

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Efficacité comparée selon la charge tumorale du Pembrolizumab  
seul ou associé à la chimiothérapie chez les patients avec un  
carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant  
un score PDL1  $\geq$  50%**

Présentée et soutenue publiquement le 12 mai 2023 à 18 heures  
au Pôle Recherche  
par **Marine LEJEUNE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**

**Madame la Docteure Soraya BORDIER**

**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.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
<b>1- Généralités.....</b>	<b>6</b>
<b>2- Rationnel de l'utilisation des inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans le CBNPC... 7</b>	<b>7</b>
a) Bases physiopathologiques.....	7
b) Données cliniques princeps.....	8
<b>3- Prédicteurs de l'efficacité de l'immunothérapie..... 9</b>	<b>9</b>
a) Score PDL1.....	9
b) Le Combine Positive Score (CPS).....	10
c) Les TILS.....	11
d) La charge mutationnelle.....	12
<b>3- CBNPC avec PDL1 ≥ 50%..... 13</b>	<b>13</b>
a) Population PDL1 ≥ 50% : place du Pembrolizumab.....	13
b) Place de la chimio-immunothérapie dans les CBNPC étendus avec PDL1 ≥ 50%.....	14
3b-1 Rationnel de la chimio-immunothérapie en population générale.....	14
3b-2 Population PDL1 ≥ 50%.....	16
c) Immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie chez les PDL1 ≥ 50%.....	16
<b>4- Éléments pouvant impacter le choix de traitement chez les patients PDL1 ≥ 50%..... 18</b>	<b>18</b>
a) Hyperprogression.....	18
b) Efficacité retardée et pseudoprogression.....	19
c) Charge tumorale.....	19
d) Profil de tolérance.....	21
<b>Objectif de l'étude.....</b>	<b>22</b>
<b>Efficacité comparée selon la charge tumorale du Pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie chez les patients avec un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant un score PDL1 ≥ 50%.....</b>	<b>23</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>24</b>
<b>Méthodes.....</b>	<b>26</b>
1- Présentation générale de l'étude.....	26
2- Cadre réglementaire.....	28
3- Charge tumorale.....	28
4- Paramètres étudiés.....	29
5- Analyse statistique.....	30
<b>Résultats.....</b>	<b>31</b>
1- Patients et traitements.....	31
2- Efficacité.....	34
Survie globale.....	34
Taux de réponse et survie sans progression.....	37
Toxicité.....	39
<b>Discussion.....</b>	<b>41</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>50</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>51</b>

# Liste des abréviations

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

AMM : autorisation de mise sur le marché

CBNPC : cancers bronchiques non à petites cellules

CPS : Combine Positive Score

CTIT : chimio-immunothérapie

DIQ : distance interquartile

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

HR : hazard ratio

ICI : inhibiteurs de checkpoints immunitaires

IT : immunothérapie

KRAS : Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog

OR : odds ratio

PD1 : Programmed Death 1

PDL1 : Programmed Death Ligand 1

LT : lymphocyte T

MDSC : cellules suppressives dérivées des myéloïdes

NGS : next generation sequencing

OMS : organisation mondiale de la santé

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

TAM : macrophages associés aux tumeurs

TGR : tumor growth rate

TILS : lymphocytes intra-tumoraux

TME : micro-environnement tumoral

# Introduction

## 1- Généralités

En France, les cancers bronchiques, majoritairement représentés par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) sont parmi les cancers les plus fréquents (2e rang chez l'homme et 3e chez la femme) ; avec 45 000 nouveaux cas en France en 2018 <sup>1</sup> et représentent la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et 2e chez la femme avec 33 000 décès en France en 2018 <sup>1, 2, 3, 4</sup>.

Cette mortalité élevée s'explique par un diagnostic tardif à un stade avancé métastatique dans environ 70% des cas <sup>5, 3</sup>, pour lequel seul un traitement systémique palliatif est envisageable <sup>3</sup>.

Malgré un pronostic sombre <sup>5</sup>, les traitements systémiques du cancer bronchique ont connu une révolution avec l'avènement des thérapies ciblant des addictions oncogéniques telles que EGFR, ALK, ou ROS1 et permettant chez les patients présentant ces altérations une amélioration de la survie globale en comparaison aux chimiothérapies <sup>6, 7, 8, 9</sup>. Plus récemment l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) <sup>10, 11</sup> est devenue une pierre angulaire du traitement du CBNPC étendu, en monothérapie chez certains patients <sup>12</sup>, et en association à la chimiothérapie pour tous les patients <sup>13, 14</sup>.

Toutefois, les mécanismes immunologiques d'activité des ICI, de même qu'un développement rapide de protocoles différents dans des indications similaires ont laissé des questions cliniques non résolues.

## 2- Rationnel de l'utilisation des inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans le CBNPC

### a) Bases physiopathologiques

Dans la régulation du système immunitaire, il existe des récepteurs inhibiteurs de la cascade immunitaire, appelés checkpoints immunitaires, qui sont impliqués dans la tolérance du soi et limitent les réactions auto-immunes <sup>15</sup>.

Plusieurs voies ont été décrites, mais la voie la plus étudiée dans le CBNPC est la voie Programmed Death 1 (PD1) – Programmed Death Ligand 1 (PDL1). PD1 est un récepteur transmembranaire exprimé à la surface des lymphocytes T CD8+ (LT) activés. La liaison d'un ligand tel que PDL1 entraîne une perte de fonction effectrice des LT via la suppression des voies de signalisation du récepteur TCR. Le PDL1 étant exprimé notamment par les cellules tumorales <sup>15, 16</sup>, ceci empêche l'action anti tumorale du LT CD8+ et permet l'échappement des cellules cancéreuses au système immunitaire.

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) sont des anticorps monoclonaux spécifiques entravant la fixation du ligand au récepteur et ont été largement développés dans la voie PD1-PDL1, en se fixant soit au récepteur (Pembrolizumab, Nivolumab) soit au ligand (Atézolizumab, Durvalumab) (anticorps anti PD1 ou anti PDL1). Cette fixation inhibitrice permet de restaurer une immunité anti-tumorale.

## b) Données cliniques princeps

Les ICI ont d'abord montré leur efficacité dans les CBNPC chez des patients déjà traités.

Les essais randomisés Checkmate 057 et 017 étudiaient le Nivolumab en deuxième ligne après progression<sup>10, 11</sup> dans les CBNPC avancés ou métastatiques sans sélection sur des caractéristiques tumorales tels que des biomarqueurs associés à une meilleure efficacité.

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du Nivolumab soit une chimiothérapie par Docexatel. Dans ces deux études, il était retrouvé un bénéfice significatif en terme de survie globale (dans l'étude Checkmate 017 : HR 0,59, IC95% 0,44-0,79,  $p < 0.001$  ; dans l'étude Ccheckmate 057 : HR 0,73, IC95% 0,59-0,89,  $p = 0.002$ )<sup>10, 11</sup>.

Ces études ont permis l'obtention d'une AMM pour le Nivolumab en deuxième ligne de traitement dans les CBNPC.

Malgré un bénéfice en termes de survie globale, on retrouve dans ces études une hétérogénéité de pronostic chez les patients qui reçoivent de l'immunothérapie avec un bénéfice important obtenu chez un sous-groupe de patients<sup>10, 11</sup>, contrastant avec un possible effet délétère dans une autre sous population, suggéré par le croisement des courbes de survie<sup>10</sup>.

Ces aspects ont amené à développer des marqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie avec, au premier plan, le score PDL1.



### 3- Prédicteurs de l'efficacité de l'immunothérapie

#### a) Score PDL1

Le principal biomarqueur de l'efficacité de l'immunothérapie utilisé actuellement est l'expression de PDL1 par le tissu tumoral.

Dans l'étude de phase 1 KEYNOTE 001, il était observé une relation entre le niveau d'expression de PDL1 par les cellules tumorales et l'efficacité du Pembrolizumab (anti PD1)<sup>17</sup>. Dans cette étude, un seuil de 50% (score exprimé en pourcentage de cellules cancéreuses exprimant le PDL1) identifiait les patients pouvant tirer le meilleur bénéfice du traitement par Pembrolizumab. Il était retrouvé en effet une meilleure survie globale et sans progression chez les patients exprimant un PDL1  $\geq$  50% que chez les patients avec un score PDL1  $<$  50%.

Le score PDL1 permettrait donc de prédire la réponse à l'immunothérapie, avec une meilleure réponse aux ICI lors d'une forte expression de PDL1 par les cellules tumorales<sup>18</sup>.

<sup>19, 20, 12</sup>.

Cependant, certaines données contredisent ces résultats<sup>21, 22</sup> et bien qu'il soit le seul biomarqueur disponible en pratique courante à l'heure actuelle, on sait que le score PDL1 ne permet pas d'identifier parfaitement les patients pouvant tirer le meilleur bénéfice de l'immunothérapie.

En effet, l'expression de PDL1 est hétérogène au sein même de la tumeur et la biopsie n'est qu'un reflet partiel de la complexité de l'expression des protéines exprimées par la tumeur<sup>23</sup>.

<sup>24, 20, 25</sup>. Notamment, il a été montré que certaines thérapeutiques peuvent induire l'expression de PDL1 au sein même de la tumeur. Ainsi, des tumeurs PDL1 négatives peuvent exprimer le PDL1 après traitement par chimiothérapie ou radiothérapie<sup>20, 27, 28</sup>.

Par ailleurs, les cellules tumorales peuvent exprimer le PDL1 de manière constitutive, notamment via des voies de signalisation intra-cellulaires. Il a également été retrouvé que l'expression de PDL1 est inductible par des cytokines pro-inflammatoires produites par le micro-environnement tumoral (par exemple l'interferon gamma) <sup>26</sup>.

Cette hétérogénéité au sein de la tumeur pourrait expliquer qu'une partie des patients exprimant faiblement ou n'exprimant pas le PDL1 sur la biopsie peuvent répondre à l'immunothérapie ou que des tumeurs exprimant fortement le PDL1 ne tirent pas nécessairement de bénéfice à un traitement par immunothérapie seule <sup>27, 11, 10, 28</sup>.

La valeur pronostique du score PDL1, quant à elle, reste pour l'heure indéterminée. Quelques études rétrospectives se sont intéressées à son rôle pronostique, mais les résultats sont discordants et ne permettent pas pour l'heure de l'utiliser comme prédicteur de mortalité <sup>29, 30, 31</sup>.

Bien que le statut PDL1 ne soit pas un test parfait pour déterminer les patients tirant le meilleur profit de l'immunothérapie, il est pour l'heure le test utilisé de manière consensuelle et a conditionné le design des essais randomisés du Pembrolizumab et du Durvalumab, ainsi que leurs AMMs <sup>32, 12</sup>.

## b) Le Combine Positive Score (CPS)

Afin de sensibiliser la détection des patients pouvant bénéficier de l'immunothérapie, des scores composites ont été développés, avec au premier plan le score CPS qui correspond à l'expression du PDL1 sur l'ensemble des cellules tumorales et immunitaires présentes dans le micro-environnement tumoral.

En effet, en plus de son expression à la surface des cellules tumorales, PDL1 est également retrouvé à la surface de certaines cellules immunitaires présentes dans le micro-environnement tumoral (TME) comme les macrophages associés aux tumeurs (TAM) ou les cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC). La présence de ces cellules immunitaires au sein du micro-environnement tumoral est signe d'une activité immunosuppressive favorable à la croissance tumorale. En bloquant la liaison PDL1-PD1 via les ICI, la réponse anti-immunitaire est ainsi restaurée. Ainsi, si l'expression de PDL1 est importante au sein du micro-environnement tumoral (déterminé par le score CPS), l'activité anti-tumorale des ICI serait meilleure <sup>33, 34</sup>.

Il a ainsi été retrouvé une bonne reproductibilité du score CPS pour prédire la réponse à l'immunothérapie dans plusieurs tumeurs solides <sup>35, 36</sup>.

Le score CPS a donc été utilisé dans la conception des études princeps sur l'immunothérapie (Nivolumab, Pembrolizumab, Atézolizumab <sup>37</sup>) dans différentes tumeurs solides et a ainsi conditionné l'AMM de l'utilisation de ces molécules <sup>35</sup>.

Bien qu'il ait été retrouvé dans certaines études une efficacité comparable du score PDL1 et du score CPS en termes de prédiction de réponse aux ICI dans les tumeurs bronchiques <sup>38</sup>, il n'est pour l'heure pas utilisé en pratique clinique.

### c) Les TILS

Parmi les cellules immunitaires présentes au sein du TME, on retrouve les lymphocytes intra-tumoraux (TILS) notamment CD8+. Les TILS CD8+ sont des lymphocytes T effecteurs, acteurs majeurs de l'activité immunitaire anti-tumorale.

Il a été retrouvé dans différentes études que la présence de ces TILS dans le micro-environnement tumoral est associée à une bonne réponse aux ICI <sup>28, 39</sup>.

En effet, les TILS pré-existants expriment naturellement le PD1. Via la liaison avec PDL1 exprimé sur les cellules tumorales, l'activité anti-tumorale des TILS est inhibée et contribue au développement tumoral. Avec le blocage de cette voie de signalisation via les ICI (anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1), cette inhibition est levée et l'activité anti-tumorale des TILS est restaurée.

