

ANNÉE 2020

N°

**ÉVALUATION DE DEUX SCHÉMAS DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR CARBOPLATINE-
PACLITAXEL HEBDOMADAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS
BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES DE STADE AVANCÉ CHEZ LE SUJET
ÂGÉ**

*Outcomes of two different carboplatin and weekly paclitaxel regimens in elderly patients with
advanced non-small cell lung cancer*

THÈSE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 16 septembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Yasmina HASSANI

née le 17 janvier 1991

à Gray (70)

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNÉE 2020

N°

**ÉVALUATION DE DEUX SCHÉMAS DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR CARBOPLATINE-
PACLITAXEL HEBDOMADAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS
BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES DE STADE AVANCÉ CHEZ LE SUJET
ÂGÉ**

*Outcomes of two different carboplatin and weekly paclitaxel regimens in elderly patients with
advanced non-small cell lung cancer*

THÈSE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 16 septembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Yasmina HASSANI

née le 17 janvier 1991

à Gray (70)

Année universitaire 2020-2021
au 1^{er} **Septembre 2020**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANNE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MÉDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Épidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	--------	-------------

PROFESSEURS AGRÉGÉS DE L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIÉS

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M. Philippe
M. Marc
M. Antonin

FAGNONI
SAUTOUR
SCHMITT

Pharmacie clinique
Botanique et cryptogamie
Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon Circonscription Médecine déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Philippe BONNIAUD

Membres : Professeur François GHIRINGHELLI

Docteur Marjolaine GEORGES

Docteur Laure FAVIER (Directeur de thèse)

Docteur Courèche-Guillaume KADERBHAI

Docteur Pascal FOUCHER

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 seront 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."

À mes parents.

REMERCIEMENTS

À mon président du jury, Monsieur le Professeur Philippe BONNIAUD. Je vous exprime mes sincères remerciements pour la formation de qualité apportée tout au long de mon internat, pour l'encadrement de mon travail de mémoire ainsi que pour votre gentillesse. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À Monsieur le Professeur François GHIRINGHELLI, de me faire l'honneur de juger cette thèse et de l'intérêt porté à ce travail. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

À Madame le Professeur Marjolaine GEORGES que je remercie tout d'abord de me faire l'honneur d'être juge de cette thèse. À ton enseignement, ta disponibilité, ta rigueur, ta gentillesse tout au long de ces années et tes brillantes intuitions qui forcent mon admiration. A toutes nos gardes ensemble, adrénalinées et dont je me souviendrai longtemps. Je continuerai d'apprendre à travers ton exemple. Marjolaine, reçois ma sincère gratitude.

À Monsieur le Docteur Pascal FOUCHER qui me fait l'honneur d'assister à mon jury de thèse. Mon maître en Oncologie thoracique, à l'étendue de vos connaissances, jamais une question n'a été laissée sans réponse. J'ai énormément et agréablement appris à vos côtés. A vos qualités humaines et pédagogiques sans limite. Acceptez mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur Laure FAVIER et **à Monsieur le Docteur Courèche KADERBHAI** de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et m'avoir si bien encadrée, aidée et conseillée.

J'aimerais vous dire à quel point j'ai apprécié de travailler en votre compagnie ainsi que votre grande disponibilité et la confiance que vous m'avez accordé.

Courèche, ton exigence m'a grandement stimulé. À ta patience face aux questions dont je t'accablais à n'importe quelle heure du jour et de la nuit, merci d'avoir toujours fait tout ton possible pour m'aider.

Retrouvez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

Au Docteur BERTAUT et Julie BLANC pour leur participation scientifique.

À mes chefs de pneumologie. Je vous remercie infiniment de m'avoir accompagnée, formée et guidée avec patience et bienveillance dans mon apprentissage de la Pneumologie.

Docteur Baudouin, à la bonne humeur que vous propagez si bien autour de vous, il est si agréable de travailler à vos côtés. *Annlyse* je me souviendrai encore longtemps de ce son de Jane embellissant nos visites. *Docteur Favrolt*, à ton infailible bonne humeur. *Claudio*, à nos conversations enrichissantes et à cette passion communicative de la ventilation. *JC*, le dauphin fraser de Dijon et super réanimateur. *Clément*, chef aux multiples talents, merci de m'avoir appris ce qu'est un respirateur, ta polyvalence force le respect, tu sais tout sur tout, j'ai énormément appris à tes côtés, merci. *Elise*, à nos parties de rigolades.

Un mot particulier aux *docteurs Beltramo* et *Zouak*, parrains de mon premier semestre, merci de l'avoir tant adouci. *Ayoub*, de m'avoir guidé dès mes premiers pas, ton extrême gentillesse, patience et bienveillance m'impressionneront toujours ; merci de m'avoir orientée vers l'oncologie thoracique, merci pour tout Dr *Zouak*. *Guillaume*, aux côtés de qui j'ai appris ce que rigueur, précision et humour voulaient dire. Vous m'avez révélé la noblesse de notre métier, vos qualités m'inspireront toujours.

À mes co-internes (et jeunes chefs). Camarades de joie et d'infortune, à nos jolis moments partagés ensemble, vous m'avez tous apporté. Je vous souhaite le meilleur et j'espère que la vie nous permettra de nous revoir.

Les anciens, *Cécile*, *Florent*, *Marie* mon modèle, *Maximilien-tout-va-bien*, *Charlotte*, *Yoann* et ton amour du couscous. *Debbie* si douce et généreuse, *Nacho*, *Astrid*, *Pierre*, *Louise*, *Tankéré* (avec les accents) meilleur médecin que tatoueur, *Sophie*, *Chloé*, *Robby* garde cette bonne humeur, *Camille* à nos supers gardes à trois, *Natasha*, *Anne-Claire*, *Poulet* merci d'avoir égayé ce début d'internat, *Asfoud* le philosophe, *Marie-Caroline* et ce « comment on vous appelle déjà vous, les non parisiens ? » me fera rire encore longtemps.

Nelly, mon soutien indéfectible et épaule attentive, j'ai trouvé en toi une soeur. Encore merci pour la pizza de l'amour, les bananes plantains d'un joyeux 25 décembre 2016. À notre folle excursion au Danemark. À ta joie de vivre, à notre amitié, à nos fous moments à venir. Merci infiniment.

Aux infirmiers, aides-soignantes, ASH de Soins intensifs, d'U3, d'HSCP et de Technique, de jour comme de nuit, avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont vu grandir. Merci profondément pour vos petits cafés, vos anecdotes, votre écoute et vos mots réconfortants.

Et particulièrement *Nava* et *Marion* car ses supers inf de premier semestre, ça ne s'oublie jamais, *Emilie vieille*, *Coco*, *Najat*, *Fati*, *Caro*. *Laura*, à tes talents de cuisinière, merci pour ces gardes gourmandes.

À l'équipe de pneumologie de Chalon-sur-Saône et aux plus belles rencontres chalonnaises, *Mich-Mich*, *Angeliki*, *Clémence*, *Gauth-Gauth*.

À l'équipe d'oncologie du CGFL. A mes inoubliables rencontres, *Alix*, *Flore*, *Lolo*, *Sébastien*, *Anaïs*, *Joe le Taxi*, *Sébastien* et *Cyrille*, *Honorine* merci pour les supers randos, À ma petite *Hélène*, j'admire ta force de vivre. *Khadijou*, ma petite jumelle.

Aux radiothérapeutes bisontins, Dr *Prap's*, *Victor Houdini*, *Kaddissi*, mes petites *Loriane* et *Clémence*. J'ai aimé dessiner à vos côtés.

À mes proches. À *Blandine* et *Chams*, merci de m'avoir considérée comme votre troisième fille, votre générosité est sans limite.

Imen, *Btissem*, *Touria* et *Fatima* à votre générosité, à votre grande hospitalité. À tous ces verres de thés que l'on a partagés.

Najla, à nos jeunes années d'intense complicité. À nos rires et nos bêtises.

Siham, béni était ce jour où l'on s'est rencontré sur les bancs de la faculté, je ne savais pas encore ce jour-là avoir trouvé mon ange gardien. À ton soutien, ta générosité, ta bienveillance. Merci infiniment.

Sahar, la paix incarnée. *Maryame*, l'agréable compagnie.

Pauline alias *Giorgi*, mon miroir aux cheveux blonds, fidèle compagne bisontine. Qui aurait cru que notre D4 serait si belle ? Ma boule de cristal me dit que tu seras bientôt la meilleure greffeuse de foie.

