologiques de CBNPC
- un stade tumoral localisé au thorax sans localisation extrathoracique à l'initiation de la 4^{ème} ligne (à la limite de la significativité $p=0,0827$)

2. En analyse multivariée

- un score de Karnofsky ≥ 90 % à la fois à l'initiation de la 1^{ère} ligne et de la 4^{ème} ligne de traitement
- une histologie adénocarcinomeuse par opposition aux autres types histologiques de CBNPC
- un stade tumoral localisé au thorax sans localisation extrathoracique à l'initiation de la 4^{ème} ligne

C. Relation entre survie globale et nombre de lignes de chimiothérapie

Nous avons également montré qu'il existait une association positive statistiquement forte entre le nombre de lignes reçues et la survie globale des patients depuis le diagnostic.

II. Validation des résultats avec la littérature

La principale limite de notre travail réside dans son caractère rétrospectif. Cependant, la base de données informatique prospective des patients, sur laquelle notre travail s'est appuyé, a permis que notre population étudiée soit représentative de celle traitée par chimiothérapie dans le cadre d'un CBNPC au stade avancé dans le service de Pneumologie et Oncologie thoracique du CHRU de Lille sur la période de 2009 à 2014.

De plus, nous avons volontairement limité notre recueil à 2009 dans le soucis d'obtenir une population dont les caractéristiques soient les plus représentatives de la population actuelle en tenant compte des avancées récentes que ce soit en termes de caractérisation tumorale (biologie moléculaire, nouvelle classification TNM 2009) ou encore de traitement (thérapies ciblées).

A. Validation de la population globale (n = 384 patients)

1. Caractéristiques clinico-tumorales de la population globale

Les caractéristiques cliniques et tumorales au diagnostic de notre population globale de patients pris en charge par chimiothérapie palliative dans le cadre d'un CBNPC au stade avancé sont représentatives des bouleversements épidémiologiques objectivés ces dernières années (1).

1.1 Caractéristiques cliniques

En effet, l'analyse de nos données révèle un pourcentage de femmes croissant entre 2009 et 2014 avec un taux global de 25% sur l'ensemble de la période étudiée. Concernant le statut tabagique, la proportion totale de patients non ou peu fumeurs (≤ 10 PA) atteint 12,50 % et semble augmenter au fil des années avec des taux respectifs de 16,2% et 21,4% pour les années 2013 et 2014. Cependant, l'âge moyen au diagnostic est relativement bas dans notre population (56,3 ans), et ce tout particulièrement chez les femmes (54 ans contre 57,5 pour l'homme).

1.2 Caractéristiques tumorales

Sur le plan histologique, le taux d'adénocarcinomes est nettement majoritaire avec 257 cas sur 384 soit 66,9%, en accord avec les dernières constatations de la littérature médicale.

Il en est de même pour le taux de 86 % de stade IV au diagnostic de CBNPC avancé (43).

2. Caractéristiques thérapeutiques de la population globale

2.1 1^{ère} ligne

Il est apparu dans notre étude que le pourcentage observé de 1^{ère} ligne de chimiothérapie par doublet à base de sels de platine est élevé (92,2 %), probablement en raison de jeune âge mais également d'un état général globalement bon au diagnostic (80,2% des patients avec un score de Karnofsky \geq 80%). Cela pourrait en partie expliquer la moyenne des survies relativement importante de nos patients (13,8 mois). Néanmoins, l'étude européenne FRAME, menée prospectivement sur la période de 2009 à 2011, intéressant 1564 sujets traités exclusivement par doublets à base de sels de platine en première ligne, a objectivé une survie globale moyenne de 10,3 mois (85). Cette survie est comparable à celle retrouvée dans les grandes séries de phase III étudiant l'efficacité des doublets à base de sels de platine en 1^{ère} ligne de traitement (86,87). Malgré tout, notre taux de contrôle de la maladie de 66,1% sous traitement de 1^{ère} ligne est comparable à celui constaté dans la cohorte de Zietemann regroupant des patients non sélectionnés (43).

2.2 Lignes de sauvetage

Une étude japonaise ayant analysé de façon rétrospective le devenir de 600 patients engagés dans une 1^{ère} ligne de chimiothérapie, entre 2002 et 2006, en traitement palliatif d'un cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé a montré que 69,3%, 38,4%, 17,7% et 6,0% de ces patients recevaient respectivement une 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} ligne de chimiothérapie (55). Ces chiffres apparaissent très proches de ceux observés au sein de notre population dont les répartitions

respectives entre la 2^{ème} et la 5^{ème} ligne et plus, sont de 63,8%, 35,2%, 17,2% et 6,5% ; et ce malgré la proportion probablement plus importante de patients mutés EGFR, au pronostic meilleur, dans l'étude japonaise compte tenu du pourcentage élevé de non-fumeurs (40%). Néanmoins, à l'époque les possibilités thérapeutiques en X^{ème} ligne étaient plus restreintes, le pemetrexed n'ayant pas encore été approuvé au Japon. De point de vue américain, Murillo *et al*, au moyen d'une méthodologie similaire portant sur l'analyse de 417 patients inclus entre 2000 et 2003, ont obtenu, à l'issue de leur étude, des taux plus bas avec seulement 32% et 10% des patients atteignant respectivement les 3^{ème} et 4^{ème} lignes. Cependant, les patients de cette étude avaient une moyenne d'âge plus élevée au diagnostic (67 ans) et un état général moyen plus détérioré (35% avec un PS \geq 2) (88).

