



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016-2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Facteurs prédictifs de survie prolongée chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par une quatrième ligne de chimiothérapie.

Création d'un score pronostique.

Présentée et soutenue publiquement le 31 mars 2017 à 18 heures
Au Pôle Formation
Par Vincent Leroy

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alain Duhamel

Monsieur le Docteur Xavier Dhalluin

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Alexis Cortot

Avertissement

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

Liste des abréviations

¹⁸F FDG-TEP : Tomographie par Emission de Positron au ¹⁸fuoro-desoxy-glucose

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

EGFr : récepteur de l'Epidermal Growth Factor

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

irRC : Immune-Related Response Criteria

PD-1 : Programmed Cell Death 1

PDL-1 : Programmed Cell Death Ligand 1

PS : Performance status

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RR : Risque relatif

TDM:Tomodensitométrie

TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
1. Epidémiologie	2
1.1 Généralités	2
1.2 Dépistage	3
1.3 Diagnostic	3
1.4 Stade au Diagnostic	4
2. Chimiothérapie	4
2.1 Traitement de première ligne	5
2.1.1 Patients OMS 0-1, non mutés	5
2.1.2 Patients âgés ou OMS 2, non mutés	6
A. Patients âgés	6
B. Patients OMS 2	6
2.1.3 Patients mutés	6
2.2 Traitement de deuxième ligne	7
2.2.1 Patients non mutés	7
2.2.2 Patients mutés	7
2.2.3 Immunothérapie	8
2.3 Traitement de troisième ligne	8
3. Quatrième ligne de chimiothérapie	8
3.1 Généralités	8
3.2 Efficacité	9
3.3 Types de molécules	11
3.4 Tolérance	13
3.5 Population	14
4. Hypothèses	15
5. Objectifs	16
Matériel et méthode	17
1. Population	17
2. Recueil des données	18
3. Réponse tumorale	19
4. Protocole thérapeutique	20
5. Organisation des données	20
5.1 Chimiothérapie	20
5.2 Toxicité	21
6. Analyses statistiques	22
Résultats	23
1. Description de la population	23
1.1 Composition de l'échantillon	23
1.2 Histologie	25
1.3 Stades	26

1.4	Statut métastatique	27
1.5	Chimiothérapie	28
2.	Objectifs secondaires	31
2.1	Description des lignes de chimiothérapie	31
2.1.1	Réponse	31
2.1.2	Nombre de cures et délai entre chaque ligne	34
2.2	Toxicités	35
2.3	Quatrième ligne de chimiothérapie	37
2.3.1	Type de chimiothérapie pour la quatrième ligne	38
3.	Objectif principal	39
3.1	Facteurs associés à la survie globale	39
3.2	Survie globale	43
3.3	Facteurs associés à la survie à 6 mois	44
3.4	Score	51
Discussion		52
1.	Principaux résultats	52
1.1	Population	52
1.2	Survie globale	52
1.3	Facteurs associés à la survie à 6 mois	52
1.4	Analyse multivariée	53
2.	Facteurs prédictifs de survie	54
2.1	Choix des variables	54
2.1.1	Variables cliniques et carcinologiques	54
2.1.2	Variables biologiques	54
2.2.	Facteurs associés à la survie globale	55
2.3	Choix de la survie à 6 mois	56
2.4	Facteurs associés à la survie à 6 mois	57
2.4.1	Tabac et survie à 6 mois	57
2.4.2	Variables indépendantes	57
2.4.3	Variables non intégrées au score	59
2.5	Création du score	60
3.	Remarques méthodologiques	60
3.1	Validité interne	60
3.2	Validité externe	61
3.2.1	Histologie	61
3.2.2	Echantillon	61
3.2.3	Traitement	62
3.2.4	Comparaison de survie globale	62
3.2.5	Facteurs pronostiques	63
4.	Objectifs secondaires	64
4.1	Nombre de cure et délai entre les lignes	66
4.2	Toxicités	65
4.3	Efficacité de la quatrième ligne	65
4.4	Type de chimiothérapie en quatrième ligne	66
Conclusion		67
Références Bibliographiques		69
Annexes		75

RÉSUMÉ

Introduction : Avec les progrès réalisés dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), il n'est plus très rare d'être amené à réaliser une quatrième ligne de chimiothérapie. Il n'a jamais été mis en évidence de bénéfice sur la survie d'un tel traitement mais certaines études laissent à penser qu'elle peut être efficace chez des patients sélectionnés.

Problématique : Nous avons ainsi cherché à mettre en évidence des facteurs pronostiques associés à une survie prolongée en quatrième ligne afin d'administrer cette ligne de traitement aux patients ayant une espérance de vie suffisante et qui pourront potentiellement en tirer un bénéfice.

Méthode : Dans cette étude rétrospective, nous avons recueilli des patients suivis pour un CBNPC dans les centres hospitaliers du Nord et du Pas-de-Calais et ayant reçu une quatrième ligne de chimiothérapie. Nous avons, dans un premier temps recherché les facteurs associés à la survie de notre effectif. Ensuite, nous avons, à partir des analyses de survie, défini le délai correspondant à la définition de survie prolongée. Une analyse univariée puis multivariée des facteurs associés à la survie à 6 mois a ensuite été réalisée.

Résultats : 151 patients ont été inclus dans l'analyse, la médiane de survie globale était de 7,39 mois. Nous avons défini à 6 mois le seuil de survie prolongée et quatre facteurs étaient associés de manière indépendante à cette survie : le stade localisé initial (Hazard Ratio (HR) à 0,37 : intervalle de confiance (IC 95% 0,16-0,58), l'absence de toxicité de grade ≥ 3 en première ligne (HR à 0,56 : (IC 95% 0,32-0,98)), l'absence de contrôle de la maladie lors des trois premières lignes (HR à 3,06 : (IC 95% 1,64-5,73)) et l'indice de Karnofsky $\geq 90\%$ au moment de débiter la quatrième ligne (HR à 0,31 : (IC 95% 0,16-0,58)). Ces variables seront intégrées pour la réalisation d'un score pronostique.

Conclusion : Nous avons mis en évidence quatre facteurs associés à une survie prolongée en quatrième ligne de chimiothérapie. La création d'un score pronostique est en cours. Celui-ci permettra de mieux sélectionner les patients susceptibles de tirer bénéfice d'une quatrième ligne de traitement.

INTRODUCTION

1. Epidémiologie

1.1 Généralités

Le cancer bronchopulmonaire est la première cause de mortalité par cancer en France avec plus de 29 000 décès estimés en 2012. Cette même année, 39 495 nouveaux cas ont été diagnostiqués, majoritairement chez des hommes (71%), l'âge médian au diagnostic étant de 65,5 ans. Il s'agit du deuxième cancer en fréquence chez l'homme après le cancer de la prostate et le troisième chez la femme après celui du sein et du colon. Chez l'homme, le taux d'incidence a tendance à se stabiliser depuis quelques années avec 51,7 nouveaux cas pour 100 000 habitants en 2012, même si le taux standardisé de mortalité est en nette baisse, passant de 47,7 en 2000 à 37 décès pour 100 000 habitants en 2012. Cette amélioration est due à des progrès thérapeutiques ayant eu lieu ces dernières années. L'incidence chez la femme ne fait que s'accroître, allant de 4 en 2000 à 18,6 pour 100 000 habitants en 2012. Le taux standardisé de mortalité est également en hausse lié à la forte augmentation d'incidence. Il passe de 3,5 en 2000 à 12,9 décès pour 100 000 habitants en 2012 (1). Cette dichotomie homme-femme est liée à des habitudes tabagiques qui ont évoluées au cours du temps. En effet, la consommation de tabac s'est stabilisée puis a diminuée chez l'homme alors qu'elle ne fait qu'augmenter chez la femme.

Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (35-45% des cas), suivi du carcinome épidermoïde (20-25%), du cancer bronchique à petites cellules (15%), du cancer bronchique à grande cellules (12%) et enfin des adénocarcinomes lépidiques (2,3). Le tabac est le facteur de risque principal de survenue d'un cancer bronchique. La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont les paramètres les plus significatifs. Le Risque Relatif (RR) chez un fumeur de développer un cancer bronchique est de 23,9 selon Locatelli-Sanchez (1). Sur le plan mondial, le tabagisme est responsable d'environ 90% des cancers bronchiques (4). D'autres facteurs entrent également en compte notamment les expositions professionnelles, la principale étant l'amiante. Le RR de développer un cancer du poumon suite à une exposition à l'amiante est de 5,2 chez le non fumeur et ce risque devient supérieure à 50 chez les fumeurs (5). D'autres expositions professionnelles à risque existent

comme la silice, l'uranium, le nickel, le chrome, les radiations ionisantes, etc. Il est essentiel de les rechercher pour chaque patient. Des causes environnementales peuvent également favoriser la survenue d'un cancer bronchique notamment les vapeurs de gasoil et les particules fines émises par les moteurs diesel, ainsi que le radon présent dans certains sols (1).

1.2 Dépistage

A ce jour, le dépistage du cancer bronchique n'est pas recommandé. Néanmoins, l'étude NLST en 2010 a montré une réduction significative de mortalité par cancer bronchique et de la mortalité globale chez les patients dépistés par scanner thoracique faible dose. Cette étude englobait une population de plus de 50 000 sujets de 55 à 74 ans avec une histoire tabagique active ou sevré (supérieure ou égale à 10 Paquets-Années) depuis moins de 15 ans. La question de l'intérêt d'un dépistage reste encore ouverte malgré ces résultats et en particulier sur les modalités de celui-ci (6).

1.3 Diagnostic

Les signes cliniques pouvant faire suspecter un cancer bronchique sont peu spécifiques. Il existe des signes généraux comme l'amaigrissement, l'altération de l'état général, des manifestations respiratoires comme la toux, la dyspnée, la douleur thoracique, l'hémoptysie, et des symptômes liés aux lésions secondaires comme des troubles neurologiques, des douleurs osseuses, un syndrome cave supérieur. Les examens radiologiques comme la radiographie de thorax puis le scanner thoracique permettent de caractériser la lésion, de préparer son abord diagnostic et participe également au bilan d'extension. Le diagnostic de certitude est anatomopathologique, le prélèvement pouvant être obtenu à partir de la lésion primitive ou d'une lésion secondaire, par fibroscopie bronchique, écho-endoscopie, ponction trans-pariétale ou exérèse chirurgicale. Le bilan d'extension complet doit contenir une imagerie cérébrale et une tomographie par émission de positon au 18 fluoro-desoxy-glucose (18FDG-TEP) (7).

En cas d'adénocarcinome, l'étude anatomopathologique doit être complétée par une étude génétique en biologie moléculaire afin de rechercher une mutation activatrice du gène du récepteur de l'EGF, une mutation BRAF, KRAS, Pi3K, HER2, et un réarrangement ALK ou ROS1 (8). Leurs recherches doivent être systématiques

car en présence d'une de ces anomalies génétiques, le pronostic de la maladie change radicalement. Ces dernières ouvrent pour la plupart l'accès à des thérapies ciblées.

1.4 Stade au diagnostic

Le diagnostic de cancer bronchique se fait en général à un stade déjà avancé avec un envahissement local ou à distance important. Le taux de Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) dont les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic est estimé à 25%. Devant la variabilité et parfois la banalité de certains symptômes, les patients et les médecins ont tendance à les négliger (7). Dans l'étude KBP 2010, 66 à 72 % des cancers bronchiques étaient diagnostiqués à un stade 3b ou 4, n'offrant plus qu'un traitement palliatif par chimiothérapie aux patients (2).

2. Chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement standard des cancers bronchiques non à petites cellules de stade avancé (IIIb ou IV). Plusieurs études ont montré un bénéfice en survie globale des patients recevant une chimiothérapie par rapport aux soins de support exclusifs (9). Cependant, à ces stades avancés, la maladie progressera inexorablement après un délai plus ou moins long sous traitement. Des modifications thérapeutiques seront nécessaires pour tenter un meilleur contrôle. Le choix de la chimiothérapie tient compte de facteurs cliniques, biologiques et anatomopathologiques comme : l'état général du patient (OMS, Karnofsky), la présence de contre-indications aux anti-angiogéniques, le type tumoral, l'existence de mutations au sein de la tumeur.

2.1 Traitement de première ligne

Le traitement de première ligne est bien codifié avec des recommandations clairement définies.

2.1.1 Patients OMS 0-1, non mutés

La chimiothérapie recommandée chez ces patients correspond à une bithérapie à base de sels de platine (10,11). Il est à noter de plus une supériorité du cisplatine par rapport au carboplatine (12). En association avec le sel de platine, on remarque une supériorité des molécules de 3ème génération (paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine et irinotecan) (13). Il n'y aucune différence en termes de survie globale entre ces molécules (14). Cependant, en cas de carcinome non épidermoïde, le doublet cisplatine-pemetrexed semble donner les meilleurs résultats par rapport au couple cisplatine-gemcitabine (15).

Au sujet du nombre de cycle à effectuer, Lima et al. montrent, dans une méta-analyse, que poursuivre une bithérapie jusqu'à progression de la maladie ne permet pas d'améliorer la survie globale en comparaison à un arrêt à 6 cures. La poursuite de la chimiothérapie au-delà de 6 cures augmente significativement les toxicités notamment les neutropénies de grade 3-4. Plusieurs études ont également montré qu'il n'y avait pas de différence de survie globale à la réalisation de 4 cycles par rapport à 6 chez les patients ayant une maladie stabilisée (16–18).

Le bévacizumab est un traitement anti-angiogénique. Il peut être proposé en première ligne associé à la chimiothérapie, dans les cancers bronchiques non épidermoïde. Son utilisation améliore la survie sans progression et la survie globale (19).

Chez les patients répondeurs ou stabilisés par leur première ligne de traitement, une maintenance peut être proposée afin de poursuivre la pression thérapeutique et de prolonger la réponse jusqu'à progression de la maladie. Il existe deux types de schéma : le premier consiste à poursuivre l'un des composants du doublet de chimiothérapie initiale, il s'agit de la maintenance de continuation. Le second, utilise un traitement différent du doublet initial : la switch maintenance. Plusieurs études ont mis en évidence un bénéfice de ces deux pratiques. Concernant la switch maintenance, le pemetrexed (20) et l'erlotinib (21) ont montré une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale. Pour la

maintenance de continuation, le pemetrexed (22) et la gemcitabine (21) peuvent être utilisés.

La poursuite du bevacizumab avec la molécule de maintenance permet un allongement de la survie sans progression mais sans allongement de la survie globale. Seule une tendance semble se dégager (23,24).

2.1.2 Patients âgés ou OMS 2, non mutés

A. Patients âgés

On considère communément comme « patients âgés », les personnes de plus de 70 ans. Leur prise en charge doit le plus souvent être différente du fait de leurs co-morbidités rendant leur tolérance à la chimiothérapie moins bonne. Une évaluation onco-gériatrique est préconisée avant de débiter un traitement.

Les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine ont montré une supériorité en survie globale par rapport à une monothérapie (25).

Dans le choix du sel de platine, le carboplatine semble non inférieur au cisplatine dans cette population avec un meilleur profil de tolérance (26,27).

Le bevacizumab semble avoir un effet bénéfique en association avec le doublet à base de chimiothérapie chez les patients de moins de 75 ans. Ces derniers ont également une majoration des effets indésirables en cas de tri-thérapie (23,28).

B. Patients OMS 2

L'état général est un facteur pronostic majeur dans le cancer bronchique (29). On estime de 30 à 40% la proportion de patients avec un score OMS ≥ 2 atteints d'un CBNPC avancé (2). Dans cette population, les doublets de chimiothérapie à base de sels de platines ont également montré un gain en survie globale en particulier avec le carboplatine (30).

2.1.3 Patients mutés

Les patients présentant une mutation activatrice du gène du récepteur de l'épidermal growth factor (EGFr) doivent bénéficier d'un traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) (31,32). Le bénéfice concerne également les patients âgés ou dont l'état général est déjà fragile.

Lorsqu'un réarrangement du gène ALK ou du gène Ros1 est mis en évidence, le crizotinib doit être débuté (32).

2.2 Traitement de deuxième ligne

Lorsque la maladie progresse, durant ou peu de temps après la fin de la première ligne, une seconde ligne peut être proposée. Le choix de la molécule dépend à nouveau du type tumoral et de la présence ou non d'une mutation au sein de la lésion. Ce traitement doit être proposé chez des patients en bon état général (OMS \leq 2) et en prenant en compte le rapport bénéfice/risque.

2.2.1 Patients non mutés

Chez les patients non mutés, une monothérapie est envisagée, les molécules de choix sont les chimiothérapies de troisième génération telles que le docétaxel (33). Le pemetrexed peut être proposé pour les tumeurs non épidermoïdes (31,32,34). En seconde ligne, un TKI peut être introduit même en l'absence de mutation : l'erlotinib (31,32,35).

En 2016, l'étude ULTIMATE a montré une meilleure survie sans progression de l'association paclitaxel-bevacizumab par rapport au docétaxel en 2ème et 3ème ligne chez des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde. Cette association semblait également apporter une meilleure tolérance hématologique (36).

En seconde ligne et plus, le traitement doit être poursuivi jusqu'à une nouvelle progression de la maladie ou lorsque la tolérance de celui-ci ne permette plus de le poursuivre.

2.2.2 Patients mutés

Les patients avec une mutation activatrice du gène de l'EGFr ayant reçu en première intention un traitement par TKI, peuvent, en seconde ligne, recevoir un traitement par chimiothérapie standard notamment si la maladie n'a pas répondu au traitement (32). Cette chimiothérapie doit alors répondre aux standards d'une chimiothérapie de première ligne, c'est-à-dire un doublet à base de sel de platine associé à une molécule de 3ème génération (31). Si la progression survient après une bonne réponse au traitement par TKI, il est possible de poursuivre ce traitement par un autre TKI (32). Dans ce cas, il faut rechercher une mutation de résistance aux TKI en prélevant à nouveau le patient soit sur le(s) site(s) tumoral(aux) s'il(s) est(sont) accessible(s), soit par biopsie liquide. S'il y a présence d'une mutation de

résistance (par exemple la mutation T790M), on pourra donner un traitement par TKI de 3ème génération tel que l'osimertinib (37).

Les patients EGFr mutés n'ayant pas reçu en première intention un traitement par TKI doivent en seconde ligne bénéficier de ce type de traitement (31).

Les patients avec une tumeur réarrangée ALK peuvent, en cas de progression après un traitement par crizotinib, recevoir une chimiothérapie standard (doublet à base de sel de platine), ou un traitement par ceritinib (32).

2.2.3 Immunothérapie

Plus récemment, dans le carcinome épidermoïde, le nivolumab, un anticorps anti Programmed Cell death 1 (PD-1), a reçu une autorisation de mise sur le marché (38). Ce traitement est également disponible dans l'adénocarcinome depuis mars 2016 (39). Il est disponible à partir de la 2ème ligne de traitement, avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression par rapport au docétaxel.

2.3 Traitement de troisième ligne

Il existe à ce jour très peu de données validées, et seul l'erlotinib est recommandé chez des patients n'ayant pas reçu ce traitement auparavant (32). Il peut être proposé chez les patients avec un score OMS de 0 à 3.

Chez les patients avec une mutation activatrice de l'EGFr, il est possible de reprendre un traitement par TKI ou de réaliser une chimiothérapie répondant aux critères d'une deuxième ligne.

3. Quatrième ligne de chimiothérapie

3.1 Généralités

Les progrès récents dans la prise en charge du CBNPC de stade avancé, la meilleure gestion de la chimiothérapie, l'existence de recommandations claires dans le choix des molécules, le respect de leurs indications, l'amélioration des soins de support et le développement de thérapies ciblées, allongent la survie des patients qui arrivent en fin de troisième ligne en bon état général avec une maladie évolutive. Actuellement, quand cela semble possible, une quatrième ligne de chimiothérapie est débutée. Cependant, il n'existe aucune recommandation, ni aucune étude montrant un bénéfice en survie de cette pratique en comparaison avec des soins de

support exclusifs. De plus, aucune molécule n'est reconnue dans cette indication. Il n'y a pas de consensus dans l'utilisation d'une substance plutôt qu'une autre, aucune n'ayant fait preuve de sa supériorité par rapport aux autres.

La question de la réalisation d'une quatrième ligne va se poser de plus en plus. En effet, Murillo et al., dans une étude rétrospective regroupant 417 patients, indiquent que 10% d'entre eux ont reçu une quatrième ligne (40). En 2010, Zietemann et al. ont la même observation avec un cohorte de 416 patients, 10% d'entre eux ont reçu une quatrième ligne de chimiothérapie (41).