Des modèles prédictifs de la réponse aux ICI ont ainsi été décrits, impliquant les TILS et le score PDL1 <sup>28, 40</sup>. Actuellement, la quantification des TILS pour déterminer la réponse aux ICI n'est pas utilisée (manque de standardisation des méthodes, difficultés techniques) <sup>41, 42</sup>.

#### d) La charge mutationnelle

La charge mutationnelle correspond au nombre de mutations somatiques retrouvées par mégabase. Il est déterminé par analyse moléculaire de type next generation sequencing (NGS) sur un tissu obtenu par biopsie <sup>43</sup>.

Chez les patients présentant une charge mutationnelle tumorale élevée (sans seuil consensuel défini et sans analyse moléculaire uniforme) <sup>44, 45, 46</sup>, la survie globale et la survie sans progression sous ICI ont été montrées comme supérieures dans certaines études. De même, ces patients semblent avoir une efficacité clinique plus durable <sup>47</sup>. Une des explications avancées est qu'une charge mutationnelle tumorale élevée implique une production importante de néo-antigènes entraînant une meilleure stimulation du système immunitaire par l'immunothérapie et donc une meilleure réponse anti-tumorale <sup>47</sup>.

Toutefois, les résultats concernant la charge mutationnelle sont discordants et hétérogènes d'une étude à l'autre, principalement en lien avec une hétérogénéité de patients, de traitements, mais également de technique d'analyse et de seuil de positivité. La charge mutationnelle a été principalement étudiée dans l'association nivolumab-ipilimumab<sup>45</sup> qui ne constitue actuellement pas un standard du fait de son développement tardif sans comparaison aux standards alors en place. La charge mutationnelle tumorale n'est ainsi pas utilisée en pratique clinique, notamment en raison d'un coût important et de délais importants, en lien avec l'utilisation de techniques étudiant l'ensemble du génome<sup>48, 43</sup>.

Au total, le taux de PDL1, principalement au seuil de 50%, est le seul marqueur utilisé en pratique clinique chez les patients avec un CBNPC étendu sans addiction oncogénique.

### 3- CBNPC avec PDL1 $\geq$ 50%

Parmi les patients avec un CBNPC, il est retrouvé environ 10 à 20% des patients exprimant le PDL1 à un taux  $\geq$  50%<sup>49, 50, 51, 52</sup>. Ces patients ont donc été inclus dans les études de première ligne sur les ICI, notamment le Pembrolizumab.

#### a) Population PDL1 $\geq$ 50% : place du Pembrolizumab

En se basant sur la relation entre PDL1 et taux de réponse aux ICI<sup>17</sup>, l'étude Keynote 024 a permis de montrer la supériorité du Pembrolizumab à la chimiothérapie en première ligne chez des patients avec un CBNPC exprimant un score PDL1  $\geq$  50%<sup>12</sup>. Cet essai randomisé a inclus des patients avec un CBNPC épidermoïde ou non, sans addiction oncogénique et

PDL1  $\geq$  50%, dont 154 patients qui recevaient du Pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) et 151 patients qui recevaient une chimiothérapie à base de sels de platine (principalement Carboplatine + Pemetrexed). Il était montré un bénéfice en survie globale persistant à long terme avec 31,9% de patients vivants à 5 ans dans le groupe Pembrolizumab versus 16,3% dans le groupe recevant de la chimiothérapie avec un HR à 0,62 (IC95% : 0,48-0,81)<sup>53</sup>. En termes de toxicité, il est retrouvé un meilleur profil de tolérance avec l'immunothérapie.

Cependant on note environ 30% de progression dans les premiers mois dans les deux groupes avec une superposition initiale des courbes de survie, suggérant à nouveau dans cette population l'existence d'un sous groupe de patients ne tirant pas bénéfice de l'immunothérapie.

## b) Place de la chimio-immunothérapie dans les CBNPC étendus avec PDL1 $\geq$ 50%

### 3b-1 Rationnel de la chimio-immunothérapie en population générale

Plusieurs essais randomisés ont exploré l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie pour étendre la population susceptible de bénéficier de l'immunothérapie.

Certaines données précliniques montrent en effet que la chimiothérapie, en plus de ses effets cytotoxiques, permet d'augmenter l'expression de PDL1 au sein de la tumeur et induit

une réponse immunitaire permettant une meilleure efficacité anti-tumorale via différents mécanismes d'action <sup>54, 55</sup>.

L'étude Keynote 407 est un essai randomisé incluant 559 patients avec un CBNPC épidermoïde non sélectionné sur le PDL1. Les patients recevaient de la chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel ou nabpaclitaxel, en association à du pembrolizumab (278 patients) ou un placebo (281 patients), toutes les 3 semaines.

Il était retrouvé un bénéfice en survie globale, avec une médiane de survie globale de 15,9 mois dans le groupe pembrolizumab versus 11,3 mois dans le groupe placebo (HR = 0,64 IC95% 0,49-0,85,  $p < 0,001$ )<sup>14</sup>, en tenant compte que 31,7% des patients du groupe placebo ont reçu une monothérapie par pembrolizumab à progression, ce qui illustre l'intérêt d'une telle association et de placer l'immunothérapie dès la première ligne.

Dans l'étude Keynote 189, 616 patients, OMS 0 ou 1, avec un CBNPC non épidermoïde, ont été inclus. Les patients recevaient tous une association de chimiothérapie à base de sel de platine et pemetrexed et recevaient après randomisation soit du pembrolizumab (410 patients) soit un placebo (206 patients) toutes les 3 semaines.

Il était retrouvé un bénéfice en survie globale, avec 69,2% des patients recevant chimiothérapie + immunothérapie vivants à 12 mois versus 49,4% dans le groupe chimiothérapie seule (HR = 0,48 IC 95% 0,38-0,64 avec  $p < 0,001$ )<sup>13</sup>. Ce bénéfice était obtenu dans tous les sous-groupes d'expression de PDL1, y compris chez les patients avec un score PDL1 < 1%, ce qui illustre la synergie chimio-immunothérapie.

Ainsi, la chimio-immunothérapie apporte un bénéfice en première ligne chez les patients PDL1 < 50%, contrairement à l'immunothérapie seule <sup>56</sup> et constitue un standard dans cette population.

### 3b-2 Population PDL1 ≥ 50%

Le bénéfice de l'association pembrolizumab-chimiothérapie est toutefois corrélé à l'expression de PDL1, avec un meilleur taux de survie atteint à 1 an chez les patients avec un adénocarcinome PDL1 ≥ 50% par rapport aux patients exprimant le PDL1 < 1% (73% chez les PDL1 ≥ 50%, 61,7% chez les patients PDL1 < 1%).

Concernant la toxicité associée au traitement, le seul effet indésirable sévère plus fréquemment retrouvé avec l'association chimiothérapie – immunothérapie est la neutropénie fébrile <sup>13</sup>.

Il est important de noter que dans ces études, la population avec PDL1 ≥ 50% avait comme comparateur la chimiothérapie, malgré la supériorité montrée du pembrolizumab seul à cette dernière <sup>13, 14</sup>.

### c) Immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie chez les PDL1 ≥ 50%

Actuellement, il n'existe pas de comparaison directe entre le pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie chez les patients présentant un score PDL1 ≥ 50%.



En se basant sur un avis d'experts, les recommandations ASCO préconisent l'utilisation préférentielle du pembrolizumab seul pour des raisons économiques et de toxicités moindres, sauf en cas de patient très symptomatique ou présentant un haut volume tumoral ou des grandes métastases. Il n'est en revanche pas précisé de seuil de volume tumoral ou de taille de métastases permettant de déterminer quels patients devraient ainsi recevoir la chimio-immunothérapie <sup>57</sup>.

Les recommandations ESMO ne donnent quant à elles aucune préconisation et donnent ainsi la possibilité d'utiliser l'une ou l'autre de ces thérapies <sup>58</sup>.

Quelques études rétrospectives et méta-analyses ont comparé l'efficacité du pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie. Dans une analyse de données poolées de 12 essais cliniques ayant utilisé la chimio-immunothérapie ou l'immunothérapie seule en première ligne chez des patients PDL1  $\geq$  50%, il n'était pas retrouvé de différence en termes de survie globale entre ces 2 traitements. Il semblerait que l'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie soit délétère chez les patients âgés de plus de 75 ans <sup>59</sup>.

Dans une cohorte de données en vie réelle, il n'a pas été retrouvé de différence en termes de survie entre l'immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie chez les patients PDL1  $\geq$  50% <sup>60</sup>.

Malgré ces quelques données, en l'absence de comparaison directe entre l'immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie chez les patients PDL1  $\geq$  50%, ces deux options thérapeutiques peuvent être actuellement proposées aux patients, selon les habitudes de prescription des centres.

## 4- Éléments pouvant impacter le choix de traitement chez les patients PDL1 $\geq$ 50%

### a) Hyperprogression

Malgré son meilleur profil de tolérance et son efficacité en première ligne chez les patients PDL1  $\geq$  50%, l'immunothérapie seule expose à un risque d'hyperprogression. L'hyperprogression est caractérisée par une accélération rapide de la croissance tumorale après initiation du traitement par immunothérapie, avec un impact négatif sur la survie <sup>61</sup>. Il n'y a pas de définition consensuelle de l'hyperprogression et différentes définitions sont proposées dans les études : croissance des lésions cibles  $>$  50% avec une dégradation clinique <sup>62</sup> ; augmentation de plus de 2 fois du tumor growth rate (TGR) à la 1ère réévaluation <sup>61</sup> ...

Malgré l'absence de définition consensuelle, on estime que l'hyperprogression survient chez 4 à 30% (15% en moyenne) des patients <sup>63, 64</sup>.

A l'heure actuelle, les mécanismes physiopathologiques de l'hyperprogression sont mal connus. Diverses hypothèses sont avancées : lien avec les macrophages liés à la tumeur, stimulation de la croissance tumorale via le PD1 des cellules myéloïdes dans le micro-environnement <sup>62</sup>, activation de voies de signalisation oncogénique, stimulation de checkpoints immunitaires alternatifs, modulation d'autres types de voies immunitaires pro tumorales <sup>61</sup> ...

Il existe par ailleurs de nombreuses données discordantes concernant les facteurs associés à l'hyperprogression (âge, récurrence en zone irradiée <sup>61</sup>, charge mutationnelle, amplification de gène MDM2, mutation EGFR <sup>65</sup>) et à l'heure actuelle, il n'existe pas de critère clinique, biologique ou radiologique permettant d'identifier formellement les patients à risque d'hyperprogression.

## b) Efficacité retardée et pseudoprogression

Par ailleurs, en l'absence d'action cytotoxique directe, l'immunothérapie est susceptible d'avoir une efficacité retardée en comparaison à la chimiothérapie avec notamment la possibilité de pseudo progression <sup>61</sup>.

La pseudoprogression est définie comme une majoration transitoire des lésions lors de la réévaluation par imagerie <sup>61</sup>. Celle-ci survient chez environ 5% des patients traités par immunothérapie pour un CBNPC. La pseudoprogression correspond à un afflux de cellules immunitaires au niveau tumoral, responsable d'un aspect de progression en imagerie associé à un état clinique conservé, suivi d'un aspect de réponse lors d'un scanner de contrôle.

De nouveaux critères radiologiques iRECIST ont été développés pour prendre en compte cette possibilité de pseudoprogression <sup>66</sup>.

La possibilité d'hyperprogression ou de pseudoprogression pourrait faire discuter un traitement plus agressif en cas de facteurs de mauvais pronostic (comme une charge tumorale élevée définie par imagerie <sup>67</sup>).

## c) Charge tumorale

La charge tumorale à l'initiation du traitement (définie selon RECIST par la somme des plus grands diamètres des lésions cibles <sup>68</sup>) semble avoir un intérêt pronostique. Dans certaines études <sup>67, 69</sup>, il est retrouvé une moins bonne survie globale chez les patients présentant une charge tumorale élevée.

La physiopathologie reste encore incertaine mais diverses hypothèses sont avancées (un environnement hypoxique lié à une grande taille tumorale induirait la production de cytokines favorisant la croissance tumorale ; une grande taille tumorale serait liée à une moins bonne vascularisation au centre de la tumeur, qui entraînerait une moindre présentation d'antigène et une moindre réponse immunitaire, donc une tumeur plus agressive ... )<sup>33</sup>.

Par ailleurs, il est suggéré dans certaines études que les patients avec une charge tumorale élevée présentent une moins bonne réponse aux ICI. Les premières études ayant suggéré un lien entre la charge tumorale (définie selon RECIST) et la réponse au traitement par ICI étaient des études sur le mélanome. Il semblerait que les patients avec une charge tumorale faible ont un meilleur pronostic que les patients avec une charge tumorale importante<sup>67, 69</sup>.

Des résultats similaires ont été retrouvés chez les patients avec un CBNPC tous PDL1 confondus traités par ICI, avec une moins bonne survie globale et un plus grand nombre de progression retrouvés chez les patients avec une charge tumorale élevée<sup>69, 70</sup>. Il a également été retrouvé une moins bonne survie globale en présence de lésions "massives" (définies comme > 50 mm dans certaines études)<sup>65</sup> chez des patients traités par ICI.