B. Validation de la population 4^{ème} ligne (n = 66 patients)

1. Critères prédictifs d'évolution vers 4^{ème} ligne

Dans l'étude coréenne de Choi *et al*, les caractéristiques clinico-tumorales des patients recevant au minimum 4 lignes de traitement n'étaient pas statistiquement différentes en comparaison aux patients recevant au maximum 3 lignes à l'exception de la distribution des formes histologiques avec un nombre d'adénocarcinomes plus élevé dans le groupe « 4^{ème} ligne ou plus » ($p = 0,009$).

Nous ne sommes pas parvenus aux mêmes conclusions, le pourcentage d'adénocarcinomes dans chacune de nos deux populations étant de 67 % ($p=0,9606$). Ce pourcentage est en effet nettement plus important dans la population 4^{ème} ligne de l'étude sus citée (86%). Cette différence peut être expliquée par une

forte proportion d'adénocarcinomes possiblement EGFR mutés, étant donné l'origine ethnique de la population étudiée ainsi que les pourcentages élevés de femmes (37%) et de non-fumeurs (39%). Cette hypothèse ne peut être complètement confirmée mais il apparaît tout de même que le pourcentage élevé (43,8%) de mutations EGFR retrouvé dans un échantillon de leur population globale (4,2%) abonde dans ce sens.

Par ailleurs, dans notre étude, l'analyse comparative selon la présence ou non de mutation EGFR n'a pu être menée en raison du nombre trop faible de patients. Pour des raisons probablement similaires, l'évolution était également comparable pour le groupe constitué des patients dont le profil mutationnel supposait un meilleur pronostic (mutation EGFR et/ou réarrangement EML4-ALK).

Néanmoins, nous avons pu mettre en évidence deux autres facteurs prédictifs indépendants, en modèle multivarié, bien connus comme étant prédictifs d'une survie plus longue au diagnostic à savoir un âge ≤ 65 ans et un score de Karnosky $\geq 80\%$.

2. Facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne de traitement

Toujours dans cette même étude coréenne, un score PS égal à 0 ou 1 (10 mois vs 2 mois, $p < 0,0001$) ou l'obtention d'un contrôle de la maladie par la 1^{ère} ligne de traitement (10 mois vs 7 mois, $p = 0,011$) ont été identifiés comme facteurs de bon pronostic à l'initiation de la 4^{ème} ligne.

Par analogie, nous avons montré qu'un état général conservé, estimé par le score de Karnofsky $\geq 90\%$, figurait également parmi ces éléments de bon pronostic.

Mais de façon discordante, nous n'avons retrouvé aucun facteur pronostique en lien avec l'efficacité des trois premières lignes de traitement. L'étude de Yong Won Choi peut cependant être soumise à la critique de par son absence d'analyse multivariée. De plus, de façon contradictoire, l'effet n'a pas été retrouvé en situation de réponse tumorale au cours de la 1^{ère} ligne de traitement.

Par ailleurs, à l'opposé de cette étude, nous avons montré que le sexe féminin, un âge ≤ 65 ans et l'absence de tabagisme étaient associés à une meilleure survie tout comme l'histologie d'adénocarcinome et l'absence de localisation extrathoracique à l'initiation de la 4^{ème} ligne. Chacun de ces facteurs pronostiques a été décrit mais à des stades plus précoces de l'histoire naturelle de la maladie.

Enfin, nous nous sommes affranchis du rôle du traitement de 4^{ème} ligne. Ce dernier aurait pu en effet être considéré comme un facteur confondant majeur, car non seulement les traitements proposés en 4^{ème} ligne étaient variés mais aussi aucune différence significative n'a été objectivée selon que les patients avaient bénéficié d'une thérapie ciblée ou d'une chimiothérapie conventionnelle.

3. Survie de la population 4^{ème} ligne

Nous avons montré que plus le nombre de lignes reçues est important, meilleure est la survie globale depuis le diagnostic. Plusieurs études vont dans ce sens(46).

Dans notre étude, la moyenne de survie globale des patients atteignant la 4^{ème} ligne est de 24,7 mois à partir du diagnostic et de 7,5 mois à partir de la 4^{ème} ligne. Wang X *et al* avaient mis en avant des survies respectivement de 31 et 10,1 mois (45) contre 27 et 9 mois dans l'étude de Choi *et al*.

III. Critique de l'étude

A. Points forts

La puissance de notre étude repose sur le fait que nous avons fait le choix d'analyser une population se rapprochant le plus possible de l'activité clinique classique des pneumologues et cancérologues en cancérologie palliative thoracique. En effet, nous avons inclus de façon quasi-exhaustive l'ensemble des patients ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie en traitement d'un CBNPC avancé, et ce qu'ils aient ou non participé en parallèle à un essai clinique.

Nous avons également fait le choix de sélectionner une population représentative de la prise en charge récente en incluant les patients à partir de 2009 pour prendre en compte les avancées thérapeutiques, notamment en termes de thérapies ciblées en vigueur.

Malgré ce temps d'inclusion relativement court, le nombre total de patients inclus et la sous-population « 4^{ème} ligne » sont relativement importants.

Enfin, nous avons eu peu de données manquantes malgré un nombre élevé de variables analysées.