Il est nécessaire que l'administration de ce traitement apporte un bénéfice au patient que ce soit en terme de survie ou en terme de qualité de vie. En effet, la question de l'acharnement thérapeutique peut se poser, dans l'étude de Murillo et al., nous pouvons observer les pratiques en vie réelle de médecins oncologues. Nous observons que parmi les patients ayant reçu une quatrième ligne de chimiothérapie, 19% ont reçu une cure dans les 14 jours précédents leur décès et 25% dans le mois précédent (40). On peut donc se poser la question soit d'une toxicité importante de la quatrième ligne soit d'une poursuite de la chimiothérapie de manière déraisonnable ou non adapté au patient. Il apparait de par ces chiffres qu'il semble difficile pour le praticien d'estimer l'espérance de vie restante d'un patient.

Les effets indésirables de la quatrième ligne doivent être raisonnables d'autant plus que la toxicité de la chimiothérapie semble cumulative et que l'on s'expose à des risques de mauvaise tolérance plus importants.

3.2 Efficacité

En 2003, Massarelli et al. reportent les données de 43 patients en troisième ligne et plus ayant reçu un doublet à base de sel de platine et du docétaxel. Parmi ces patients, 14 ont reçu une quatrième ligne de chimiothérapie, trois d'entre eux, soit 21% de l'effectif, ont eu une maladie contrôlée par leur quatrième ligne de chimiothérapie. La médiane de survie globale de ces patients était de 5,9 mois. Ce résultat était identique à celui retrouvé pour les patients en troisième ligne (5,4 mois) (42).

Une étude rétrospective plus récente d'Asahina et al. évalue l'efficacité de la troisième et quatrième ligne de chimiothérapie sur une population asiatique. Les lignes précédentes comportaient pour la majorité des patients un sel de platine associé à une molécule de troisième génération en première ligne, un TKI ou un

taxane pour les lignes ultérieures. 106 patients ont reçu une quatrième ligne. Le traitement proposé à ce stade comportait un TKI, un taxane ou une fluoropyrimidine orale. 11,3% des patients se trouvaient en réponse partielle, 24,5% avaient une maladie stabilisée. La survie globale de ces patients était de 9,9 mois (IC 95%, [8,6-12,0 mois]) (43). Ces résultats sont à interpréter avec précaution. Cette étude est en effet réalisée sur une population asiatique pour laquelle nous savons que les taux de mutations du gène du récepteur de l'EGF sont plus élevés que dans notre population occidentale, cela ayant tendance à augmenter les réponses au traitement en particulier pour les TKI (20% des patients ont reçu du géfitinib en quatrième ligne).

En 2015, Petrelli et al ont réalisé une revue de la littérature existante sur la quatrième ligne de chimiothérapie dans le CBNPC. Il s'agit de la première et seule étude réalisant une analyse multiple de l'effet de la chimiothérapie dans le CBNPC après la troisième ligne. 14 articles ont rassemblé un échantillon de 673 patients. 13 articles ont permis de réaliser une analyse du taux moyen de contrôle de la maladie, qui était de 47,3% (IC 95% [38-56,9%]). 8 études rendaient possible une analyse poolée de la survie sans progression et de la survie globale. La survie sans progression était de 3,34 mois (IC 95% [2,42-4,27 mois]) et la survie globale de 10,5 mois (IC 95% [9,57-11,52 mois]) (44). La grande majorité des études comportait une population asiatique rendant difficilement extrapolable ces données aux patients caucasiens. Les molécules utilisées en quatrième ligne étaient variées, les plus utilisées étant le pemetrexed, l'erlotinib et le docétaxel. Les populations asiatiques concentrent plus de mutations de l'EGFr et reçoivent plus souvent des thérapies ciblées par TKI dans leurs lignes initiales, ce qui laisse plus de choix dans les traitements cytotoxiques utilisables en quatrième ligne. Les molécules proposées en quatrième ligne pour ces patients ont bien souvent déjà été utilisées auparavant chez les patients non mutés.

3.3 Types de molécules

En 2010, Chang et al. ont analysé l'efficacité du pemetrexed en troisième et quatrième ligne de chimiothérapie dans le CBNPC de stade avancé chez des patients coréens. Les principaux traitements des lignes précédentes correspondaient à un doublet à base de platine et un TKI. 45 patients ont reçu du pemetrexed en quatrième ligne. Une réponse partielle a été observée chez 20% de ces patients et 31% d'entre eux présentaient une maladie stable après 2 cures, soit 51% de maladies contrôlées. La médiane de survie sans progression était de 3,2 mois (IC 95% [1,9-4,5 mois]), et la médiane de survie globale de 11,6 mois (IC 95% [9,0-14,1 mois]). Il n'existait pas de différence en terme de survie entre les patients en troisième et en quatrième ligne (45). Le pemetrexed semble être une option possible en quatrième ligne, même si ces données semblent difficilement extrapolables aux populations caucasiennes. La survie globale des patients asiatiques en quatrième ligne semble bien plus élevée que celle des patients européens. Pour ce faire, Jungels et al. ont évalué l'efficacité du pemetrexed en traitement de rattrapage après l'échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Dans cette étude rétrospective, 52 patients (soit 62% de l'effectif) avaient déjà reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie. Une réponse partielle était observée chez 12% des patients et une stabilité chez 21,5 % d'entre eux soit 33,5% de maladies contrôlées. La survie sans progression était de 2,2 mois et la survie globale de 6,4 mois (46). Cette étude n'avait pas pour objectif principal de relever la réponse au pemetrexed en quatrième ligne mais il est intéressant d'en montrer ses effets dans une population européenne (Française et Belge) composée en grande majorité de patients en quatrième ligne et plus.

En 2011, une nouvelle étude rétrospective menée par Chen et al. ont comparé la faisabilité du pemetrexed et du docetaxel en troisième et quatrième ligne de chimiothérapie chez des patients en échec d'une première ligne par Doublet à base de sel de platine et d'une seconde à base de TKI. Cette étude comprenait 123 patients atteints d'un cancer bronchique de stade 4 avec un état général conservé (OMS 0-2). Il n'existait aucune différence entre les patients recevant le pemetrexed et le docetaxel. 43 patients ont bénéficié du pemetrexed comme quatrième ligne et 17 patients du docetaxel. Dans le groupe pemetrexed, 5 patients (11,5%) ont obtenu une réponse partielle et pour 20 d'entre eux une maladie stable (46,5%) soit 58% de maladies contrôlées. Dans le groupe docetaxel, 2 patients ont eu une réponse partielle (11,5%) et 10 une stabilisation de la maladie (58%) soit 70% de maladies

contrôlées. Il n'existait aucune différence significative de réponse entre les deux molécules. La médiane de survie sans progression était de 3,8 mois (IC 95% [1,2-6,5 mois]) dans le groupe pemetrexed et de 4,8 mois (IC 95% [1,7-8 mois]) dans le groupe docetaxel. La moyenne de survie globale était de 12,2 mois (IC 95% [8,8-15,5 mois]) et 13 mois (IC 95% [8,6-17,4]) respectivement dans le groupe pemetrexed et le groupe docetaxel. Il n'existait aucune différence significative en terme de survie (globale et sans progression) entre les deux groupes (47). De plus, les mêmes taux de survie étaient observés chez les patients ayant reçu ces traitements en troisième ligne et en quatrième ligne. Concernant la tolérance de ces traitements, aucune différence n'a été mise en évidence dans les profils de toxicité entre les patients en troisième ligne et ceux en quatrième ligne. Cependant, pour les patients recevant le docetaxel en quatrième ligne, il était observé significativement plus de neutropénie, d'alopécie et de recours à des facteurs de croissance granulocytaire (47). Cette étude montre une fois de plus que le pemetrexed pourrait être utilisé en quatrième ligne avec un bon profil de tolérance. Elle indique également que le docetaxel obtient les mêmes résultats en terme de survie et qu'il semble aussi performant que le pemetrexed au prix d'un peu plus de toxicités. Cette étude ne permet pourtant pas d'obtenir une certitude quant à l'efficacité réelle de la quatrième ligne vis-à-vis des soins de support exclusifs. La population observée est également difficilement extrapolable à notre population avec des profils de maladie et d'évolution différents.

Allons un peu plus loin avec Habib et al, en 2012, qui ont analysé les effets d'une bithérapie : l'association paclitaxel-bevacizumab. Cette étude, de nouveau rétrospective, incluait 20 patients du département du Nord, et avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette association. Le paclitaxel était administré de manière hebdomadaire (J1, J8, J15) et le bevacizumab toutes les trois semaines. L'efficacité du traitement était évaluée après 3 cycles et la tolérance toutes les semaines. Parmi les 20 patients, 8 observaient une réponse partielle (40%), 7 restaient stables (35%) et 5 progressaient (25%). Nous observons donc un contrôle de la maladie dans 75% des cas après 3 cycles de bithérapie. La médiane de survie sans progression était de 6,4 mois (IC 95% [4,1-9 mois]) et la médiane de survie globale de 9,6 mois (IC 95% [7-19,7 mois]) (48). Le faible effectif de cette étude ne permet pas de conclure mais cette association semble apporter un bénéfice sur le

contrôle de la maladie. Les valeurs de survies apparaissent légèrement plus longues que celles observées dans l'étude de Jungels.

Aucune molécule n'est à ce jour recommandée en quatrième ligne mais il semble que le pemetrexed, le docetaxel, ou le paclitaxel associé au bevacizumab soient de potentiels candidats à ce stade du schéma thérapeutique. Le choix de la molécule devra tenir compte de celles déjà utilisées lors des précédentes lignes.

3.4 Tolérance

Nous venons de voir qu'une quatrième ligne de chimiothérapie semblait possible et pouvait même être bénéfique pour certains patients, avec des molécules plus ou moins efficaces. Il nous reste à aborder la question de la tolérance de ces traitements à ce stade de l'évolution de la maladie. En effet, chez ces patients ayant déjà reçu trois lignes de traitements cytotoxiques non dénués d'effets indésirables, il apparaît naturel de penser qu'en quatrième ligne, nous nous exposons à un risque plus élevé de ces effets.

Dans les études concernant l'utilisation du pemetrexed en quatrième ligne de chimiothérapie, assez peu d'effets indésirables de grade 3 et plus sont relevés. Sur les 45 patients de l'étude de Chang et al., aucun n'a présenté de toxicité de grade 3 et plus (45). Dans l'étude de Jungels et al., plus de toxicités sont recensées. En effet, tout grade confondu, une anémie est survenue chez 50% des patients, tout comme une neutropénie chez 47% d'entre eux, une thrombopénie dans 23% et une cytololyse hépatique dans 41% des cas. Les toxicités de grade supérieur ou égal à 3 comportaient de l'anémie chez 10% des patients, une neutropénie chez 20% dont 1 décès, et une thrombopénie chez 6% d'entre eux (46).

Chen et al. ne retrouvent pas de différence significative dans les profils de toxicités concernant l'utilisation du pemetrexed et du docetaxel en quatrième ligne par rapport à leur utilisation en troisième ligne. Néanmoins, davantage de neutropénies, d'alopécies et de recours à un facteur de croissance granulocytaire étaient présents en quatrième ligne dans le groupe docetaxel (47).

L'association paclitaxel-bevacizumab montrait les mêmes proportions de toxicité avec une spécificité pour les toxicités hémorragiques dont une hémoptysie de grade 3/4 (48).

Les toxicités restent en très grande majorité de grade 1/2 avec une gestion de celles-ci par les soins de support ou les traitements symptomatiques.

La réalisation d'une quatrième ligne de chimiothérapie peut être bénéfique pour le patient avec des risques limités. Il convient alors de pouvoir cibler la population pour laquelle cette ligne de chimiothérapie peut être administrée en minimisant les risques dans le but d'augmenter les chances de réponse au traitement en l'administrant à bonne dose et au bon rythme.

3.5 Population

La réalisation d'une quatrième ligne de chimiothérapie dans le CBNPC doit répondre à certaines règles. Tout d'abord, il faut envisager sa réalisation seulement si le patient est capable de la supporter. Ensuite, il serait intéressant de savoir si un profil de patient est prédictif d'une réponse au traitement.

Parmi les études présentées ci-dessus, quelques unes ont essayé de répondre à cette dernière question. Asahina et al. révèlent dans leurs analyses univariées et multivariées que, le sexe féminin, une rechute post-opératoire du cancer et un long intervalle entre la première et la troisième ligne sont associés à une survie globale plus longue (43).

L'étude de Chang et al., sur l'efficacité du pemetrexed, révèle dans l'analyse multivariée que le genre masculin est indépendamment corrélé à une survie sans progression plus courte (HR=1,67, IC 95% [1,10-2,54]). Concernant la survie globale, celle-ci était plus courte en cas de Performance Status faible (HR=2,45, IC 95% [1,41-4,26]) et de tabagisme (HR=1,86, IC 95% [1,09-3,17]) (45).

En 2015, Choi et al., ont rapporté les caractéristiques cliniques et histologiques d'une cohorte rétrospective de patients traités pour un CBNPC. Les données de 383 patients ont été analysées et 77 d'entre eux sont arrivés en quatrième ligne et plus. La médiane de survie globale de l'ensemble des patients à partir du début de la première ligne était de 11 mois. La médiane de survie globale des patients ayant reçu quatre lignes et plus était statistiquement plus longue que celle des patients ayant reçu trois lignes et moins (27 mois vs 9 mois, $p < 0,0001$). La médiane de survie globale à partir du début de la quatrième ligne était de 9 mois. En analyse multivariée, avoir un Performance Status faible (≥ 2) était corrélé de façon indépendante à une survie globale plus courte (HR=4,33, IC 95% [2,02-9,28]) (49).

Dans sa méta-analyse, Petrelli et al rapportent que le facteur pronostique le plus puissant est le Performance Status (PS). En effet, avoir un PS à 0 ou 1 est associé à une meilleure survie globale (HR=0,33, IC 95% [0,21-0,52]). Les autres

variables associées à une meilleure survie globale étaient : le sexe féminin, les tumeurs récidivantes, les non-fumeurs, l'âge supérieur à 65 ans, la réalisation d'une quatrième ligne et au-delà, l'usage des agents cytotoxiques plutôt que des thérapies ciblées (44).

Certains de ces résultats sont contradictoires d'une étude à l'autre et les faibles effectifs des études peuvent laisser apparaître quelques biais. De plus, ces études ne permettent pas d'établir un consensus. Les auteurs utilisent soit la survie globale à partir de la première ligne soit à partir de la quatrième. Parfois cela n'est pas précisé, il n'y a donc aucune comparaison possible et il convient donc de rester prudent avec ces données. Néanmoins, certaines variables semblent plus robustes comme le PS, le sexe féminin, l'absence de tabagisme qui sont retrouvés plusieurs fois. Elles méritent une attention particulière et devront être confirmées. Le sexe féminin et l'absence de tabagisme sont le plus souvent décrits comme des facteurs de réponse (associés à une meilleure survie sans progression) alors que le PS est lui plus souvent associé à la survie globale. C'est cette association PS et survie globale qui nous semble la plus intéressante à retenir.

4. Hypothèses

L'ensemble des études précédemment citées suggère que la réalisation d'une quatrième ligne de chimiothérapie dans le CBNPC apporte un bénéfice tout en gardant un profil de toxicité acceptable. En effet, l'efficacité de celle-ci peut apparaître satisfaisante au vu de l'état d'avancement de la maladie. Les toxicités qu'elle engendre semblent raisonnables et peuvent être atténuées par les traitements symptomatiques disponibles. Cependant, le sentiment général qui résulte de ces études est que ce traitement n'amène pas un bénéfice à l'ensemble des patients et n'est pas « supporté » de la même manière par tous. On remarque que certains patients échappent totalement au traitement. De plus, de par les toxicités qu'ils développent, certains patients ne peuvent recevoir le traitement à pleine dose ou à la bonne fréquence, voire parfois, un arrêt total et définitif de celui-ci est nécessaire. La survie de certains patients semble même parfois abrégée par le traitement plutôt que par l'évolution naturelle de la maladie. Nous allons, dans cette présente étude, tenter de mettre en évidence des facteurs associés à une survie prolongée en quatrième ligne. Ainsi, nous espérons pouvoir mieux discriminer les

patients, pour lesquels l'espérance de vie restante après trois lignes, ne leur permet pas d'espérer un bénéfice d'une quatrième ligne de chimiothérapie.

Aucune étude prospective n'a montré que la réalisation d'une quatrième ligne de chimiothérapie amenait un bénéfice de survie. Les études citées ci-dessus ont tenté de mettre en évidence des facteurs cliniques associés à la réponse ou à la survie en quatrième ligne ; il s'agissait cependant d'objectifs secondaires de petites cohortes. Aucune étude n'a eu pour objectif principal de rechercher ces facteurs et de les intégrer dans un score.

5. Objectifs

Cette présente étude a pour objectif principal de déterminer les facteurs pronostiques associés à une survie prolongée chez les patients débutant une quatrième ligne de traitement pour un CBNPC avancé.

A partir de ces données, nous réaliserons un score dont le but sera de prédire si le patient est éligible à une quatrième ligne de chimiothérapie. Ce score aura pour enjeu de déterminer si un patient pour lequel on se pose la question d'une quatrième ligne a une survie estimée suffisante pour pouvoir tirer bénéfice de ce traitement en supportant les toxicités qu'il peut engendrer. Ce score n'aura pas pour objectif de sélectionner a priori les patients qui répondront à la chimiothérapie, mais d'aider le clinicien à décider si le traitement est envisageable ou non. L'intérêt est d'améliorer notre pratique avec l'aide d'un outil facile à utiliser.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les caractéristiques de notre population, les caractéristiques de chacune des lignes reçues: type de chimiothérapie, nombre de cures, réponse obtenue, toxicités. Nous analyserons également les délais entre chacune des lignes ainsi que le taux de réponse et de toxicités au fur et à mesure de l'avancée dans le traitement.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Patients et définitions

Dans cette étude rétrospective, nous avons recueilli les données d'une population de patients atteinte d'un cancer bronchique non à petites cellules et ayant reçu un traitement par quatrième ligne de chimiothérapie. Cet échantillon a été sélectionné dans les services de pneumologie des centres hospitaliers généraux du Nord et du Pas-de-Calais ainsi que dans le service de pneumologie et d'oncologie thoracique du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille entre le 01 janvier 2015 et le 31 Décembre 2016.

Etaient inclus les patients suivis pour un CBNPC qui ont reçu une quatrième ligne de traitement (Chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie...) et ayant débuté leur suivi entre le 01/01/2009 et le 01/07/2016.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Les patients n'ayant pas reçu une quatrième ligne de chimiothérapie.
- Les patients ayant reçu une quatrième ligne de chimiothérapie pour un autre cancer qu'un CBNPC (Cancer bronchique à petites cellules, mésothéliome pleural malin...).

Etait considéré comme une ligne de traitement :

- L'administration d'une chimiothérapie à la posologie et la fréquence d'administration recommandée.
- L'administration de thérapies dites ciblées chez les patients atteints d'un CBNPC associé ou non à une anomalie moléculaire.
- L'immunothérapie avec les molécules anti PD-1 et anti PD-L1.
- Les essais thérapeutiques auxquels ont participé les patients.
- Les patients recevant une radio-chimiothérapie concomitante dont la maladie a progressé en cours de traitement ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement.
- La chimiothérapie adjuvante si la maladie a rechuté sous forme métastatique en cours de chimiothérapie ou moins de 6 mois après la fin du traitement.

N'était pas considéré comme ligne de chimiothérapie :

- La radio-chimiothérapie concomitante lorsque la maladie a rechuté plus de 6 mois après la fin du traitement.
- La chimiothérapie adjuvante lorsque le patient a présenté une rechute plus de 6 mois après la fin du traitement.
- La chimiothérapie néo-adjuvante.

Etaient considérées comme deux lignes distinctes de chimiothérapie :

- L'utilisation de la ou des même(s) molécule(s) de chimiothérapie(s) avec un intervalle libre sans traitement de plus de 6 mois entre les deux périodes de traitement.

2. Recueil des données

Nous avons fait appel à l'ensemble des pneumologues des départements du Nord et du Pas-de-Calais afin qu'ils nous présélectionnent un listing de patients éligibles. Un recueil à l'aide du dossier médical de chaque patient a été réalisé entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2016.

Les données analysées étaient les suivantes :

Données cliniques

- Age du patient avant la première ligne et avant la quatrième ligne
- Sexe
- Statut tabagique : actif, sevré, non fumeur
- Indice de Karnofsky (Annexe 1) avant la première ligne et avant la quatrième ligne
- Poids avant la première ligne et avant la quatrième ligne, variation du poids entre la ligne 1 et la ligne 4
- Survenue du décès, délai entre le début de la quatrième ligne et le décès ou avec le dernier contact.