De manière contradictoire, alors qu'une expression forte de PDL1 est utilisée pour choisir les patients qui répondront le mieux aux ICI et qu'une charge tumorale élevée semble au contraire entraîner une moins bonne réponse, certaines études suggèrent un lien entre une forte expression de PDL1 et une charge tumorale élevée<sup>71, 72, 73</sup>. Il est à noter cependant que l'objectif principal de ces études n'était pas l'analyse du lien entre PDL1 et charge tumorale, avec la nécessité de nuancer fortement ces résultats en raison de biais importants.

A l'heure actuelle, aucun seuil consensuel n'existe pour définir une charge tumorale comme élevée. Dans certaines études, le seuil utilisé pour définir une charge tumorale élevée est d'environ 100 mm<sup>27, 74</sup>.

Si la charge tumorale semble être un facteur de mauvaise réponse aux ICI, il n'existe pas de donnée entre charge tumorale et réponse à la chimiothérapie.

D'autre part, une analyse post hoc de l'étude Keynote 189<sup>75</sup> retrouvait la persistance de l'efficacité de l'association de la chimio-immunothérapie comparativement à la chimiothérapie dans les sous groupes à "charge tumorale élevée" avec différentes définitions utilisées au sein de cette étude (stade M1a vs M1c, >3 sites métastatiques vs ≤3).

Ces données suggèrent que chez les patients avec une maladie à charge tumorale plus importante (définie selon RECIST 1.1), il pourrait exister un intérêt à proposer une association de traitements plutôt que l'immunothérapie seule.

#### d) Profil de tolérance

Dans les études princeps sur le pembrolizumab en première ligne, il était retrouvé un meilleur profil de tolérance avec l'immunothérapie seule par rapport à une association de chimiothérapie et de pembrolizumab. En effet, il était retrouvé 26,6% d'effets secondaires de grade 3 à 5<sup>56</sup> et 7,1% d'arrêt de traitement avec le pembrolizumab seul. Avec l'association chimio-immunothérapie, il était noté 67,2% d'effets secondaires ≥ grade 3 et 13,8% d'arrêt de traitement<sup>13</sup>. L'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie combine en effet les deux profils de toxicité.

Ce meilleur profil de tolérance fait préférer l'utilisation du pembrolizumab seul chez les patients fragiles ou présentant une condition médicale les contre indiquant à la chimiothérapie.

## Objectif de l'étude

L'absence de comparaison directe entre l'association chimiothérapie – immunothérapie et l'immunothérapie seule en première ligne chez les patients PDL1  $\geq$  50%, un profil de tolérance différent contrasté par le risque d'hyperprogression sous immunothérapie seule font actuellement discuter l'une ou l'autre des options pour les patients, sans élément concret permettant d'orienter le choix.

L'objectif de cette étude est de comparer la survie globale sous pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie chez des patients présentant un CBNPC avec un score PDL1  $\geq$  50% selon la charge tumorale présente au scanner pré thérapeutique, ainsi que d'autres variables pronostiques (nombre de sites métastatiques, métastases cérébrales...).

Efficacité comparée selon la charge tumorale du Pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie chez les patients avec un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant un score PDL1  $\geq$  50%.

**Auteurs**

Marine Lejeune, Service de pneumologie et Oncologie thoracique, Institut Coeur Poumons, CHU Lille

Vincent Leroy, Service de pneumologie, Clinique Teissier-Valenciennes, Valenciennes

Soraya Bordier, Service de pneumologie, Centre Hospitalier de Roubaix, Roubaix

Alexis Cortot, Service de pneumologie et Oncologie thoracique, Institut Coeur Poumons, CHU Lille

Clément Gauvain, Service de pneumologie et Oncologie thoracique, Institut Coeur Poumons, CHU Lille

# Introduction

Actuellement, le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé (stade IIIC/IV) (70% des CBNPC au diagnostic<sup>5, 3</sup>) repose sur un traitement systémique palliatif<sup>3</sup>. Malgré un pronostic sombre<sup>5</sup>, les traitements systémiques du cancer bronchique ont connu une révolution avec l'avènement des thérapies ciblant des addictions oncogéniques telles que EGFR, ALK ou ROS1 et permettant chez les patients présentant ces altérations une amélioration de la survie globale en comparaison aux chimiothérapies<sup>6, 7, 8, 9</sup>. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) sont devenus une pierre angulaire dans la prise en charge de ces patients<sup>10, 11</sup>, en monothérapie<sup>12</sup>, ou en association à la chimiothérapie<sup>13, 14</sup> selon les patients, et ce dès la première ligne de traitement.

On note toutefois une hétérogénéité dans l'évolution des patients sous ICI, partiellement expliquée par l'expression du PDL1 par les cellules tumorales : une expression plus forte étant associée à une efficacité plus importante des anti-PD1<sup>17, 18, 19, 20, 12</sup>, et notamment du Pembrolizumab utilisé dès la première ligne<sup>12</sup>.

Les patients avec un score PDL1  $\geq 50\%$  représentent environ 10 à 20% des patients avec un CBNPC<sup>49, 50, 51, 52</sup>. Dans cette population, le pembrolizumab a démontré sa supériorité face à une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine, que ce soit en monothérapie<sup>12</sup> ou en association à cette même chimiothérapie<sup>14, 13</sup>. Toutefois, aucun essai randomisé n'a comparé l'association pembrolizumab-chimiothérapie au pembrolizumab seul dans cette population. Diverses études rétrospectives ou méta-analyses<sup>59, 76</sup> ont été réalisées afin de répondre à cette question, mais les données sont discordantes sans mise en évidence claire de la supériorité de l'un ou l'autre de ces traitements. Actuellement, ces



deux options peuvent donc être proposées chez les patients avec un CBNPC avec un score PDL1  $\geq$  50%.

Bien que le pembrolizumab seul présente un meilleur profil de tolérance (26,6% d'effets secondaires de grade  $\geq$  3 avec le pembrolizumab seul <sup>12</sup> VS 67,2% avec la chimio-immunothérapie <sup>13</sup>), l'immunothérapie seule expose à un risque d'hyperprogression <sup>12, 61</sup>, estimé entre 4 et 30% selon les études <sup>63, 64</sup>. L'hyperprogression est définie comme une accélération de la croissance tumorale après introduction d'un traitement par immunothérapie (pas de définition consensuelle à l'heure actuelle) avec un impact clinique péjoratif et est associée à un risque de décès <sup>61, 62</sup>. Ce risque d'hyperprogression pourrait faire préférer l'utilisation de la chimio-immunothérapie chez les patients à risque, mais il n'existe pour l'heure pas de facteur prédictif d'hyperprogression clairement défini <sup>61, 65</sup>.

D'autre part, la charge tumorale définie par imagerie selon RECIST 1.1 semble avoir un intérêt pronostique et prédictif de réponse aux ICI. Dans certaines études <sup>67, 69</sup>, il est retrouvé une moins bonne survie globale et un plus grand nombre de progression en cas de charge tumorale élevée chez des patients traités par ICI en monothérapie pour un CBNPC tous PDL1 confondus. Les patients avec une charge tumorale élevée (dont la définition reste pour l'instant non standardisée) pourraient donc bénéficier d'une association de chimiothérapie avec le pembrolizumab.

Ainsi l'ASCO recommande plutôt la monothérapie par pembrolizumab chez les CBNPC PDL1  $\geq$  50% (raisons économiques, moindre toxicité), mais propose de privilégier l'association pembrolizumab-chimiothérapie en cas de charge tumorale élevée <sup>57</sup>.

L'absence de comparaison directe entre l'association chimiothérapie – immunothérapie et l'immunothérapie seule en première ligne chez les patients PDL1  $\geq$  50%, un profil de tolérance différent contrasté par le risque d'hyperprogression sous immunothérapie seule

font actuellement discuter l'une ou l'autre des options pour les patients, sans élément concret permettant d'orienter le choix.

L'objectif de cette étude est de comparer la survie globale sous pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie chez des patients présentant un CBNPC avec un score PDL1  $\geq$  50% selon la charge tumorale présente en imagerie avant initiation du traitement. Les objectifs secondaires sont la comparaison de la survie globale dans l'ensemble de la population, de même que la toxicité, ainsi que la survie globale selon d'autres facteurs pronostics.

## Méthodes

### 1- Présentation générale de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique, réalisée sur 3 hôpitaux (un centre hospitalier universitaire, et deux hôpitaux généraux).

Les patients étaient éligibles s'ils étaient âgés de plus de 18 ans, suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules avec un score PDL1  $\geq$  50%, de stade III (non irradiable) ou IV, non précédemment traité au moment du stade avancé, avec un score OMS 0 ou 1. Nous avons exclu les patients présentant une addiction oncogénique ciblable pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée en 1ère ligne et les patients avec un score OMS  $\geq$  2 (qui aurait fait préférer l'utilisation du pembrolizumab seul à l'association). Les patients bénéficiaient d'un traitement de 1ère ligne métastatique par pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie.

Le pembrolizumab était administré à la dose de 200 mg/injection, en monothérapie dans le groupe immunothérapie (IT) et avec de la chimiothérapie dans le groupe chimiothérapie-immunothérapie (CTIT). Les patients dans le groupe CTIT recevaient, en association au pembrolizumab, un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé à du pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) pour les non épidermoïdes ou à du paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) pour les épidermoïdes. Le cisplatine était administré à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> et le carboplatine à la dose AUC 5 si associé à du pemetrexed ou AUC 6 si associé à du paclitaxel. Le rythme d'administration était d'une injection toutes les trois semaines pour les deux groupes.

La première évaluation scanographique (par TDM thoracique injecté et IRM ou TDM cérébral) avait lieu après les quatre premières cures. Les réévaluations suivantes avaient ensuite lieu toutes les trois cures (par TDM thoracique injecté, IRM ou scanner cérébral). L'efficacité thérapeutique était évaluée selon les critères iRECIST par les cliniciens. En cas de réponse (partielle ou complète) ou de stabilité, le traitement était poursuivi à l'identique dans le groupe IT. Les patients dans le groupe CTIT bénéficiaient d'une maintenance à base de pembrolizumab seul pour les CBNPC épidermoïdes ou par pemetrexed + pembrolizumab pour les non épidermoïdes après les quatre premières cures en cas de réponse ou stabilité. Le traitement était ensuite poursuivi à l'identique jusqu'à la survenue du premier des événements suivants : progression ou décès du patient. Dans le groupe IT, en cas d'absence de progression ou de décès, le pembrolizumab était arrêté au bout de 2 ans<sup>12</sup> ou poursuivi, en fonction des pratiques des centres.

Les patients ont été inclus de 2017 à avril 2022. Les patients traités par pembrolizumab seul après décembre 2019 ont été inclus uniquement en cas de documentation tracée d'un choix du patient de recevoir une monothérapie puisqu'en l'absence de recommandations et de contre-indication les deux options étaient présentées aux patients avec leurs avantages et

inconvénients supposés. Ceci a permis raisonnablement l'exclusion des patients traités par pembrolizumab seul pour raison médicale, afin de limiter l'inclusion de patients fragiles dans le sous groupe pembrolizumab seul. Les patients étaient identifiés après interrogation systématique des logiciels de prescription de traitement anticancéreux afin de limiter le biais de mémorisation. Les dossiers étaient ensuite revus et les données d'intérêt recueillies.

## 2- Cadre réglementaire

Notre étude a été réalisée selon les règles d'éthique applicables en France et relève de la méthodologie de référence MR004 encadrant les études n'impliquant pas la personne humaine. Les données recueillies ont été anonymisées. Les patients traités étaient informés de la possible utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche via des courriers de consultation et étaient invités à manifester leur désaccord le cas échéant. La recherche de la non opposition des patients à l'utilisation de leurs données a été recherchée. En raison de la nature rétrospective de l'étude, aucun consentement écrit n'a été requis (Loi Jardé). Une déclaration relative au traitement informatisé des données (n°1598) a été déposée par le délégué à la protection des données du CHU de Lille.

## 3- Charge tumorale

La charge tumorale des patients a été mesurée sur les plus récentes imageries réalisées avant initiation du traitement (IRM cérébrale, TEP scanner, scanner thoracique).

La charge tumorale a été définie comme la somme de l'ensemble des lésions cibles

mesurables, selon les critères iRECIST<sup>66</sup> avec un maximum de 5 lésions au total et de 2 lésions par organe. Les lésions tumorales étaient mesurées dans leur grand axe, les lésions ganglionnaires dans leur petit axe.

Compte tenu des variations d'interprétation de la charge tumorale d'un opérateur à l'autre<sup>77, 78, 79, 80, 81</sup>, les mesures ont été réalisées par 2 lecteurs indépendants (Marine Lejeune et docteur Clément Gauvain), en aveugle l'un de l'autre. Après mise en commun des données d'imagerie, en cas de désaccord de mesure de plus de 10%, une 3ème relecture commune était effectuée par les 2 lecteurs pour obtention d'un accord. Dans le cas contraire, une moyenne des 2 mesures était effectuée.

La charge tumorale a été définie comme élevée si la somme de toutes les lésions cibles était supérieure à 100 mm<sup>27, 74</sup>.

## 4- Paramètres étudiés

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme le temps écoulé entre l'introduction du traitement et le décès, analysée selon le traitement reçu et la charge tumorale.