À ma famille.

À mes parents, à votre amour inconditionnel, aucun mot ne saurait exprimer l'amour et la gratitude que je vous porte. Vous m'avez apporté tout ce dont j'avais besoin, merci d'avoir fait que je n'ai eu à me soucier que de mes études, merci de m'avoir tout donné.

Papa, toi qui m'as appris à relever les défis de ce monde. *Maman*, le pilier fondateur de ce que je suis et de ce que je fais.

À mes frères et sœur, les plus formidables. Comme j'aime refaire le monde avec vous.

Magid, encore merci pour les 150 francs de bonbons au Viveco qui avaient fait de moi la petite fille la plus heureuse. Je regrette cette distance qui nous a éloigné.

Nizard, le plus généreux du monde. Je suis si fière de te ressembler, aussi bien physiquement que moralement. Si captivant et gentil, tu avais le pouvoir de faire pleuvoir des millions de cadeaux sur moi, je n'oublierai jamais. Tu ne le sais sans doute pas mais je suis ta plus grande fan.

Saad, le plus sage du monde, merci de m'avoir tout enseigné, protégée et rassurée. Mon super héros, je savais qu'à tes côtés, rien ne pouvait m'arriver. L'être le plus intelligent, loyal, brave et sincère qu'il m'a été donné de rencontrer. Tu resteras mon modèle à jamais.

Inès, ma petite sœur chérie, dont je tairai le surnom. Tu dis souvent marcher sur mes pas et c'est avec beaucoup d'amour que je te dis que l'élève a dépassé le maître. J'admire ton courage, ta force et ta détermination. Tu sais vivre plusieurs vies dans une et je sais que bientôt tu toucheras les étoiles. Je suis fière de toi.

À mes neveux et nièces, mes petits soleils.

À mes belles sœurs.

Aïcha, à ta gaieté et tous nos bons moments inoubliables.

Habiba, merci pour ta douceur, bienveillance et générosité, une source d'inspiration pour moi.

Zineb.

À mes grands-parents, une douce et nostalgique pensée. Merci pour tous ces beaux souvenirs d'enfance.

À mes tantes, Sanae et Btissem, à votre amour et bienveillance.

À mes cousins d'amour, Mehdi, Zaynab, Hajar, Bengladesh.

Issam, mon amour, tu m'es si précieux. Merci de me sublimer chaque jour et de me laisser croire que tout est surmontable. Merci d'exister !

À tous ceux que j'ai connu et qui m'ont porté un jour leur amour et leur amitié.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	16
THÈSE	17
AVANT-PROPOS	18
I. Introduction	19
II. Épidémiologie du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)	19
III. Prise en charge du CBNPC localement avancé non opérable ni irradiable / métastatique en 2020	20
IV. Prise en charge chez le sujet âgé	23
V. Intérêt d'un schéma tout en hebdomadaire	24
ARTICLE	28
ABSTRACT	30
I. Introduction	32
II. Materials and Methods	33
1. Patients selection	33
2. Treatment and drug administration	34
3. Objective and endpoints	34
4. Statistical analysis	34
5. Clinical evaluation and follow up	35
III. Results	35
1. Patient characteristics	35
2. Treatment administration	37
3. Efficacy	37
4. Toxicity	40
IV. Discussion	42
V. Conclusion	45
VI. Références	46
CONCLUSIONS DE THÈSE	49
BIBLIOGRAPHIE AVANT-PROPOS	51

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1	36
------------------------	----

Baseline patient and disease characteristics.

Tableau 2	38
------------------------	----

Objective response rate and survival outcomes.

Figure 1	39
-----------------------	----

Kaplan-Meier curves of DFS and OS under chemotherapy with Standard and Weekly regimens.

Tableau 3	41
------------------------	----

Summary of treatment-related adverse events during chemotherapy.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AUC : Area Under the Curve

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CT : Computed Tomography

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

INCa : Institut National du Cancer

IV : IntraVenous

Mg : Milligrammes

NSCLC : Non-Small-Cell Lung Cancer

ORR : Objective Response Rate

OS : Overall Survival

PET-CT : Positron Emission Tomography-Computerized Tomography

PFS : Progression Free Survival

PS : Performance Status

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

S cohort : Standard cohort

W cohort : Weekly cohort

THÈSE

AVANT-PROPOS

I. Introduction

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde (1) (2).

L'augmentation de l'espérance de vie est responsable aussi d'une augmentation de l'incidence chez le sujet âgé. En raison d'une maladie longtemps asymptomatique, plus de la moitié des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique, les rendant inéligibles à une prise en charge curative par chirurgie, radiothérapie stéréotaxique ou radio-chimiothérapie.

Dans les CBNPC de stade avancé, le traitement de référence repose sur plusieurs alternatives en fonction de la présence ou non d'une addiction oncogénique. En l'absence d'addiction oncogénique, l'association chimio-immunothérapie, encore très récente, est devenu le standard thérapeutique chez le sujet en bon état général de moins de 70 ans (3). En revanche, peu d'études se sont focalisées sur les sujets âgés pour lesquels le traitement est loin d'être standardisé chez cette population hétérogène en termes de comorbidités, dépendance et vulnérabilité.

II. Épidémiologie du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

En 2018 en France, l'incidence était estimée à plus de 46 000 nouveaux cas et la mortalité à plus de 33 000 décès (1). Ces chiffres, en augmentation globale chaque année, s'expliquent principalement par l'amélioration des technologies diagnostiques et le vieillissement de la population.

Le CBNPC est le type histologique le plus fréquent, représentant 85 % de l'ensemble des cancers du poumon. La répartition de ses sous-types histologiques s'est modifiée ces

dernières décennies, probablement en lien avec une modification de la structure et composition des cigarettes. L'adénocarcinome est le principal sous-type histologique, suivi par le carcinome épidermoïde (1).

L'âge moyen de survenu est de 65 ans. Il touche principalement l'homme, bien que l'incidence soit en radicale augmentation chez la femme. La survie à 5 ans est estimée à environ 15 % tous stades confondus. Les patients de plus de 75 ans conservent un risque de décès deux fois plus élevé (4) (5).

Les facteurs de risque sont bien connus ; le tabagisme conserve la première place, son principal déterminant étant la durée de consommation. Le cannabis, les expositions professionnelles aux substances cancérigènes, la pollution domestique, les déterminants socio-économiques et plus rarement les formes familiales, sont également reconnus comme tels (4).

III. Prise en charge du CBNPC localement avancé non accessible à un traitement local ou métastatique en 2020

Les CBNPC sont de stade III ou « localement avancés » dans 30 % des cas et les formes d'emblée métastatiques représentent quant à elles environ 55 % des cas (6) (7).

Le traitement standard des formes métastatiques a longtemps été basé sur une chimiothérapie associant un sel de platine et un cytotoxique type paclitaxel, pemetrexed, gemcitabine, docetaxel ou vinorelbine, avec une efficacité comparable mais des médianes de survie décevantes.

L'émergence des thérapies ciblées et de l'immunothérapie a modifié les anciens standards. Actuellement, le choix du type de traitement de première ligne dépend de

plusieurs paramètres : l'âge du patient, son état général, la présence ou non d'une altération moléculaire ciblable et le niveau d'expression de PD-L1.

Dans les CBNPC non-épidermoïdes de stade avancé, les progrès ont permis la détection d'altérations moléculaires clés responsables du phénomène d'addiction oncogénique et incluant principalement les mutations de l'EGFR, de BRAF V600E et les réarrangements de ALK et ROS 1.

Bien qu'elles concernent un nombre limité de CBNPC (moins de 20 % et principalement chez les non-fumeurs), elles sont systématiquement recherchées car elles ouvrent à un traitement spécifique et privilégié par **inhibiteurs de tyrosine kinase**. Ces derniers se sont révélés nettement supérieurs en termes de taux de réponse, de survie et de tolérance par rapport à une chimiothérapie classique, les plaçant ainsi en première ligne de traitement (8) (9).

L'immunothérapie cible, non plus la cellule tumorale, mais le système immunitaire en amplifiant son action anti-tumorale et restaure une réponse lymphocytaire T cytotoxique spécifique de la tumeur. Elle a aussi révolutionné la prise en charge des CBNPC avancés sans addiction oncogénique. Encore récemment, le pembrolizumab (anti-PD1) était le seul inhibiteur de point de contrôle indiqué en première ligne en cas de surexpression de PDL-1 ≥ 50 %, quelle que soit l'histologie, pour les patients OMS 0 ou 1 (option à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire pour les patients OMS 2) (10) (11).

