

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Poursuite ou arrêt de l'immunothérapie
par inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) après 2 ans de traitement,
dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade
avancé : étude d'une cohorte rétrospective multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 20 mai 2022 à 18h
au Pôle Formation

par Camille ARDIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Madame le Docteur Amélie TURLOTTE

Monsieur le Docteur David NUNES

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

AVERTISSEMENT :

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

*« Le peu qu'on peut faire, le très peu qu'on peut faire,
il faut le faire, pour l'honneur, mais sans illusion. »*

Théodore Monod

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	20
RESUME.....	21
I. INTRODUCTION.....	11
A. Les cancers broncho-pulmonaires.....	11
1. Généralités.....	11
2. Prise en charge générale.....	11
B. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI).....	13
1. Mode d'action.....	13
2. Données d'efficacité.....	15
3. Hétérogénéité d'efficacité et sélection des patients.....	17
C. « Longs répondeurs » à l'immunothérapie.....	22
1. Caractéristiques des « longs répondeurs ».....	23
2. Durée de traitement optimale.....	24
D. Objectifs de l'étude.....	26
II. METHODE.....	27
A. Population de l'étude.....	27
B. Données recueillies.....	28
C. Analyse de données.....	29
D. Analyse statistique.....	29
E. Cadre réglementaire.....	30
III. RESULTATS.....	31
A. Description de l'ensemble de la population.....	31
1. Caractéristiques des patients à l'instauration du traitement.....	31
2. Caractéristiques tumorales à l'initiation de l'ICI.....	32
B. Evolution dans les deux premières années de traitement.....	34
1. Réponse au traitement.....	34
2. Survenue d'une toxicité immuno-induite.....	35

C.	Décision de poursuite ou d'arrêt de l'immunothérapie après deux ans de traitement et facteurs décisionnels associés	36
1.	Décision de poursuite ou d'arrêt de l'immunothérapie.....	36
2.	Recherche de facteurs décisionnels.....	39
D.	Evolution ultérieure	40
1.	Etude de la survie globale selon la décision de poursuite ou d'arrêt	40
2.	Etude de la survie sans progression (SSP) selon la décision de poursuite ou d'arrêt	40
3.	Evolution selon l'évaluation métabolique en TEP	43
4.	Etude de la survenue de toxicités immuno-induites ultérieures.....	44
IV.	DISCUSSION	45
A.	Résultat principal : décision de poursuite ou d'arrêt, facteurs associés	45
B.	Evolution selon la poursuite ou l'arrêt de l'ICI: survie, progression, toxicité....	45
1.	Survie	45
2.	Modalités de progression	47
3.	Toxicité retardée.....	48
4.	Impact économique	48
C.	Comparaison de notre population aux données existantes	49
1.	Caractéristiques épidémiologiques de la population de l'étude	49
2.	Caractéristiques de biologie moléculaire	51
3.	Place du TEP-scanner.....	54
D.	Forces et limites :.....	55
V.	CONCLUSION	56
VI.	BIBLIOGRAPHIE	58

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACVR1	Activin A Receptor Type 1
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AKT	Oncogene of the AKT8 (AKR mouse thymoma-8) virus
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BRAF	B-Raf Proto-Oncogene
CBNPC	Carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CD274	gène codant pour PD-L1
CHU	Centre hospitalier universitaire
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTNNB1	Catenin Beta 1
DIQ	Distance interquartile
DRm	Durée de réponse médiane
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDA	Food and Drug Administration
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	Hazard Ratio
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95%
ICI	Inhibiteur de checkpoint immunitaire
IMC	Index de Masse Corporelle
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LAG-3	Lymphocyte activation gene 3
NGS	Next Generation Sequencing, séquençage nouvelle génération
NRAS	Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog
OMS	Organisation mondiale pour la santé
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor A
PD-(L)1	Programmed cell death (ligand) 1
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
RECIST v1.1	Response Criteria In Solid Tumors 1.1
ROS1	c-ros oncogene 1
SG(m)	Survie globale (médiane)
SSP(m)	Survie sans progression (médiane)
TDM	Tomodensitométrie (scanner)
TEP-scanner	Tomographie par émission de positons couplée au scanner
TIM-3	T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3
TMB	Tumor Mutationnal Burden, charge mutationnelle
TNF- α	Tumor necrosis factor α
TP53	Tumor protein 53
TRO	Taux de réponse objective
VEGF	Vascular endothelial growth factor

RESUMÉ

Contexte : Les CBNPC, pathologies fréquentes et le plus souvent incurables ont vu leur pronostic amélioré par les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI). Cependant, la durée optimale de traitement par ICI en cas de réponse prolongée (≥ 2 ans) dans les CBNPC de stade avancé n'est pas connue. Notre objectif était d'étudier les pratiques en vie réelle concernant la poursuite ou l'arrêt des ICI après 2 ans de traitement, les facteurs associés à cette décision, et l'évolution oncologique ultérieure.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique sur 7 centres, incluant des patients porteurs d'un CBNPC avancé, et en réponse prolongée (≥ 2 ans) sous ICI en monothérapie. La décision d'arrêt ou de poursuite du traitement, sa motivation, la survie sans progression (SSP) et les toxicités immuno-induites après deux ans de traitement ont été étudiées.

Résultats : Nous avons inclus 91 patients ; 78 patients (86 %) étaient métastatiques et 31 (34 %) étaient naïfs de traitement ; 89 patients (98 %) présentaient un tabagisme actif ou sévère. Le taux d'expression tumorale de PD-L1 était $\geq 50\%$ chez 39 patients (42,8 %), et non disponible pour 45 patients (49,5 %).

Le traitement était poursuivi chez 61 patients (67 %). La décision d'arrêt ou de poursuite était significativement associée au centre de prise en charge ($p < 0,001$), mais pas à la réponse scanographique (réponse partielle, complète, ou stabilité) ($p = 0,21$) ou métabolique ($p = 0,53$), ni à l'état général ($p = 0,27$), ni aux antécédents de toxicité immuno-induite ($p = 0,90$) ou d'oligo-progression avant deux ans de traitement ($p = 0,66$).

Les SSP des groupes « arrêt » et « poursuite » à 12 mois (respectivement 81,6 % (IC 95 % [68,3 - 97,6]) vs 83,7 % (IC 95 % [74,4 - 94,1]), médiane non atteinte) ne différaient pas statistiquement (HR = 1,18 IC 95 %, [0,52 - 2,67], $p = 0,69$).

Conclusion : La décision de poursuite de l'immunothérapie après 2 ans dépend principalement d'habitudes locales mais ne semble pas influencer la SSP. Des données randomisées, prospectives, de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats en vue d'une harmonisation des pratiques.

I. INTRODUCTION

A. Les cancers broncho-pulmonaires

1. Généralités

Avec près de 50 000 nouveaux cas par an en France, le cancer du poumon est le 3^e cancer le plus fréquent (tous sexes confondus) et la première cause de décès par cancer, avec plus de 33 000 décès en 2018 en France (1). L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes (1). L'incidence du cancer broncho-pulmonaire est stable chez les hommes et tend même à diminuer alors qu'elle est en nette augmentation chez les femmes depuis les années 1990 (2). Le principal facteur de risque de cette pathologie est l'exposition au tabac. L'exposition à l'amiante, aux métaux lourds, aux radiations ionisantes et aux polluants atmosphériques, ainsi que la présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont également des facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire (3).

Le type histologique le plus fréquent (plus de 80 % des cas) est celui des carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) (4,5) où l'on distingue principalement deux sous-types histologiques : les carcinomes épidermoïdes (20-30 % de tous les cancers broncho-pulmonaires) et les non épidermoïdes, comprenant les adénocarcinomes, qui sont majoritaires (environ 40 % de tous les cancers broncho-pulmonaires), les autres sous-types histologiques étant beaucoup moins fréquents (moins de 20 % de tous les cancers broncho-pulmonaires) (4,5).

2. Prise en charge générale

Dans plus de 60 % des cas, le diagnostic est réalisé au stade métastatique (stade IV) (4), ce qui ne permet pas une prise en charge curative (6). Dans cette situation, la prise en charge repose sur un traitement systémique (chimiothérapie cytotoxique, thérapies

ciblées ou inhibiteurs des checkpoints immunitaires) dont les modalités dépendent des caractéristiques histologiques et moléculaires de la tumeur (6).

a) La chimiothérapie cytotoxique

Jusqu'à récemment, le traitement standard de ces CBNPC localement avancés ou métastatiques reposait sur une chimiothérapie combinant un sel de platine et un agent cytotoxique de 3^e génération (ex : Pémétréxed, Docétaxel, Paclitaxel, Vinorelbine, Gemcitabine), associée, dans certains cas pour les carcinomes non-épidermoïdes, à un anticorps anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) le Bévacicumab (7) avec un bénéfice modeste et une survie globale médiane (SGm) de l'ordre de 10 à 12 mois (8–10).

b) Les thérapies ciblées

Plusieurs altérations génomiques des cellules tumorales de cancers pulmonaires affectent un gène clé, suffisant à induire une transformation tumorale : c'est le concept d'addiction oncogénique (11). Certaines de ces altérations, comme les mutations activatrices de EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ou de BRAF V600E (*B-Raf proto-oncogene*), ou les réarrangements de ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) ou de ROS1 (*c-ros oncogene 1*) sont aujourd'hui la cible de thérapies ciblées, qui ont permis de modifier radicalement la prise en charge et le pronostic de ces patients (12–14). Cependant, le nombre de patients éligibles à une thérapie ciblée reste faible (environ 20 %) (15) et d'autres axes thérapeutiques sont nécessaires.

Depuis les années 2010, l'immunothérapie, et plus précisément les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI), sont développés et représentent une avancée majeure dans la prise en charge des patients porteurs d'un cancer bronchique sans addiction oncogénique.

B. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI)

1. Mode d'action

La théorie des « 3E » (Elimination, Equilibre, Echappement) concernant le développement tumoral est désormais solidement établie (16,17) : l'immuno-surveillance est la situation physiologique où le système immunitaire va être capable de détecter et d'éliminer toute cellule tumorale naissante. Cependant, dans certaines situations, cette destruction est imparfaite et les cellules tumorales seront partiellement contrôlées par le système immunitaire dans une situation d'équilibre relatif. Finalement, la pression de sélection exercée par le système immunitaire pourra conduire à la sélection de caractéristiques plus agressives (désignées sous le terme de « Hallmarks of cancer » (18,19)) et notamment à la capacité pour la tumeur d'échapper au système immunitaire.

De façon physiologique, l'activation du système immunitaire par reconnaissance d'antigènes marqueurs du « non-soi » ou du « soi-altéré » (antigènes tumoraux par exemple) induit de façon secondaire une expression des récepteurs CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) et PD-1 (*Programmed cell death 1*) à la membrane des lymphocytes T activés (20–22). Ces récepteurs, les « checkpoints immunitaires », permettent un rétrocontrôle négatif sur les lymphocytes activés, mettant ainsi un terme à la réponse immunitaire et limitant les dommages aux tissus environnants.

Or, les cellules tumorales peuvent exprimer PD-L1, le ligand de PD-1, secondairement à de multiples facteurs, classés en deux grands mécanismes (23) :

- Un mécanisme « inductible », où l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est induite par des facteurs extrinsèques, en particulier :
 - o des cytokines pro-inflammatoires (interféron- γ , interleukine-27, TNF- α ...) sécrétées par les cellules immunitaires de façon persistante

- une situation d'hypoxie, via le Facteur Induit par l'Hypoxie 1 α (HIF-1 α)
- un mécanisme « constitutif », où l'expression de PD-L1 est secondaire à, notamment :
 - des altérations génétiques : par exemple, une amplification génique de *CD274*, le gène codant pour PD-L1
 - des altérations épigénétiques, conduisant à une augmentation de l'expression de *CD274*, le gène codant pour PD-L1
 - l'activation de voies de signalisation, en particulier la voie PI3K-AKT-mTOR
 - la perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs (par exemple PTEN)

Ainsi, les cellules tumorales exprimant PD-L1 deviennent capables d'inhiber l'action des lymphocytes dirigés contre elles : les cellules immunitaires acquièrent un phénotype « épuisé » (24), c'est-à-dire qu'elles sur-expriment des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1, CTLA-4, mais également LAG-3, TIM-3 (25,26), et leurs capacités effectrices contre la tumeur sont diminuées (24,27). Les inhibiteurs de ces checkpoints immunitaires (ICI) ciblent ce mécanisme d'échappement. Il s'agit d'anticorps monoclonaux, dirigés soit contre le récepteur CTLA-4 (par exemple, l'Ipilimumab (28)), soit contre PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) (28) ou contre PD-L1 (Atézolizumab, Durvalumab) (29). En inhibant l'interaction ligand-récepteur, ils empêchent l'anergie lymphocytaire et restaurent une réponse immunitaire anti-tumorale efficace (30,31). Ces nouveaux traitements ont d'abord démontré leur efficacité chez les patients atteints de mélanome métastatique (32–34), puis chez les patients atteints de CBNPC.

2. Données d'efficacité

Parmi les différents ICI existants, quatre ont été évalués à ce jour en monothérapie, de façon large, chez les patients porteurs d'un CBNPC. Le Nivolumab, le Pembrolizumab, l'Atézolizumab ont été validés en situation métastatique et le Durvalumab a été validé dans les formes localement avancées en consolidation après traitement par radiothérapie-chimiothérapie concomitante.

Le Nivolumab est le premier ICI à avoir démontré son efficacité face au traitement standard (Docétaxel) dans deux études, CheckMate 017 et CheckMate 057. CheckMate 017 incluait des patients porteurs d'un CBNPC épidermoïde et CheckMate 057, des patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde. Dans les deux cas, les patients sélectionnés avaient un cancer de stade IIIB ou IV, n'étaient pas sélectionnés sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur, avaient reçu une ligne de traitement antérieure et avaient un état général conservé (défini par un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance de l'OMS (indice OMS 0 ou OMS 1)). Les patients porteurs de métastases cérébrales étaient éligibles si ces métastases avaient été traitées et étaient stables.