Les critères de jugement secondaires étaient l'étude de la survie globale en population générale, la survie globale selon le SUV max en TEP scanner, selon le nombre de sites métastatiques, selon le diamètre de la plus grande lésion et selon le score PDL1 ( $\geq 90\%$  vs  $< 90\%$ <sup>70</sup>). La survie sans progression en vie réelle (SSP), définie comme le temps écoulé entre l'instauration du traitement et la survenue du premier des événements suivants : progression tumorale (évaluée par le clinicien) ou décès, a été également étudiée selon ces paramètres. Nous avons également analysé le taux de réponse selon iRECIST<sup>66</sup>.

Nous avons également étudié la toxicité dans les 2 groupes de patients. Les événements indésirables ont été gradés selon le common terminology criteria for adverse events (CTCAE).

## 5- Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et écart type lorsqu'elles étaient de distribution normale, et par leur médiane et distance interquartile (DIQ) lorsqu'elles étaient de distribution non normale.

La survie globale et la survie sans progression dans chaque groupe ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Compte-tenu des données sur la non proportionnalité des risques dans les études d'immunothérapie <sup>12, 11</sup>, résultant notamment du phénomène d'hyperprogression important à capter ici mais également en lien avec les sous-groupes de patients longs répondeurs, l'analyse de survie a été réalisée au moyen du temps de survie moyen restreint. Le temps de survie moyen restreint est estimé en modélisant l'aire sous la courbe jusqu'à un temps de suivi défini. L'analyse des survies moyennes restreintes permet notamment de prendre en compte ces risques non proportionnels <sup>82</sup>.

Compte-tenu de l'hypothèse de l'étude sur le risque d'hyperprogression sous immunothérapie seule, la survie moyenne restreinte a été choisie pour ne pas méconnaître ce risque non proportionnel. Les résultats sont donc exprimés en Odd ratios (OR) de temps moyen perdu associés aux intervalles de confiance à 95% (IC95%), plutôt qu'en hazard ratio.

L'analyse du temps de survie moyen restreint a été réalisée en multivarié avec ajustement sur les facteurs de confusion principaux : le score OMS, l'âge du patient, le niveau

d'expression de PDL1 et la présence ou non de métastases cérébrales. Pour les analyses des critères de jugement secondaires, la charge tumorale a également été incluse dans les facteurs de confusion du fait de son impact pronostique démontré. Le risque  $\alpha$  a été fixé à 0.05 pour l'ensemble des analyses.

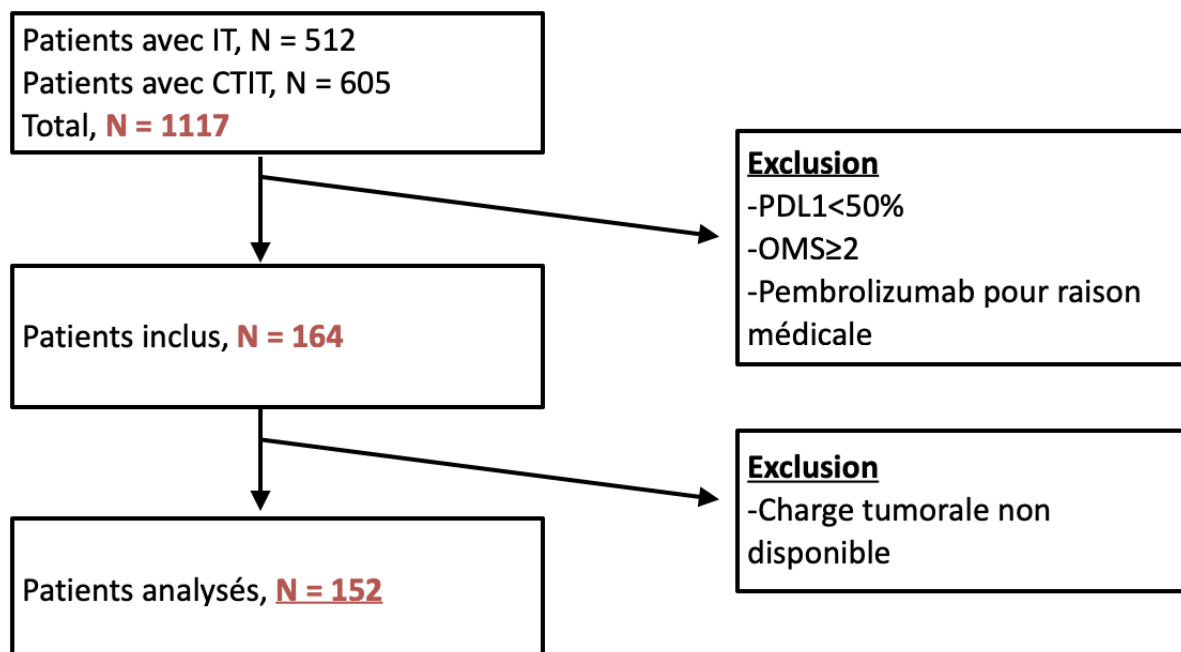
Les courbes de survie ajustée et les courbes de temps moyen perdu ajusté ont été faites après appariement par pondération sur la probabilité inverse de traitement.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel R 4.1.3.

## Résultats

### 1- Patients et traitements

Figure 1 : Flow chart



Les dossiers de 1117 patients ont été revus (512 patients traités par pembrolizumab et 605 patients traités par chimiothérapie + pembrolizumab). Les patients ayant un score PDL1 < 50%, un OMS  $\geq 2$  ou chez qui le choix du pembrolizumab seul n'était pas identifié comme une décision laissée au patient n'ont pas été inclus.

Finalement, 164 patients avec un CBNPC avancé non précédemment traité, et un score PDL1  $\geq 50\%$  ont été inclus : 96 patients (58,5%) ont bénéficié d'un traitement par Pembrolizumab (IT) seul et 68 patients (41,5%) ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie associée au Pembrolizumab (CTIT).

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le Tableau 1. L'âge médian était de  $63.7 \pm 9.6$  ans. La majorité des patients étaient des hommes (111 patients, 67,7%), avec un score OMS à 1 (118 patients, 72%), avaient un CBNPC stade IV (150 patients, 91,5%). La majorité des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (155 patients, 94,5% dont 57 patients soit 34,8% de fumeurs actifs). Environ la moitié des patients avaient un score PDL1  $\geq 90\%$  (58,3% dans le groupe IT et 45,6% dans le groupe CTIT). 46 patients (28%) avaient des métastases cérébrales et 97 patients (59,1%) présentaient plus de 2 sites métastatiques.

La charge tumorale moyenne était  $107 \pm 50,4$  mm dans la population générale et était légèrement plus élevée dans le groupe IT ( $114 \pm 52$  mm) que dans le groupe CTIT ( $95,6 \pm 45,7$  mm).

L'altération moléculaire la plus fréquemment retrouvée dans notre population était la mutation Kras (50 patients soit 30,5% dont 11 patients soit 6,7% avec une mutation Kras G12C).



**Tableau 1** : Caractéristiques initiales des patients dans la population générale et dans les groupes pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie

	<b>Pembrolizumab (n = 96)</b>	<b>Pembrolizumab + chimiothérapie (n = 68)</b>	<b>Total (n = 164)</b>
<b>Hommes</b>	70 (72.9)	41 (60.3)	111 (67.7)
<b>Age (médiane ± E-T)</b>	65.4 (± 9.6)	61.2 (± 8.5)	63.7 (± 9.4)
<b>Statut tabagique</b>			
Non tabagique	2 (2)	5 (7.5)	7 (4.3)
Ancien fumeur	61 (63.5)	37 (54.4)	98 (59.8)
Fumeur actif	57 (33.3)	25 (36.6)	57 (34.8)
<b>Stade</b>			
III	9 (9.4)	5 (7.4)	14 (8.5)
IV	87 (90.6)	63 (92.6)	150 (91.5)
<b>Anatomopathologie</b>			
Adénocarcinome	71 (73.9)	57 (83.8)	128 (78)
Carcinome épidermoïde	11 (11.4)	8 (11.7)	19 (11.6)
Autre	14 (14.7)	3 (4.5)	17 (10.4)
<b>OMS</b>			
0	19 (19.7)	27 (39.7)	46 (28)
1	77 (80)	41 (60.3)	118 (72)
<b>% de perte de poids avant traitement (médiane, DIQ)</b>	5 (0-10)	1 (0-7)	3 (0-9)
<b>Prise d'antibiotiques dans les 2 mois avant traitement</b>	27 (28.1)	16 (23.5)	43 (26.2)
<b>Tumoral burden en TEP (médiane ± E-T)</b>	16 ± 7.6	16.8 ± 7.7	16.4 ± 7.6
<b>Score PDL1 (médiane, DIQ)</b>	90% (70-100%)	90% (70-100%)	90% (70-100%)
<b>PDL1≥90%</b>	56 (58.3)	37 (45.6)	93 (56.7)
<b>Addiction oncogénique</b>			
Kras	23 (24)	27 (39.7)	50 (30.5)
dont G12C	G12C : 2 (2)	G12C : 8 (11.7)	G12C : 11 (6.7)
Braf	3 (3)	3 (4.4)	6 (3.7)
MET	3 (3)	2 (3)	5 (3)
Autres*	3 (3)	1 (1)	4 (2,4)
Aucune	59 (61.5)	31 (45.6)	90 (54.9)
NA	6 (6.25)	3 (4.5)	9 (5.5)
<b>Nombre de sites métastatiques (médiane, DIQ)</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
≥2	59 (61.5)	42 (61.7)	97 (59.1)
<b>Présence de métastases cérébrales</b>	23 (23.9)	23 (33.8)	46 (28.0)
<b>Tumoral burden selon RECIST (mm, médiane ± E-T)</b>	114 ± 52	95.6 ± 45.7	107 ± 50.4
<b>Diamètre de la lésion la plus grande (mm, médiane ± E-T)</b>	59 ± 29.27	53.8 ± 25.4	57 ± 27.8
<b>Corticothérapie au début du traitement</b>	19 (19.8)	16 (23.5)	35 (21.3)
<b>Récidive en zone irradiée</b>	8 (8.3)	4 (5.8)	12 (7.3)

Les valeurs sont données en n (%) sauf indication contraire.

\* MET, EGFR insertion exon 20, HER2, Nras, STK11

## 2- Efficacité

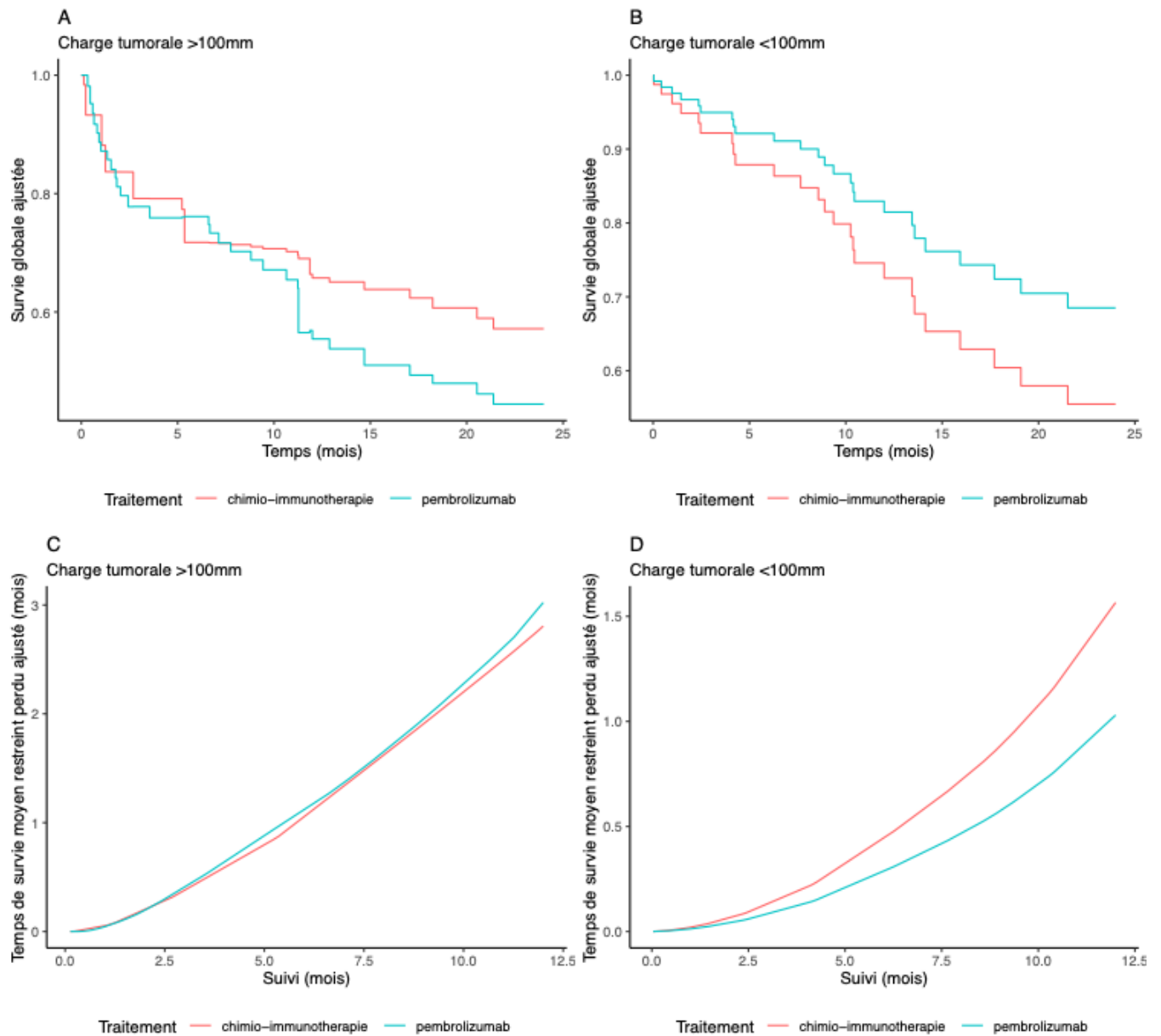
### Survie globale

La durée médiane de suivi (durée d'observation chez les patients sans événement) était de 17,4 mois dans la population globale (DIQ 9,98-35,1 mois), de 35,4 mois (DIQ 25,1-44,8 mois) dans le groupe IT et 10,9 mois (DIQ 6,1-14,3 mois) dans le groupe CTIT.