Le nivolumab (quel que soit le niveau d'expression de PDL1), l'atézolizumab (quel que soit le niveau d'expression de PDL1) ou le pembrolizumab (PDL ≥ 1 %) sont indiqués en deuxième ligne après une chimiothérapie antérieure seule (12) (13) (14).

En 2020, un nouveau bouleversement est en cours avec **l'association chimiothérapie-immunothérapie** venue modifier encore la stratégie de première ligne. Cette association, pensée notamment à l'encontre des progressions précoces sous immunothérapie seule, a montré sa supériorité en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale à la chimiothérapie seule.

La combinaison sels de platine-pemetrexed + pembrolizumab est indiquée chez les patients OMS 0 ou 1 en première ligne, quel que soit le niveau d'expression de PDL-1, pour les CBNPC avancés non épidermoïdes sans addiction oncogénique ciblable depuis janvier 2020, suivie d'une maintenance par pemetrexed + pembrolizumab (15).

L'association carboplatine-paclitaxel + pembrolizumab a obtenu l'AMM et le remboursement depuis juin 2020 en première ligne de traitement des CBNPC avancés épidermoïdes chez les patients OMS 0 ou 1 (16).

La **chimiothérapie seule** à base de sel de platine reste le standard chez les patients OMS 2 ou en cas de contre-indication à l'immunothérapie. Aucun protocole de chimiothérapie ne s'est révélé supérieur à un autre (17).

Pour les patients fragiles, OMS 2 ou contre-indiqué au cisplatine, une bithérapie à base de carboplatine est recommandée. Une monothérapie par gemcitabine ou navelbine est également possible.

Les figures 1 et 2 résument l'algorithme de prise en charge en première ligne des CBNPC avancés de forme épidermoïde et non épidermoïde en 2020.

IV. Prise en charge chez le sujet âgé

Alors que le sujet âgé représente une proportion de plus en plus importante de la population atteinte de cancer bronchique, il est largement sous représenté dans les essais cliniques notamment par crainte de la iatrogénie. Or c'est principalement lui qui bénéficiera de ces traitements, compte tenu de l'évolution démographique. Le seuil retenu principalement dans les études pour définir un sujet âgé est de 70 ans.

Chez le sujet âgé, pour lequel les fonctions d'organes ou l'état général sont altérés, plusieurs alternatives sont possibles.

Pour les stades avancés, l'algorithme de prise en charge est proche de celui du sujet jeune. En effet, il n'y a pas de contre-indication spécifique liée à l'âge à l'utilisation de **thérapies ciblées** en première ligne de traitement chez les sujets âgés porteurs d'une addiction oncogénique ciblable, d'autant plus que leur profil de tolérance est particulièrement intéressant. (18)

En l'absence de cible oncogénique, l'utilisation de l'**immunothérapie**, bien qu'il existe un manque de données spécifiques liées à l'âge, ne présente pas non plus de restriction d'âge : en première ligne de traitement, le pembrolizumab en monothérapie (si PD-L1 $\geq$ 50 %) chez les patients OMS 0-1. L'analyse en sous-groupe de l'essai Keynote-024 (<65 ans/ $\geq$ 65 ans) a retrouvé un bénéfice en survie sans progression dans les deux groupes (10).

L'**association chimio-immunothérapie**, dont les modalités sont identiques à celles du sujet jeune, est une option à discuter chez des sujets âgés sélectionnés OMS 0-1.

À noter qu'un essai de phase III (IFCT-1805) spécifique du sujet âgé (≥ 70 ans) et évaluant l'association atézolizumab + carboplatine mensuelle + paclitaxel hebdomadaire est actuellement en cours.

La **chimiothérapie seule** reste bien-sûr d'actualité, assurément l'usage d'un doublet à base de carboplatine est recommandé pour les sujets âgés en bon état général, notamment par carboplatine-paclitaxel chez les patients OMS 0 à 2 (19).

En cas de critères de fragilités, une monothérapie (gemcitabine, taxanes, navelbine) est une option valide également.

Bien évidemment, il est de bon sens que les sujets les plus fragiles relèveront d'une prise en charge palliative exclusive, après une évaluation multidisciplinaire.

V. Intérêt d'un schéma tout en hebdomadaire

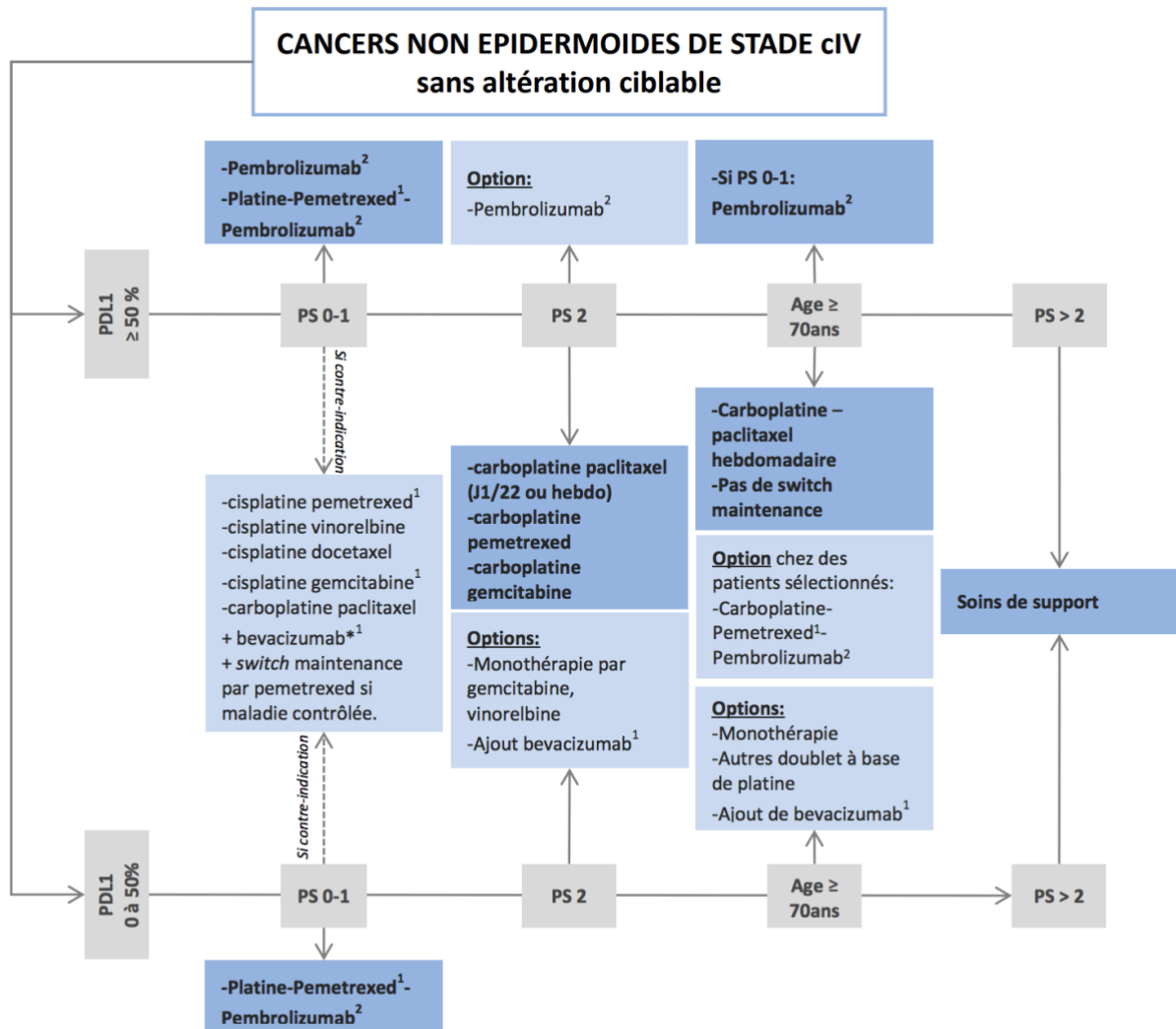
La crainte de la iatrogénie oriente parfois le traitement vers une monothérapie, souvent à juste titre, mais peut-être au détriment de l'efficacité qu'apporterait une bithérapie.

