



HAL
open science

Déterminants de la prise en charge et du pronostic des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés

Anne-Claire Toffart

► **To cite this version:**

Anne-Claire Toffart. Déterminants de la prise en charge et du pronostic des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENS030 . tel-01557540

HAL Id: tel-01557540

<https://theses.hal.science/tel-01557540>

Submitted on 6 Jul 2017

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Modèles, méthodes et algorithmes en biologie**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Anne-Claire TOFFART

Thèse dirigée par **Jean-François TIMSIT**
codirigée par **Elisabeth BRAMBILLA**

préparée au sein de l'**Institut Albert BONNIOT – UJF – INSERM U823**

Equipe 11 : épidémiologie clinique des cancers des voies aériennes et des patients de réanimation
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition, l'Environnement**

Déterminants de la prise en charge et du pronostic des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés

Thèse soutenue publiquement le « **22 octobre 2014** »,
devant le jury composé de :

Pr Dominique BENOIT

Centre Hospitalier Universitaire Ghent, Belgique (Membre)

Pr Elisabeth BRAMBILLA

Université Joseph Fourier et CHU de Grenoble, rôle (Membre)

Pr Charles-Hugo MARQUETTE

Université Nice Sophia Antipolis et CHU de Nice, rôle (Rapporteur)

Pr Jean-François TIMSIT

Université Joseph Fourier et CHU Bichat (Paris), rôle (Membre)

Pr Virginie WESTEEL

Université de Franche Comté et CHU de Besançon, rôle (Rapporteur)



Je tiens à adresser mes remerciements sincères aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE,

Vous avez accepté spontanément de juger et rapporter mon travail,

Je vous remercie de l'intérêt que vous y avez porté,

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Virginie WESTEEL,

Vous avez accepté spontanément de juger et rapporter mon travail,

Votre dynamisme et votre compétence sont un modèle,

Soyez assurée de mon respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Dominique BENOIT,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Elisabeth BRAMBILLA,

Vous m'avez incitée à poursuivre mon travail sur Pharmacogenoscan et vous m'avez accordée votre soutien,

Je vous remercie de m'avoir fait partager votre expérience et pour le temps passé à travailler avec moi sur ce projet.

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus grande estime et de ma profonde gratitude

A Monsieur le Professeur Jean-François TIMSIT,

Vous êtes à l'origine de mon intérêt pour la recherche en épidémiologie clinique,

Vous m'avez encadrée et faite bénéficier de votre expérience depuis de nombreuses années permettant ainsi la réalisation de cette thèse,

Votre engagement, votre rigueur et votre esprit critique ont été d'une aide précieuse dans ce travail,

Je tiens à vous remercier tout particulièrement pour votre patience et votre inestimable disponibilité,

C'est avec émotion que je vous exprime mon profond respect et ma très grande gratitude, en espérant être digne de la confiance que vous avez placée en moi.

A Messieurs le Professeur Denis MORO-SIBILOT et le Professeur Christophe PISON

C'est au sein de votre équipe que j'ai pu évoluer et me former en tant que médecin,

Je vous remercie de votre soutien et de vos conseils jour après jour,

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Je souhaite remercier également les membres de l'équipe 11 de l'Institut Albert Bonniot (Aurélien, Stéphane, Lucile, Sébastien et Marion) pour leur disponibilité, leur patience et leurs conseils pendant ces années de thèse.

Merci également à l'ensemble du personnel de la Clinique de Pneumologie du CHU de Grenoble pour leur intérêt à mes projets de recherche et leur soutien au quotidien.

Je remercie les « pharmaciens du bureau d'à côté », Pierrick et Sébastien, pour leur écoute dans mes moments de doute.

J'aimerais dédier ce travail,

A Mikaël,

Pour ton amour, ton soutien et ta confiance sans faille.

A Gabrielle et Anaïs

Pour votre insouciance rassurante et apaisante. Votre joie de vivre et votre bonheur sont mes priorités quotidiennes.

A mes parents,

Je vous remercie de m'avoir donné le goût du travail et la chance de choisir ma vie. Votre soutien et vos encouragements sont pour beaucoup dans l'aboutissement de ce travail.

A mes amis et ma famille,

Pour tous les moments passés et à venir à la fois rassurants et encourageants et qui contribuent à établir un bon équilibre personnel-professionnel.