Données carcinologiques

- Type tumoral de CBNPC
- Statut mutationnel et type de mutation
- Stade initial (Annexe 2 et 3)
- Radiothérapie thoracique avec objectif curatif initial
- Statut métastatique avant la première ligne de chimiothérapie et avant la quatrième ligne

- Sites métastatiques avant la première ligne et avant la quatrième ligne.

Données thérapeutiques

- Type de chimiothérapie reçue à chaque ligne
- Nombre de cure reçue pour chaque cycle
- Présence d'une toxicité de grade supérieur ou égal à 3, type de toxicité
- Réponse obtenue à la première évaluation
- Délai entre chaque ligne de traitement et entre la première ligne et la quatrième ligne.

3. Réponse tumorale

La réponse tumorale était évaluée par la réalisation d'une TDM thoracique avec injection de produit de contraste et coupes fines sur les glandes surrénales, éventuellement complétée d'une tomographie par émission de positons (TEP) et une imagerie cérébrale (IRM ou TDM injectée). Chaque évaluation était réalisée selon la Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) (Annexe 4). En cas d'utilisation d'un traitement par immunothérapie, l'évaluation était faite à l'aide des critères de réponse liés au système immunitaire (irRC). Le bilan de réévaluation était effectué après 2 ou 3 cycles selon que le patient soit inclus au sein d'un essai thérapeutique ou non. En cas de poursuite d'un même schéma thérapeutique, le bilan était fait à la même fréquence.

Les patients étaient classés en quatre catégories (Annexe 4) :

- Réponse totale
- Réponse partielle
- Progression
- Stabilité

En quatrième ligne de chimiothérapie, les patients pour lesquels le traitement a dû être interrompu, avant la réévaluation pour altération de l'état général, ou par survenue du décès, étaient considérés comme en progression.

4. Protocole thérapeutique

Le choix de la ou des molécules de chimiothérapie était réalisé pour chaque ligne selon les recommandations en vigueur ou selon la possibilité d'inclusion en essai thérapeutique du patient. Pour la quatrième ligne de chimiothérapie, le choix de la molécule se faisait en fonction de l'histoire thérapeutique du patient et de son état clinique.

L'administration de la chimiothérapie se faisait dans le cadre d'une surveillance médicale et para-médicale lors d'une hospitalisation de courte durée. La durée d'un cycle de chimiothérapie était variable selon le protocole utilisé et pouvait être de 21 jours ou de 28 jours. En cas de traitement par thérapie ciblée, un cycle correspondait à un mois de traitement. Un cycle d'immunothérapie correspondait à deux injections de traitement soit un mois.

Une surveillance biologique régulière était réalisée avec une fréquence différente selon les centres, allant d'une surveillance hebdomadaire pour la plupart des centres, à une surveillance toute les trois semaines. Les toxicités biologiques étaient gradées selon la Common Terminology Criteria For Adverse Event version 4 (CTCAE.v4). Les toxicités cliniques étaient évaluées avant chaque nouvelle cure de chimiothérapie, ou de façon mensuelle en consultation pour les patients sous thérapie ciblée. Elles étaient également gradées, pour la plupart, selon la CTCAE.v4.

En cas de survenue de toxicités de grade supérieur ou égale à 3, un report de cure pouvait être réalisé jusqu'à ce que les conditions nécessaires à l'administration du traitement soient réunies.

5. Organisation des données

5.1 Chimiothérapie

Devant une hétérogénéité assez importante des pratiques au sein de la région et pour permettre une analyse statistique plus fiable et homogénéiser notre population, nous avons réuni les différents types de chimiothérapies en sous groupes. Nous en avons constitué 6 :

- Le groupe chimiothérapie à base de sels de platine se composait des patients traités par du Cisplatine ou du Carboplatine associé à une molécule de troisième génération ou traités par l'association

Mitomycine, Ifosfamide et Cisplatine (MIP). Du Bevacizumab pouvait également être associé.

- Le sous groupe monothérapie comprenait les patients recevant du Pemetrexed, du Docétaxel, de la Gemcitabine, ou de la Vinorelbine.
- Dans l'ensemble thérapie ciblée étaient regroupés les patients traités par un TKI de l'EGFr (Erlotinib, Gefetinib, afatinib, Osimertinib...), ou par un TKI dirigé contre ALK (Crizotinib, Ceretinib, Alectinib...).
- Dans le groupe bithérapie sans sels de platine, nous avons rassemblé les patients traités par l'association Paclitaxel-Bevacizumab, Ifosfamide-Gemcitabine ou Gemcitabine-Vinorelbine.
- Les patients recevant un traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique étaient classés dans le groupe homonyme.
- Le groupe immunothérapie se composait des patients traités par anti PD-1 ou anti PD-L1.

5.2 Toxicité

Nous avons également créé des sous-groupes pour organiser nos toxicités de grade supérieur ou égal à 3, en les classant de la façon suivante :

- Un groupe neutropénie
- Un groupe neutropénie fébrile
- Un groupe toxicité hématologique autre que neutropénie regroupant essentiellement les anémies et les thrombopénies
- Un groupe toxicité autre regroupant les toxicités rénales, hépatiques, digestives, cutanées et autres.

L'objectif était de rassembler les patients dans des groupes avec un effectif suffisant pour permettre une analyse statistique et notamment pour essayer de mettre en évidence un éventuel lien entre un sous groupe et la survie.

6. Analyses statistiques

Nous avons rencontré l'équipe de Biostatistique du CHRU de Lille avant de débiter l'étude afin de définir à priori les modalités nécessaires à sa réalisation et notamment la création du score. Selon les études, il n'y avait pas plus 3 à 4 données cliniques significativement associées à une survie prolongée et nous avons à priori estimé que le score ne comporterait pas plus de 5 items. De ce fait, le calcul du nombre de patients nécessaires à priori était de 150 afin d'avoir une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence ces critères.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

La sélection des facteurs associés à la survie a été réalisée par l'intermédiaire de modèles de Cox.

Dans un premier temps, une analyse de survie de notre échantillon a été réalisée et nous avons recherché l'ensemble des facteurs associés à la survie. Avec ces résultats, nous avons ensuite défini le terme de survie longue ou prolongée en déterminant un seuil à la fois pertinent sur le plan clinique, mais également sur le plan statistique.

Dans un deuxième temps, nous avons recherché les facteurs associés à cette survie prolongée, avec une analyse bivariée. Les variables associées à la survie prolongée ont ensuite été intégrées à un modèle multivarié, permettant de mettre évidence les variables associées de manière indépendante à la survie prolongée.

La sélection des variables à inclure dans le modèle multivarié devait se faire initialement selon la pertinence clinique des variables reliées à la survie. Cependant pour une meilleure sélection de celles-ci et ne pas retirer des variables potentiellement reliées à la survie, nous avons opté pour l'utilisation d'une procédure de sélection automatique pas à pas ascendante (FORWARD) qui permet d'inclure dans le modèle les variables une à une et de sélectionner uniquement celles qui restent significativement associées à la survie prolongée (au niveau de significativité de 5%). Cette méthode permet d'éliminer les variables redondantes qui n'apportent pas d'information supplémentaire.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

RÉSULTATS

1. Description de la population

Sur l'ensemble des départements du Nord et du Pas de Calais, plus de 250 dossiers médicaux ont été analysés. 151 patients ont été inclus dans l'analyse statistique. Une présélection des patients était réalisée par le pneumologue référent, et certains patients présentaient des critères de non inclusion ou d'exclusions. Les raisons de la non inclusion de ceux-ci étaient :

- Critères de la quatrième ligne selon les définitions fixées à priori non réunis :
 - radio-chimiothérapie concomitante plusieurs années auparavant.
 - chimiothérapie adjuvante plus de six mois avant la rechute.
 - Patient en troisième ligne de chimiothérapie
 - Patient suivi pour un autre cancer qu'un CBNPC (mésothéliome pleural malin)
- Manque de données.

1.1 Composition de l'échantillon

Notre population était constituée de 70% d'hommes. L'âge moyen avant la première ligne était de 57,9 ans et de 59,6 ans avant la quatrième ligne. 130 patients (soit 88%) avaient un antécédent de tabagisme et pour 71 (soit 48%) d'entre eux celui-ci était encore actif au début de leur prise en charge. L'indice de Karnofsky moyen avant la première ligne était de 90% et de 80% avant la quatrième ligne. Le poids moyen était de 72 Kg à l'initiation du traitement contre 70 Kg avant la quatrième ligne. A l'issue du recueil, 105 patients étaient décédés soit 71% de l'effectif (Tableau 1).

Tableau 1 : Données épidémiologiques de notre échantillon.

n=151	
Sexe	
Homme	105 (70%)
Femme	46 (30%)
Age	
Avant Ligne1	57,9 +/- 8,56 ans
Avant Ligne 4	59,6 +/- 8,67 ans
Tabac	
Non fumeur	18 (12%)
Actif	71 (48%)
Sevré	59 (40%)
NA	3
Indice de Karnofsky	
Avant Ligne1	90% +/- 10
Avant Ligne 4	80% +/- 10
Poids	
Avant Ligne1	72 Kg +/- 17
Avant Ligne 4	70 Kg +/- 17
Décès	105 (71,5%)

1.2 Histologie

Le type histologique le plus représenté était l'adénocarcinome, avec, à lui seul, 72% des anatomopathologies de notre population. Il est suivi par le carcinome épidermoïde chez 18% des patients puis le carcinome bronchique à grandes cellules (4%), le carcinome indifférencié (4%), le carcinome bronchioalvéolaire (1%) et le carcinome sarcomatoïde (1%) (Figure 1).

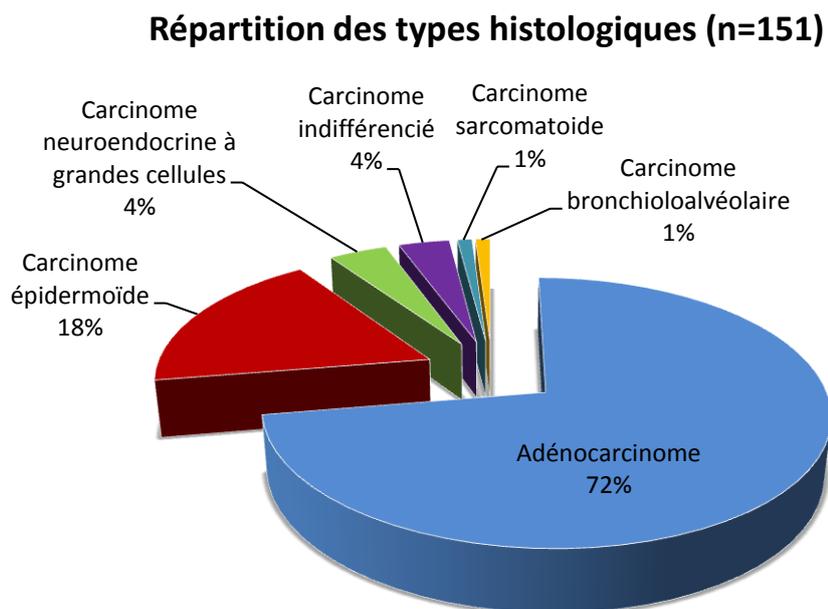


Figure 1 : Répartition des types histologiques des 151 patients inclus dans l'analyse.

Le statut mutationnel a été obtenu chez 140 patients parmi les 151 inclus. Une anomalie moléculaire était mise en évidence chez 45 patients soit 32% de l'effectif. La mutation KRAS était la plus représentée avec 24 patients (17%), suivie par les mutations activatrices du gène du récepteur de l'EGF avec 13 patients (9,3%), un réarrangement ALK chez 7 patients (5%) et 1 patient présentait une mutation du gène HER 2 (0,7%) (Figure 2).

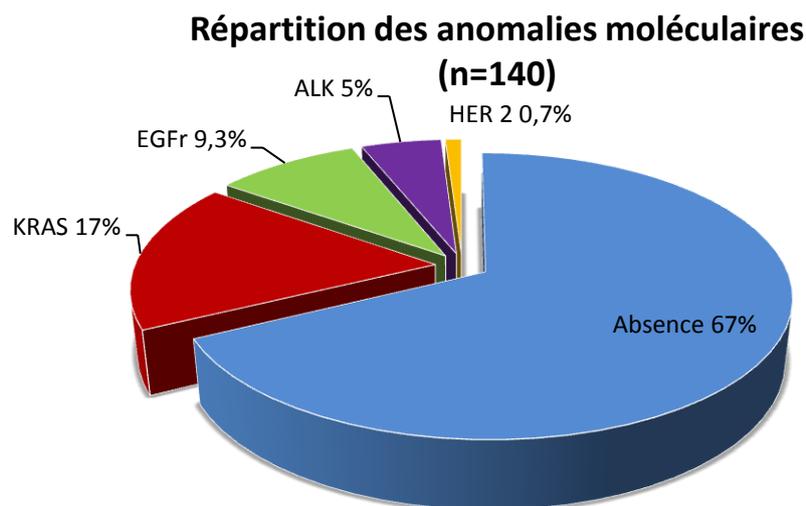


Figure 2 : Répartition des anomalies moléculaires dan notre effectif.

1.3 Stades

Le diagnostic de CBNPC était réalisé dans la majorité des cas à un stade métastatique ou localement avancé. En effet, pour 70% des patients, il s'agissait déjà d'un stade IV (Annexe 3). Les stades IIIB représentaient 14% de l'échantillon et les stades IIIA 10%. Il existait 6% de stades localisés : IIB (3%) et IIA, IB et IA (1%) (Figure 3).

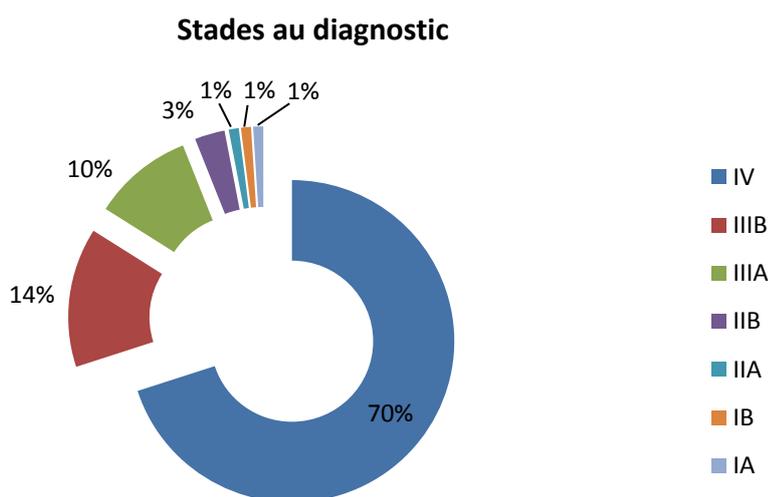


Figure 3: Répartition des stades de CBNPC au diagnostic de notre échantillon.

1.4 Statut métastatique

Au diagnostic, 106 patients, soit 71% de notre population, avaient un CBNPC déjà à un stade métastatique. Les localisations secondaires osseuses étaient les plus fréquentes, elles étaient notamment présentes chez 37 patients soit 24% de l'effectif. Les métastases pulmonaires contralatérales représentaient 23% des patients, suivies par les localisations cérébrales dans 21% des cas, les glandes surrénales pour 11%, les ganglions extra-thoraciques 9% et les métastases hépatiques 7%. La proportion de stades métastatiques était plus élevée avant la quatrième ligne de chimiothérapie avec 125 patients présentant une ou plusieurs localisations secondaires soit 82% des patients. Les localisations secondaires les plus fréquentes avant la quatrième ligne étaient, le cerveau, l'os et le poumon contralatéral ; ces dernières étaient présentes respectivement chez 34%, 33% et 24% des patients. Les métastases hépatiques, surrénales et ganglionnaires extra-thoraciques étaient quant à elles moins fréquentes, avec des proportions respectives de 14%, 12% et 8% (Tableau 2).

Tableau 2 : Statut et sites métastatiques avant la première et avant la quatrième ligne de chimiothérapie.

	n (%)
Statut métastatique initial :	
Absence	44 (29%)
M1a	33 (22%)
M1b	73 (49%)
Sites métastatiques initiaux :	
Os	37 (24%)
Poumon controlatéral	35 (23%)
Cerveau	32 (21%)
surrénale	17 (11%)
Ganglionnaire extra-thoracique	14 (9%)
Foie	11 (7%)
Statut métastatique avant L4 :	
Absence	23 (15%)
M1a	24 (16%)
M1b	101 (67%)
NA	3 (2%)
Sites métastatiques avant L4 :	
Os	49 (33%)
Cerveau	51 (34%)
Poumon controlatéral	36 (24%)
Foie	21 (14%)
surrénale	18 (12%)
Ganglionnaire extra-thoracique	12 (8%)

1.5 Chimiothérapie

En première ligne de chimiothérapie, 131 patients (89%) ont reçu un doublet à base de sels de platine, 7 patients (5%) ont bénéficié d'une thérapie ciblée et 7 autres ont été traités dans le cadre d'un essai thérapeutique. Deux patients ont reçu un traitement différent : un patient a reçu une monothérapie et un autre a reçu une bithérapie sans sel de platine (Tableau 3).

En seconde ligne, le traitement le plus administré était une monothérapie et concernait 86 patients (58%). Il y avait également une proportion importante de patients traités par thérapie ciblée avec 42 patients soit 29% de l'effectif. Les autres classes thérapeutiques étaient moins représentées avec 13% de bithérapies sans

sels de platine, 7% de bithérapie avec sels de platine, 7% de patients inclus en essai thérapeutique et 3% traités par immunothérapie (Tableau 3).

En troisième ligne, le traitement privilégié était également une monothérapie pour 64 patients (43%). Le nombre de patients traités par une thérapie ciblée était plus important qu'en seconde ligne avec 42 patients (29%). Il existait également une part importante de patient sous bithérapie sans sels de platine avec 19 patients soit 13% de l'effectif. Les autres traitements se composaient d'un doublet à base de sels de platine pour 10 patients (7%), d'une immunothérapie pour neuf patients (6%) et d'une inclusion en essai thérapeutique pour trois patients (2%) (Tableau 3).

En ce qui concerne la quatrième ligne de chimiothérapie, les pratiques semblent plus hétérogènes avec trois types de traitements principaux : une monothérapie pour 54 patients (37%), une thérapie ciblée pour 36 patients (24,5%) et une bithérapie sans sels de platine pour 30 patients (20%). Il existe également une part plus importante pour l'immunothérapie avec 21 patients (15%). cinq patients ont été inclus en essai thérapeutique en quatrième ligne et un patient a reçu une bithérapie à base de sels de platine (Tableau 3).

La figure 4 représente les proportions de chaque traitement en fonction des différentes lignes, on visualise ainsi plus facilement la très grande proportion de patients traités par bithérapie à base de sels de platine en première ligne. En deuxième et troisième ligne, une majorité de patients étaient traités par monothérapie ou par thérapie ciblée. Il existait une proportion plus importante de patients sous thérapies ciblées en troisième ligne et, à contrario, moins de monothérapie. En quatrième ligne, la répartition est plus homogène entre une monothérapie, une thérapie ciblée et une bithérapie sans sels de platine.

Tableau 3 : Répartition des différents types de chimiothérapie en fonction des lignes de traitement.