B. Points faibles

Cependant, notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, dans notre effort de réunir un échantillon représentatif de la population générale prise en charge par chimiothérapie en traitement d'un CBNPC au stade avancé, nous sommes limités par le caractère monocentrique de notre étude.

Aussi, même si nous avons recueilli de nombreuses variables autour des caractéristiques cliniques, tumorales ou en lien avec le traitement, certaines n'ont pas été prises en compte comme, par exemple, les caractéristiques biologiques. De plus, dans les domaines qui, à l'inverse, ont pu l'être, ce sont certains aspects qui, à leur tour, n'ont pas été étudiés de façon optimale comme le nombre de sites métastatiques initiaux ou encore l'identification de nouvelles cibles métastatiques en cas de progression extrathoracique.

Concernant l'évaluation des facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne de chimiothérapie, nous nous sommes uniquement penchés sur la survie globale depuis l'initiation du traitement de 4^{ème} ligne sans nullement prendre en compte la survie sans progression, ni le contrôle des symptômes en lien avec le cancer.

Enfin, le faible nombre de patients présentant des anomalies moléculaires - en particulier une mutation EGFR ou un réarrangement ALK - nous a gêné pour étudier correctement cette variable sur son impact pronostic. Une analyse multicentrique régionale pourrait être une solution à cette limite.

IV. Interprétation des résultats

A. Facteurs prédictifs d'évolution vers une 4^{ème} ligne

Isoler des facteurs au stade initial de la maladie cancéreuse comme étant prédictifs de l'évolution ultérieure sous traitement constitue quelque chose de prometteur. L'intérêt est effectivement d'être en mesure de prédire à un stade précoce de la maladie le devenir de nos patients et d'adapter en conséquence notre prise en charge.

Van Damme *V et al* se sont intéressés à deux échantillons de malades atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV dits à survie courte ou longue selon que le décès est survenu avant ou après la limite de deux ans depuis la date du diagnostic. L'analyse comparative de ces 2 types de patients n'a pas permis de discerner des caractéristiques cliniques statistiquement différentes. Seules des caractéristiques liées au traitement de 1^{ère} ligne, à savoir le nombre de cures reçues, mais surtout l'obtention ou non d'une réponse et sa pérennisation ont révélé leur importance (89).

Par concordance, nos résultats en analyse univariée rejoignent ces conclusions selon lesquelles plus le niveau de contrôle de la maladie par la 1^{ère} ligne de traitement est important, plus la survie espérée des patients est grande. En effet, notre analyse retrouve comme critères prédictifs statistiquement manifestes, l'identification d'une réponse au cours de l'évaluation du traitement de 1^{ère} ligne mais également l'obtention d'un contrôle de la maladie au niveau extrathoracique. Cependant, aucun de ces facteurs liés au traitement n'est statistiquement significatif après analyse multivariée.

Inversement, le principal élément retrouvé, en dehors du jeune âge, est un état général conservé mesuré par le score de Karnofsky ; et ce au point qu'il semble représenter à lui seul le facteur décisif de l'évolution sous chimiothérapie des patients.

Le score de Karnofsky serait donc le facteur principal à considérer pour prédire le pronostic de nos patients, et ce précocement en cas de diagnostic de CBNPC au stade avancé. Nous pourrions ainsi, en cas de Karnofsky $\geq 80\%$ prédictif d'une longue survie, revoir notre méthode de prise en charge et adopter des stratégies de sauvegarde de ligne au début des traitements, en abandonnant par exemple le choix d'une maintenance pour préserver une ligne de traitement validée comme efficace.

B. Facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne

Un des objectifs majeurs de notre étude a été de caractériser les facteurs pronostiques des patients recevant une 4^{ème} ligne de chimiothérapie dans le CBNPC au stade avancé. Cette question nous semblait importante devant le peu de connaissances actuelles à ce sujet et, au-delà du souci de faire avancer notre savoir dans la prise en charge palliative du cancer bronchique, en raison des implications éthiques et socioéconomiques qu'elle soulève.

Il est actuellement difficile pour les médecins prenant en charge des cancers du poumon de faire le choix d'arrêter ou même de ne pas débiter un nouveau traitement qu'il juge dérisoire en raison de la survenue inéluctable d'une mort prochaine et/ou du peu d'efficacité escomptée, avec toute la difficulté de ne pas basculer dans l'acharnement thérapeutique.

1 Agressivité des soins en fin de vie

Plusieurs études se sont récemment attachées, dans les tumeurs solides, à l'agressivité des soins en fin de vie, définie par la poursuite des soins dans l'ultime période précédant la mort (90,91). Dans le cancer du poumon, ces études sont plus rares (88,92). Cependant ce cancer a des spécificités toutes particulières qui en font, malgré les avancées thérapeutiques récentes, un cancer au pronostic encore très réservé, d'évolution rapide et avec un nombre limité de choix thérapeutiques en X^{ème} ligne. Les différents auteurs s'accordent pour définir comme soins agressifs, dans la prise en charge du cancer du poumon, tout traitement actif prodigué dans les dernières semaines de la vie (en général, les 4 et 2 dernières semaines).