Table des matières

Abréviations	4
Résumé	6
Abstract	7
Introduction	8
I. Déterminants du pronostic des patients porteurs d'un cancer bronchique traités par chimiothérapie	16
A. Place des biomarqueurs tumoraux dans les cancers bronchiques traités par chimiothérapie	17
<i>Publication n°1</i> : Immunohistochemistry Evaluation of Biomarker Expression in Non-Small Cell Lung Cancer (Pharmacogenoscan Study).....	22
B. Evaluation de la réponse tumorale	32
<i>Publication n°2</i> : Validation of RECIST in Chemotherapy-Treated Lung Cancer: The Pharmacogenoscan Study	35
II. Déterminants de la prise en charge des patients porteurs d'un cancer bronchique présentant une défaillance d'organe	64
A. Eléments décisionnels dans la prise en charge d'un patient porteur d'un cancer bronchique développant une défaillance d'organe	65
<i>Publication n°3</i> : Selection criteria for ICU referral of lung cancer patients: a pilot study.....	68

B. Déterminants du pronostic des patients porteurs d'un cancer bronchique admis en réanimation	94
<i>Publication n°4 : Intensive Care in Patients with Lung Cancer: A Multinational Study</i>	<i>96</i>
C. Prise en charge en réanimation de patients porteurs d'un cancer bronchique présentant une mutation tumorale oncogénique.....	133
<i>Publication n°5 : Outcome of Patients with Advanced Lung Cancer harboring Oncogenic Mutations Admitted to Intensive Care Units</i>	<i>135</i>
Discussion	154
Conclusions	168
Perspectives.....	171
Références	174
Annexe 1	192
Annexe 2	202

Abréviations

BRCA1 : breast cancer susceptibility gene 1

CBP : cancer broncho-pulmonaire

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

EGFR : epithelial growth factor receptor

EML4-ALK: echinoderm microtubule-associated protein like 4 and anaplastic lymphoma kinase

ERCC1: enzyme repair cross-complementation group 1

FasL: Fas ligand

FDG: fluoro-désoxy-glucose

GIST : gastrointestinal stromal tumor

IHC : immunohistochimie

ITK: inhibiteur des tyrosines kinases

PERCIST: PET response criteria

PD1 : Programmed cell Death 1

PDL1 : Programmed cell Death Ligand 1

pTNM: TNM anatomo-pathologique

qRT-PCR : real-time polymerase chain reaction quantitative

RC : réponse complète

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RP: réponse partielle

RRM1 : ribonucleotide reductase M1

SSP : survie sans progression

TEP-FDG : tomographie par émission de positons au 18-fluoro-désoxy-glucose

TMA: Tissue Micro Array

TUBB3 : tubuline de classe III

Résumé

Déterminants de la prise en charge et du pronostic des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés

Chez les patients porteurs d'un cancer bronchique avancé non éligible à un traitement curatif, l'objectif du traitement n'est pas la guérison mais le soulagement des symptômes et l'amélioration de la survie. Le pronostic est lié aux caractéristiques du patient et de la tumeur, à la réponse tumorale après chimiothérapie et à la prise en charge globale décidée conjointement avec l'équipe médicale, le patient et son entourage. Il convient donc d'évaluer précocement ces facteurs pronostiques pour optimiser le rapport bénéfice-risque des traitements entrepris, dans le cadre des thérapeutiques anti-cancéreuses ou de façon plus globale.

Dans le cadre de ce travail, des déterminants éthiques, cliniques et paracliniques de la prise en charge et du pronostic des patients porteurs d'un cancer bronchique localement avancé ou métastatique ont été recherchés. Dans une 1^{ère} partie, les déterminants du pronostic de patients traités par chimiothérapie (étude « Pharmacogenoscan-poumon ») ont été étudiés : association entre le niveau d'expression de biomarqueurs tumoraux protéiques et la réponse à la chimiothérapie et intérêt de l'évaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST. Nous avons, dans une seconde partie, analysé les éléments influençant la prise en charge et le pronostic de patients porteurs d'un cancer bronchique développant une défaillance d'organe. Trois situations ont été décrites : celle de patients dès l'apparition de cette défaillance d'organe, celle de l'ensemble des patients porteurs d'un cancer bronchique admis en réanimation, et uniquement de ceux porteurs d'une mutation tumorale oncogénique.