Chimiothérapie	n (%)
Ligne 1	
Doublet à base de sels de platine	131 (89%)
Monothérapie	1 (0,5%)
Thérapie ciblée	7 (5%)
Bithérapie sans sel de platine	1 (0,5%)
Essai thérapeutique	7 (5%)
Ligne 2	
Doublet à base de sels de platine	15 (10%)
Monothérapie	86 (58%)
Thérapie ciblée	23 (15%)
Bithérapie sans sel de platine	10 (7%)
Essai thérapeutique	9 (7%)
Immunothérapie	4 (3%)
Ligne 3	
Doublet à base de sels de platine	10 (7%)
Monothérapie	64 (43%)
Thérapie ciblée	42 (29%)
Bithérapie sans sel de platine	19 (13%)
Essai thérapeutique	3 (2%)
Immunothérapie	9 (6%)
Ligne 4	
Doublet à base de sels de platine	1 (0,5%)
Monothérapie	54 (37%)
Thérapie ciblée	36 (24,5%)
Bithérapie sans sel de platine	30 (20%)
Essai thérapeutique	5 (3%)
Immunothérapie	21 (15%)

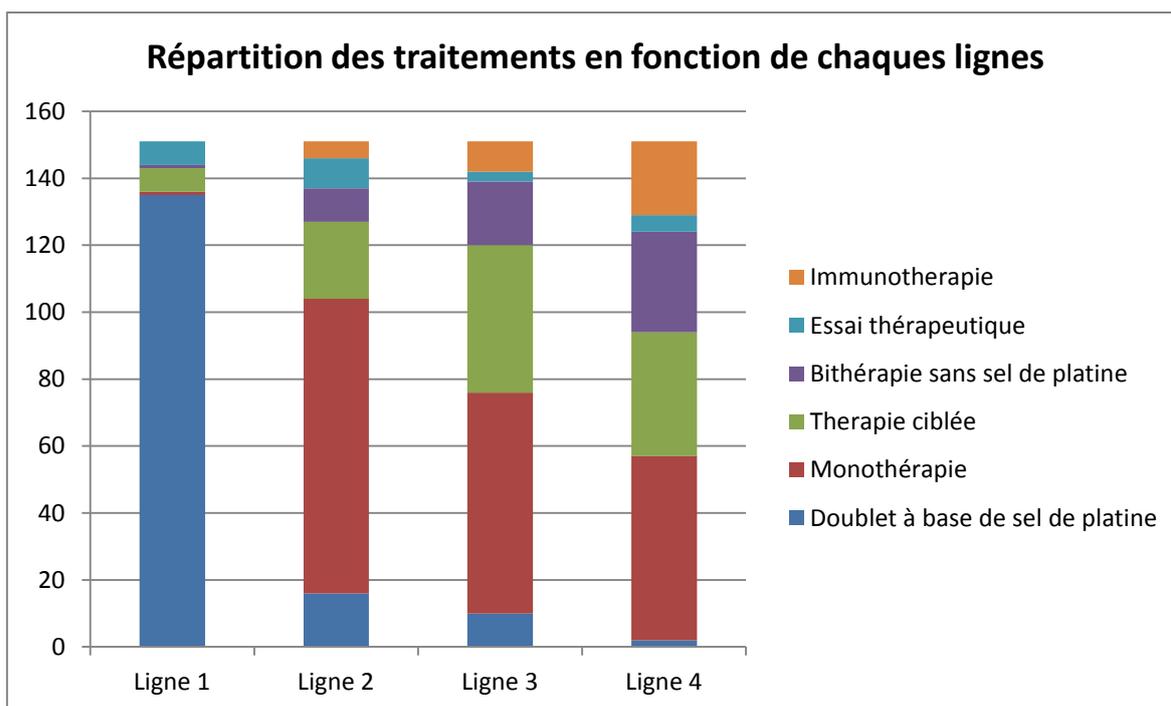


Figure 4 : Répartition des traitements en fonction des lignes de chimiothérapie

2. Objectifs secondaires

2.1 Description des lignes de chimiothérapie

Nous allons maintenant aborder les différentes lignes administrées avant la quatrième ligne ainsi que l'efficacité de celles-ci, leurs toxicités, les délais entre chaque ligne et le nombre de cures.

2.1.1 Réponse

La figure 5 représente les différentes réponses obtenues pour chacune des lignes de traitement. On peut remarquer qu'en première ligne, le taux de contrôle de la maladie atteint 68%, avec 2% de réponses complètes, 44% de réponses partielles et 22% de stabilité à l'issue des trois premières cures. Au fur et à mesure de l'avancée dans les lignes, le taux de maladies contrôlées diminue. Ce taux atteint 44% en deuxième ligne, 33% en troisième ligne, et semble se stabiliser en quatrième ligne avec 35% de maladies contrôlées. Cette décroissance est surtout au dépend des réponses partielles : la proportion de malades stabilisés restant constante pour chaque cycle de chimiothérapie avec respectivement 22%, 28%, 23% et 22% de la première à la quatrième ligne

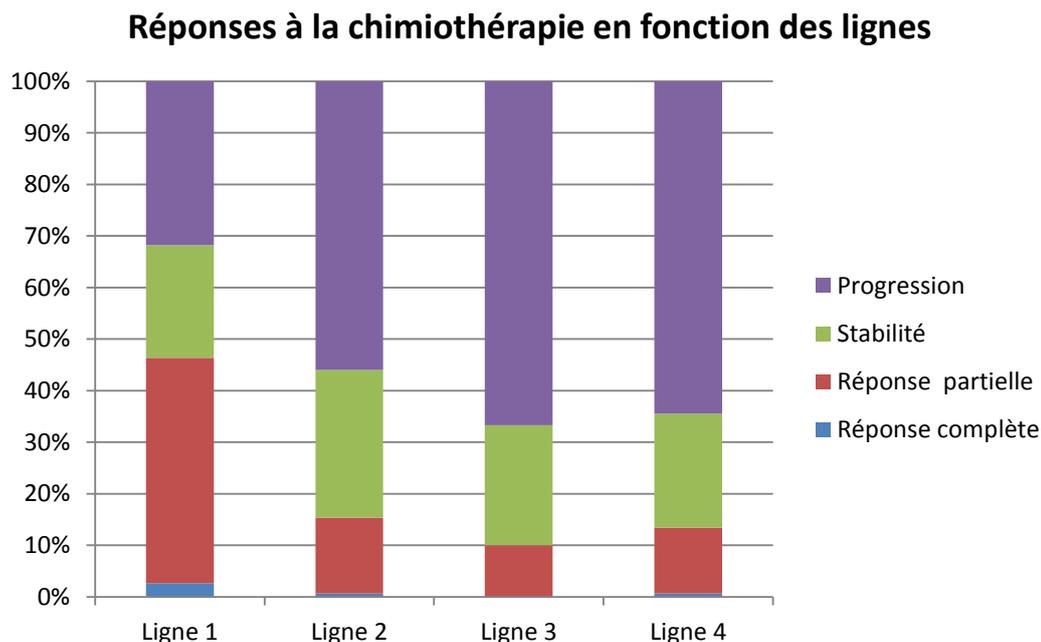


Figure 5 : Répartition des différentes réponses à la chimiothérapie de la première à la quatrième ligne.

Le taux de réponse pour chaque ligne de chimiothérapie est également représenté dans le tableau 4. Parmi ces patients, on peut observer que 24 d'entre eux, soit 16%, présentent une progression de leur maladie à chaque ligne de chimiothérapie. Aucun contrôle n'a pu être obtenu avec les traitements habituellement recommandés. De même, la maladie était contrôlée par les trois premières lignes de traitement pour 17 patients, soit 11,5% de l'effectif.

Tableau 4 : Profil de réponse à la chimiothérapie en fonction des lignes de traitements

Type de Réponse	n (%)
Ligne 1	
Réponse complète	4 (2,5%)
Réponse partielle	66 (44%)
Stabilité	33 (21,5%)
Progression	48 (32%)
Ligne 2	
Réponse complète	1 (0,5%)
Réponse partielle	22 (14%)
Stabilité	43 (29%)
Progression	84 (56%)
NA	1 (0,5%)
Ligne 3	
Réponse complète	0
Réponse partielle	15 (10%)
Stabilité	35 (23%)
Progression	100 (66,5%)
NA	1 (0,5%)
Ligne 4	
Réponse complète	1 (0,5%)
Réponse partielle	19 (12%)
Stabilité	33 (22%)
Progression	96 (64,5%)
NA	2 (1%)
Progression aux trois premières lignes (panprogression)	24 (16%)
Maladie contrôlée avec les trois premières lignes (panrépondeurs)	17 (11,5%)

2.1.2 Nombre de cures et délai entre chaque ligne

La figure 6 représente le nombre moyen de cures reçues pour chaque ligne de chimiothérapie ainsi que leurs déviations standards. On peut ainsi remarquer que c'est en première ligne qu'il y a le nombre de cure le plus important, avec en moyenne 7,2 cures par patients. Pour les lignes ultérieures, le nombre moyen de cures semble se stabiliser avec respectivement 5,1, 4,7 et 4,8 cures de la seconde à la quatrième ligne.

Il est intéressant de noter qu'en quatrième ligne, le nombre moyen de cure n'est pas inférieur aux deux lignes précédentes, alors que nous avons un taux de maladies contrôlées plus faible en troisième et quatrième ligne par rapport à la deuxième ligne. Nous aurions pu nous attendre à avoir un nombre moyen de cures en seconde ligne plus élevé que pour les deux dernières lignes.

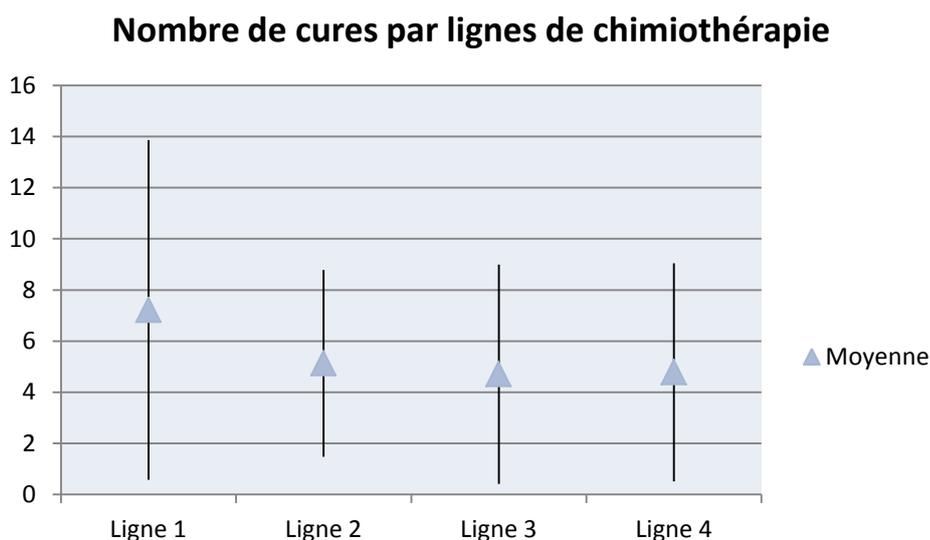


Figure 6 : Nombre moyen de cures selon les lignes de chimiothérapie avec leurs déviations standards.

La figure 7 représente les délais moyens entre chacune des lignes de chimiothérapie. Comme évoqué précédemment, on observe un délai plus long entre la première et la deuxième ligne avec une moyenne de 261 jours, ce qui coïncide avec les données précédentes. Il est vrai que le taux de maladies contrôlées par la chimiothérapie en première ligne est le plus élevé et c'est également à cette ligne qu'il y a le plus grand nombre de cures administrées par patient. Ensuite, le délai

entre la seconde et la troisième ligne et entre celle-ci et la quatrième ligne sont du même ordre avec un délai moyen respectivement de 165 et de 180 jours.

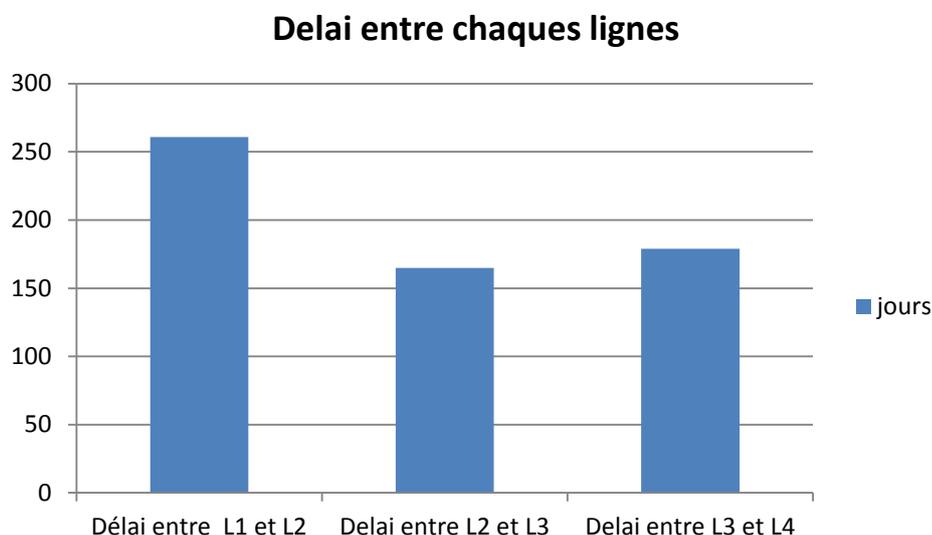


Figure 7 : Délai moyen entre chaque ligne de chimiothérapie

2.2 Toxicités

En ce qui concerne la survenue de toxicités de grade 3 ou 4, lors de chaque ligne de chimiothérapie, on observe une nette prédominance des toxicités d'ordre hématologique avec en tête de liste, les neutropénies, comme représenté dans la figure 8 et dans le tableau 5. Globalement, le taux de toxicité décroît avec l'avancée dans les lignes et il y a une tendance à la stabilisation de ce taux en quatrième ligne par rapport à la troisième. Cette décroissance globale des toxicités se fait essentiellement sur la diminution des neutropénies. En effet, le taux d'effets indésirables hématologiques autre que la neutropénie reste globalement stable d'une ligne à l'autre avec respectivement : 8%, 5%, 5,5% et 6% (Tableau 5). Par contre le taux de toxicités autres (non hématologiques) semble quant à lui augmenter en troisième et quatrième ligne, celles-ci regroupant essentiellement des atteintes rénales, hépatiques, digestives et cutanées. Ces toxicités représentaient respectivement 10% en première ligne, 6% en seconde et environ 10% pour les deux dernières lignes.

La présence de neutropénies fébriles reste assez exceptionnelle dans cet échantillon, avec seulement trois cas en deuxième et en quatrième ligne (tableau 5). L'absence de cette toxicité en première ligne est assez surprenante au vu de

l'utilisation d'une bithérapie à base de sels de platine et du taux de neutropénie que l'on observe dans cette ligne.

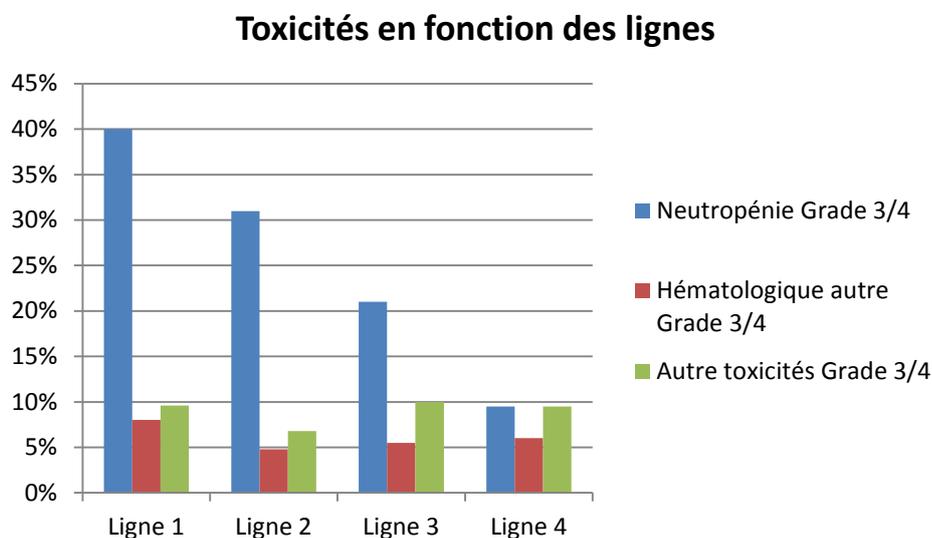


Figure 8 : Taux de toxicités en fonction des lignes de chimiothérapie

Tableau 5 : Description des toxicités pour chaque ligne de chimiothérapie

Toxicités Grade 3-4	n (%)
Ligne 1	
Neutropénie	59 (40%)
Hématologique autre	12 (8%)
Autre	14 (10%)
Ligne 2	
Neutropénie	46 (31%)
Neutropénie fébrile	3 (2%)
Hématologique autre	7 (5%)
Autre	10 (7%)
Ligne 3	
Neutropénie	31 (21%)
Hématologique autre	8 (5,5%)
Autre	15 (10%)
Ligne 4	
Neutropénie	14 (9,5%)
Neutropénie fébrile	3 (2%)
Hématologique autre	9 (6%)
Autre	14 (9,5%)

2.3 Quatrième ligne de chimiothérapie

Le tableau 6 reprend l'ensemble des caractéristiques recueillies en quatrième ligne.

A ce stade, les patients recevaient essentiellement quatre types de traitements, à savoir une monothérapie dans 37% des cas, suivie d'une thérapie ciblée dans 25% des cas, d'une bithérapie sans sels de platine dans 20% et d'une immunothérapie dans 15% des cas.

L'efficacité de la quatrième ligne de chimiothérapie était globalement similaire à celle de la troisième ligne (Figure 5, Tableau 4). On observe un contrôle de la maladie à trois cycles dans 35,5% des cas, avec une réponse complète pour 1 patient (0,5%), une réponse partielle chez 19 patients (13%) et une stabilisation de la maladie dans 22% des cas (Tableau 4).

Au sujet des toxicités de grade 3 ou 4, nous pouvons remarquer dans la figure 8 et le tableau 5, une moindre importance des toxicités en quatrième ligne qu'en troisième ligne avec surtout moins de neutropénies ; les autres toxicités hématologiques et non hématologiques étant stables par rapport à la troisième ligne. Trois neutropénies fébriles ont été recensées. Il n'y a eu aucune toxicité de grade 5 dans ce groupe (tableau 6).

Tableau 6 : Descriptif de la chimiothérapie reçue, de la réponse obtenue, et des toxicités de la quatrième ligne de chimiothérapie

La quatrième ligne de chimiothérapie		n (%)
Type de chimiothérapie		
	Doublet à base de sels de platine	1 (0,5%)
	Monothérapie	54 (37%)
	Thérapie ciblée	36 (24,5%)
	Bithérapie sans sel de platine	30 (20%)
	Essai thérapeutique	5 (3%)
	Immunothérapie	21 (15%)
Réponse obtenue		
	Réponse complète	1 (0,5%)
	Réponse partielle	19 (12%)
	Stabilité	33 (22%)
	Progression	96 (64,5%)
	NA	2 (1%)
Toxicités de grade 3 et 4		
	Neutropénie	14 (9,5%)
	Neutropénie fébrile	3 (2%)
	Hématologique autre	9 (6%)
	Autre	14 (9,5%)

2.3.1 Type de chimiothérapie pour la quatrième ligne

Nous allons maintenant aborder la question suivante : quel type de chimiothérapie semble la plus efficace en quatrième ligne ? La figure 9 ci-dessous représente les différentes réponses obtenues selon le type de chimiothérapie administrée.

On peut ainsi observer que les patients ayant reçu une monothérapie, une bithérapie sans sels de platines et une immunothérapie avaient les meilleurs taux de contrôle. On observe que les patients sous monothérapie avaient également le taux de progression le plus élevé. Cependant, il s'agissait du groupe le plus représenté en quatrième ligne, mais la différence entre le nombre de progressions et le nombre de patients contrôlés apparaît proportionnel aux groupes « immunothérapie » et « bithérapie sans sels de platine ». Les patients recevant une thérapie ciblée étaient ceux qui présentaient la plus grande proportion de progression par rapport aux contrôles qu'elle apportait. Les patients ayant reçu une immunothérapie semblent être ceux dont la maladie est le plus souvent contrôlée. Les traitements montrant les

meilleurs taux de contrôles dans notre échantillon étaient : les monothérapies, les bithérapies sans sels de platine et l'immunothérapie. A contrario, administrer une thérapie ciblée ne semble pas amener de contrôle de la maladie dans la majorité des cas.

Réponse en quatrième ligne selon le type de chimiothérapie

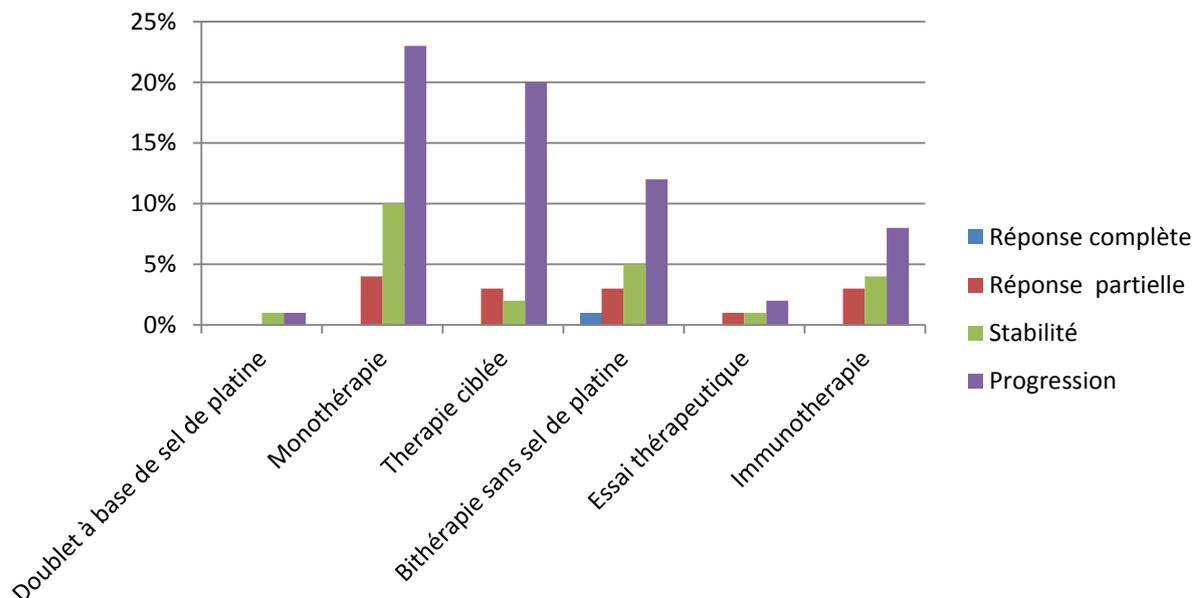


Figure 9 : Types de réponses obtenues en quatrième ligne selon les types de chimiothérapies administrées.