Récemment Sesé *et al* ont constaté que 92% des patients dont les données ont été recueillies rétrospectivement dans un service parisien de pneumologie, traités pour un CBNPC avancé, ont reçu un traitement dans le dernier mois de leur vie. Ces chiffres sont variables d'un pays à l'autre. L'utilisation de thérapies ciblées - traitements per os mieux tolérés et moins contraignants qu'une chimiothérapie intraveineuse - semble favoriser des traitements actifs en fin de vie. En effet, Wong *et al* ont montré, dans une étude asiatique, que les patients ayant un traitement actif en fin de vie recevait majoritairement un TKI (58,3 % contre 8,3 % pour une chimiothérapie conventionnelle dans les trois derniers mois ; 30,6 % contre 2,8 % dans le dernier mois ; 22,2 % contre 2,8 % dans les 2 dernières semaines) avec une survie médiane entre l'ultime prise de TKI et le décès de 21 jours (93).

Une analyse dans le cadre du programme SEER (Surveillance nationale du cancer, aux États-Unis), menée sur 7879 patients décédés d'un CBNPC diagnostiqué entre 1991 et 1999, a objectivé l'absence de différence de survie entre les patients ayant reçu une chimiothérapie dans les deux semaines précédant leur décès et les autres (94). Néanmoins, dans cette étude, les patients recevant un traitement actif au cours des deux dernières semaines de leur vie avaient à la fois moins de chance d'être admis en soins palliatifs mais aussi plus de chances d'y être admis tardivement, dans les 3 jours précédant le décès.

En contrepartie, une étude prospective randomisée a également permis de constater que l'introduction précoce d'une prise en charge palliative pouvait augmenter la survie et la survie sans traitement (95), tout en étant coût-efficace (96).

2. L'intérêt d'un score pronostique

Aucun outil objectif n'existe à l'heure actuelle pour aider les médecins et le patient dans leur décision de poursuivre ou non les soins actifs le plus souvent prise de façon conjointe en considération des connaissances scientifiques actuelles, de l'expérience médicale et de la volonté du patient.

Grâce à notre volonté d'identifier des facteurs pronostiques nous espérons aboutir prochainement à un score pour faciliter le screening des candidats à une 4^{ème} ligne de chimiothérapie. La mesure de l'état général par le score de Karnofsky semble constituer le facteur pronostique le plus significatif sur le plan statistique. Toutefois, il a été montré que l'appréciation du score de Karnofsky pouvait être source d'erreurs de jugement (97) notamment via des différences inter-observateurs (98) ainsi que des divergences entre malade et médecins (99).

Ainsi, intégrer l'état général au sein d'un indice pronostique - qui comprendrait l'évaluation d'autres variables pronostiques statistiquement significatives après analyse multivariée - pourrait renforcer notre capacité à appréhender le moment le plus approprié pour arrêter les soins, avant qu'ils ne deviennent irraisonnables. Ainsi, la prise en compte d'autres variables objectives faciles à recueillir - à la fois cliniques (le sexe, le statut tabagique) mais également tumorales (histologie non épidermoïde, stade thoracique versus extrathoracique ou encore la présence de mutation EGFR ou réarrangement ALK) - est prometteuse. Cependant, il semble que l'intérêt des variables intéressant la réponse aux traitements antérieurs soit faible.

Néanmoins, ce score devra, dans un premier temps, être construit au cours d'une analyse prospective, et ce afin de confirmer la significativité statistique et de mesurer la force d'association de chacune des variables pronostiques mises en évidence dans ce premier travail. Dans un second temps, il sera nécessaire de le valider au cours d'une autre étude.

3. Identification d'une population « réfractaire »

Nous avons pu identifier une sous-population dite « réfractaire » à tout traitement, caractérisée par un niveau de chimiorésistance multiple élevé. Nous l'avons définie par l'absence de contrôle confirmé obtenu au cours de chacune des trois premières lignes de traitement. Cette population représente tout de même 45% (n=30) des patients atteignant la 4^{ème} ligne. Même si cette catégorisation permet d'identifier une sous-population au pronostic global à partir du diagnostic de la maladie nettement plus défavorable - avec une survie moyenne de 577 jours contre 882 jours - elle ne prédit pas un avenir différent au moment de débiter la 4^{ème} ligne (pronostic similaire sans différence significative de survie globale : 229 jours contre

221 jours). Cette illustration renforce l'idée que la réponse au traitement au cours des lignes précédentes n'aurait aucun impact sur l'évolution ultérieure en cas de décision de 4^{ème} ligne de chimiothérapie. Ceci peut être nuancé car le taux de contrôle de la maladie obtenu sous 4^{ème} ligne de chimiothérapie semble tout de même plus bas dans le groupe « réfractaire» (6,7% contre 16,7%).

L'analyse de cette sous-population permet de dégager une caractéristique clinique spécifique majeure puisqu'elle regroupe des patients aux forts antécédents tabagiques (93,1% contre 71% dans le groupe). Ainsi, nous pouvons nous interroger sur l'effet du tabac dans le développement d'une chimiorésistance élevée innée ou acquise sous traitement. De nombreuses études ont œuvré à mettre en évidence des biomarqueurs moléculaires de chimiorésistance dans le cancer pulmonaire (100). Récemment, ont été soulignés le rôle émergent des microARNs et l'intérêt que pourrait apporter de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées pour augmenter le taux de réponse aux traitements actuels (101).

Aussi, cette sous-population identifiée pourrait être associée à un profil oncogénique particulier directement en lien avec l'effet pro-oncogène du tabac.

