



**HAL**  
open science

# Impact de la chimiothérapie de maintenance par pemetrexed sur la survie globale sous immunothérapie en deuxième ligne, chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV

Charlotte Bellier

## ► To cite this version:

Charlotte Bellier. Impact de la chimiothérapie de maintenance par pemetrexed sur la survie globale sous immunothérapie en deuxième ligne, chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297417

**HAL Id: hal-03297417**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297417v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2018

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

**Charlotte BELLIER**

Le 1<sup>er</sup> octobre 2018

Impact de la chimiothérapie de maintenance par pemetrexed sur la survie globale sous immunothérapie en deuxième ligne, chez les patients atteints de Cancer Bronchique Non à Petites Cellules de stade IV

#### **Examineurs de la thèse :**

Monsieur le Professeur Thierry CONROY

Président

Monsieur le Professeur Benjamin BESSE

Juge

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Juge

Monsieur le Docteur Lionel UWER

Juge et Directeur



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====  
**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -  
Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard  
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -  
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis  
REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-  
BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -  
Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE<sup>[SEP]</sup> Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

#### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

#### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

#### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

#### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

#### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

#### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)** Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-  
PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Président de thèse**

**Monsieur le Professeur Thierry CONROY**

**Professeur d'Oncologie médicale, Institut de Cancérologie de Lorraine**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.  
Je vous remercie pour cette confiance accordée et pour votre pédagogie au cours de ces années de formation.  
Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Benjamin BESSE  
Professeur d'Oncologie médicale, Institut Gustave Roussy**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse.  
Je vous remercie pour vos conseils et votre accessibilité.  
Veuillez trouver ici, l'expression de ma plus grande gratitude.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD**  
**Professeur d'Anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Nancy**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en faisant partie de mon jury de thèse.  
En espérant que ce travail suscite votre intérêt, veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma reconnaissance.

**A notre Juge et Directeur de thèse**

**Monsieur le Docteur Lionel UWER,  
Docteur en Oncologie médicale, Institut de Cancérologie de Lorraine**

Vous me faites le privilège de diriger cette thèse.  
Merci pour votre disponibilité, votre écoute et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises lors des ces années d'internat.  
Que ce travail soit pour vous le témoin de ma reconnaissance la plus sincère et de ma profonde estime.

**A ceux qui ont permis ce travail :**

**A Mme Julia Salleron et à Mr Florian Baumard :** merci pour votre implication pour ce travail. Merci infiniment Julia pour tous tes encouragements et tes précieux conseils qui ont ponctué ces derniers mois, me permettant ainsi de comprendre un peu le monde impénétrable des stats !

**A l'ensemble des médecins du service d'oncologie médicale de l'ICL, auprès de qui j'ai pris plaisir à travailler au cours de ces cinq années :**

**A Monsieur le Dr Lionnel Geoffrois,** je vous remercie pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre soutien et votre bienveillance tout au long de ces années. Vos connaissances, vos qualités d'écoute et humaines furent précieuses. Merci d'avoir supporté mon humour (pas toujours très pointu, je vous l'accorde !), vous allez me manquer !

**A Madame le Dr Céline Gavaille,** ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés, tu es une super Chef ! Merci pour ton soutien, ton humanité, ton humour, les longues discussions sur l'avenir and co et merci d'avoir enrichi ma collection de mugs (au grand dam de certains) !

**A Madame le Dr Marie-Christine Kaminsky,** merci pour votre encadrement et vos conseils qui ont jalonné mon cursus ! (Mais qui va bien pouvoir tirer sur ma manche de blouse désormais ?!)

**A Madame le Dr Maria Rios,** merci pour votre aide et de m'avoir transmis vos connaissances tout au long de mon internat ! Votre rigueur fut un exemple.

**A Madame le Dr Yolanda Fernandez,** merci d'avoir égayé ces deux dernières années ! J'ai vraiment apprécié travailler avec toi, que ta bonne humeur soit toujours là !

**A Madame le Dr Mathilde Deblock,** merci de m'avoir transmis tes connaissances (y compris pour les voyages), merci pour ta gentillesse et ta disponibilité ! Ton implication auprès des patients fut un exemple !

**A Madame le Dr Clement-Duchêne,** merci pour ton écoute et tes compétences en oncologie thoracique!

**A Monsieur le Dr Lehair,** merci pour votre bonne humeur communicative !

**A Madame le Dr Marie François,** je te remercie pour ta gentillesse, tes qualités humaines et tes compétences m'ont été d'une grande aide !

**A Mesdames les Dr Aline Henry, Nathalie Créteineau, Cécile Delattre et à Rémi, Mireille, Myriam, Christelle, Caroline et à l'ensemble du SISSPO,** ce fut une chance de travailler à vos côtés, merci pour tous vos conseils, vos connaissances, les fous rires et les moments moins drôles. Veuillez tous recevoir mon profond respect.

**A Anne et Aurélien**, vous étiez des supers co-internes, vous êtes des chefs encore plus cool ! Merci de m'avoir supportée, épaulée et encouragée au cours de mon internat ! Merci pour votre bonne humeur et tous les fous rires (que le 28/12/16 reste à jamais gravé : « et si on prenait un selfie?! »). J'espère que vous viendrez vite me rendre visite à Lille.

**Anne**, ne change jamais ! Merci pour ces belles années passées ensemble, pour tout ce que tu m'as transmis et les innombrables fous rires ! J'espère que vous viendrez vite nous voir avec Guillaume et baby Raph !

**Aurélien**, merci Pandaaa ! (Promis, un jour je le téléchargerai !)

**A Vincent et Cyril**, le duo infernal des CCA ! Merci pour l'ensemble de vos conseils et pour le partage de vos connaissances tout au long de ces années. **VM**, merci à toi ! **CAB**, mon futur collègue, je suis ravie de venir te rejoindre!

**Aux équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée lors de mon internat :**

**Aux infirmières et aides soignantes d'oncologie médicale à l'ICL :** vous faites un travail formidable, votre soutien au quotidien et votre gentillesse sont une aide précieuse pour les patients et leur famille. Continuez ainsi et merci pour vos conseils et les rires qui ont jalonné mon cursus ! (Et surtout merci pour les nombreux petits dej/pauses de 10h/goûters !!).

**A l'ensemble des secrétaires d'oncologie médicale à l'ICL :** merci d'avoir supportée ma voix dictant n'importe quoi pendant ces longues années, d'avoir toujours été là pour nous faciliter la vie et d'être toujours de bonne humeur !

**A « l'Alpha », RIP !!!** Parce que DxProtocoleComplexe ne pourra jamais rivaliser avec ton design vintage et tes combinaisons de touches improbables !

**Aux Dr Dominique Spaeth, Dr Célia Becuwe et Dr Fabien Brocard**, merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces 6 mois à vos côtés, ce fut vraiment un plaisir d'avoir pu travailler avec vous !

**Aux radiothérapeutes de l'ICL**, merci pour votre accueil, votre sympathie et votre énergie débordante en soirée !

**Aux radiologues de l'ICL, ainsi qu'à tous les manips, les secrétaires et les aides soignants !** Merci pour tout ce que vous m'avez appris lors de ce semestre, je garderai un très bon souvenir de ce stage malgré des débuts un peu compliqués ! (#idontknowwhatimdoing). En espérant que mon Espace, ait un jour une plaque digne de ce nom !!

**A toute l'équipe d'Hématologie de Mercy et à l'ensemble de l'équipe de Pneumologie de Mercy**, là où tout à commencer...Les premiers vrais pas à l'hôpital, les premières gardes, les premiers stress, les premiers tous en somme ! Merci de nous avoir fait autant rire avec mon acolyte de la 1<sup>ère</sup> heure <3

### **A mes co-internes :**

**A Delphine**, ces cinq ans auront vu naître une belle amitié qui perdurera malgré la diagonale qui va nous séparer dans quelques semaines...Merci d'avoir toujours été là dans les moments heureux comme les plus péniiiiibles dernièrement! Je te souhaite le meilleur pour la suite, je sais que tu seras une oncologue formidable ! Et j'espère vraiment de tout mon cœur...qu'un jour tu arriveras à faire le distinguo entre diagnostic/diagnostique/pronostic/pronostique #love #karkinos

**A Camille**, je garderai un exxxcellent souvenir de ces années passées à tes côtés, une exxxcellente co-interne, une exxxcellente chef et brillante oncologue !

**A Anaïs, Chloé, Julie, Laurène, JBA, Carole, JFPy, Aude, Simon** (« Bonjour les IHN »), **DemANgeot, C2C, Natacha, Mathilde C, Grosdésir, Paul, Albane** (« euh...oui... »/ calm down), **Théo, Madeline, Camille J, Nico** : longue vie à vous tous ! Merci pour tous les bons moments passés ensemble, les coups de gueule, les râleries, les rires, les verres, les pauses dans notre beau bureau ! Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

**Et à tous ceux qui ont croisé ma route,**

**A Luciane**, merci pour l'apprentissage de l'hémato, les PL, les nocturnes dans l'office, « mais puisque j'veus dit que j'rends » ! Boriiiiiiing

**A Jean et Simon**, les DESC préférés

**A Lauriane, Andréa et Charles Sad'** : merci pour ce semestre radiologique et bitcoinsque !

### **A ma Famille :**

**A mes grands parents**, que j'espère rendre fiers.

**A mes parents**, merci pour tout ce que vous avez fait et faites pour moi. Aucun mot ne saurait exprimer le respect, l'estime et l'amour que j'ai pour vous. Je vous dois tout, vous êtes pour moi des modèles à suivre.

**A Guillaume**, merci pour le soutien, le bonheur et l'amour que tu m'apportes depuis six ans. Merci d'être cette belle personne que j'attendais. Une nouvelle vie s'offre à nous et j'espère que ce n'est que le début d'une belle et longue aventure.

**A l'ensemble de mes oncles et tantes, cousins et cousines**, (qui sont bien trop nombreux pour être tous cités séparément !), merci pour votre soutien depuis ces longues années d'étude, c'est toujours un plaisir de vous voir !

**A Florence**, ma marraine, merci pour tes conseils qui ont toujours été justes et d'avoir toujours été présente dans les moments importants.

**A Véronique et Jean-Luc, Julie et Benoit, Marie et Emeric, Mathilde et Quentin**, merci de m'avoir intégrée avec autant de bienveillance au sein de votre famille ! DK fait désormais partie de ma vie et j'ai hâte de pouvoir venir vous voir plus souvent.



**A mes Amis :**

**A ceux de toujours,**

**Astrid, Loubna et Alexandre, Edouard, Valentin,** merci d'avoir toujours été là depuis le début ! Votre amitié sans faille m'est précieuse, je vous aime ! #Sparnaforever

**A ceux rencontrés sur les bancs de la fac,**

**A Lorraine et Julien,** je me souviens encore du premier trajet en bus à 6h pour aller en cours d'anat ! Quel chemin parcouru depuis! Merci pour ton amitié fidèle et tes encouragements permanents. Une tendre pensée pour ma filleule Garance, et Felix.

**A Mev (aka le Dugong) et JFCL (aka AMIP),** mes « amis universitaires » ! **Mon Dug,** la plus foodista de mes copines, merci d'être toujours là, pour les jours heureux, les jours moins heureux. Tu me manques ! **JFCL,** le psy le plus stylé de la capitale !

**A Camille et Alguem, Jungy,** de Reims à Casseneuil, en passant par Dax et Pau, notre amitié perdure malgré ces fichus km et j'en suis plus qu'heureuse ! Merci pour les fous rires, les vacances et je garderai toujours un souvenir ému de la soirée haricots verts dans l'ascenseur !! **Alguem,** merci pour une certaine soirée chez toi permettant « la rencontre » !

**A Moyou et Nico,** l'année fut riche en émotions avec une sombre histoire de porte fermée, l'anniversaire oublié, une histoire encore bien plus sombre de pied perdu à Lisbonne et puis surtout un très beau mariage !

Mais bon, je suis tellement contente de venir te rejoindre MMM !!

**A Felix et Noem,** mon pep', que dire que tu ne sais pas déjà ? De la rue des Moissons au 6<sup>ème</sup> et de la rue Ponsardin à Nancy, il s'en sera passé des choses ! Tu as toujours été présent quand il le fallait, je suis fière de notre amitié solide et de tout ce que tu as fait jusqu'à maintenant. Tu mérites tout ce qu'il y a de plus beau avec Noémie et baby Vic !

**A la Pith, la Pouj, la Crequ,** merci pour les innombrables soirées, éclats de rire, pauses BU, pots cafet' et fin de soirées improbables !!

**A Maxence,** au risque de me répéter, un Bellier aura toujours besoin d'un Baudet dans sa vie.

## **A ceux rencontrés sur d'autres bancs un peu plus à l'Est,**

### **A Mathilde et Guillaume,**

**Mathilde**, je mesure encore la chance que j'ai eu de te rencontrer dès le premier jour à Nancy ! Ton amitié m'est précieuse et je suis fière de ton chemin parcouru jusqu'ici et de pouvoir bientôt t'accompagner dans votre grande aventure ! Merci pour ton attention et ton soutien au quotidien. C'est un vrai crève-cœur de penser qu'on ne sera plus dans la même ville d'ici quelques semaines...**GJ**, Kerry Jay, ton humour (ne) va (pas) me manquer ! « Déso » mais j'ai bon espoir de te faire changer d'avis sur un certain point géographique...

**A Delphine et Christophe, La Serre**, (tu peux relire ton remerciement quelques lignes plus haut) encore mille merci, tu sais déjà tout ! **Chris**, je suis contente d'avoir persévéré après l'épisode tragique de la couette ! Merci pour toutes les soirées (y compris les fins de soirées abracadabrantiques), les découvertes littéraires et surtout la découverte d'Engrenages !

**A Margot et Mathieu, Gladys**, c'est plus qu'une passion-singe qui nous unies ! Merci d'être toujours de bonne humeur et partante « pour faire des trucs ». J'ai tellement hâte de venir voir votre nouvelle vie à Montpel' avec baby B ! **Mat mon pote**, merci pour ton humeur diamétralement opposée (même si c'est sans doute le Personnage), pour l'épisode du Smoug et pour toutes les soirées sans prétention !

**A Chloé et Mika**, les frères du groupe ! Ce fut un vrai bonheur de vous rencontrer et de vous avoir à nos côtés ! Mika n'oublie pas : « il y a eu Jean Bart, il y aura Jean Do » !

**A Manon et François**, pour tous les bons moments passés ensemble, les soirées et apéros sur votre rooftop ! #djadja #36onfleek

**A Chloé et PL**, pour les balades au bord de la Moselle et la découverte de la Guinguette !!

**Et puis à tous les arracheurs de dents** qui sont entrés dans ma vie !

**Cette thèse vous est dédiée...**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## Table des matières

1) Introduction .....	19
2) Le cancer bronchique non à petites cellules.....	20
2) 1) Epidémiologie .....	20
2) 2) Types histologiques .....	20
2) 3) Prise en charge thérapeutique des CBNPC de stade IV, non épidermoïde, en première ligne.....	21
En l'absence de mutation spécifique : .....	21
Le concept de maintenance : .....	23
Chez les patients âgés : .....	24
En présence de mutation spécifique:.....	24
2) 4) Prise en charge thérapeutique des CBNPC de stade IV, non épidermoïde, en deuxième ligne .....	25
3) Immunothérapie et cancer du poumon .....	26
3) 1) Place de l'immunothérapie en deuxième ligne de traitement.....	29
3) 2) Place de l'immunothérapie en première ligne de traitement.....	33
3) 3) Place de l'association immunothérapie-chimiothérapie .....	34
3) 4) Place des combinaisons d'immunothérapie .....	35
4) Le cancer du poumon : une maladie chronique ? .....	36
5) Article scientifique .....	42
6) Figures et tableaux de l'article .....	52
7) Conclusion .....	58
8) Bibliographie .....	63

## 1) Introduction

Le cancer du poumon, au niveau mondial, est l'un des cancers dont le pronostic est le plus sévère.

A l'aube des années 2010, l'utilisation de l'immunothérapie anti-tumorale a modifié considérablement la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en deuxième ligne de traitement et pour une certaine catégorie de patients, en première ligne, permettant un allongement de la survie. La chimiothérapie garde une place de choix en première ligne de traitement avec l'association d'un sel de platine et du pemetrexed. Un traitement de maintenance par pemetrexed peut ensuite être envisagé afin de prolonger le contrôle de la maladie. Ainsi, certains patients seront « longs répondeurs » sous ce traitement. Nous ne savons pas si ce profil de réponse est prédictif de la réponse au traitement de deuxième ligne par immunothérapie.