3. Objectif principal

3.1 Facteurs associés à la survie globale

Dans un premier temps, nous avons recherché dans notre population les facteurs associés à une meilleure survie en quatrième ligne. Plusieurs facteurs ont été étudiés et l'ensemble de ceux-ci est représenté dans le tableau 7. La médiane de survie globale de notre échantillon était de 7,39 mois (Figure 11). A l'issue de l'analyse, 105 patients étaient décédés soit 71,5% de l'échantillon (Tableau 1).

On observe qu'un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 90% avant la première et avant la quatrième ligne de traitement était significativement associé à une meilleure survie en quatrième ligne avec un Hazard Ratio (HR) respectivement de 0,64 (IC 95% [0,423-0,967]) et de 0,4 (IC 95% [0,267-0,619]). Le sexe masculin était associé à une survie plus courte avec un HR de 1,62 (IC 95% [1,032-2,534]), de même que le tabagisme actif au moment du diagnostic, HR de 1,87 (IC 95% [1,258-2,786]). L'âge, avant la première ou la quatrième ligne, le statut non fumeur ou

tabagique sévère, n'étaient pas corrélés à la survie, tout comme le type histologique ou le statut mutationnel. En effet, avoir une mutation, une altération moléculaire permettant l'accès à un TKI ou une mutation KRAS n'était pas associé à la survie.

Le statut métastatique initial ou avant la quatrième ligne de chimiothérapie n'était pas lié de manière significative à la survie, de même que la présence de localisations secondaires uniquement intra-thoraciques. Cependant, la mise en évidence de métastases extra-thoraciques (statut M1b) avant la quatrième ligne était liée à une survie plus courte, HR 1,64 (IC 95% [1,059-2,539]). Nous ne remarquons pas de lien entre la survie et la plupart des sites métastatiques que ce soit en phase initiale ou avant la quatrième ligne. Deux sites métastatiques ressortent néanmoins : la présence de métastases osseuses avant la première ligne de chimiothérapie, avec un effet négatif sur la survie en quatrième ligne (HR de 1,8 (IC 95% [0,978-3,441])) ; ainsi que la présence de métastases surrenaliennes avant la quatrième ligne de chimiothérapie (HR de 1,81 (IC 95% [1,036-3,165])).

En ce qui concerne la réponse à la chimiothérapie au cours des lignes précédentes, on ne retrouve aucun lien entre la survie à partir de la quatrième ligne et la réponse à la première, deuxième et troisième ligne de chimiothérapie. Les patients qui présentaient une progression lors des trois premières lignes de traitements, n'avaient pas de survie significativement différente par rapport aux autres, de même pour ceux ayant eu une maladie contrôlée par leurs trois premières lignes. Pourtant, le délai entre le début de la première et de la quatrième ligne ainsi que le nombre de cures entre la première et la quatrième ligne étaient associés significativement à une survie plus longue avec respectivement un HR de 0,99 et 0,97 par jour ou cure supplémentaire (IC 95% [0,999-1]) et (IC 95% [0,941-0,999]).

Aucun type de chimiothérapie que ce soit en première, seconde ou troisième ligne de traitement n'a pu être associé à une meilleure survie en quatrième ligne. Le faible effectif de certains sous-groupes ne permettait pas la réalisation d'analyses fiables.

La survenue d'une toxicité de grade 3 ou 4 en première ligne de traitement était associée de manière significative à une survie plus courte en quatrième ligne. Par contre, aucune corrélation n'a été mise en évidence avec la survie lors de la survenue d'une toxicité en seconde, troisième ligne ou à l'une des trois premières lignes (Tableau7).

Il existait pour cinq données, pour lesquelles aucun lien n'a été obtenu, une tendance qui semble tout de même se dégager. Il s'agissait du type histologique d'adénocarcinome, du statut tabagique sévère, de l'existence d'un stade localisé initialement, de la présence de métastases avant la quatrième ligne et l'absence de contrôle de la maladie par les trois premières lignes (panprogression) (Tableau 7, surligné en orange).

Quatre variables étaient associées à la survie de manière différente au cours du temps, il n'a donc pas été possible de déduire une éventuelle association ou non pour celles-ci. Ces variables correspondaient à la perte pondérale entre la première et la quatrième ligne, l'existence de métastases intra-thoraciques initiales et le contrôle de la maladie en seconde et troisième ligne de traitement (Tableau 7, surligné en bleu). Par exemple, pour la perte pondérale entre la première et la quatrième ligne, il existait un lien avec la survie globale qu'au cours des premiers mois (Figure 10).

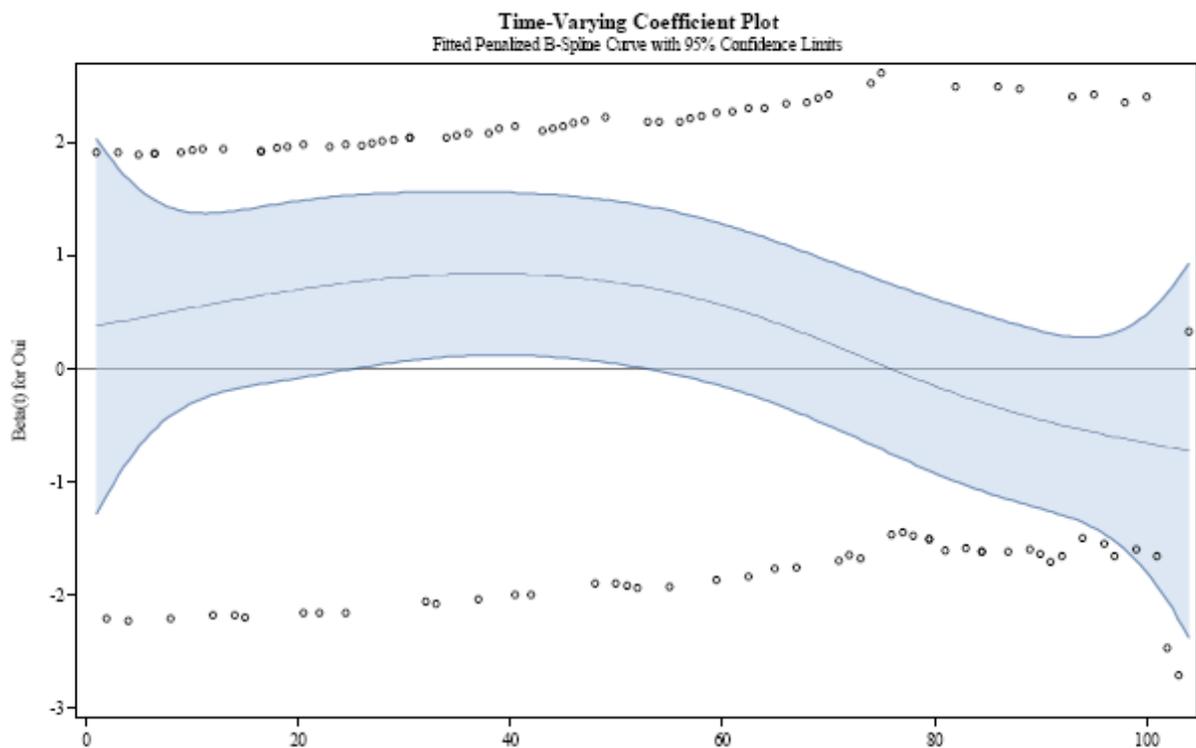


Figure 10 : représentation de l'association entre l'absence de perte pondérale et la survie globale en fonction du temps.

Tableau 7 : Relation entre les caractéristiques cliniques et oncologiques des patients et la survie.

Variables	HR	IC 95%	p
Age avant Ligne 1	1,006	0,99-1,03	0,57
Age avant Ligne 4	1,004	0,98-1,03	0,71
Sexe Masculin	1,617	1,03-2,53	0,036
Tabac	1,669	0,89-3,14	0,11
Tabagisme Actif	1,872	1,26-2,79	0,002
Tabagisme sevré	0,68	0,45-1,03	0,066
Histologie autre qu'adénocarcinome	1,465	0,97-2,21	0,07
Présence d'une mutation	0,891	0,57-1,39	0,61
Anomalie moléculaire ouvrant à une thérapie ciblée	0,807	0,45-1,44	0,46
Présence d'une mutation KRAS	0,99	0,56-1,77	0,98
Karnofsky initial \geq 90%	0,65	0,42-0,97	0,03
Karnofsky avant Ligne 4 \geq 90%	0,41	0,27-0,62	<0,0001
Perte pondérale entre Ligne 1 et 4	1,39	0,94-2,06	0,099
Stade initial localisé	0,64	0,41-1,03	0,07
Présence de métastases initiales	1,38	0,88-2,18	0,16
Présence de métastases intra-thoraciques initiales (Statut M1a)	0,84	0,51-1,37	0,48
Présence de métastases extra-thoraciques initiales (Statut M1b)	0,76	0,46-1,28	0,30
Métastases pulmonaires controlatérales initiales	1,16	0,73-1,85	0,54
Métastases Osseuses initiales	1,58	1,02-1,44	0,042
Métastases Cérébrales initiales	1,23	0,79-1,91	0,36
Métastases surrénaliennes initiales	1,33	0,740-2,39	0,34
Métastases ganglionnaires extra-thoraciques initiales	1,02	0,53-1,97	0,95
Métastases hépatiques initiales	1,55	0,78-3,09	0,21
Présence de métastases avant Ligne 4	1,83	0,98-3,44	0,059
Présence de métastases intra-thoraciques avant Ligne 4 (Statut M1a)	0,76	0,46-1,28	0,30
Présence de métastases extra-thoraciques avant Ligne 4 (Statut M1b)	1,64	1,06-2,54	0,027
Métastases pulmonaires controlatérales avant Ligne 4	1,27	0,80-2,00	0,32
Métastases Cérébrales avant Ligne 4	1,24	0,83-1,85	0,29
Métastases Osseuses avant Ligne 4	1,37	0,92-2,06	0,12
Métastases surrénaliennes avant Ligne 4	1,81	1,04-3,17	0,04
Métastases ganglionnaires extra-thoraciques avant Ligne 4	1,45	0,75-2,80	0,27
Métastases hépatiques avant Ligne 4	1,58	0,89-2,78	0,12
Radiothérapie thoracique initiale	0,60	0,30-1,18	0,14

Maladie contrôlée par Ligne 1	0,79	0,52-1,18	0,25
Maladie contrôlée par Ligne 2	0,750	0,50-1,12	0,16
Maladie contrôlée par Ligne 3	0,94	0,62-1,41	0,75
Nombre de cure entre L1 et fin de L3	0,97	0,94-0,99	0,046
Délai entre Ligne 1 et 4	0,99	0,99-1	0,038
Progression L1, L2 et L3	1,55	0,92-2,63	0,09
Maladie contrôlée par ligne 1, 2 et 3	0,7	0,35-1,39	0,31
Absence de Toxicité Ligne 1	0,52	0,34-0,78	0,002
Absence de Toxicité Ligne 2	0,99	0,67-1,48	0,99
Absence de Toxicité Ligne 3	1,18	0,77-1,80	0,44
Absence de toxicité entre Ligne 1 et 3	0,64	0,39-1,07	0,09

- Les valeurs significativement associées à la survie sont en caractères gras et surlignées en gris
- Les valeurs dont il semble se dégager une tendance sont surlignées en orange
- Les valeurs surlignées en bleu ont une association à la survie variable dans le temps

3.2 Survie globale

La survie globale de notre échantillon est représentée dans la figure 11 ci-dessous. La médiane de survie globale était de 7,39 mois. Nous avons, devant cette observation, défini à 6 mois le seuil de survie prolongée. En effet, plus de 35 % des patients étaient décédés au cours des six premiers mois et il apparaît pertinent cliniquement de pouvoir cibler au mieux ces patients. De plus, la courbe semble commencer à s'amortir à ce délai. Nous avons dans un second temps, étudié les variables associées à la survie à 6 mois.

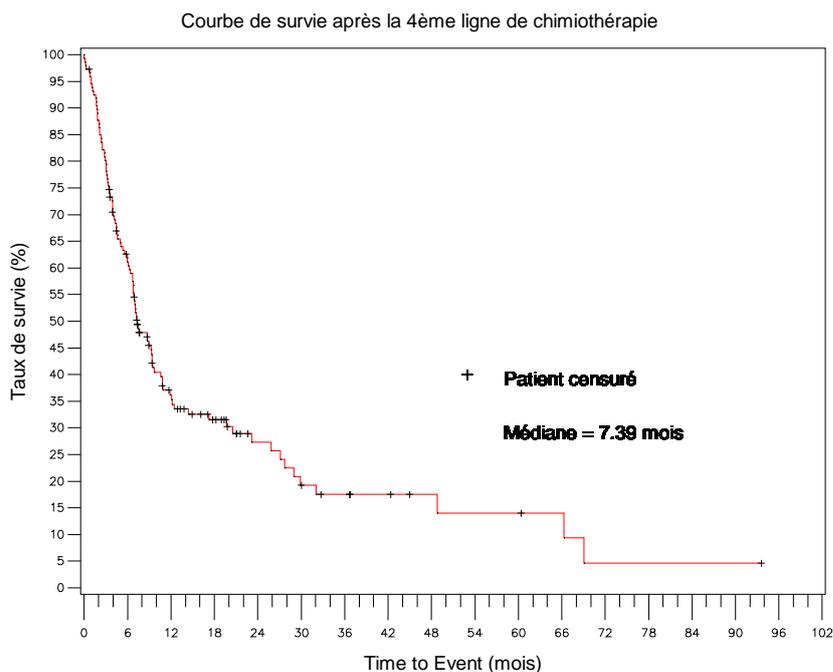


Figure 11 : Courbe de survie globale à partir de la quatrième ligne de chimiothérapie.

3.3 Facteurs associés à la survie à 6 mois

Comme expliqué ci-dessus, nous avons fixé à 6 mois la limite de temps pour définir une survie prolongée. Ce délai nous apparaît cliniquement et statistiquement pertinent au regard de la courbe de survie de notre échantillon. L'objectif de cette analyse est d'identifier les facteurs permettant de prédire une survie courte à partir de la quatrième ligne. Nous avons sélectionné les variables qui paraissaient les plus intéressantes, au vu des premiers résultats obtenus en lien avec la survie globale. Plusieurs résultats apparaissent différents de ce que l'on a pu voir lors de la première analyse. L'ensemble de ceux-ci sont résumés dans le tableau 8.

Il n'existait pas de corrélation entre l'âge avant la quatrième ligne de chimiothérapie, le sexe et la survie à 6 mois. Au sujet du tabagisme, être fumeur actif au moment du diagnostic était associé à un risque plus important de mortalité à 6 mois : HR 1,99 (IC 95% [1,16-3,41]) et à contrario, avoir obtenu un sevrage tabagique au moment du diagnostic était corrélé à une meilleure survie à 6 mois avec un HR de 0,55, (IC 95% [0,30-0,98]). On ne remarque aucun lien entre la survie et l'absence de tabagisme. Devant ce résultat surprenant, et notamment le fait qu'un tabagisme sevré soit de meilleur pronostic qu'être non fumeur, nous avons réalisé des courbes de survie de ces différentes populations. On observe des courbes de

survie assez proches pour le groupe non fumeur et le groupe tabagisme sévéré, avec néanmoins une séparation assez précoce de la survie pour le groupe fumeur actif. Devant le faible effectif de sujets non fumeurs, il est possible que cette absence de lien avec la survie à 6 mois soit liée à un manque de puissance pour ce sous-groupe (Figure 12).

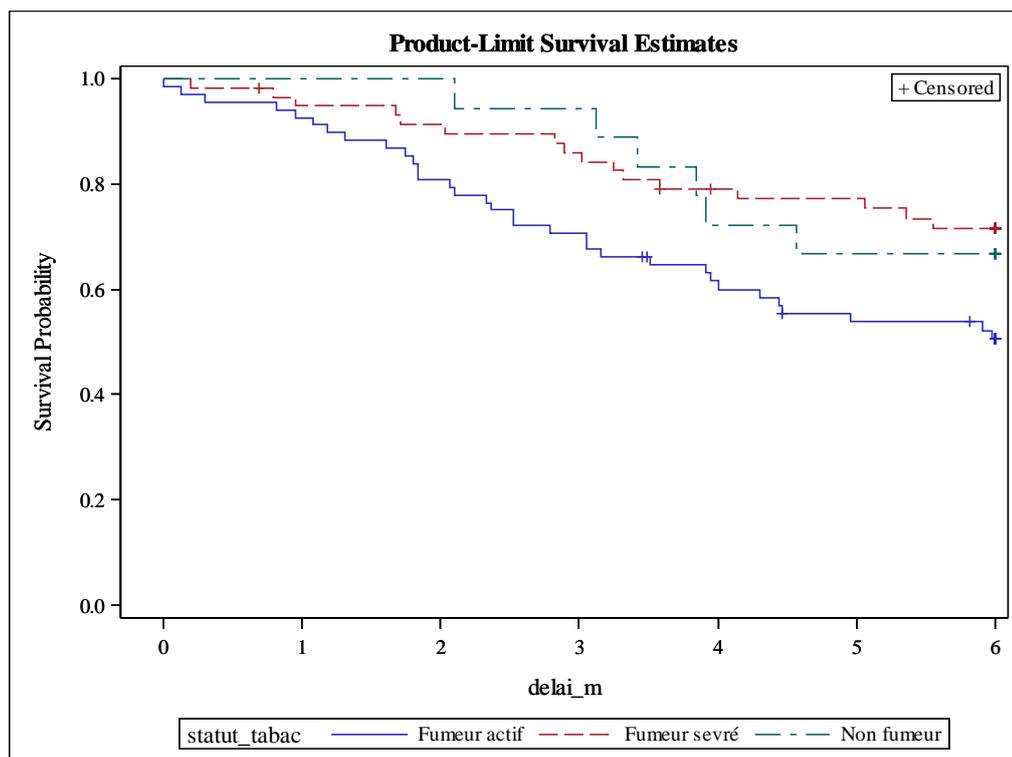


Figure 12 : Courbes de survie à partir de la quatrième ligne des patients fumeurs actifs, sévérés et non fumeurs.

Avoir un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 90% en première ligne n'était pas associé à la survie à 6 mois du début de la quatrième ligne. En revanche, avoir un indice de Karnofsky avant la quatrième ligne, supérieur ou égal à 90%, était corrélé de manière significative à la survie à 6 mois avec un HR de 0,35 (IC 95% [0,19-0,65]). La figure 13 représente les courbes de survie à 6 mois à partir de la quatrième ligne des patients ayant un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 90% avant la quatrième ligne et des patients avec une indice de Karnofsky inférieur à 90%.