Mieux caractériser cette population « réfractaire» - tant sur les plans clinique que tumoral, en tenant compte de leur comportement vis-à-vis de la chimiothérapie et que moléculaire, à la recherche de mécanismes oncogéniques particuliers - pourrait aboutir à une personnalisation encore plus aboutie de la prise en charge des CBNPC au stade avancé.

C. Survie et nombre de lignes

Nous avons montré que la survie et le nombre de lignes de chimiothérapie étaient liés de façon proportionnellement croissante. Dans le cancer du poumon, l'efficacité de la chimiothérapie sur la survie a été démontrée pour différents protocoles thérapeutiques testés au cours des trois premières lignes de chimiothérapie. Cependant, en raison du développement d'une chimiorésistance, ce bénéfice a tendance à baisser à chaque nouvelle ligne de traitement. De plus, à notre connaissance, peu de données existent sur l'intérêt d'une poursuite du traitement au-delà d'une 3^{ème} ligne de traitement (102). Mais dans la pratique clinique, il est d'attitude courante de proposer une X^{ème} ligne, après discussion avec le patient, en cas d'état général conservé.

Ici, l'association entre la survie et le nombre de lignes est forte avec un $p < 0,0001$ et se poursuit après la 3^{ème} ligne. Cependant, il serait hâtif d'établir une corrélation directe entre ces deux variables. En effet, la survie allongée sous traitement peut être, bien entendu, liée à l'efficacité des traitements palliatifs prolongeant la vie des patients et ce, potentiellement jusqu'à ce que la poursuite des traitements ne soit plus raisonnable. En revanche, il ne faut pas oublier de considérer que cette association peut, tout aussi bien, être le reflet du bon pronostic intrinsèque des patients sans efficacité réelle du traitement sur l'évolution naturelle du cancer. Ainsi, dans l'hypothèse la plus pessimiste, cette association positive entre la survie et le nombre de lignes se ferait sans aucun lien de cause à effet.

Pourtant, les efforts récents dans le développement de traitements en X^{ème} ligne - avec l'arrivée de nombreuses thérapies ciblées en parallèle des nombreux témoignages de cas cliniques de survies étonnamment longues (fait nouveau dans le domaine de la cancérologie thoracique) (103) - nous encouragent à penser au bénéfice d'un tel traitement, tout au moins pour une sous-population prétendante.

Même si notre étude n'a pas permis de démontrer formellement si les traitements de 4^{ème} ligne ou plus sont efficaces, elle met tout de même en exergue que les patients en mesure de recevoir une 4^{ème} ligne présentent la caractéristique commune d'une longue survie.

Il y aurait donc un intérêt à proposer des traitements en X^{ème} ligne en présence de facteurs de bon pronostic d'autant qu'il semblerait qu'en cas de contrôle tumoral par une 4^{ème} ligne de traitement, les courbes de survie soient meilleures. Pour confirmer cette impression, il sera dorénavant nécessaire de développer des essais randomisés de 4^{ème} ligne ou plus de façon à clarifier l'apport ou non d'un tel traitement en prenant en compte les facteurs pronostiques confondants identifiés, afin d'obtenir des groupes comparables (méthodes d'appariement, de stratification).

Conclusion

Pour conclure, à travers notre travail, nous avons tenté de nous pencher sur le cas de patients recevant une 4^{ème} ligne de traitement pour un CBNPC avancé, dont la proportion ne cesse de croître en raison des avancées thérapeutiques récentes, et pour lesquels il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation, ce qui s'explique notamment par l'incertitude concernant l'efficacité des traitements.

Nous avons donc été amenés à montrer qu'il existait des facteurs de bon pronostic associés à une survie globale relativement importante et encourageante à ce stade de la maladie, et ce concernant une tranche de la population non négligeable.

Nous espérons ainsi être en mesure de mieux sélectionner les candidats à une 4^{ème} ligne mais également, dans le cas contraire, d'aider le corps médical dans sa prise de décision d'arrêt de traitement, tout en s'appuyant sur des arguments objectifs - en cas d'identification de facteurs de mauvais pronostiques - et de faciliter l'orientation des patients vers des soins de support probablement plus adaptés.

Notre effort de personnaliser notre prise en charge se concrétise également par la mise en évidence de facteurs prédictifs précoces d'une évolution vers une X^{ème} ligne. Sur ce point, la conservation d'un bon état général semble justement jouer un rôle majeur.

Nos résultats mériteront cependant d'être confirmés par des études prospectives dont le but ultime sera de proposer un score pronostic validé.

Néanmoins, cette avancée ne répond pas à la question de l'apport des traitements à partir de la 4^{ème} ligne même en cas de facteurs de bon pronostic et il est urgent que des essais randomisés soient menés dans ce sens en tenant strictement compte des facteurs pronostiques qui auront été confirmés. Il est enfin fort probable qu'avec l'apport de la biologie moléculaire, des critères prédictifs individuels de réponse thérapeutiques soient également intégrés dans la décision de tels traitements.