Nous souhaiterions, par cette étude, démontrer l'impact de la réponse à une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed sur la survie globale (SG) des CBNPC de stade IV traités par immunothérapie en deuxième ligne.

Les objectifs secondaires étant l'impact de la durée de réponse à la chimiothérapie de maintenance par pemetrexed sur la durée de réponse sous immunothérapie, la survie sans progression (SSP), le pourcentage de patients ayant une toxicité de grade 3 ou 4 imposant un changement de traitement et le pourcentage de patients accédant à une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

Le critère de jugement principal est la survie globale à partir de l'instauration de l'immunothérapie.

## 2) Le cancer bronchique non à petites cellules

### 2) 1) Epidémiologie

En 2017, en France, le cancer bronchique est la première cause de décès par cancer chez l'homme et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme (1).

Le nombre de nouveaux cas par an chez l'homme est de 32 260 et le nombre de décès en lien avec la pathologie est de 20 815. L'incidence est stable depuis les années 1980.

En revanche, chez la femme, l'incidence augmente depuis les années 1980 avec 18 649 nouveaux cas par an et le nombre de décès en lien avec la pathologie est de 10 176.

Soixante dix pourcent des patients atteints de CBNPC sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique, stade III ou IV (2) .

La survie globale à 5 ans est de 22% tous stades confondus et de 5% pour les stades IV (3).

### 2) 2) Types histologiques

Nous n'aborderons dans ce travail uniquement les CBNPC. Ils représentent 85% des cancers bronchiques. Les 15% restant étant les cancers bronchiques à petites cellules. Les CBNPC sont ensuite séparés en trois grands sous types histologiques (4):

- les adénocarcinomes : 45%
- les carcinomes épidermoïdes : 30 à 35%
- les carcinomes à grandes cellules : 5 à 10% (sans différenciation malpighienne ou glandulaire nette).

Les adénocarcinomes sont associés à une mutation du gène de l'*EGFR* dans 10 à 15% des cas, et à un réarrangement du gène *ALK* ou de *ROS1* dans 4% des cas. On parle alors d'addiction oncogénique puisque les cellules cancéreuses sont dépendantes de cette mutation pour leur croissance.

La mutation du gène de l'*EGFR* est principalement retrouvée chez les patients non fumeurs, les femmes et les asiatiques.

Ces mutations sont prédictives de la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de l'EGFR et de ALK ou ROS 1, ce qui justifie leur recherche en routine au diagnostic d'un adénocarcinome bronchique (5).

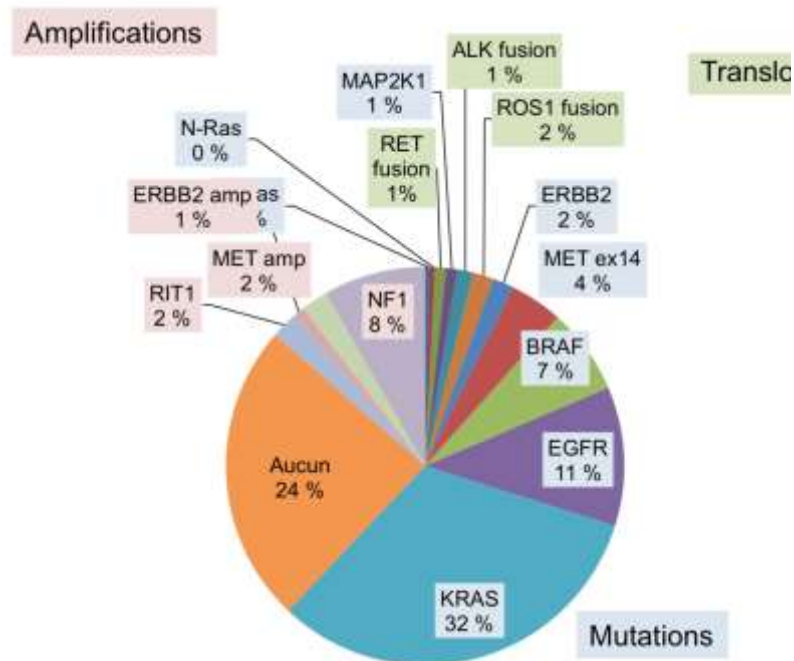


Figure 1: Classification moléculaire, d'après Meyerson M et al. abstr. PLEN3-01, actualisé

### 2)3) Prise en charge thérapeutique des CBNPC de stade IV, non épidermoïde, en première ligne

#### En l'absence de mutation spécifique :

Actuellement, la première ligne de traitement des CBNPC de stade IV, non épidermoïde, se compose d'un doublet de chimiothérapie comportant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) + pemetrexed selon le schéma suivant : cisplatine 75mg/m<sup>2</sup> à J1 + pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> à J1 ou carboplatine AUC 5 à la première chimiothérapie ou AUC 4 si pré-traité à J1 + pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> à J1.

CISPLATINE	75 mg/m <sup>2</sup>	J1—J21
CARBOPLATINE	AUC5 ou AUC 4	J1—J21
PEMETREXED	500 mg/m <sup>2</sup>	J1—J21

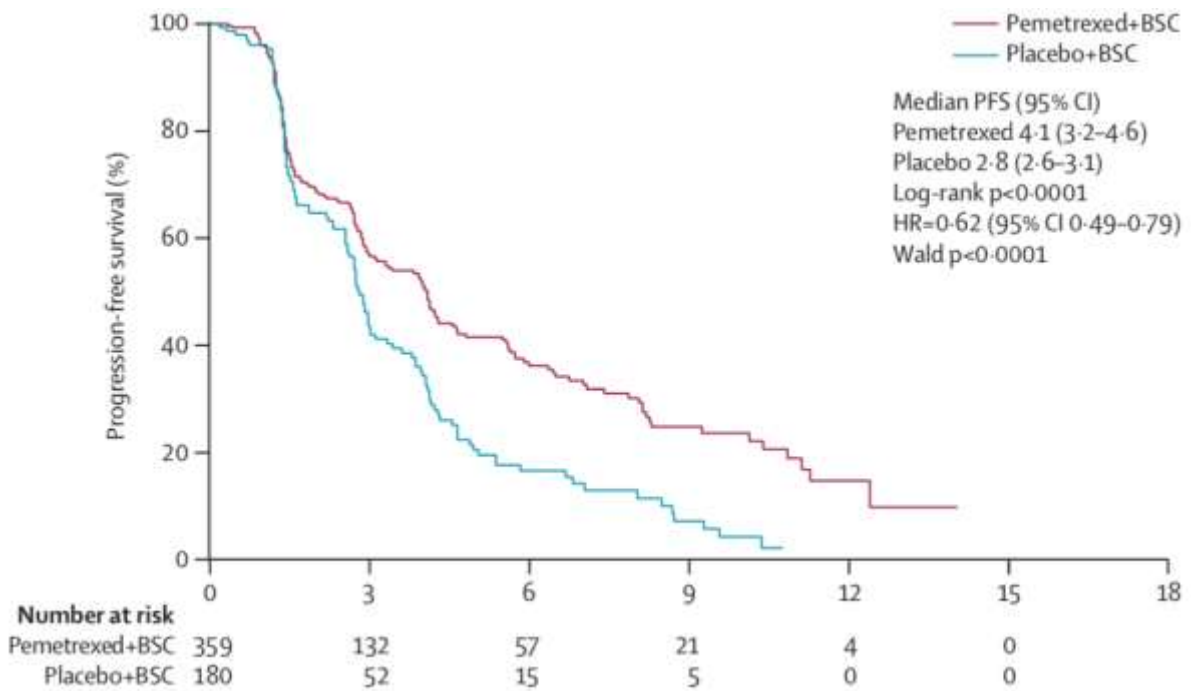
Une évaluation par imagerie (tomodensitométrie la plupart du temps ou TEP scanner) est réalisée à l'issue du 2eme et 4eme cycle de chimiothérapie :

- En cas de bonne réponse, poursuite de la chimiothérapie jusqu'à 4 cycles suivi d'un traitement de maintenance par pemetrexed en monothérapie.
- En cas de progression à l'issue de 2 ou 4 cycles, l'indication d'un traitement de deuxième ligne est retenue.

Le **pemetrexed** est un analogue de l'acide folique, inhibiteur de la thymidilate synthetase ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, non épidermoïde, en première ligne en association avec un sel de Platine et plus ou moins en maintenance après 4 cycles si une bonne réponse est observée.

L'étude PARAMOUNT (6), de phase III, comparait l'efficacité d'une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed aux soins de support, chez 539 patients ayant reçu auparavant une chimiothérapie à base de cisplatine + pemetrexed en induction. Le critère de jugement principal était la survie sans progression : elle était de 4,1 mois dans le groupe pemetrexed en maintenance (IC 95% : 3,2-4,6) versus 2,8 mois dans le groupe recevant un placebo (IC 95% 2,6-3,1).





### Le concept de maintenance :

La maintenance thérapeutique en première ligne se définit par la poursuite d'un traitement après obtention de la réponse maximale à une chimiothérapie dite « d'induction » jusqu'à progression de la maladie ou mauvaise tolérance. Elle ne concerne que les patients en réponse ou stabilisés après les traitements d'induction.

Un traitement de maintenance est utilisé avec l'objectif de maintenir le bénéfice clinique de la première ligne et d'éviter le risque d'une progression de la maladie inaccessible à tout traitement ultérieur ; il apparaît donc d'autant plus justifié que la maladie traitée est d'évolution rapide. La stratégie de maintenance offre l'avantage de traiter une charge tumorale résiduelle faible avec une pression thérapeutique constante jusqu'à progression de la maladie (7).

Le traitement de maintenance peut se faire selon deux modalités : lorsque la même molécule est utilisée on parle de « maintenance continue » et lorsque la molécule est changée pour une autre on parle alors de « switch maintenance ». Dans le cancer du poumon les molécules utilisées en maintenance sont soit le pemetrexed, le bevacizumab(8) ou l'erlotinib (9).

Le bevacizumab, un anti-angiogénique (anti- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)), peut être ajouté au doublet de chimiothérapie par sel de platine + pemetrexed (10) chez les patients n'ayant pas de facteur de risque hémorragique tels que les métastases cérébrales, les lésions tumorales proches du hile pulmonaire, la présence d'hémoptysie ou la prise d'un traitement anti-coagulant à dose curative.

### **Chez les patients âgés :**

Chez les patients âgés de plus de 70 ans, un schéma de chimiothérapie associant le carboplatine et le paclitaxel est administré selon un rythme hebdomadaire (11). En effet, les patients âgés ont généralement des comorbidités plus importantes que les patients plus jeunes, ainsi que des médicaments pouvant interférer avec la chimiothérapie.

### **En présence de mutation spécifique:**

En cas de mutation du gène de l'*EGFR* ou de réarrangement du gène *ALK* ou de *ROS1*, une thérapie ciblée doit être prescrite en première ligne et non une chimiothérapie.

Chez les patients porteurs d'une mutation du gène de l'*EGFR*, on opte alors pour une thérapie anti-*EGFR* : erlotinib(12), gefitinib(13) , afatinib(14).

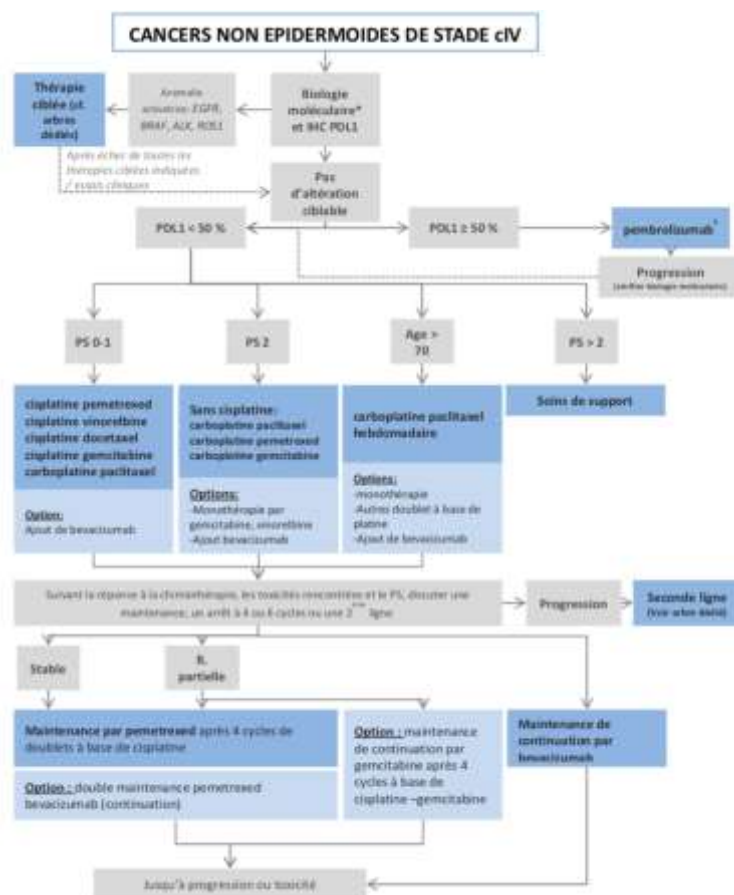
Devant la progression tumorale en cours de traitement par anti-*EGFR*, il faut désormais rechercher une mutation de résistance de l'*EGFR* : la mutation T790M, soit sur une « biopsie liquide » ou par une biopsie tissulaire. La biopsie liquide qui peut détecter la présence d'une mutation de résistance T790M sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc), offre l'avantage d'être non invasive et de plus en plus développée dans les plateformes de biologie moléculaire (technique de PCR digitale et NGS, Séquençage de nouvelle génération)(15)(16) . Si cette mutation est retrouvée, un anti *EGFR* de deuxième génération sera prescrit: l'osimertinib (17). En cas de réarrangement *ALK* ou de *ROS-1*, la première thérapie ciblée à obtenir une AMM fut le crizotinib (18).Récemment, l'alectinib vient d'avoir l'AMM en traitement de première ligne (19).

## 2)4) Prise en charge thérapeutique des CBNPC de stade IV, non épidermoïde, en deuxième ligne

La première molécule ayant eu l'AMM en deuxième ligne de traitement fut le docetaxel (20) (21) qui, comparé aux soins de support, permet un allongement significatif de la survie globale.

La deuxième molécule ayant obtenu l'AMM en deuxième ligne fut le pemetrexed : ce dernier a démontré une non infériorité par rapport au docetaxel avec une meilleure tolérance clinique (22). La médiane de survie sans progression était de 2,9 mois dans les groupes et la durée de survie médiane était de 8,3 mois de le groupe pemetrexed versus 7,9 mois dans le groupe docetaxel, il n'y avait pas de différence significative. En revanche, concernant les effets secondaires, il était observé 40,2 % de neutropénie de grade 3 ou 4 dans le groupe docetaxel versus 5,3% dans le groupe pemetrexed.

La seule thérapie ciblée à avoir obtenu l'AMM en deuxième et troisième ligne, toute histologie confondue et en l'absence de mutation retrouvée, est l'erlotinib (23).



### 3) Immunothérapie et cancer du poumon

Depuis peu, l'immunothérapie a bouleversé la prise en charge thérapeutique du CBNPC métastatique. Le système immunitaire est en effet une cible thérapeutique majeure en raison de son rôle dans l'oncogenèse.

L'exposition aux carcinogènes tels que le tabac entraîne une charge mutationnelle élevée qui serait corrélée à une meilleure réponse à l'immunothérapie par rapport aux autres tumeurs tout comme pour le mélanome et l'exposition solaire (24) (25).

Le concept d'immunosurveillance, connu depuis les années 1950, induit une reconnaissance des cellules tumorales comme « non-soi » par les cellules effectrices du système immunitaire. Cette reconnaissance passe notamment par la sécrétion d'antigènes tumoraux par la tumeur. Ces antigènes tumoraux, captés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) vont permettre, par leur présentation via le complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH I), d'induire une réponse spécifique à l'antigène de la part des lymphocytes T (LT) CD8. Les LT CD8 cytotoxiques ont au niveau du lit tumoral une action cytotoxique directe sur les cellules tumorales.