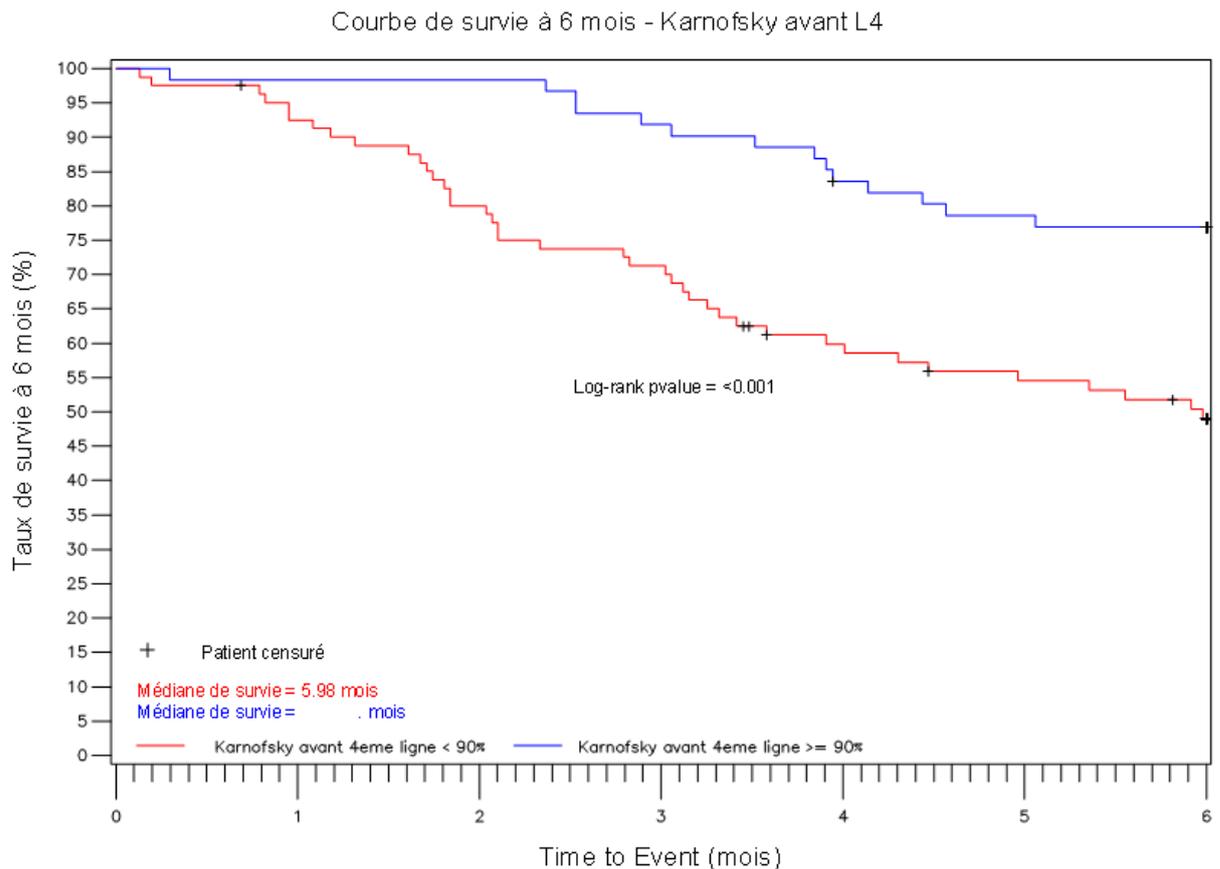


Figure 13 : Courbes de survie à 6 mois à partir de la quatrième ligne en fonction de l'indice de Karnofsky.

La perte de poids entre la première et la quatrième ligne était également associée de manière significative au risque de décès à 6 mois sans seuil minimal, HR 1,85 (IC 95% [1,06-3,23]). La figure 14 représente la survie à 6 mois à partir de la quatrième ligne des patients ayant une perte pondérale lors des trois premières lignes de chimiothérapie et des patients n'ayant pas perdu de poids.

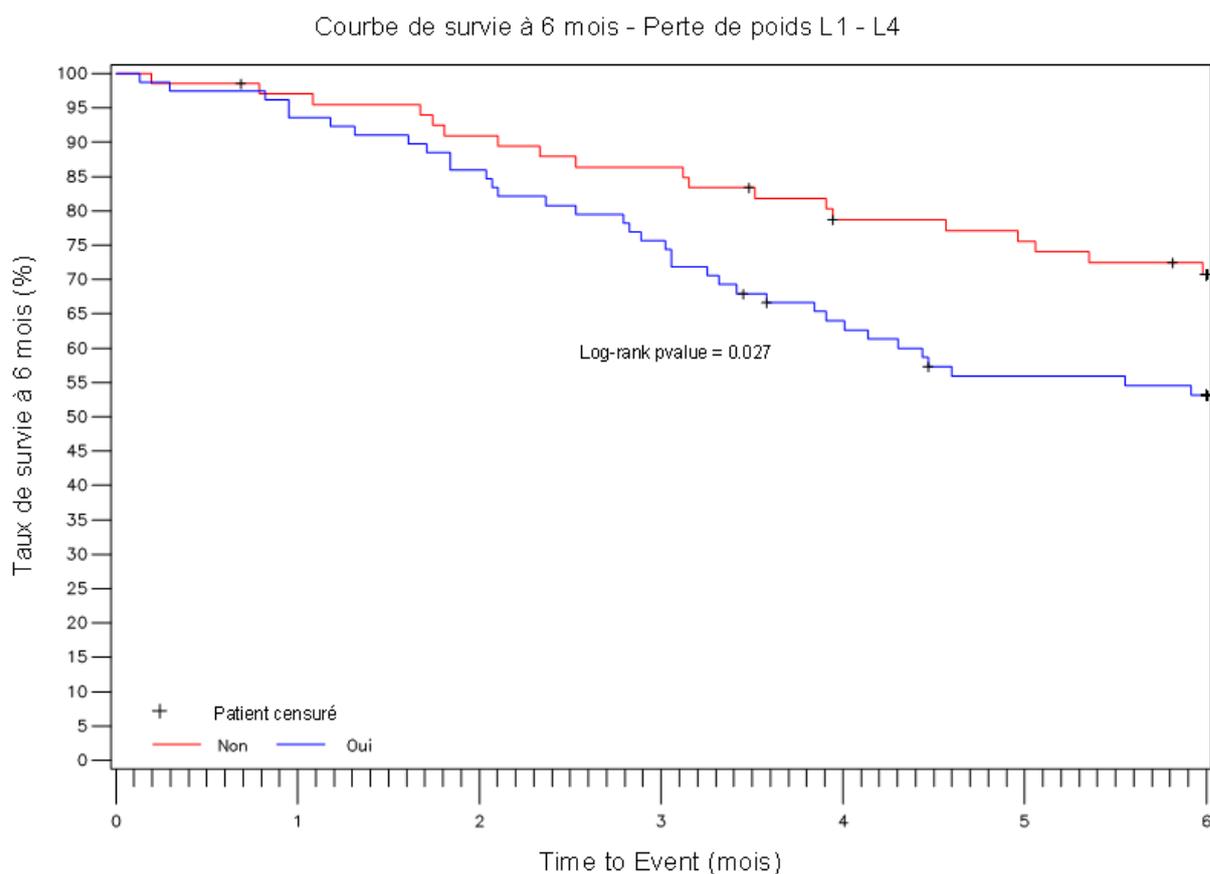


Figure 14 : Courbes de survie à 6 mois à partir de la quatrième ligne en fonction de la présence ou non d'une perte pondérale lors des trois premières lignes.

Le type histologique n'était pas corrélé à la survie à 6 mois, même si une tendance en faveur de la mortalité semble se dégager avec les CBNPC de type non adénocarcinome : HR 1,66 (IC 95% [0,97-2,68]). Le statut mutationnel, la présence d'une anomalie moléculaire donnant accès à une thérapie ciblée et la présence d'une mutation KRAS n'étaient pas associés à la survie à 6 mois.

Concernant le stade évolutif de la maladie, le seul critère significativement associé à la survie à 6 mois était le fait d'avoir un stade localisé au moment du diagnostic avec un HR de 0,48 (IC 95% [0,24-0,96]). Le statut métastatique initial ou avant la quatrième ligne, l'existence uniquement de métastases intra-thoraciques avant la quatrième ligne (M1a), de métastases extra-thoraciques initiales ou avant la ligne 4 (M1b), et les différents sites métastatiques à ces deux temps, n'étaient pas associés à la survie à 6 mois. La figure 15 représente la différence de survie à 6 mois en quatrième ligne des stades localisés au moment du diagnostic.

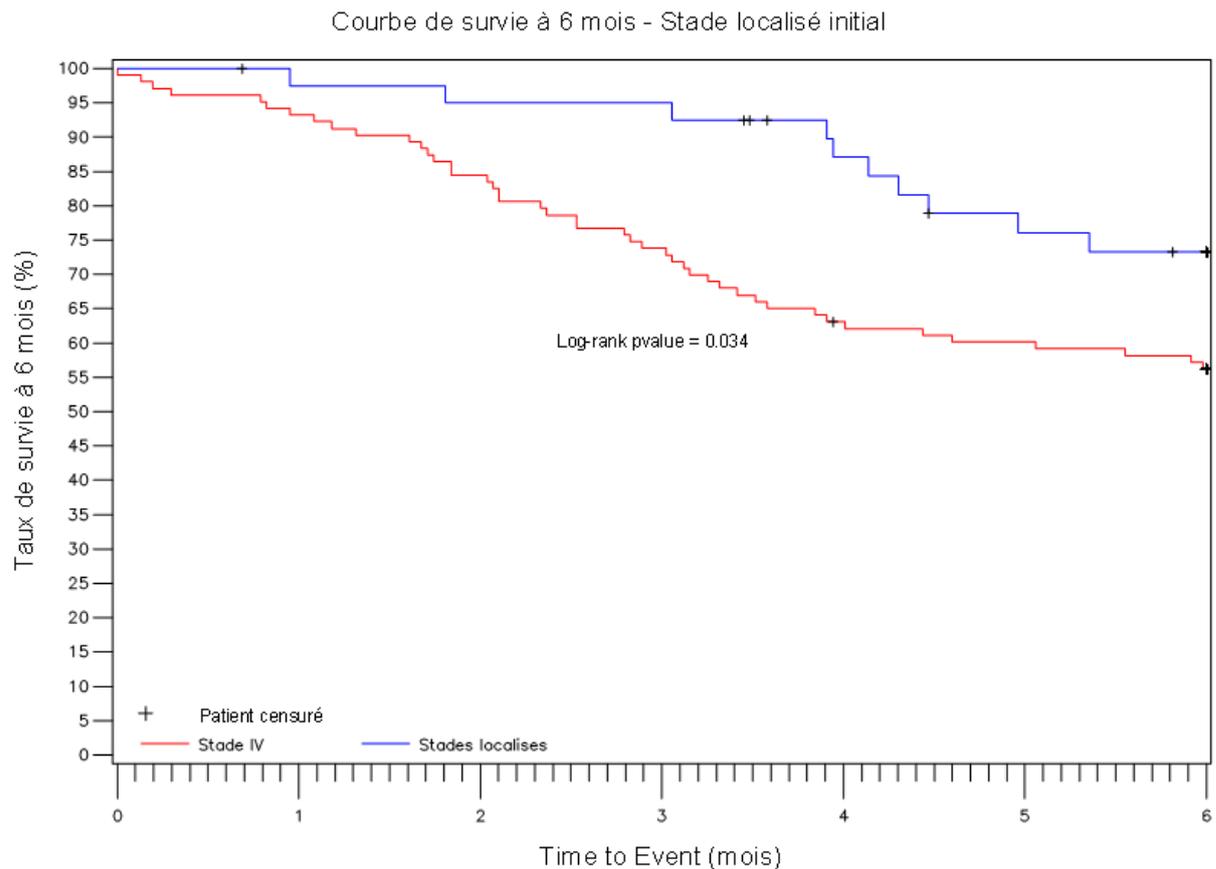


Figure 15 : Courbes de survie à 6 mois à partir de la quatrième ligne des stades localisés au diagnostic par rapport aux stades IV.

Pour ce qui est de la réponse aux différents traitements, les patients qui présentaient une progression de leur cancer à chacune de leurs trois premières lignes de traitement avaient un risque de décès à 6 mois plus important : HR 2,95 (IC 95% [1,59-5,37]). La figure 16 représente la courbe de survie à 6 mois à partir de la quatrième ligne des patients présentant une progression lors de leurs trois premières lignes de traitement par rapport aux autres. Il n'existait pas de lien entre l'obtention d'un contrôle de la maladie lors des trois premières lignes et la survie. Cependant, le nombre de cures entre la première et la troisième ligne était significativement associé à la survie à 6 mois, avec un HR 0,94 (IC 95% [0,89-0,99]) pour chaque cure supplémentaire. Il en est de même pour le délai entre le début de la première et de la quatrième ligne, avec un HR de 0,96 (IC 95% [0,93-0,99]) pour chaque période de 30 jours supplémentaires entre ces deux lignes.

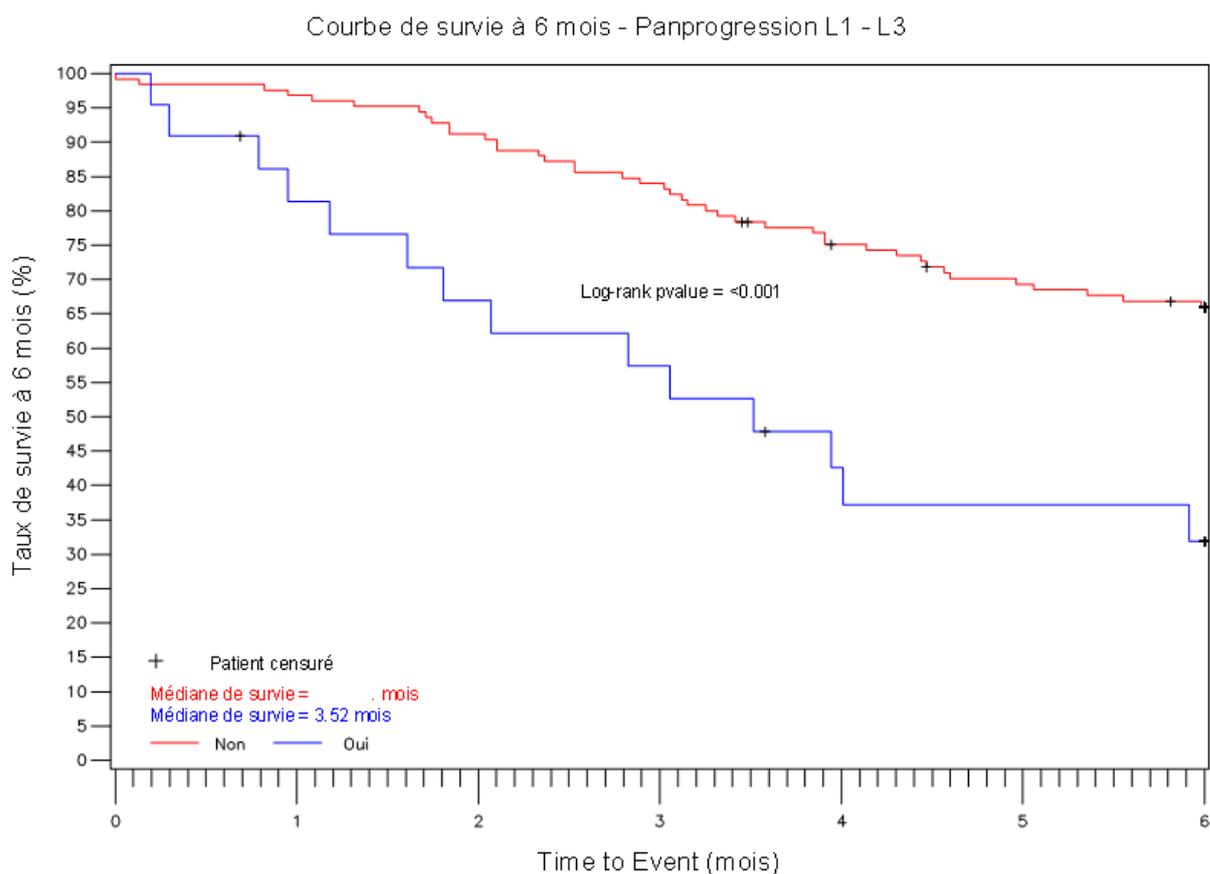


Figure 14 : Courbes de survie à 6 mois à partir de la quatrième ligne des patients présentant ou non une progression lors des trois premières lignes de traitement.

En ce qui concerne les toxicités, seule la présence d'une toxicité de grade supérieur ou égal à 3 en première ligne était corrélée à une mortalité plus importante à 6 mois en quatrième ligne de chimiothérapie, le HR était de 0,54 (IC 95% [0,31-0,94]). La présence d'une toxicité lors des trois premières lignes de traitement n'avait pas d'impact sur la survie à 6 mois (Tableau 8).

Tableau 8 : Relation entre les caractéristiques cliniques et oncologiques des patients et la survie à 6 mois

Variabes	HR	IC 95%	p
Age avant Ligne 4	1,009	0,98-1,04	0,54
Sexe Masculin	1,04	0,59-1,84	0,89
Tabac	1,35	0,58-3,14	0,49
Tabagisme Actif	1,99	1,16-3,41	0,012
Tabagisme sévère	0,55	0,30-0,98	0,04
Histologie autre qu'adénocarcinome	1,66	0,97-2,86	0,07
Présence d'une mutation	0,73	0,40-1,34	0,31
Anomalie moléculaire ouvrant à une thérapie ciblée	0,5	0,20-1,27	0,14
Présence d'une mutation KRAS	1,09	0,53-2,12	0,81
Karnofsky initial \geq 90%	0,68	0,40-1,18	0,17
Karnofsky avant Ligne 4 \geq 90%	0,35	0,19-0,65	0,001
Perte pondérale entre Ligne 1 et 4	1,85	1,06-3,23	0,03
Stade initial localisé	0,48	0,24-0,96	0,04
Présence de métastases initiales	1,87	0,97-3,62	0,06
Présence de métastases extra-thoraciques initiales (Statut M1b)	1,22	0,72-2,07	0,45
Métastases Osseuses initiales	1,55	0,88-2,72	0,12
Métastases Cérébrales initiales	0,84	0,43-1,63	0,61
Métastases surrénaliennes initiales	0,88	0,38-2,05	0,09
Présence de métastases avant Ligne 4	2,06	0,82-5,18	0,12
Présence de métastases intra-thoraciques avant Ligne 4 (Statut M1a)	0,99	0,50-1,97	0,98
Présence de métastases extra-thoraciques avant Ligne 4 (Statut M1b)	1,34	0,74-2,42	0,33
Métastases Cérébrales avant Ligne 4	0,90	0,51-1,58	0,71
Métastases Osseuses avant Ligne 4	1,59	0,93-2,71	0,09
Métastases surrénaliennes avant Ligne 4	1,07	0,48-2,36	0,87
Nombre de cure entre L1 et fin de L3	0,94	0,89-0,99	0,013
Délai entre Ligne 1 et 4	0,99	0,99-1	0,021
Progression L1, L2 et L3	2,92	1,59-5,37	0,0005
Maladie contrôlée par ligne 1, 2 et 3	0,06	0,06-1,08	0,31
Absence de Toxicité Ligne 1	0,54	0,31-0,94	0,002
Absence de toxicité entre Ligne 1 et 3	0,73	0,37-1,45	0,36

- Les valeurs significativement associées à la survie sont en caractères gras et surlignées en gris
- Les valeurs dont il semble se dégager une tendance sont surlignées en orange

3.4 Score

Neuf variables étaient donc associées à la survie à 6 mois. Il avait été décidé dès le départ d'en choisir au maximum cinq pour la création du score, celui-ci ayant pour but d'être pratique, rapide à réaliser, avec des données faciles à récupérer. De plus, sur le plan statistique, il existait 56 patients décédés lors des 6 premiers mois, ceci ne permettant de retenir au maximum que cinq variables parmi les neuf identifiées.

Nous avons donc cherché les variables les plus robustes, associées à la survie à 6 mois de façon indépendante sur le modèle multivarié.

Les neuf variables associées à la survie ont été analysées dans ce modèle selon une méthode pas à pas ascendante (Forward). Ainsi, quatre variables sont restées significativement associées à la survie à 6 mois et ce, de manière indépendante. Celles-ci sont représentées dans le tableau 9. Trois variables étaient associées à la survie à 6 mois : l'indice de Karnofsky avant la quatrième ligne supérieur ou égal à 90%, le stade initial localisé, et l'absence de survenue de toxicité de grade supérieur ou égal à trois en première ligne. Une variable était associée à un risque de décès à 6 mois : l'absence de contrôle de la maladie à chacune des trois premières lignes.

Tableau 9 : Variables associées à la survie à 6 mois en analyse multivariée

Variables	HR	IC 95%	p
Karnofsky avant Ligne 4 \geq 90%	0,31	0,16-0,58	0,0003
Stade initial localisé	0,37	0,19-0,75	0,006
Progression L1, L2 et L3	3,06	1,64-5,73	0,0005
Absence de Toxicité Ligne 1	0,56	0,32-0,98	0,041

Ces quatre variables permettront la réalisation du score. Celui-ci est en cours de création et de validation statistique.

DISCUSSION

1. Principaux résultats

1.1 Population

Notre échantillon est composé de 70% d'hommes, avec un âge moyen au diagnostic de 57 ans. Presque 88% des patients avaient une histoire tabagique. 48% d'entre eux fumaient encore au moment du diagnostic et 40% de l'effectif était sevré. L'état général était globalement correct avec un indice de Karnofsky de 90% en moyenne au diagnostic et de 80% avant la quatrième ligne.