La survie globale médiane était de 20,5 mois (IC95% 12.9-27.6 mois) dans le groupe IT et n'était pas atteinte dans le groupe CTIT. La survie à 18 mois était de 52,5% (IC95 43.7-53.9%) dans le groupe IT et de 57,9% (IC95% 43-77.9%) dans le groupe CTIT.

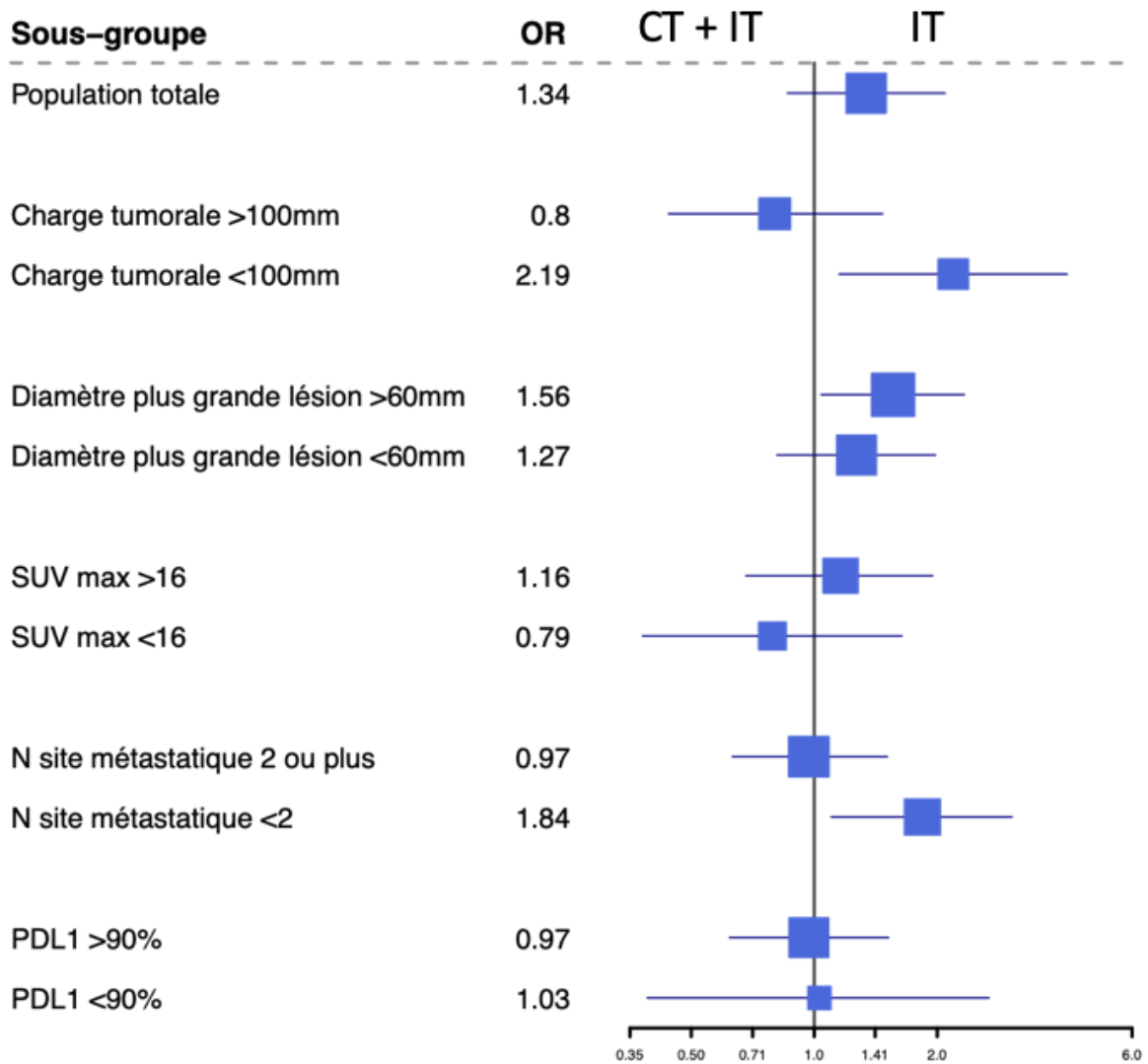
Dans le sous-groupe de patients avec une charge tumorale  $\geq 100$  mm, l'analyse multivariée, ajustée sur l'âge, l'OMS, le PDL1 et la présence de métastases cérébrales, ne montrait pas de différence de survie globale (OR à 0.89, IC95% 0.50-1.59,  $p=0.7$ ) entre les groupes IT et CTIT. En revanche, les patients avec une charge tumorale  $< 100$  mm du groupe IT présentaient une survie globale supérieure à ceux traités par CTIT (OR à 2.21, IC95% 1.15-4.26,  $p=0.018$ ) (Figure 2).

Figure 2 : Courbes de survie globale ajustée et du temps moyen restreint perdu ajusté, selon la charge tumorale



Dans la population totale, la survie globale ajustée sur l'âge, l'OMS, le PDL1, la charge tumorale et la présence de métastases cérébrales, ne différait pas de manière significative entre les 2 groupes (OR à 1,34 ; IC95% 0.86-2.09, p=0.77) en population générale (Figure 3).

**Figure 3** : Analyse en sous groupe de la survie globale ajustée (association Pembrolizumab-chimiothérapie vs Pembrolizumab seul)



Chez les patients ayant moins de 2 sites métastatiques, on retrouve un bénéfice au pembrolizumab seul (OR à 1.84, IC95% 1.10-3.05, p=0.02), alors qu'il n'est pas retrouvé de

différence entre le pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie chez les patients ayant plus de 2 sites métastatiques (OR à 0.97, IC95% 0.63-1.51, p=0.94) (Figure 3).

Il existe un discret bénéfice au pembrolizumab seul lorsque les patients ont un diamètre de la plus grande lésion  $\geq 60$  mm (OR à 1.56, IC95% 1.04-2.33, p= 0.32) mais pas de différence si le diamètre était  $< 60$  mm (OR à 1.27, IC95% 0.81-1.98, p=0.31) (Figure 3).

Il n'existe pas de différence en terme de survie selon le SUV max en TEP (SUV max  $\geq 16$  : OR à 1.16, IC95% 0.68-1.95, p=0.59 ; SUV max  $< 16$  : OR à 0.79, IC95% 0.38-1.64, p=0.41) ni selon l'expression de PDL1 (PDL1  $\geq 90\%$  : OR à 0.97, IC95% 0.62-1.52, p=0.89 ; PDL1  $< 90\%$  : OR 1.03 IC95% 0.39-2.68 p=0.96) (Figure 3).

Par ailleurs, il n'existe pas de différence de survie entre chimio-immunothérapie et pembrolizumab seul chez les patients sous corticothérapie (OR à 0,95, IC95% 0,44-2,05) sous réserve d'un effectif faible.

## Taux de réponse et survie sans progression

La SSP médiane était de 6,3 mois (IC95% 4,6-10,1 mois) avec 27,8% des patients n'ayant pas progressé à 18 mois chez les patients sous IT. Dans le groupe de patients sous CTIT, la médiane de SSP était de 10,9 mois (IC95% 7,2-15,9 mois) avec 28,2% des patients n'ayant pas progressé à 18 mois. Il n'existait pas de différence en termes de SSP entre les 2 groupes avec un HR à 1,06 (IC95% 0,64-1,75, p=0,81).

Le taux de réponse partielle était de 48,5% (33 patients) dans le groupe CTIT et 30,2% (29 patients) dans le groupe IT. 2 patients (2,1%) dans le groupe IT ont présenté une hyperprogression et aucun patient dans le groupe CTIT (Tableau 2, Figure 4).

L'évolution initiale de 36 patients (21,9%) n'est pas connue en raison de leur décès survenu avant la réalisation d'une première imagerie de réévaluation.

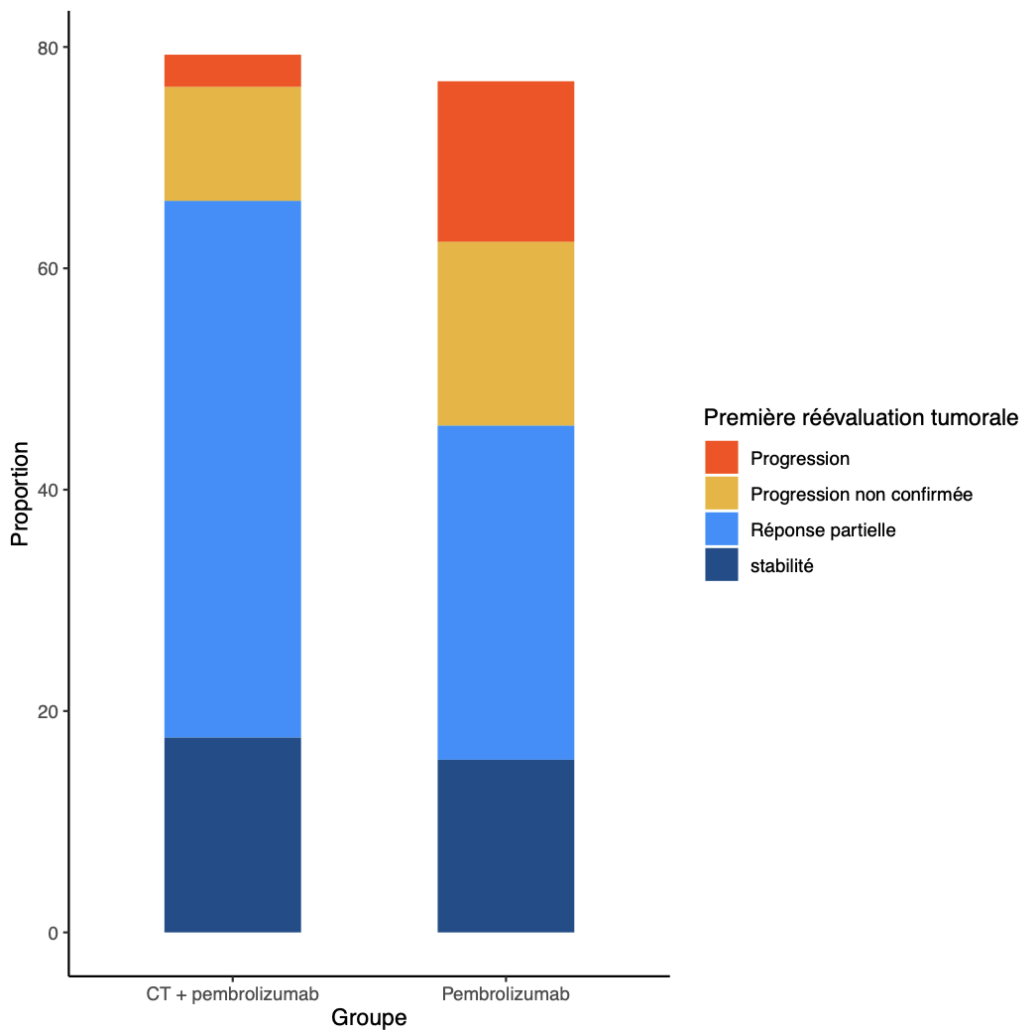
**Tableau 2 : Evolution sous traitement**

	<b>IT</b>	<b>CTIT</b>	<b>Total</b>
Réponse partielle	29 (30.2)	33 (48.5)	62 (37.8)
Stabilité	15 (15.6)	12 (17.6)	27 (16.5)
IUPD	16 (16.7)	2 (2.9)	18 (10.9)
Progression	10 (10.4)	4 (5.8)	14 (10.9)
Hyperprogression	2 (2.1)	0 (0)	2 (1.2)
Réponse dissociée	2 (2.1)	3 (4.4)	5 (3)
NA	22 (22.9)	14 (20.6)	36 (21.9)

*Les valeurs sont données en n (%) sauf indication contraire.*

*NA = non applicable*

Figure 4 : Résultats de la première évaluation tumorale selon iRECIST (non ajustés)