Le développement d'une tumeur est un processus dynamique qui dépend de l'équilibre entre la réponse immunitaire capable d'éliminer les cellules tumorales et les mécanismes d'échappement produits par ces cellules tumorales qui permettent leur prolifération : on parle d'« immunoediting ».

L'élimination en est la première phase et correspond à l'identification et l'éradication des cellules tumorales par les cellules immunitaires.

Pendant la phase d'équilibre, les lymphocytes ont une action suffisante pour contrôler la prolifération tumorale mais insuffisante pour l'éliminer complètement.

Puis la dernière phase, l'échappement, correspond aux cellules tumorales les plus agressives qui arrivent à se multiplier et à former une tumeur infiltrante.

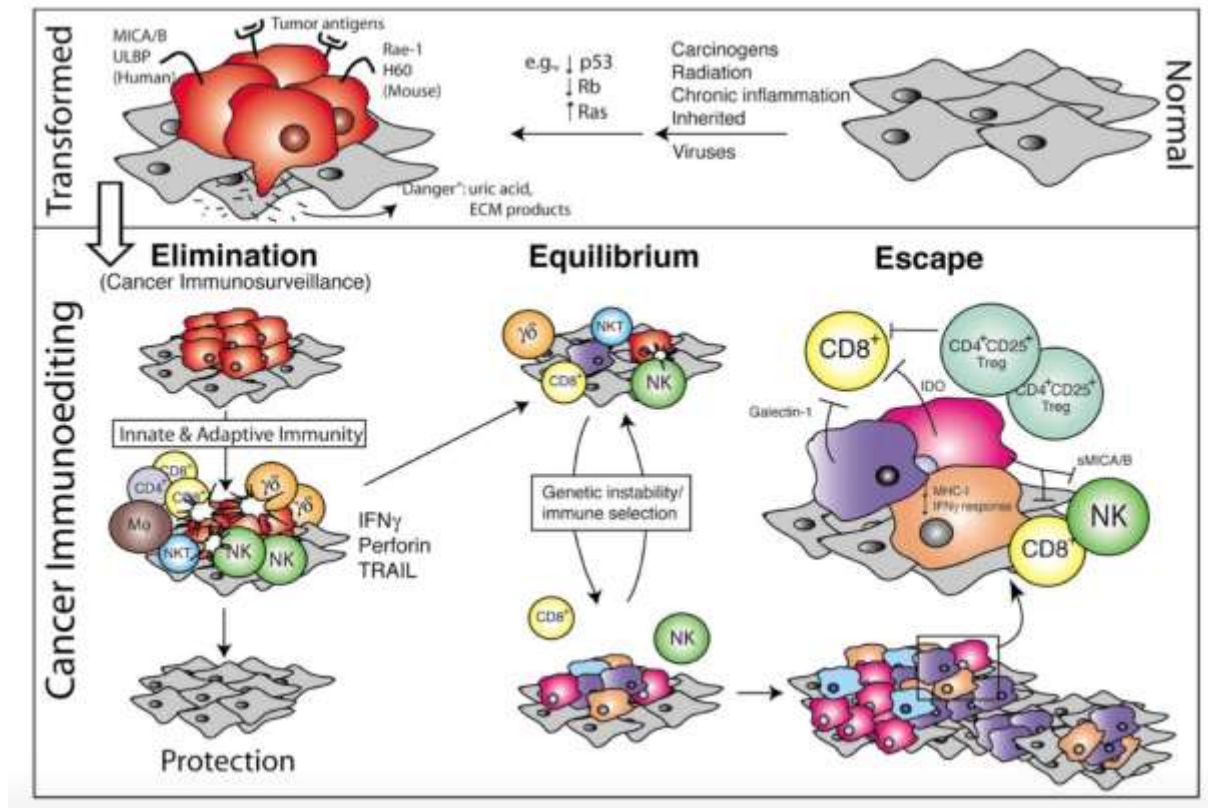


Figure 2 : les 3 phases de l'immunoediting : Elimination/Equilibre/Echappement

Diverses barrières peuvent bloquer cette action notamment les points de contrôle « checkpoints » immunitaires, tels que CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen-4), PD-1 (Programmed Cell Death protein 1) et PD-L1 (le Ligand principal de PD-1).

En effet, leur expression est dérégulée dans les cancers ce qui constitue un mode de résistance au cellules immunitaires anti-tumorales (26) (27). L'expression de PD-L1 constitue un mécanisme d'échappement majeur des cancers à la réponse immunitaire adaptative anti-tumorale.

CTLA-4 est exprimé par les lymphocytes T effecteurs et les lymphocytes T régulateurs et a un rôle d'inhibition de la prolifération des lymphocytes. Son blocage va donc permettre de libérer la prolifération des lymphocytes T effecteurs.

PD-1 est une protéine à la surface des lymphocytes T activés et des lymphocytes T régulateurs. La liaison avec son ligand (PD-L1 ou PD-L2) induit un signal de régulation négatif sur l'activation et la prolifération des lymphocytes T effecteurs. PD-L1 se trouvant à la

surface de la cellule tumorale, une réaction immunitaire cytotoxique en découlera lors de sa liaison.

Ces « checkpoints » immunitaires sont donc les cibles de l'immunothérapie qui, en bloquant l'interaction avec les anticorps anti PD-1 ou anti PD-L1, va entrainer la levée du frein exercé sur les lymphocytes. Les lymphocytes T effecteurs peuvent alors de nouveau proliférer et la réponse immunitaire anti-tumorale est en partie restaurée (28).

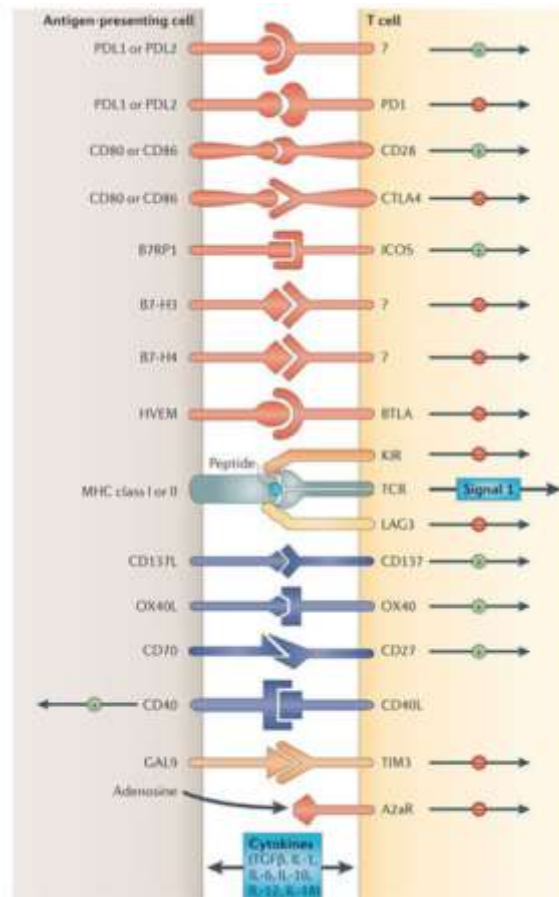


Figure 3 : les points de contrôle « checkpoints » immunitaires

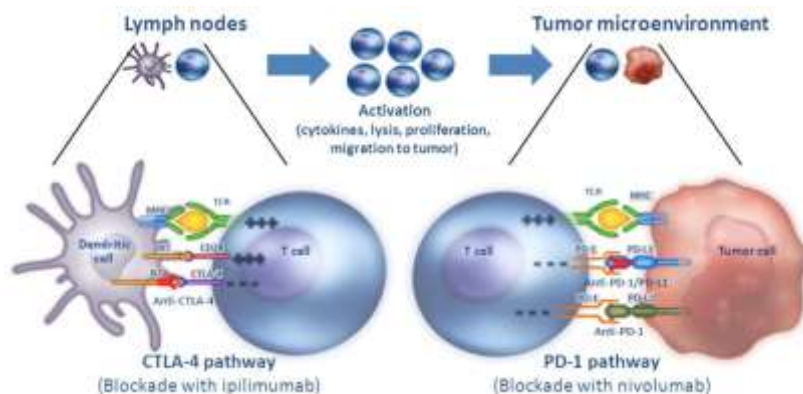


Figure 4: mécanisme d'action des anti CTLA-4 et anti PD-1

### 3) 1) Place de l'immunothérapie en deuxième ligne de traitement

Depuis le début des années 2010, plusieurs molécules ont obtenu une AMM dans le traitement du CBNPC métastatique. (29)

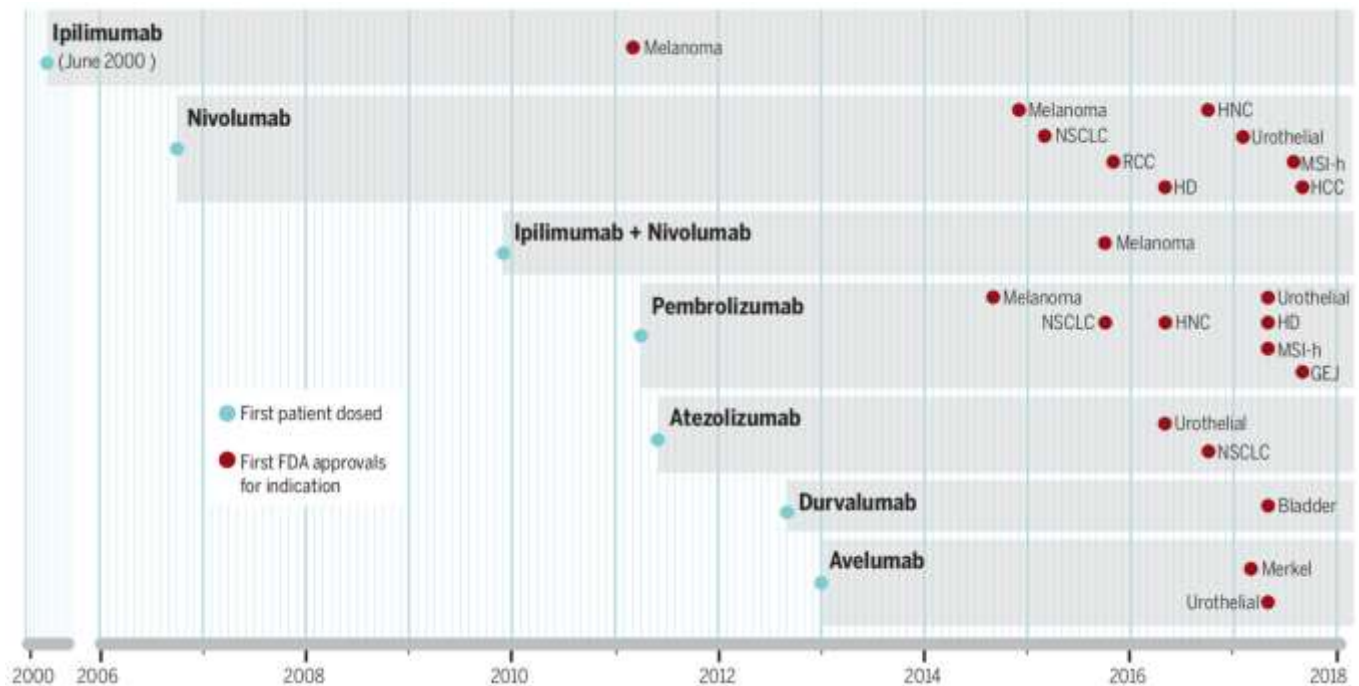
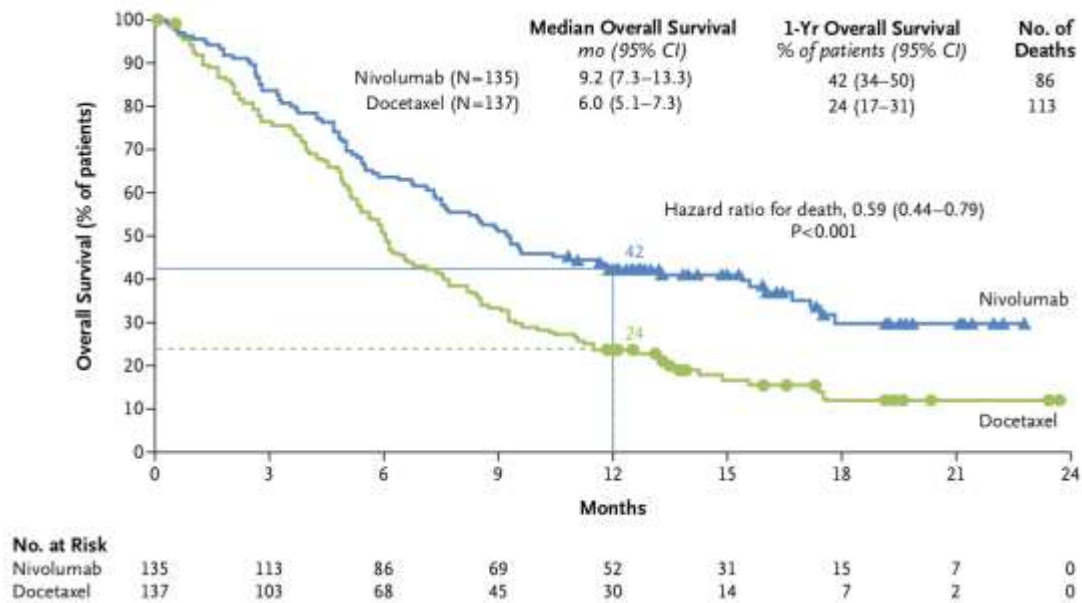


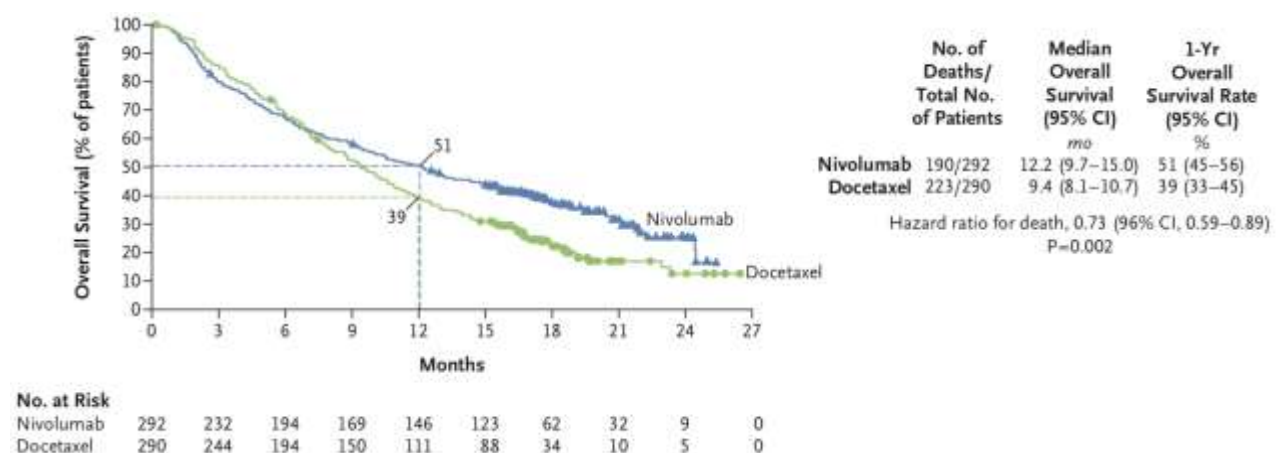
Figure 5: chronologie d'obtention d'AMM des immunothérapies dans la prise en charge du mélanome, le CBNPC et le cancer du rein

Le **nivolumab** (anticorps IgG4 humanisé anti-PD-1) fut le premier traitement d'immunothérapie utilisé en deuxième ligne de traitement après échec de la première ligne par chimiothérapie (en progression après la chimiothérapie d'induction ou après maintenance).

L'étude Checkmate 017 (30) , de phase III, comparait l'efficacité du nivolumab en injection intra-veineuse à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines contre le docetaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> (surface corporelle) toutes les trois semaines chez 272 patients atteints de carcinomes épidermoïdes déjà traités de stade IIIB ou IV. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. L'objectif principal était l'évaluation de la survie globale. La survie globale médiane était plus importante dans le bras nivolumab, soit 9.2 mois, contre 6,0 mois dans le bras docetaxel, HR 0.59 p<0.001.