Comparativement au Docétaxel, la survie globale médiane (SGm) était allongée de 3 mois pour les patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde (12,2 mois (IC 95 % [9,7 - 15,0]) vs 9,4 (IC 95 % [8,1 - 10,7])), avec un Hazard Ratio (HR) pour le décès de 0,73 en faveur du Nivolumab (IC 95 % [0,59 - 0,89]), $p < 0,002$ (35). De façon similaire, on notait un gain de survie de 3 mois pour les patients porteurs d'un CBNPC épidermoïde (9,2 mois (IC 95 % [7,3 - 13,3]) vs 6,0 (IC 95 % [5,1 - 7,3])), avec un Hazard Ratio (HR) pour le décès à 0,59 en faveur du Nivolumab (IC 95 % [0,44 - 0,79]), $p < 0,001$ (36). Le taux de réponse au traitement était plus élevé sous Nivolumab (de l'ordre de 20 %, contre 10 % environ pour la chimiothérapie seule) et la tolérance au traitement était

meilleure pour le groupe de patients traités par Nivolumab (69 % des patients ayant présenté un effet indésirable quel que soit le stade, et 10 % des patients ayant présenté un effet indésirable de grade 3 à 4) comparativement au groupe traité par Docétaxel (88 % des patients ayant présenté un effet indésirable quel que soit le stade et 54 % des patients ayant présenté un effet indésirable de grade 3 à 4).

Sur ces données, le Nivolumab est autorisé depuis 2015 à partir de la deuxième ligne de traitement (37) pour les patients atteints d'un CBNPC, de stade localement avancé ou métastatique (35,36) sans sélection sur les caractéristiques tumorales, jusqu'à perte du bénéfice clinique.

Ces données d'efficacité chez des patients pré-traités ont été confirmées avec d'autres molécules, comme l'Atézolizumab (étude OAK (38)) et le Pembrolizumab chez les patients avec un PD-L1 \geq 1 % (étude Keynote-010 (39)), et sont résumées dans le

Tableau I.

TABLEAU I : ETUDES DE PHASE III, RETROUVANT UN BENEFICE DES ICI FACE AU DOCETAXEL, EN 2° LIGNE DE TRAITEMENT DES CBNPC DE STADE AVANCE.

Etude	Traitement	TRO % (IC95%)	SGm, mois (IC95%)	DRm, mois (IC95%)	HR pour la SG (IC95%) (p - valeur)	
CheckMate 017 Épidermoïdes Tous PD-L1	Nivolumab	20 (14 - 28)	9,2 (7,3 - 13,3)	NA (2,9 - 20,5+)	0,59 (0,44 - 0,79) (p < 0,001)	
	Docétaxel	9 (5 - 15)	6,0 (5,1 - 7,3)	8,4 (1,4+ - 15,2+)		
CheckMate 057 Non épidermoïdes Tous PD-L1	Nivolumab	19 (15 - 24)	12,2 (9,7 - 15)	17,2 (1,8 - 22,6+)	0,73 (0,59 - 0,89) (p = 0,002)	
	Docétaxel	12 (9 - 17)	9,4 (8,1 - 10,7)	5,6 (1,2+ - 15,2+)		
OAK CBNPC Tous PD-L1	Atézolizumab	14	13,8 (11,8 - 15,7)	16,3 (10,0 - NA)	0,73 (0,62 - 0,87) (p = 0,0003)	
	Docétaxel	13	9,6 (8,6 - 11,2)	6,2 (4,9 - 7,6)		
Keynote-010 CBNPC PD-L1 \geq 1%	Pembrolizumab					
		2mg/kg	18	14,9 (10,4 - NA)	10,4 (9,4 - 11,9)	0,71 (0,58 - 0,88) (p = 0,0008)
		10 mg/kg	18	17,3 (11,8 - NA)	12,7 (10,0 - 17,3)	
	Docétaxel	9	8,2 (6,4 - 10,7)	8,5 (7,5 - 9,8)	0,61 (0,49 - 0,75) (p < 0,0001)	

TRO, taux de réponse objective ; SG(m), survie globale (médiane) ; DRm, durée de réponse médiane, HR, Hazard Ratio ; IC 95 %, Intervalle de confiance à 95 % ; NA, non atteinte ; le symbole + indique des données censurées (réponses toujours en cours à la date de l'analyse).

3. Hétérogénéité d'efficacité et sélection des patients

L'étude des courbes de survie de Kaplan-Meier, chez les patients présentant un CBNPC non épidermoïde, suggère l'existence d'une sous-population de patients, qui va présenter rapidement une évolution défavorable sous ICI (35), (**Figure 1**) nommée hyper-progression.

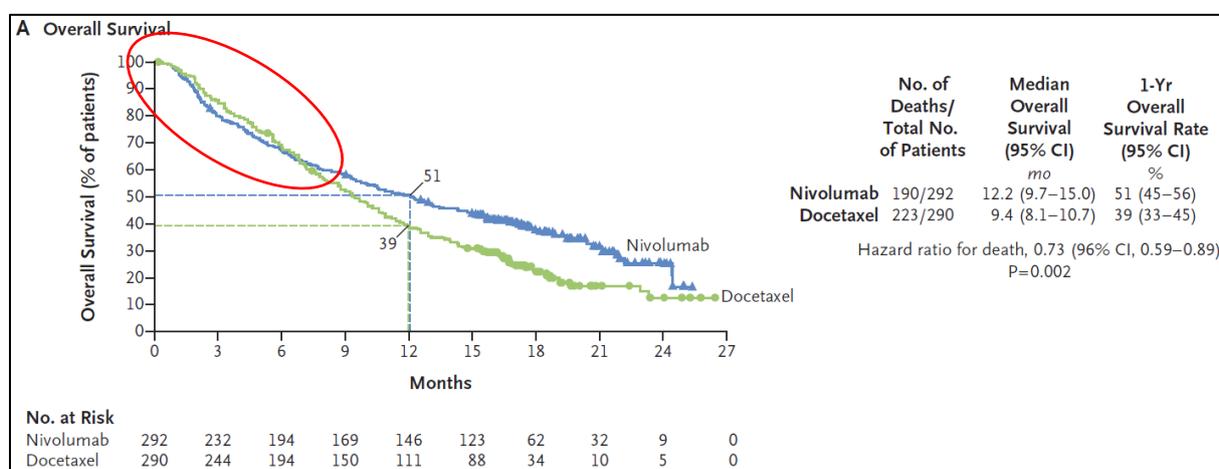


FIGURE 1 : COURBE DE SURVIE DE KAPLAN MEIER, POUR LES PATIENTS PORTEURS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES NON EPIDERMOÏDE (35). LE CROISEMENT DES COURBES DE SURVIE MONTRE QU'UNE PARTIE DES PATIENTS PRESENTE UNE EVOLUTION DEFAVORABLE SOUS NIVOLUMAB AU COURS DES 6 PREMIERS MOIS DE TRAITEMENT.

Cependant les données de survie et l'étude de la durée de réponse au Nivolumab (**Figure 2**) montre qu'il existe une population de patients tirant un bénéfice prolongé du traitement, avec une durée de réponse médiane de 17,2 mois (IC 95 % [1,8 - 22,6+]) sous Nivolumab, contre 5,6 mois (IC 95 % [1,2 - 15,2]) sous Docétaxel (35).

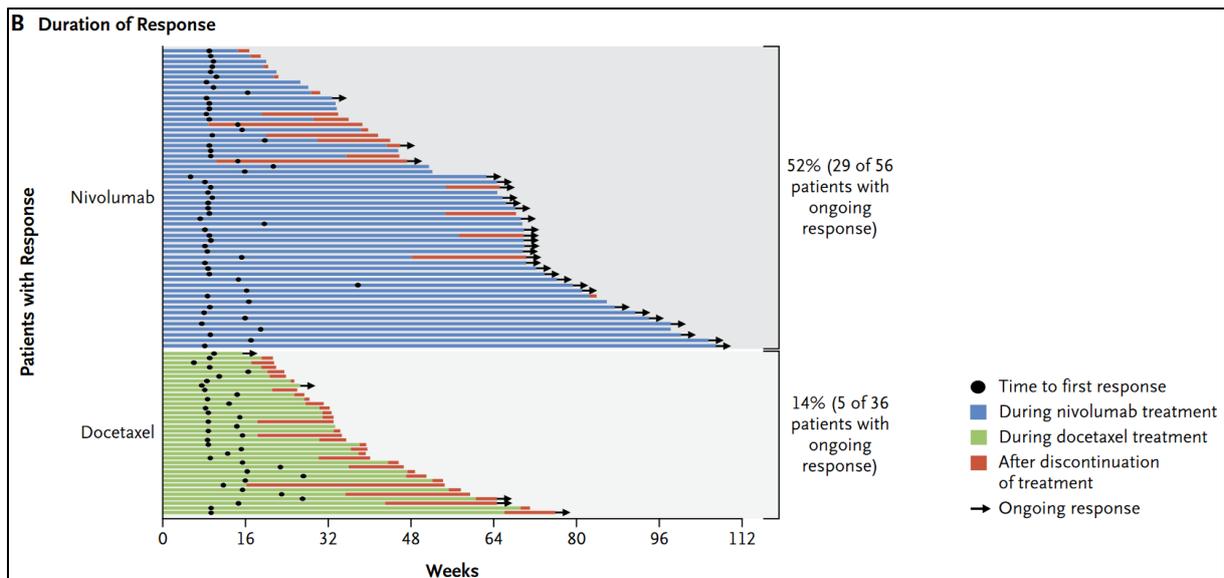


FIGURE 2 : DUREE DE REPOSE SOUS TRAITEMENT, POUR LES PATIENTS PORTEURS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES NON EPIDERMOÏDES PRESENTANT UNE REPOSE TUMORALE (36). A LA DATE DE CENSURE, 52 % DES PATIENTS AYANT REPONDU AU NIVOLUMAB MAINTIENNENT UNE REPOSE, CONTRE SEULEMENT 14 % DES PATIENTS AYANT REPONDU AU DOCETAXEL.

La mise en évidence de ces sous-populations de patients présentant des réponses discordantes aux ICI pose la question de l'utilisation de biomarqueurs prédictifs de réponse. Le taux d'expression tumorale de PD-L1 est le principal marqueur développé dans ce contexte. Ainsi, il a été montré pour le Pembrolizumab, un anticorps anti-PD-1, que le taux de réponse pouvait être prédit en partie par l'expression tumorale de PD-L1 (40). Cet anticorps a ainsi été par la suite évalué chez des patients sélectionnés selon leur taux d'expression tumorale de PD-L1.

L'étude Keynote-024 compare le Pembrolizumab en monothérapie à une chimiothérapie à base de sels de platine, chez des patients porteurs d'un CBNPC métastatique, épidermoïde ou non épidermoïde (à l'exclusion de ceux porteurs d'une addiction oncogénique), non traités antérieurement, et présentant un taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 50 %. Cette étude de première ligne retrouvait, après un suivi médian de 11,2 mois (6,3 – 19,7), un bénéfice pour le Pembrolizumab avec une survie sans progression médiane (SSPm) de 10,3 mois (IC 95 % [6,7 - non atteinte]) contre

6,0 mois (IC 95 % [4,2 - 6,2]) pour les patients sous chimiothérapie standard (HR pour la progression ou le décès 0,50 en faveur du Pembrolizumab, (IC 95 % [0,37 - 0,68], $p < 0,001$). L'étude montrait également un bénéfice en survie globale (HR pour le décès 0,60 (IC 95 % [0,41 - 0,89]), $p = 0,005$). Le taux de réponse au traitement était plus élevé dans le groupe Pembrolizumab par rapport au groupe chimiothérapie (45 % vs 28 %) (41). La sélection de patients sur une expression élevée de PD-L1 permet donc d'obtenir une supériorité des ICI face à une chimiothérapie de première ligne.

Ces résultats ont été retrouvés également dans l'essai Keynote-042, qui comparait le Pembrolizumab à la chimiothérapie classique dans une population élargie, chez des patients avec un taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %. Chez les patients ayant une expression tumorale de PD-L1 élevée (≥ 50 %), les résultats se sont révélés concordants avec ceux de l'étude Keynote-024. En revanche, chez des patients présentant un taux d'expression tumorale de PD-L1 compris entre 1 % et 50 %, aucun bénéfice en survie globale n'était rapporté, le HR pour le décès étant non significatif (0,92 (IC 95 % [0,77 - 1,11])). La SGM ne différait pas significativement entre le groupe Pembrolizumab (13,4 (IC 95 % [10,7 – 18,2])) et dans le groupe chimiothérapie (12,1 mois (IC 95 % [11,0 - 14,0])) (42).

Le Pembrolizumab est actuellement autorisé en monothérapie dès la première ligne chez les patients présentant un taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 50 % (43), et chez les patients porteurs d'un CBNPC localement avancé ou métastatique et ayant un taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.

Toutefois, le PD-L1 n'est qu'un prédicteur imparfait du bénéfice de l'immunothérapie : d'une part, la sélection des patients sur le taux de PD-L1 permet d'obtenir des taux de

réponse élevés approchant les 50 % (42), ce qui implique cependant qu'un patient sur deux ne tirera pas de bénéfice du traitement ; à l'inverse, l'étude OAK montrait que des patients n'ayant pas d'expression tumorale de PD-L1 pouvaient répondre au traitement ; ensuite, le taux de PD-L1 est hétérogène dans le temps et selon les sites tumoraux (44).

Ces sous-groupes de patients qui tirent un bénéfice de l'immunothérapie sont d'autant plus importants à identifier qu'ils peuvent présenter un contrôle tumoral maintenu sur plusieurs années. En effet, les analyses de survie des cohortes issues des essais princeps, régulièrement mises à jour, montrent que ces molécules permettent un contrôle prolongé de la pathologie tumorale avec un bénéfice en survie globale maintenu sur plusieurs années. Ainsi, l'actualisation à 5 ans des données poolées des essais CheckMate 017 et 057 (45) (**Figure 3**) retrouve que 13,4 % (IC 95 % [10,4 – 16,9]) des patients traités par Nivolumab (et non sélectionnés sur le PD-L1) sont vivants à 5 ans de traitement, contre seulement 2,6 % (IC 95 % [1,4 – 4,5]) des patients traités par Docétaxel, soit un HR pour le décès à 0,68 (IC 95 % [0,59 - 0,78]) en faveur du Nivolumab.