L'étude IFCT 05-01 est le seul essai de phase III centré sur le sujet âgé (≥ 70 ans) et ayant permis la validation de la bithérapie par carboplatine AUC 6 – paclitaxel 90 mg/m², qui s'est révélée supérieure à une monothérapie par gemcitabine ou vinorelbine en termes de survie globale (10,3 versus 6,2 mois, $p < 0,0001$) et survie sans progression (6 versus 2,8 mois, $p < 0,0001$) et cela au prix d'une plus grande toxicité de la bithérapie. On notera par exemple une toxicité hématologique significativement plus élevée dans le bras bithérapie avec des taux de neutropénie de grade 3/4 à 48,4 % (versus 5,8 % pour la monothérapie). Dix décès toxiques ont été objectivés dans le groupe bithérapie versus 3 dans le groupe

monothérapie. Il est important de rappeler que naturellement à tout essai clinique, les patients étaient très sélectionnés, avec notamment un état général conservé, de bons indices gériatriques (≥ 75 % avaient un score ADL normal et un index de Charlson ≤ 2 soit une probabilité de survie à 10 ans ≥ 90 %). Par conséquent, cette population n'est pas le reflet exact de la population âgée atteinte de CBNPC rencontrée en pratique quotidienne (19).

De surcroît, l'hématotoxicité, notamment proportionnelle à l'AUC du carboplatine, est majorée chez le sujet âgé par le défaut de régénération médullaire qui lui est caractéristique.

Le schéma hebdomadaire de carboplatine AUC 2 – paclitaxel 60 mg/m², donc à doses fractionnées, a été pensé afin d'optimiser la tolérance. Ce protocole est pratiqué au centre de lutte contre le cancer Georges François Leclerc à Dijon depuis une dizaine d'années pour traiter les sujets âgés et/ou fragiles atteint d'un CBNPC avancé. En raison du manque de données disponibles dans la littérature sur ce schéma pour cette indication, l'objet de cette étude est d'évaluer rétrospectivement l'efficacité et la tolérance de ce schéma hebdomadaire et de les comparer à celle du schéma standard (carboplatine mensuel – paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15). Ainsi tous les patients pris en charge pour un CBNPC de stade avancé âgés d'au moins 70 ans et non préalablement traités ont été inclus. L'objectif était de confirmer la faisabilité et d'apporter des données en termes d'efficacité et de toxicité de ce schéma tout en hebdomadaire pour peut-être en faire une alternative intéressante chez le sujet âgé.



1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)

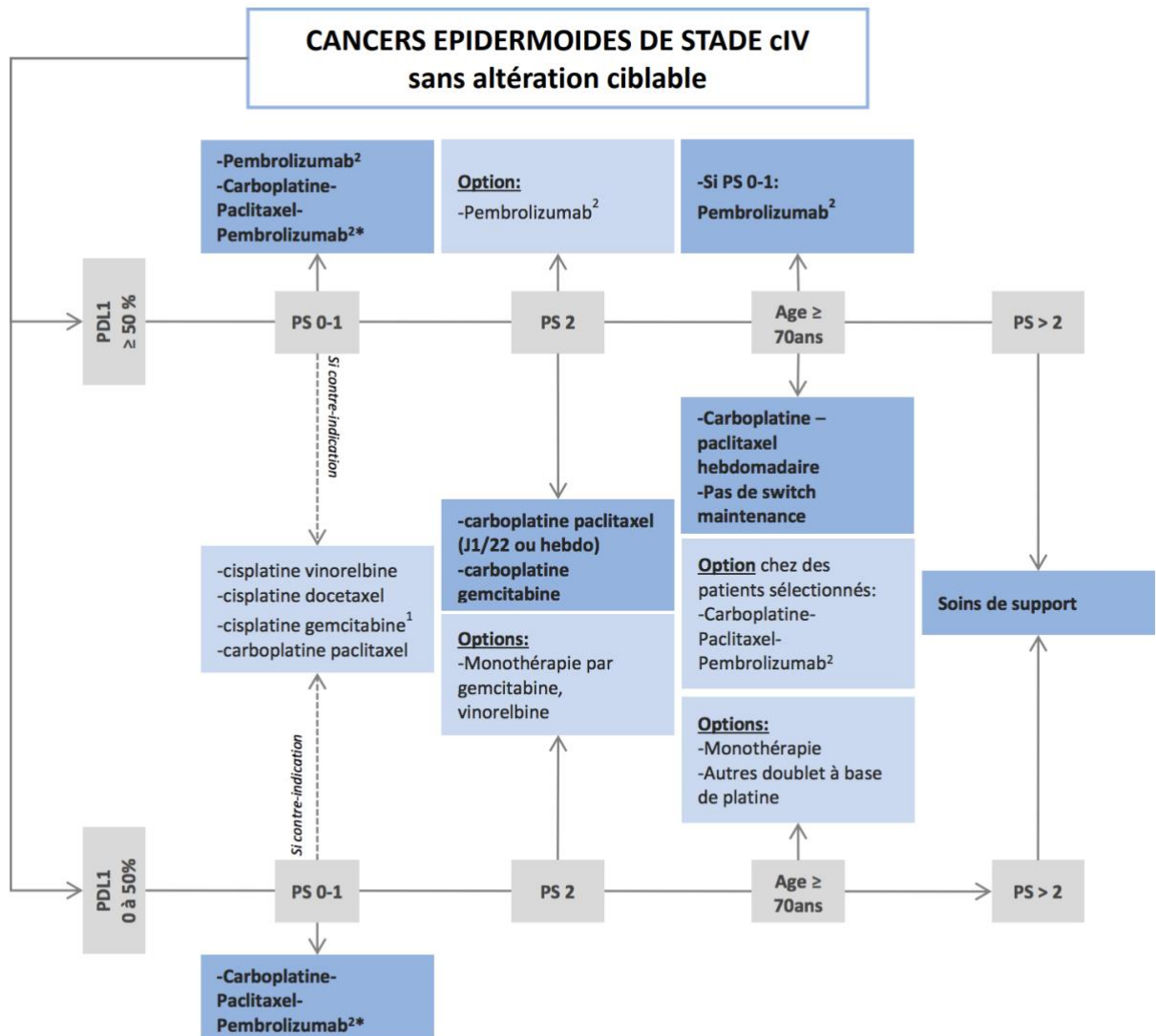
2. Poursuivie jusqu'à progression, toxicité inacceptable, ou 35 cycles

*Option: Double maintenance de continuation par bevacizumab-pemetrexed jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

Algorithme de traitement de première ligne dans les CBNPC de stade IV non-

épidermoïdes en l'absence d'addiction oncogénique

(Référentiel AURA 2020)



1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)

2. Poursuivie jusqu'à progression, toxicité inacceptable, ou 35 cycles

*Lorsque cette association sera disponible

Algorithme de traitement de première ligne dans les CBNPC de stade IV

épidermoïdes en l'absence d'addiction oncogénique

(Référentiel AURA 2020)

ARTICLE

Outcomes of two different carboplatin and weekly paclitaxel regimens in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer

Yasmina Hassani¹, Pascal Foucher¹, Aurélie Bertaut^{3,4}, Julie Blanc³, Aurélie Lagrange², Ayoub Zouak¹, Clément Foignot¹, Laure Favier², Courèche-Guillaume Kaderbhai²

1. Department of thoracic oncology, University Hospital Center, Dijon, France
2. Department of medical oncology, Cancer Center GF Leclerc, Dijon, France
3. Methodology and Biostatistics unit Cancer Center GF Leclerc, Dijon, France
4. INSERM, LNC UMR1231, Dijon, France

Correspondence: Yasmina Hassani, Department of thoracic oncology, University Hospital Center, 14 Rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, FRANCE.
Phone (33) 3-80-29-58-64 ; Fax: (33) 3-80-29-59-06 ; E-mail:
hassaniyasmina@hotmail.fr

Others Authors email address:

Pascal Foucher : pascal.foucher@chu-dijon.fr ; Aurélie Bertaut : abertaut@cgfl.fr ; Julie Blanc : jblanc@cgfl.fr ; Aurélie Lagrange : alagrange@cgfl.fr ; Ayoub Zouak : ayoub.zouak@chu-dijon.fr ; Clément Foignot : clément.foignot@chu-dijon.fr ; Laure Favier : lfavier@cgfl.fr ; Courèche-Guillaume Kaderbhai : cgkaderbhai@cgfl.fr

ABSTRACT

Purpose

To evaluate efficacy and safety of two regimens of carboplatin in combination with weekly paclitaxel, as first line therapy for elderly patients (≥ 70 years) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Material and Methods

Elderly patients (≥ 70 years) with stage III/IV NSCLC were retrospectively included in two independent cohorts. They received either carboplatin AUC 2 and paclitaxel 60 mg/m² on days 1, 8, 15, every 4 weeks (= Weekly (W) cohort), or carboplatin AUC 5 on day 1 and paclitaxel 90 mg/m² on days 1, 8, 15, every 4 weeks (= Standard (S) cohort). The endpoints were: objective response rate (ORR), progression free survival (PFS) and overall survival (OS) and toxicity.

