

Fanny Raguideau<sup>1</sup>, Ingrid Portilla<sup>2</sup>, Dr Aurélie Swalduz<sup>3</sup>, Pr Jean-Paul Beregi<sup>4,5</sup>, Marie Laurent<sup>1</sup>, Nicolas Pagès<sup>1</sup>, Martin Prodel<sup>1</sup>, Baptiste Jouaneton<sup>1</sup>, Romain Cazavan<sup>2</sup>, Alexandre Vainchtock<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Heva, Lyon ; <sup>2</sup>Medexprim ; <sup>3</sup>Centre Léon Bérard (CLB) ; <sup>4</sup>CHU de Nîmes ; <sup>5</sup>Université de Montpellier

## Introduction

Le cancer du poumon est fréquemment diagnostiqué à un stade avancé, avec une survie à 5 ans n'excédant pas 5%. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est le sous-type histologique le plus courant, représentant 87% de tous les cas. L'analyse des séquences de traitements est possible à partir des données du SNDS, mais présente certaines limites liées notamment à l'absence des données comme la prise des traitements en intra-GHS, les raisons d'arrêts ou de changements de traitements, la progression de la maladie ou encore les évènements indésirables liés aux traitements<sup>1</sup>.

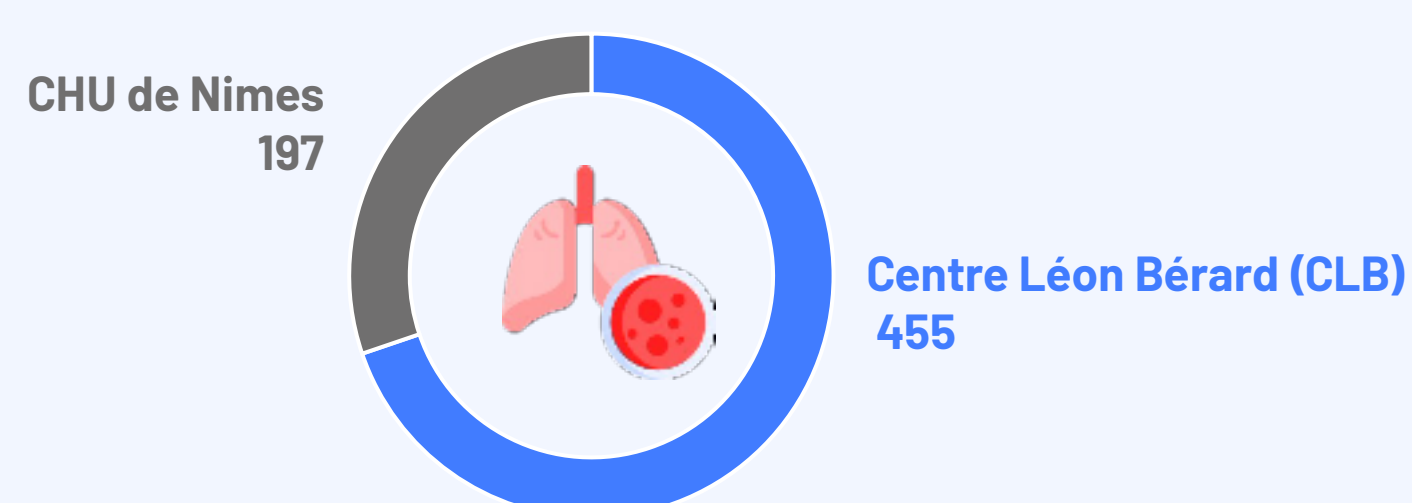
## Objectifs

L'objectif de ce travail était de modéliser plus précisément les séquences de traitements ainsi que la survie des patients CBNPC en stade avancé traités par immunothérapie à partir de données hospitalières. L'analyse et la description des séquences de traitements sont un enjeu de la prise en charge du CBNPC.

## Méthode

### Population et variables d'intérêts

Taille de la cohorte (N=652 patients atteints de CBNPC en stade avancé métastatique traités par immunothérapie)



Les patients ont été suivis depuis leur diagnostic au stade 3c/4 jusqu'à la rémission, le décès, la perte de vue ou la fin du suivi. Les caractéristiques des patients (âge, sexe, comorbidités, statut tabagique) et de la pathologie (date de diagnostic, mutation génétique, statut PDL1, présence de métastases et localisation des métastases) ont été analysées.

### Source des données

La base de données est constituée à partir de différentes sources de données cliniques : les données importées depuis différentes applications du dossier patient informatisé (résultats d'analyses biologiques, traitements délivrés à la pharmacie...), les données complétées manuellement par les attachés de recherche clinique (exploitation et structuration manuelle des comptes-rendus des réunions de concertation pluridisciplinaire, d'anatomopathologie, de génomique et de radiologie) et les données DICOM (Digital Imaging and Communications in medicine) du PACS (Picture Archiving and Communication System) pour les paramètres des images.