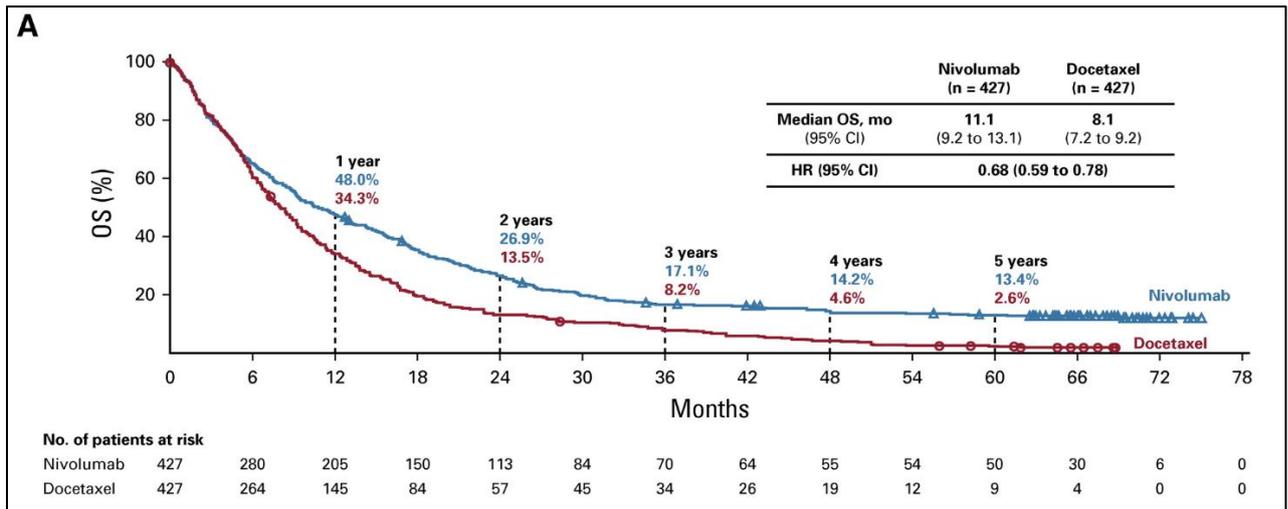


FIGURE 3 : COURBES DE SURVIE GLOBALE SELON LA METHODE DE KAPLAN-MEIER POUR DES PATIENTS PRETRAITES, SANS SELECTION SUR LE TAUX D'EXPRESSION TUMORALE DE PD-L1 (CHECKMATE 017 ET CHECKMATE 057) (45). LES COURBES DE SURVIE S'INFLECHISSENT ENTRE 24 ET 36 MOIS DE SUIVI, ATTEIGNANT UN PLATEAU DE SURVIE : PRES DE 15 % DES PATIENTS DEJA TRAITES, EXPOSES AU NIVOLUMAB, EN TIRENT UN BENEFICE PROLONGE (45).

Ces résultats sont étayés par les actualisations des données de survie issues des essais Keynote-024 (46) (**Figure 4**), et Keynote-010 (47).

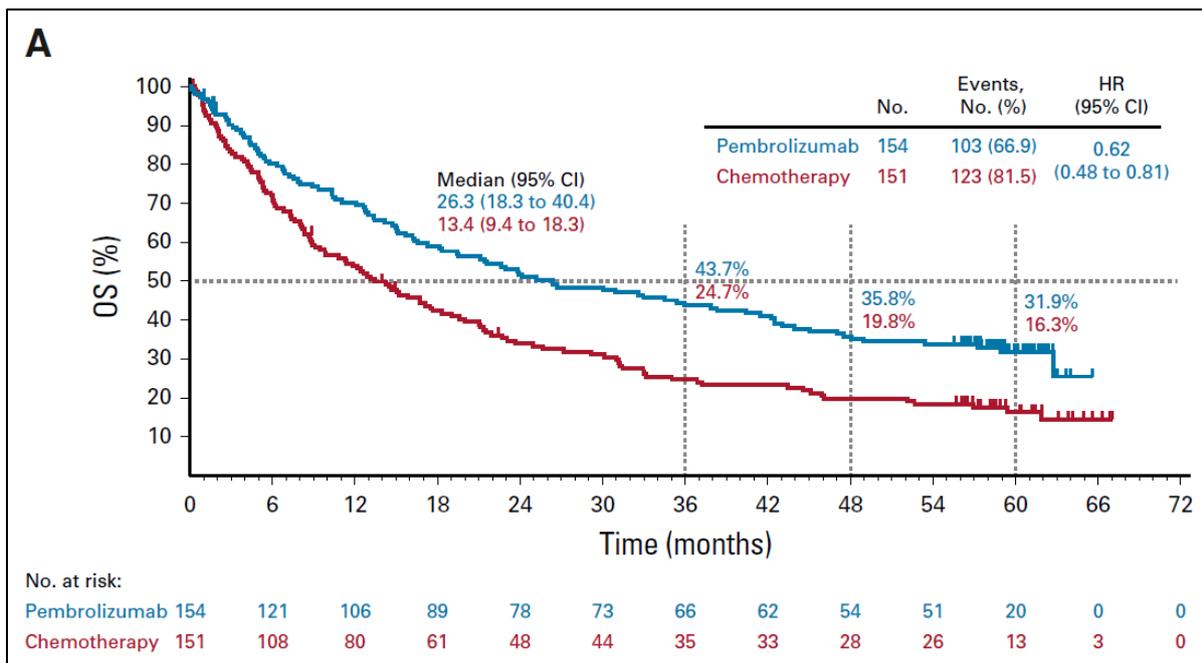


FIGURE 4 : COURBES DE SURVIE SELON LA METHODE DE KAPLAN-MEIER, CHEZ DES PATIENTS NAÏFS DE TRAITEMENT, SELECTIONNES SUR LE TAUX D'EXPRESSION TUMORALE DE PD-L1 ($\geq 50\%$) (KEYNOTE-024) (46) : DANS CETTE POPULATION SELECTIONNEE, LE TAUX DE SURVIE A 5 ANS DES PATIENTS TRAITES PAR PEMBROLIZUMAB EST D'ENVIRON 30 %, CONTRE 16 % POUR LES PATIENTS TRAITES PAR CHIMIOTHERAPIE, SOIT UN HAZARD RATIO POUR LE DECES A 0,62 (IC 95 % [0,48 - 0,81]) EN FAVEUR DU PEMBROLIZUMAB.

Ce sont ces patients, tirant un bénéfice prolongé en survie et ayant un faible risque de rechute au-delà de deux ans de traitement qui sont communément appelés les « longs répondeurs ».

C. « Longs répondeurs » à l'immunothérapie

Il n'existe pas de définition consensuelle de la population des « longs répondeurs », mais dans le contexte du CBNPC, le seuil de deux ans de survie après le diagnostic est classiquement retenu (48). Dans une méta-analyse (49) reprenant les données d'essais randomisés prospectifs de phase III incluant des patients atteints de différents types tumoraux, de stades avancés, exposés aux ICI en monothérapie, *Pons-Tostivint et al.* ont défini de façon arbitraire la « survie sans progression prolongée » pour un patient comme une survie sans progression (SSP) supérieure à 3 fois la SSP médiane des patients de l'essai exposés au même traitement. La « survie globale prolongée » pour un patient donné était définie comme la survie globale (SG) supérieure à 2 fois la SG médiane des patients de l'essai exposés au même traitement. Cette définition peut être expliquée par l'hétérogénéité des populations incluses (types tumoraux différents), associée à des pronostics différents.

Cette méta-analyse montre que les réponses prolongées ne sont pas spécifiques aux ICI, mais qu'elles sont significativement plus fréquentes chez les patients qui y sont exposés (49), ce qui confirme le bénéfice à long terme de l'immunothérapie en comparaison aux autres traitements. Ainsi, pour les patients porteurs d'un CBNPC, la proportion de longs répondeurs pour la SSP dans le groupe ICI était de 24 % (IC 95 % [21 – 27]), contre 10 % (IC 95 % [6 – 14]) dans le groupe non ICI.

1. Caractéristiques des « longs répondeurs »

Afin d'avancer dans la recherche de marqueurs prédictifs de réponse aux ICI, certains auteurs se sont intéressés aux caractéristiques cliniques des patients long répondeurs inclus dans les essais princeps (48), sans y retrouver d'enrichissement en terme de sexe, d'origine géographique, de statut tabagique ou d'indice de performance OMS. De même, sur le plan histologique, la proportion de patients contrôlés durablement porteurs d'un CBNPC épidermoïde ne semble pas différente de celle porteuse d'un CBNPC non épidermoïde (47,50,51). Par contre, il est notable que plusieurs essais présentant des données à long terme retrouvent un taux élevé d'effets indésirables reliés à l'immunothérapie (tous grades), de l'ordre de 70 à 80 %, avec un taux d'effets indésirables sévères de grade 3 à 4 variant entre 10 et 30 % selon les études (47,51–53), ce qui peut s'expliquer du fait d'une exposition prolongée à l'immunothérapie, mais peut-être aussi du fait d'une meilleure réponse immunitaire. Sur le plan biologique, il n'y a pas, à ce jour de biomarqueur prédictif de réponse aux ICI validé, même si de nombreuses pistes sont explorées (48). En particulier, chez les patients traités par Nivolumab et survivants à cinq ans, *Gettinger et al.* retrouvaient un taux d'expression tumorale de PD-L1 ≥ 50 %, dans cinq des dix prélèvements analysables, soit 50 %. Cependant, trois patients (30 %) avaient un taux d'expression tumorale de PD-L1 < 1 % (50).

2. Durée de traitement optimale

Chez ces patients présentant une survie prolongée sous traitement, et dont le nombre a significativement augmenté (49), la durée optimale de traitement reste une question majeure compte tenu des toxicités potentielles, des contraintes pour les patients et du coût considérable de ces thérapeutiques (54). Cette question reste actuellement sans réponse.

En effet, les stratégies thérapeutiques dans les essais princeps étaient variables (55), avec d'une part la poursuite du traitement jusqu'à perte du bénéfice clinique (35,36,56) et d'autre part, l'administration du traitement pour une durée prédéterminée de 2 ans (47,57). Cependant, à 5 ans de suivi, les taux de survie globale semblent comparables (**Tableau II**), après prise en compte de la ligne de traitement et du taux d'expression tumorale de PD-L1, et ne semblent pas être impactés par la durée de traitement par ICI.

TABLEAU II : SELECTION D'ESSAIS CLINIQUES ILLUSTRANT LES DEUX ATTITUDES ADOPTÉES CONCERNANT LA DURÉE DE TRAITEMENT, ET DONT LE SUIVI A ÉTÉ ACTUALISÉ JUSQU'À 5 ANS.

Essai	Molécule	Durée de traitement	Expression tumorale de PD-L1	Ligne de traitement	Taux de SG à 5 ans, % (IC 95 %)
CA209-003 (phase 1)	NIVOLUMAB	2 ans	Pas de seuil	≥ 2	16 (10 - 23)
CheckMate 017 et 057 (phase 3)	NIVOLUMAB	continue	Pas de seuil	≥ 2	13,4 (10,4 - 16,9)
KEYNOTE 001 (phase 1b)	PEMBROLIZUMAB	continue	> 1 %	1° ≥ 2	23 (14,2 - 33,5) 15,5 (12,2 - 19,2)
KEYNOTE-010 (phase 3)	PEMBROLIZUMAB	2 ans	> 1 %	≥ 2	15,6 (12,2 - 19,2)
KEYNOTE-024 (phase 3)	PEMBROLIZUMAB	2 ans	≥ 50 %	1°	31,9 (24,5 - 39,5)

Dans ce contexte, une analyse exploratoire de l'essai CheckMate 153 évaluait l'impact de la durée du traitement : à l'issue d'un an de traitement, les patients n'ayant pas présenté de progression rapide, de toxicité inacceptable, et n'ayant pas retiré leur consentement à l'étude étaient randomisés, soit dans le groupe « poursuite jusqu'à progression », soit dans le groupe « traitement pendant un an » et dans ce cas, arrêtaient la thérapie. Il faut noter que les patients dont l'évaluation radiographique à un an selon les critères RECIST v1.1 retrouvait une progression de la maladie tumorale, mais qui tiraient un bénéfice clinique du traitement étaient randomisés également, puis secondairement exclus de l'analyse de survie, qui ne tient compte que des patients en situation de « maladie stable », « réponse partielle », ou « réponse complète » (les patients en progression étaient inclus dans l'analyse d'efficacité et de sécurité). La SSP à un an après la randomisation montre un surrisque de progression dans le groupe « arrêt à un an » : le HR pour la progression ou le décès était de 0,56 en faveur du traitement continu (IC 95 % [0,37 - 0,84]) ; la SSPm dans le groupe « arrêt à un an » était de 9,4 mois (IC 95 % [5,6 - 13,0]) contre 24,7 mois (IC 95 % [14,8 - 34,7]) dans le groupe « traitement continu ». La survie globale était également impactée, avec une survie globale médiane de 28,8 mois (IC 95 % [22,9 - 33,5]) dans le groupe « arrêt à un an », alors qu'elle n'était pas atteinte à plus de 33 mois de suivi (IC 95 % [33,6 – non atteinte]) dans le groupe « traitement continu », soit un HR pour le décès à 0,62 (IC 95 % [0,42 - 0,92]) en faveur du traitement continu (58).

Il semble donc péjoratif d'arrêter le Nivolumab après un an seulement de traitement. Il faut toutefois noter que ce seuil d'un an peut paraître précoce et ne correspond pas à la définition usuelle des longs répondeurs (plutôt fixée à deux ans) ni à la définition de deux fois la SGM proposée dans la méta-analyse de *Pons-Tostivint et al* (59). Actuellement, dans le contexte des CBNPC, il n'y a pas de critères permettant de

choisir entre les deux attitudes, c'est-à-dire la poursuite ou l'arrêt de l'ICI au seuil plus conventionnel de deux ans. Les recommandations en vigueur dans le champ de l'onco-dermatologie proposent que les patients avec un mélanome de stade avancé présentant une maladie contrôlée sur le plan radiologique (réponse partielle ou stabilité), associée à une réponse complète métabolique, et ayant reçu au moins 6 mois de traitement par ICI puissent arrêter le traitement avant deux ans (60). Par analogie, certains s'intéressent aux résultats du TEP-scanner comme marqueur prédictif de réponse et de survie (61,62), sans qu'il n'existe pour l'instant de recommandations allant dans ce sens.

D. Objectifs de l'étude

En l'absence de recommandations ou même de données sur la durée de traitement par ICI, et considérant les deux attitudes adoptées dans les essais cliniques, l'objectif principal de notre étude était de déterminer quelles étaient les attitudes des praticiens confrontés à cette question, en vie réelle, au sein de divers centres de la région des Hauts de France.

Les objectifs secondaires étaient l'identification des critères motivant la décision de poursuite ou d'arrêt du traitement par ICI à deux ans, ainsi que la description de l'évolution oncologique selon l'une ou l'autre des attitudes retenues dans cette population, la toxicité spécifique et l'association de l'évaluation métabolique en TEP à l'évolution ultérieure.

II. METHODE

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, rétrospective, menée dans 7 centres hospitaliers, universitaire ou non, de la région des Hauts de France, dont le recueil a été effectué entre janvier 2021 et novembre 2021 et couvrant une période allant de mai 2017 à juin 2021.