Results

Ninety patients were included, 43 patients in W cohort, and 47 patients in S cohort. ORR was 48 % in the W cohort and 40 % in the S cohort. Median PFS and OS were respectively 4.6 and 7.7 months in the W cohort and, 6.7 and 8.7 months in the S cohort. Concerning toxicity, less grade 3/4 neutropenia (2.3 % vs 48.9 %, $p < 0.0001$) and grade 3/4 neuropathy (0 vs 14.9 %, $p < 0.0068$) were observed in the W cohort versus S cohort.

Conclusion

We show no clear difference in survival between the two different regimens of carboplatin in combination with paclitaxel in the treatment of elderly patients presenting advanced NSCLC. However, the weekly regimen has certainly a better toxicity profile and could be a reasonable approach for these patients.

Keywords

Elderly; carboplatin; paclitaxel; advanced non-small cell lung cancer; weekly regimen

ARTICLE:

I.INTRODUCTION

Lung cancer is the deadliest cancer. More than 2 million new cases will be diagnosed every year worldwide.¹ Over half of the patients present with advanced-stage disease. Non small-cell lung cancer (NSCLC) is the most common histological type, representing 85% of all cases.² Median age at diagnosis is 65 years, but increase in life expectancy leads to an increase in the incidence of lung cancer in elderly people.

Multimodalities treatments with platinum-based doublet chemotherapy or immunotherapy or both associations are the established standard in advanced NSCLC without oncogenic addiction, for patients with a performance status of 0 or 1.³

For elderly patients (≥ 70 years) with advance NSCLC, according to the IFCT-0501, combination of carboplatin and weekly paclitaxel is recommended. These guidelines were based on a phase III trial in which carboplatin/weekly paclitaxel was compared with vinorelbine or gemcitabine monotherapy. Indeed, they reported the best response rate (respectively 27.1 % versus 10.2 %), median Overall Survival (OS) (respectively 10.3 versus 6.2 months) and Progression-Free Survival (PFS) (respectively 6 versus 2.8 months) found in the treatment of patients with advanced NSCLC. However, more adverse events (especially myelosuppression and asthenia) were logically observed.⁴

Treatment of elderly patients may be limited by comorbid illnesses, physiological changes of ageing, therefore increasing risk of toxicity. Consequently, to improve the treatment's tolerance, in the cancer center of Dijon (Burgundy, France), we used a

combination of both weekly carboplatin (AUC 2) and paclitaxel (60 mg/m²) in this population. This schedule has been tested in other malignancies for elderly with good tolerance and high feasibility.⁵ However, few data are available in literature concerning this schedule for patients with advanced NSCLC.

In this retrospective analysis of elderly patients (≥ 70 ans) presenting advanced NSCLC without driver oncogenic, we evaluate efficacy and safety of this both weekly combination of carboplatin and paclitaxel compared to standard carboplatin (every 4 weeks) and weekly paclitaxel.

II. MATERIALS AND METHODS

1) Patients selection

This retrospective study was conducted in two medical centers in Dijon (Burgundy, France), Centre Georges François Leclerc and Centre Hospitalier Universitaire between May 2011 and July 2019. All consecutive patients aged to 70 or more presenting histologically or cytologically confirmed stage III unresectable or IV NSCLC without targetable oncogenic driver, and treated in first line with two different schedules of weekly paclitaxel and carboplatin were included. Staging was performed according to the 8th lung cancer TNM classification and staging system. Palliative radiation therapy was allowed.

Each patient was fully informed of the treatment by chemotherapy and received a personalized treatment plan, according to the national guidelines issued by the French National Institute for Cancer (INCA). In compliance with French legislation governing

strictly observational studies using medical files, approval from the local ethics committee was not required.

2) Treatment and drug administration

Patients were analyzed in two treatment groups: Weekly cohort (= W cohort) and Standard cohort (= S cohort). In the W cohort, carboplatin was administered intravenous (IV) at an area under the curve (AUC) of 2 on days 1, 8 and 15 and paclitaxel (IV) at a dose of 60 mg/m² on days 1, 8 and 15, of each 4-week cycle.

In the S cohort, carboplatin (IV) was given at an AUC of 5 on day 1, and paclitaxel (IV) at a dose of 90 mg/m² on days 1, 8 and 15, every 4-week cycle.

They received between 1 to 6 cycles or until significant toxicity or disease progression.

Delays and skipped treatments for any reason were collected, but dose reductions treatments for toxicity were not considered.

3) Objective and endpoints

The endpoints were: objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) for efficacy, and toxicity for safety. Radiological response was assessed by using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1).

PFS time was defined from the beginning of chemotherapy to disease progression or death from any cause. OS time was calculated from the beginning of chemotherapy to death from any cause.

The worst toxicities in all cycles during chemotherapy for each patient were collected.

4) Statistical analysis

Quantitative variables were describes using median with range. Qualitative variables were described using percentage and compared between the 2 groups using CHI² or Fisher tests as appropriate. The number of missing data is provided.

Survival rates and median were determined using the Kaplan Meier method. Survival curves were compared using the log rank test. A p-value less than 5% was considered as significant. All tests were two-sided. Analyses were performed using SAS 9.4.

5) Clinical evaluation and follow up

All patients had a baseline thoracic and upper abdominal computed tomography (CT) or positron emission tomography (PET-CT) before the beginning of chemotherapy. Cerebral imaging was also performed before the beginning of chemotherapy for the majority of patients. All patients had repeat morphologic evaluation every three months during chemotherapy and follow-up. During treatment, patients were evaluated on the day of each chemotherapy for clinical and biological toxicities, and graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

III.RESULTS

1) Patients characteristics

Patient demographics and disease characteristics are summarized in **Table I**.

A total of 90 patients were included in our retrospective study. The median patient age was 77 [70-87] and 76 [70-84] years respectively in W and S cohorts, and overall, more than 76 % patients were less than 80 years. More than 65 % of patients had a Performance Status (PS) of 0 or 1, in both groups. In total population, the G8 geriatric screening tool was ≤ 14 for more than 70 % of patients. A cerebral imaging was performed for

respectively 32 (74 %) and 42 (89 %) patients in W and S cohort, before the beginning of chemotherapy. Baseline characteristics were similar between the two groups, in term of age, performance status at beginning, smoking history, histopathological subtypes, clinical stage. The only statistically significant difference was sex with male predominance.

	Weekly cohort No. (%)	Standard cohort No. (%)	p
Sex			
			0,0366
Female	12 (27.9)	5 (10.6)	
Male	31 (72.1)	42 (89.4)	
Age at diagnosis			
			0,8215
70-80	33 (76.7)	37 (78.7)	
>80	10 (23.3)	10 (21.3)	
Performance status			
			0,1726
0	9 (20.9)	10 (21.3)	
1	19 (44.2)	21 (44.7)	
≥ 2	14 (32.6)	16 (34)	
Missing data	1 (2.3)	0	
Smoking status			
			0,6505
Never	7 (16.3)	5 (10.6)	
Former	28 (65.1)	37 (78.8)	
Current	3 (7)	5 (10.6)	
Missing data	5 (11.6)	0	
Histology			
			1
Adenocarcinoma	28 (65.1)	29 (61.7)	
Squamous cell carcinoma	14 (32.6)	16 (34)	
Other	1 (2.3)	2 (4.3)	
TNM Stage			
			0,6879
III	6 (14)	9 (19.2)	
IV	37 (86)	38 (80.8)	
G8 screening tool			
			0,4328
≤ 14	33 (76.7)	33 (70.2)	
>14	8 (18.6)	12 (25.5)	
Missing data	2 (4.7)	2 (4.3)	

Table I. Baseline Patient and Disease Characteristics.

2) Treatment administration

A median of four chemotherapy cycles was given in both groups (range 1-6). The average number of cycles per patient was 3.2 in W cohort and 3.1 in S cohort. Respectively in W and S cohort, 27 (62.8 %) and 29 (61.7 %) patients received 3 cycles or more of chemotherapy; and 16 (37.2 %) and 18 (38.3 %) patients received two or less cycles. Delays or skipped treatments were observed in 89.1 % patients of S cohort, and 65.9 % of W cohort ($p = 0.0087$), mainly for toxicity reasons.