### Analyses

#### 1 Caractéristiques des patients

Des analyses descriptives ont été réalisées pour décrire les caractéristiques des patients



#### 2 Séquences de traitements

L'algorithme TAK<sup>®2</sup> (Time sequence Analysis through K-clustering) a été utilisé pour segmenter la cohorte en groupes de patients ayant des séquences de traitements similaires. Cette technique permet d'obtenir une visualisation précise et lisible des séquences de traitements au sein de la cohorte. Les caractéristiques cliniques des patients au sein des différents groupes ont également été analysées.

L'analyse des séquences de traitements commence au premier traitement du patient post diagnostic 3c/4 et la durée de suivi est de 2 ans. La durée de couverture de chaque traitement a été fixée à 14 jours et les combinaisons de traitements ont été regroupées avec une flexibilité de 11 jours (si 2 traitements A et B commencent à moins de 11 jours d'intervalle, on considère qu'ils sont pris de manière simultanée, et donc qu'ils forment une combinaison de traitements). Les combinaisons de traitements ont ensuite été simplifiées suivant l'ordre de priorité suivant : radiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, chimiothérapie Pemetrexed, Docetaxel, Gemcitabine, Vinorelbine en monothérapie, essai clinique puis chimiothérapie autre ou en combinaison.

Une analyse à l'aide d'un diagramme de Sankey a aussi été utilisée pour visualiser la succession des phases de traitements.

#### 3 Survie globale et survie sans progression

Les données de survie et de survie sans progression étaient uniquement disponibles pour les patients suivis au CLB. Ces deux paramètres ont été analysés à partir de la date de diagnostic au stade 3c/4, à l'aide de courbes de Kaplan Meier.

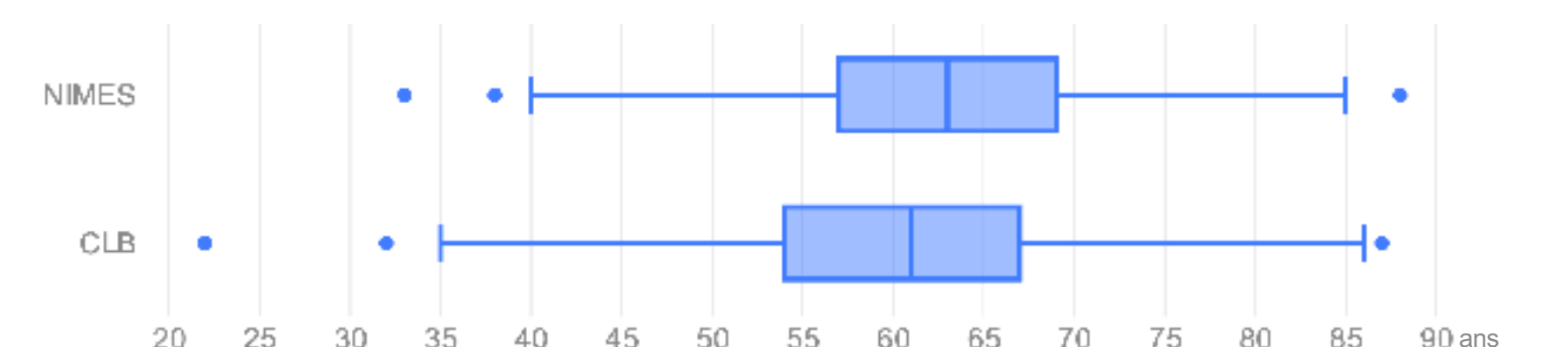
## Conclusion

Cette étude a permis de décrire les séquences de traitements et la survie des patients atteints d'un CBNPC traités par immunothérapie depuis leur diagnostic au stade 3c/4. La prochaine étape de ce travail pourrait être la recherche de séquences de traitements optimales qui est un des enjeux principaux de la prise en charge du CBNPC. Enfin, combiner la richesse de cette base de données hospitalière et les données du SNDS permettrait de concevoir de futures études sur des données cliniques fines avec un suivi longitudinal exhaustif des patients en vie réelle.