## Toxicité

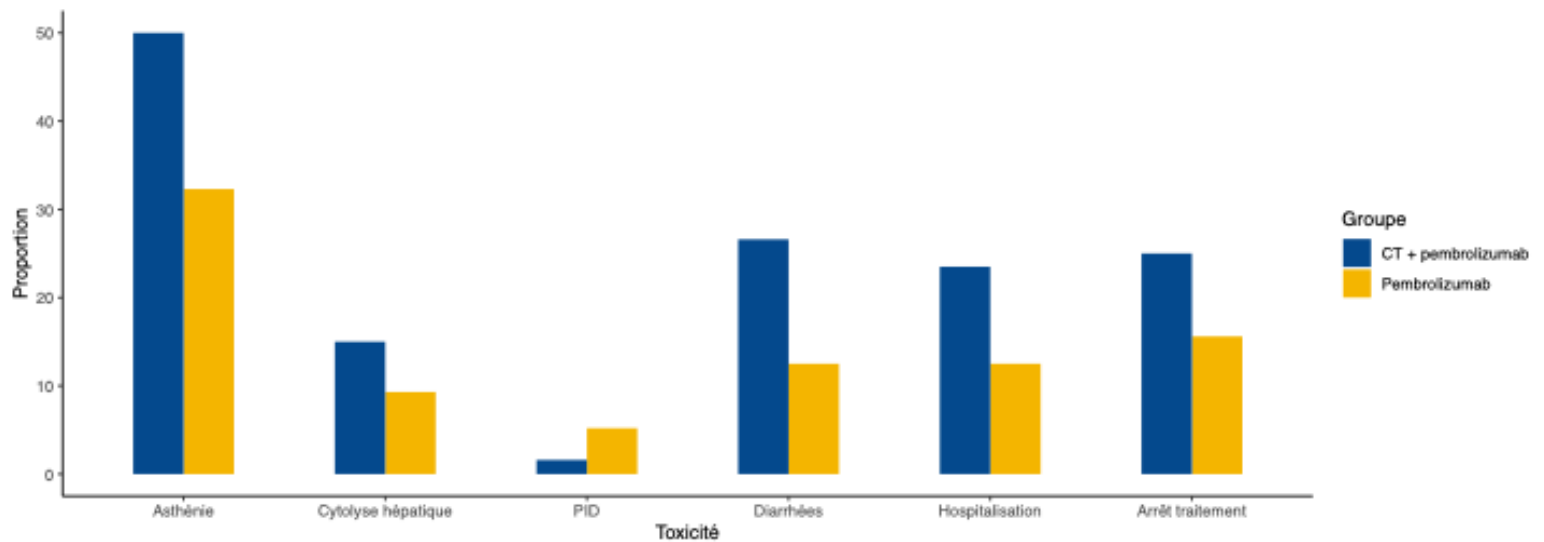
La fréquence d'effets secondaires semblait plus importante dans le groupe CTIT (Tableau 3, Figure 5). L'effet indésirable le plus fréquent dans les deux groupes était l'asthénie (32,5% dans le groupe IT et 43,3% dans le groupe CTIT).

27 patients (39%) du groupe CTIT et 5 patients (5%) du groupe IT ont présenté une toxicité de grade  $\geq 3$ . L'effet indésirable de grade  $\geq 3$  le plus fréquent dans le groupe CTIT était la neutropénie.

14 patients (23,3%) du groupe CTIT et 12 patients (12,5%) du groupe IT ont nécessité une hospitalisation pour toxicité. De même, 17 patients (28,3%) du groupe CTIT et 15 patients (15,6%) du groupe IT ont arrêté leur traitement en raison d'une toxicité.

A noter que la seule toxicité plus fréquemment retrouvée dans le groupe immunothérapie seule était la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) post immunothérapie (5,2% IT, 1,6% CTIT) sous réserve d'une durée de suivi moins longue chez les patients sous CTIT.

Figure 5 : Analyse des toxicités sous pembrolizumab seul et pembrolizumab-chimiothérapie





**Tableau 3** : Toxicités chez les patients ayant reçu du pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie

Grade	Pembrolizumab (n, %)					CT IT (n, %)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>Neutropénie</b>	94 (97.9)				2 (2.1)	40 (66.7)	3 (5)	4 (6.6)	4 (6)	8 (13,3)
<b>Anémie</b>	87 (90.6)	4 (4.2)	5 (5.2)			28 (46.7)	8 (13.3)	19 (31.7)	3 (5)	1 (1.7)
<b>Cytolyse</b>	87 (90.7)	8 (8.3)	1 (1)			51 (85)	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (6.4)	
<b>Asthénie</b>	65 (67.7)	20 (20.8)	11 (11.5)			30 (50)	15 (25)	11 (18.3)	4 (6.7)	
<b>PID</b>	91 (94.8)		4 (4.2)	1 (1)		58 (96,4)	1 (1.6)			
<b>Diarrhée</b>	84 (97.5)	10 (10.4)		1 (1.05)	1 (1.05)	43 (71.4)	11 (18.3)	2 (3.3)	3 (5)	

## Discussion

Dans notre étude, nous avons retrouvé un effet délétère sur la survie globale de la CTIT comparativement à l'IT seule chez les patients dont la charge tumorale est faible. D'autre part, nous n'avons pas retrouvé de différence de survie globale entre CTIT et IT pour les patients présentant une charge tumorale élevée. Ces résultats sont à confronter notamment à la toxicité retrouvée dans notre population. En effet, dans la population CTIT il semble y avoir plus d'effets indésirables, notamment de grade  $\geq 3$ , que dans le groupe IT. Par ailleurs, un plus grand nombre de patients était hospitalisé et devait arrêter le traitement pour des raisons de toxicité. Ce surcroît de toxicité pourrait expliquer le bénéfice de l'immunothérapie seule en cas de charge tumorale faible.

Le risque d'hyperprogression sous ICI seul <sup>62, 61, 63, 64</sup>, dont les mécanismes sont mal élucidés, aurait pu faire préférer l'utilisation de la CTIT chez les patients avec charge tumorale élevée bien que celle-ci n'ait pas été identifiée nécessairement comme un facteur de risque. Dans notre étude, nous avons finalement constaté peu de patients ayant présenté une hyperprogression (2 patients du groupe IT). Il est à noter que lors de la première évaluation scanographique, environ 20% des patients dans chaque groupe n'ont pas

bénéficié d'une imagerie de contrôle (décès antérieur à la première réévaluation). Bien qu'il soit possible que certains patients aient présenté une hyperprogression ayant entraîné le décès, il est probable qu'en cas de suspicion clinique, une imagerie de réévaluation aurait été réalisée à la recherche d'une hyperprogression. D'autre part, même si ces décès sont attribuables à une hyperprogression, la proportion des patients décédés avant la première évaluation étant similaire dans les deux groupes, il semblerait donc que l'hyperprogression ne soit pas nécessairement empêchée par l'ajout de la chimiothérapie ce qui coïncide avec l'absence de bénéfice en survie retrouvé chez les patients avec charge tumorale élevée.

L'absence de différence en termes de survie dans le sous-groupe charge tumorale élevée est à nuancer par une durée de suivi plus courte dans le groupe CTIT (médiane de suivi 35,4 mois, DIQ 25,1-44,8 mois dans le groupe IT ; 10,9 mois, DIQ 6,1-14,3 mois dans le groupe CTIT). Au vu de la séparation tardive des courbes de survie dans ce sous-groupe, cette durée de suivi plus courte suggère l'intérêt d'une analyse actualisée des résultats de survie, afin de mettre en évidence une éventuelle différence de survie entre CTIT et IT.

Il faut également noter que la définition de la charge tumorale élevée n'est pas standardisée. Nous avons retenu le seuil de 100 mm dans notre étude afin d'obtenir deux groupes de patients de taille homogène, permettant ainsi une meilleure comparaison de ces groupes. Ce seuil est similaire à certaines données de la littérature, mais il existe une hétérogénéité importante des données à ce sujet <sup>27, 74, 83</sup> et à l'heure actuelle, aucun seuil de prédiction n'est validé. Ainsi, il est possible qu'un autre seuil de charge tumorale puisse mettre en évidence une différence de survie entre IT et CTIT. Il pourrait être intéressant de développer des études en ce sens, afin d'obtenir une définition standardisée et homogène de la charge tumorale élevée.

D'autre part, il faut souligner que la charge tumorale n'est pas un reflet parfait de l'agressivité de la maladie cancéreuse. En effet, la vitesse d'évolution ou la présence de complications pré thérapeutiques (dénutrition, hémoptysie ...) ne sont pas prises en compte.

Ces patients avec une maladie plus agressive pourraient possiblement bénéficier d'une association de chimio-immunothérapie afin d'obtenir une efficacité plus rapide du traitement. Ainsi, d'autres marqueurs d'agressivité doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique.

Au total, devant l'absence de bénéfice retrouvé en terme de survie globale à l'ajout de la chimiothérapie au pembrolizumab, les toxicités (y compris sévères) plus importantes dans le groupe CTIT et le faible nombre d'hyperprogression retrouvée dans notre population, notre étude est en faveur de l'utilisation du pembrolizumab seul en première ligne chez les patients avec un CBNPC PDL1  $\geq 50\%$  et ce quelque soit la charge tumorale, et notamment lorsque celle-ci est  $< 100$  mm.

Ces données vont contre les recommandations de l'ASCO <sup>57</sup> qui reposent uniquement sur des avis d'experts et il n'existe pas à notre connaissance d'autres données sur l'utilisation de la CTIT ou l'IT selon la charge tumorale.

Nous n'avons pas retrouvé de différence en termes de survie globale entre CTIT et IT dans la population générale.

Nos résultats sont concordants avec certaines données de la littérature, notamment deux études de grande taille qui ont comparé l'utilisation de l'immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie dans les CBNPC avec un score PDL1  $\geq 50\%$ .

La première étude <sup>59</sup> présente les résultats d'une analyse poolée de données issues d'études randomisées qui ont étudié l'efficacité des ICI seuls ou associés à la chimiothérapie chez les patients avec un CBNPC avancé PDL1  $\geq 50\%$ . Cette étude regroupait 189 patients. Il n'était pas retrouvé de différence significative en termes de survie globale entre les ICI

seuls ou associés à la chimiothérapie (HR 0,82, IC95% 0,62-1,08). La SSP était légèrement meilleure dans le groupe CTIT que dans le groupe IT (HR 0.69, IC95% 0.55-0.87) mais elle ne constitue pas un bon critère de jugement pour une combinaison de traitements où seule la SG prend en compte l'ensemble de la séquence thérapeutique <sup>84</sup>.

Une deuxième étude <sup>60</sup>, observationnelle conduite uniquement chez des CBNPC non épidermoïdes, retrouvait des résultats similaires. Dans cette étude rétrospective de données de vie réelle, 351 patients avaient reçu une monothérapie par ICI et étaient comparés à 169 patients ayant reçu une chimio-immunothérapie. Les patients étaient ajustés au moyen de scores de propension, adaptés à l'équilibrage de données non randomisées. Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les 2 groupes (22,1 mois dans le groupe IT et 21 mois dans le groupe CTIT avec un HR 1,03, p=0,83). Il n'avait pas été retrouvé de différence entre les deux traitements en cas de présence de métastase cérébrale. En revanche, la survie globale était plus importante dans le groupe CTIT chez les patients non fumeurs.

Une troisième étude rétrospective et monocentrique <sup>83</sup>, réalisée chez des patients avec un CBNPC PDL1  $\geq$  50% non mutés, ne retrouvait pas non plus de différence en termes de survie globale entre pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie. 102 patients ont été inclus dans cette étude, 71 patients (69.6%) recevaient du pembrolizumab en monothérapie et 31 patients (30,4%) du pembrolizumab associé à la chimiothérapie. Il n'était pas retrouvé de différence significative de survie globale entre les deux groupes (médiane de survie globale à 35.2  $\pm$  7.2 mois dans le groupe pembrolizumab et 28.3  $\pm$  0 mois dans le groupe chimio-immunothérapie). Bien que cette étude soit de petite taille et monocentrique, les résultats sont similaires à ceux des deux autres études.

L'étude que nous avons réalisée dans notre centre est donc la quatrième étude ne retrouvant pas de différence en termes de survie globale entre CTIT et IT seule en population générale chez les patients avec un CBNPC avec PDL1  $\geq$  50%.

Bien qu'il n'existe pour l'heure pas d'essai randomisé comparant directement ces 2 traitements, devant les résultats de ces études, un plus grand nombre de toxicités dans le groupe CTIT <sup>14, 12</sup> et un coût plus important d'une telle association, il ne semble pas licite de préférer l'utilisation de la CTIT plutôt que l'IT chez les patients avec PDL1  $\geq$  50% sauf situations particulières (ex : non fumeurs, mutations STK11 <sup>85(p11), 86</sup> ...).

L'essai de phase 3 PERSEE est actuellement en cours afin de déterminer la meilleure stratégie de prise en charge chez les patients PDL1  $\geq$  50%. Cette étude compare l'efficacité entre l'immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie dans cette catégorie de patients avec comme critère de jugement principal l'étude de la survie sans progression, ce qui est discutable <sup>84</sup>.

Bien que cet essai puisse permettre d'orienter notre stratégie thérapeutique future chez les patients PDL1  $\geq$  50%, il est probable que le choix de l'un ou l'autre des traitements ne s'applique pas de manière stricte à l'ensemble des patients.

Il semblerait en effet que certains types de patients pourraient bénéficier de l'utilisation de l'association de la chimio-immunothérapie plutôt que d'une monothérapie par pembrolizumab.

Il est retrouvé par exemple une diminution d'efficacité des ICI chez les patients sous corticothérapie systémique <sup>87, 88</sup>. Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de différence de survie entre pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie chez ces patients, sous

réserve d'un faible nombre de patients dans ce sous-groupe (35 patients dont 19 dans le groupe IT et 16 dans le groupe CTIT).