3) Efficacy

Treatment response and survival outcomes are summarized in **Table 2**.

The ORR appeared to be higher in the W schedule but without statistical difference (48.2 % versus 40 %, $p = 0.759$). Control disease (objective response + stable disease) was similar in the two cohorts (respectively 65.5 % and 62.9 % in W cohort and S cohort, $p=0.768$).

Median PFS was 4.6 [3.5 - 7.1] months in W cohort, and 6.7 [3.9 - 7.8] months in S cohort without observed statistical difference ($p = 0.748$).

Median OS were 7.7 [5.5-13.1] and 8.7 [7.2-11.2] months, respectively in W and S cohorts, without observed statistical difference ($p=0.928$). Kaplan-Meier curves of PFS and OS are represented in **Figure 1**.

Six-month and one-year OS were respectively of 63 % and 41 % in W cohort, and respectively of 72 % and 27 % in S cohort.

	Weekly cohort	Standard cohort	<i>p</i>
Response (%)			0,759
Objective response rate	48.3	40	
Complete response rate	3.5	0	
Partial response rate	44.8	40	
Stable disease rate	17.2	22.9	
Progressive disease rate	34.5	37.1	
PFS			0,748
Median PFS (months)	4.6	6.7	
OS			0,928
Median OS (months)	7.7	8.7	
6-months OS (%)	63	72	
1-year OS (%)	41	27	

Table II. Objective response rate and survival outcomes. Objective response rate = complete response rate + partial response rate; PFS, Progression-Free Survival; OS, Overall Survival.

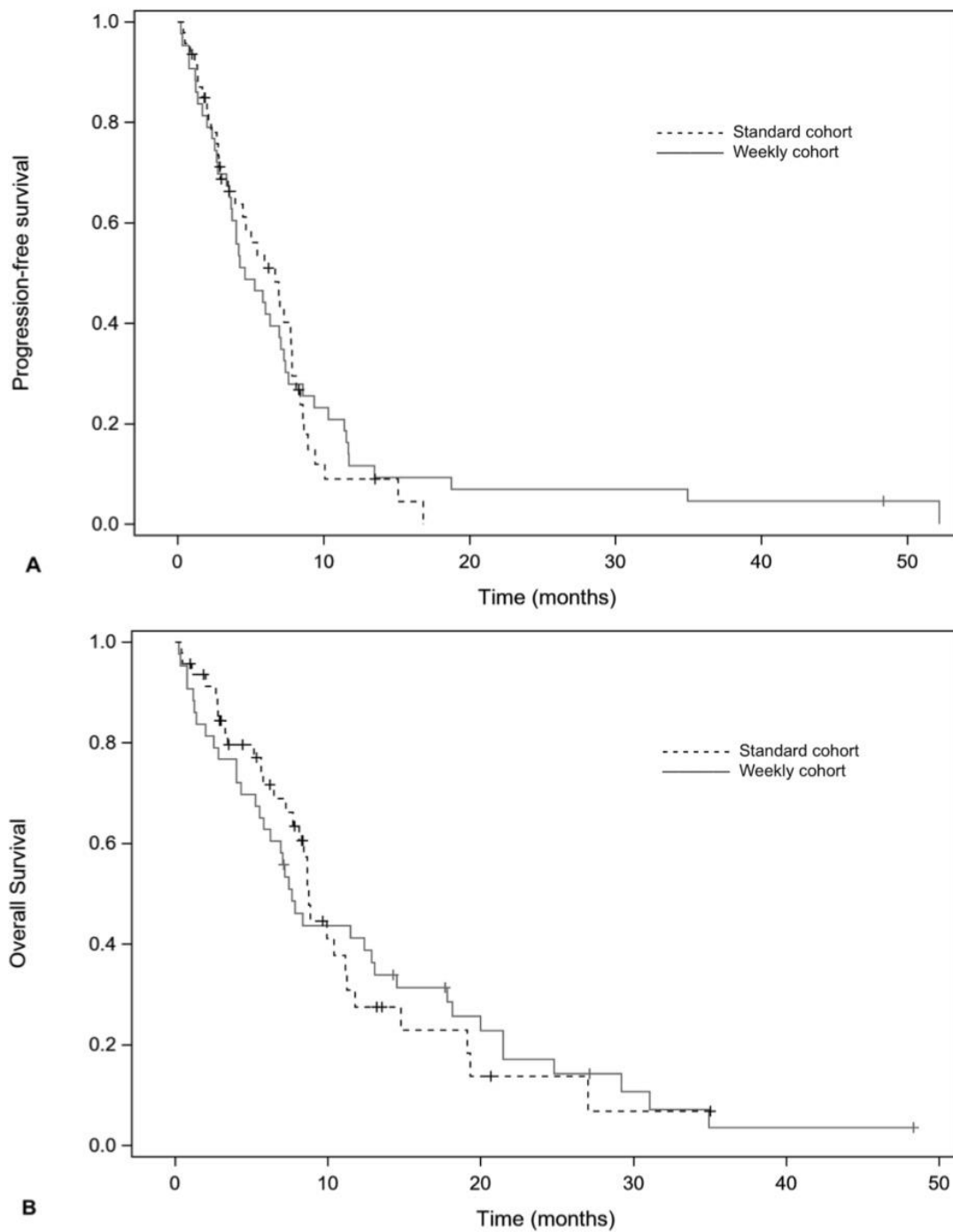


Figure 1. (A) Kaplan-Meier curves of PFS, and (B) OS under chemotherapy with Standard and Weekly regimens. (Horizontal axis represents time since the beginning of the treatment) PFS, Progression-Free Survival; OS, Overall Survival.

4) Toxicity

Table III summarizes adverse effects occurring during chemotherapy.

During chemotherapy, 86 (95.6 %) patients presented toxicity related to treatment all grade combined, especially fatigue presented by all patients, but rate of grade 3/4 was statistically lower in W cohort with 7 % whereas S cohort with 27.6 % ($p=0.01$). Seven (14.9 %) patients presented grade 3/4 sensitive neuropathy in S cohort, while no one in W cohort ($p=0.0068$). Moreover, grade 3/4 anorexia wasn't found in W cohort, and presented by 12.8 % of patients in S cohort ($p=0.0002$). Pulmonary and digestive toxicity were rarely serious; indeed grade 3/4 bronchopneumonia, nausea and vomiting occurred in respectively 12.8 %, 4.2 % and 2.1 % in S cohort and 9.4 %, 2.3 % and 4.6 % in W cohort, without statistical difference.

Concerning hematological toxicity, the most frequent grade 3/4 adverse event was neutropenia with 48.9 % in S cohort versus 2.3 % in W cohort ($p=0.0001$). Grade 3/4 anemia and thrombocytopenia were seen respectively in 14.9 % and 6.4 % in S cohort and 2.3 % and 0 % in W cohort (respectively $p=0.042$ and $p=0.028$). All of hematological toxicities were statistically less frequent in W cohort.

At the end of chemotherapy, in respectively W and S cohorts, 48.8 % and 53.2 % of patients kept a good general condition with a Performance Status ≤ 1 , while 18.6 % and 36.2 % had a Performance status ≥ 3 .

TOXICITY	WEEKLY COHORT No. (%)			STANDARD COHORT No. (%)			p
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	
Haematological							
Anemia	26 (60.5)	1 (2.3)	0	38 (80.9)	7 (14.9)	0	0.042
Febrile neutropenia	1 (2.3)	0	0	11 (23.4)	7 (14.9)	4 (8.5)	0.001
Leukopenia	6 (14)	1 (2.3)	0	27 (57.4)	7 (14.9)	5 (10.6)	0.0003
Neutropenia	5 (11.6)	1 (2.3)	0	34 (72.3)	14 (29.8)	9 (19.1)	<0.0001
Thrombocytopenia	9 (20.9)	0	0	20 (42.6)	0	3 (6.4)	0.028
Non-haematological							
Alopecia	2 (4.7)			3 (6.4)			
Anorexia	3 (7)	0	0	16 (34)	6 (12.8)	0	0.0002
Arthralgia	0	0	0	0	0	0	
Bronchopneumonia	9 (20.9)	2 (4.7)	2 (4.7)	13 (27.7)	3 (6.4)	3 (6.4)	0.849
Constipation	3 (7)	0	0	8 (17)	0	0	0.146
Cough	6 (14)	0	0	6 (12.8)	0	0	0.242
Diarrhea	6 (14)	0	0	10 (21.3)	1 (2.1)	0	0.678
Dyspnea	7 (16.3)	0	2 (4.7)	3 (6.4)	0	0	0.225
Fatigue	43 (100)	3 (7)	0	47 (100)	12 (25.5)	1 (2.1)	0.010
Hemoptysis	4 (9.3)	0	0	6 (12.8)	0	0	0.503
Hypersensitivity taxol	1 (2.3)	0	0	0	0	0	
Mouth irritation	4 (9.3)	0	0	2 (4.2)	0	0	0.798
Myalgia	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1
Nausea	7 (16.3)	1 (2.3)	0	15 (31.9)	2 (4.2)	0	0.223
Neuropathy	10 (23.3)	0	0	11 (23.4)	7 (14.9)	0	0.0068
Other infection	5 (11.6)	1 (2.3)	1 (2.3)	7 (14.9)	4 (8.5)	1 (2.1)	0.502
Rash	1 (2.3)	0	0	3 (6.4)	0	0	0.745
Vomiting	3 (7)	1 (2.3)	1 (2.3)	7 (14.9)	1 (2.1)	0	0.292

Table III. Summary of treatment-related adverse events during chemotherapy.