L'étude Checkmate 057 (31), de phase III, comparait également l'efficacité du nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines au docetaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines chez 582 patients atteints d'adénocarcinome déjà traités. L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la survie globale. Le nivolumab augmentait significativement la survie globale par rapport au docetaxel (12.2 mois versus 9.4 mois. HR 0.73 ; P=0.002). Il n'y avait pas de différence de survie globale entre le bras docetaxel et le bras nivolumab si le taux de PD-L1 était <1% ; en revanche, le taux de survie globale était doublé dans le bras nivolumab dès la valeur de PD-L1 de 1%.

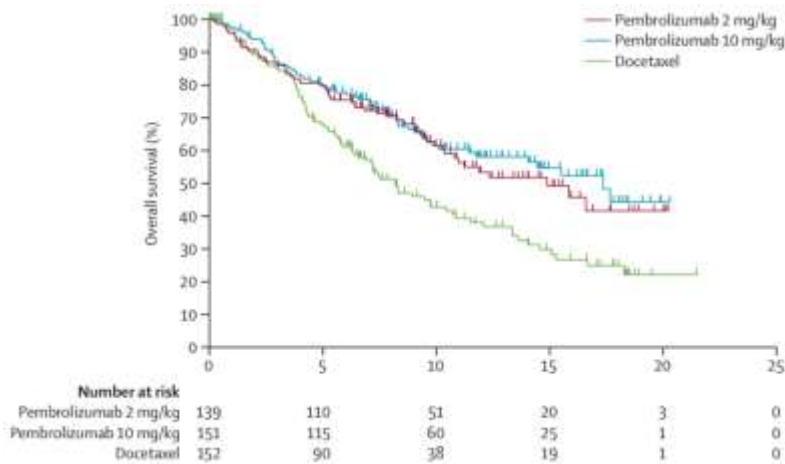




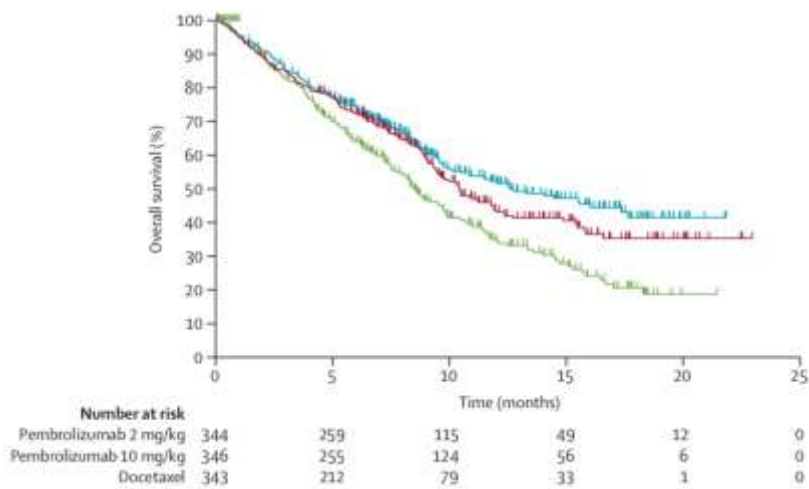
Ces deux études, qui ont montré la supériorité de l'immunothérapie face au traitement de référence par chimiothérapie, ont permis au nivolumab quel que soit le statut PD-L1, d'obtenir une AMM en deuxième ligne de traitement du CBNPC en juillet 2015 aux Etats-Unis puis en février 2016 en France.

Le **pembrolizumab** (anticorps monoclonal IgG4 antiPD-1) peut également être utilisé en deuxième ligne de traitement uniquement si l'expression de PD-L1 est supérieure ou égale à 1%.

L'étude KEYNOTE 010 (32) était un essai de phase II/III, qui comparait le pembrolizumab à la dose de 2mg/kg toutes les 3 semaines ou à la dose de 10mg/kg toutes les 3 semaines, au docetaxel à la dose de 75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines chez les patients traités pour un CBNPC métastatique PD-L1 positif ayant reçu une première ligne de traitement. Les patients étaient stratifiés en fonction de leur statut ECOG et selon l'expression de PD-L1 : 1-49% et plus de 50%. L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la survie globale et de la survie sans progression dans toute la population et dans la population PD-L1>50%. Dans la population totale, la survie globale médiane était de 10.4 mois chez les patients traités par pembrolizumab à la dose de 2mg/kg, 12.7 mois chez les patients traités à la dose de 10mg/kg et 8.5 mois chez les patients traités par docetaxel. La survie globale était statistiquement plus longue chez les patients traités par pembrolizumab à 2mg/kg (HR 0.71 ; p=0.0008) et à 10mg/kg (HR 0.61p<0.0001) versus docetaxel. Chez les patients avec une expression de PD-L1>50% la survie globale était plus importante avec pembrolizumab à 2mg/kg (14.9 mois) et pembrolizumab 10mg/kg (17.3 mois) que docetaxel (8.2 mois).

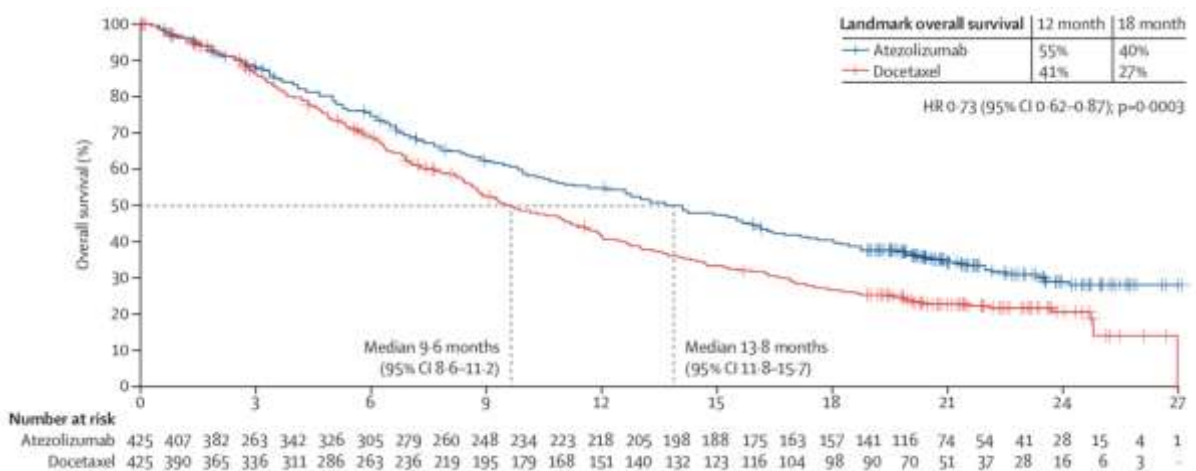


Population totale



Expression PD-L1 > 50%

L'atezolizumab (anticorps monoclonaux anti PD-L1), grâce à l'étude de phase III OAK (33), a obtenu l'AMM en deuxième ligne de traitement aux Etats-Unis en 2016, en Europe en 2017 et devrait l'obtenir en France en 2018. En comparaison avec le docetaxel, la médiane de survie était de 13,8 mois dans le groupe atezolizumab versus 9,6 mois.



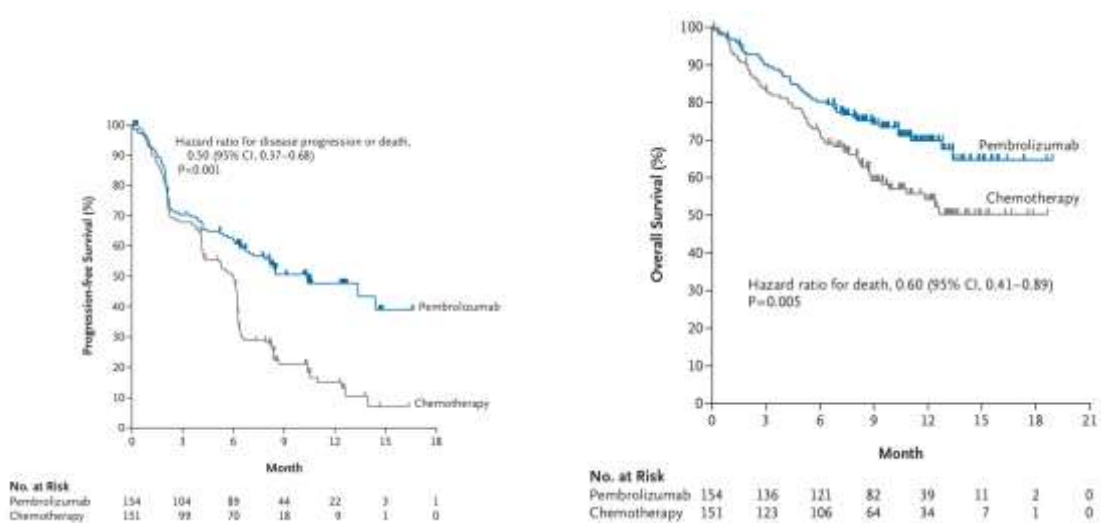
L'utilisation de ces inhibiteurs de checkpoints immunitaires est donc devenue indispensable dans la prise en charge des CBNPC métastatiques précédemment traités par chimiothérapie, quelque soit le statut PD-L1 pour le nivolumab et l'atezolizumab et lorsque l'expression de PD-L1 est supérieure ou égale à 1% pour le pembrolizumab.

### 3)2) Place de l'immunothérapie en première ligne de traitement

Devant les résultats de l'immunothérapie en deuxième ligne métastatique, cette dernière s'est développée dans le traitement de première ligne.

Le **pembrolizumab** vient d'obtenir l'AMM en première ligne de traitement, en monothérapie, chez les patients exprimant fortement PDL-1 (supérieur à 50%).

L'étude Keynote 024 (34), de phase III, comparait le pembrolizumab à dose fixe de 200mg toutes les trois semaines par voie intraveineuse, versus un doublet de chimiothérapie à base de sel de Platine chez des patients suivis pour un CBNPC avec une expression de PD-L1 >50%. La médiane de survie était de 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab versus 6 mois dans le groupe chimiothérapie. Le taux de réponse était également plus élevé dans le groupe pembrolizumab (44,8 % versus 27,8%) et la durée médiane de réponse était plus longue (non atteinte dans le groupe pembrolizumab versus 6,3 mois).



### **3)3) Place de l'association immunothérapie-chimiothérapie**

De nombreux essais ont étudié l'association de chimiothérapie et immunothérapie notamment dans le cancer du poumon. La chimiothérapie induit une immunosuppression via sa myélotoxicité mais elle induit également une réponse immunogène.

L'essai de phase II KEYNOTE 021 (35) avait pour but de comparer l'ajout ou non de Pembrolizumab, au doublet de chimiothérapie Carboplatine et Pemetrexed, en première ligne de traitement des CBNPC, indépendamment du statut PD-L1. Dans le groupe avec Pembrolizumab, incluant 60 patients, le taux de réponse était de 55 %, tandis que le groupe sans Pembrolizumab incluant 63 patients avait un taux de réponse objective de 29 %. La survie sans progression était de 13 mois dans le groupe avec Pembrolizumab versus 8,9 mois dans le groupe sans.

Un essai de phase 1b associait le nivolumab à différentes chimiothérapies de première ligne pour le traitement du CBNPC (gemcitabine-cisplatine, pemetrexed-cisplatine, paclitaxel-carboplatine- bevacizumab ou docetaxel). La tolérance était globalement bonne avec une seule dose limitante toxique (DLT) retrouvée dans le bras gemcitabine-cisplatine (toxicité hépatique) et, de plus, la démonstration de quelques réponses partielles (36).

Un autre essai testait également le nivolumab en association à différents doublets de chimiothérapie à base de cisplatine en première ligne de traitement des CBNPC avec des taux de réponse encourageants surtout pour le groupe nivolumab-paclitaxel-carboplatine où le taux de survie à 2 ans était de 62 %. Par contre, il y avait des effets secondaires de grade III/IV pour 45 % des patients avec 7 % de pneumopathie (37).

Chez les patients ayant un statut PD-L1>50%, nous ne savons pas encore à l'heure actuelle, si cette adjonction de Pembrolizumab à la chimiothérapie classique est supérieure en terme de taux de réponse et de survie globale par rapport au Pembrolizumab seul.

### **3)4) Place des combinaisons d'immunothérapie**

D'autres essais sont également en cours comme l'essai Checkmate 227 NCT02477826 qui étudie le nivolumab versus nivolumab + ipilimumab versus nivolumab + chimiothérapie dans le CBNPC chimio-naïf (38). La médiane de la PFS était de 7,2 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 5,4 mois dans le groupe chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed. Les patients qui bénéficieraient le plus de la combinaison d'immunothérapie sont ceux dont la tumeur a une charge mutationnelle élevée. C'est-à-dire que de nombreuses protéines sont altérées et constitueront autant de néo-antigènes potentiels pouvant être reconnus par les lymphocytes T. La charge mutationnelle constituerait donc un biomarqueur potentiel d'efficacité.

L'étude Checkmate 568 (39), de phase II, avait pour but de définir une valeur seuil de cette charge mutationnelle (ou Tumor Mutational Burden, TMB) afin de sélectionner au mieux les patients pouvant bénéficier d'une combinaison d'immunothérapie. Le critère principal était le taux de réponse objective selon le statut PD-L1 et le taux de réponse selon la TMB était un objectif secondaire. Le taux de réponse était plus élevé dans le groupe de patients ayant une TMB élevée (supérieure ou égale à 10 mutations/Mb). Ce seuil fut donc retenu comme le seuil optimal du bénéfice à la combinaison d'immunothérapie (nivolumab + ipilimumab) en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC métastatique, indépendamment du statut PD-L1, PD-L1 et la TMB étant deux biomarqueurs indépendants.

## 4) Le cancer du poumon : une maladie chronique ?

Le développement de nombreuses thérapeutiques, l'amélioration de la durée de réponse aux traitements et le comportement des tumeurs ont transformé le pronostic, jusqu'alors très sombre du cancer du poumon, passant d'une maladie « aiguë » à une maladie « chronique ».

Un cancer avancé ou métastatique est défini comme étant une maladie qu'on ne peut guérir, mais dont les traitements visent à ralentir sa croissance, soulager les symptômes et prolonger la survie. Il peut être soit contrôlé par ces traitements et donc stabilisé, soit être dans une alternance de rémission/récurrence. Les métastases transforment le cancer en une maladie chronique avec des évolutions variables d'un patient à l'autre.

Le diagnostic ne se fait pas toujours à un stade précoce, cependant, les progrès thérapeutiques en chirurgie, oncologie médicale et radiothérapie allongent la survie globale. Pour les patients comme pour les médecins, la chronicité peut être synonyme d'incurabilité et donc d'échec thérapeutique puisque l'on soigne sans guérir. Mais l'incurabilité du cancer n'est plus forcément synonyme de mort prochaine. La chronicité implique de changer de paradigme et de vivre avec la maladie (40). Le cancer devient donc une maladie chronique au même titre que les autres maladies chroniques graves et mortelles telles que l'insuffisance cardiaque, le diabète, etc...

Cette notion a été initialement beaucoup décrite dans le cancer du sein métastatique avec notamment l'hormonothérapie. Elle est applicable à ce jour dans bien d'autres pathologies tumorales dont les cancers broncho-pulmonaires. Dès la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie au stade métastatique, l'objectif du traitement est un allongement de la durée de vie, même très prolongée, et/ou de la qualité de vie(41)

Dans le cas du cancer du poumon, entraîner une chronicité ne peut qu'être bénéfique pour ces patients au pronostic habituellement réservé et ce d'autant plus si des soins de support y sont associés précocement afin de préserver la qualité de vie (42) (43).

La notion de maladie chronique n'est pas nouvelle en médecine et la plupart des pathologies médicales (diabète, hypertension artérielle, maladie rhumatologique, psychiatrique) en font partie (44).

L'élargissement des populations ciblées par les dépistages, l'augmentation de la sensibilité des procédures diagnostiques, les innovations thérapeutiques et le développement des prises en charge ont considérablement augmenté le nombre et la durée de vie des personnes souffrant de maladie chronique.

On estime en général que les maladies chroniques sont des affections non transmissibles, de longue durée, qui ne guérissent pas spontanément une fois acquises, et sont spontanément acquises, et sont rarement curables (45). Ceux qui en souffrent sont affectés en profondeur dans leur vie de tous les jours par les répercussions de la maladie.