Références bibliographiques

1. Locher C, Debievre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer Amst Neth*. 2013 Jul;81(1):32–8.
2. Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R, Panel Members. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Jul;22(7):1507–19.
3. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: A population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(1):149–60.
4. Chansky K, Sculier J-P, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2009 Jul;4(7):792–801.
5. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary Management of Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jan 22;350(4):379–92.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92–8.
7. Institut National Du Cancer. Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP. 2015.
8. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2007 Sep;2(9):845–53.
9. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Nov 1;20(21):4285–91.
10. Smit EF, van Meerbeeck JPAM, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):3909–17.
11. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3016–24.
12. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J von, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543–51.
13. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol Off*

- J Am Soc Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1227–34.
14. Quoix E, Westeel V, Zalcman G, Milleron B. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Dec;74(3):364–8.
 15. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *The Oncologist*. 2001;6 Suppl 1:4–7.
 16. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, Manzione L, Ianniello GP, Frontini L, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer Amst Neth*. 2001 Mar;31(2-3):277–84.
 17. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1432–40.
 18. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu Y-L, Giaccone G, Brugger W, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Feb;23(2):388–94.
 19. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis FD, Pawel J von, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1589–97.
 20. Lynch TJ. Review of two phase III randomized trials of single-agent docetaxel in previously treated advanced non--small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2001 Jun;28(3 Suppl 9):5–9.
 21. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123–32.
 22. Goto Y, Sekine I, Yamada K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, et al. Influence of previous chemotherapy on the efficacy of subsequent docetaxel therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2008 Apr;3(4):412–6.
 23. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):175–80.
 24. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Jul 1;15(13):4493–8.
 25. Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Nov;135(11):1483–93.
 26. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121–8.
 27. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2442–

- 9.
28. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239–46.
29. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327–34.
30. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947–57.
31. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
32. Califano R, Abidin A, Tariq N-U-A, Economopoulou P, Metro G, Mountzios G. Beyond EGFR and ALK inhibition: Unravelling and exploiting novel genetic alterations in advanced non small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2015 Mar 28;
33. Sun J-M, Ahn M-J, Choi Y-L, Ahn JS, Park K. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer Amst Neth*. 2013 Nov;82(2):294–8.
34. Sorensen BS, Wu L, Wei W, Tsai J, Weber B, Nexo E, et al. Monitoring of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-sensitizing and resistance mutations in the plasma DNA of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with erlotinib. *Cancer*. 2014 Dec 15;120(24):3896–901.
35. Tartarone A, Leroise R. Clinical approaches to treat patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor acquired resistance. *Ther Adv Respir Dis*. 2015 May 27;
36. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189–97.
37. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4189–98.
38. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2010 May;21 Suppl 5:v244–247.
39. Dhillon S. Nintedanib: A Review of Its Use as Second-Line Treatment in Adults with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology. *Target Oncol*. 2015 Apr 19;
40. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):665–73.
41. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 Jan;39(1):55–61.

42. Girard N, Jacoulet P, Gagnet M, Elleuch R, Pernet D, Depierre A, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2009 Dec;4(12):1544–9.
43. Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Jul;73(1):70–7.
44. Choi YW, Ahn MS, Jeong GS, Lee HW, Jeong SH, Kang SY, et al. Is fourth-line chemotherapy routine practice in advanced non-small cell lung cancer? *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Feb;87(2):155–61.
45. Wang X, Huang M, Ren L, Xu Y, Li L, Hou M, et al. [Fourth-line and beyond therapy in advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi Chin J Lung Cancer*. 2014 Dec;17(12):839–44.
46. Choi. Treatment results including more than third-line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett [Internet]*. 2009 Nov 11 [cited 2014 Jun 23];1(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC3436213/>
47. Anshushaug M, Gynnild MA, Kaasa S, Kvikstad A, Grønberg BH. Characterization of patients receiving palliative chemo- and radiotherapy during end of life at a regional cancer center in Norway. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2015 Mar;54(3):395–402.
48. Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3490–6.
49. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 2003 Jul 24;327(7408):195.
50. Takakuwa O, Oguri T, Maeno K, Ozasa H, Iwashima Y, Miyazaki M, et al. Efficacy of S-1 monotherapy for non-small cell lung cancer after the failure of two or more prior chemotherapy regimens. *Oncol Lett*. 2010 Jan;1(1):147–50.
51. Soria J-C, Shepherd FA, Douillard J-Y, Wolf J, Giaccone G, Crino L, et al. Efficacy of everolimus (RAD001) in patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy alone or with chemotherapy and EGFR inhibitors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2009 Oct;20(10):1674–81.
52. Chang MH, Ahn JS, Lee J, Kim KH, Park YH, Han J, et al. The efficacy of pemetrexed as a third- or fourth-line therapy and the significance of thymidylate synthase expression in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010 Sep;69(3):323–9.
53. Chen Y-M, Shih J-F, Fan W-C, Wu C-H, Chou K-T, Tsai C-M, et al. Third-line or fourth-line chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients with relatively good performance status. *J Chin Med Assoc JCMSA*. 2011 May;74(5):209–14.
54. Aoki T, Igawa S, Furuya N, Katagiri M, Hisata J, Tajiri S, et al. Impacts of treatment lines and initiation timing of erlotinib for advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2012 Feb;32(2):601–8.
55. Asahina H, Sekine I, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kubota K, et al. Retrospective Analysis of Third-Line and Fourth-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012 Jan;13(1):39–43.
56. Igawa S, Ryuge S, Wada M, Otani S, Maki S, Takakura A, et al. Pemetrexed for previously treated patients with non-small cell lung cancer and differences in efficacy according to thymidylate synthase expression. *Chemotherapy*. 2012;58(4):313–20.
57. Harada T, Oizumi S, Ito K, Takamura K, Kikuchi E, Kuda T, et al. A Phase II