La survie ne différait pas entre les deux traitements chez les patients présentant des métastases cérébrales. Ces données sont compatibles avec celles retrouvées dans la littérature <sup>89,90</sup>.

Les patients non fumeurs pourraient également bénéficier d'une association de chimio-immunothérapie plutôt que d'un traitement par ICI seul. Dans notre étude, nous n'avons pas exploré la survie globale dans ce sous-groupe en raison d'un faible effectif, mais certaines données suggèrent que chez ces patients, les ICI seuls ne sont pas à privilégier. Différentes études <sup>91, 92</sup> retrouvent en effet une moindre efficacité des ICI chez les patients non fumeurs (moindre expression de PDL1, TMB moins élevé ...). Cette hypothèse est confortée par les résultats observés dans l'étude de Pérol <sup>60</sup> qui retrouve, chez les CBNPC avec PDL1  $\geq 50\%$ , une meilleure survie globale chez les non fumeurs lorsque traités par CTIT plutôt que par IT (HR 0,25, IC95% 0,07-0,83) sous réserve d'un faible nombre de patients.

De la même manière, l'étude du paysage moléculaire des tumeurs permettrait également de mieux déterminer quels patients sont à risque de mauvaise réponse à une immunothérapie en monothérapie. On sait par exemple que la présence d'une mutation inactivatrice STK11, notamment si associée à une mutation KRAS, est un facteur de mauvaise réponse à l'immunothérapie et de mauvais pronostic <sup>85(p11), 86</sup>. Par ailleurs, dans les études sur le Nivolumab en 2ème ligne, il était notamment retrouvé une moins bonne survie sans progression sous Nivolumab que sous chimiothérapie chez les patients sans mutation KRAS <sup>11</sup>. Ces résultats sont concordants avec quelques données en vie réelle qui suggèrent que les patients sans mutation KRAS tirent un meilleur bénéfice à une chimio-immunothérapie qu'à une immunothérapie seule <sup>93</sup>. Les patients avec une mutation KRAS pourraient au

contraire tirer un bénéfice aux ICI seuls <sup>94</sup>. Dans l'étude IMMUNOTARGET <sup>95</sup> qui s'intéresse à la survie sans progression sous ICI chez les patients présentant des altérations moléculaires, les patients KRAS mutés présentaient une SSP de 12 mois (dans l'étude Keynote 024, les patients présentaient une médiane de SSP à 10,3 mois <sup>12</sup>). Ces résultats étaient similaires quelque soit la nature de la mutation KRAS.

Enfin, il est depuis longtemps établi que les patients présentant un addiction oncogénique autre que KRAS (EGFR, etc) ne tirent pas de bénéfice d'une immunothérapie seule <sup>95</sup>. Toutefois le bénéfice éventuel tiré d'une chimio-immunothérapie dans cette population, notamment du fait de la synergie de l'association, est moins clair. L'étude IMMUNOADDICT, actuellement en cours, explore l'association chimio-immunothérapie chez les patients avec addiction oncogénique et devrait fournir des données de taux de réponse et de SSP <sup>96</sup>.

Ainsi, le développement de l'étude du profil mutationnel systématique des patients au diagnostic pourrait permettre d'orienter le choix thérapeutique, même en cas d'absence d'addiction oncogénique ciblable par une thérapie ciblée.

Un autre sous-groupe de patients pouvant potentiellement bénéficier de l'ajout d'une chimiothérapie au pembrolizumab est représenté par les patients avec une lésion considérée comme menaçante (compression bronchique non désobstruable, lésion à haut risque hémorragique ...). En effet, il est retrouvé de meilleurs taux de réponse chez les patients traités par chimio-immunothérapie que par pembrolizumab (60% vs 30% dans les études princeps <sup>13, 12</sup>, avec des résultats similaires obtenus dans notre étude). Cette amélioration initiale avec un plus grand nombre de réponses n'est en revanche pas corrélé à une meilleure survie globale que ce soit dans notre étude ou dans la littérature <sup>59, 60</sup>. Cependant, en pratique, la définition de lésion menaçante est subjective et non consensuelle, ce qui complique l'identification de tels sous-groupes au sein des études, même conduite en vie réelle comme la nôtre.

D'autre part, il n'existe pas de critères formels permettant d'identifier les patients à risque de progression rapide voire d'hyperprogression (la charge tumorale définie par imagerie ne semble pas être décrite comme un facteur prédictif d'hyperprogression <sup>61, 65</sup>). Il n'existe pour l'heure pas de variable utilisable en pratique clinique pouvant identifier ces patients. Par ailleurs, les données de notre étude suggèrent que l'association de la chimiothérapie avec le pembrolizumab ne permette pas de prévenir ce risque d'hyperprogression ou alors au prix d'une toxicité notable sans bénéfice clinique (20% des patients de chaque groupe morts avant réalisation d'une première imagerie de réévaluation). De nouvelles études sont donc nécessaires pour mieux comprendre ce mécanisme d'hyperprogression et ainsi déterminer la meilleure stratégie thérapeutique.

Sur le plan de la tolérance, comparativement aux études Keynote <sup>13, 12, 14</sup>, il est retrouvé un surcroît de patients devant arrêter le traitement pour toxicité (étude en vie réelle).

Nous avons constaté un plus grand nombre de toxicités de tous grades, y compris de grade  $\geq 3$ , avec notamment deux fois plus d'hospitalisations pour toxicité dans le groupe CTIT, à l'exception des PID post immunothérapie (5,2% IT, 1,6% CTIT). Ces résultats sont à mettre en balance avec une durée de suivi moins longue chez les patients du groupe CTIT (10,9 mois, DIQ 6,1-14,3 mois) que du groupe IT (35,4 mois, DIQ 25,1-44,8 mois). En effet, les PID post immunothérapie sont généralement de survenue plus tardive que d'autres toxicités <sup>97</sup>.

Ce surcroît de toxicités sévères pourrait expliquer le bénéfice de l'immunothérapie seule en cas de charge tumorale faible, et l'absence de différence en cas de charge tumorale élevée (progression rapide sous immunothérapie seule compensée par un meilleur profil de tolérance). En parallèle de l'absence de différence de survie entre chimio-immunothérapie et immunothérapie, cette meilleure tolérance constatée chez les patients sous immunothérapie seule suggère son utilisation préférentielle chez les patients avec un CBNPC PDL1  $\geq 50\%$ .



Plusieurs limites peuvent être soulignées dans notre étude.

Tout d'abord, son caractère rétrospectif expose à un risque de biais de mémorisation et de données manquantes ayant pu entraver l'analyse multivariée. Par ailleurs, l'absence de randomisation expose notamment à un risque de biais de sélection. Ce risque a été limité en réalisant un recrutement exhaustif, via la récupération des listes de patients par les logiciels de prescription des traitements. D'autre part, nous avons limité la sélection des patients sous pembrolizumab seul aux patients traités avant 2019, à l'exception de l'expression écrite du choix du patient et avons effectué l'ajustement nécessaire sur les facteurs de confusion.

Une autre limite à souligner est l'absence d'évaluation de la réponse tumorale en scanner ou IRM par des radiologues (lecture des imageries par médecins cliniciens).

La cause de décès chez les patients n'ayant pas pu bénéficier de première réévaluation par imagerie n'est par ailleurs pas évaluable. En effet, en l'absence des imageries de réévaluation, il est difficile de déterminer si les décès précoces sont dus à une hyperprogression ou à une toxicité importante précoce. Ce manque d'imagerie chez 20% des patients de chaque groupe entraîne ainsi un potentiel biais.

Finalement, devant la séparation tardive des courbes de survie dans le groupe à charge tumorale élevée et une durée de suivi plus courte dans le groupe CTIT, il est possible que l'absence de différence de survie entre CTIT et IT chez les patients à charge tumorale élevée soit due à un manque de puissance.

Les forces de cette étude résident tout d'abord dans la taille de notre échantillon et son caractère multicentrique. Par ailleurs, afin de limiter les biais de confusion, nous avons réalisé une analyse multivariée en ajustant sur les facteurs de confusion principaux. Pour

finir, la lecture des imageries par deux lecteurs indépendants entraînés, en aveugle l'un de l'autre, a permis de limiter la variabilité interobservateur <sup>77, 78, 79, 80, 81</sup>.

## Conclusion

En conclusion, l'ajout de la chimiothérapie au pembrolizumab chez les patients présentant un CBNPC avec un score PDL1  $\geq 50\%$  ne semble pas apporter de bénéfice en termes de survie en cas de charge tumorale  $\geq 100$  mm. Une telle association apparaît même délétère en cas de charge tumorale  $< 100$  mm.

Les résultats de l'étude PERSEE aideront à préciser la place de la chimio-immunothérapie dans cette population à PDL1 élevé. L'identification de nouveaux marqueurs prédictifs de réponse au traitement, l'identification de patients à risque d'hyperprogression pourraient également permettre de mieux sélectionner les patients tout en s'orientant vers de la médecine de plus en plus personnalisée.

# Bibliographie

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Accessed February 20, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
2. Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund International. WCRF International. Accessed February 20, 2023. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
3. Besse B, Adjei A, Baas P, 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*. 2014;25(8):1475-1484. doi:10.1093/annonc/mdu123
4. Babar L, Modi P, Anjum F. *Lung Cancer Screening*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed February 20, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537283/>
5. Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health - Eur*. 2022;22:100492. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100492
6. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
7. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838. doi:10.1056/NEJMoa1704795
8. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027-2039. doi:10.1056/NEJMoa1810171
9. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in *ROS1* -Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-1971. doi:10.1056/NEJMoa1406766
10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627
11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005
14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865
15. Kerr KM, Nicolson MC. Non–Small Cell Lung Cancer, PD-L1, and the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(3):249-254. doi:10.5858/arpa.2015-0303-SA

16. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
17. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824
18. Aguiar PN, De Mello RA, Hall P, Tadokoro H, Lima Lopes G de. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data. *Immunotherapy*. 2017;9(6):499-506. doi:10.2217/imt-2016-0150
19. Lu S, Stein JE, Rimm DL, et al. Comparison of Biomarker Modalities for Predicting Response to PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1195-1204. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1549
20. Zhao X, Bao Y, Meng B, et al. From rough to precise: PD-L1 evaluation for predicting the efficacy of PD-1/PD-L1 blockades. *Front Immunol*. 2022;13:920021. doi:10.3389/fimmu.2022.920021
21. Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, et al. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2016;8(4):479-488. doi:10.2217/imt-2015-0002
22. Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, et al. A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. *Immunotherapy*. 2016;8(9):1011-1019. doi:10.2217/imt-2016-0032
23. Padinharayil H, Alappat RR, Joy LM, et al. Advances in the Lung Cancer Immunotherapy Approaches. *Vaccines*. 2022;10(11):1963. doi:10.3390/vaccines10111963
24. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):46. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3638
25. Ben Dori S, Aizic A, Sabo E, Hershkovitz D. Spatial heterogeneity of PD-L1 expression and the risk for misclassification of PD-L1 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;147:91-98. doi:10.1016/j.lungcan.2020.07.012
26. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264. doi:10.1038/nrc3239
27. Kerr KM, Hirsch FR. Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(4):326-331. doi:10.5858/arpa.2015-0522-SA
28. Yi M, Jiao D, Xu H, et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer*. 2018;17(1):129. doi:10.1186/s12943-018-0864-3
29. Tsao MS, Le Teuff G, Shepherd FA, et al. PD-L1 protein expression assessed by immunohistochemistry is neither prognostic nor predictive of benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(4):882-889. doi:10.1093/annonc/mdx003
30. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(7):964-975. doi:10.1016/j.jtho.2016.04.014
31. Brody R, Zhang Y, Ballas M, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer*. 2017;112:200-215. doi:10.1016/j.lungcan.2017.08.005
32. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
33. Kim SI, Cassella CR, Byrne KT. Tumor Burden and Immunotherapy: Impact on Immune Infiltration and Therapeutic Outcomes. *Front Immunol*. 2020;11:629722. doi:10.3389/fimmu.2020.629722
34. Genova C, Dellepiane C, Carrega P, et al. Therapeutic Implications of Tumor Microenvironment in Lung Cancer: Focus on Immune Checkpoint Blockade. *Front Immunol*. 2022;12:799455. doi:10.3389/fimmu.2021.799455
35. Marletta S, Fusco N, Munari E, et al. Atlas of PD-L1 for Pathologists: Indications, Scores, Diagnostic Platforms and Reporting Systems. *J Pers Med*. 2022;12(7):1073. doi:10.3390/jpm12071073