Toutefois, Pialoux (44) différencie cette chronicité, malgré tout porteuse d'espoir, de celle des patients atteints de cancer par le fait que ces derniers n'acquièrent jamais la certitude d'être hors de danger : une métastase peut toujours apparaître là où on ne s'y attendait pas, de préférence loin du foyer initial et se réveiller sans crier gare. C'est bien le cas pour ces patients atteints de cancer broncho-pulmonaire métastatique chez qui que le compte à rebours est lancé. L'idée de mort s'impose dans toute sa violence. Ainsi, la maladie chronique ne se présente pas à tous de manière homogène et selon le même rythme temporel.

L'annonce du diagnostic de cancer métastatique quel qu'il soit a inévitablement un retentissement sur la vie, avec ce sentiment de précarité qui l'accompagne, obligeant les patients à affronter l'inacceptable, la mort qui se profile à l'horizon.

Fischer (46) explique que la maladie cancéreuse peut prendre toutes les formes d'une crise existentielle vécue qui s'exprime souvent en termes de rupture, de tournant de l'existence, de transition confrontée à des choix de vie qui inaugurent un temps nouveau marqué par l'incertitude. Cette dernière envahit la pensée. La question du temps devient primordiale : comment se réapproprier ce temps ?

La maladie grave chronique referme ce temps ouvert en concrétisant pour le sujet devenu malade la possibilité de la mort. La maladie vient occuper toute la place dans l'esprit des patients, avec son cortège de représentations angoissantes liées au ravage du corps, à la mort, au désespoir(47). Ils doivent donc, souvent sous le choc de l'annonce du diagnostic, tout reconstruire : réorganiser une vie, des projets, une activité professionnelle si cela est possible, des désirs, des projets familiaux, avec la maladie malgré tout.

De nombreux questionnements existentiels voient le jour, se mettent en mots « vivre avec ce cancer, vivre sans guérir, mais comment vivre ? Comment penser sa propre existence sans cet espoir ? Comment poursuivre sa vie pensée initialement à long terme et en reprendre le cours ? » (44)

Pour traverser cette épreuve, pallier à l'angoisse et s'adapter à ce nouveau contexte de vie, et intégrer progressivement leur situation médicale et la compréhension de la maladie et de son pronostic, des mécanismes de défense vont être déployés par les patients (48). Ils sont inconscients, fluctuants, instables et déconcertants. Ils vont varier, s'exacerber ou s'adapter en fonction des événements afin d'atténuer l'impact de la souffrance mais aussi de l'angoisse de la menace de mort latente.

Dénier une réalité si bouleversante peut se révéler être une défense psychique opérante et efficace avec comme fonction la mise à l'écart provisoire de cette menace qui offre un temps de répit pour accepter et trouver en elles les ressources essentielles pour affronter et intégrer une nouvelle réalité.

D'autres réactions possibles, de la colère à la dépression en passant par la résignation(49), toutes légitimes, salutaires et différentes car le vécu psychologique des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire est une vérité subjective, chaque expérience étant singulière unique et non transposable.

Les informations données aux patients et la manière dont celles-ci sont apportées, l'écoute, l'implication du patient dans certaines décisions, l'empathie, la réassurance sont certainement essentielles (50). En effet, le diagnostic de la rechute métastatique est avant tout traitement source d'angoisse et d'anxiété.

Face à la maladie, deux profils de fonctionnement se dessinent (51):

- Un processus de refus et de distanciation face à la maladie, compromettant le travail de deuil de l'état de santé antérieur, et provoquant une attitude de passivité et de résignation,
- L'acceptation de la maladie et son intégration, qui nécessiteront plusieurs étapes connues et conduiront le patient à « l'empowerment » (capacité du patient à être acteur de sa propre santé) indispensable à l'appropriation de la maladie et de ses soins, processus actif qui permettra autonomisation et autodétermination.



Bataille (52) retient l'idée qu'une fois passée « la colère d'être atteint », l'idée de chronicité est acceptée par les patients. Elle sous-entend l'acceptation, l'idée que le cancer reste là, tapi quelque part...

Il faut assimiler le choc qu'engendre le terme de métastases, se soumettre aux contrôles médicaux, accepter les traitements proposés et surtout faire face aux effets secondaires qui attaquent le sentiment d'intégrité corporelle. Sans compter avec l'esprit qui s'emballe et cette finitude rendue possible. Plusieurs ambivalences peuvent s'exprimer : se soigner et avoir peur des médicaments, exprimer sa douleur et ne pas se plaindre, être optimiste et pessimiste, et dans tous les cas « faire avec ». Un équilibre dynamique permanent qui va s'établir entre impossibilités devenues peu à peu définitives et possibilités nouvelles, entre désengagement et engagement, entre désinvestissement des anciennes activités devenues impossibles et investissement des nouvelles activités (53).

Une étude espagnole (54) récente a exploré l'expérience vécue par la personne ayant une maladie chronique. Cette étude souligne combien vivre avec une maladie chronique présente un caractère complexe, dynamique, cyclique et multidimensionnel. Cinq attributs (acceptation, faire face, autogestion, intégration, ajustement) dépendant d'un certain nombre de facteurs (conscience des changements induits par la maladie chronique, existence de réseaux de soutien, information et éducation thérapeutique, caractéristiques personnelles antérieures au diagnostic, attitude générale du sujet face à la vie et à l'existence) ont pu être mis en évidence.

L'articulation de ces attributs est propre à chaque malade et présente un caractère dynamique. Elle le conduit à adopter différents modes de vie avec la maladie chronique dont il est atteint (54):

- Le désaveu : il en résulte un état de stress et de frustration liés à l'absence de l'intégration de la maladie dans sa vie
- La fausse normalité : le malade coexiste avec sa maladie. Ce mode de vie ne procure au malade qu'un contrôle partiel et un équilibre précaire.
- La nouvelle normalité : ce mode de vie repose sur l'acceptation de la maladie pour le patient. Il a configuré ses normes et son projet de vie afin d'y intégrer la maladie dont il est atteint.
- La perturbation : la situation d'équilibre atteinte par le malade est remise en cause au cours d'un stress, d'une complication ou d'une détérioration de son état de santé.

Ces différents modes de vie vont avoir un impact direct sur les paramètres perçus par le malade, dont le degré de son contrôle sur la situation et l'impact de la maladie sur la qualité de vie.

Avoir une maladie chronique passe par une phase d'acceptation, c'est un défi pour le patient et son entourage qui doivent faire face à l'incertitude et à l'épuisement. Il faut préserver l'espoir du malade, qui est une réaction attendue et naturelle, mais ne pas cultiver l'illusion. Le patient doit être accompagné dans un projet d'amélioration de son état d'une manière plausible et réellement accessible.

Pour vivre avec un cancer avancé ou métastatique contrôlé, cela implique généralement un traitement au long cours qui entraîne des effets secondaires. Il faut donc les limiter au maximum, les rendre acceptables afin de préserver la qualité de vie et augmenter l'adhésion des patients au traitement.

La chronicité du cancer pose aussi plusieurs questions concernant la poursuite de l'activité professionnelle chez les patients jeunes qui conservent un bon état général, les remaniements psychiques entraînés par la maladie et implique une relation importante avec les différents soignants qui permettent l'articulation des soins entre « la ville et l'hôpital ». Cela va nécessiter une adaptation au quotidien pour les patients afin d'apprendre à vivre avec ce cancer, à vivre avec une forme chronique de la maladie. La notion de chronicité prend ici tout son sens.

Notre étude permet de démontrer la chronicité de la maladie et il nous a semblé pertinent de définir cette notion peu connue jusqu'à présent dans cette maladie.

Nous souhaiterions, par notre étude, démontrer l'impact de la réponse à une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed sur la survie globale (SG) des CBNPC de stade IV traités par immunothérapie en deuxième ligne.

Les objectifs secondaires étant l'impact de la durée de réponse à la chimiothérapie de maintenance par pemetrexed sur la durée de réponse sous immunothérapie, la survie sans progression (SSP), le pourcentage de patients ayant une toxicité de grade 3 ou 4 imposant un changement de traitement et le pourcentage de patients accédant à une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

Le critère de jugement principal est la survie globale à partir de l'instauration de l'immunothérapie.

## 5) Article scientifique

### Effectiveness of immunotherapy after pemetrexed in first-line chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer

C.Bellier<sup>1</sup>, J.Salleron<sup>2</sup>, F.Baumard<sup>2</sup>, L.Uwer<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Department of medical oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54000 Nancy, France, emails : c.bellier@nancy.unicancer.fr, l.uwer@nancy.unicancer.fr
- <sup>2</sup> Department of data management and biostatistics, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54000 Nancy, France, email : j.salleron@nancy.unicancer.fr, f.baumard@nancy.unicancer.fr

#### Corresponding author:

Charlotte BELLIER

Department of medical oncology

Institut de Cancérologie de Lorraine

6 avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Phone : 03 83 59 83 31

Fax : 03 83 59 84 14

Email : c.bellier@nancy.unicancer.fr

#### Highlights:

- In NSCLC stage IV, the overall survival was significantly better on immunotherapy for patients who received a maintenance chemotherapy by pemetrexed > 3 courses.
- Have received maintenance chemotherapy with pemetrexed in first-line, is a promoting factor to access third-line treatment or more.

**Abstract:**

**Introduction:** Platinum-Pemetrexed doublet chemotherapy is the standard first-line treatment for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) without a targetable genomic alteration (EGFR, ALK or ROS1) and programmed-death ligand 1 (PD-L1) expression <50%. Pemetrexed is used in maintenance therapy until progression. Then, patients received immunotherapy in second-line. We would like to know how patients long responders to maintenance by Pemetrexed behave when they receive immunotherapy.

**Materials and methods:** We included patients within two French reference centers who have first-line of treatment by chemotherapy doublet (platinum-pemetrexed) followed by second line of immunotherapy. We evaluated the overall survival (OS), progression free survival (PFS) and progression was defined according to RECIST 1.1 criteria.

**Results:** 90 patients were included. All patients had received doublet chemotherapy and 52 (57,8%) had maintenance by Pemetrexed. 27 patients had a maintenance chemotherapy less than 3 courses and 25 patients more than 3 courses. The OS was significantly better in the group of patients who had more than 3 courses of maintenance chemotherapy versus no maintenance, the hazard ratio (HR) was HR=0.47, [95% CI: 0.24-0.89, p=0.022]. No significant relationship was found between maintenance and PFS. The probability of receiving a 3rd treatment line at 30 days was 24.1%[10.4%-41.0%] in the group without pemetrexed in maintenance, 33.3%[14.4%-53.7%] in the group with ≤ 3 courses and 30.0%[11.8%-50.8%] in the group with > 3 courses.

**Conclusion:** Maintenance chemotherapy by Pemetrexed > 3 courses induced a better OS and allows to patients with metastatic NSCLC to access third-line or more. It is therefore a predictive factor of response and accessibility to subsequent treatments.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, chemotherapy, pemetrexed, maintenance, immunotherapy

**Word count: 2651**

## 1. Introduction

In France, lung cancer is the leading cause of death by cancer in men and the second cause in women (1). The 5-years overall survival (OS) is 5% for stage IV and 22% in all stages (3), indeed the prognosis remains very pejorative.

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) represents 85% of all lung cancers . In these NSCLC, more than half of the histological types is adenocarcinoma and large cells cancer (4). Only a small proportion of patients have genetic aberrations such as sensitizing mutations of epidermal growth factor (*EGFR*) and translocation of anaplastic lymphoma kinase (*ALK*). For patients who do not harbor these targetable oncogenic drivers, treatment is limited to chemotherapy or immunotherapy.

Current first line of treatment for the stage IV is a chemotherapy doublet by platinum (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed, which is a folic acid analogue (2). The latter can be used in maintenance in case of good response to treatment after four courses (6).

Immunotherapy is currently mostly used in second line of treatment after progression, like anti Programmed death 1 (anti PD-1) nivolumab and pembrolizumab. Major therapeutic gains have been obtained in a wide variety of solid tumors by blocking immune checkpoints such as Programmed death 1 (PD-1) or Programmed death ligand 1 (PD-L1). Pembrolizumab has just been approved by Food and Drug Administration (FDA) in first line in patients who have PDL-1 expression more than 50% (55)(34). Nevertheless, responses have been observed in only few patients and the effectiveness of immunotherapy according to the efficacy of chemotherapy in real-life settings is still poorly documented.

However, the effectiveness of immunotherapy according to the efficacy of chemotherapy in real-life settings are still poorly documented.

We would like to know by this study how do patients long-term responders to maintenance by Pemetrexed behave when they receive immunotherapy in second line in order to better select the patients who could benefit most from immunotherapy.

The aim of this study was to demonstrate the impact of the response to the maintenance by pemetrexed on the OS and on progression free survival (PFS) of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) of stage IV. Secondary objectives were to evaluate the impact of response time to maintenance chemotherapy by pemetrexed on the response time to immunotherapy, on the percentage of patients accessing a third or more line of treatment, and to describe the side effects of immunotherapy.

## **2. Materials and methods**

### **2.1. Patients**

In this bicentric study, patients treated for stage IV non squamous NSCLC between January 2011 and March 2018 were retrospectively identified from the database of the Gustave Roussy Cancer Center (IGR, Villejuif, France) and of the Lorraine Comprehensive Cancer Center (ICL, Vandoeuvre-les-Nancy, France).

The eligibility criteria for this retrospective study were as follows: patients aged 18 years or older with adenocarcinoma or large cells cancer treated with a first line of treatment by chemotherapy doublet (platinum-pemetrexed) followed by second line immunotherapy (nivolumab or pembrolizumab). Key exclusion criteria were squamous cell carcinoma and more than one prior systemic therapy for metastatic disease.

Therapeutic maintenance in the first line was defined by the continuation of a treatment after obtaining the maximum response to a so-called "induction" chemotherapy until progression of the disease or poor tolerance. It only concerns patients in response or stabilized after induction treatments.

We divided patients into 3 groups of regimen of treatment: no maintenance chemotherapy by pemetrexed, maintenance chemotherapy by pemetrexed less than 3 courses and maintenance chemotherapy by pemetrexed more than 3 courses. This cut-off of 3 courses was chosen because this time corresponds to the first evaluation scanner.

The patients' demographic and clinical data were collected retrospectively from their medical charts. All patients have been managed according to the standards of good clinical practice. The institutional review board approved this retrospective study, which was also approved by the French Data Protection Authority ("Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés")

### **2.2. End points and assessments**

The primary end point was OS. Additional end points included PFS the impact of response time to maintenance chemotherapy by pemetrexed and the percentage of patients who had side effects forcing to change treatment.

Progression is defined by the RECIST 1.1 criteria (56): complete response (CR) when there's a disappearance of all target lesions and if pathological lymph nodes have reduction in short

axis < 10mm ; partial response (PR) if there's at least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions (taking as reference the baseline sum diameters) ; progression disease (PD) if there's at least a 20 % increase in the sum of diameters of target lesions ; stable disease (SD) neither sufficient decrease or increase to qualify PR or PD.

### **2.3. Statistical analysis/ scientific committee**

The results were expressed as mean and standard deviations for quantitative variables or as median and interquartile range (IQR) according to the normality of the distribution, assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages.

The OS was defined by the time interval between the start of immunotherapy and the date of death (all causes). PFS was defined by the time interval between the start of immunotherapy and the first progression or death whichever occurs first. The description of OS and PFS was performed by the Kaplan-Meier method. The association between OS or PFS and each prognostic factor was first investigated using univariate Cox proportional hazards models. The results were expressed as a hazard ratio (HR) [95% confidence interval (CI)]. The validity of the proportional hazard (PH) assumption was checked by determining the scaled Schoenfeld residuals (SSR). The PH assumption was tested for each covariate by correlating the corresponding SSR with the rank of time. All variables with a p-value <0.1 in the bivariate Cox model were introduced in a multivariate Cox model with backward selection at p=0.10. The results of the final multivariate model were presented as the adjusted HR [95% CI].

The cumulative incidence of immunotherapy failure corresponded to the time interval between immunotherapy induction and discontinuation. The cumulative incidence functions were compared using Gray's test (57) in order to take into account death as competing event. The cumulative incidence of accessibility to a third line of treatment was also investigated according to the same method and was defined as the time interval between the discontinuation of immunotherapy to the induction of the third line.