Mots clés: Cancer bronchique, facteurs pronostiques, biomarqueurs, modèles de survie, éthique

Abstract

Determinants of management and prognosis of hospitalized lung cancer patients

In patients with advanced lung cancer non-eligible for curative treatment, the goal of care is not healing but improving symptoms and survival. The prognosis is related to patient and tumor characteristics, response to chemotherapy and its overall management decided jointly with the medical team, the patient and his family. It is therefore necessary to assess early these prognostic factors to optimize the risk-benefit ratio of treatment undertaken.

As part of this work, ethical, clinical and laboratory determinants of management and prognosis of locally advanced or metastatic lung cancer patients were investigated. In the first part, the prognosis' determinants of patients treated with chemotherapy (« Pharmacogenoscan-poumon » study) were studied: association between the level of expression of protein biomarkers and tumor response to chemotherapy and assessment of interest of tumor response according to RECIST criteria. We have, in the second part, analyzed the factors influencing the management and prognosis of lung cancer patients developing organ failure. Three situations were described: patients at the time of the development of this organ failure, lung cancer patients admitted to intensive care units, the overall population and only those carrying an oncogenic mutation.

Key words: lung cancer, prognostic factors, biomarkers, survival models, ethics

Introduction

Au diagnostic, plus de 60% des patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire (CBP) présentent déjà une maladie avancée pour laquelle la prise en charge thérapeutique oncologique n'aura pour but qu'une amélioration des symptômes et de la survie sans possibilité toutefois de guérison. Le CBP est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer dans le monde occidental [1]. Aucune avancée n'a été apportée à la prise en charge du CBP à petites cellules depuis plus de 10 ans [2]. Par contre, la survie des patients porteurs d'un CBP non à petites cellules (CBNPC) métastatique s'est améliorée passant de quelques mois à plus 16 mois avec le développement de nouvelles thérapeutiques anti-tumorales [3-9]. En dehors de ces progrès thérapeutiques, le pronostic des patients porteurs d'un cancer bronchique est lié aux caractéristiques du patient (comorbidités, altération de l'état général), de la tumeur (extension, type histologique), à la réponse au traitement et à la prise en charge globale décidée conjointement avec l'équipe médicale, le patient et son entourage. Il apparaît donc nécessaire d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Personnalisation de la prise en charge des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules

Un nombre croissant de mutations oncogéniques a été découvert ces dernières années. La mutation KRAS est la plus fréquente (27 % des patients porteurs d'un CBNPC en France [10]) mais ne bénéficie actuellement d'aucune thérapie ciblée validée. Les patients porteurs d'une mutation de l'epithelial growth factor receptor (EGFR), retrouvée chez 9,5% des CBNPC, sont éligibles pour un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR [5, 6, 9, 11] et ceux porteurs du réarrangement EML4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein like 4 and anaplastic lymphoma kinase) (3,7% des CBNPC) peuvent recevoir du crizotinib [7].

La découverte de ces mutations oncogéniques ciblables par une thérapie moléculaire est une des principales causes de l'amélioration de la survie sans progression (SSP) des patients porteurs d'un CBNPC métastatique [5-8]. C'est pourquoi, actuellement en France, chez les patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde, la recherche systématique de 6 mutations ou translocations est recommandée: EGFR, KRAS, BRAF, HER2, et le réarrangement EML4-ALK. Chez les patients non ou petits fumeurs et ne présentant ni mutation EGFR ou KRAS ni translocation EML4-ALK, des recherches complémentaires doivent être réalisées avec l'accord des responsables des plateformes de biologie moléculaire (ROS1 et cMet dans le cadre du programme Acse [12]). Ces analyses sont réalisées au sein de plateformes labellisées par l'Institut National du Cancer [13, 14]. En France, il existe 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers. Elles ont pour vocation de réaliser des tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge.

Toutefois, pour près de 80% des patients porteurs d'un CBP métastatique, la chimiothérapie conventionnelle reste le traitement de référence en 1^{ère} ligne. Dans cette population, il est difficile de prédire quel patient va ou non répondre à la chimiothérapie.

Facteurs pronostiques ou prédictifs connus dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés

L'identification de facteurs pronostiques ou prédictifs de la réponse au traitement est donc nécessaire pour guider la prise en charge des patients. Un facteur pronostique est un marqueur permettant de prédire les caractéristiques évolutives propres d'une pathologie en termes de survie globale. Un facteur prédictif est un marqueur permettant de prédire la survie en fonction de l'utilisation ou non d'un traitement sur une pathologie. Une démonstration d'interaction entre le traitement et le marqueur est nécessaire. Un marqueur pronostique peut

aussi être un marqueur prédictif de la réponse au traitement, dans le même sens (direct) ou dans le sens opposé (inverse).

Pour les patients porteurs d'un CBNPC avancé, plusieurs facteurs pronostiques défavorables ont été décrits par Paesmans [15] : un stade TNM [16, 17] élevé, en particulier le statut métastatique et un mauvais Performance Status sont retrouvés dans toutes les études [18-26]. Le sexe masculin est parfois décrit comme un facteur de mauvais pronostic [18, 20-22, 24]. Sur le plan biologique, un taux de LDH élevé [20, 21], une anémie [20, 25] et une hyperleucocytose [22, 25] ont également été rapportés comme ayant un impact pronostique péjoratif. L'absence de perte de poids pourrait être un marqueur de survie prolongée [21, 24].

Au niveau de la tumeur, les biomarqueurs peuvent être étudiés à différents niveaux : au niveau de l'ADN avec la recherche de mutations tumorales, au niveau de l'ARN messager par real-time polymerase chain reaction quantitative (qRT-PCR) ou au niveau de la protéine par immunohistochimie (IHC).

Une mutation de KRAS serait un facteur de mauvais pronostic [27], et prédictif péjoratif chez les patients traités par ITK de l'EGFR [28-31]. A l'inverse, une mutation de l'EGFR est de bon pronostic pour les patients traités par chimiothérapie [32] et prédictif d'une bonne réponse aux ITK de l'EGFR (erlotinib, gefitinib ou afatinib) [5, 6, 11]. De même, le réarrangement EML4-ALK est prédictif de la réponse au crizotinib [7]. Il ne sera sans doute pas possible d'avoir une idée objective de la valeur pronostique de ces différentes mutations oncogéniques puisque les patients bénéficient quasiment tous à un moment de leur maladie de la thérapie ciblée adaptée. Actuellement, la place de ces biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement est tellement importante, que pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'une nouvelle thérapie ciblée il est nécessaire qu'une anomalie moléculaire cible soit identifiée. C'est ainsi que malgré les résultats positifs de l'étude de phase III [33], le cetuximab n'a finalement pas pu être développé dans le CBNPC.

Dans la population des patients traités par chimiothérapie, des facteurs pronostiques et prédictifs sont nécessaires pour guider le clinicien dans le choix du traitement ayant la meilleure balance bénéfice/risque. L'utilisation de marqueurs tumoraux tissulaires est une des voies de recherche. La difficulté réside dans la taille des échantillons tumoraux disponibles. En effet, chez les patients porteurs d'un CBNPC avancé, il s'agit souvent de petits prélèvements biopsiques. Ce matériel tumoral est d'abord utilisé pour définir le type histologique de la tumeur et pour effectuer la recherche des mutations décrites précédemment. Peu de matériel reste finalement disponible à but de recherche. Une autre piste de recherche est celle de l'analyse de l'ADN tumoral circulant [34, 35].

Mon travail se situe essentiellement dans la population difficile des patients porteurs d'un CBP métastatique et porte sur l'indication des thérapeutiques et la prise en charge des complications. Nous nous sommes intéressés à l'identification des patients susceptibles de répondre à la chimiothérapie et des déterminants de la prise en charge des patients hospitalisés présentant une défaillance d'organe.

Déterminants du pronostic des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par chimiothérapie

La chimiothérapie de référence chez les patients porteurs d'un cancer bronchique est un doublet (triplet) à base de sels de platine. Le principal mécanisme d'action des sels de platine est l'induction de la mort des cellules tumorales par apoptose en réponse à une liaison covalente avec l'ADN. Toutefois, leur rôle semble plus complexe avec également une action sur la modulation du système immunitaire [36].