- Study of Amrubicin as a Third-Line or Fourth-Line Chemotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0901. *The Oncologist*. 2013 Apr 1;18(4):439–45.
58. Matsubara N, Maemondo M, Inoue A, Ishimoto O, Watanabe K, Sakakibara T, et al. Phase II study of irinotecan as a third- or fourth-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: NJLCG0703. *Respir Investig*. 2013 Mar;51(1):28–34.
59. Song Z, Zhang Y. Retreatment with pemetrexed chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patient. *J Thorac Dis*. 2014 Jun;6(6):856–60.
60. Paesmans M. Les facteurs pronostiques. *Rev Mal Respir*. 2008 Oct;25(8, Part 2):3S99–3S106.
61. Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. *Przegląd Lek*. 2009;66(8):424–32.
62. Penel N, Vanseymortier M, Bonnetterre M-E, Clisant S, Dansin E, Vendel Y, et al. Prognostic factors among cancer patients with good performance status screened for phase I trials. *Invest New Drugs*. 2007 Sep 22;26(1):53–8.
63. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jan;8(1):63–6.
64. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 May;13(5):1221–30.
65. Okamoto T, Suzuki Y, Fujishita T, Kitahara H, Shimamatsu S, Kohno M, et al. The prognostic impact of the amount of tobacco smoking in non-small cell lung cancer--differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Lung Cancer Amst Neth*. 2014 Aug;85(2):125–30.
66. Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, et al. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2013 Jun;8(6):753–8.
67. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2007 Aug;2(8):694–705.
68. Lee D-W, Shin D-Y, Kim JW, Keam B, Kim TM, Kim HJ, et al. Additional prognostic role of EGFR activating mutations in lung adenocarcinoma patients with brain metastasis: integrating with lung specific GPA score. *Lung Cancer Amst Neth*. 2014 Dec;86(3):363–8.
69. Lara MS, Brunson A, Wun T, Tomlinson B, Qi L, Cress R, et al. Predictors of survival for younger patients less than 50 years of age with non-small cell lung cancer (NSCLC): a California Cancer Registry analysis. *Lung Cancer Amst Neth*. 2014 Aug;85(2):264–9.
70. Dahlberg SE, Schiller JH, Bonomi PB, Sandler AB, Brahmer JR, Ramalingam SS, et al. Body mass index and its association with clinical outcomes for advanced non-small-cell lung cancer patients enrolled on Eastern Cooperative Oncology Group clinical trials. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2013 Sep;8(9):1121–7.

71. Ambrogi V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous resectable lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001 Sep;8(8):663–6.
72. Mordant P, Arame A, De Dominicis F, Pricopi C, Foucault C, Dujon A, et al. Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Mar;41(3):617–22.
73. Wakelee HA, Bernardo P, Johnson DH, Schiller JH. Changes in the natural history of nonsmall cell lung cancer (NSCLC)—comparison of outcomes and characteristics in patients with advanced NSCLC entered in Eastern Cooperative Oncology Group trials before and after 1990. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2208–17.
74. Nguyen XC, Nguyen VK, Tran MT, Maurea S, Salvatore M. Prognostic Value of Fluoro-D-glucose Uptake of Primary Tumor and Metastatic Lesions in Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. *World J Nucl Med*. 2014 May;13(2):112–9.
75. Ulas A, Turkoz FP, Silay K, Tokluoglu S, Avci N, Oksuzoglu B, et al. A laboratory prognostic index model for patients with advanced non-small cell lung cancer. *PloS One*. 2014;9(12):e114471.
76. Gagnon B, Agulnik JS, Gioulbasanis I, Kasymjanova G, Morris D, MacDonald N. Montreal prognostic score: estimating survival of patients with non-small cell lung cancer using clinical biomarkers. *Br J Cancer*. 2013 Oct 15;109(8):2066–71.
77. Van Zandwijk N, Jassem E, Bonfrer JM, Mooi WJ, van Tinteren H. Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1992 Feb;19(1 Suppl 2):37–43.
78. Kishida Y, Kawahara M, Teramukai S, Kubota K, Komuta K, Minato K, et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: results from Japan Multinational Trial Organization LC00-03. *Br J Cancer*. 2009 Nov 3;101(9):1537–42.
79. Watine J, Friedberg B, Bouarioua N. [Biological variables and stratification of patients with inoperable non-small-cell bronchial cancer: recommendations for future trials]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2002 Jun;6(4):209–16.
80. Pujol J-L, Molinier O, Ebert W, Daurès J-P, Barlesi F, Buccheri G, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer*. 2004 Jun 1;90(11):2097–105.
81. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS, et al. Prognosis in advanced lung cancer - A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Mar 28;
82. Kos FT, Hocasade C, Kos M, Uncu D, Karakas E, Dogan M, et al. Assessment of Prognostic Value of “Neutrophil to Lymphocyte Ratio” and “Prognostic Nutritional Index” as a Systemic Inflammatory Marker in Non-small Cell Lung Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(9):3997–4002.
83. Scartozzi M, Mazzanti P, Giampieri R, Berardi R, Galizia E, Gasparini S, et al. Clinical predictive factors for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving third-line therapy: Selecting the unselectable? *Lung Cancer*. 2010 juin;68(3):433–7.
84. Di Maio M, Lama N, Morabito A, Smit EF, Georgoulas V, Takeda K, et al. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: a prognostic score from individual data of nine randomised trials. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2010 Mar;46(4):735–43.

85. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer*. 2015 May;88(2):215–22.
86. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2007 Feb;18(2):317–23.
87. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543–51.
88. Murillo JR, Koeller J. Chemotherapy Given Near the End of Life by Community Oncologists for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist*. 2006 Nov 1;11(10):1095–9.
89. Van Damme V, Govaerts E, Nackaerts K, Dooms C, Wauters I, Vansteenkiste J. Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2013 Jan;79(1):73–6.
90. Ho TH, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville BA, Earle CC. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer care in the universal health care system of Ontario, Canada. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1587–91.
91. Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Nov;22(11):2375–80.
92. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):394–400.
93. Wong AS, Teo C, Lim S-W, Wong E, Soo RA, Chan N. Targeted therapy at the end of life for patients with lung cancer. *J Palliat Med*. 2010 Aug;13(8):945–8.
94. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, Ayanian JZ, Earle CC. The effect on survival of continuing chemotherapy to near death. *BMC Palliat Care*. 2011;10:14.
95. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):733–42.
96. Vera-Llonch M, Weycker D, Glass A, Gao S, Borker R, Barber B, et al. Healthcare costs in patients with metastatic lung cancer receiving chemotherapy. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:305.
97. Chow E, Harth T, Hruby G, Finkelstein J, Wu J, Danjoux C. How accurate are physicians' clinical predictions of survival and the available prognostic tools in estimating survival times in terminally ill cancer patients? A systematic review. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2001;13(3):209–18.
98. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LRA, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*. 2003 Sep 15;89(6):1022–7.
99. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993 Apr;67(4):773–5.
100. Merk J, Rolff J, Dorn C, Leschber G, Fichtner I. Chemoresistance in non-small-

cell lung cancer: can multidrug resistance markers predict the response of xenograft lung cancer models to chemotherapy? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2011 Jul;40(1):e29–33.

101. MacDonagh L, Gray SG, Finn SP, Cuffe S, O’Byrne KJ, Barr MP. The emerging role of microRNAs in resistance to lung cancer treatments. *Cancer Treat Rev*. 2015 Feb;41(2):160–9.

102. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Efficacy of fourth-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis of published studies. *Anticancer Drugs*. 2015 May 25;

103. Kempf E, Planchard D, Le Chevalier T, Soria J-C. 10-year long-term survival of a metastatic EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer patient. *Eur Respir J*. 2015 Apr 16;

AUTEUR : Nom : DESLIERS

Prénom : Simon

Date de Soutenance : 18 juin 2015

Titre de la Thèse : Etude des patients recevant une 4^{ème} ligne de chimiothérapie dans le cadre d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : DES de pneumologie

Mots-clés : Cancer bronchique non à petites cellules ; stade avancé ; facteurs pronostiques ; 4^{ème} ligne.

Introduction : La prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé a été bouleversée au cours des dernières années, principalement en raison de l'avènement de la biologie moléculaire. La proportion des patients éligibles à une 4^{ème} ligne de chimiothérapie ne cesse par ailleurs d'augmenter chaque année sans qu'on ne connaisse son efficacité ni les facteurs pronostiques.

Problématique : Nous nous sommes interrogés à la fois sur les facteurs prédictifs précoces d'évolution vers une 4^{ème} ligne ainsi que sur les facteurs pronostiques des patients éligibles à un tel traitement, dans le cadre particulier de CBNPC avancés.

Résultats : Au total, 384 patients ayant débuté un traitement palliatif par chimiothérapie, entre Janvier 2009 et Août 2014, dans le service d'oncologie thoracique de l'hôpital Calmette au CHRU de Lille, ont été inclus de façon rétrospective. Soixante-six d'entre eux ont reçu au moins une 4^{ème} ligne de chimiothérapie. Les facteurs prédictifs d'évolution vers une 4^{ème} ligne identifiés ont été un âge ≤ 65 ans ($p=0,0178$) et un score de Karnofsky $\geq 80\%$ ($p=0,0003$) au diagnostic de la maladie. La survie globale était significativement associée au nombre de lignes reçues ($p<0,0001$). Concernant la population « 4^{ème} ligne », la moyenne de survie à partir de l'initiation de la 4^{ème} ligne était de 7,4 mois. En analyse multivariée, un score de Karnofsky $\geq 90\%$ au diagnostic ($p=0,0260$) mais également une histologie d'adénocarcinome ($p=0,0171$), l'absence de localisation extrathoracique ($p=0,0097$) et un score de Karnofsky $\geq 90\%$ ($p=0,0068$) à l'instauration de la 4^{ème} ligne sont apparus comme étant associés à une survie plus longue à partir de l'initiation de la 4^{ème} ligne.

Conclusion : Ce travail est la première étape de l'élaboration d'un indice pronostique pour améliorer la sélection des patients candidats à une 4^{ème} ligne de chimiothérapie.

Composition du Jury :

Président : Pr JJ. LAFITTE

Assesseurs : Pr A. SCHERPEREEL, Pr A. CORTOT, Dr Xavier DHALLUIN