L'adénocarcinome était le type histologique largement majoritaire. Une anomalie moléculaire a été mise en évidence chez 32% des patients et pour 15% d'entre eux, elle permettait l'accès à une thérapie ciblée.

Avant la première ligne de chimiothérapie, plus de 70 % des patients présentaient un CBNPC de stade IV. Les stades localement avancés (stades III) représentaient 24% des patients et dans 6% des cas, le CBNPC était localisé au moment du diagnostic.

1.2 Survie globale

La médiane de survie globale de notre échantillon était de 7,39 mois et nous avons décidé de fixer à 6 mois le délai que l'on attribuait au terme de survie prolongée.

1.3 Facteurs associés à la survie à 6 mois

Au total, neuf facteurs étaient statistiquement associés à la survie à 6 mois lors des analyses univariées :

- Le tabagisme actif
- Le tabagisme sevré
- L'indice de Karnofsky supérieur ou égal à 90% avant la quatrième ligne
- La perte de poids entre la première et la quatrième ligne
- Les stades localisés avant la première ligne
- Le nombre de cure entre la première et la fin de la troisième ligne
- Le délai entre la première et la quatrième ligne

- L'absence de contrôle de la maladie aux trois premières lignes (panprogresseurs)
- L'absence de survenue de toxicité lors de la première ligne

1.4 Analyse multivariée

L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence quatre facteurs indépendants associés à la survie à six mois. Ces quatre facteurs sont :

- L'indice de Karnofsky supérieur ou égal à 90% avant la quatrième ligne
- Les stades localisés avant la première ligne
- L'absence de contrôle de la maladie aux trois premières lignes (panprogresseurs)
- L'absence de survenue de toxicité de grade ≥ 3 lors de la première ligne

Ces résultats semblent confirmer notre hypothèse. En effet, la mise en évidence de ces facteurs associés à la survie pourra peut être permettre de mieux discriminer une partie des patients qui décèdent très rapidement après le début de leur quatrième ligne de chimiothérapie. Nous comptons sur la réalisation de ce score et il sera nécessaire de le valider dans un second temps pour définir sa véracité et son utilité en pratique.

2. Facteurs prédictifs de survie

2.1 Choix des variables

2.1.1 Variables cliniques et carcinologiques

Les variables que nous avons intégrées dans l'analyse ont été sélectionnées en fonction des données disponibles dans la littérature et des résultats d'un travail préliminaire. Nous y avons ajouté l'ensemble des variables pour lesquelles nous pensions possible l'existence d'un lien avec la survie.

2.1.2 Variables biologiques

Initialement, nous avons fait le choix de réaliser l'analyse avec seulement des variables cliniques et des caractéristiques carcinologiques. En effet, des paramètres biologiques ont déjà été mis en lien avec la survie comme, par exemple l'albumine ou le taux de globules blancs (29). Cependant, nous avons estimé que ceux-ci pouvaient être sources d'erreurs ou de confusion. En effet, l'albumine est le reflet de l'état nutritionnel du patient. De plus, une valeur basse au diagnostic (<32g/L) est associée à une survie plus courte (29). Il existe d'ailleurs plusieurs problèmes avec cette mesure. Tout d'abord, son taux peut diminuer sans lien avec une dénutrition, par exemple avec un état inflammatoire chronique que l'on retrouve assez fréquemment dans les cancers de stade avancé. De plus, on peut supposer qu'un état de dénutrition peut être corrélé avec une altération de l'état général et donc un indice de Karnofsky plus bas et une perte pondérale (50). Le taux d'albumine peut ainsi être redondant avec l'indice de Karnofsky et le poids que nous avons intégré dans l'analyse. Enfin, quel seuil choisir pour définir un taux bas d'albumine ? Certains auteurs retiennent 32 g/L (29), d'autres 37,5 g/L (50), la norme inférieure de l'albumine étant fixée à 35g/L en France.

En ce qui concerne le taux de globules blancs, un taux élevé lors du diagnostic semble corrélé à une survie plus courte (29). Néanmoins, avant la quatrième ligne nous avons considéré que ce taux avait moins d'intérêt car l'hématopoïèse du patient pouvait être perturbée par les lignes thérapeutiques précédentes.

L'analyse étant rétrospective, nous pouvions nous exposer à un risque élevé de manque de données et à une hétérogénéité du prélèvement sanguin qui n'aurait pas été prélevé au même moment pour l'ensemble des patients de l'échantillon.

Nous n'avons donc pas retenu de valeurs biologiques car elles pouvaient être sources de critiques et de biais dans notre analyse.

2.2 Facteurs associés à la survie globale

Lors de notre première analyse, nous avons mis en évidence dix facteurs liés à la survie. Parmi ces facteurs, certains avaient déjà été mis en évidence dans les études sur la quatrième ligne comme le sexe, le statut tabagique, le délai entre la première et la troisième ligne, le Performance Status (43–45,49). D'autres facteurs ne ressortaient pas comme l'âge ou l'absence de tabagisme alors qu'ils avaient été mis en évidence dans les études préalablement citées.

Les résultats obtenus au moyen de cette analyse ont également permis de remarquer que certaines variables apparaissaient associées à la survie de manière un peu étonnante, avec par exemple la présence de métastases osseuses en première ligne ou la présence de métastases surrenaliennes en quatrième ligne ; d'autant plus que la présence de métastases osseuses avant la quatrième ligne n'était pas liée à la survie. De manière générale, le statut métastatique n'était pas lié à la survie que ce soit avant la première ou avant la quatrième ligne. Il s'agissait probablement de fluctuations d'échantillonnages car ces variables ne ressortaient pas lors de la seconde analyse sur la survie à 6 mois.

Nous avons constaté la même chose pour le sexe masculin, lui même associé à une survie plus courte lors de la première analyse mais non associé à la survie à 6 mois. De manière générale, le sexe masculin est associé à une survie plus courte. L'espérance de vie des hommes est plus courte que celle des femmes, il apparaît donc que lorsque l'on analyse la survie globale d'un échantillon, la survie des hommes devrait logiquement être plus courte que celle des femmes. Lorsque l'on observe l'impact du sexe sur la survie à 6 mois, la différence n'apparaît pas car le délai est trop court et l'effectif trop petit pour que cette différence ressorte. La mise en évidence initiale de cette différence homme-femme vient probablement de cet effet et semble indépendant de l'histoire carcinologique.

2.3 Choix de la survie à 6 mois

Nous avons, à partir de la médiane de survie globale de notre population qui était de 7,39 mois, définie à 6 mois le terme de survie prolongée pour les patients en quatrième ligne. Ce seuil a été retenu car il apparaît statistiquement intéressant : un peu plus de 35% des patients de notre échantillon étaient décédés dans les 6 mois suivant le début de la quatrième ligne. On observe également que la courbe amorce un discret fléchissement à partir de ce délai. De plus, ce seuil de 6 mois nous semblait également intéressant d'un point de vue clinique. Il apparaît légitime de se poser la question de l'intérêt de l'administration d'un traitement aussi lourd qu'une chimiothérapie et dont l'efficacité est loin d'être absolue chez un patient dont l'espérance de vie est inférieure à 6 mois. On peut également supposer qu'un patient qui décède dans les six mois après l'instauration d'une nouvelle ligne de traitement n'a pas tiré de bénéfice de celle-ci en terme de réponse tumorale et de contrôle de la maladie, alors qu'il aurait potentiellement pu avoir un bénéfice à la mise en place plus précoce de soins de confort en collaboration avec une équipe spécialisée. En effet, une étude de Nieder et al. a montré que les patients recevant des soins de support supplémentaires par une équipe spécialisée en soins palliatifs, avant les trois derniers mois de vie, avaient une survie plus longue que les patients les recevant dans les trois derniers mois ou n'en recevant pas. Ils étaient également moins souvent hospitalisés dans leurs derniers mois de vie (51). Il faut cependant nuancer ces propos car des études récentes ont montrées que l'administration de soins de support par une équipe spécialisée dès le diagnostic était associée à une survie globale plus longue et une meilleure qualité de vie (52). Cette pratique n'est pas encore utilisée au quotidien mais d'autres études sont en cours de réalisation et les données disponibles vont plutôt dans ce sens, à savoir de débiter les soins de support en collaboration avec une équipe dédiée et spécialisée dès le début de la prise en charge.

Une question reste en suspens : il s'agit de la qualité de vie qu'a engendrée le traitement. Il sera nécessaire lors de la validation du score d'objectiver chez les patients leur niveau de qualité de vie afin de voir si celui-ci a permis de maintenir une qualité de vie satisfaisante ou non.

2.4 Facteurs associés à la survie à 6 mois

L'analyse des facteurs associés à la survie globale a permis de mettre en évidence la moyenne de survie globale de notre échantillon et de définir à 6 mois le terme de survie prolongée à partir de la quatrième ligne. Cette analyse a également permis de présélectionner les variables les plus pertinentes pour l'analyse avec la survie à 6 mois. Nous avons retrouvé neuf facteurs associés à la survie à 6 mois. Quatre de ces variables ont été associées à la survie à 6 mois de manière indépendante.

2.4.1 Tabac et survie à 6 mois

La première remarque que nous pouvons faire est le lien surprenant que nous avons observé avec le statut tabagique. Le tabagisme actif était associé à un risque plus important de décès à 6 mois, alors que le tabagisme sevré était quant à lui bénéfique en terme de survie à 6 mois. Nous avons donc un bénéfice de survie en quatrième ligne pour les patients ayant fumé par rapport aux non fumeurs. Nous avons retravaillé ces données avec la réalisation de courbes de survie (Figure 6) et nous avons confirmé ce lien. Cependant, les courbes des non fumeurs et des fumeurs sevrés semblent être superposables. Le faible nombre de patients dans le groupe non fumeur est probablement responsable de cette discordance, avec très probablement un manque de puissance pour ce groupe. Une autre explication peut également venir de l'immunothérapie, en effet, celle-ci est moins efficace chez les non-fumeurs, elle a peut être eu un impact plus péjoratif sur la survie à 6 mois chez ces patients (53).

2.4.2 Variables indépendantes

Les quatre variables retenues par l'analyse multivariée ont été sélectionnées par une méthode de pas à pas ascendante (Forward). Les variables indépendantes associées à la survie à 6 mois à partir de la quatrième ligne étaient : l'indice de Karnofsky supérieur ou égale à 90% avant la quatrième ligne, les stades localisés avant la première ligne, l'absence de contrôle de la maladie aux trois premières lignes (panprogresseurs), l'absence de survenue de toxicité de grade ≥ 3 lors de la première ligne.

Il n'apparaît pas étonnant que l'indice de Karnofsky ressorte dans l'analyse multivariée. L'état général est un paramètre essentiel en cancérologie, la présence

d'un état général suffisant est une condition obligatoire pour l'administration d'une chimiothérapie. Il est clair qu'un patient dont l'état général est altéré ne tolérera pas la chimiothérapie de manière suffisante pour suivre le rythme des cycles à la dose recommandée.

De même, l'absence de contrôle de la maladie par les trois premières lignes de traitement est associée de manière indépendante à la survie à 6 mois. Aucun des traitements reconnus comme étant les plus efficaces dans la prise en charge du CBNPC n'ont permis d'obtenir une stabilisation de la maladie. Ces patients ont donc une maladie réfractaire. Il apparaît plutôt cohérent que leur survie en quatrième ligne soit moins bonne par rapport aux patients ayant eu une maladie contrôlée par au moins une de leur ligne précédente.

En ce qui concerne les stades localisés en première ligne de chimiothérapie, il apparaît clair qu'ils sont de meilleurs pronostics que les stades métastatiques. Nous ne nous attendions pas à ce que cette caractéristique ait encore un impact sur la survie en quatrième ligne. D'autant plus, qu'on ne retrouvait pas de lien entre le stade localisé avant la quatrième ligne et la survie. Ce bénéfice sur la survie en quatrième ligne pourrait s'expliquer par les thérapeutiques initiales des stades localisés. En effet, dans ces situations, le traitement initial à un objectif curatif soit par la chirurgie, soit par l'association radio-chimiothérapie concomitante pour les stades localement avancés. Ces thérapeutiques ont peut être eu un impact sur le profil évolutif à plus long terme des patients présentant une rechute. Dans l'analyse initiale sur la survie globale, il n'a cependant pas été mis en évidence de lien entre la survie et le fait d'avoir eu une radiothérapie thoracique à visée curative.

La quatrième variable associée de manière indépendante à la survie à 6 mois en quatrième ligne était l'absence de survenue de toxicité de grade ≥ 3 en première ligne. Il est également surprenant de voir un impact des toxicités survenant en première ligne sur la survie en quatrième ligne. D'autant plus que la survenue de toxicités de grade ≥ 3 en deuxième et troisième ligne n'avait pas d'impact sur cette survie. Dans notre échantillon, c'est en première ligne que nous observons le taux de toxicités de grade ≥ 3 le plus élevé. La survenue de ce type d'effets indésirables peut nécessiter une interruption transitoire ou définitive de la chimiothérapie ou être à l'origine d'une défaillance d'organe réversible ou non. Dans la figure 8 nous avons vu que le taux de toxicités de grade ≥ 3 diminuait au fur et à mesure des lignes de chimiothérapie mais qu'il s'agissait essentiellement d'une diminution du taux de

neutropénie. Un patient qui commence à faire des toxicités de grade ≥ 3 dès la première ligne garde peut être des stigmates organiques de celles ci responsables d'une moins bonne survie en quatrième ligne.

2.4.3 Variables non intégrées au score

Nous avons initialement prévu de sélectionner les variables qui nous paraissaient pertinentes sur le plan clinique mais parmi les neuf qui ressortaient initialement, il est vrai que certaines paraissaient redondantes. Par exemple, le nombre de cures entre la première et la troisième ligne ressortait de manière significative ainsi que le délai entre la première et la quatrième ligne. Ce sont deux variables très proches : plus le patient reçoit de cures de chimiothérapies, plus le délai entre la première et la quatrième ligne sera long. Il existe donc une similitude entre ces deux variables. Il y a également une correspondance avec le fait de ne pas avoir de maladie contrôlée par les trois premières lignes. Dans ces cas là, le patient change de ligne tous les trois cycles de chimiothérapie et bénéficie du nombre de cures et du délai minimal entre la première et la quatrième ligne.

De même, la perte de poids entre la première et la quatrième ligne de chimiothérapie peut être associée à l'indice de Karnofsky avant la quatrième ligne de chimiothérapie. Un patient qui perd du poids présente assez souvent un état général plus faible et il est possible qu'il existe une confusion entre ces deux variables, y compris dans leur lien avec la survie.

C'est pour cette raison que la réalisation de cette analyse par une méthode Forward a permis une meilleure sélection des variables, seules celles gardant un lien indépendant avec la survie ont ainsi été conservées.

2.5 Création du score

La modélisation du score et sa validation statistique demande la réalisation de tests longs et il n'est à ce jour pas encore disponible. Néanmoins, il apparaît nécessaire de prévoir une validation prospective. Une question essentielle se pose alors : qu'en est-il concernant la qualité de vie des patients en quatrième ligne. En effet, l'objectif de la chimiothérapie pour ces patients est l'allongement de la survie mais aussi le maintien d'une qualité de vie correcte. En effet, il ne faut pas perdre de vue que cette chimiothérapie se réalise dans un contexte palliatif, sans espoir de guérison pour le patient. Nous pouvons donc supposer qu'en sélectionnant mieux les patients, c'est-à-dire en proposant une quatrième ligne à ceux dont l'espérance de vie est suffisante et en introduisant des soins de support exclusifs à ceux dont la survie estimée est courte, nous arriverions à maintenir une meilleure qualité de vie chez ces deux groupes. Dès lors, cette étude prospective pourrait avoir comme critère de jugement la survie globale ou la qualité de vie

3. Remarques Méthodologiques

3.1 Validité interne

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif avec l'ensemble des biais que cela engendre notamment des biais de classement.

L'organisation des dossiers médicaux est différente d'un centre hospitalier à un autre et l'accès aux informations peut être plus ou moins difficile dans certains cas. Ceci amène à des manques d'informations et de potentiels biais notamment pour le recueil des événements indésirables. Cependant les données recueillies étaient généralement très souvent accessibles et il y avait peu de données manquantes dans l'analyse.

L'absence de réelles données dans la littérature et l'absence de facteurs déjà démontrés comme étant associés à la survie en quatrième ligne nous a amené à tester un large panel de variables. Ceci augmente le risque de biais de confusions.

3.2 Validité externe

3.2.1 Histologie

Dans notre population, on remarque assez rapidement la proportion importante d'adénocarcinome avec plus de 70% de l'échantillon présentant cette anatomopathologie. Cette prédominance peut s'expliquer d'une part, par le fait que nous nous intéressons uniquement aux CBNPC, de ce fait la proportion de chaque sous types histologiques apparait plus importante que dans les études d'épidémiologie qui recensent l'ensemble des carcinomes bronchiques, y compris les carcinomes neuroendocrines à petites cellules. D'autre part, cela ne suffit pas à expliquer complètement ce chiffre. Nous pourrions penser que le type histologique d'adénocarcinome est de meilleur pronostic et répond mieux aux traitements, mais nous n'avons mis en évidence aucun lien entre le type histologique et la survie en quatrième ligne. Lorsque l'on regarde plus attentivement les résultats, on observe une tendance à la significativité. Nous n'avons peut être pas assez de patients et notamment de types histologiques différents de l'adénocarcinome pour mettre en évidence ce lien. Nous pouvons également penser que le type histologique d'adénocarcinome est de meilleur pronostic ou répond mieux aux premières lignes de traitement, amenant les patients en quatrième ligne de manière plus fréquente. Dans l'étude de Chen et al. évaluant le pemetrexed et le docétaxel en troisième ou quatrième ligne de chimiothérapie, les auteurs observent la même tendance, le taux d'adénocarcinome atteignant 91% (47). Dans l'étude de Chang et al. évaluant le pemetrexed en troisième ou quatrième ligne de chimiothérapie, le carcinome épidermoïde était associé à une survie sans progression plus courte dans l'analyse univariée. Cependant, cette association n'était pas retrouvée dans l'analyse multivariée, ni dans l'analyse avec la survie globale.

3.2.2 Echantillon

Nous avons décidé d'inclure les patients pris en charge entre 2009 et 2016 pour permettre une homogénéité des patients et des traitements reçus. Ceci permettait d'inclure des patients ayant bénéficié des nouvelles thérapeutiques arrivées sur le marché ces dernières années, notamment des différentes générations de thérapies ciblées. Néanmoins, force est de constater depuis 2015, l'existence d'une réelle modification dans la prise en charge thérapeutique du CBNPC avec l'arrivée de l'immunothérapie. Celle-ci c'est rapidement imposée comme le traitement de

référence en deuxième ligne (38,39). Nous avons quelques patients traités par immunothérapie dans notre échantillon mais il s'agit d'une faible proportion et la plupart d'entre eux l'ont reçue en troisième ou quatrième ligne. Il sera donc nécessaire de confirmer nos résultats en fonction de l'évolution des pratiques incluant notamment un recours plus fréquent à l'immunothérapie.

3.2.3 Traitements

L'analyse était multicentrique départementale (Nord et Pas-de-Calais) avec une large sélection des patients. Les pratiques étaient globalement homogènes pour la première et la deuxième ligne de chimiothérapie entre les différents centres. Par contre, pour la troisième et quatrième ligne, il existait plus d'hétérogénéité dans le choix des traitements. Cette différence vient de l'absence de recommandations claires à ces stades de la maladie et de la présence également d'hétérogénéités dans le choix des traitements étudiés dans la littérature existante. De ce fait, l'échantillon étudié est issu d'une population en vie réelle, dans le but de s'approcher au maximum de la population cible et de pouvoir extrapoler les résultats de ce travail et appliquer le score au plus grand nombre.