Statistical analysis was performed using SAS software (SAS Institute Inc., Cary, NC). The threshold for statistical significance was set to p<0.05.



### **3. Results**

#### **3.1. Patient characteristics**

A total of ninety patients (N= 90) were analyzed in the two sites, 72 at IGR and 18 at ICL. There were 63 men (70%). At diagnosis, the mean age was 60 years +/-10, 75 patients (83%) had stage IV non-squamous cancer to the diagnosis and only 5 patients were non-smokers. The PDL-1 expression was found in 27 patients (30%). Only one patient (1,2.%) had a translocation of *ALK*, found a posteriori on an other biopsy. At immunotherapy induction, 23 patients (25.6%) had an ECOG performance status score greater than 2 (Table 1).

The response to the first line chemotherapy (platinum – pemetrexed) was 1 complete response (1.1%), 27 partial response (30.3%), 27 stable disease (30.3%) and 34 progression disease (38,2%). Eight responders (9.0%) stopped treatment due to toxicity grade 3 or 4: 2 acute renal failures, 2 neutropenia, 2 fatigue, 1 septic shock and 1 diffuse erythema.

Fifty two patients (57.8%) had maintenance by pemetrexed with a median time of 2.1 months (IQR from 0.7 to 3.7) including 25 patients (27.8%) with more than 3 courses.

#### **3.2. Overall survival and progression free survival**

The median follow-up time was about 9 months (IQR from 6.5 to 16). The overall survival at 6 months was 56.3%, [95%CI: 45.1%-66.0%].

Prognostic factors of overall survival are presented in Table 2. OS was significantly better for patients who had more than 3 courses of maintenance chemotherapy versus no maintenance HR=0.47, [95% CI: 0.24-0.89, p=0.022] (Figure 1a). In multivariate analysis, having more than 3 courses of maintenance chemotherapy remained significantly associated with OS whereas an OMS $\geq$ 2 was associated with a poorer OS.

The progression free survival at 6 months was 30.0%, [95% CI: 20.6%-40.1%]. No significant relationship was found between maintenance and PFS (Table 3, Figure 1b)

### **3.3. Association between the duration of maintenance chemotherapy and the response time under immunotherapy**

The median of response time under immunotherapy was 3.4 months [95% CI 2.3-6.5] in the patients groups who had maintenance chemotherapy more than 3 months versus 1.4 months [0.7-4.0] in the patients group who had maintenance chemotherapy less than 3 courses and 1.6 months [0.6-3.9] in the patients group who had no maintenance chemotherapy (p= 0.386).

At 3 months after immunotherapy induction, 46.0% [21%-58%] of the patients stopped it in the group > 3 courses, 60.0 % [42%-78%] in the group ≤3 courses and 65.0% [49.7%-80.0%] in the no maintenance chemotherapy group (Figure 2a).

### **3.4. Accessibility to a third line of treatment**

Of the 73 patients who stopped the immunotherapy at the time of analysis, 28.6% [18.5%-39.5%] benefited from the implementation of a 3rd line treatment within 30 days of stopping immunotherapy.

The probability of receiving a 3rd treatment line at 30 days, based on previous maintenance chemotherapy, was 24.1% [10.4%-41.0%] in the group without pemetrexed in maintenance, 33.3% [14.4%-53.7%] in the group with ≤ 3 courses and 30.0% [11.8%-50.8%] in the group with > 3 courses (p=0.520, Figure 2b).

The swimmer plot (Figure 3) illustrates the survival of patients with the time under pemetrexed followed or not by maintenance, the time with immunotherapy and the eventual presence of a third treatment line or more.

### **3.5. Safety**

For the 90 patients, discontinuation of treatment because of treatment related adverse events (grade 3 or 4) occurred in 14 patients (15.7%). There were 5 pneumonitis (5.6%), 4 fatigue (4.5%), 3 colitis (3.4%), 1 hypophysitis (1.1%) and 1 peritonitis (1.1%).

For the 52 patients with maintenance chemotherapy by pemetrexed, the most common adverse event was acute renal failure. 7 patients (13%) had to stop treatment because of this side effect.

#### 4. Discussion

The results of this retrospective study showed the benefit and the superiority of maintenance chemotherapy by pemetrexed more than 3 courses over maintenance chemotherapy less than 3 courses or over no maintenance chemotherapy as first line therapy for NSCLC stage IV, non-squamous and without sensitizing mutation.

Under immunotherapy, the overall survival had a significant improvement in the patients group who had maintenance chemotherapy more than 3 courses and it was reported in subgroups such as sex and performance-status score; compared with those who received less than 3 months or never.

The PARAMOUNT trial (6), confirmed the benefit of the maintenance chemotherapy by pemetrexed compared to best supportive care for the patients with advanced non-squamous NSCLC with good PS who have not progressed after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin. The PFS was 4.1 months.

The maintenance therapy offers an effective and well tolerated treatment and the advantage of continuing a beneficial therapy.

The patients who most likely benefit from maintenance therapy could be selected by these criteria: toxicity profile in first-line treatment; PS after first line; patient preference; histology and molecular profile; response to first line treatment (58).

Renal toxicity is more important in our study than in the literature. In Paramount trial, there was only 7.8% acute renal failure at any grade (59)(60)(61).

Having or not having maintenance chemotherapy with Pemetrexed does not affect the duration of immunotherapy treatment. This seems surprising in view of the following different articles since chemotherapy would modify the tumor microenvironment. According to Zitvogel et al(62), conventional anti-cancer agents such as chemotherapy would have the ability to improve the immunogenic properties of malignant cells and stimulate the effector cells of the immune system. The team of Galluzzi et al (63), suggests that chemotherapy can indeed promote the immunogenicity of tumor cells or on the contrary inhibit immunosuppressive circuits. This suggests combining chemotherapy and immunotherapy treatments. In contrast, Zhang et al (64), demonstrated that neo-adjuvant chemotherapy administered in patients with NSCLC would increase the expression of PD-L1, via activation

of protein kinases (PI3K / AKT) and suppression of tumor infiltrating lymphocytes (TILs), which would be a marker of poor prognosis with a risk of resistance to treatment.

Our results demonstrate that the response time on immunotherapy is no significantly longer in patients who received maintenance chemotherapy with pemetrexed compared to the maintenance-free group. PFS is therefore not significant. On the other hand, if we look at patients who have had a third or more treatment line, there are certainly no statistically significant results between the different groups, but we can see that patients who received maintenance chemotherapy benefit more from this access to further treatment (3rd line or more). This results in a significant improvement in OS in these patients who received more than 3 courses of Pemetrexed in maintenance. Several studies showed the benefit on response rates on chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. Schvartsman et al (65) have highlighted that immune checkpoint inhibitors may also enhance chemotherapy efficacy when delivered before the cytotoxic agent. One could postulate that, an increased pool of activated T cells induced by exposure to anti-PD1 may have led to the improved response rates. One of the explanations could be that therapeutic levels of the anti-PD1 were still present at the time of chemotherapy administration, given the long half-life of the antibodies (12 to 27 days) and the short interval between anti-PD1 discontinuation and initiation of chemotherapy (less than one month) (66).

In our study, the percentage of patients who had grade 3 or 4 toxicity on immunotherapy was similar to the original studies (30) (32). Immunotherapy therefore offers the possibility of becoming a chronic treatment, with few side effects, allowing a better quality of life. Access to immunotherapy allows these metastatic patients a quality of life generally better than under chemotherapy. This is an important parameter because the treatment can potentially be used for a long time. NSCLC can be now considered as a chronic disease thanks to therapeutic progress for patients who are long responders on immunotherapy

This study was based on routine clinical practice within two reference centers. Most randomized controlled trials have exclusion criteria, generally prohibiting entrance to the trial of patients with comorbidities or poor general health status. Despite a limited number of patients leading to a lack of power for some secondary objectives, this retrospective study provides the opportunity for assessing the effectiveness of immunotherapy in a real-life setting after a first line of pemetrexed. The downside is that it was uncontrolled and not

randomized. The available options of treatment regimens were chosen by individual criteria on a case-by-case basis. Due to the retrospective nature of the study design, we knew the PD-L1 in very few patients. As a consequence, no relationship with the PFS and OS was found. Detection of PD-L1 status is nowadays a common practice, but in our patients whose treatments were performed in the early 2010s, this research was not done routinely. But it would be important to know how PD-L1 patients behave under maintenance treatment, since patients with strong PD-L1 expression now receive pembrolizumab from the first line of treatment.

We do not currently know what is the optimal duration of immunotherapy. Several studies are under way, including CheckMate 384 (ClinicalTrials.gov number NCT02713867) a randomized phase 3b-4 study to optimize the frequency of administration of nivolumab (240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks) in patients with advanced or metastatic NSCLC who received treatment with nivolumab 240 mg every 2 weeks for up to 1 year. These studies are designed to determine the most appropriate rhythm in long-term responders on immunotherapy.

In conclusion, maintenance chemotherapy by pemetrexed more than 3 courses, after induction chemotherapy, allows patients with metastatic NSCLC an increase in overall survival under immunotherapy. It seems to be a promoting factor of response and accessibility to subsequent treatments.

## 6) Figures et tableaux de l'article

**Table 1: Patient and disease characteristics**

<b>At diagnosis</b>	
<b>Age, mean+/-std</b>	60+/-10
<65 years	68.9% (62)
≥65 years	31.1% (28)
<b>Gender, %(n)</b>	
Male	70.0% (63)
Female	30.0% (27)
<b>Smoking status, %(n)</b>	
Current smokers	34.1% (30)
Former smokers	60.2% (53)
Non smokers	5.7% (5)
Unknown	
<b>Synchronous metastasis, %(n)</b>	
Yes	83.3% (75)
No	16.7% (15)
<b>Mutations, %(n)-missing</b>	
EGFR	0.0% (0) -8 missing
ALK	1.2% (1) -9 missing
ROS-1	0.0% (0) -51missing
<b>PD-L1 status, %(n)</b>	
0%	25.9% (7)
0-10%	18.5 % (5)
10-50%	25.9% (7)
>50%	29.6% (8)
	63 missing
<b>At immunotherapy induction</b>	
<b>Metastatic sites, %(n)</b>	
1	18.0% (16)
2	25.8% (23)
3	25.8% (23)
≥ 4	30.4% (27)
<b>Performance Status, %(n)</b>	
1	74.2%(66)
2	21.3%(19)
3	4.5%(4)
<b>Chemotherapy by Pemetrexed</b>	
<b>Maintenance, %(n)</b>	
No	42.2% (38)
Yes	57.8% (52)
<b>Duration of maintenance, Median (Interquartile range)</b>	2.1 (0.7-3.7)
<b>Maintenance chemotherapy, %(n)</b>	
Never	42.2% (38)
≤3 courses	30.0% (27)
> 3 courses	27.8% (25)

**Table 2: Prognostic factors of Overall Survival (OS)**

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>Gender</b>						
male	1			1		
female	0.46	[0.25-0.87]	0.017	0.48	[0.26 -0.90]	0.023
<b>Age (years)</b>						
<65	1					
≥65	0.82	[0.47-1.42]	0.483			
<b>Smoking status</b>						
current smokers	1					
non smokers	0.25	[0.03-1.84]	0.171			
former smokers	1.26	[0.72-2.18]	0.416			
<b>Synchronous metastasis</b>						
no	1					
yes	1.62	[0.76-3.46]	0.209			
<b>PD-L1 status*</b>						
0%	1					
0-10%	0.34	[0.08-1.47]	0.150			
10-50%	0.60	[0.16-2.15]	0.429			
>50%	1.28	[0.37-4.41]	0.691			
<b>Metastatic sites<sup>Δ</sup></b>						
1	1					
2	0.92	[0.40-2.16]	0.839			
3	1.35	[0.62-2.96]	0.452			
≥4	2.07	[0.98-4.38]	0.058			
<b>Performance status<sup>Δ</sup></b>						
1	1			1		
≥ 2	2.58	[1.49-4.44]	0.001	2.62	[1.49 -4.61]	0.001
<b>Maintenance chemotherapy</b>						
Never	1			1		
≤ 3 courses	0.98	[0.54- 1.77]	0.942	0.76	[0.41 -1.40]	0.371
>3 courses	0.47	[0.24- 0.90]	0.022	0.42	[0.22 -0.81]	0.009

HR : Hazard ratio ; 95% CI : 95% confidence interval

\*computed on 27 patients

<sup>Δ</sup> At immunotherapy induction

**Table 3: Prognostic factors of Progression Free Survival (PFS)**

Variable	Univariate analysis		Variable	Multivariate analysis		
	HR	95% CI		HR	95% CI	Variable
<b>Gender</b>						
male	1			1		
female	0.54	[0.30 -0.96]	0.036	0.55	[0.30 -0.98]	0.042
<b>Age (years)</b>						
<65	1					
≥65	0.80	[0.48 -1.35]	0.401			
<b>Smoking status</b>						
current smokers	1					
non smokers	0.40	[0.09 -1.70]	0.215			
former smokers	1.17	[0.67-1.98]	0.548			
<b>Synchronous metastasis</b>						
no	1					
yes	1.22	[0.62 -2.39]	0.559			
<b>PD-L1 status*</b>						
0%	1					
0-10%	0.68	[0.18 ;2.57]	0.570			
10-50%	0.64	[0.18 ;2.27]	0.493			
>50%	1.25	[0.39 ;3.96]	0.709			
<b>Metastatic sites<sup>Δ</sup></b>						
1	1					
2	1.17	[0.54 ;2.56]	0.690			
3	1.34	[0.63 ;2.84]	0.452			
≥4	1.99	[0.96 ;4.14]	0.058			
<b>Performance status<sup>Δ</sup></b>						
1	1			1		
≥ 2	2.41	[1.42 -4.09]	0.001	2.37	[1.39 -4.04]	0.002
<b>Maintenance chemotherapy</b>						
Never	1					
≤ 3 courses	0.88	[0.50 -1.55]	0.649			
>3 courses	0.61	[0.34 -1.11]	0.108			

HR : Hazard ratio ;95% CI : 95% confidence interval

\*computed on 27 patients

<sup>Δ</sup>At immunotherapy induction



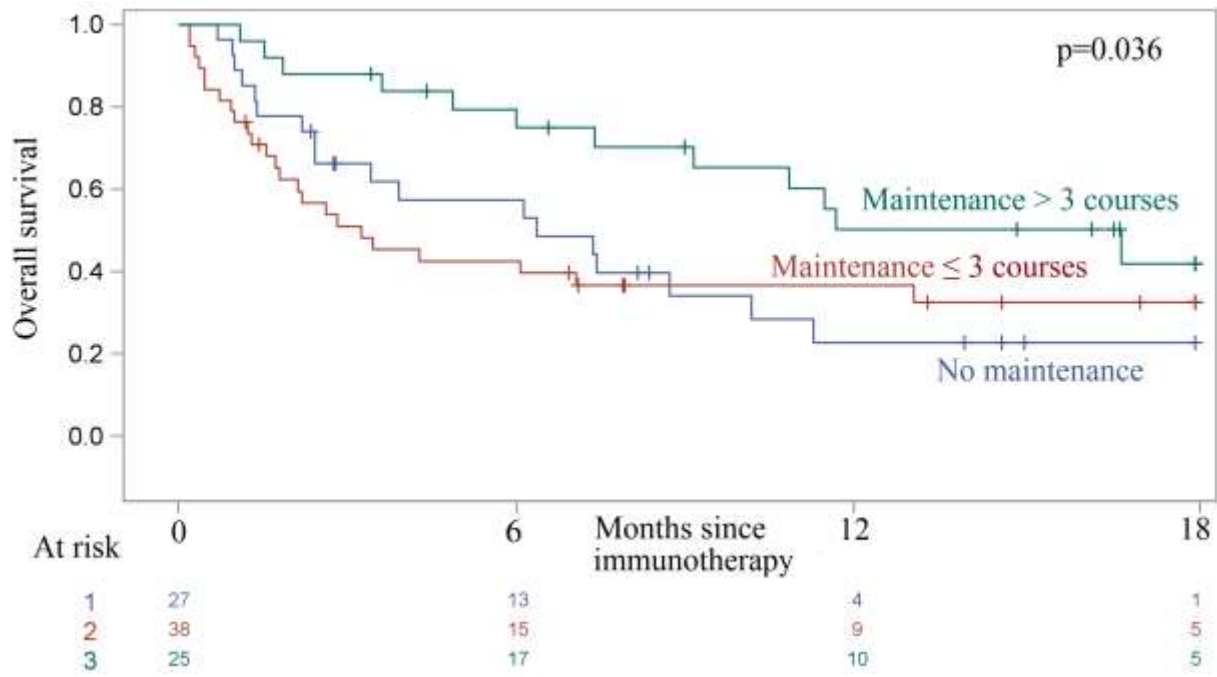


Figure 6a: Overall survival after the start of immunotherapy for the 90 patients according to pemetrexed response