IV.DISCUSSION

In this retrospective study, we focused on elderly patients (≥ 70 years) with advanced NSCLC and treated with weekly paclitaxel and either weekly carboplatin or standard carboplatin (every 4 weeks).

Elderly patients are underrepresented in clinical trials taking in care advanced NSCLC because of comorbidities, frailty, and physiological changes of ageing increasing risk of toxicity.^{6,7} Consequently, there is a really lack of results in this population. We know that after best supportive care, single-agent chemotherapy by vinorelbine or gemcitabine was the standard for these patients with advanced NSCLC until the beginning of 2000's.^{8,9}

After that, several trials have showed that elderly patients with a good performance status could tolerate properly doublet of chemotherapy based on platinum drug, with similar benefits compared to younger patients.^{10,11} Therefore, carboplatin-based doublet of chemotherapy was used reasonably for fit elderly patients.¹² In parallel, in overall population, carboplatin was firstly used at an area under the plasma concentration time curve (AUC) = 6 in association with paclitaxel at a dose of 200-225 mg/m² every 3 weeks. Overall response rate found in these studies was 17 % to 25 %, and approximately 8 months of median survival was highlighted. However, this regimen was associated with increased adverse events compared to others classically used doublet of chemotherapy in patients with advanced NSCLC, notably myelosuppression and neuropathy.^{13,14}

Consequently, weekly alternative regimens were developed to improve safety.

In 2003, Belani *et al.* has evaluated in a randomized phase II study, the efficacy and safety of three approaches of weekly paclitaxel at different doses with weekly (AUC 2) or every 4 weeks (AUC 6) carboplatin in advanced NSCLC. The regimen with weekly paclitaxel at the dose of

100 mg/m² plus carboplatin (AUC 6) every 4 weeks demonstrated the better efficacy (median survival time of 49 weeks).¹⁵

Subsequently, this regimen was compared in a phase III trial to standard every 3-weeks of Carboplatin plus Paclitaxel regimen. While efficacy parameters were similar, profile toxicity was in favor of the weekly regimen, with reduced neuropathy, arthralgia and neutropenia.¹⁶

Ramalingam *et al.* has conducted a subset analysis of this study for elderly patients (≥ 70 years), who represented 31 % of this phase III study population and has found overall similar outcomes. However the neurotoxicity profile was more favorable in the weekly regimen (grade 3 neuropathy 5.5 % versus 9.5 %).¹⁷

In our study, we found similar efficacy than those observed in literature with combinations of carboplatin and paclitaxel. Indeed, our median PFS and OS were respectively 6.7 and 8.7 months in standard cohort and 4.6 and 7.7 months in weekly cohort. Whereas standard regimen demonstrated slightly better survival outcomes, weekly regimen (carboplatin AUC 2 plus paclitaxel 60 mg/m², on day 1, 8 and 15, every 4 weeks) showed an encouraging ORR of 48 % versus 40 % with standard schedule. Moreover, our results of ORR in both groups appeared to be higher than those observed in others studies (about 20 % to 38 %).¹⁸

In 2011, Quoix *et al.* has focused on elderly patients (≥ 70 years) in a prospective phase III study. It is the first phase III study focused on this population presenting advanced NSCLC. An association of carboplatin AUC 6 and weekly paclitaxel 90 mg/m² has been compared to vinorelbine or gemcitabine monotherapy in this population. They have reported in the carboplatin + weekly paclitaxel, better median OS (respectively 10.3 [8.3-12.6] versus 6.2 [5.3-7.3] months, $p < 0.0001$), PFS (respectively 6 [5.5-6.8] versus 2.8 [2.6-3.7] months, $p < 0.0001$), and objective response rate (respectively 27.1 % [21.4-33.4] versus 10.2 % [6.6-14.9], $p < 0.0001$).

The median of age was 77 years, but most of their patients were fit, with a performance status score of 0-1 and results cannot be extrapolated to unfit elderly patients. However, this regimen was associated with increased rate of grade 3/4 toxic effects, mainly haematological and notably neutropenia (48.4 % vs 12.4 %), anemia (9.4 % vs 4.4 %), and thrombocytopenia (6.7 % vs 0.9 %). It is important to notice that treatment-induced death rate was of 4,4 % in the experimental group.⁴

In our retrospective analysis, most patients (95.6 %) had adverse event all grade combined during chemotherapy. The most frequent was fatigue (100 %), with 13 patients (27.6 %) experienced grade 3/4 in S cohort and only 3 (7 %) grade 3 in W cohort. Weekly regimen showed a really good safety. Indeed, myelosuppression was significantly lower, especially grade 3/4 neutropenia (2.3 % versus 48.9 %, $p<0.0001$), anemia (2.3 % versus 14.9 %, $p=0.042$), and thrombocytopenia (0 % versus 6.4 %, $p=0.028$) compared to standard schedule. Our outcomes for standard regimen were frequent albeit expected because similar to those found in the literature.⁴

Moreover, in W group, only 23.3 % patients presented nausea or vomiting all grade combined, while incidence was 46.8 % with standard schedule. Anorexia was reported only for 3 patients (no grade 3/4) in W group versus 16 patients whose 6 grade 3/4 in S group.

In a similar study focused on elderly patients, Rozzi *et al.* has analyzed the association of weekly carboplatin AUC 2 and Paclitaxel 80 mg/m² schedule. ORR was of 33 % and a median OS of 9 months has been found, toxicity profile was extremely favorable with no grade 3/4 neuropathy, and 14 % of grade 3/4 neutropenia.¹⁹

In our study, no patient developed grade 3/4 neuropathy in weekly regimen, in contrary to standard regimen with an incidence of 14.9 %, which is lower than IFCT-0501 trial with only 3.1 %, but patients were fit and selected, whereas our outcomes reflect real life data.⁴

Another retrospective analysis of weekly carboplatin AUC 3 + paclitaxel 75 mg/m² has showed interesting response rate of 34 % and acceptable safety, including for patients with poor risk features, older age or impaired PS.¹⁸

More recently, in a similar retrospective analysis conducted from 2002 to 2018, Kivrak *et al.* has compared weekly schedule doublet of carboplatin AUC 2 + paclitaxel 60-100mg/m² versus 3-weekly carboplatin AUC 6 + weekly paclitaxel 60-100mg/m². Efficacy was statistically similar if we focused on ORR, median OS and PFS times. However, there was significant less grade 3/4 anemia (8.6 % vs 41.7 %, p=0.003) and neutropenia (14.3 % vs 50 %, p=0.003) in the weekly regimen group.²⁰

Nonetheless, our study suffers from several limitations. Firstly, this is a retrospective study which focuses on two different populations. Secondly, the number of 90 included patients is relatively small because of the fact that we decided to select only patients advanced NSCLC in first line treatment to obtain a homogeneous population. Thirdly, we didn't take into account dose reduction treatments (probably more frequent in S cohort) which might underestimate efficacy but also toxicity. Despite all these points, no recent paper has compared these two schedules of chemotherapy doublet in the treatment of advanced NSCLC, specifically for elderly patients, which is the strength of our work.

V.CONCLUSION

There is no clear survival benefit of the use of weekly schedule of carboplatin and paclitaxel association in the treatment of elderly patients (≥ 70 years) presenting advanced NSCLC, but certainly a better toxicity profile. This weekly regimen could be considered like an acceptable alternative in this population.