3.2.4 Comparaison de survie globale

La survie globale que nous observons est supérieure à celle mise en évidence par Massarelli et al. en 2003, qui était de 4 mois (42). Ce résultat peut s'expliquer par l'amélioration de la prise en charge du CBNPC depuis plusieurs années et avec en particulier la découverte des anomalies moléculaires et des thérapies ciblées développées pour ces situations, mais également par l'amélioration de la gestion des chimiothérapies et des soins de support associés. La médiane de survie globale que nous observons est plus courte que dans l'étude d'Asahina et al. et dans la méta-analyse de Petrelli et al. avec respectivement 9,9 mois (IC 95% [8,6-12]) et 10,5 mois (IC 95% [9,57-11,52]) (43,44). Ces études étaient constituées en grande majorité de patients d'origine asiatique dont on sait que la proportion d'anomalies moléculaires donnant accès à une thérapie ciblée est plus importante que dans notre population. Néanmoins, dans notre analyse, aucune différence n'a été montrée en terme de survie en cas de mutation. L'explication que nous pouvons y apporter est que notre effectif de patients mutés est peut être trop faible avec 15% de patients porteurs de mutation ouvrant à une thérapie ciblée. Les populations asiatiques s'approchent en

général des taux de mutation du gène de l'EGFr aux alentours de 30% (54). Il faut tout de même souligner dans les études asiatiques sur la quatrième ligne de chimiothérapie, qu'il n'a jamais été montré d'association entre l'existence d'une altération moléculaire et la survie en quatrième ligne.

3.2.5 Facteurs pronostiques

Par rapport aux données existantes dans la littérature, nous remarquons que le Performance status avait déjà été fortement suggéré comme facteur lié à la survie ou à la réponse à la quatrième ligne. En effet, dans l'étude menée par Chang et al., une analyse multivariée a retrouvée qu'un PS supérieur ou égal à 2 était associé à une survie plus courte : HR=2,45 (IC 95% [1,41-4,29]) (45), les mêmes observations ont également été faites dans l'étude de Jungels et al. avec un HR de 2,07 (IC 95% [1,11-3,85]) (46). Certaines caractéristiques que nous avons mises en évidence uniquement dans nos analyses univariées avaient été évoquées, comme : le statut tabagique, le nombre de cure entre la première et la troisième ligne (44,45,49). Par contre, le stade localisé initial, le fait de progresser lors des trois premières lignes et de ne pas avoir eu de toxicités de grade supérieur ou égal à trois à la première ligne n'ont jamais été recherchés. Une étude menée par Shukuya et al. en 2015 visant à rechercher les facteurs pronostiques chez des patients atteints de CBNPC devant recevoir une monothérapie (pemetrexed ou docetaxel) en seconde ou troisième ligne de chimiothérapie avait révélé dans ces analyses multivariées que la présence initiale d'un stade métastatique était associée à une moins bonne survie globale avec un HR de 3,35 (IC 95% [1,79-6,43]) (55).

Les études s'intéressant à la quatrième ligne n'avaient pas pour objectif principal de montrer les facteurs associés à la survie et leur faible effectif ne permettait pas une analyse fiable. De plus, certaines ont cherché à regarder les facteurs prédictifs de réponse, pour d'autres études les facteurs associés à la survie globale à partir de la première ligne, de la troisième ou parfois de la quatrième ligne. Aucune étude dédiée à la mise en évidence de tels facteurs n'a été menée.

4. Objectifs secondaires

4.1 Nombre de cures et délai entre les lignes

Le nombre de cures par cycle décroît entre la première ligne et les lignes suivantes. Il est globalement stable en seconde, troisième et quatrième ligne. Cette stabilisation apparaît inattendue car il existe un taux de réponse supérieur en seconde ligne par rapport à la troisième et la quatrième ligne. Le nombre de cycles devrait donc être plus important en seconde ligne. Cette différence vient peut être des toxicités de grade supérieur ou égal à 3 qui sont plus nombreuses en seconde ligne, pouvant alors amener à une interruption de la chimiothérapie. Ceci peut également être accentué par les pratiques de certains centres qui arrêtent la chimiothérapie en seconde ligne après six cycles en cas de maladie contrôlée et réalisent une surveillance par la suite. Cette pratique ne concernait que quelques centres et assez peu de patients et cela semble étonnant qu'il y ait eu un impact sur nos résultats.

Nous pouvons également expliquer ce phénomène simplement par notre population, en effet, sont sélectionnés au fur et à mesure de l'avancée dans les lignes, les patients en bon état général et répondeurs à la chimiothérapie.

Nous observons le même phénomène dans l'étude de Murillo et al. en 2006. Ces auteurs rapportaient un nombre moyen de cures entre la première et la quatrième ligne de chimiothérapie respectivement de 3,5 ; 2,6 ; 2,8 et 2,7 (40). Globalement, dans cette étude, le nombre moyen de cures par patient était beaucoup plus faible que dans notre effectif, mais on peut remarquer que ce nombre se stabilisait à partir de la deuxième ligne de chimiothérapie.

Nous observons la même chose avec les délais entre chaque ligne. Nous nous attendions à avoir un délai entre la deuxième et la troisième ligne plus long qu'entre la troisième et la quatrième ligne. Or ceux-ci apparaissent stables.

4.2 Toxicités

Nous avons observé que les toxicités de grade supérieur ou égal à trois étaient moins fréquentes au fur et à mesure de l'avancement dans les lignes. Il s'agissait surtout d'une diminution du taux de neutropénie. Aucune étude n'avait encore montré ce profil évolutif auparavant. Nos taux de toxicités se sont révélés un peu moins élevés que dans l'étude de Jungels et al. En effet, ces derniers retrouvaient environ 20% de neutropénies, 10% de thrombopénies et 5% d'anémies alors que nous avons 15% de neutropénies et 6% de toxicités hématologiques autres (46). Nous observons comme dans l'étude de Chen et al., un taux de toxicités de grade supérieur ou égal à 3 stable entre la troisième et la quatrième ligne (47). Cette stabilisation des toxicités entre la troisième et la quatrième ligne peut s'expliquer par un manque de données lié au mode de recueil, mais celui-ci concerne également les premières lignes. Elle peut également s'expliquer par les molécules utilisées en quatrième ligne, en effet, il existe une part importante de patient sous thérapie ciblée ou sous immunothérapie, ces molécules sont en général moins pourvoyeuses de toxicités sévères.

Une particularité dans notre population est le taux très faible de neutropénies fébriles, nous n'en avons décelé aucune en première et troisième ligne, et trois cas en seconde et quatrième ligne. Il peut s'agir soit d'un manque de données, soit d'un évènement de mauvais pronostic empêchant les patients plus susceptibles de présenter ce type de toxicité d'atteindre la quatrième ligne.

4.3 Efficacité en quatrième ligne

Nous avons obtenus un taux de contrôle de la maladie en quatrième ligne de chimiothérapie de 35%. Dans l'ensemble des études cités, le taux de contrôle de la maladie était variable, allant de 33 à 75% (45–48). Dans la méta-analyse de Pétrelli et al., le taux de contrôle moyen était estimé à 47% (44). La grande majorité de ces études regroupent des patients d'origine asiatique rendant difficile l'extrapolation de ces données à nos patients. Les deux études incluant des patients d'origine caucasienne étaient tout d'abord celle de Jungels et al qui retrouvait un taux de contrôle de la maladie similaire au notre à 33% (46). La seconde étude était de Habib et al., qui montrait un taux de contrôle de 75%, avec l'administration du paclitaxel associé au bevacizumab sur une très petite cohorte (20 patients) (48). Cette association est sur le point de devenir un traitement de choix en seconde ligne

avec les résultats de l'étude Ultimate de Cortot et al., sa place en quatrième ligne semble donc être limitée (36). Nos résultats apparaissent plutôt cohérents avec les données disponibles.

4.4 Type de chimiothérapie en quatrième ligne

Dans notre effectif, le meilleur taux de contrôle de la maladie était obtenu par une monothérapie. L'administration d'une bithérapie sans sels de platine et d'une immunothérapie permettait également un bon contrôle de la maladie. Là aussi nous retrouvons des similitudes avec les études préexistantes qui avaient mises en évidence un intérêt pour le pemetrexed, le docetaxel mais également pour le doublet paclitaxel-bevacizumab en quatrième ligne (45–48).

Avec l'arrivée de l'immunothérapie en seconde ligne de traitement du CBNPC, les thérapeutiques utilisées autrefois à ce stade vont pouvoir être utilisées en troisième ou en quatrième ligne de chimiothérapie. L'utilisation du docetaxel, du pemetrexed sera plus répandue dans ces lignes avancées qu'auparavant.

CONCLUSION

Le choix d'une nouvelle ligne de traitement prend en compte le bénéfice et les risques attendus de ce traitement. Lorsque ce choix doit se faire chez des patients ayant déjà reçu de nombreuses lignes de traitement, les données de la littérature sont insuffisantes pour guider cette décision. Cette situation donne lieu à des discussions complexes avec le patient, partagées entre l'espoir, souvent faible, d'un bénéfice clinique, et la crainte justifiée d'effectuer un traitement supplémentaire inefficace et potentiellement toxique, « le traitement de trop ». Notre étude avait pour objectif d'identifier des facteurs pronostiques de survie des patients entamant une quatrième ligne de traitement. Nos résultats confirment l'intérêt d'un traitement par quatrième ligne pour certains patients, et la nécessité d'une sélection des patients à traiter pour éviter d'exposer les patients de mauvais pronostic à un traitement inutile. Il est important de ne pas perdre de vue que l'objectif principal de la chimiothérapie à ce stade de la maladie, qui est certes d'améliorer la survie mais surtout de maintenir la meilleure qualité de vie possible chez le patient.

Nous avons mis en évidence quatre facteurs associés de manière indépendante à une survie prolongée en quatrième ligne, à savoir : l'indice de Karnofsky supérieur ou égal à 90% avant la quatrième ligne, les stades localisés avant la première ligne de chimiothérapie, l'absence de contrôle de la maladie aux trois premières lignes (panprogresseurs) et l'absence de survenue de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 lors de la première ligne. Ceux-ci sont en cours d'intégration pour la réalisation d'un score pronostique qui aura pour but d'aider le clinicien à sélectionner les patients ayant une espérance de vie suffisante pour recevoir une quatrième ligne et tenter d'obtenir un bénéfice de celle-ci. Il permettra également d'obtenir des arguments plus robustes pour engager sans retard une démarche de soins de supports exclusifs chez des patients dont l'état général semble suffisant, mais qui, en réalité, ont une espérance de vie trop faible. Il sera nécessaire de valider ce score dans un second temps et d'évaluer s'il aura un impact sur la qualité de vie des patients.

Ce travail a été mené dans le but d'améliorer les pratiques, avec une tendance actuelle qui est de personnaliser au maximum la prise en charge du cancer. Nous avons vu cette tendance apparaître ces dernières années, avec la découverte des anomalies moléculaires, l'arrivée des thérapies ciblées puis plus récemment l'arrivée de l'immunothérapie. Le concept de médecine personnalisée peut s'étendre jusqu'au choix d'une nouvelle ligne de chimiothérapie dont il faut peser la balance bénéfice risque à chaque fois. Le score que notre travail permettra d'établir vise cet objectif. Essayer de mieux cibler les patients, leurs cancers et leurs profils évolutifs, permettra sans doute une meilleure prise en charge thérapeutique et un meilleur accompagnement tout au long de la maladie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Locatelli-Sanchez M, Couraud S, Souquet P-J. Épidémiologie du cancer bronchique: données actuelles. *Rev Mal Respir.*(2015); 7: 285-289.
2. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir* (2014) 31: 805-816.
3. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. *Thorax.* juin 2013;68(6):551-64.
4. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. *Oncology.* 2010;78(5-6):289-301.
5. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;330:473-90.
6. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 4 août 2011;365(5):395-409.
7. Barlesi F, Tomasini P, Fournier C, Greillier L. Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. *Rev Mal Respir Actual.* sept 2014;6(4):341-5.
8. Mazières J. Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire. *Rev Mal Respir Actual.* sept 2014;6(4):305-10.
9. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol.* 1 oct 2008;26(28):4617-25.
10. Wang S, Wang Q, Tian J, Zhou Z, Jiao L, Fu Y, et al. Meta-analysis comparing doublet and single cytotoxic agent therapy as first-line treatment in elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Int Med Res.* 5 oct 2015;
11. Pujol J-L, Barlesi F, Daurès J-P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer.* 1 mars 2006;51(3):335-45.
12. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J*

- Natl Cancer Inst. 6 juin 2007;99(11):847-57.
13. 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*. sept 2007;2(9):845-53.
 14. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92-8.
 15. 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*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
 16. Lima JP da SN, Santos LV dos, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. mars 2009;45(4):601-7.
 17. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Brahmer J, Johnson DH, et al. 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 Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2011;29(28):3825-31.
 18. Park JO, Kim S-W, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2007;25(33):5233-9.
 19. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2013;24(1):20-30.
 20. 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 Lond Engl*. 24 oct 2009;374(9699):1432-40.
 21. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2012;30(28):3516-24.
 22. Pujol J-L, Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Bidoli P, et al. Long-Term and Low-Grade Safety Results of a Phase III Study (PARAMOUNT): Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus

- Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. nov 2014;15(6):418-25.
23. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2013;31(34):4349-57.
 24. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2014;25(5):1044-52.
 25. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5, Supplement):7S-37S.
 26. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, Mhango G, Gu F, Gomez J, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 1 août 2014;112(2):272-8.
 27. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 17 sept 2011;378(9796):1079-88.
 28. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2008;26(1):60-5.
 29. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2008;3(5):457-66.
 30. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro RDA, Beato CA de M, Nascimento YN do, et al. Randomized Phase III Trial of Single-Agent Pemetrexed Versus Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2. *J Clin Oncol*. 8 oct 2013;31(23):2849-53.
 31. Cancer-Bronchique-NonPetitesCellules-interactif.pdf [Internet]. [cité 30 déc

- 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/119952/1432677/file/Cancer-Bronchique-NonPetitesCellules-interactif.pdf>
32. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2015;33(30):3488-515.
 33. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 2000;18(10):2095-103.
 34. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2004;22(9):1589-97.
 35. 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*. 14 juill 2005;353(2):123-32.
 36. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Moulec SL, Barlesi F, Zalcman G, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. *J Clin Oncol [Internet]*. 2016 [cité 30 déc 2016];34(suppl; abstr 9005). Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/167643-176>
 37. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. déc 2016;17(12):1643-52.
 38. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
 39. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
 40. Murillo JR, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *The Oncologist*. déc 2006;11(10):1095-9.
 41. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1 mai 2010;68(2):273-7.

42. 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 Amst Neth.* janv 2003;39(1):55-61.
43. 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.* janv 2012;13(1):39-43.
44. 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.* sept 2015;26(8):807-12.
45. 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 Amst Neth.* sept 2010;69(3):323-9.
46. Jungels C, Berghmans T, Meert AP, Lafitte JJ, Scherpereel A, Sculier JP. [Pemetrexed salvage chemotherapy for NSCLC: implementation study]. *Rev Mal Respir.* janv 2012;29(1):21-7.
47. 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 JCMA.* mai 2011;74(5):209-14.
48. Habib S, Delourme J, Dhalluin X, Petyt G, Tacelli N, Scherpereel A, et al. Bevacizumab and weekly paclitaxel for non-squamous non small cell lung cancer patients: a retrospective study. *Lung Cancer Amst Neth.* mai 2013;80(2):197-202.
49. 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.* févr 2015;87(2):155-61.
50. Srdic D, Plestina S, Sverko-Peternac A, Nikolac N, Simundic A-M, Samarzija M. Cancer cachexia, sarcopenia and biochemical markers in patients with advanced non-small cell lung cancer—chemotherapy toxicity and prognostic value. *Support Care Cancer.* 1 nov 2016;24(11):4495-502.
51. Nieder C, Tollåli T, Haukland E, Reigstad A, Flatøy LR, Engljähringer K. Impact of early palliative interventions on the outcomes of care for patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer.* 1 oct 2016;24(10):4385-91.
52. 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.* 1 févr 2012;30(4):394-400.
53. Zhang T, Xie J, Arai S, Wang L, Shi X, Shi N, et al. The efficacy and safety of

- anti-PD-1/PD-L1 antibodies for treatment of advanced or refractory cancers: a meta-analysis. *Oncotarget*. 24 sept 2016;7(45):73068-79.
54. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn JMD*. juill 2013;15(4):415-53.
55. Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. *Cancer Chemother Pharmacol*. oct 2015;76(4):771-6.

ANNEXES

Annexe 1 : Indice de Karnofsky

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 2 : 7^{ème} classification TNM du cancer bronchique éditée par l'IASLC.

T: Tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour < 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)
T1a	Tumour < 2 cm in greatest dimension
T1b	Tumour > 2 cm but < 3 cm in greatest dimension
T2	Tumour > 3 cm but < 7 cm or tumour with any of the following features (T2 tumours with these features are classified T2a if < 5 cm): Involves main bronchus, > 2 cm distal to the carina Invades visceral pleura Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumour > 3 cm but < 5 cm in greatest dimension
T2b	Tumour > 5 cm but < 7 cm in greatest dimension
T3	Tumour > 7 cm or one that directly invades any of the following: Chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium Tumour in the main bronchus < 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina Associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung Separate tumour nodule(s) in the same lobe
T4	Tumour of any size that invades any of the following: Mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina Separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N: Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Metastases	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe tumour with pleural nodules or malignant pleural/ pericardial effusion
M1b	Distant metastasis

Annexe 3 : Stade selon la 7^{ème} classification TNM éditée par l'IASLC

Old- sixth edition- descriptor	New seventh edition-descriptor	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)	T1a	I A	II A	III A	III B
T1 (> 2-3 cm)	T1b	I A	II A	III A	III B
T2 (≤ 5 cm)	T2a	I B	II A	III A	III B
T2 (> 5-7 cm)	T2b	II A	II B	III A	III B
T2 (> 7 cm)	T3	II B	III A	III A	III B
T3 (invasion)	T3	II B	III A	III A	III B
T4 (same lobe nodule)	T3	II B	III A	III A	III B
T4 (extension)	T4	III A	III A	III B	III B
M1 (ipsilateral non primary lobe nodule)	T4	III A	III A	III B	III B
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung nodule)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (distant metastases)	M1b	IV	IV	IV	IV

Annexe 4 : Critères RECIST version 1.1 selon Eisenhauer et al.

Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur *plus petit* axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de base-line. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation **indiscutable** de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	RC
RC	Non RC/Non PD	Non	=	RP
RC	Non évalué	Non	=	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	=	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	=	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	=	PD

AUTEUR : Leroy Vincent

Date de Soutenance : 31 mars 2017

Titre de la Thèse : Facteurs prédictifs de survie prolongée chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par une quatrième ligne de chimiothérapie. Création d'un score pronostique.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : DES de pneumologie

Mots-clés : cancer bronchique non à petites cellules, stades avancés, quatrième ligne, facteurs pronostiques

Résumé :

Introduction : Avec les progrès réalisés dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), il n'est plus très rare d'être amené à réaliser une quatrième ligne de chimiothérapie. Il n'a jamais été mis en évidence de bénéfice sur la survie d'un tel traitement mais certaines études laissent à penser qu'elle peut être efficace chez des patients sélectionnés.

Problématique : Nous avons ainsi cherché à mettre en évidence des facteurs pronostiques associés à une survie prolongée en quatrième ligne afin d'administrer cette ligne de traitement aux patients ayant une espérance de vie suffisante et qui pourront potentiellement en tirer un bénéfice.

Méthode : Dans cette étude rétrospective, nous avons recueilli des patients suivis pour un CBNPC dans les centres hospitaliers du Nord et du Pas-de-Calais et ayant reçu une quatrième ligne de chimiothérapie. Nous avons, dans un premier temps recherché les facteurs associés à la survie de notre effectif. Ensuite, nous avons, à partir des analyses de survie, défini le délai correspondant à la définition de survie prolongée. Une analyse univariée puis multivariée des facteurs associés à la survie à 6 mois a ensuite été réalisée.

Résultats : 151 patients ont été inclus dans l'analyse, la médiane de survie globale était de 7,39 mois. Nous avons défini à 6 mois le seuil de survie prolongée et quatre facteurs étaient associés de manière indépendante à cette survie : le stade localisé initial (Hazard Ratio (HR) à 0,37 : intervalle de confiance (IC 95% 0,16-0,58), l'absence de toxicité de grade ≥ 3 en première ligne (HR à 0,56 : (IC 95% 0,32-0,98)), l'absence de contrôle de la maladie lors des trois premières lignes (HR à 3,06 : (IC 95% 1,64-5,73)) et l'indice de Karnofsky $\geq 90\%$ au moment de débiter la quatrième ligne (HR à 0,31 : (IC 95% 0,16-0,58)). Ces variables seront intégrées pour la réalisation d'un score pronostique.

Conclusion : Nous avons mis en évidence quatre facteurs associés à une survie prolongée en quatrième ligne de chimiothérapie. La création d'un score pronostique est en cours. Celui-ci permettra de mieux sélectionner les patients susceptibles de tirer bénéfice d'une quatrième ligne de traitement

Composition du Jury :

Président : Pr Arnaud Scherpereel

Assesseurs : Pr Alain Duhamel, Pr Alexis Cortot, Dr Xavier Dhalluin