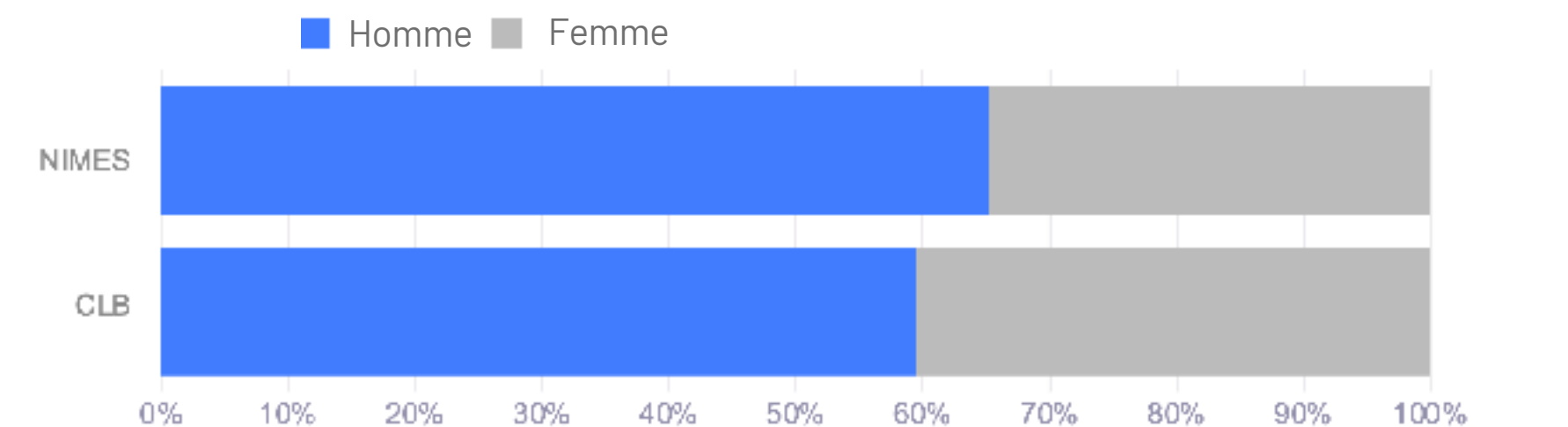
## Résultats

### 1 Caractéristiques des patients

#### Âge à l'inclusion



#### Sexe



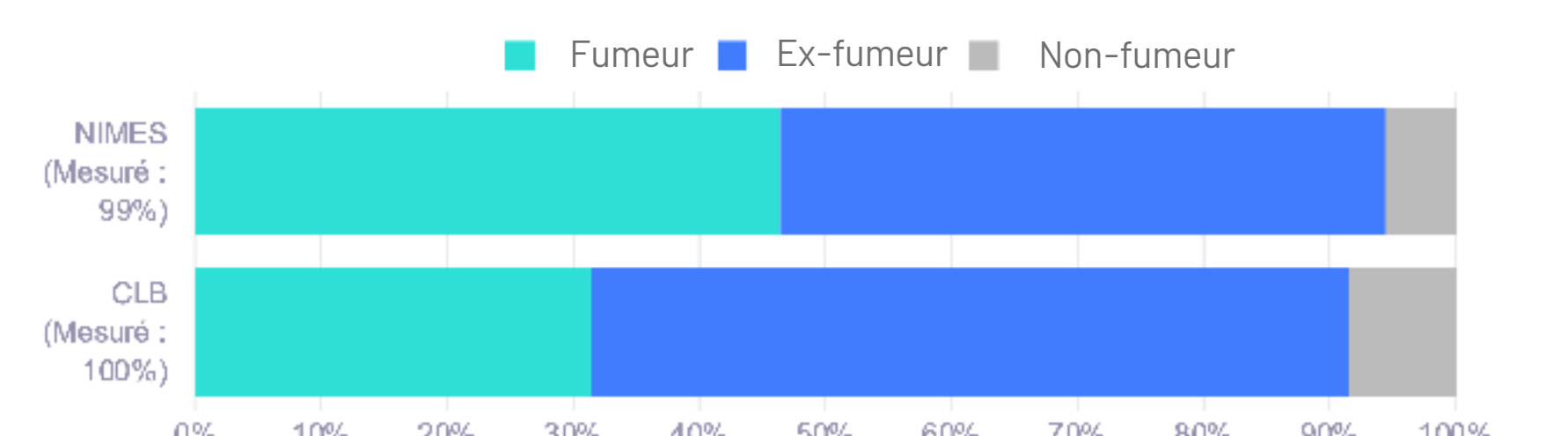
#### Comorbidités (disponible uniquement pour les patients du CLB ; N = 455)

Comorbidité	HTA	Maladie cardiaque	Diabète	Trouble métabolique	BPCO	Obésité
Fréquence	28 %	14 %	11 %	8 %	10 %	2 %

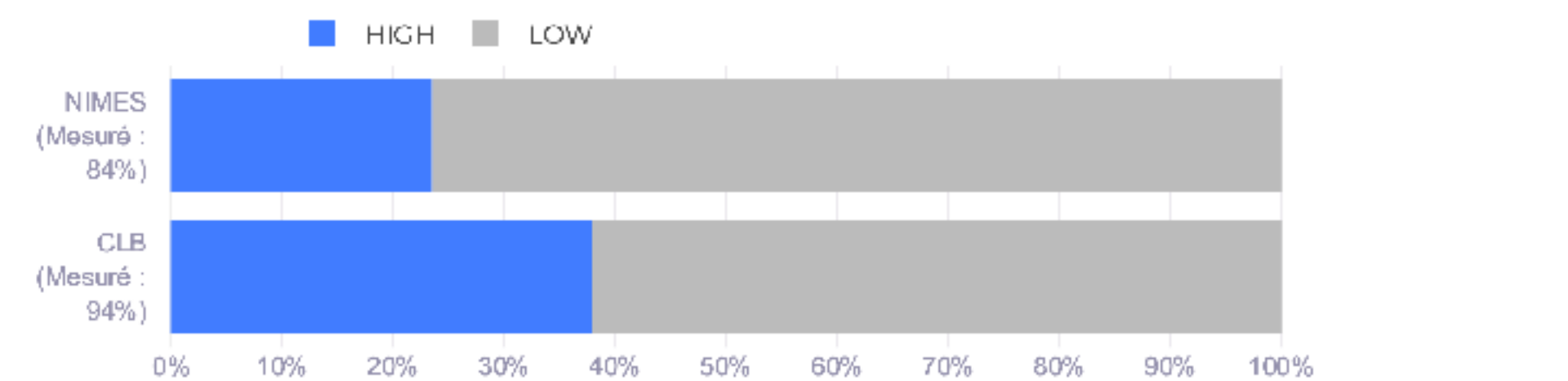
6 comorbidités les plus fréquentes

HTA : Hypertension artérielle / BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