36. Kulangara K, Hanks DA, Waldroup S, et al. Development of the combined positive score (CPS) for the evaluation of PD-L1 in solid tumors with the immunohistochemistry assay PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. *J Clin Oncol*. 2017;35(15\_suppl):e14589-e14589. doi:10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.e14589
37. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-2301. doi:10.1056/NEJMoa1716948
38. De Marchi P, Leal LF, Duval da Silva V, da Silva ECA, Cordeiro de Lima VC, Reis RM. PD-L1 expression by Tumor Proportion Score (TPS) and Combined Positive Score (CPS) are similar in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Pathol*. 2021;74(11):735-740. doi:10.1136/jclinpath-2020-206832
39. Tufman A, Neumann J, Manapov F, et al. Prognostic and predictive value of PD-L1 expression and tumour infiltrating lymphocytes (TiLs) in locally advanced NSCLC treated with simultaneous radiochemotherapy in the randomized, multicenter, phase III German Intergroup lung Trial (GILT). *Lung Cancer Amst Neth*. 2021;160:17-27. doi:10.1016/j.lungcan.2021.07.008
40. Teng MWL, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015;75(11):2139-2145. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-0255
41. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TiLs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):235-251. doi:10.1097/PAP.000000000000162
42. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TiLs) in breast cancer: recommendations by an International TiLs Working Group 2014. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(2):259-271. doi:10.1093/annonc/mdu450
43. Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D, Kurzrock R. The Challenges of Tumor Mutational Burden as an Immunotherapy Biomarker. *Cancer Cell*. 2021;39(2):154-173. doi:10.1016/j.ccell.2020.10.001
44. Reck M, Schenker M, Lee KH, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019;116:137-147. doi:10.1016/j.ejca.2019.05.008
45. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1801946
46. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):633-641. doi:10.1200/JCO.2017.75.3384
47. Aggarwal C, Thompson JC, Chien AL, et al. Baseline Plasma Tumor Mutation Burden Predicts Response to Pembrolizumab-based Therapy in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(10):2354-2361. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3663
48. Sha D, Jin Z, Budczies J, Kluck K, Stenzinger A, Sinicrope FA. Tumor Mutational Burden as a Predictive Biomarker in Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2020;10(12):1808-1825. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0522
49. Gelatti ACZ, Cordeiro de Lima VC, Freitas H, et al. Real-World Prevalence of PD-L1 Expression Among Tumor Samples From Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(6):e511-e515. doi:10.1016/j.clc.2020.04.007
50. Yu H, Brustugun OT, Ekman S, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in

- Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(4):e555-e562. doi:10.1016/j.clcc.2020.09.018
51. Kim H, Kwon HJ, Park SY, Park Y, Park E, Chung JH. Clinicopathological analysis and prognostic significance of programmed cell death-ligand 1 protein and mRNA expression in non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198634. doi:10.1371/journal.pone.0198634
  52. Tseng JS, Yang TY, Wu CY, et al. Characteristics and Predictive Value of PD-L1 Status in Real-World Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2018;41(6):292-299. doi:10.1097/CJI.0000000000000226
  53. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(21):2339-2349. doi:10.1200/JCO.21.00174
  54. Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy Induces Programmed Cell Death-Ligand 1 Overexpression via the Nuclear Factor- $\kappa$ B to Foster an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer. *Cancer Res*. 2015;75(23):5034-5045. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3098
  55. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell*. 2015;28(6):690-714. doi:10.1016/j.ccell.2015.10.012
  56. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
  57. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1608-1632. doi:10.1200/JCO.19.03022
  58. ESMO Interactive Guidelines. Accessed February 8, 2023. <http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaID=1&loadPdf=1>
  59. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, et al. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score  $\geq$  50%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(16\_suppl):9000-9000. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.9000
  60. Pérol M, Felip E, Dafni U, et al. Effectiveness of PD-(L)1 inhibitors alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy in first-line (1L) non-squamous non-small-cell lung cancer (Nsq-NSCLC) with PD-L1-high expression using real-world data. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2022;33(5):511-521. doi:10.1016/j.annonc.2022.02.008
  61. Kurman JS, Murgu SD. Hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer on immunotherapy. *J Thorac Dis*. 2018;10(2):1124-1128. doi:10.21037/jtd.2018.01.79
  62. Knorr DA, Ravetch JV. Immunotherapy and Hyperprogression: Unwanted Outcomes, Unclear Mechanism. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):904-906. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3144
  63. Kim JY, Lee KH, Kang J, et al. Hyperprogressive Disease during Anti-PD-1 (PDCD1) / PD-L1 (CD274) Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2019;11(11):1699. doi:10.3390/cancers11111699
  64. Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E. Hyperprogression under Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2674. doi:10.3390/ijms20112674
  65. Cakir MO, Kirca O, Gunduz S, Ozdogan M. Hyperprogression after immunotherapy: A comprehensive review.
  66. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-e152. doi:10.1016/S1470-2045(17)30074-8

67. Gerber DE, Dahlberg SE, Sandler AB, et al. Baseline tumour measurements predict survival in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(6):1476-1481. doi:10.1038/bjc.2013.472
68. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
69. Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, et al. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(2):815-825. doi:10.21873/anticancer.13180
70. Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, Rowland A, Sorich MJ. Baseline tumor size and survival outcomes in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Semin Oncol*. 2019;46(4-5):380-384. doi:10.1053/j.seminoncol.2019.10.002
71. Li H, Xu Y, Wan B, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression assessed by immunohistochemistry in lung cancer: a meta-analysis of 50 studies with 11,383 patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):429-449. doi:10.21037/tlcr.2019.08.04
72. Zhang M, Li G, Wang Y, et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:10255. doi:10.1038/s41598-017-10925-7
73. Schmidt LH, Kümmel A, Görlich D, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in NSCLC Indicate a Favorable Prognosis in Defined Subgroups. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136023. doi:10.1371/journal.pone.0136023
74. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(11):2777-2789. doi:10.1080/21645515.2016.1199310
75. Gadgeel S, Gray JE, Rizzo MT, Peterson P, Kim JS, Rodríguez-Abreu D. Pemetrexed and Platinum Plus Pembrolizumab in Patients With Metastatic Nonsquamous NSCLC by Tumor Burden at Baseline: A Post Hoc Efficacy Analysis of KEYNOTE-189. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(11):100389. doi:10.1016/j.jtocrr.2022.100389
76. Helwick C. Stage IV PD-L1–High Non–Small Cell Lung Cancer: Immunotherapy Alone or With Chemotherapy? - The ASCO Post. Accessed February 8, 2023. <https://ascopost.com/issues/may-25-2021/stage-iv-pd-l1-high-non-small-cell-lung-cancer-immunotherapy-alone-or-with-chemotherapy/>
77. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(13):2574-2582. doi:10.1200/JCO.2003.01.144
78. Woo M, Lowe SC, Devane AM, Gimbel RW. Intervention to Reduce Interobserver Variability in Computed Tomographic Measurement of Cancer Lesions Among Experienced Radiologists. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50(3):321-327. doi:10.1067/j.cpradiol.2020.01.008
79. Hamanaka K, Takayama H, Koyama T, et al. Interobserver size measurement variability in part-solid lung adenocarcinoma using pre-operative computed tomography. *J Thorac Dis*. 2019;11(7):2924-2931. doi:10.21037/jtd.2019.07.34
80. McErlean A, Panicek DM, Zabor EC, et al. Intra- and interobserver variability in CT measurements in oncology. *Radiology*. 2013;269(2):451-459. doi:10.1148/radiology.13122665
81. Bogot NR, Kazerooni EA, Kelly AM, Quint LE, Desjardins B, Nan B. Interobserver and intraobserver variability in the assessment of pulmonary nodule size on CT using film and computer display methods. *Acad Radiol*. 2005;12(8):948-956. doi:10.1016/j.acra.2005.04.009
82. Han K, Jung I. Restricted Mean Survival Time for Survival Analysis: A Quick Guide for Clinical Researchers. *Korean J Radiol*. 2022;23(5):495-499. doi:10.3348/kjr.2022.0061
83. Higuera Gomez O, Moreno Paul A, Ortega Granados AL, et al. "High Tumor Burden" in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Defining the Concept. *Cancer Manag Res*. 2021;Volume 13:4665-4670. doi:10.2147/CMAR.S302928

84. Fiteni F, Westeel V, Bonnetain F. Surrogate endpoints for overall survival in lung cancer trials: a review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(5):447-454. doi:10.1080/14737140.2017.1316196
85. Heist RS, Yu J, Donderici EY, et al. Impact of STK11 mutation on first-line immune checkpoint inhibitor (ICI) outcomes in a real-world KRAS G12C mutant lung adenocarcinoma cohort. *J Clin Oncol.* 2021;39(15\_suppl):9106-9106. doi:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.9106
86. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(9):495-509. doi:10.1038/s41568-019-0179-8
87. Nelli F, Virtuoso A, Berrios JRG, et al. Impact of previous corticosteroid exposure on outcomes of patients receiving immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a retrospective observational study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022;89(4):529-537. doi:10.1007/s00280-022-04416-4
88. Wang Y, Yang M, Tao M, et al. Corticosteroid administration for cancer-related indications is an unfavorable prognostic factor in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment. *Int Immunopharmacol.* 2021;99:108031. doi:10.1016/j.intimp.2021.108031
89. Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, et al. Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1244-1254. doi:10.1016/j.jtho.2019.02.009
90. Teixeira Loiola de Alencar V, Guedes Camandaroba MP, Pirolli R, Fogassa CAZ, Cordeiro de Lima VC. Immunotherapy as Single Treatment for Patients With NSCLC With Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis—the META-L-BRAIN Study. *J Thorac Oncol.* 2021;16(8):1379-1391. doi:10.1016/j.jtho.2021.04.014
91. Corke LK, Li JJN, Leighl NB, Eng L. Tobacco Use and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol.* 2022;29(9):6260-6276. doi:10.3390/curroncol29090492
92. de Alencar VTL, Figueiredo AB, Corassa M, Gollob KJ, Cordeiro de Lima VC. Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. *Front Immunol.* 2022;13:984349. doi:10.3389/fimmu.2022.984349
93. Sun L, Hsu M, Cohen RB, Langer CJ, Mamtani R, Aggarwal C. Association Between KRAS Variant Status and Outcomes With First-line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):937-939. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0546
94. Frost N, Kollmeier J, Vollbrecht C, et al. KRASG12C/TP53 co-mutations identify long-term responders to first line palliative treatment with pembrolizumab monotherapy in PD-L1 high (≥50%) lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(2):737-752. doi:10.21037/tlcr-20-958
95. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(8):1321-1328. doi:10.1093/annonc/mdz167
96. Centre Francois Baclesse. *A Multicentre Phase II, Open-Label, Non-Randomized Study Evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (+/- Bevacizumab) for Patients With Stage IIIB/IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, ALK Rearrangement or ROS1 Fusion Progressing After Targeted Therapies.* clinicaltrials.gov; 2021. Accessed April 3, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042558>
97. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J.* 2017;50(2). doi:10.1183/13993003.00050-2017





**AUTEURE : Nom : LEJEUNE**

**Prénom : Marine**

**Date de soutenance : 12 mai 2023**

**Titre de la thèse : Efficacité comparée selon la charge tumorale du Pembrolizumab seul ou associé à la chimiothérapie chez les patients avec un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant un score PDL1  $\geq$  50%**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement : Doctorat de médecine**

**DES + FST/option : DES de pneumologie, FST oncologie**

**Mots-clés : cancer bronchique, immunothérapie, pembrolizumab, survie**

**Introduction** : Le traitement optimal de première ligne des CBNPC avancés avec un PDL1  $\geq$  50% n'est pas connu, faute d'essais comparant le pembrolizumab seul à l'association pembrolizumab-chimiothérapie. Certains centres privilégient une chimio-immunothérapie en cas de charge tumorale élevée. Notre objectif était de comparer la survie globale sous pembrolizumab seul et associé à la chimiothérapie selon la charge tumorale.

**Méthodes** : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique sur 3 centres de la région Hauts de France, incluant 164 patients atteints d'un CBNPC avec un PDL1 $\geq$ 50%, OMS 0-1, bénéficiant d'une première ligne par pembrolizumab seul ou associé à de la chimiothérapie. La charge tumorale était définie comme élevée lorsque la somme des grands axes des lésions cibles était  $>$  100 mm. L'analyse porte sur la survie globale, ajustée sur les variables pronostiques principales (âge, OMS, nombre de sites métastatiques, PDL1, métastases cérébrales).

**Résultats** : Sur 164 patients inclus, 96 patients (58,5%) ont bénéficié de pembrolizumab seul et 68 patients (41,4%) ont bénéficié d'une association de pembrolizumab-chimiothérapie. 83 patients (50,6%) avaient une charge tumorale élevée. La survie globale à 18 mois dans le groupe pembrolizumab seul (52.8%, IC95% 43.7-53.9%) et dans le groupe chimio-immunothérapie (57.5%, IC95% 42.4-77.6%) ne différait pas statistiquement (OR 1,34, IC95% 0,86-2,09,  $p=0.77$ ). Il n'y avait pas de différence de survie entre le pembrolizumab seul et associé à la chimiothérapie dans le groupe à charge tumorale élevée ( $p=0.7$ ). En revanche, dans le groupe à charge tumorale faible l'association de la chimiothérapie au pembrolizumab est associée à une survie globale diminuée comparée au pembrolizumab seul (OR 2.21, IC95% 1,15-4,26,  $p=0,018$ ). Le nombre d'hospitalisation pour toxicité semblait plus important dans le groupe pembrolizumab-chimiothérapie toute charge tumorale confondue (14 patients soit 23.3%) que dans le groupe pembrolizumab seul (12 patients soit 12,5%).

**Conclusion** : La chimio-immunothérapie ne semble pas supérieure à l'immunothérapie seule en termes de survie globale y compris en cas de charge tumorale élevée et pourrait avoir un effet délétère en cas de charge tumorale faible. Des essais randomisés sont actuellement en cours pour confirmer ces données.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**

**Madame la Docteure Soraya BORDIER**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN**