



Facteurs prédictifs d'efficacité à l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules : étude rétrospective exploratoire

Predictive factors of immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer: a retrospective exploratory study

LOUIS M.¹, BERGHMANS T.¹ et MEERT A.-P.²

¹Service de Médecine oncologique et Clinique d'Oncologie thoracique;

²Service de Médecine interne, Unité de Diagnostic et d'Orientation, Urgences oncologiques; H.U.B - Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : Les inhibiteurs des points de contrôle PD1/PDL1 sont un standard thérapeutique dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) à un stade avancé. Malgré leur efficacité démontrée, nombre de patients n'obtiennent qu'un bénéfice limité de ces traitements coûteux. Actuellement, on manque de marqueurs prédictifs pour sélectionner au mieux les patients bénéficiaires. Le but de ce travail est d'identifier des facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie utilisables en routine.

Matériel et méthode : Etude rétrospective incluant des patients avec un diagnostic de CBNPC de stade III et IV, traités par immunothérapie anti PD1 ou anti PDL1 seule, entre 01/06/2015 et le 30/09/2019. Le critère de jugement primaire est la survie sans progression à 6 mois (SSP6).

Résultats : 129 patients ont reçu du pembrolizumab (42,6%), de l'atezolizumab (18,6%) ou du nivolumab (38,8%). L'analyse multivariable a révélé 4 variables prédictives d'une meilleure SSP6 : un taux de PDL1 > 50% (Odds ratio [OR] = 7,38), l'absence de métastases (OR = 0,2), un taux élevé de LDH (OR = 4,78) et l'administration en 1^{re} ligne de l'immunothérapie (OR = 0,27 et 0,49). L'analyse multivariable a montré comme facteurs prédictifs de réponse, l'absence de métastases, un taux de LDH > Normale et une administration en 1^{re} ligne. Les facteurs pronostiques indépendants en analyse multivariable pour la survie étaient le sexe féminin, un indice de performance ECOG 0, un taux de phosphatases alcalines bas, un taux de PMN < Normale.

Conclusion : Cette étude confirme l'intérêt du taux d'expression de PDL1 comme facteur prédictif d'efficacité des immunothérapies anti PD1/PDL1 dont l'activité est supérieure en 1^{re} ligne dans les CBNPC de stade avancé. D'autres facteurs potentiellement intéressants comme l'absence de métastases ou le taux de LDH méritent confirmation dans des études prospectives.

Rev Med Brux 2024; 45 : 506-517

Doi : 10.30637/2024.21-055

Mots-clés : cancer du poumon non à petites cellules, immunothérapie, PDL1, facteurs prédictifs

ABSTRACT

Introduction: PD1 / PDL1 checkpoint inhibitors are standard of care in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Despite their proven effectiveness, many patients get limited benefit from these expensive treatments. Currently, there is a lack of predictive markers to best select beneficiary patients. The aim of this work is to identify predictive factors for the efficacy of immunotherapy that can be used routinely.

Material and method: Retrospective study including patients with a diagnosis of stage III and IV NSCLC, treated with anti PD1 or anti PDL1 immunotherapy alone, between 06/01/2015 and 09/30/2019. The primary endpoint is progression-free survival at 6 months (PFS6).

Results: 129 patients received pembrolizumab (42.6%), atezolizumab (18.6%) or nivolumab (38.8%). The multivariate analysis revealed 4 predictive variables of a better PFS6: a level of PDL1 > 50% (Odds ratio [OR] = 7.38), the absence of metastases (OR = 0.2), a high rate of LDH (OR = 4.78) and administration in 1st line (OR = 0.27 and 0.49). The multivariate analysis showed as predictive factors of response, the absence of metastases, an LDH level > Normal and a first-line administration. The independent prognostic factors in multivariate analysis for survival were female sex, ECOG performance index 0, low alkaline phosphatase level, PMN level < Normal.

Conclusion: This study confirms the interest of the level of PDL1 expression as a predictor of antiPD1 / PDL1 immunotherapies efficacy whose activity is superior in 1st line in advanced stage NSCLC. Other potentially interesting factors such as the absence of metastases or the level of LDH deserve confirmation in prospective studies.

Rev Med Brux 2024; 45: 506-517

Doi: 10.30637/2024.21-055

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, PDL1, predictive factors

INTRODUCTION

Après de nombreux échecs (vaccination, ...), l'immunothérapie s'est imposée dans la prise en charge de nombreux cancers (mélanome, ...) ¹ dont les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) ². L'administration d'anticorps dirigés contre PD1 (*Programmed cell Death 1*) ou PDL1 (*Programmed death-ligand 1*) est devenue aujourd'hui un standard thérapeutique pour les CBNPC localement avancés, contrôlés après radio-chimiothérapie concomitante et pour les stades métastatiques en 1^{re} ligne ³ ou en traitement de rattrapage ⁴. Ces nouveaux traitements ont montré une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la survie globale ⁵.

Compte tenu du coût de ces molécules et de leur toxicité potentielle, il est important de pouvoir sélectionner au mieux les patients les plus à même de bénéficier de cette avancée thérapeutique. Même si on observe des réponses durables avec des survies prolongées ⁶, un nombre important de patients n'en obtiennent qu'un bénéfice limité voire nul, progressant dès leur première évaluation ou dans les 6 mois qui suivent le début du traitement. Actuellement, le seul facteur prédictif d'efficacité des anticorps anti PD1/PDL1 est le taux de PDL1 au niveau des cellules tumorales, analysé par test immunohistochimique ⁷. Néanmoins, ce biomarqueur a une faible valeur prédictive et n'est pas suffisant pour une prédiction du bénéfice du traitement à titre individuel ⁸. En effet, il existe des patients avec une forte expression de PDL1 qui progressent rapidement et des patients bons répondeurs avec une faible expression de PDL1 ⁹. D'autres potentiels facteurs prédictifs d'efficacité des anti PD1 et anti PDL1 ont été suggérés sur base d'analyses de laboratoire ou d'évaluations rétrospectives d'études randomisées : charge mutationnelle tumorale ou sanguine (TMB - *tumor mutational burden*), profil moléculaire de la tumeur et son statut immunitaire ^{10,11}. Dans ce contexte, le rôle des cellules inflammatoires et de l'inflammation pourrait également avoir une influence majeure ⁷.

Le statut PDL1 de la tumeur est actuellement évalué de manière standardisée et est disponible en routine. La charge mutationnelle, dont le rôle prédictif est toujours très discuté ¹², n'est pas accessible en pratique clinique du fait du coût élevé et du délai technique, et son rôle pronostique/prédictif a récemment été remis en cause ¹³. Au contraire, le profil moléculaire est indispensable pour la prise de décision thérapeutique en routine : le statut de mutation d'EGFR (*Epithelioma Growth Factor Receptor*), de translocation de ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) et de réarrangement de ROS 1 est requis dans les conditions de remboursement des immunothérapies ¹⁴. Les analyses immunitaires poussées de la tumeur (avec par exemple l'estimation du taux de lymphocyte T CD8+ dans les tissus séparant les tumeurs « chaudes » fortement immunogènes des tumeurs « froides » non immunogènes) ¹⁵ sont de plus en plus étudiées même si elles ne peuvent pour l'instant pas être utilisées en pratique. La mesure du climat inflam-

matoire général qui peut être appréciée aisément par des tests conventionnels (CRP (*C- Reactive Proteine*), albumine, ferritine, test de Glasgow... au moment de l'analyse), fait aujourd'hui particulièrement l'objet d'étude avec la création de scores (RMH, GRIm-Score, LIPI, mGPSest).

Le but de ce travail rétrospectif exploratoire est d'identifier, au moyen de tests biologiques disponibles en routine, des facteurs prédictifs d'un bénéfice de l'immunothérapie chez des patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules, traités par des anticorps anti PD1/anti PDL1 en monothérapie.

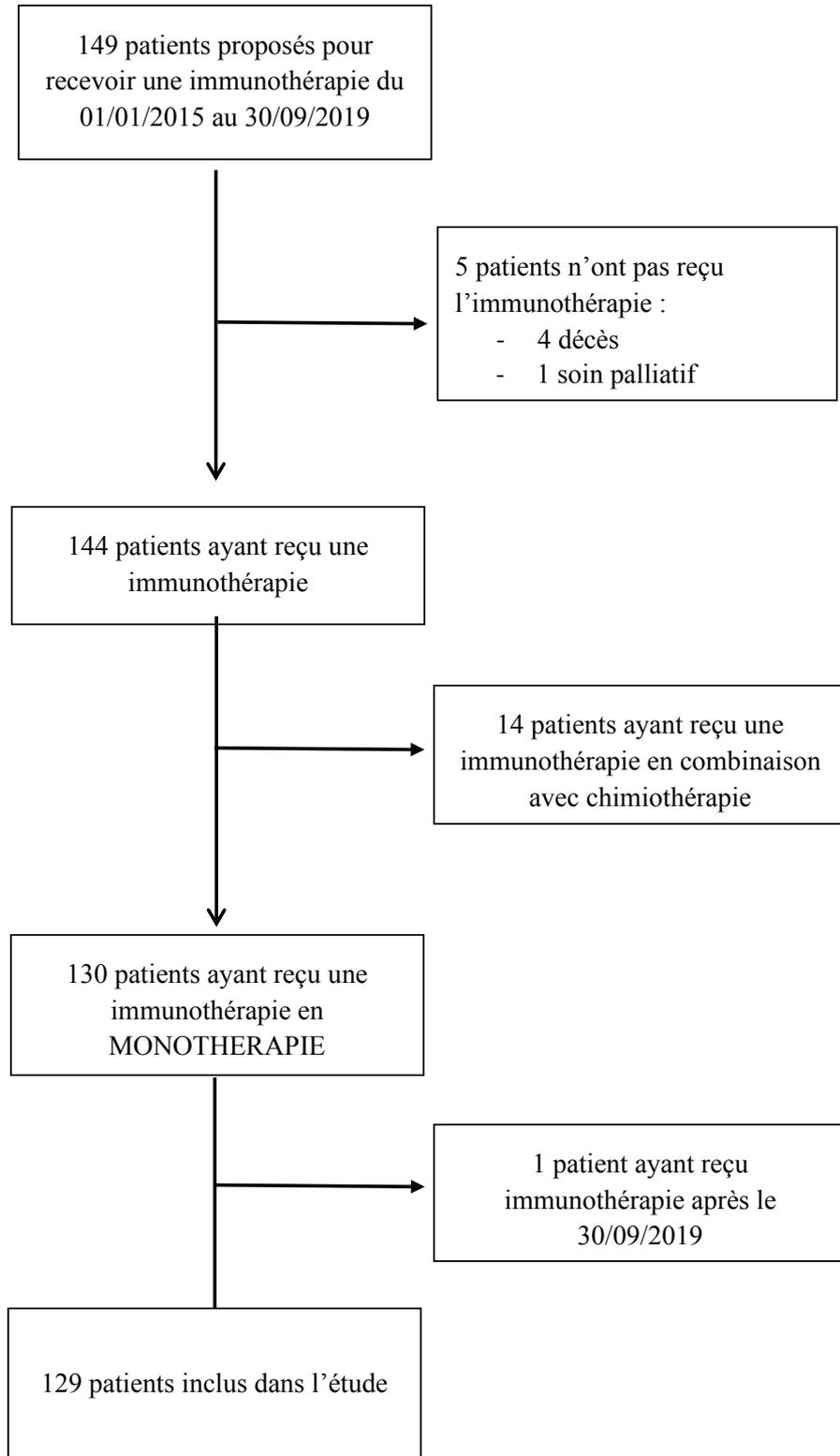
MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers médicaux des patients de l'Institut Jules Bordet avec un diagnostic de CBNPC, traités par immunothérapie entre le 01/06/2015 et le 30/09/2019. Ont été inclus uniquement les patients ayant reçu un anticorps anti PD1 ou anti PDL1 en monothérapie hors étude clinique. Les patients atteints de cancers bronchiques à petites cellules ou de tumeurs carcinoïdes, de CBNPC de stade III traités par durvalumab adjuvant après radio-chimiothérapie et ceux atteints de CBNPC de stade I et II traités par immunothérapie adjuvante dans le cadre d'un protocole thérapeutique ont été exclus. De même, les patients ayant reçu une chimio-immunothérapie combinée n'ont pas été considérés (diagramme de flux). La récolte des données a été faite en respectant les prescrits légaux dont le RGPD (règlement général de la protection des données). L'étude a reçu l'aval du Comité d'Ethique de Bordet numéro 3088 le 17/12/2019.

Les éléments suivants ont été récoltés : caractéristiques du patient (âge au début de l'immunothérapie, sexe, statut tabagique au diagnostic, indice de performance, ...), biologie sanguine au temps 0 de l'immunothérapie, score de Glasgow modifié (0 : CRP ≤ 10 mg/L ; 1 : CRP > 10 mg/L et albuminémie ≥ 35 g/L ; 2 : CRP > 10 mg/L et albuminémie < 35 g/L), caractéristiques de la tumeur (histologie, stade, présence de métastases cérébrales et/ou hépatiques, anomalies moléculaires, statut PDL1), caractéristiques de l'immunothérapie (type d'anticorps administré, ligne thérapeutique, meilleure réponse, traitement(s) précédant l'immunothérapie et la meilleure réponse, traitement(s) après l'immunothérapie, toxicité, date de progression, statut tumoral à 6 mois de traitement) et date de décès ou dernière date connue en vie.

Le critère de jugement primaire est le pourcentage de patients en vie sans progression à 6 mois (SSP6). Il est mesuré à dater de la date d'administration de la 1^{re} dose d'immunothérapie et défini en l'absence de progression à 6 mois (sur base de la dernière évaluation disponible). Les critères de jugement secondaires sont la réponse (selon les critères iRECIST) et la survie globale (SG) mesurée à dater de la date d'administration de la 1^{re} dose d'immunothérapie jusqu'au décès ou la dernière date connue en vie.

Diagramme de flux



Les méthodes statistiques utilisées sont des statistiques descriptives pour décrire les caractéristiques des patients. Pour la survie sans progression à 6 mois et la réponse, nous avons utilisé un test de régression logistique, d'abord en analyse univariée pour sélectionner les covariables potentiellement incluables dans le modèle ($p < 0,2$), puis un modèle de sélection ascendante pour l'analyse multivariable. Pour la survie, nous avons fait un modèle des risques proportionnels de Cox en analyse univariée puis

multivariable (même méthode que pour la régression logistique). Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SAS V9.4.

RÉSULTATS

Notre base de données est composée de 129 patients, d'âge moyen de 63 ans, comprenant une majorité de femmes. Leurs principales caractéristiques sont rapportées dans le tableau 1.

Principales caractéristiques des patients.

Caractéristiques		N (%)			
Âge (moyenne/médiane [min-max])		63,4/64,9 (38-83 ans)			
Sexe (femmes/hommes)		74/55 (57,4%/42,6%)			
Tabagisme					
Non-fumeur		11 (8,5%)			
Fumeur actif		53 (41,1%)			
Ancien fumeur		65 (50,4%)			
ECOG (0/1/2)		26 (20,1%) / 90 (69,8%) / 13 (10,1%)			
Indice de Glasgow (0/1/2/donnée manquante)		48 (37,2%) / 29 (45%) / 15 (11,6%) / 8 (6,2%)			
Histologie					
Epithélioma épidermoïde		23 (17,8%)			
Adénocarcinome		86 (66,7%)			
Grandes cellules		1 (0,7%)			
Autres		19 (14,7%)			
Stade tumoral à l'initiation de l'immunothérapie (8 ^e classification TNM)					
IIIA		6 (4,6%)			
IIIB		12 (9,3%)			
IIIC		2 (1,5%)			
IVA		47 (36,4%)			
IVB		62 (48,1%)			
Métastases					
Hépatique (oui/non)		14/115 (10,8%/89,1%)			
Cérébrales (oui/non)		45/84 (34,9%/65,1%)			
Mesure du PDL1					
Non fait		44 (34,1%)			
<1%		27 (20,9%)			
1-49%		18 (13,9%)			
>50%		40 (31,1%)			
Traitement de 1 ^{re} ligne (avant immunothérapie)					
→ Global		N = 112			
Chirurgie		3 (2,9%)			
Chimiothérapie		66 (58,9%)			
Radiothérapie		2 (1,8%)			
Combinaison (RT+Chimio)		41 (36,6%)			
Caractéristiques moléculaires (tous types histologiques confondus)					
→ Mutations		Muté	Non muté	Non fait	
EGFR		5	97	27	
KRAS		36	45	48	
P53		25	47	57	
BRAF V600		1	73	56	
RET		1	44	85	
ALK		1	72	57	
BRAF non V600		4	69	56	
STK11		3	68	58	
HER2		2	68	59	
→ Translocations		Négatif	IHC+ FISH -	FISH +	Non fait
• ALK		88 (67,7%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)	39 (30%)
• ROS		63 (48,8%)	9 (7%)	0	34 (26,4%)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; TNM : Tumor Node Metastases ; RT : Radiothérapie ; EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor ; KRAS : Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue ; p53 = Tp53 : tumor protein 53 ; BRAF : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 ; RET : Rearranged During Transformation ; STK11 : serine/threonine kinase 11 ; HER2 : Human epidermal receptor 2 ; ALK : Anaplastic lymphoma kinase

Les traitements précédant l'immunothérapie administrés en 1^{re} ligne (107 patients soit 82,9%) consistaient majoritairement en une chimiothérapie (57,5%) ou une combinaison de radio-chimiothérapie (38,1%) et, dans une moindre mesure, de la chirurgie (2,9%) ou de la radiothérapie seule (1,8%). Parmi les patients prétraités par chimiothérapie, 99,1% ont reçu un dérivé du platine principalement du cisplatine (79,2%). Vingt-huit patients ont reçu une seconde ligne avant l'immunothérapie dont une radiothérapie seule (28,6%) ou une chimiothérapie (71,4%), majoritairement du pémétréxed (45%) ou du docétaxel (25%).

Le PDL1 était < 1% chez 20,9%, compris entre 1 et 49% chez 13,9% et > 50% chez 31,1% des patients. Chez 34,1% des patients, le PDL1 n'avait pas été évalué, du fait de l'absence de dosage en routine de ce paramètre lors de l'accès initial à l'immunothérapie.

Cinquante-cinq patients (42,6%) ont reçu du pembrolizumab (dose 200 mg/3 sem), 24 (18,6%) de l'atezolizumab (dose 1200 mg/3 sem) et 50 (38,8%) du nivolumab (initialement 3 mg/kg/2 sem puis dose fixe de 240 mg/2 sem). La majorité des patients ont reçu l'immunothérapie en 2^e ligne (65,1%), contre 13,2% en 1^{re} ligne et 21,7% en 3^e ligne ou au-delà. Les caractéristiques des traitements d'immunothérapie sont reprises dans le tableau 2. Parmi tous les patients, 25,6% ont développé une toxicité immunitaire (tous grades confondus) ou une aggravation d'un problème auto-immun déjà existant.

Un traitement après arrêt de l'immunothérapie a été administré chez 46,5% des patients dont 84,7% ont reçu de la chimiothérapie (combinée ou non avec de la radiothérapie). Il s'agissait principalement du docétaxel (44%).

Tableau 2

Caractéristiques des traitements d'immunothérapie.

NIVOLUMAB (N=50 (38,6%))					
Type de réponse	Evaluation globale	Toxicité immunitaire	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	>2 ^e ligne
RC	N= 2(4%)	Oui N=17(34%)	N= 0	N=40 (80%)	N=10 (20%)
RP	N=10(20%)	Non N=33(66%)			
NC	N=12(24%)				
PD	N=15(30%)				
Arrêt pour toxicité	N=5(10%)* *1 mort tox				
Inévaluables	N= 1(2%)				
Autre	N= 5(10%)				
PEMBROLIZUMAB (N=55 (42,6%))					
Type de réponse	Evaluation globale	Toxicité immunitaire	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	>2 ^e ligne
RC	N= 0 (%)	Oui N=13 (23,6%)	N=17 (31%)	N=27 (49,1%)	N= 11 (20%)
RP	N=18 (32,7%)	Non N=42 (76,4%)			
NC	N= 7 (12,7%)				
PD	N=24 (43,6%)				
Arrêt pour toxicité	N= 0				
Inévaluables	N= 2 (3,6%)				
Autre	N= 4 (7,3%)				
ATEZOLIZUMAB (N=24 (18,6%))					
Type de réponse	Evaluation globale	Toxicité immunitaire	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	>2 ^e ligne
RC	N= 0 (%)	Oui N=3 (12,5%)	N=0	N=17 (70,8%)	N=7 (29,2%)
RP	N= 0 (%)	Non N=21 (87,5%)			
NC	N= 5 (20,8%)				
PD	N=13 (54,2%)				
Arrêt pour toxicité	N= 0 (%)				
Autre	N= 6 (25%)				

RC : Réponse Complète; RP : Réponse Partielle; NC : No change; PD : Progression

Survie sans progression à 6 mois

Le statut de survie sans progression à 6 mois est évaluable pour 126 patients dont 38 sont en vie sans progression à 6 mois. Les résultats de l'analyse univariée sont détaillés en annexe. Un premier modèle multivariable a considéré les patients avec des données disponibles pour toutes les covariables (en incluant les variables avec un $p < 0,2$ en analyse univariée) et dont l'expression du PDL1 était connue (N=84) : les patients avec une expression de PDL1 $> 50\%$ ont près de sept fois plus de chance d'être en vie sans progression à 6 mois (Odds ratio [OR]=7,38).

Dans ce modèle, l'analyse révèle que la présence de métastases cérébrales divise par 5 les chances d'être en vie sans progression à 6 mois (OR=0,2).

En incluant les patients chez qui il y avait moins de 5% de données manquantes (N=110), un second modèle indique que des patients avec un taux de LDH (*Lactate DesHydrogenase*) $>$ normale ont 5 fois plus de chance d'être en vie sans progression à 6 mois (OR =4,78). Dans ce modèle, les chances de succès sont plus faibles si l'immunothérapie est administrée au-delà de la 1^{re} ligne (OR = 0,27 et 0,49). Les résultats sont repris dans le tableau 3.

Tableau 3

Variables explicatives associées à la survie sans progression à 6 mois : résultats de l'analyse multivariable par régression logistique.

N=84 (patients avec PDL1 connu)						
Variables explicatives	Analyse univariée			Analyse multivariable		
	OR brut	IC 95%	p-value	OR ajusté	IC 95%	p-value
PDL1 (ref $> 50\%$)	7,39	2,22-24,64	$< 0,01$	7,38	2,13-25,59	$< 0,01$
Métastases cérébrales (ref= non)	0,33	0,13-0,82	0,02	0,2	0,05-0,79	0,02
N=110 (patients avec moins de 5% de données manquantes)						
Variables explicatives	Analyse univariée			Analyse multivariable		
	OR brut	IC 95%	p-value	OR ajusté	IC 95%	p-value
LDH (ref \leq Normale)	5,22	1,15-24,64	0,03	4,78	1,01-22,5	0,05
N lignes (ref=1 ^{re})	-	-	0,05	-	-	0,01
2	0,27	0,09-0,80	0,02	0,22	0,07-0,70	0,7
3 et plus	0,49	0,15-1,68	0,26	0,30	0,08-1,18	0,09

PDL1 : Programmed death-ligand 1 ; LDH : Lactate Deshydrogénase ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de Confiance

Réponse

123 patients sont évaluables. Vu le nombre limité de patients, réponse complète, réponse partielle et stabilisation (« *No change* ») ont été regroupés (« Patients répondeurs ») et comparé aux autres situations considérées comme un échec thérapeutique (« Patients non répondeurs ») : 40 patients sont répondeurs et 83 non répondeurs. Si on ne consi-

dère que les patients pour lesquels l'ensemble des variables est connu (N=72), une première analyse multivariable a objectivé 3 variables prédictives de réponse (LDH élevé, absence de métastases cérébrales et traitement en 1^{re} ligne). Si on prend en compte les patients avec moins de 5% de variables non connues (N=109), l'analyse multivariable donne les mêmes résultats repris dans le tableau 4.

Tableau 4

Variables explicatives associées à la réponse : résultats de l'analyse multivariable par régression logistique.

N=109 (patients avec valeurs de LDH, n° de ligne et présence de métastases cérébrales connues)						
Variables explicatives	Analyse univariée			Analyse multivariable		
	OR brut	IC 95%	p-value	OR ajusté	IC 95%	p-value
LDH (ref \leq Normale)	14,39	1,86-111,75	0,01	15,76	1,86-133,47	0,01
Métastases cérébrales (ref=non)	0,29	0,12-0,73	0,01	0,33	0,11-0,95	0,04
N lignes (ref=1 ^{re})	-	-	0,01	-	-	0,03
2	0,16	0,05-0,52	0,01	0,19	0,05-0,71	0,01
3 et plus	0,19	0,05-0,73	0,02	0,15	0,03-0,72	0,02

LDH : Lactate Déshydrogénase ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance

Survie globale

Les 129 patients sont évaluables pour la survie. Un patient est perdu de vue et 81 sont décédés au moment de l'analyse. La médiane de survie est de 10,1 mois (Intervalle de confiance [IC] 95 % : 7,8-13,4). L'analyse multivariable a été réalisée sur un modèle où ont été inclus les patients chez qui il y avait moins

de 5 % de données manquantes (N=122). Les facteurs associés à une meilleure survie sont le sexe féminin, un indice de performance ECOG 0, des phosphatases alcalines \leq normale, des polynucléaires \leq normale. Un type histologique différent de l'épithélioma épidermoïde est à la limite de la signification statistique ($p=0,055$). Les résultats sont repris dans le tableau 5.

Tableau 5

Variables explicatives associées à la survie : résultats de l'analyse multivariable par un modèle de Cox.

N=122 (patients avec moins de 5 % de données manquantes)			
Variables explicatives	HR	IC 95 %	p-value
Sexe (ref=homme)	0,37	0,21-0,66	<0,01
ECOG (ref=0)	2,12	1,04-4,31	0,04
Phosphatases alcalines (ref \leq normale)	4,36	2,36-8,06	<0,01
Polynucléaire en valeur absolue (ref \leq normale)	1,97	1,23-3,15	<0,01
Histologie (ref =epi-epi) Autre histologie	- 0,58	- 0,33-1,02	- 0,05

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance

DISCUSSION

Cette étude rétrospective montre que l'expression de PDL1, l'absence de métastases cérébrales, des LDH élevées et le moment d'administration de l'immunothérapie sont significativement associés à une meilleure SSP6 chez des patients porteurs d'un CBNPC de stade avancé traités par anticorps anti PD1 et anti PDL1 en monothérapie.

Cette étude a été menée dans le but de trouver des facteurs utilisables en routine, potentiellement prédictifs d'une meilleure efficacité de l'immunothérapie, pour pouvoir sélectionner au mieux, les patients aptes à en bénéficier. Pour déterminer l'efficacité de l'immunothérapie, la SSP6 a été choisie comme objectif primaire et la réponse et la survie globale comme objectifs secondaires. À la vue de l'étude réalisée, la survie sans progression à 6 mois semblait être l'objectif le plus pragmatique et le reflet d'un bénéfice thérapeutique cliniquement relevant. En effet, la réponse est difficile à évaluer rétrospectivement et la survie globale, actuellement encore souvent le critère de jugement principal dans les études, nécessite un nombre important de patients et de temps pour avoir un réel sens clinique. D'autres paramètres intéressants comme la mesure de la qualité de vie ou le contrôle des symptômes sont difficilement évaluables dans une étude rétrospective.

Deux modèles ont été retenus en analyse multivariable pour la SSP6. Le premier modèle est, du fait de la présence de l'expression de PDL1, applicable à l'heure actuelle où la détermination de PDL1 en pathologie a été standardisée et est devenue routinière, ce qui n'était pas le cas lors des premières administra-

tions d'immunothérapies. L'expression de PDL1 $>$ 50 % est prédictive d'une meilleure SSP6. Ces résultats sont confirmés dans la littérature même si la valeur prédictive de PDL1 reste insuffisante à titre individuel. Aujourd'hui encore, aucune étude prospective de validation des seuils de PDL1, n'a été réalisée et il persiste un manque de normalisation des méthodes d'analyse. Des études rétrospectives ou rétroactives (analyse rétrospective d'une étude prospective), utilisant des seuils de PDL1 comme critère de sélection, ont fait l'objet de méta-analyses. Il apparaît une corrélation positive entre un niveau d'expression plus élevé de PDL1 et la survie sans progression^{8,9}. Cependant, il n'est aujourd'hui pas possible d'en faire une évaluation standardisée avec des valeurs seuils, puisqu'il persiste toujours des patients avec une valeur très faible de PDL1 qui ont un réel bénéfice clinique et inversement^{8,16}. Ces différentes observations peuvent notamment être expliquées par l'hétérogénéité tumorale temporo-spatiale de PDL1¹¹ et par l'influence de plusieurs facteurs sur son expression (libérations interférons, cytokine...)¹⁷. Un consensus sur la réévaluation temporelle de PDL1 (souvent négligée) et le nombre de biopsies à réaliser est plus que nécessaire.

Le deuxième modèle indique que l'immunothérapie administrée en 1^{re} ligne augmente la probabilité de SSP6. Ce résultat est à interpréter en tenant compte du fait que seul le pembrolizumab a été délivré en 1^{re} ligne dans notre analyse. Au moment de la réalisation de cette étude, seul le pembrolizumab était disponible en 1^{re} ligne en monothérapie^{3,18,19} dans le traitement des CBNPC de stades avancés. A noter que la majorité de ces études avait comme objectif primaire

la survie globale et que la survie sans progression n'est souvent qu'exploratoire. Aujourd'hui, le cemiplimab, l'atezolizumab et le pembrolizumab sont recommandés en 1^{re} ligne chez ces patients (avec un PDL1 > 50 %, PS 0 ou 1, et pas de mutations ciblables). Les résultats montrent également que des LDH > normale augmentent la chance d'être en vie sans progression à 6 mois. Cette constatation va dans le sens contraire de la littérature qui montre qu'un taux élevé de LDH avant traitement est plutôt corrélé à une survie sans progression plus courte²⁰. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les LDH sont démonstratifs d'une activité tumorale intense et agressive et donc de mauvais pronostic²¹. Ces enzymes en catalysant la conversion du pyruvate en lactate entraîneraient un milieu acide qui favoriserait la résistance immunitaire²². Ce marqueur commence à être cité comme potentiellement prédictif chez les patients atteints de CBNPC avancé même si pour l'instant, sa compréhension est incertaine, que le niveau de preuve est faible (études rétrospectives principalement) et qu'il n'y a pas de valeur seuil uniformisée²⁰. Les résultats de notre étude pourraient être liés au « facteur chance », puisque beaucoup de variables ont été testées et qu'aucun facteur statistique correctif n'a été apporté. Enfin, dans les deux modèles, l'absence de métastases cérébrales est significative d'une meilleure SSP6. La présence de métastases (cérébrales ou non) étant un signe de mauvais pronostic, les patients étaient souvent exclus des études des inhibiteurs des points de contrôles immunitaires. Le nivolumab a été testé chez des patients avec un CBNPC non squameux présentant des métastases cérébrales et les résultats sont en faveur d'un bénéfice de l'immunothérapie²³. L'hypothèse que les métastases cérébrales auraient un microenvironnement actif pouvant être ciblé par l'immunothérapie pourrait expliquer ce phénomène mais il manque d'études randomisées pour conclure sur l'effet réel de l'immunothérapie sur les métastases cérébrales²⁴.

Nous avons confirmé en analyse multivariable le rôle connu pronostique pour la survie de l'indice de performance. Dans cette étude, nous avons traité des patients avec un indice ECOG 2 alors que, dans les études randomisées, ces patients en étaient exclus. Plusieurs méta-analyses^{25,26} ont montré qu'un ECOG > 2 est associé à une SG diminuée. La mauvaise reproductibilité de la mesure de l'indice de performance entre professionnels de santé est connue, ne permettant pas de l'utiliser comme valeur prédictive négative à titre individuel²⁶. Selon un groupe d'experts international qui s'est réuni en 2021 pour tenter de trouver un consensus pour cette catégorie de patients, les données montrent une bonne tolérance de l'immunothérapie comparable à la population PS 0-1 mais une efficacité moindre avec une diminution de la SG, de la SSP et du taux de réponse²⁷. Il serait donc intéressant d'inclure des patients PS 2 dans des études de phases III.

La SG semble également significativement meilleure chez les femmes. Les revues actuelles tendent à l'inverse à dire que les immunothérapies sont plus efficaces chez les hommes²⁸. Cependant, le sexe féminin est un facteur pronostique favorable pour la survie dans les CBNPC. Un facteur confondant est le tabagisme qui a initialement été décrit comme prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie et qui est plus fréquent chez les hommes²⁹. Les études randomisées ayant inclus une majorité d'hommes, il serait nécessaire de réaliser des études avec plus de femmes.

Deux facteurs biologiques pronostiques pour la survie ont été mis en évidence sans qu'un rationnel biologique établi ne puisse être proposé : un taux élevé de neutrophiles, dont le rôle pronostique négatif est connu dans les cancers bronchiques³⁰ et les phosphatases alcalines (ALP). Ces dernières peuvent refléter la présence de métastases osseuses, facteur qui n'a pas été prévu initialement à l'enregistrement des données. Certaines études récentes montrent que les ALP sont associées au pronostic des métastases osseuses chez les patients atteints de cancer bronchique³¹.

Concernant l'implication potentielle de l'inflammation sur la survie ou la réponse, les résultats obtenus n'ont pas permis de mettre en évidence le rôle du score de Glasgow ou de la CRP. De nombreux tests à partir de paramètres sanguins de routine (neutrophile, LDH, albumine) tels que le *Lung Immune Prognostic Index* (LIPI) ou le *Gustave Roussy Immune Score* ont été mis au point et étudiés dans le temps comme potentiel marqueur prédictif³². Il en ressort qu'en général un taux de neutrophile élevé est plutôt associé à une SG et SSP moins bonnes³³. Des validations prospectives sont encore nécessaires pour utiliser ces tests comme facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie en 1^{re} ligne.

Le profil moléculaire pour lequel des données essentiellement rétrospectives suggèrent un rôle prédictif d'efficacité (KRAS) ou d'inefficacité (EGFR, ALK, STK11)^{14,34} n'a pas pu être analysé correctement du fait des données manquantes. La problématique est multiple et liée entre autres aux difficultés d'obtention d'un matériel pathologique en quantité et en qualité et à l'évolution des techniques de biologie moléculaire.

Des biais potentiels liés aux études rétrospectives doivent être évoqués. Nous pouvons exclure un biais de recrutement car tous les patients recevant une immunothérapie ont été enregistrés via la demande de remboursement des immunothérapies. Un autre biais potentiel tient à l'évaluation des patients si elle n'est pas effectuée de manière uniforme. Ce biais est limité au maximum car les patients sont suivis de manière régulière, avec une consultation incluant un examen clinique toutes les 2 cures, un bilan d'évaluation toutes les 4 cures comprenant au moins un scanner thoracique et abdominal supérieur.

CONCLUSION

Il apparaît aujourd'hui encore difficile d'établir des facteurs prédictifs standardisés d'efficacité de l'immunothérapie pour la prise en charge des CBNPC. Plusieurs pistes apparaissent dans cette étude. De nombreuses pistes sont en cours de développement comme le profil moléculaire ou le climat inflammatoire facilement abordables en clinique. L'influence du microbiote intestinal sur l'efficacité de l'immunothérapie est également un sujet de recherche³⁵. Même si ces dernières années le TMB, ou encore le statut immunitaire, ont fait l'objet de méta-analyses, les résultats relatifs sont toujours contradictoires probablement à cause de mécanismes biologiques inconnus et d'interactions immunitaires¹². De plus, étudier des biomarqueurs combinés (PDL1 et TMB par exemple) pourrait avoir un intérêt supérieur aux variables prises individuellement¹².

Enfin, après de nombreuses recherches de marqueurs prédictifs au sein même du tissu tumoral, l'avenir de la recherche réside dans le développement de l'utilisation de la biopsie liquide. En effet, les biopsies à base de tissu restent invasives, la plupart du temps non reproductibles et réalisées parfois longtemps avant l'initiation de l'immunothérapie³⁵. Les études concernant les biomarqueurs sanguins (cytokines, exosomes, ADN circulant, ADN tumoral, phénotype des cellules immunitaires) montrent que même si elles présentent des limites, elles pourraient permettre un bon suivi du statut immunitaire et jouer un rôle de prédiction d'efficacité³⁶.

Conflits d'intérêt : Le Dr T. Berghmans a une activité de consultance pour InhaTarget ; a participé à des activités de conseil pour Bayer, Janssen, Merck, BMS, Daiichi Sankyo, Roche ; est/a été investigateur pour Pfizer, Merck, Astra Zeneca, Novartis, Peregrine, Amgen, Novocure et a reçu un travel grant de Takeda et Janssen.