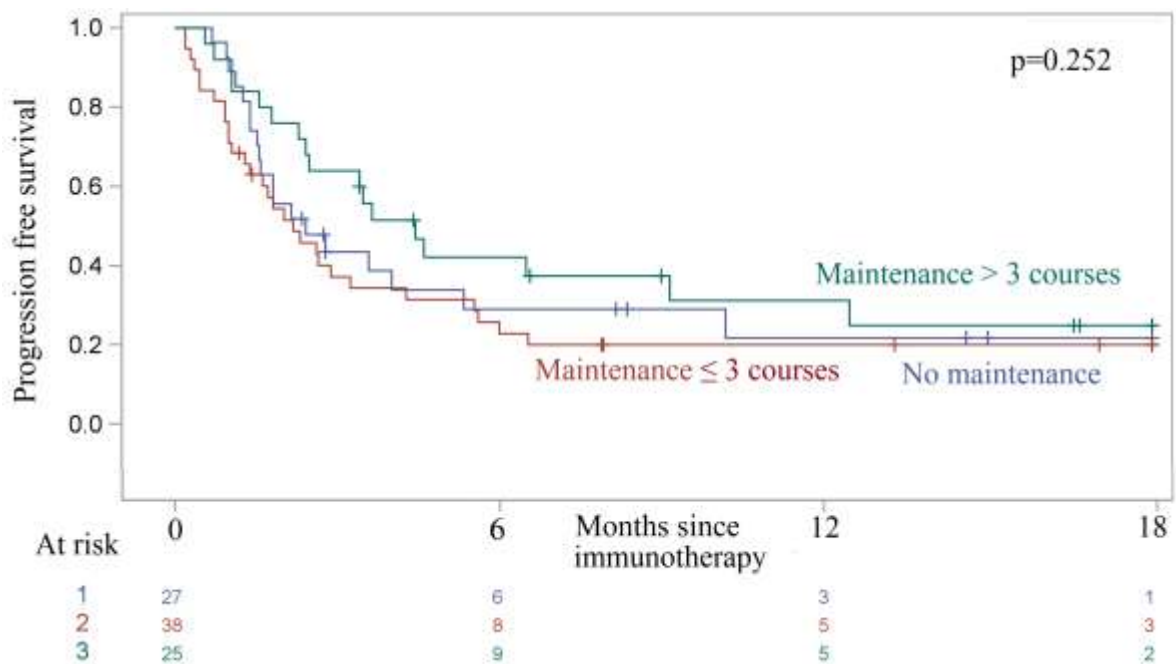


Figure 1b: Progression free survival after the start of immunotherapy for the 90 patients according to pemetrexed response

Figure 1: Overall survival and Progression free survival after the start of immunotherapy for the 90 patients according to pemetrexed response

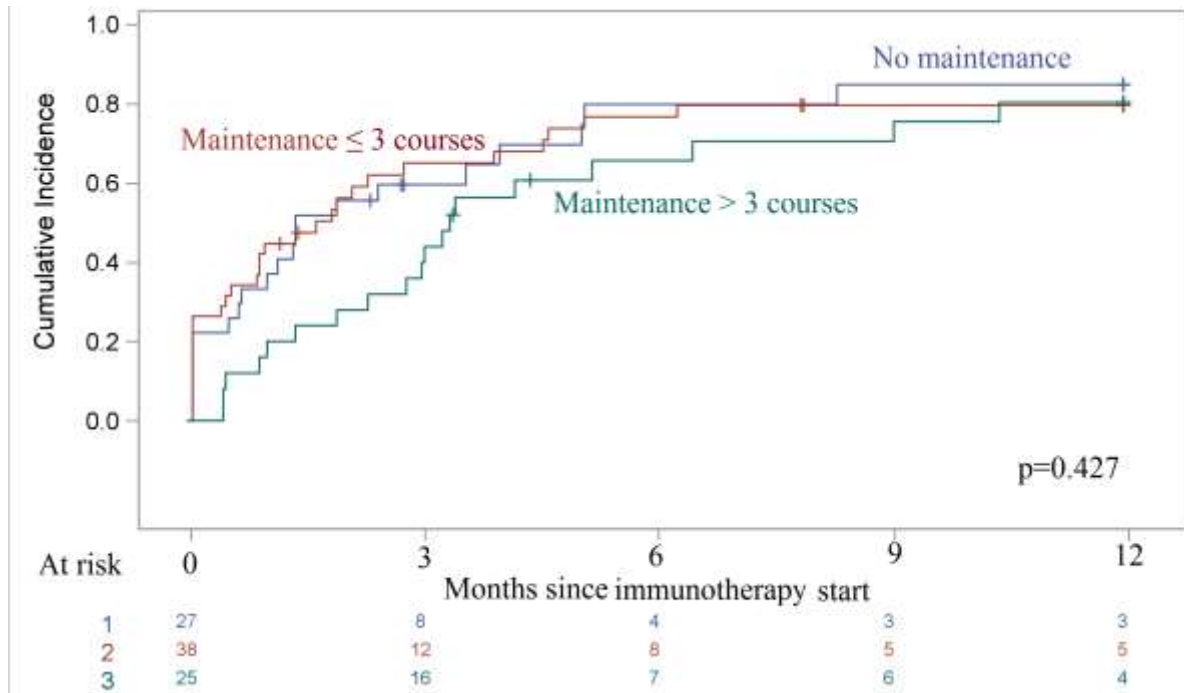


Figure 2a: Cumulative incidence of immunotherapy failure for the 90 patients according to pemetrexed response

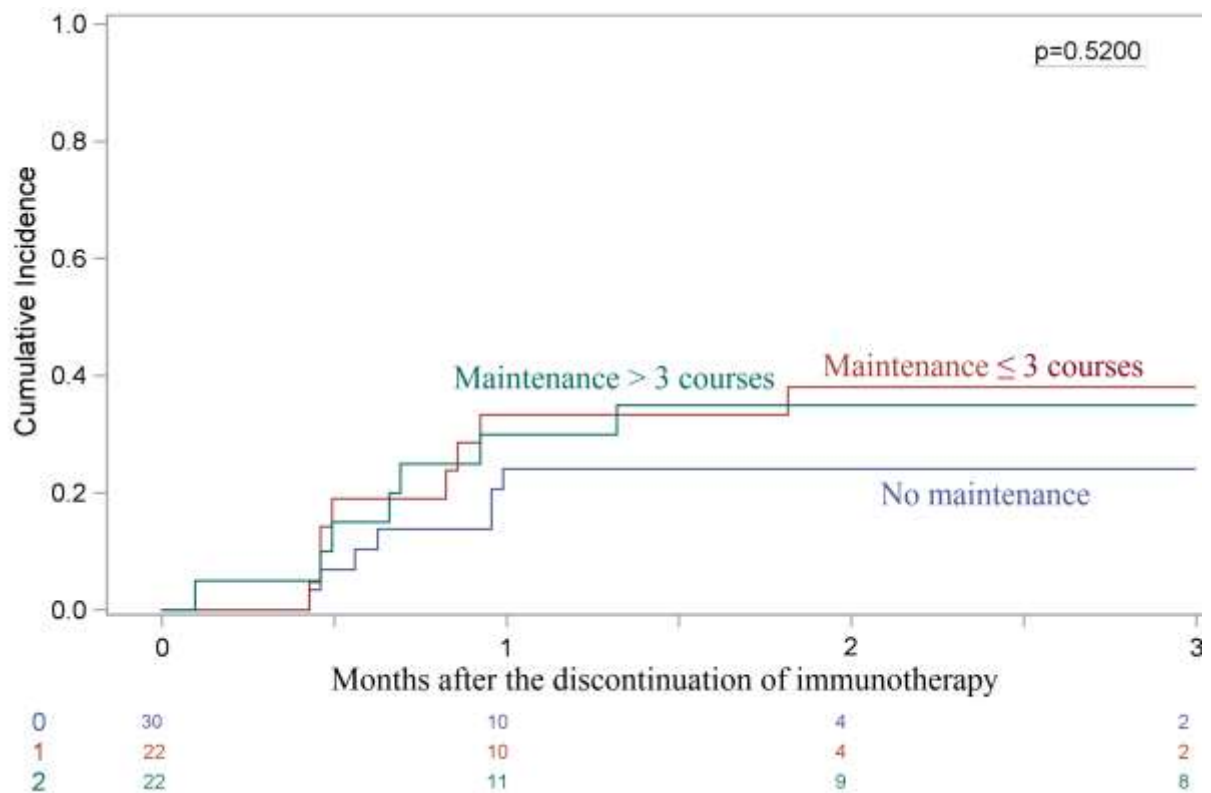


Figure 2b: Cumulative incidence of accessibility to a third line of treatment for the 73 patients who discontinued immunotherapy according to pemetrexed response

Figure 2: Cumulative incidence of immunotherapy failure and of accessibility to a third line of treatment for the 73 patients who discontinued immunotherapy according to pemetrexed response

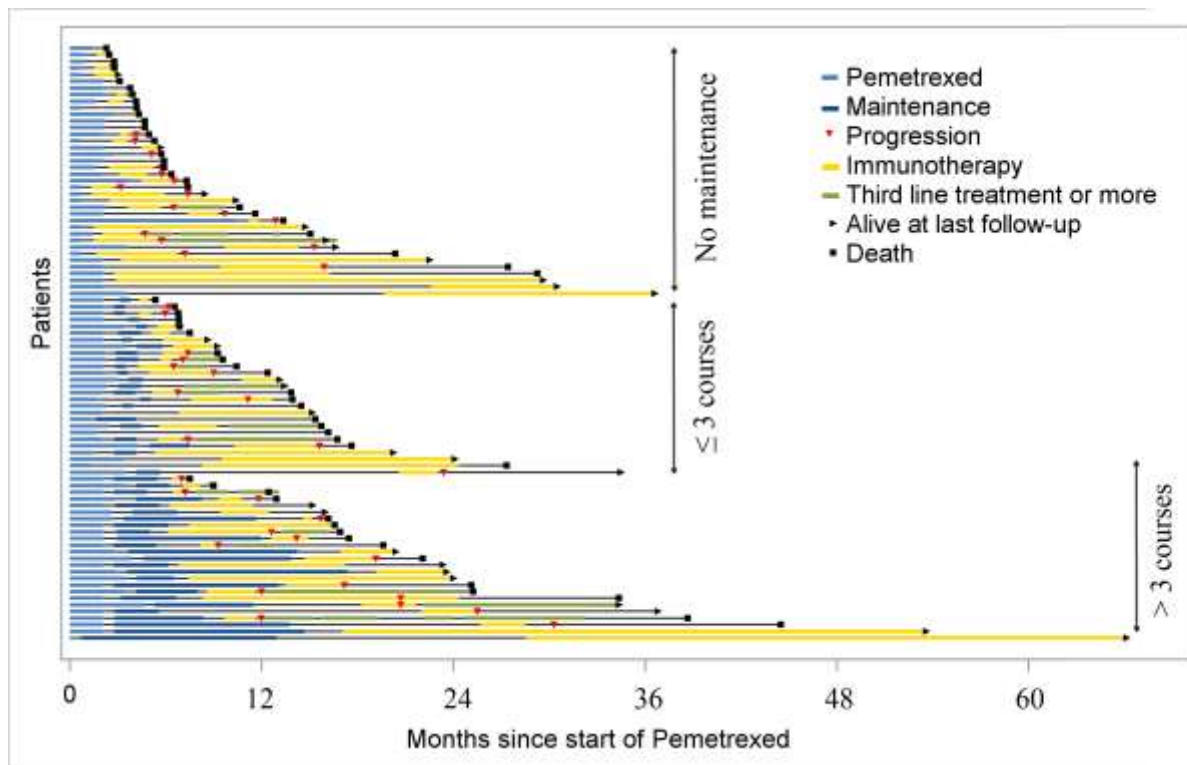


Figure 3: Swimmer plot illustrating the survival of patients with the time under pemetrexed (Blue) followed or not by maintenance, the time with immunotherapy (Yellow) and the eventual presence of a third treatment line or more (Green).

## 7) Conclusion

Notre travail multicentrique, rétrospectif, a inclus l'ensemble des patients traités par immunothérapie en deuxième ligne après avoir reçu une chimiothérapie d'induction en première ligne par doublet sel de platine-pemetrexed +/- maintenance par pemetrexed, à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) et à l'Institut Gustave Roussy (IGR) entre janvier 2011 et mars 2018.

Nous avons recueilli chez ces 90 patients, leurs caractéristiques clinico-histologiques au diagnostic et lors de la mise sous immunothérapie, ainsi que les différentes modalités d'administration de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie reçues (rythme, nombre de cures, effets indésirables). L'évaluation tumorale par imagerie était faite selon les critères RECIST 1.1. Le critère de jugement principal était l'impact de la réponse à une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed sur la SG sous immunothérapie en deuxième ligne.

Parmi les 90 patients inclus, tous avaient reçus un doublet de chimiothérapie par sel de platine-pemetrexed en première ligne de traitement. 58% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed. L'évaluation par imagerie se faisant après 3 cures, nous avons choisi ce « cut-off » pour diviser cette population en deux groupes : 30% ont reçu moins de 3 cures et 28% plus de 3 cures de maintenance.

Nos résultats démontrent que le temps de réponse sous immunothérapie n'est pas plus long chez les patients ayant reçu une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed par rapport au groupe sans maintenance. Les résultats ne sont donc pas significatifs concernant la survie sans progression.

En revanche, si l'on regarde les patients ayant eu une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement ou plus, il n'y a certes pas de résultats statistiquement significatifs entre les différents groupes mais on constate que les patients qui ont reçu une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed > 3 cures bénéficient plus de cet accès à un traitement ultérieur (3<sup>ème</sup> ligne ou plus).

Il en découle en effet une amélioration significative de la survie globale chez ces patients ayant reçu plus de 3 cures de pemetrexed en maintenance.

Parmi les 73 patients qui ont stoppé l'immunothérapie au cours de notre étude (pour cause de progression tumorale, de toxicité de grade 3 ou 4 ou de décès), 28% ont bénéficié de la mise en place d'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'immunothérapie.

La probabilité de recevoir une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement à 40 jours, en fonction de la chimiothérapie de maintenance antérieure, est de 24% dans le groupe sans chimiothérapie de maintenance et est de 35% dans le groupe ayant reçu > 3 cures de pemetrexed en maintenance.

Pour illustrer ce propos, parmi les patients étudiés, il y a par exemple Me S chez qui fut diagnostiqué un adénocarcinome pulmonaire opéré en octobre 2013. En septembre 2014, elle déclare une évolution métastatique pulmonaire qui fut traitée par 4 cures de cisplatine-pemetrexed puis une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed de février à septembre 2015. Une immunothérapie par nivolumab fut instaurée en septembre 2015 devant la progression tumorale. Elle n'a reçu que 4 cures de nivolumab (soit 2 mois) puis a ensuite progressé de nouveau, justifiant la prescription d'une troisième ligne de traitement par erlotinib. Puis une quatrième ligne par docetaxel, une cinquième ligne par gemcitabine et une dernière ligne par carboplatine-paclitaxel. Cette patiente est décédée en février 2018, soit presque 4 ans après le diagnostic de la maladie métastatique.

Le fait d'avoir eu ou non une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed n'influe pas la durée du traitement par immunothérapie. Cela semble surprenant au regard des différents articles suivants puisque la chimiothérapie modifierait le microenvironnement tumoral. Selon Zitvogel et al (62) les agents anti-cancéreux conventionnels tels que la chimiothérapie auraient la capacité d'améliorer les propriétés immunogènes des cellules malignes et de stimuler les cellules effectrices du système immunitaire.