A. Population de l'étude

Nous avons recherché, de façon systématique, à l'aide des registres de prescription de traitement anticancéreux, les patients ayant fait l'objet d'une prescription d'ICI en monothérapie ; en pratique, et selon les recommandations en cours, nous avons recherché les patients porteurs d'un CBNPC ayant fait l'objet d'une prescription de Nivolumab ou de Pembrolizumab quelle que soit la ligne de traitement. Compte-tenu de la disponibilité plus récente de l'Atézolizumab (inscription à la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités en février 2019 (63)), et donc du délai plus faible écoulé au moment du début de cette étude, les patients sous Atézolizumab n'ont pas été identifiés.

Nous avons inclus les patients âgés de plus de 18 ans, porteurs d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, et ayant reçu jusqu'au mois de juin 2021 au moins deux ans de traitement par Pembrolizumab ou Nivolumab en monothérapie, quelle que soit la ligne de traitement ou les caractéristiques moléculaires de la tumeur.

Les critères d'exclusion étaient la survenue d'une toxicité grave ayant fait interrompre le traitement et le non-contrôle de la maladie tumorale sous ICI avant les deux ans de traitement, à l'exception de la survenue d'une progression unifocale traitée localement au moins 6 mois avant la date-seuil des deux ans de traitement.

B. Données recueillies

Les données cliniques au diagnostic, telles que l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'histologie de la tumeur, le statut mutationnel et le taux d'expression tumorale de PD-L1 ont été recueillies.

A l'initiation du traitement par ICI, le nombre de lignes de traitements antérieures, le nombre de sites porteurs d'au moins une métastase, la présence ou non de métastases cérébrales et l'administration ou non d'un traitement par corticothérapie ont été colligées.

Durant l'administration du traitement, la survenue d'une toxicité immuno-induite et leur grade selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ou la survenue d'une progression locale et le traitement proposé ont été notées.

A deux ans de l'initiation du traitement par ICI, le nombre de doses reçues, la poursuite ou l'arrêt du traitement, et la motivation de cette décision ont été renseignées. Lorsque les données étaient disponibles, nous avons recueilli les résultats de l'évaluation morphologique, par scanner, ainsi que les données du TEP-scanner ou de la scintigraphie osseuse le cas échéant. Pour être pris en compte, les examens devaient avoir été réalisés dans un délai de 3 mois avant ou après la date-seuil des deux ans.

La réponse de la maladie tumorale à deux ans de traitement par ICI était rapportée d'après l'évaluation réalisée par l'équipe médicale référente du patient, sur la base des comptes rendus d'examens et des courriers à disposition. Nous avons distingué la réponse morphologique, évaluée par TDM, et la réponse métabolique, évaluée par TEP-scanner, ou, le cas échéant, par scintigraphie osseuse. Pour chaque modalité, la réponse tumorale était consignée, soit en « maladie stable », soit en « réponse partielle », soit en « réponse complète ». Lorsque l'évaluation à deux ans de traitement faisait état d'une « progression non confirmée », nous avons rapporté le résultat de

l'évaluation suivante. En cas de progression confirmée, le patient était exclu de l'étude. Après deux ans de traitement, nous avons recueilli, le cas échéant, les arrêts secondaires de traitement et leur motivation, la survenue de nouvelles toxicités immuno-induites et leur grade selon CTCAE, la survenue d'une rechute et le traitement proposé, et la survenue du décès.

C. Analyse de données

Le paramètre principal analysé était la décision d'arrêt ou non de l'ICI après deux ans de traitement et les facteurs rapportés comme intervenant dans cette décision.

Les paramètres d'intérêt secondaire étaient la survie sans progression (SSP) selon l'arrêt ou la poursuite du traitement, les traitements proposés le cas échéant, la survenue d'une toxicité au-delà de deux ans de traitement, la relation entre l'évaluation métabolique à 2 ans et l'évolution ultérieure.

La survie globale (SG) n'a pas pu être analysée du fait du nombre trop faible d'évènements.

La SSP était définie comme le temps entre la date-seuil des deux ans de traitement et la date de survenue d'une progression, généralisée ou focale, ou du décès si celui-ci survenait auparavant. La progression tumorale était retenue sur la base des courriers à disposition (survie sans progression en vie réelle) (64,65). La durée de suivi a été décrite par la durée d'observation chez les patients n'ayant pas fait l'évènement (66).

D. Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées en moyennes et écart-types lorsque la distribution était normale et en médiane et distance interquartile (DIQ) dans le cas contraire. Les variables catégorielles ont été exprimées en effectifs et pourcentages.

Le test du Chi² a été utilisé pour étudier la relation entre la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement et les variables catégorielles potentiellement explicatives.

La SSP a été estimée par la méthode de Kaplan Meier et analysée au moyen d'un test du Log-Rank, et le modèle de Cox a été utilisé pour calculer les risques associés (Hazard Ratio). Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Afin de limiter les analyses statistiques et l'inflation du risque alpha, et compte tenu d'une puissance attendue faible, le lien entre l'évaluation métabolique et la survie sans progression a été étudié graphiquement au moyen de swimmer plots.

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel R version 4.6.0 (R Foundation for Statistical computing).

E. Cadre réglementaire

Notre étude a été réalisée selon les règles d'éthique applicables en France et relève de la méthodologie de référence (MR) 004 encadrant les études n'impliquant pas la personne humaine, et notamment les études portant sur la réutilisation de données existantes. Les données recueillies ont été anonymisées. Les patients traités sont informés que leurs données peuvent être utilisées rétrospectivement à des fins de recherche en l'absence d'opposition de leur part ; en raison de la nature rétrospective de l'étude, aucun consentement signé n'a été requis. Une déclaration relative au traitement informatisé des données (N°940) a été déposée par le délégué à la protection des données du CHU de Lille.

III. RESULTATS

A. Description de l'ensemble de la population

1. Caractéristiques des patients à l'instauration du traitement

Au total, 91 patients ont été inclus. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont décrites dans le **Tableau III**.

TABLEAU III : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS INCLUS (N = 91)

Caractéristique		Valeurs*
Centre de prise en charge, n (%)	Institut Cœur-Poumon, Lille	35 (38,5)
	autre centre hospitalier	56 (61,5)
Sexe	hommes, n (%)	68 (74,7)
Âge, moyenne (\pm écart-type)		62,7 (\pm 9,5)
Tabagisme, n (%)	actif ou sévère	89 (97,8)
	donnée non disponible	2 (2,2)
Paquets-année, médiane [DIQ]		40 [30 ; 50]
IMC en kg/m ² , n (%)	< 18	14 (15,4)
	18 - 25	43 (47,3)
	25 - 30	22 (24,2)
	> 30	12 (13,2)
Statut OMS, n (%)	0	13 (14,3)
	1	54 (59,3)
	2	23 (25,3)
	3	1 (1,1)
Nombre de lignes antérieures, n (%)	0	31 (34,1)
	1	47 (51,6)
	2	10 (11,0)
	3	3 (3,3)
Molécule administrée, n (%)	Nivolumab	53 (58,2)
	Pembrolizumab	38 (41,8)
Hospitalisation à l'initiation du traitement, n (%)	en secteur conventionnel	8 (8,8)
	en réanimation	1 (1,1)
Corticothérapie en cours à l'initiation du traitement, n (%)	à visée palliative	3 (3,3)
	secondaire à radiothérapie cérébrale	5 (5,5)

* les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, en médiane (DIQ, distance interquartile), en effectif (pourcentage).

Trente-cinq patients (38,5 %) étaient suivis à l'Institut Cœur-Poumon à Lille, et 56 (61,5 %) étaient suivis dans 6 autres centres hospitaliers généraux des Hauts de

France. Dans notre population, 68 patients (74,7 %) étaient des hommes, avec un âge moyen de 62,7 ± 9,5 ans. Le statut tabagique était manquant pour deux patients (2,2 %), mais le reste de la population, soit 89 patients (97,8 %) présentaient un tabagisme actif ou sevré.

A l'initiation de l'ICI, l'état général était conservé (indice OMS 0 ou 1) pour 67 patients (73,6 %), mais 24 patients (26,4 %) présentaient une altération de l'état général (OMS ≥ 2), 9 patients (9,9 %) étaient hospitalisés, et 8 patients (8,8 %) étaient sous corticothérapie.

Trente-et-un patients (34,1 %) étaient naïfs de traitement, 60 patients (65,9 %) avaient reçu au moins une ligne de traitement.

2. Caractéristiques tumorales à l'initiation de l'ICI

Les caractéristiques de la maladie tumorale à l'initiation du traitement par ICI sont résumées dans le **Tableau IV**.

Dans notre population, 65 patients (71,4 %) étaient porteurs d'un adénocarcinome. Soixante-dix-huit patients (85,7 %) étaient métastatiques, et 26 (28,6 %) présentaient des métastases cérébrales ; parmi eux, 17 patients (18,7 %) avaient bénéficié d'un traitement local, par exérèse chirurgicale ou radiothérapie cérébrale.

Le statut PD-L1 était disponible chez seulement 46 patients (50,5 %) de notre cohorte. Lorsque la donnée était disponible, le taux d'expression tumorale de PD-L1 était ≥ 50 % pour 39 patients (42,8 %).

Le recueil des altérations moléculaires retrouvées sur les biopsies tumorales des patients de notre cohorte montre l'absence d'altération ciblable d'EGFR, ALK et ROS1. Un patient (1,1 %) était porteur d'une mutation BRAF V600E, et recevait du Pembrolizumab après deux lignes de traitement antérieures. Les autres altérations

moléculaires retrouvées correspondent soit à des addictions oncogéniques non ciblables (mutations KRAS chez 23 patients (25,2 %), mutation de l'exon 20 d'EGFR, ou amplification, mutations de BRAF, mutations du domaine kinase de MET, mutation de NRAS), soit à des mutations dans un gène suppresseur de tumeur (25 patients (27,5 %) présentant une mutation de TP53), soit à des mutations dont le rôle dans le contexte du cancer broncho-pulmonaire est à l'étude.

**TABLEAU IV : CARACTERISTIQUES TUMORALES A L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ICI
(N = 91)**

Caractéristique	Valeurs
Histologie, n (%)	
Adénocarcinome	65 (71,4)
Carcinome épidermoïde	20 (22,0)
Autre	6 (6,6)
Métastatique, n (%)	78 (85,7)
Nombre de sites métastatiques, n (%)	
0	13 (14,3)
1	36 (39,6)
2	19 (20,9)
≥ 3	23 (25,3)
Métastases cérébrales, n (%)	26 (28,6)
Dont pré-traitées avant le début du traitement	17 (18,7)
Statut PD-L1, n (%)	
Donnée non disponible	45 (49,5)
PD-L1 < 1 %	4 (4,4)
PD-L1 1 - 49 %	3 (3,3)
PD-L1 ≥ 50 %	39 (42,8)
Altérations moléculaires, n (%)	
WT ou non connu	47 (51,6)
TP53	25 (27,5)
KRAS	23 (25,2)
dont G12C	7 (7,7)
BRAF	5 (5,5)
dont V600E	1 (1,1)
MET (mutation domaine tyrosine kinase)	2 (2,2)
Autres mutations	7 (7,7)
EGFR (mutation exon 20)	1 (1,1)
(amplification)	1 (1,1)
NRAS	1 (1,1)
FGFR2	1 (1,1)
CTNNB1	1 (1,1)
ACVR1	1 (1,1)
PDGFRA	1 (1,1)

WT, WILD-TYPE, soit « non muté »

B. Evolution dans les deux premières années de traitement

1. Réponse au traitement

Les caractéristiques cliniques (indice OMS), radiologiques et métaboliques à deux ans de traitement sont résumées dans le **Tableau V**.

A deux ans de traitement, l'évaluation clinique permet de retrouver une amélioration de l'état général des patients, avec sept patients (8 %) OMS 2 contre 23 patients (25,3 %) OMS 2 et un patient (1,1 %) OMS 3 à l'initiation de l'ICI ; 32 patients (35 %) avaient un indice OMS à 0 alors qu'ils étaient 13 (14,3 %) à l'initiation de l'ICI.

La majorité des patients a bénéficié d'une évaluation scanographique (82 patients, soit 90,1 %) et/ou métabolique (59 patients, soit 64,8 %) à la date seuil des deux ans de traitement (\pm 3 mois). Parmi les neuf patients (9,9 %) n'ayant pas eu de scanner à deux ans de traitement, trois ont eu un TEP-scanner, montrant pour deux d'entre eux une réponse métabolique complète et pour le dernier patient, une réponse métabolique partielle. Les six autres patients ont eu des examens (scanner ou TEP-scanner) au cours des 4 à 6 mois avant ou après la date seuil des deux ans de traitement, sans arguments forts pour une progression.

Parmi les patients ayant eu une évaluation au cours des 3 mois encadrant la date des deux ans de traitement, 73 (80,2 %) présentaient une réponse complète ou partielle scanographique. Cinquante-cinq (61,5 %) présentaient une réponse métabolique complète ou partielle.

A noter que 6 patients (6,6 %) ont présenté une oligo-progression sous traitement par ICI, et ont bénéficié d'un traitement local par radiothérapie.

TABLEAU V : REPONSE CLINIQUE, SCANOGRAPHIQUE, METABOLIQUE AU TRAITEMENT PAR ICI (N = 91)

Caractéristique	Valeur
Statut OMS, n (%)	
0	32 (35,2)
1	52 (57,1)
2	7 (7,7)
Evaluation scannographique (RECIST), n (%)	
Réponse complète	6 (6,6)
Réponse partielle	67 (73,6)
Stabilité	9 (9,9)
Non évaluable	9 (9,9)
Evaluation métabolique, n (%)	
Réponse complète	32 (35,2)
Réponse partielle	23 (25,3)
Stabilité	4 (4,4)
Non évaluable	32 (35,2)
Oligoprogression avant 2 ans (traitement local), n (%)	6 (6,6)

2. Survenue d'une toxicité immuno-induite

Soixante-dix patients (76,9 %) ont présenté au moins un événement indésirable relié à l'immunothérapie ; nous avons recensé entre 0 et 5 évènements indésirables par patient (**Tableau VI**), avec un total de 125 évènements retrouvés, tous grades confondus. Il s'agissait principalement d'évènements de grade 1 (92 évènements sur 125, soit 73,6 %). Deux évènements de grade 3-4 (2 évènements sur 125, soit 1,6 %) étaient rapportés :

- un épisode de colite de grade 3 est survenu chez un patient au moment des deux ans de traitement, conduisant à son arrêt
- un épisode de diarrhée de grade 3 est survenu chez un deuxième patient, avec nécessité de corticothérapie prolongée ; cependant, il avait été décidé de poursuivre l'immunothérapie jusqu'à deux ans de traitement complet.

TABLEAU VI : EVENEMENTS INDESIRABLES IMMUNO-INDUITS SURVENUS AU COURS DES DEUX PREMIERES ANNEES DE TRAITEMENT, PARMIS LES 91 PATIENTS INCLUS

Patients ayant présenté au moins 1 événement (tout grade), n (%)		70 (77)		
Evènement indésirable, n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4	
Dysthyroïdie	22 (24,2)	2 (2,2)	0 (0)	
Hypophysite	2 (2,2)	4 (4,4)	0 (0)	
Prurit	19 (20,9)	4 (4,4)	0 (0)	
Rash	12 (13,2)	9 (9,9)	0 (0)	
Hépatite	5 (5,5)	1 (1,1)	0 (0)	
Digestif	8 (8,8)	2 (2,2)	2 (2,2)	
Rhumatologique	4 (4,4)	7 (7,7)	0 (0)	
Hématologique	9 (9,9)	0 (0)	0 (0)	
Pneumologique	4 (4,4)	0 (0)	0 (0)	
Asthénie	7 (7,7)	2 (2,2)	0 (0)	
Nombre total d'évènements	92	31	2	

C. Décision de poursuite ou d'arrêt de l'immunothérapie après deux ans de traitement et facteurs décisionnels associés

1. Décision de poursuite ou d'arrêt de l'immunothérapie

La décision d'arrêt ou de poursuite de l'ICI est hétérogène selon les centres (**Tableau VII**). Ainsi, si à l'échelle de la région 61 patients (67,0 %) poursuivent le traitement par ICI, l'étude de la décision d'arrêt révèle un effet-centre important, selon que les patients sont suivis à l'Institut Cœur-Poumon de Lille ou dans un autre centre : sur les 35 patients suivis à Lille, 27 (77,1 %) arrêtaient le traitement à deux ans ; à l'inverse, sur les 56 patients suivis dans les autres centres, 53 (94,6 %) poursuivaient le traitement.

TABLEAU VII : DECISION DE POURSUITE OU D'ARRET DE L'ICI A DEUX ANS DE TRAITEMENT, ET DECISION D'ARRET ULTERIEURE (N = 91)

Décision à la date seuil de deux ans	Effectif, n (%)
Poursuite du traitement	61 (67,0)
Institut Cœur-Poumon, Lille	8 (8,8)
Autres centres	53 (58,2)
Arrêt du traitement	30 (33)
Institut Cœur-Poumon, Lille	27 (29,7)
Autres centres	3 (3,3)
Motif évoqué	
Habitue locale	72 (79,1)
Choix du patient	16 (17,6)
Raison médicale	3 (3,3)
Arrêt ultérieur	25 (27,5)
Institut Cœur-Poumon, Lille	8 (8,8)
Autres centres	17 (18,7)
Motif évoqué	
Habitue locale	9 (9,9)
Toxicité	7 (7,7)
Raison médicale	6 (6,6)
Choix du patient	3 (3,3)

Pour 72 patients (79,1 %), le motif de la décision reposait sur les habitudes locales de prise en charge. Dans 16 cas (17,6 %), le choix du patient était le motif justifiant la décision mis en avant dans le courrier médical ; dans une situation, le patient choisissait d'arrêter le traitement ; dans les 15 autres cas, les patients choisissaient de poursuivre le traitement. Dans trois situations (3,3 %), le motif principal évoqué était une « raison médicale » :

- dans une situation, conduisant à l'arrêt du traitement, la RCP locale a sollicité un avis auprès du CHU
- dans une situation, le diagnostic d'un CHC synchrone a conduit à la poursuite de l'ICI en cours au-delà de deux ans de traitement
- dans le dernier cas, la décision de poursuite était motivée par la persistance d'hyperfixations sur le TEP scanner

Chez les patients poursuivant l'ICI au-delà de deux ans de traitement, la fréquence des injections a été espacée (Pembrolizumab toutes les 6 semaines, Nivolumab toutes les 3 ou 4 semaines) pour 16 (17,6 %) d'entre eux.

Chez les patients poursuivant l'ICI à la date seuil des deux ans, un arrêt ultérieur du traitement a été recensé dans 25 cas (27,5 %). Dans neuf cas (9,9 %), l'arrêt était guidé par les habitudes locales devant une réponse prolongée ; dans sept cas (7,7 %), le motif mis en avant était la survenue d'une toxicité immuno-induite. Dans six cas (6,6 %), le motif évoqué était une raison médicale :

- traitement arrêté pour progression ou l'apparition d'une nouvelle maladie tumorale (trois patients (3,3 %)) :
 - o Une patiente a bénéficié d'une irradiation stéréotaxique, sans reprise de l'ICI au décours
 - o Un patient a reçu de la chimiothérapie par Taxotère
 - o Une patiente a reçu un traitement par Carboplatine-Navelbine en concomitance avec une irradiation
- poursuite de l'ICI jugée « futile » suite à la survenue d'un AVC ou au développement de troubles cognitifs chez deux patients (2,2 %)
- traitement arrêté dans un contexte d'infection à SARS-Cov2 chez un patient ; l'évaluation morpho-métabolique suivante montrant une poursuite de la réponse métabolique complète, le traitement n'a pas été repris.

Enfin, dans trois cas (3,3 %), l'arrêt ultérieur du traitement était déterminé par le choix du patient.

La « procédure » d'arrêt, lorsqu'elle a lieu, est également guidée par les habitudes locales. Dans un centre, l'arrêt du traitement est proposé à tous les patients présentant une maladie contrôlée sur le plan morphologique et métabolique ; en cas d'apparition de nouvelles lésions ou de renforcement de lésions connues, une nouvelle évaluation morpho métabolique est réalisée à 2 ou 3 mois ; en cas de disparition des lésions considérées, la proposition d'arrêt est faite au patient ; en cas de persistance des lésions, la situation retenue est celle d'une progression confirmée, qui ne relève pas du cadre de notre étude.

Dans un autre centre, l'arrêt à partir de la date seuil des deux ans de traitement est discuté avec le patient lorsque deux TEP-scanners mettent en évidence une réponse métabolique complète à trois mois d'intervalle.

2. Recherche de facteurs décisionnels

Afin d'identifier les facteurs susceptibles d'impacter la décision d'arrêt ou de poursuite de l'ICI, nous avons testé l'association entre la décision d'arrêt, et le centre de prise en charge, le statut OMS, la survenue d'une toxicité ou d'une oligo-progression sous traitement, et l'évaluation scanographique et métabolique à deux ans (**Tableau VIII**). Le seul facteur influant de façon significative sur la décision d'arrêt était le centre de prise en charge.

TABLEAU VIII : RESULTAT DES TESTS DU CHI², EVALUANT LA RELATION ENTRE LA DECISION D'ARRET ET LES POTENTIELLES VARIABLES EXPLICATIVES

Variable explicative	p-valeur
Centre de prise en charge	0,001
Statut OMS	0,27
Survenue d'une toxicité immuno-induite	0,9
Oligoprogression avant 2 ans	0,66
Evaluation scanographique (RECIST)	0,21
Evaluation métabolique	0,53

D. Evolution ultérieure

La médiane de suivi (temps entre la date des deux ans de traitement et la date de censure) était de 19 mois (DIQ [10,3 - 28,1]).

1. Etude de la survie globale selon la décision de poursuite ou d'arrêt

Six décès (6,6 %) sont survenus dans notre population, quatre (4,4 %) dans le groupe « arrêt », et deux (2,2 %) dans le groupe « poursuite ». Le nombre d'événements était trop faible pour conduire une analyse statistique.

2. Etude de la survie sans progression (SSP) selon la décision de poursuite ou d'arrêt

Vingt-quatre patients (26,4 %) ont présenté au moins une progression, huit (8,8 %) dans le groupe « arrêt à deux ans », et 16 (17,6 %) dans le groupe « poursuite à deux ans ». La SSPm pour le groupe « arrêt » était de 43,7 mois (IC 95 % [43,7 - non atteinte]) ; la SSPm pour le groupe « poursuite » n'était pas atteinte (**Figure 5**).

A un an de la date seuil des deux ans, la SSP dans le groupe « arrêt » était de 81,6 %, (IC 95 % [68,3 - 97,6]), contre 83,7 % (IC 95 % [74,4 - 94,1]) dans le groupe « poursuite », avec un HR à 1,18 (IC 95 % [0,52 - 2,67], $p = 0,69$), sans différence significative.

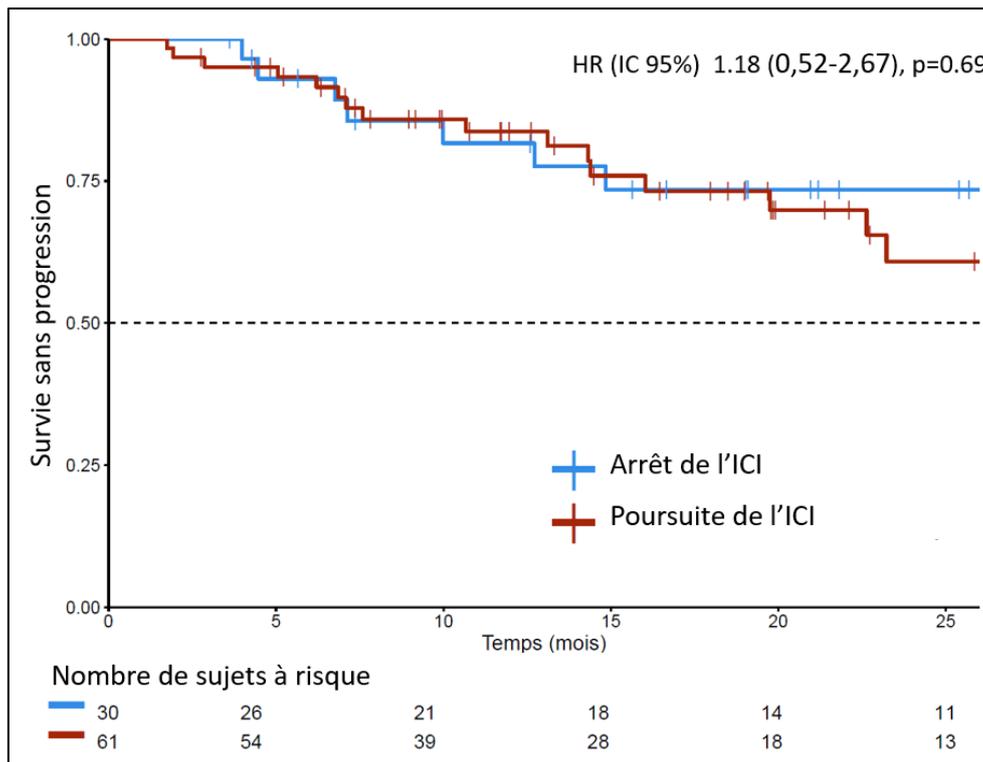


FIGURE 5 : COURBES DE SURVIE SANS PROGRESSION SELON LA METHODE DE KAPLAN-MEIER, SELON L'ARRÊT OU LA POURSUITE DU TRAITEMENT PAR ICI APRES DEUX ANS DE TRAITEMENT. LES ENCOCHES MARQUENT LES DONNEES CENSUREES. HR = HAZARD RATIO.

Lors de la survenue d'une progression, il s'agissait pour 19 patients (20,8 %) d'une progression locale, pour un patient (1,1 %) d'une progression bifocale, et pour quatre patients (4,4 %) d'une progression systémique.

Pour les 20 patients (21,9 %) présentant une progression locale ou bifocale, les prises en charge proposées étaient :

- de la radiothérapie stéréotaxique pour 13 patients (65 %) ; à noter que les patients ayant arrêté l'ICI avant la progression bénéficiaient d'une radiothérapie seule, les patients sous ICI lors de la progression locale poursuivaient l'ICI.
- Une exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie sur le lit opératoire pour un patient (5 %)

- Un traitement concomitant radiothérapie-chimiothérapie par sels de platine pour deux patients (10 %)
- Une chimiothérapie seule pour un patient (5 %)
- La décision de la RCP était en attente pour un patient (5 %)
- Un patient (5 %) est décédé avant sa nouvelle évaluation

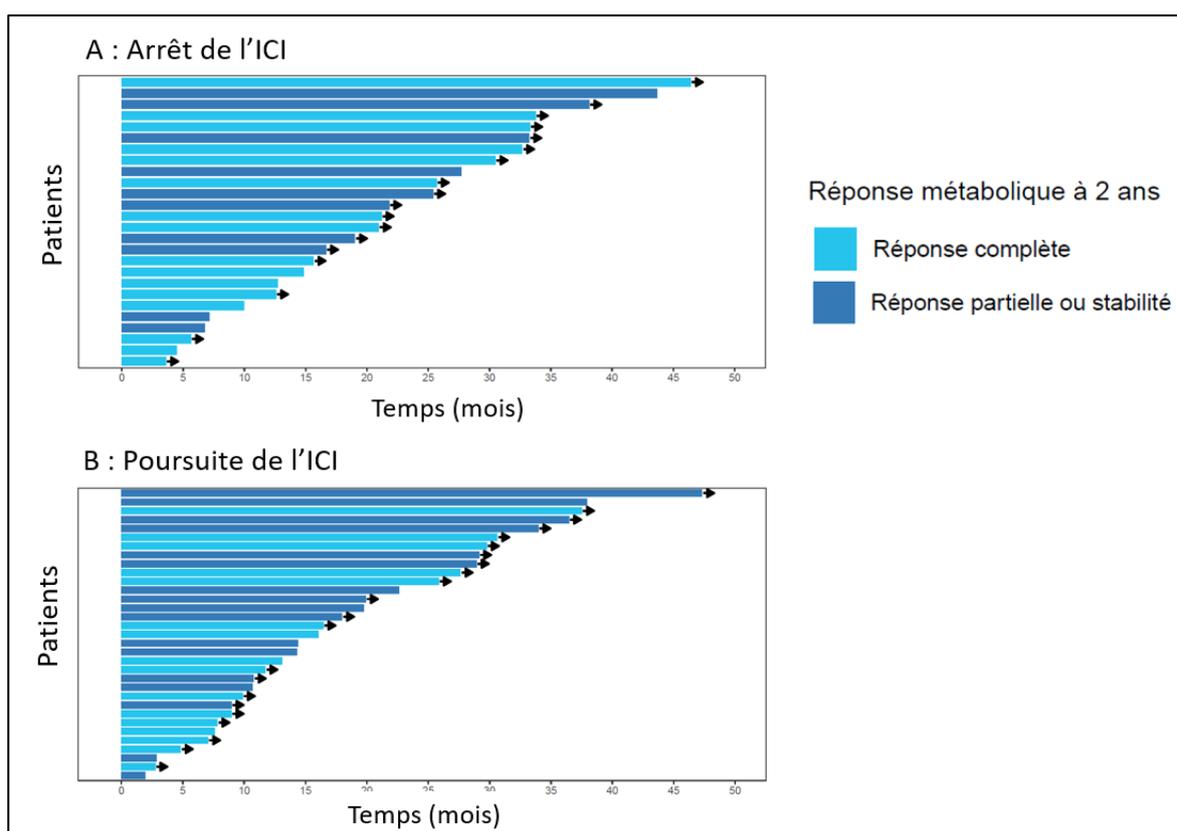
Pour les quatre patients (4,4 %) présentant une évolution systémique, les prises en charges proposées étaient :

- Dans un cas, une chimio-immunothérapie par Carboplatine-Alimta-Pembrolizumab
- Dans un cas, devant une transformation histologique en carcinome neuroendocrine à petites cellules, une chimio-immunothérapie par Carboplatine-Étoposide-Atézolizumab
- Dans un cas, un rechallenge du Nivolumab après un arrêt secondaire à une toxicité rhumatologique ; ce patient est décédé 3 mois plus tard dans un contexte d'altération de l'état général ; l'évaluation un mois avant le décès retrouvait une stabilité de la maladie tumorale.
- Dans un cas, une ré-intensification du rythme des injections de Nivolumab, qui avaient été espacées ; la patiente est décédée environ 5 mois plus tard d'une chute dans un contexte d'altération de l'état général, sans nouvelle évaluation.

3. Evolution selon l'évaluation métabolique en TEP

A visée exploratoire, nous avons étudié le lien entre la réponse métabolique à deux ans de traitement et la SSP. Un swimmer-plot a été réalisé (**Figure 6**), représentant la durée de la réponse en fonction de la réponse métabolique à deux ans de traitement, dans le groupe « arrêt », ou « poursuite » ; il ne semble pas y avoir de corrélation entre une réponse métabolique complète à deux ans et une réponse prolongée aux ICI, que ce soit dans le groupe « arrêt » ou « poursuite ».

FIGURE 6 : SWIMMER PLOT REPRESENTANT LA DUREE DE LA REponse EN FONCTION DE LA REponse METABOLIQUE A DEUX ANS DE TRAITEMENT, DANS LE GROUPE « ARRÊT » (A), OU « POURSUITE » (B)



4. Etude de la survenue de toxicités immuno-induites ultérieures

Les évènements indésirables survenus après deux ans de traitement sont présentés dans le **Tableau IX**.

Dans le groupe « poursuite du traitement », 13 patients sur 61 (21,3 %) ont présenté au moins un évènement indésirable relié à l'immunothérapie (entre 0 et 3 évènements indésirables par patient). Il s'agissait principalement d'évènements indésirables de grade 1 (9 sur les 17 évènements recensés, soit 52,9 %), mais il faut noter deux évènements indésirables de grade 3-4 :

- une colite nécessitant une hospitalisation en soins intensifs, et l'introduction d'une corticothérapie pendant plus de six mois ;
- un tableau d'arthralgies nécessitant une hospitalisation en rhumatologie pour l'introduction d'un traitement immuno-suppresseur pour une durée supérieure à deux ans.

Dans le groupe « arrêt », un seul évènement était rapporté ; il s'agissait d'un tableau de pneumopathie immuno induite, grade 1, survenu au cours des 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

TABLEAU IX : EVENEMENTS INDESIRABLES RELIES AU TRAITEMENT PAR ICI, SURVENUS AU-DELÀ DE LA DATE SEUIL DES DEUX ANS DE TRAITEMENT

Evènement indésirable, n (%)	Groupe poursuite (N = 61)			Groupe arrêt (N = 30)
	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4	Grade 1
Dysthyroïdie	1 (1,6)	0	0	0
Hypophysite	0	0	0	0
Prurit	0	0	0	0
Rash	2 (3,3)	3 (4,9)	0	0
Hépatite	1 (1,6)	0	0	0
Digestif	1 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,6)	0
Rhumatologique	1 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,6)	0
Hématologique	2 (3,3)	1 (1,6)	0	0
Pneumologique	0	0	0	1 (3,3)
Asthénie	1 (1,6)	0	0	0
Nombre total d'évènements	9	6	2	1

IV. DISCUSSION

A. Résultat principal : décision de poursuite ou d'arrêt, facteurs associés

La décision d'arrêt ou de poursuite de l'ICI dépend avant tout des pratiques des centres. L'état clinique (indice de performance OMS), l'évaluation radiologique et métabolique, l'évolution sous traitement, avec la survenue de toxicités, potentiellement multiples ou d'une progression ne semblent pas être des critères guidant le choix du clinicien. Cependant, les situations où des pratiques non basées sur les preuves ont pu être délétères pour les patients sont connues, et soulignent la nécessité de parvenir à des recommandations à l'usage du clinicien (67). En l'absence de recommandations sur la durée de traitement dans les CBNPC, certaines attitudes locales sont dérivées des recommandations mises en place dans le contexte du mélanome métastatique. Par exemple, la réalisation d'un TEP scanner à l'issue de deux ans de traitement, dont le résultat oriente ou non vers un arrêt du traitement est une attitude inspirée du mélanome métastatique (60), mais non validée à ce jour pour la prise en charge des cancers pulmonaires.

B. Evolution selon la poursuite ou l'arrêt de l'ICI : survie, progression, toxicité

1. Survie

Peu de décès (6, soit 6,6 %) ont été recensés dans notre cohorte, au cours d'un suivi médian de 19 mois (DIQ [10,3 - 28,1]), ne permettant pas de conduire d'analyse statistique concernant la survie globale.

Vingt-quatre patients (26,4 %) ont présenté au moins une progression, 8 (8,8 %) dans le groupe « arrêt à deux ans », et 16 (17,6 %) dans le groupe « poursuite à deux ans » ; l'analyse statistique ne retrouvait pas de différence statistique significative. L'effectif

réduit de notre cohorte, responsable d'une puissance faible peut expliquer l'absence de différence statistiquement significative. Néanmoins, les survies présentées sont d'ordre comparable, et il semble raisonnable d'exclure une différence majeure de survie entre les deux groupes ; nous ne pouvons cependant exclure qu'une différence de moindre amplitude mais significative existe. A notre connaissance ce résultat n'a jamais été décrit dans le cancer du poumon. Dans l'étude CheckMate 153, rassemblant 252 patients et comparant une durée de traitement fixe d'un an à un continu, un surrisque de récurrence était retrouvé dans le groupe « arrêt » comparativement au groupe « traitement continu » (HR = 0,56 (IC 95 %, [0,37 - 0,84]) en faveur de la poursuite du traitement). En revanche, une étude de cohorte coréenne rétrospective, en vie réelle, s'intéressant à l'évolution des patients porteurs d'un CBNPC de stade avancé, ayant totalisé deux ans de traitement par ICI retrouvait également des durées de SG et SSP prolongées, proches de celles observées dans notre population (médianes non atteintes après un suivi médian de 33,9 mois à partir de l'initiation du traitement (extrêmes de 24,2 à 40,8 mois)) (68). Ainsi, il semble que, sous réserve d'une puissance faible et d'une absence de randomisation, le seuil de deux ans de traitement permette de mieux sélectionner une population de « longs répondeurs » dans laquelle discuter un arrêt du traitement.

L'expérience accumulée dans la prise en charge du mélanome métastatique peut nous suggérer d'autres critères permettant de sélectionner les patients à faible risque de rechute : en étudiant une cohorte de vie réelle, rassemblant des patients atteints de mélanome métastatique et ayant arrêté le traitement par ICI en raison soit d'une toxicité, soit d'une réponse tumorale majeure, *Asher et al.* (69) soulignent que les patients en réponse complète ont un risque de rechute significativement plus bas que

les patients ayant présenté une réponse partielle ou dont la maladie tumorale est stable (HR pour la rechute à 2,48 (IC 95 % [1,22 – 5.,5], $p = 0,012$) pour les patients en réponse partielle, HR à 7,18 (IC 95 % [2,42 – 21,25], $p < 0,0001$) pour les patients dont la maladie est stable). De plus, ils tentent de définir une durée optimale de traitement, qu'ils estiment comprise entre 18 et 24 mois de traitement. Enfin, ils retrouvent un impact péjoratif de la survenue d'un effet indésirable immuno-induit sévère (grade 3-4), nécessitant l'introduction d'un traitement par corticothérapie, ce qui semble contradictoire avec les données connues dans le contexte de CBNPC, où la survenue d'effets indésirables immuno-induits était associée à une meilleure survie globale (70). Il faut toutefois noter que ces résultats ne persistent pas en analyse multivariée et peuvent être liés à une inflation du risque alpha.

2. Modalités de progression

Dans notre cohorte, la progression tumorale éventuelle est le plus souvent uni ou bifocale, et la maladie semble se comporter comme une maladie oligométastatique, accessible à un traitement local. Ainsi, parmi les 24 patients ayant présenté une progression, 14 ont bénéficié d'une prise en charge locale (radiothérapie stéréotaxique pour 13 patients, exérèse chirurgicale pour un patient). Il n'existe pas de données dans la littérature sur les modalités de progression chez les patients longs répondeurs après deux ans de traitement par ICI.

Dans notre cohorte, seul un patient a fait l'objet d'une reprise de traitement par ICI, et est décédé 3 mois plus tard. Dans la littérature, les données sur la reprise d'ICI dans le contexte de CBNPC montrent des taux de réponse objective variant de 11 à 46 %, et des taux de contrôle entre 55 et 90 %, selon la cause ayant conduit à l'arrêt du traitement par ICI (toxicité, arrêt devant une bonne réponse, reprise de l'ICI après une

ligne de traitement systémique intercurrente) (71). Ces données témoignent de la possibilité de reprendre un traitement par ICI en cas de progression de la maladie, mais de l'incertitude d'efficacité compte tenu de l'hétérogénéité des données.

3. Toxicité retardée

Concernant la survenue de toxicités au-delà de deux ans de traitement, on observe une toxicité « tous grades » non exceptionnelle (13 patients sur 61, soit 21 % dans le groupe « poursuite », contre un patient sur 30, soit 3 % dans le groupe « arrêt »), avec la possibilité de survenue de toxicités graves de grade 3 ou 4. Bien que moins fréquente, la survenue de toxicités immuno-induites à distance de l'arrêt du traitement semble possible. Ceci avait également été décrit dans les actualisations à long terme des essais pivots comparativement aux publications antérieures (39,41,47,50,52,72). Toutefois, la survenue de ces événements indésirables semblent moins fréquente dans les situations où l'ICI est arrêté à 2 ans : que ce soit dans notre étude ou dans les essais princeps, nous retrouvons un taux d'effets indésirables immuno-induits de l'ordre de 2 à 4 %, que l'on considère les effets indésirables de tous grades ou de grade 3-4. Par comparaison, les essais CheckMate 017 et 057, où le Nivolumab est poursuivi jusqu'à perte du bénéfice clinique retrouvent une augmentation de 27 % des effets indésirables de tous grades, et de 6 % des effets indésirables de grade 3-5 (45,51).

4. Impact économique

La place nouvelle et croissante des ICI dans les algorithmes de prise en charge, et son impact sur les dépenses de santé sont une préoccupation générale (54,73,74). Néanmoins, les études médico-économiques retrouvent un bénéfice des ICI en terme

de coût-efficacité en comparaison avec le Docétaxel (75,76), en particulier à long terme (77). La recherche de marqueurs prédictifs d'efficacité des ICI est un moyen évoqué pour optimiser cette dépense, de même que l'ajustement de la dose administrée et la durée de traitement, afin de maintenir l'accessibilité de ces thérapies (73). Dans cette perspective, notre étude est un premier élément rassurant quant à la possibilité d'arrêter les ICI chez des patients contrôlés à deux ans de traitement ; elle doit bien sûr être consolidée par des études randomisées de plus large ampleur.

C. Comparaison de notre population aux données existantes

1. Caractéristiques épidémiologiques de la population de l'étude

Dans notre population de patients répondeurs aux ICI à deux ans de traitement, l'âge au diagnostic, le sexe et l'histologie étaient concordants avec les données épidémiologiques des patients porteurs d'un CBNPC déjà connues (3,4). Néanmoins, notre population compte plus de patients tabagiques (98 % de notre cohorte) comparativement aux patients inclus dans l'étude KBP-2010-CPHG (61,1 % de patients fumeurs ou ex-fumeurs), une étude prospective incluant tous les nouveaux cas de cancer pulmonaire diagnostiqués au cours de l'année 2010 dans 104 centres hospitaliers généraux français. Par contre, ce taux de fumeurs dans notre cohorte (98 %) était proche de celui rapporté dans une autre cohorte française de vie réelle, INTEPI, s'intéressant aux patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde, ayant reçu au moins 18 mois de traitement par ICI en monothérapie (93 %) (78). De plus, le lien entre un antécédent de tabagisme et une meilleure réponse aux ICI a déjà été retrouvé dans la littérature (79–81) ; l'exposition chronique à la fumée de cigarette induit une signature mutationnelle spécifique (82,83), et est associée à une charge mutationnelle plus élevée (84) et à une meilleure efficacité des ICI (85,86).

Il faut également noter la proportion significative de patients présentant un indice de performance OMS altéré (≥ 2) à l'initiation du traitement, qui est de 26,4 % ; ce chiffre est proche de celui retrouvé par l'étude KBP-2010-CPHG, s'intéressant aux caractéristiques des patients nouvellement diagnostiqués, qui était d'environ 30 % (4). Ces patients altérés sont généralement exclus des essais cliniques pivots (35,36,39,41) ; néanmoins, un essai multicentrique de phase II, s'intéressant spécifiquement à la catégorie des patients âgés ou altérés porteurs d'un CBNPC épidermoïde retrouvait, pour le Nivolumab, un taux de survie à 18 mois de 14,5 %, et une durée de traitement médiane courte de 1,4 mois (IC 95 % [1,2 - 2,5]) (87). Une autre étude multicentrique de phase II, s'intéressant au Pembrolizumab chez les patients altérés (OMS ≥ 2) porteurs d'un CBNPC retrouvait une SGM à 9,8 mois (IC 95 % [7,1 - 14,6]) (88). Enfin, une étude de cohorte américaine, en vie réelle, rétrospective (89) retrouvait également, chez les patients OMS ≥ 2 , porteurs d'un CBNPC épidermoïde ou non épidermoïde, et traités par ICI en monothérapie en première ligne, des taux de survie globale à deux ans de l'ordre de 16 à 23 % respectivement, et à trois ans de l'ordre de 13 et 16 %. Notre étude confirme ces données, en montrant que des patients initialement altérés peuvent tirer un bénéfice prolongé des ICI, durant au moins deux ans.

De plus, nous retrouvons dans notre étude neuf patients (9,9 %) ayant débuté le traitement par ICI en hospitalisation, dont un patient (1,1 %) en réanimation. Une série rétrospective récente (90) qui étudiait le bénéfice de l'immunothérapie chez des patients hospitalisés, soit en secteur conventionnel, soit en soins continus/réanimation, retrouvait un taux de décès de près de 50 % à 3 mois, mais également un taux de retour au domicile à 3 mois de 39 % (IC 95 % [23 – 58]) ainsi qu'une survie à un an de

32,6 % (IC 95 % [19,0 -55,9]) (90). Notre étude complète ces données et confirme que certains patients hospitalisés pour une complication aiguë ou une altération de l'état général, peuvent tirer un bénéfice prolongé de l'immunothérapie par ICI.

2. Caractéristiques de biologie moléculaire

a) Recherche d'addiction oncogénique

Notre cohorte de patients contrôlés sous ICI à deux ans de traitement ne retrouve aucun patient porteur d'une altération ALK ou ROS1. En revanche, 23 (25,2 %) patients présentant une mutation KRAS, deux patients (2,2 %) présentant une altération d'EGFR (amplification et insertion de l'exon 20), cinq patients (5,5 %) porteurs d'une mutation BRAF et deux patients (2,2 %) porteurs d'une mutation de MET ont tiré un bénéfice à long terme du traitement par ICI, ce qui est concordant avec les données de l'étude Immunotarget, bien que la durée de suivi médiane dans cette étude ne soit que de 6,7 mois (DIQ [2,5 – 11,3]) (91) et limite donc l'analyse des résultats à long terme.

Par ailleurs, le taux de mutation KRAS dans notre cohorte (23 patients mutés, soit 25,2 %) semble proche de celui retrouvé dans la cohorte INTEPI (16 patients mutés, soit 30 %), ainsi que dans des études à large échelle (92). Cependant, nous avons retrouvé 25 mutations TP53 (27,5 %) alors que les données de la littérature rapportent des taux supérieurs à 50 % (93,94). Cette différence peut s'expliquer par deux éléments : d'une part, souvent, et particulièrement dans les cancers broncho-pulmonaire, la quantité de matériel analysable est faible ; cependant, dans notre cohorte, seuls 6 patients (6,6 %) avaient une quantité de matériel tumoral analysable trop faible pour permettre une recherche de mutation complète.

D'autre part, il faut noter, au cours de la décennie écoulée, l'évolution de la liste des altérations moléculaires à rechercher et des techniques pour le faire.

Sur le plan technique, le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS) à partir de 2015 (95), a permis d'élargir la liste des altérations moléculaires pouvant être recherchées. Ainsi, il est désormais recommandé de rechercher les mutations EGFR et si la quantité de matériel tumoral le permet, les mutations de KRAS, BRAF, MET, RET, HER2, en tant qu'addictions oncogéniques (96) ; si possible, d'autres gènes peuvent être recherchés grâce à des panels NGS élargis, en tant que potentiels biomarqueurs émergents (96,97).

Or, le quart de nos patients a été diagnostiqué entre avril 2009 et avril 2016, et la moitié avant juin 2017. Certains patients étiquetés « Wild-type ou non connu » n'ont donc parfois eu qu'une recherche de mutation EGFR et non pas, comme il est actuellement recommandé, un panel NGS. Au final, le taux de patients présentant une altération moléculaire (addiction oncogénique ou perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur) dans notre cohorte est possiblement sous-estimé.

b) Taux d'expression tumorale de PD-L1

Le statut PD-L1 était disponible chez seulement 46 patients (50,5 %) de notre cohorte. Lorsque la donnée était disponible, le taux d'expression tumorale de PD-L1 était ≥ 50 % pour 39 patients (42,8 %). Ce taux relativement élevé est à mettre en relation avec les 31 patients (34 %) qui ont reçu du Pembrolizumab en première ligne, ainsi qu'avec l'absence de données pour 45 patients (49,5 %) : en effet, 53 patients (52,8 %) ont reçu du Nivolumab, dont 44 (48,3 %) n'avaient pas de taux d'expression tumorale de PD-L1 connu, cette donnée n'étant pas requise pour la prescription du traitement (98). Par ailleurs, 7 patients (7,7 %) de notre cohorte avaient un taux d'expression tumorale < 50 %, voire même négatif pour 4 (4,4 %) d'entre eux, concordant avec le rôle établi du PD-L1 comme un biomarqueur relativement fiable mais imparfait pour la prédiction de la réponse au traitement (50) mais aussi pour la réponse et la survie prolongées.

C'est pourquoi la recherche de biomarqueurs plus pertinents est un champ actif de recherche (99).

La charge mutationnelle (Tumor Mutational Burden, TMB) a suscité depuis plusieurs années un vif intérêt, mais elle est sujette à controverse (100,101). En effet, il n'y a pas de consensus sur le test biologique à réaliser (recherche de mutations par analyse de tout le génome (Whole Genome Sequencing), par l'analyse de tout l'exome (Whole Exome Sequencing), ou en utilisant des panels plus ciblés (sachant que différents panels ont été proposés)), sur le matériel sur lequel doit être conduite l'analyse (matériel tumoral ou échantillon sanguin), ni même sur le seuil définissant une charge mutationnelle dite « élevée » ou « faible ». La diversité de ces approches est source de confusion. Néanmoins, la FDA a récemment autorisé le Pembrolizumab pour les tumeurs solides métastatiques ou non résecables de toute histologie, dès lors que la charge mutationnelle mesurée via un panel de gène (panel FoundationOneCDx assay) est ≥ 10 mutations/megabase (102), sur la base de l'étude Keynote-158 (103).

D'autres marqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie sont étudiés (99) tels que le ratio neutrophiles/lymphocytes (104) seul ou en association avec la charge mutationnelle (105).

La radiomique, une nouvelle approche consistant à analyser les images scanographiques afin d'en extraire des données pouvant aider à caractériser le phénotype tumoral (106) semble pouvoir jouer un rôle dans la prédiction de la réponse à l'immunothérapie, par exemple en évaluant l'infiltration tumorale par les lymphocytes CD8, qui semble prédictive d'une meilleure réponse à l'immunothérapie (107).

Plus récemment, la signature iRADIOMICS, évaluée par TEP-scanner, a été décrite comme plus pertinente que le taux d'expression tumorale de PD-L1 pour prédire la

survie globale de patients porteurs d'un CBNPC et traités par Pembrolizumab (108), sous réserve d'un procédé de validation interne imparfait.

Cependant, aucune de ces approches n'est, à ce jour, validée ni utilisée en routine.

3. Place du TEP-scanner

Dans notre étude, 59 patients (64,8 %) ont bénéficié d'un TEP scanner à la date seuil de deux ans de traitement. Ce chiffre reflète d'une part l'absence de recommandations sur les modalités de surveillance des CBNPC et d'autre part l'influence des recommandations sur la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique, qui incluent une évaluation par TEP scanner (60). Ces recommandations reposent sur les données d'une étude rétrospective portant sur 104 patients : la SSP des patients dont l'évaluation à un an montrait une réponse partielle scanographique et une réponse métabolique complète était meilleure que celle des patients sans réponse métabolique complète (respectivement 93 % vs 48 %) (109). Dans notre étude, le TEP-scanner ne semble pas pouvoir prédire la durée de réponse au-delà de deux ans : en effet, il ne semble pas y avoir d'association claire entre une réponse métabolique complète et une durée de réponse plus importante, comparativement aux patients ayant une maladie en réponse partielle ou stable sur le plan métabolique. Néanmoins, notre étude étant multicentrique et rétrospective, une hétérogénéité dans la classification du résultat de l'examen, réalisée à partir du compte-rendu, sans relecture des images, ainsi qu'une puissance statistique insuffisante peuvent expliquer cette absence de résultat.

Ceci contraste avec les données de l'étude INTEPI qui suggérait une corrélation entre une réponse complète scanographique et/ou une réponse métabolique complète et

une survie prolongée après arrêt. Toutefois, la différence de survie n'était pas statistiquement significative (78). Par ailleurs cette étude ne rapportait pas la corrélation des données en TEP à la SSP en cas de poursuite de l'immunothérapie.

D. Forces et limites :

La principale force de notre étude est son caractère multicentrique, permettant d'étudier un large éventail de pratiques adoptées en vie réelle. Ce recensement est une étape préalable à une harmonisation des pratiques et permet de mettre en évidence l'hétérogénéité de prise en charge en l'absence de recommandations ou de données claires. Cette étude est par ailleurs, à notre connaissance, la première description de l'évolution carcinologique et toxique selon la poursuite ou l'arrêt de l'immunothérapie après deux ans, dans une même population, issue de la vie réelle. Nous avons par ailleurs contrôlé le biais de mémorisation propre aux données rétrospectives en menant une recherche systématique des patients à travers les logiciels de prescription.

Néanmoins, notre étude souffre de plusieurs limites. La principale limitation est le caractère rétrospectif et le recueil basé sur les courriers médicaux, responsable d'imprécisions et de données manquantes, notamment concernant l'évaluation des toxicités et les co-traitements administrés. Le recueil, à partir des courriers médicaux, du motif justifiant la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement a pu être interprété de façon erronée dans les quelques cas où la décision n'était pas clairement expliquée. Ensuite, l'effectif limité de notre population (91 patients) diminue la puissance des analyses statistiques. Le faible nombre d'évènements n'a pas permis l'analyse de la

survie globale des patients du groupe « arrêt de l'ICI » comparativement au groupe « poursuite ». Par ailleurs, la durée de suivi de 19 mois est relativement courte au regard du pronostic excellent de ces patients, ce qui diminue d'autant la possibilité d'observer un évènement de récurrence et donc limite la puissance statistique. Une analyse actualisée à 2 et 3 ans serait idéalement souhaitable.

De plus, les patients inclus ont été diagnostiqués sur une période allant d'avril 2009 à juin 2019. La durée de cette période peut impacter les résultats de la recherche des altérations moléculaires, dans la mesure où les techniques utilisées ont considérablement variées (110).

Enfin, le caractère multicentrique est responsable d'une hétérogénéité dans l'analyse des résultats des examens complémentaires, notamment l'analyse des comptes-rendus de TEP-scanner. Cela a pu entraîner des erreurs dans le classement des patients concernant l'étude de la réponse métabolique au traitement.

Par ailleurs, bien que limité, le nombre de tests statistiques réalisés sans contrôle du risque alpha global de l'étude expose à la possibilité de faux positifs.

V. CONCLUSION

Actuellement, et en l'absence de recommandations sur la durée de traitement, la poursuite des ICI au long cours est l'attitude majoritaire dans les Hauts de France. Cependant, cette décision révèle des divergences de pratiques selon les centres de prise en charge et s'appuie sur les habitudes des praticiens. La décision d'arrêter ou de poursuivre l'immunothérapie ne semble pas influencée par l'état clinique du patient (indice OMS), par la réponse de la maladie tumorale au traitement ou par la survenue de toxicité ou d'oligo-progression sous traitement.

Notre étude ne retrouve pas de différence statistiquement significative quant à la récurrence tumorale selon les groupes « arrêt » et « poursuite » de l'ICI au-delà de la date

seuil des deux ans de traitement. La survie globale n'était pas analysable en raison d'un nombre d'évènements trop faible. Il semble y avoir un léger surrisque d'évènements indésirables immuno-induits dans le groupe « poursuite du traitement ». Cependant, notre étude regroupe un effectif peu important, et souffre des limites habituelles des études rétrospectives notamment des données manquantes ou imprécises. La mise en place d'une étude prospective de non-infériorité de plus grande ampleur permettrait d'avancer vers une harmonisation des pratiques.

VI. **BIBLIOGRAPHIE**

1. Panorama des cancers en France_2021.pdf [Internet]. Institut National du cancer. 2021 [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf
2. INCA - Les cancers en France [Internet]. Institut National du cancer. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=31
3. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 85(1):8.
4. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt AC, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens AS, et al. Évolution en 10ans 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*. 1 nov 2014;31(9):805-16.
5. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. oct 2019;28(10):1563-79.
6. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 1 août 2014;25(8):1475-84.
7. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 3 janv 2016;14(3):255-64.
8. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2008;26(28):4617-25.
9. 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.
10. 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-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
11. Baldacci S, Mascaux C, Cortot A. Oncogénèse pulmonaire: comprendre les addictions oncogéniques et les résistances. *Rev Mal Respir Actual*. 1 oct 2019;11(3):184-92.
12. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):113-25.
13. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 août 2017;377(9):829-38.
14. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2015;33(9):992-9.
15. Stein MK, Oluoha O, Patel K, VanderWalde A. Precision Medicine in Oncology: A Review of Multi-Tumor Actionable Molecular Targets with an Emphasis on Non-Small Cell Lung Cancer. *J Pers Med*. 5 juin 2021;11(6):518.

16. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* nov 2002;3(11):991-8.
17. Granier C, Soumelis V, Mandavit M, Gibault L, Belazzoug R, de Guillebon E, et al. [The « immune checkpoints », how does it work]. *Ann Pathol.* févr 2017;37(1):18-28.
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* mars 2011;144(5):646-74.
19. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* janv 2022;12(1):31-46.
20. Dieu-Nosjean MC, Caux C. La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. *médecine/sciences.* 1 déc 2019;35(12):957-65.
21. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Babaloo Z, Baradaran B. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. *Int Immunopharmacol.* 1 mars 2020;80:106221.
22. Walker LSK, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol.* déc 2011;11(12):852-63.
23. Lamberti G, Sisi M, Andriani E, Palladini A, Giunchi F, Lollini PL, et al. The Mechanisms of PD-L1 Regulation in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Which Are the Involved Players? *Cancers.* 26 oct 2020;12(11):3129.
24. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol.* juin 2011;12(6):492-9.
25. Burugu S, Dancsok AR, Nielsen TO. Emerging targets in cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 1 oct 2018;52:39-52.
26. Davoodzadeh Gholami M, Kardar GA, Saeedi Y, Heydari S, Garssen J, Falak R. Exhaustion of T lymphocytes in the tumor microenvironment: Significance and effective mechanisms. *Cell Immunol.* 1 déc 2017;322:1-14.
27. Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond. In: Xu J, éditeur. *Regulation of Cancer Immune Checkpoints: Molecular and Cellular Mechanisms and Therapy* [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [cité 19 avr 2022]. p. 33-59. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-981-15-3266-5_3
28. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):158-68.
29. Dubois M, Ardin C, André F, Scherpereel A, Mortier L. [The revolution of immuno-oncology therapy: review of immune checkpoint inhibitors efficacy]. *Med Sci MS.* déc 2019;35(12):937-45.
30. Park R, Winnicki M, Liu E, Chu WM. Immune checkpoints and cancer in the immunogenomics era. *Brief Funct Genomics.* 17 août 2018;18(2):133-9.
31. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* nov 2020;20(11):651-68.
32. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2015;33(10):1191-6.
33. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.
34. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.

35. 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.
36. 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.
37. OPDIVO : indications en France en août 2019 [Internet]. ANSM; 2019 janv [cité 1 janv 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66367812>
38. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2017;389(10066):255-65.
39. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540-50.
40. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2018-28.
41. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
42. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 4 mai 2019;393(10183):1819-30.
43. KEYTRUDA : indications en France en juin 2019 [Internet]. ANSM; 2019 janv [cité 1 janv 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62689214>
44. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J, et al. Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 janv 2016;2(1):46-54.
45. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 mars 2021;39(7):723-33.
46. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *J Clin Oncol* [Internet]. 19 avr 2021 [cité 6 févr 2022]; Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.00174>
47. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 1 oct 2021;16(10):1718-32.
48. Nadal E, Massuti B, Dómine M, García-Campelo R, Cobo M, Felip E. Immunotherapy with checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: insights from long-term survivors. *Cancer Immunol Immunother* CII. mars 2019;68(3):341-52.
49. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, Ricci F, Loirat D, Hescot S, et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic

- Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 6 févr 2019 [cité 14 nov 2021]; Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.18.00114>
50. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2018;36(17):1675-84.
 51. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 10 déc 2017;35(35):3924-33.
 52. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. mars 2019;37(7):537-46.
 53. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 1 oct 2019;37(28):2518-27.
 54. Giuliani J, Bonetti A. Financial Toxicity and Non-small Cell Lung Cancer Treatment: The Optimization in the Choice of Immune Check Point Inhibitors. *Anticancer Res*. juill 2019;39(7):3961-5.
 55. Friedlaender A, Kim C, Addeo A. Rethinking the Optimal Duration of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer Throughout the COVID-19 Pandemic. *Front Oncol*. 12 mai 2020;10:862.
 56. Hui R, Garon EB, Goldman JW, Leighl NB, Hellmann MD, Patnaik A, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncol*. avr 2017;28(4):874-81.
 57. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol*. 1 oct 2019;5(10):1411.
 58. Waterhouse DM, Garon EB, Chandler J, McCleod M, Hussein M, Jotte R, et al. Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153. *J Clin Oncol*. 1:12.
 59. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, Ricci F, Loirat D, Hescot S, et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precis Oncol*. déc 2019;(3):1-10.
 60. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 1 nov 2020;31(11):1435-48.
 61. Mu W, Jiang L, Shi Y, Tunali I, Gray JE, Katsoulakis E, et al. Non-invasive measurement of PD-L1 status and prediction of immunotherapy response using deep learning of PET/CT images. *J Immunother Cancer*. juin 2021;9(6):e002118.
 62. Vekens K, Everaert H, Neyns B, Ilse B, Decoster L. The Value of 18F-FDG PET/CT in Predicting the Response to PD-1 Blocking Immunotherapy in Advanced NSCLC Patients with High-Level PD-L1 Expression. *Clin Lung Cancer*. 1 sept 2021;22(5):432-40.
 63. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0043 du 20/02/2019 [Internet]. Journal officiel « Lois et Décrets », NOR : SSAS1816973A févr 14, 2019.

Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=EVEMJG0F1bvstTfM5XN3wnBOwEbtK3C2y yH38kSmeyA=>

64. Khozin S, Miksad RA, Adami J, Boyd M, Brown NR, Gossai A, et al. Real-world progression, treatment, and survival outcomes during rapid adoption of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2019;125(22):4019-32.
65. Griffith SD, Tucker M, Bowser B, Calkins G, Chang C hsu (Joe), Guardino E, et al. Generating Real-World Tumor Burden Endpoints from Electronic Health Record Data: Comparison of RECIST, Radiology-Anchored, and Clinician-Anchored Approaches for Abstracting Real-World Progression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Ther*. 2019;36(8):2122-36.
66. Betensky RA. Measures of Follow-up in Time-to-Event Studies: Why provide them and what should they be? *Clin Trials Lond Engl*. août 2015;12(4):403-8.
67. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*. 22 juill 2017;390(10092):415-23.
68. Kim H, Kim DW, Kim M, Lee Y, Ahn HK, Cho JH, et al. Long-term outcomes in patients with advanced and/or metastatic non-small cell lung cancer who completed 2 years of immune checkpoint inhibitors or achieved a durable response after discontinuation without disease progression: Multicenter, real-world data (KCSG LU20-11). *Cancer*. 2022;128(4):778-87.
69. Asher N, Israeli-Weller N, Shapira-Frommer R, Ben-Betzalel G, Schachter J, Meirson T, et al. Immunotherapy Discontinuation in Metastatic Melanoma: Lessons from Real-Life Clinical Experience. *Cancers*. 20 juin 2021;13(12):3074.
70. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 févr 2019;145(2):479-85.
71. Xu S, Shukuya T, Tamura J, Shimamura S, Kurokawa K, Miura K, et al. Heterogeneous Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge in Patients With NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JTO Clin Res Rep*. 19 mars 2022;3(4):100309.
72. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 juin 2015;33(18):2004-12.
73. da Veiga CRP, da Veiga CP, Drummond-Lage AP. Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 sept 2018;129:133-45.
74. Tartari F, Santoni M, Burattini L, Mazzanti P, Onofri A, Berardi R. Economic sustainability of anti-PD-1 agents nivolumab and pembrolizumab in cancer patients: Recent insights and future challenges. *Cancer Treat Rev*. 1 juill 2016;48:20-4.
75. Chaudhary MA, Lubinga SJ, Smare C, Hertel N, Penrod JR. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with NSCLC in the United States. *Am J Manag Care*. 1 août 2021;27(8):e254-60.
76. Chouaid C, Bensimon L, Clay E, Millier A, Levy-Bachelot L, Huang M, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France. *Lung Cancer Amst Neth*. janv 2019;127:44-52.
77. Chaudhary MA, Holmberg C, Lakhdari K, Smare C, Theriou C, Dale P, et al. Cost-effectiveness of nivolumab in squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in Canada and Sweden: an update with 5-year data. *J Med Econ*. déc 2021;24(1):607-19.

78. Bilger G, Girard N, Doubre H, Levra MG, Giroux-Leprieur E, Giraud F, et al. Discontinuation of immune checkpoint inhibitor (ICI) above 18 months of treatment in real-life patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): INTEPI, a multicentric retrospective study. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 25 nov 2021 [cité 30 mars 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03114-z>
79. Li JJN, Karim K, Sung M, Le LW, Lau SCM, Sacher A, et al. Tobacco exposure and immunotherapy response in PD-L1 positive lung cancer patients. *Lung Cancer*. 1 déc 2020;150:159-63.
80. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. *ESMO Open*. 2018;3(6):e000406.
81. Cortellini A, Tiseo M, Banna GL, Cappuzzo F, Aerts JGJV, Barbieri F, et al. Clinicopathologic correlates of first-line pembrolizumab effectiveness in patients with advanced NSCLC and a PD-L1 expression of ≥ 50 . *Cancer Immunol Immunother Cll*. nov 2020;69(11):2209-21.
82. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*. oct 2002;21(48):7435-51.
83. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 4 nov 2016;354(6312):618-22.
84. Wang X, Ricciuti B, Nguyen T, Li X, Rabin MS, Awad MM, et al. Association between smoking history and tumor mutation burden in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1 mai 2021;81(9):2566-73.
85. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):124-8.
86. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 14 mai 2018;33(5):843-852.e4.
87. Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *Eur J Cancer*. 1 mars 2020;127:160-72.
88. Middleton G, Brock K, Savage J, Mant R, Summers Y, Connibear J, et al. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 1 sept 2020;8(9):895-904.
89. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1 juin 2021;156:41-9.
90. Roborel de Climens F, Chouaid C, Poulet C, Leroy V, Stoven L, Cortot AB, et al. Salvage Immunotherapy With Pembrolizumab in Patients Hospitalized for Life-Threatening Complications of NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 1 mai 2021;2(5):100147.
91. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. août 2019;30(8):1321-8.
92. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. 2 avr 2016;387(10026):1415-26.

93. Sun H, Liu SY, Zhou JY, Xu JT, Zhang HK, Yan HH, et al. Specific TP53 subtype as biomarker for immune checkpoint inhibitors in lung adenocarcinoma. *EBioMedicine*. oct 2020;60:102990.
94. Xu F, Lin H, He P, He L, Chen J, Lin L, et al. A TP53-associated gene signature for prediction of prognosis and therapeutic responses in lung squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1731943.
95. Hofman P, Rouleau E, Sabourin JC, Denis M, Deleuze JF, Barlesi F, et al. Predictive molecular pathology in non-small cell lung cancer in France: The past, the present and the perspectives. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(9):601-10.
96. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 1 mars 2018;20(2):129-59.
97. Bernicker EH, Allen TC, Cagle PT. Update on emerging biomarkers in lung cancer. *J Thorac Dis*. janv 2019;11(Suppl 1):S81-8.
98. OPDIVO (Nivolumab) : résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Agence européenne des médicaments; [cité 18 avr 2022] p. 3. Report No.: anx_155369. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155369/anx_155369_fr.pdf
99. Liberini V, Mariniello A, Righi L, Capozza M, Delcuratolo MD, Terreno E, et al. NSCLC Biomarkers to Predict Response to Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors (ICI): From the Cells to In Vivo Images. *Cancers*. 10 sept 2021;13(18):4543.
100. Addeo A, Friedlaender A, Banna GL, Weiss GJ. TMB or not TMB as a biomarker: That is the question. *Crit Rev Oncol Hematol*. juill 2021;163:103374.
101. Meng G, Liu X, Ma T, Lv D, Sun G. Predictive value of tumor mutational burden for immunotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 3 févr 2022;17(2):e0263629.
102. Research C for DE and. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. FDA [Internet]. 17 juin 2020 [cité 18 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>
103. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 1 oct 2020;21(10):1353-65.
104. Banna GL, Cortellini A, Cortinovis DL, Tiseo M, Aerts JGJV, Barbieri F, et al. The lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3): a prognostic classification of patients receiving first-line pembrolizumab for PD-L1 \geq 50% advanced non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 1 avr 2021;6(2):100078.
105. Valero C, Lee M, Hoen D, Weiss K, Kelly DW, Adusumilli PS, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors. *Nat Commun*. déc 2021;12(1):729.
106. Sun R, Limkin EJ, Dercle L, Reuzé S, Zacharaki EI, Chargari C, et al. Imagerie médicale computationnelle (radiomique) et potentiel en immuno-oncologie. *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2017;21(6):648-54.
107. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1

immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol.* sept 2018;19(9):1180-91.

108. Valentinuzzi D, Vrankar M, Boc N, Ahac V, Zupancic Z, Unk M, et al. [18F]FDG PET Immunotherapy Radiomics Signature (iRADIOMICS) Predicts Response of Non-small-cell Lung Cancer Patients Treated with Pembrolizumab. *Radiol Oncol.* 29 juill 2020;54(3):285-94.
109. Tan AC, Emmett L, Lo S, Liu V, Kapoor R, Carlino MS, et al. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 1 oct 2018;29(10):2115-20.
110. Heuckmann JM, Thomas RK. A new generation of cancer genome diagnostics for routine clinical use: overcoming the roadblocks to personalized cancer medicine. *Ann Oncol.* 1 sept 2015;26(9):1830-7.

AUTEURE : Nom : ARDIN

Prénom : Camille

Date de soutenance : 20 mai 2022

Titre de la thèse : Poursuite ou arrêt de l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) après 2 ans de traitement, dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé : étude d'une cohorte rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille - 2022

Cadre de classement : Pneumologie, Oncologie

DES + FST/option : DES de Pneumologie, FST Cancérologie Adulte

Mots-clés : CBNPC, Immunothérapie, Inhibiteurs de checkpoints immunitaires, Nivolumab, Pembrolizumab, Etude de vie réelle, durée de traitement, arrêt des ICI

Résumé :

Contexte : Les CBNPC, pathologies fréquentes et le plus souvent incurables ont vu leur pronostic amélioré par les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI). Cependant, la durée optimale de traitement par ICI en cas de réponse prolongée (≥ 2 ans) dans les CBNPC de stade avancé n'est pas connue. Notre objectif était d'étudier les pratiques en vie réelle concernant la poursuite ou l'arrêt des ICI après 2 ans de traitement, les facteurs associés à cette décision, et l'évolution oncologique ultérieure.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique sur 7 centres, incluant des patients porteurs d'un CBNPC avancé, et en réponse prolongée (≥ 2 ans) sous ICI en monothérapie. La décision d'arrêt ou de poursuite du traitement, sa motivation, la survie sans progression (SSP) et les toxicités immuno-induites après deux ans de traitement ont été étudiées.

Résultats : Nous avons inclus 91 patients ; 78 patients (86 %) étaient métastatiques et 31 (34 %) étaient naïfs de traitement ; 89 patients (98 %) présentaient un tabagisme actif ou sevré. Le taux d'expression tumorale de PD-L1 était $\geq 50\%$ chez 39 patients (42,8 %), et non disponible pour 45 patients (49,5 %).

Le traitement était poursuivi chez 61 patients (67 %). La décision d'arrêt ou de poursuite était significativement associée au centre de prise en charge ($p < 0,001$), mais pas à la réponse scanographique (réponse partielle, complète, ou stabilité) ($p = 0,21$) ou métabolique ($p = 0,53$) ni à l'état général ($p = 0,27$), ni aux antécédents de toxicité immuno-induite ($p = 0,90$) ou d'oligo-progression avant deux ans de traitement ($p = 0,66$).

Les SSP à 12 mois des groupes « arrêt » et « poursuite » (respectivement 81,6% (IC 95 % [68,3 - 97,6]) vs 83,7 % (IC 95 % [74,4 - 94,1]), médiane non atteinte) ne différaient pas statistiquement (HR= 1,18 IC 95 % [0,52 - 2,67] $p = 0,69$).

Conclusion : La décision de poursuite de l'immunothérapie après 2 ans dépend principalement d'habitudes locales mais ne semble pas influencer la SSP. Des données randomisées, prospectives, de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats en vue d'une harmonisation des pratiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Madame le Docteur Amélie TURLOTTE

Monsieur le Docteur David NUNES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