VII. REFERENCES

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- [2] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 ;94(8):1623-1640.
- [3] Brosseau S, Gounant V, Swalduz A, Avrillon V, Pérol M, Zalcman G. Traitements de première ligne dans les CBNPC avancés, en l’absence d’addiction oncogénique (incluant le traitement de maintenance et les anti-angiogéniques). *Rev Mal Respir Actual.* 2019;11(3):342-354.
- [4] Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2011;378(9796):1079-1088.
- [5] Pignata S, Breda E, Scambia G, Pisano C, Zagonel V, Lorusso D. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66(3):229-236.
- [6] Jennens RR, Giles GG, Fox RM. Increasing underrepresentation of elderly patients with advanced colorectal or non-small-cell lung cancer in chemotherapy trials. *Intern Med J.* 2006;36(4):216-220.
- [7] Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med.* 1999;341(27):2061-2067.

- [8] No authors listed. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(1): 66-72.
- [9] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(5):362-372.
- [10] Langer CJ, Vangel M, Schiller J, Harrington DR, Sandier A, Belani C. O-49 Age-specific subanalysis of ECOG 1594: Fit elderly patients (70–80 yrs) with NSCLC do as well as younger patients (<70). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:639.
- [11] Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere J-F. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84(3):340-349.
- [12] Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2007;18(8):1314-1321.
- [13] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-98.
- [14] Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001;19(13):3210-3218.
- [15] Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(15):2933-2939.
- [16] Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS. Randomized,

phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(3):468-473.

[17] Ramalingam S, Perry MC, Rocca RVL, Rinaldi D, Gable PS, Tester WJ. Comparison of outcomes for elderly patients treated with weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus the standard 3-weekly paclitaxel and carboplatin for advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2008;113(3):542-546.

[18] Volk V, Cathomas R, Mark M, von Moos R, Klingbiel D, Brossart P. Weekly carboplatin in combination with weekly paclitaxel in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer: a single center 10-year experience. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2016;24(5):2119-2128.

[19] Rozzi A, Nardoni C, Corona M, Restuccia MR, Falbo T, Lanzetta G. Weekly regimen of paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with stage IIIB-IV non small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase II study. *J Chemother*, Florence Italy, 2010;22(6):419-423.

[20] Kıvrak Salim D, Akın Telli T, Tatlı AM, Kılıçkap S, Yumuk PF. Comparison of two different carboplatin and weekly paclitaxel schedule in elderly advanced non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(6):1137-1145.

CONCLUSION

Chez le sujet âgé (≥ 70 ans), l'usage d'une chimiothérapie seule notamment par carboplatine mensuel-paclitaxel hebdomadaire, est toujours d'actualité dans la prise en charge du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé sans addiction oncogénique, lorsque l'état général est bon.

L'étude IFCT 05-01 s'étant focalisée sur cette population du sujet âgé (≥ 70 ans) a révélé la supériorité de cette association à une monothérapie par gemcitabine ou vinorelbine au prix d'une plus grande toxicité. Afin d'en optimiser la tolérance, un schéma hebdomadaire a été proposé chez les patients âgés ou fragiles atteint d'un CBNPC avancé.

En raison du manque de données disponibles dans la littérature, l'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce schéma hebdomadaire par carboplatine AUC 2 – paclitaxel 60 mg/m² J1, J8, J15 (avec reprise à J28) et de le comparer au schéma standard (carboplatine AUC 5 mensuel – paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15) généralement utilisé chez le sujet âgé atteint d'un CBNPC de stade avancé.

Ainsi, entre 2011 et 2019, un total de 90 patients âgés d'au moins 70 ans et pris en charge pour un CBNPC avancé non préalablement traités ont été inclus rétrospectivement dans deux cohortes indépendantes (hebdomadaire et standard).

Les critères d'évaluation étaient : le taux de réponse objective, la survie sans progression, la survie globale et la toxicité.

Nous n'avons retrouvé aucune différence en termes d'efficacité entre ces deux schémas de chimiothérapie. Cependant, le schéma hebdomadaire a un meilleur profil de toxicité, notamment hématologique.

À travers ce travail, nous apportons la preuve de la faisabilité du schéma hebdomadaire par carboplatine AUC 2 et paclitaxel 60 mg/m² qui pourrait être une alternative intéressante chez les sujets âgés présentant un CBNPC de stade avancé.

Le Président du jury,

A stylized, handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

Pr. Ph. BONNIAUD

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 17 Aout 2020
Le Doyen

A stylized, handwritten signature in blue ink, featuring a prominent loop and a long horizontal stroke.

Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

AVANT-PROPOS

1. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Brosseau S, Gounant V, Swalduz A, Avrillon V, Pérol M, Zalcman G. Traitements de première ligne dans les CBNPC avancés, en l'absence d'addiction oncogénique (incluant le traitement de maintenance et les anti-angiogéniques). *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* oct 2019;11(3):342-54.
4. Vergnenègre A, Trédaniel J, Bigay-Gamé L, Bylicki O, Paireon J-C, Urban T, et al. Épidémiologie des cancers du poumon en France: les tendances actuelles. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* oct 2019;11(3):169-76.
5. Masson E. Epidémiologie du cancer du poumon en France : incidence, mortalité et survie (tendance et situation actuelle). *EM-Consulte.* Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/1099871>
6. Fournel P, Tissot C, Le Pechoux C. Cancers bronchiques localement avancés ou inopérables: rôle de l'oncologue. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* oct 2019;11(3):265-77.
7. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncology.* 9 sept 2019;15(30):3491-502.
8. Cadranet J, Fallet V, Baldacci S, Cortot A. Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules de stades avancés mutés EGFR: quelle(s) séquence(s) ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* oct 2019;11(3):364-79.
9. Duruisseaux M, Descourt R, Moro-Sibilot D. Les patients ALK et ROS1: quelle séquence ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* oct 2019;11(3):380-91.
10. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 10 nov 2016;375(19):1823-33.
11. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled,

phase 3 trial. *The Lancet*. 4 mai 2019;393(10183):1819-30.

12. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer | *NEJM* Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504627>

13. 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*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.

14. 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*. 21 2017;389(10066):255-65.

15. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.

16. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 22 nov 2018;379(21):2040-51.

17. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 janv 2002;346(2):92-8.

18. Corre R, Le Caer H. Prise en charge du CBNPC chez les sujets âgés. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. sept 2017;9(2):299-307.

19. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 17 sept 2011;378(9796):1079-88.

TITRE DE LA THESE : ÉVALUATION DE DEUX SCHÉMAS DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR CARBOPLATINE-PACLITAXEL HEBDOMADAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES DE STADE AVANCÉ CHEZ LE SUJET ÂGÉ

AUTEUR : YASMINA HASSANI

RESUME :

Introduction - Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, le traitement de référence du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) sans addiction oncogénique repose sur le doublet carboplatine–paclitaxel, supérieur à une monothérapie mais au prix d’une plus grande toxicité. Le schéma hebdomadaire à doses fractionnées a été pensé afin d’en optimiser la tolérance. L’objet de cette étude est de comparer l’efficacité et la toxicité de ce schéma hebdomadaire au schéma standard.

Méthode - Nous avons évalué rétrospectivement, entre 2011 et 2019, l’efficacité et la tolérance du schéma hebdomadaire (carboplatine AUC 2 – paclitaxel 60 mg/m²) au schéma standard (carboplatine AUC 5 mensuel – paclitaxel 90 mg/m² J1,8,15) dans deux cohortes indépendantes de patients avec un CBNPC de stade avancé et non préalablement traité.

Résultats - Nous avons inclus un total de 90 patients âgés d’au moins 70 ans dont 43 patients dans la cohorte hebdomadaire et 47 dans la cohorte standard. Le taux de réponse objective était non différent de respectivement 48 % et 40 %. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 4,6 et 7,7 mois dans la cohorte hebdomadaire et de 6,7 et 8,7 mois dans la cohorte standard. Concernant la toxicité, celle-ci était significativement inférieure avec le schéma hebdomadaire, principalement en termes de neutropénie et de neuropathie de grade 3/4.

Conclusion - Aucune différence en termes d’efficacité n’a été retrouvée entre ces deux schémas. Cependant, le schéma hebdomadaire a un meilleur profil de toxicité et pourrait être une alternative intéressante chez ces patients.

MOTS-CLES : CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES ; STADE AVANCÉ ; CARBOPLATINE PACLITAXEL HEBDOMADAIRE ; SUJET ÂGÉ