L'équipe de Galluzzi et al (63), suggère que la chimiothérapie peut en effet promouvoir l'immunogénicité des cellules tumorales ou au contraire inhiber les circuits immunosuppresseurs.

Cela suggère de combiner les traitements par chimiothérapie et immunothérapie.

A contrario, Zhang et al (64) démontre que la chimiothérapie néo-adjuvante administrée chez des patients atteints de CBNPC augmenterait l'expression de PD-L1, via l'activation de protéines kinases (PI3K/AKT) et la suppression des lymphocytes infiltrants la tumeurs (TILs), ce qui serait un marqueur de mauvais pronostic avec un risque de résistance au traitement.

A l'inverse, plusieurs études ont montré un bénéfice sur les taux de réponse à la chimiothérapie après l'exposition à un traitement par immunothérapie dans le CBNPC métastatique. Schvartsman et al (60) ont mis en évidence que les inhibiteurs des « checkpoints immunitaires » peuvent améliorer l'efficacité de la chimiothérapie lorsqu'ils sont administrés avant l'agent cytotoxique. Le postulat est qu'un pool accru de cellules T activées induites par l'exposition aux anti-PD1 peut conduire à des taux de réponse améliorés. Une des explications pourrait être que des taux résiduels des anti-PD1 étaient toujours présents au moment de l'administration de la chimiothérapie, compte tenu de la longue demi-vie des anticorps (12 à 27 jours) et du court intervalle entre l'arrêt du traitement anti-PD1 et l'initiation de la chimiothérapie (moins d'un mois) (61).

Notre étude était fondée sur la pratique clinique « en vie réelle » dans deux centres de référence pour la prise en charge des cancers bronchiques. La plupart des essais contrôlés, randomisés, ont des critères d'exclusion interdisant généralement l'accès aux patients ayant des comorbidités ou étant en mauvais état général. Malgré un nombre limité de patients, conduisant à un manque de puissance pour certains objectifs secondaires, cette étude rétrospective permet d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie dans un environnement réel.

L'inconvénient est qu'elle était non contrôlée et non randomisée. Les options de schémas thérapeutiques disponibles ont été choisies au cas par cas en fonction de critères individuels. En raison de la nature rétrospective de la conception de l'étude, nous connaissions le PD-L1 chez très peu de patients (27 patients). En conséquence, aucune relation avec la survie sans progression et la survie globale n'a été trouvée. La détection du statut PD-L1 est recherchée systématiquement de nos jours, en pratique courante, mais chez nos patients dont les traitements ont été effectués au début des années 2010, cette recherche n'était pas faite en routine.

Or il serait important de savoir comment se comportent les patients PD-L1 négatif sous traitement de maintenance, puisque les patients ayant une forte expression de PD-L1 reçoivent désormais du pembrolizumab dès la première ligne de traitement.

Un autre biais de notre étude est qu'elle s'est limitée à l'analyse de la prescription de l'immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne après un traitement de maintenance. Cependant, notre expérience clinique ne s'est pas limitée à cette indication. En effet, nous avons pu avoir recours à ce traitement en 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne, donc bien au-delà d'un traitement de maintenance. Nous avons pu observer des comportements inobservés jusqu'à présents de la tumeur/maladie.

Un autre exemple clinique est le cas de Mr B, atteint d'un adénocarcinome du lobe supérieur droit, d'emblée métastatique au niveau osseux, sans mutation retrouvée, qui a reçu 2 cures de cisplatine-pemetrexed en décembre 2017. Le scanner d'évaluation après 2 cures objectivait une progression de la lésion primitive pulmonaire ainsi que des lésions osseuses connues et l'apparition de métastases pulmonaires controlatérales. Une immunothérapie par nivolumab fut instaurée en janvier 2018 et le patient est à ce jour en réponse partielle et ce traitement est toujours en cours.

L'immunothérapie permet aux patients d'avoir un état général conservé grâce à une bonne tolérance générale. En effet peu d'effets secondaires sont recensés dans notre population : 14 patients (15,73%) ont eu une toxicité de grade 3 ou 4 imposant l'arrêt de l'immunothérapie. 3 patients ont eu une colite auto-immune, 5 patients ont eu une pneumopathie auto-immune, 1 patient a eu une hypophysite auto-immune et 1 patient a eu une péritonite. 4 autres patients ont eu une asthénie de grade III non compatible avec la poursuite du traitement.

Dans l'étude Checkmate 017 (30), 7% des patients ont eu une toxicité de grade 3 ou 4 dans le groupe nivolumab. Dans l'étude Keynote 010 (32), 13% des patients ont eu une toxicité de grade 3 ou 4 dans le groupe pembrolizumab administré à la dose de 2mg/kg et 16% dans le groupe pembrolizumab administré à la dose de 10mg/kg.

Nos résultats sont donc similaires à ces populations.

L'immunothérapie offre donc la possibilité de devenir un traitement chronique, avec peu d'effets secondaires, permettant une meilleure qualité de vie.

L'immunothérapie a permis à certains patients, qui auraient autrefois progressés rapidement, d'obtenir une réponse durable, en allongeant la survie globale.

Des études sont notamment en cours afin de déterminer le rythme le plus adéquat chez les patients longs répondeurs sous immunothérapie. L'Etude CheckMate 384 (ClinicalTrials.gov number NCT02713867) est une étude randomisée de phase 3b-4 visant à optimiser la fréquence de l'administration de Nivolumab (240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines) chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique et ayant reçu un traitement par Nivolumab à 240 mg, toutes les 2 semaines pendant 1 année maximum.

Les combinaisons d'immunothérapies (anti CTLA-4 + anti PD-1) montrent des résultats prometteurs avec une augmentation de la survie sans progression et une augmentation du taux de réponse objective chez les patients ayant une charge mutationnelle élevée, indépendamment de l'expression de PD-L1 (67).

En conclusion, la chimiothérapie de maintenance par pemetrexed, après une chimiothérapie d'induction, permet aux patients atteints d'un CBNPC métastatique, non épidermoïde, un allongement de la survie globale sous immunothérapie en deuxième ligne. Elle serait donc un facteur prédictif de réponse et d'accessibilité aux traitements ultérieurs.



## 8) Bibliographie

1. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 - Tumeurs solides / Estimations de l'incidence, de la mortalité et de la survie / Surveillance épidémiologique des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2018 Feb 7]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017-Tumeurs-solides>
2. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Aug;25(8):1475–84.
3. A.-V. Guizard, B. Trétarre, A.-S. Woronoff. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 / Partie 1 - Tumeurs solides*. Institut National de Veille Sanitaire;
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep 1;10(9):1243–60.
5. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1415–26.
6. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):247–55.
7. M.Pérol. Maintenance strategy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer M. Pérol, L. Odier, D. Arpin. 2010; *La Lettre du Pneumologue* • Vol. XIII-n° 3-mai-juin 2010.

8. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 May;25(5):1044–52.
9. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):521–9.
10. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Jan;24(1):20–30.
11. Quoix E. Therapeutic options in older patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012 Sep;4(5):247–54.
12. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239–46.
13. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947–57.
14. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):528–38.
15. Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, Mach SL, O’Connell A, Messineo MM, et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014 Mar 15;20(6):1698–705.
16. Denis MG, Vallée A, Théoleyre S. EGFR T790M resistance mutation in non small-cell lung carcinoma. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2015 Apr 15;444:81–5.

17. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 16;376(7):629–40.
18. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
19. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2017 01;390(10089):29–39.
20. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 Jun;18(12):2354–62.
21. al SF et. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shepherd+F.A.%2C+Dancey+J.%2C+Ramalau+R.%2C+et+al>.
22. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1589–97.
23. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 14;353(2):123–32.
24. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):124–8.
25. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P, Halpenny D, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018 Mar 1;36(7):633–41.

26. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004 Aug;21(2):137–48.
27. Palucka AK, Coussens LM. The Basis of Oncoimmunology. *Cell*. 2016 Mar 10;164(6):1233–47.
28. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252–64.
29. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018 23;359(6382):1350–5.
30. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
31. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
32. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
33. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 21;389(10066):255–65.
34. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 10;375(19):1823–33.
35. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1497–508.
36. Kanda S, Goto K, Shiraishi H, Kubo E, Tanaka A, Utsumi H, et al. Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a four arms phase Ib study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(12):2242–50.

37. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, Juergens RA, Borghaei H, Gettinger S, et al. Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):2969–79.
38. 144TiPCheckMate 227: A randomized, open-label phase 3 trial of nivolumab, nivolumab plus ipilimumab, or nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) | *Annals of Oncology | Oxford Academic* [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_2/mdx091.064/3799731](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_2/mdx091.064/3799731)
39. Ramalingam S. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568, AACR 2018: abstr. CT078.
40. Goldwasser F. Les cancers en phase chronique. *Laennec*. 2017 Feb 13;Tome 65(1):6–24.
41. Bouleuc C, Chvetzoff G, Favier L, Krakowski I, Poulain P, Tournigand C. La décision d'arrêt de la chimiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique. *Oncologie*. 2011 Dec 1;13(12):864–71.
42. Temel JS, Jackson VA, Billings JA, Dahlin C, Block SD, Buss MK, et al. Phase II study: integrated palliative care in newly diagnosed advanced non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2377–82.
43. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):733–42.
44. GRIMALDI A, CAILLE Y, PIERRU F, TABUTEAU D. Maladies chroniques - Éditions Odile Jacob [Internet]. [www.odilejacob.fr](http://www.odilejacob.fr). [cited 2018 Sep 5]. Available from: [https://www.odilejacob.fr/catalogue/medecine/medecine-generale/maladies-chroniques\\_9782738135261.php](https://www.odilejacob.fr/catalogue/medecine/medecine-generale/maladies-chroniques_9782738135261.php)
45. CDC (2009). Chronic Diseases. The Power to Prevent. The call to control. <http://www.cdc.gov/nccdphp/publications/AAG/chronic.htm> [Internet]. [cited 2018 Sep 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/pdf/2009-Power-of-Prevention.pdf>

46. Fisher Gustave-Nicolas. Psychologie du cancer - Éditions Odile Jacob [Internet]. [www.odilejacob.fr](http://www.odilejacob.fr). [cited 2018 Sep 5]. Available from: [https://www.odilejacob.fr/catalogue/psychologie/psychotherapie/psychologie-du-cancer\\_9782738128898.php](https://www.odilejacob.fr/catalogue/psychologie/psychotherapie/psychologie-du-cancer_9782738128898.php)
47. Vanlerenberghe E, Sedda A-L, Ait-Kaci F. [The impact of gynaecological cancers on woman's sexuality and her couple]. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 May;102(5):454–62.
48. Ruzsniewski M. Face à la maladie grave [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 5]. Available from: <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/face-maladie-grave-patients-familles-soignants>
49. DOLBEAULT Sylvie, DAUCHY Sarah, BREDART Anne, CONSOLI S. La psychoncologie [Internet]. Librairie Lavoisier. 2007 [cited 2018 Sep 5]. Available from: [https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/la-psycho-oncologie/dolbeault/descriptif\\_2126204](https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/la-psycho-oncologie/dolbeault/descriptif_2126204)
50. Guiu S, Debled M. Les grands challenges de la prise en charge en phase métastatique aujourd'hui. *Oncologie* 12(4): 278–84. 2010;
51. LACROIX A, ASSAL JP. L'éducation thérapeutique des patients [Internet]. 2011 [cited 2018 Sep 5]. Available from: [https://www.unitheque.com/Livre/maloine/education\\_du\\_patient/L\\_education\\_therapeutique\\_des\\_patients-38447.html](https://www.unitheque.com/Livre/maloine/education_du_patient/L_education_therapeutique_des_patients-38447.html)
52. Bataille P, Bretonnière S. Vivre et vaincre le cancer. Les malades et les proches témoignent [Internet]. <http://cadis.ehess.fr>. 2016 [cited 2018 Sep 5]. Available from: <http://cadis.ehess.fr/index.php?2707>
53. Colson MH. Sexualité et pathologies du vieillissement chez les hommes et les femmes âgés. 2012.
54. Ambrosio L, Senosiain García JM, Riverol Fernández M, Anaut Bravo S, Díaz De Cerio Ayesa S, Ursúa Sesma ME, et al. Living with chronic illness in adults: a concept analysis. *J Clin Nurs*. 2015 Sep;24(17–18):2357–67.
55. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018–28.
56. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009 Jan;45(2):228–47.

57. Gray JR. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat.* 1988;
58. Polo V, Besse B. Maintenance strategies in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): in which patients, with which drugs? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014 Jul;25(7):1283–93.
59. Gridelli C, de Marinis F, Pujol J-L, Reck M, Ramlau R, Parente B, et al. Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2012 Nov;7(11):1713–21.
60. Final efficacy and safety results of pemetrexed continuation maintenance therapy in the elderly from the PARAMOUNT phase III study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Mar 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/24926544>
61. Néphrotoxicité du pemetrexed. *Bull Cancer (Paris).* 2015 Feb 1;102(2):190–7.
62. Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, Kroemer G. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):74–88.
63. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell.* 2015 Dec 14;28(6):690–714.
64. Zhang P, Ma Y, Lv C, Huang M, Li M, Dong B, et al. Upregulation of programmed cell death ligand 1 promotes resistance response in non-small-cell lung cancer patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. *Cancer Sci.* 2016 Nov;107(11):1563–71.
65. Schvartsman G, Peng SA, Bis G, Lee JJ, Benveniste MFK, Zhang J, et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* 2017 Oct;112:90–5.
66. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3167–75.
67. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell.* 2018 May 14;33(5):843–852.e4.

---

## RÉSUMÉ

**Objectif :** Le doublet de chimiothérapie par platine-pemetrexed est le traitement standard de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, non épidermoïde, sans altération génomique (absence de mutation du gène de l'*EGFR* ou de réarrangement du gène *ALK* ou de *ROS1*) et avec une expression de PD-L1<50%. Le pemetrexed est ensuite poursuivi en monothérapie en traitement de maintenance jusqu'à progression. En cas de progression tumorale, les patients reçoivent alors un traitement par immunothérapie en deuxième ligne. Nous aimerions savoir comment les patients répondeurs à la chimiothérapie de maintenance par pemetrexed, se comportent lorsqu'ils sont sous immunothérapie.

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive, bi-centrique, à l'institut de cancérologie de Lorraine et à l'institut Gustave Roussy, incluant des patients atteints de CBNPC métastatique qui ont reçu un traitement de première ligne par doublet de chimiothérapie (platine-pemetrexed) dit « d'induction » +/- chimiothérapie de maintenance par pemetrexed, suivi d'un traitement par immunothérapie (nivolumab ou pembrolizumab) en deuxième ligne. Nous avons évalué la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la progression a été définie selon les critères RECIST 1.1.

**Résultats :** 90 patients ont été inclus entre janvier 2011 et mars 2018. Tous les patients ont reçu un doublet de chimiothérapie en première ligne et 52 (57,8%) ont reçu une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed. 27 patients (30,0%) ont eu une chimiothérapie de maintenance  $\leq 3$  cures et 25 patients (28,3%)  $> 3$  cures. La SG était significativement meilleure dans le groupe de patients ayant eu plus de 3 cures de chimiothérapie de maintenance par rapport au groupe de patients sans traitement de maintenance, le hazard ratio (HR) était HR = 0,47, [IC 95%: 0,24-0,89, p = 0,022].

Aucune relation significative n'a été trouvée entre la chimiothérapie de maintenance et la survie sans progression.

La probabilité de recevoir une troisième ligne de traitement à 30 jours était de 24,1% [10,4% -41,0%] dans le groupe sans chimiothérapie de maintenance, 33,3% [14,4% -53,7%] dans le groupe ayant reçu  $\leq 3$  cures et 30,0% [11,8 % -50,8%] dans le groupe ayant reçu  $> 3$  cures.

**Conclusion :** La chimiothérapie de maintenance par pemetrexed de plus de 3 cures, après un doublet de chimiothérapie d'induction, permet aux patients atteints de CBNPC métastatique d'augmenter leur SG sous immunothérapie. Cela semble être un facteur favorisant la réponse et l'accessibilité aux traitements ultérieurs de troisième ligne ou plus.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Effectiveness of immunotherapy after pemetrexed in first-line chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE ONCOLOGIE - ANNÉE 2018

---

**MOTS CLÉS :** cancer bronchique non à petites cellules, chimiothérapie, pemetrexed, maintenance, immunothérapie

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---