#### Statut tabagique



#### Statut PDL1



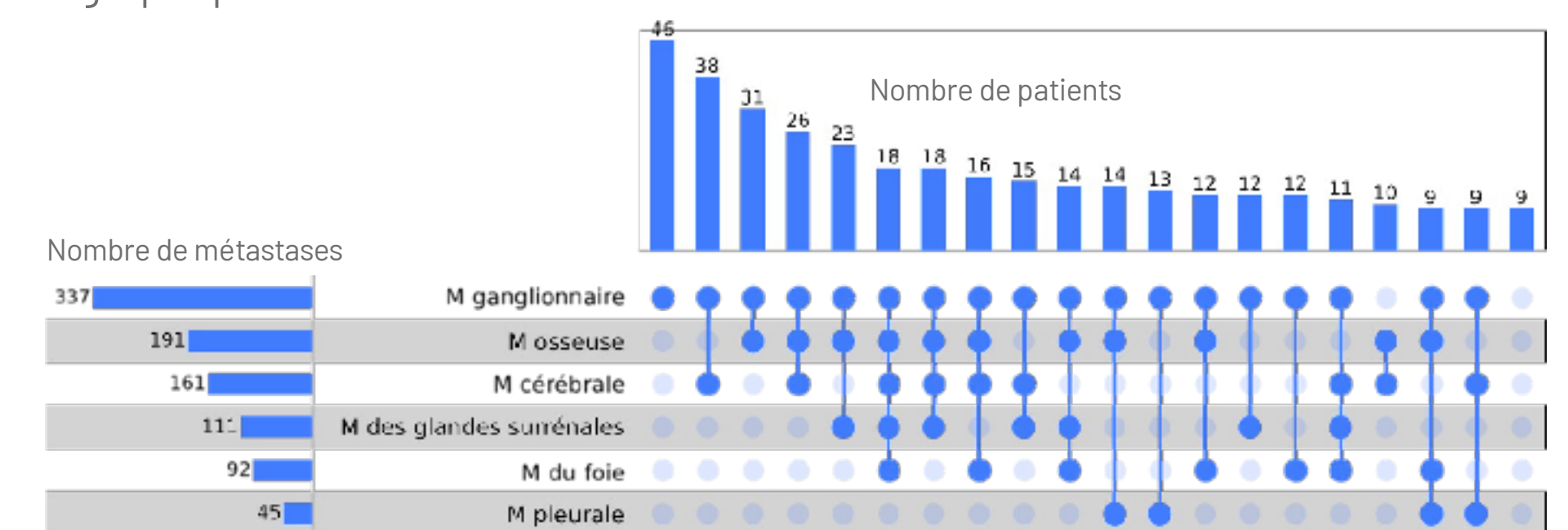
#### Mutations (disponible uniquement pour les patients du CLB ; N = 455)

Les 5 mutations les plus mesurées sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Mutation (taux de mesure)	KRAS 84 %	ERBB2/HER2 71 %	BRAF 74 %	EGFR 78 %	ALK 89 %
Fréquence	42 %	2 %	7 %	6 %	2 %

#### Métastases (disponible uniquement pour les patients du CLB ; N = 455)

Chez l'ensemble des patients traités au CLB, le nombre moyen de métastases était de 4 (+/- 2) par patient. Les 6 métastases les plus présentes sont représentées sur le graphique ci-dessous.

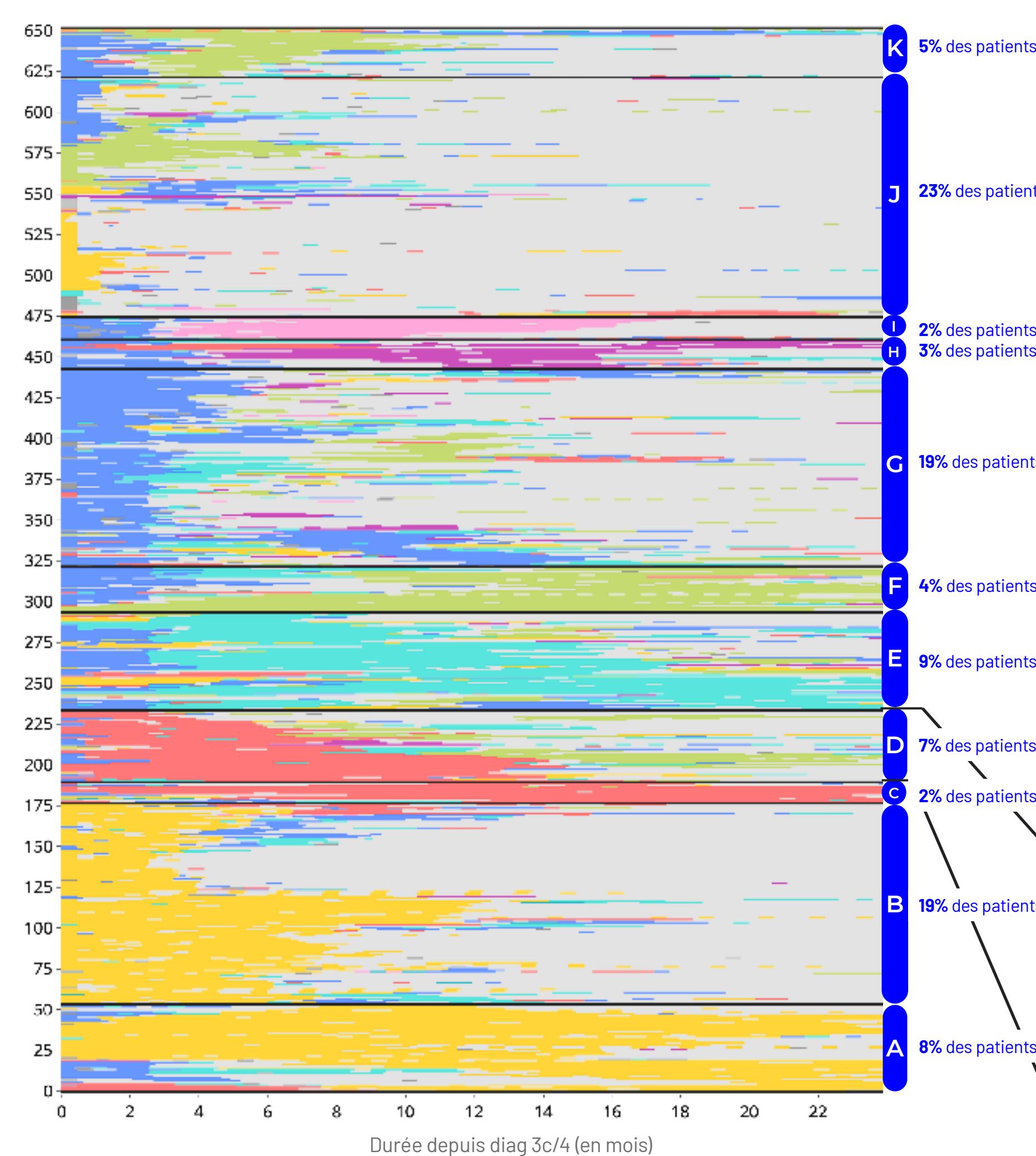


#### Intersection plot des co-occurrences des métastases chez les patients avec un CBNPC traités au CLB.

M : Métastases (les combinaisons présentes chez moins de 9 patients ne sont pas affichées)

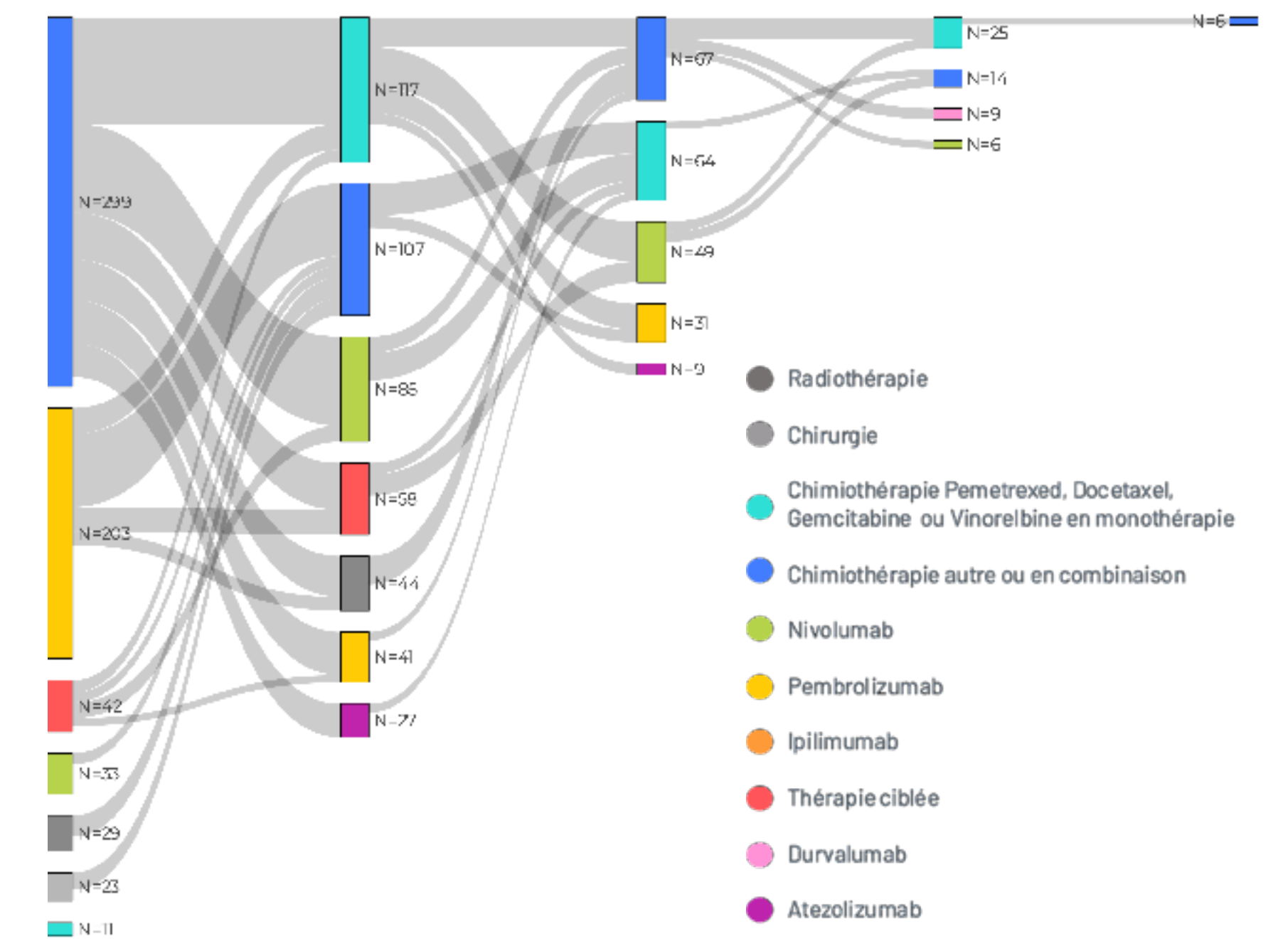
### 2 Séquences de traitements

La figure de gauche présente les résultats du TAK<sup>®</sup> et montre le regroupement des séquences de traitements identifiées. Sur la base de ces résultats, 11 groupes de patients ont pu être identifiés (A à K). Les caractéristiques de ces groupes de patients sont présentées dans le tableau situé en dessous. Le diagramme de Sankey permet de décrire la succession des différentes phases de traitements (seules les phases de traitements représentant plus de 6 patients ont été représentées).

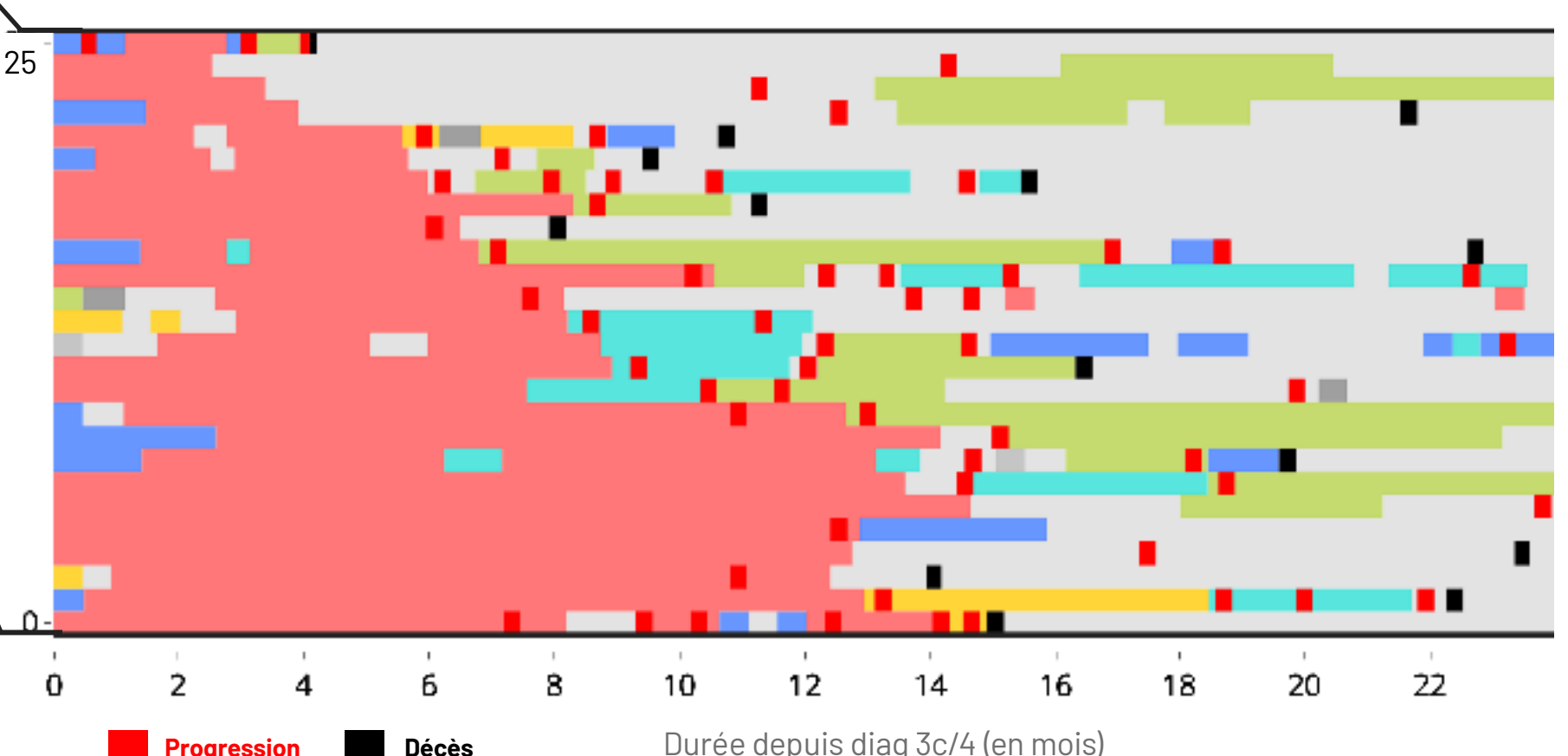


#### Caractéristiques des patients dans les différents sous-groupes identifiés

Paramètres	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	Total
Nb patients	54	123	13	44	60	28	121	18	14	147	30	652
Âge moyen +/-SD	59 (+/-10)	62 (+/-10)	62 (+/-7)	61 (+/-10)	59 (+/-7)	59 (+/-9)	65 (+/-9)	65 (+/-11)	58 (+/-8)	62 (+/-11)	62 (+/-9)	61 (+/-10)
% Homme	63 %	58 %	23 %	57 %	62 %	64 %	66 %	39 %	79 %	62 %	70 %	61 %
PDL1 % HIGH	66 %	48 %	46 %	22 %	22 %	18 %	22 %	12 %	38 %	36 %	4 %	34 %

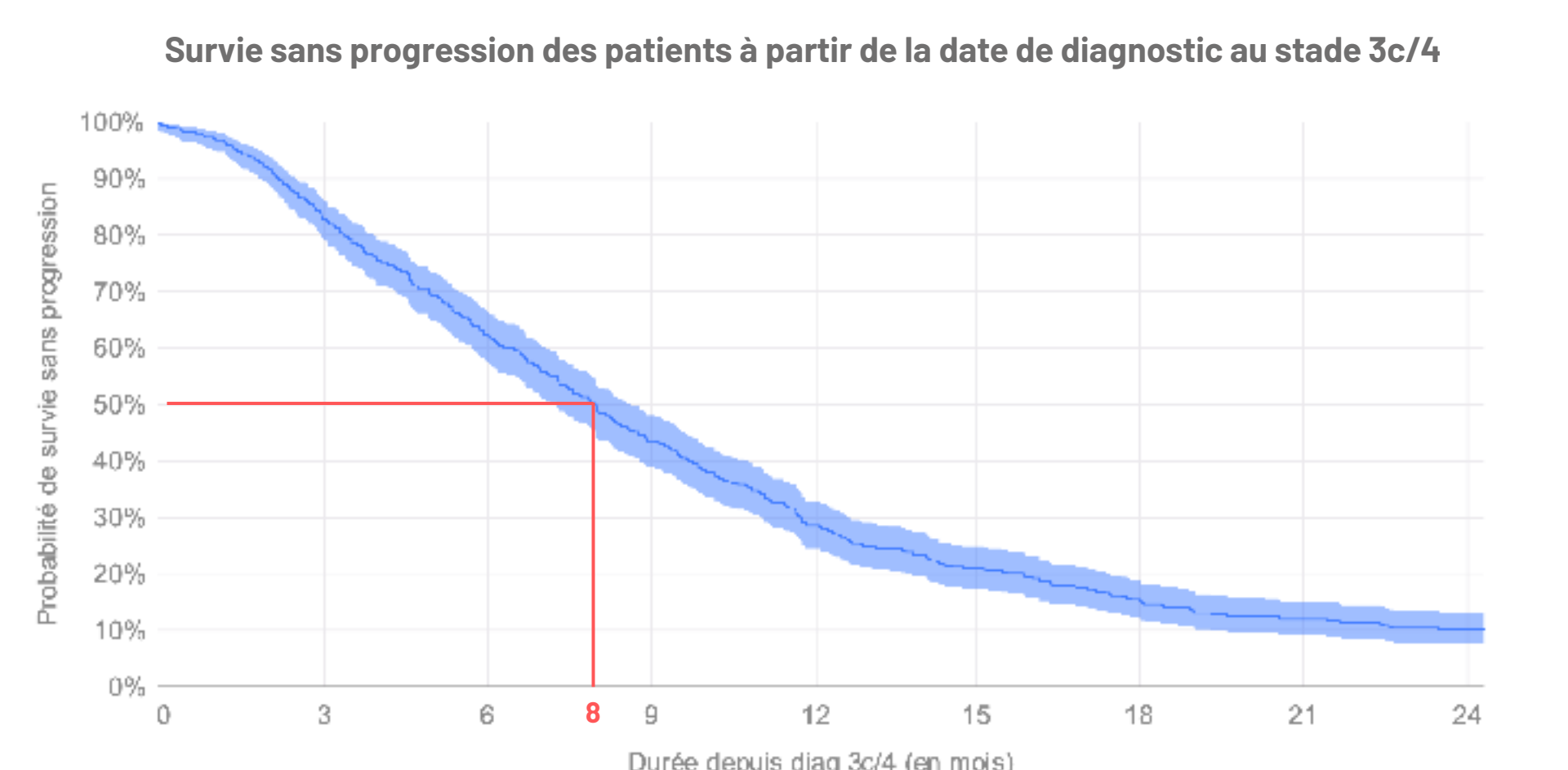
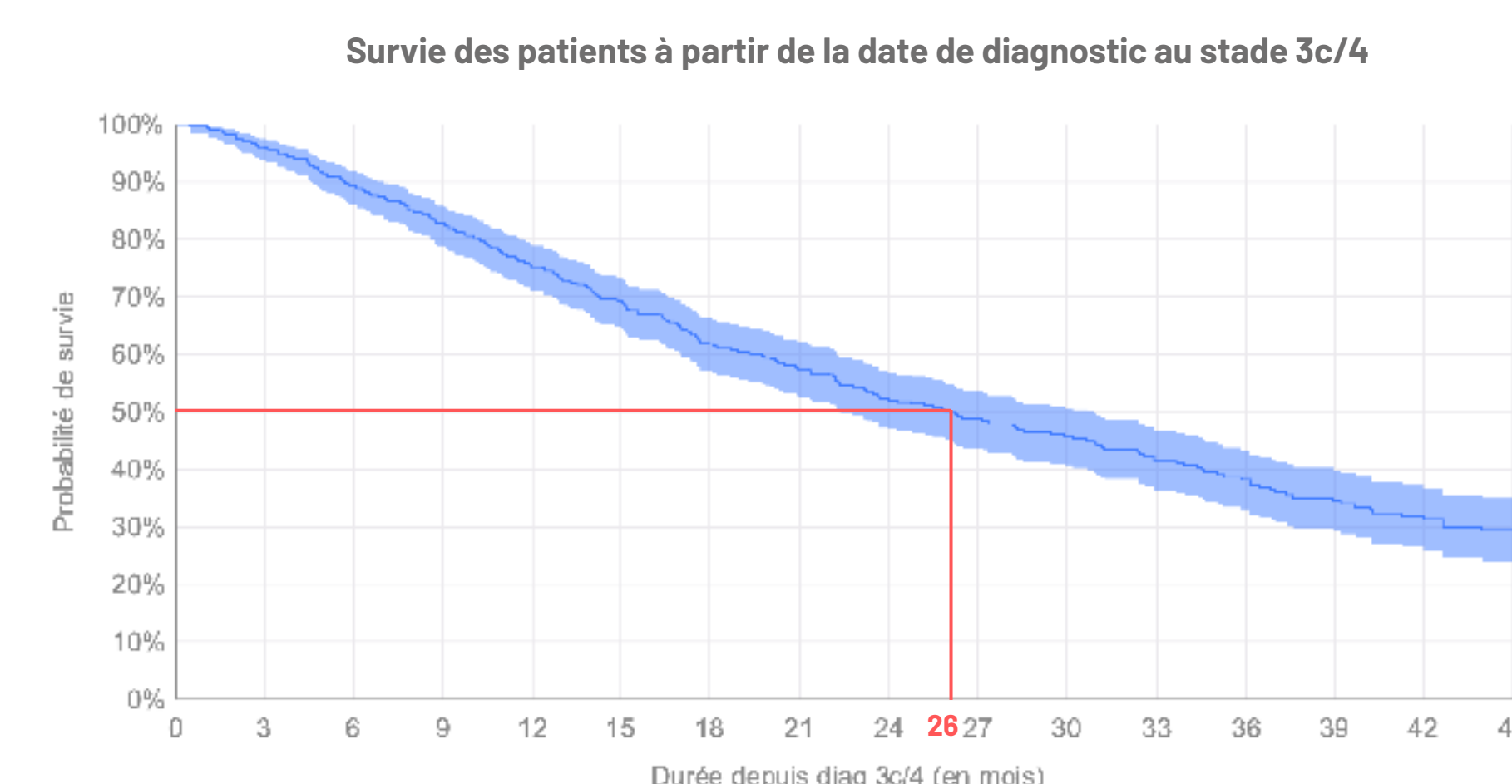


Sur l'extrait du TAK<sup>®</sup> ci-dessous l'évolution clinique de la pathologie (sur **progression** ou **décès**) est représentée en plus des phases de traitements. Cette représentation permet d'appréhender si la progression de la maladie a conduit à un changement de traitements. Cette information est représentée uniquement pour les 26 patients du CLB du groupe D.



### 3 Survie et survie sans progression (disponible uniquement pour les patients du CLB ; N = 455)

La durée médiane de survie après le diagnostic du stade 3c/4 était de 26 mois. La durée médiane de survie sans progression à partir de ce stade était environ de 8 mois et ne dépassait pas 30% à un an.



Étude conforme au cadre réglementaire de la MR-004.

#### Remerciements

Nous remercions Hugo Crochet, Directeur des systèmes informatisés au CLB, pour la mise à disposition des données.

#### Références

- Pozza DH, Andrade de Mello RB. Treatment Sequencing Strategies in Lung Cancer. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2022 May 20;25(5):323-336. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.104.01. PMID: 35599008; PMCID: PMC9127753.
- Chouaid C, et al. Machine Learning-Based Analysis of Treatment Sequences Typology in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Long-Term Survivors Treated With Nivolumab. JCO Clin Cancer Inform. 2022 Feb;6:e2100108. doi: 10.1200/JCO.21.00108. PMID: 35113656; PMCID: PMC8824409.