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 1,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1480-92.
- Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS *et al.* Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):822-35.
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ *et al.*; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819-30.
- Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018;29(4):959-65.
- Berghmans T, Durieux V, Hendriks LEL, Dingemans AM. Immunotherapy: From Advanced NSCLC to Early Stages, an Evolving Concept. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:90.
- Duruisseaux M, Lize-Dufranc C, Badoual C, Bibeau F. Biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans le traitement des cancers [Predictive biomarkers of efficacy of checkpoint blockade inhibitors in cancer treatment]. *Ann Pathol.* 2017;37(1):46-54.
- Berghmans T, Grigoriu B, Sculier JP, Meert AP. Les inhibiteurs des freins immunitaires (anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1), une nouvelle arme thérapeutique dans les cancers bronchiques non à petites cellules [Immune checkpoint inhibitors (antibodies to PD1 and PD-L1), a new therapeutic weapon against non-small cell bronchial carcinoma]. *Rev Mal Respir.* 2018;35(2):197-205.
- Li J, Gu J. PD-L1 expression and EGFR status in advanced non-small-cell lung cancer patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2019;15(14):1667-78.
- Man J, GebSKI V, Mulvey A, Hui R. A Meta-Analysis of PD-L1 Expression as a Biomarker of PD-1 Blockade in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S2002-03.
- Birsén G, Damotte D, Lupo A, Alifano M, Goldwasser F, Leroy K *et al.* Biomarqueurs prédictifs et inhibiteurs des points de contrôle immunitaires au cours des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules. *Rev Mal Respir.* 2019;11(4):S468-75.
- Wojas-Krawczyk K, Kalinka E, Grenda A, Krawczyk P, Milanowski J. Beyond PD-L1 Markers for Lung Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1915.
- Li W, Zhao Y, Zhang H, Zheng W, Wang R, Gu X. Predictive value of tumor mutational burden for PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(40):e34990.
- Paz-Ares L, Langer CJ, Novello S, Pietanza MC, Piperdi B, Garassino MC *et al.* Pembrolizumab (pembro) plus platinum-based chemotherapy (chemo) for metastatic NSCLC: tissue TMB (tTMB) and outcomes in KEYNOTE-021, 189, and 407. *ESMO 2019.* LBA80
- Bylicki O, Paleiron N, Margery J, Guisier F, Vergnenegre A, Robinet G *et al.* Targeting the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint in EGFR-Mutated or ALK-Translocated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol.* 2017;12(5):563-69.
- Zheng QM, Li YY, Wang YP, Li GX, Zhao MM, Sun ZG. Association between CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023;23(6):643-59.
- Aguiar PN Jr, Santoro IL, Tadokoro H, de Lima Lopes G, Filardi BA, Oliveira P *et al.* The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell

- lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2016;8(4):479-88.
17. John N, Schlintl V, Sassmann T, Lindenmann J, Fediuk M, Wurm R *et al*. Longitudinal analysis of PD-L1 expression in patients with relapsed NSCLC. *J Immunother Cancer*. 2024;12(4):e008592.
 18. Hui R, Garon EB, Goldman JW, Leighl NB, Hellmann MD, Patnaik A *et al*. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(4):874-81.
 19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A *et al*; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
 20. Zhang Z, Li Y, Yan X, Song Q, Wang G, Hu Y *et al*. Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2019;8(4):1467-73
 21. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Bougioukas G, Didilis V, Gatter KC *et al*; Tumour and Angiogenesis Research Group. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *Br J Cancer*. 2003;89(5):877-85.
 22. Tjokrowidjaja A, Lord SJ, John T, Lewis CR, Kok PS, Marschner IC, Lee CK. Pre- and on-treatment lactate dehydrogenase as a prognostic and predictive biomarker in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2022;128(8):1574-83.
 23. Crinò L, Bronte G, Bidoli P, Cravero P, Minenza E, Cortesi E *et al*. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;129:35-40.
 24. Abdallah SM, Wong A. Brain metastases in non-small-cell lung cancer: are tyrosine kinase inhibitors and checkpoint inhibitors now viable options? *Curr Oncol*. 2018;25(Suppl 1):S103-14.
 25. Dall'Olio FG, Maggio I, Massucci M, Mollica V, Fragomeno B, Ardizzoni A. ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors-A systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung Cancer*. 2020;145:95-104.
 26. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R *et al*. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11936.
 27. Gridelli C, Peters S, Mok T, Forde PM, Reck M, Attili I *et al*. First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology. *ESMO Open*. 2022;7(1):100355.
 28. Wang S, Cowley LA, Liu XS. Sex Differences in Cancer Immunotherapy Efficacy, Biomarkers, and Therapeutic Strategy. *Molecules*. 2019;24(18):3214.
 29. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G *et al*. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):737-46.
 30. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R *et al*. Prognostic Factors for Patients with Small Cell Lung Carcinoma ». *Cancer*. 2000;89(3):523-33.
 31. Lang J, Zhao Q, He Y, Yu X. Bone turnover markers and novel biomarkers in lung cancer bone metastases. *Biomarkers*. 2018;23(6):518-26.
 32. Lenci E, Cantini L, Pecci F, Cognigni V, Agostinelli V, Mentrasti G *et al*. The Gustave Roussy Immune (GRIm)-Score Variation Is an Early-on-Treatment Biomarker of Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with First-Line Pembrolizumab. *J Clin Med*. 2021;10(5):1005.
 33. Yuan Q, Xu C, Wang W, Zhang Q. Predictive Value of NLR and PLR in Driver-Gene-Negative Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors: A Single Institutional Cohort Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2024;23:15330338241246651.
 34. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF *et al*. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018;8(7):822-35.
 35. Tsai YT, Schlom J, Donahue RN. Blood-based biomarkers in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint blockade. *J Exp Clin Cancer Res*. 2024;43(1):82.
 36. Zhao J, Zhuang W, Sun B, Bai H, Wang Z, Zhong J *et al*. Prediction performance comparison of biomarkers for response to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2024;15(13):1050-9.

Travail reçu le 22 juillet 2021 ; accepté dans sa version définitive le 17 juillet 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. LOUIS

H.U.B - Institut Jules Bordet

Service de Médecine oncologique et Clinique d'Oncologie thoracique

Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles

E-mail : Marieke.Louis@ulb.be

ANNEXE

Analyses univariées pour les 3 critères de jugement.

Covariables	SSP6		Réponse		Survie	
	OR(IC 95%)	P	OR(IC 95%)	P	OR(IC 95%)	P
Âge évalué de manière continue (en années)	1,02 (0,98-1,07)	0,35	1,00 (0,96-1,04)	0,99	1,00 (0,97-1,02)	0,88
Âge (ref ≤ médiane)	1,11 (0,52-2,38)	0,79	1,02 (0,48-2,18)	0,95	1,11 (0,72-1,72)	0,65
Sexe (ref=homme)	1,59 (0,74-3,42)	0,24	2,52 (1,16-5,45)	0,02	0,56 (0,36-0,90)	0,02
Tabagisme (ref=fumeur actif)		0,96		0,98		0,97
Ex-fumeur	0,92 (0,42-2,05)		0,88 (0,20-3,88)		0,93 (0,39-2,23)	
Non-fumeur	0,82 (0,19-3,51)		1,00 (0,46-2,23)		0,95 (,60-1,50)	
ECOG (ref=0)		0,10		0,29		<0,01
1	0,53 (0,21-1,33)	0,18	0,68 (0,27-1,71)		2,29 (1,17-4,48)	0,02
2	0,11 (0,01-0,95)	0,04	0,26 (0,05-1,41)		6,35 (2,67-15,13)	<0,01
ECOG (ref=0)		0,10		0,29		<0,01
1 et 2	0,46 (0,19-1,15)	0,10	0,61 (0,24-1,52)	0,29	2,53 (1,30-4,91)	<0,01
Créatinine (ref=normale ou en-dessous de la normale)	1,64 (0,66-4,09)	0,29	0,73 (0,28-1,93)	0,53	0,77 (0,44-1,36)	0,37
Ph Alc (ref=normale ou en-dessous de la normale)	0,38 (0,12-1,19)	0,08	0,57 (0,21-1,56)	0,27	2,16 (1,30-3,61)	<0,01
LDH (ref=normale ou en-dessous de la normale)	5,22 (1,15-23,77)	0,03	14,39 (1,86-111,75)	0,01	0,46 (0,26-0,79)	<0,01
GB (ref=normale ou en-dessous de la normale)	0,44 (0,14-1,40)	0,16	0,71 (0,25-1,97)	0,51	1,87 (1,09-3,22)	0,02
PN (ref=normale ou en-dessous de la normale)	0,38 (0,16-0,91)	0,03	0,49 (0,21-1,11)	0,09	2,13 (1,48-3,61)	<0,01
PN ABS (ref=normale ou en-dessous de la normale)	0,42 (0,18-1,00)	0,05	0,64 (0,29-1,45)	0,29	2,18 (1,39-3,42)	<0,01
PLAQ (ref=normale ou en-dessous de la normale)	0,35 (0,10-1,27)	0,11	1,11 (0,41-3,04)	0,84	1,10 (0,61-2,00)	0,74
CRP (ref=normale ou en-dessous de la normale)	0,62 (0,28-1,37)	0,24	1,14 (0,52-2,54)	0,74	2,13 (1,31-3,48)	0,003
ALB (ref=normale ou en-dessous de la normale)	7,30 (0,92-57,79)	0,06	3,70 (0,79-17,30)	0,10	0,29 (0,16-0,53)	<0,01
Glasgow (ref=0) versus 1 et 2	0,63 (0,29-1,40)	0,26	1,19 (0,54-2,65)	0,67	1,98 (1,22-3,21)	<0,01
Histologie (ref=épi-épi)		0,17		0,14		<0,01
AdénoC	2,50 (0,78-8,07)		2,28 (0,77-6,76)		0,43 (0,25-0,73)	<0,01
Autre histologie	1,13 (0,24-5,25)		0,90 (0,21-3,94)		1,26 (0,66-2,40)	0,49
Histologie (ref=épi-épi)		0,19		0,23		0,02
Autre histologie	2,19 (0,69-6,96)	0,19	1,94 (0,66-5,67)	0,23	0,53 (0,32-0,89)	0,02
PDL1 (ref≤1%)		<0,01		0,02		0,06
1-49%	0,45 (0,04-4,72)	0,51	0,42 (0,07-2,35)	0,32	1,35 (0,66-2,74)	
≥50%	5,67 (1,46-22,00)	0,01	3,00 (0,99-9,13)	0,05	0,59 (0,32-1,12)	
PDL1 (ref≤50%)	7,39 (2,22-24,64)	<0,01	4,01 (1,50-10,97)	0,01	0,53 (0,30-0,94)	0,03
Mutation P53 (ref=non)	0,92 (0,30-2,85)	0,89	0,85 (0,28-2,61)	0,77	1,25 (0,69-2,29)	0,46
Mutation KRAS (ref=non)	2,55 (0,95-6,86)	0,06	2,92 (1,08-7,87)	0,03	0,47 (0,26-0,84)	0,01
Mutation activable (ref=non)	1,42 (0,40-4,99)	0,59	1,17 (0,34-4,10)	0,80	1,00 (0,48-2,07)	0,99
Mutation non activable (ref=non)	1,67 (0,35-8,04)	0,52	1,23 (0,26-5,80)	0,80	0,54 (0,19-1,55)	0,25
Mutation (ref=aucune)		0,76		0,90		0,63
Non activable seulement	1,92 (0,33-11,03)		0,98 (0,18-5,24)		0,57 (0,18-1,80)	0,34
Activable	1,33 (0,31-5,67)		0,74 (0,19-2,92)		0,88 (0,39-1,99)	0,75
TNM (ref=III)		0,11		0,46		0,61
IVa	1,10 (0,37-3,33)		1,83 (0,56-6,02)		1,04 (0,52-2,08)	
IVb	0,46 (0,15-1,42)		1,17 (0,37-3,74)		1,28 (0,66-2,50)	

Covariables	SSP6		Réponse		Survie	
	OR(IC 95%)	P	OR(IC 95%)	P	OR(IC 95%)	P
Métastase(s) cérébrale(s) (ref=non)	0,33 (0,13-0,82)	0,02	0,29 (0,12-0,73)	0,01	1,48 (0,94-2,33)	0,09
Métastase(s) hépatique(s) (ref=non)	0,16 (0,02-1,24)	0,08	0,15 (0,02-1,21)	0,08	2,05 (1,08-3,88)	0,03
Réponse traitement antérieur (ref=réponse)		0,13		0,65		0,02
No change	1,45 (0,53-3,93)		0,79 (0,28-2,26)		1,28 (0,71-2,32)	0,41
Progression	0,39 (0,11-1,34)		0,61 (0,21-1,77)		2,23 (1,27-3,92)	<0,01
Molécule d'immuno (ref=pembro)		0,69		0,05		0,87
Atezo	0,61 (0,19-1,90)		0,08 (0,01-0,61)	0,02	1,13 (0,59-2,17)	
Nivo	0,91 (0,40-2,08)		0,89 (0,40-1,97)	0,76	1,13 (0,69-1,85)	
N lignes (ref=1)		0,05		0,01		0,41
2	0,27 (0,09-0,80)	0,02	0,16 (0,05-0,52)	0,01	1,71 (0,78-3,75)	
3 et plus	0,49 (0,15-1,68)	0,26	0,19 (0,05-0,73)	0,02	1,58 (0,66-3,81)	

OR : Odds Ratio ; P : P-value ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; Ph Alc : phosphatases alcalines ; LDH : Lactate Deshydrogénase ; GB : globules blancs ; PN : Polynucléaires ; PLAQ : plaquettes ; CRP : C-reactive protein ; ALB : albumine ; PDL1 : Programmed death-ligand 1 ; KRAS : Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue ; TNM : Tumor Node Metastases ; p53 = Tp53 : tumor protein 53 ;