Actuellement, le principal facteur pronostique chez les patients porteurs d'un CBP avancé traité par chimiothérapie est le Performance Status [18-26]. Il est donc nécessaire de trouver des facteurs pronostiques et prédictifs tissulaires ou sériques.

L'étude « Pharmacogenoscan – poumon » a été menée au sein de l'inter-région Rhône Alpes Auvergne. Entre 2005 et 2010 des patients porteurs d'un CBNPC de tout stade, éligibles à un traitement de chimiothérapie comportant un doublet à base de sels de platine ont été inclus. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre des profils protéiques tumoraux et la réponse à la chimiothérapie.

Nous avons tenté de répondre à deux questions avec les données de cette étude. L'expression de certaines protéines tumorales peut-elle avoir un rôle pronostique chez des patients porteurs d'un CBNPC traités par chimiothérapie à base de sels de platine ? Les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) sont-ils toujours pertinents pour évaluer la réponse à la chimiothérapie ?

Déterminants de la prise en charge des patients porteurs d'un cancer bronchique présentant une défaillance d'organe

Un patient porteur d'un CBP peut présenter une défaillance d'organe à différents moments de sa maladie tumorale : avant le diagnostic, lors d'une complication du traitement anti-tumoral, ou du fait de l'évolution du cancer. Dans chacune de ces situations, la question de l'intensité des soins à mettre en œuvre se pose. Est-il raisonnable d'admettre le patient en réanimation ? Une prise en charge maximaliste dans un service de médecine ou des soins de confort exclusifs seraient-ils préférables ?

Le pronostic des patients porteurs d'un CBP admis en réanimation s'est amélioré au cours des dernières décennies. L'admission en réanimation d'un patient porteur d'une tumeur

pulmonaire métastatique ou nécessitant une ventilation mécanique invasive est désormais envisageable. Les techniques de réanimation avec l'avènement de la ventilation non invasive et les progrès dans la prise en charge du choc septique ont permis une réduction de la mortalité de ces patients [37-43]. Il existe également une certaine sélection des patients pour l'admission en réanimation. En effet, Azoulay et coll. [40] ont montré que chez les patients recevant de la ventilation mécanique, la baisse de la mortalité était concomitante de l'admission de patients en meilleur état général et plus fréquemment avec un projet thérapeutique. Toutefois, les critères utilisés pour définir les patients pouvant bénéficier ou non d'une prise en charge en réanimation sont peu performants.

Actuellement aucune donnée n'a été publiée concernant les critères amenant l'oncologue thoracique à proposer un patient pour une prise en charge en réanimation. De même peu de données multicentriques sont disponibles sur les facteurs pronostiques et le devenir des patients porteurs d'un CBP admis en réanimation, et encore moins lorsque ces patients sont porteurs d'une mutation oncogénique tumorale pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée. Nous avons mené plusieurs études pour obtenir des éléments de réponse à ces problématiques.

Cette thèse est donc le résultat d'un travail de recherche sur les déterminants de la prise en charge et du pronostic des patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire hospitalisés à différents moments de leur maladie :

- lors du choix de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne
- lors de l'évaluation de la réponse tumorale au décours d'un traitement par chimiothérapie
- lorsque le patient présente une défaillance d'organe
- lorsque le patient, porteur ou non d'une mutation oncogénique ciblable, est admis en réanimation

**I. Déterminants du pronostic des patients
porteurs d'un cancer bronchique traités
par chimiothérapie**

La chimiothérapie est le seul traitement pour les CBNPC de stade IV ne portant pas de mutation oncogénique, elle est suivie ou concomitante de la radiothérapie pour les maladies localement avancées (la plupart des stades III). Elle suit ou est suivie par la chirurgie pour les stades I et II et certains stades III. Le manque d'efficacité évaluée par la réponse (critères RECIST 1.1 [44]) est une des raisons évoquées du faible impact sur la survie dans cette population de patients.

Pour évaluer le pronostic des patients porteurs d'un CBNPC traités par chimiothérapie, nous avons utilisé les données de l'étude « Pharmacogenoscan-poumon ». Cette étude s'est déroulée dans 6 hôpitaux de l'inter-région Rhône Alpes Auvergne entre 2005 et 2010. Tout patient porteur d'un CBNPC quel que soit le stade tumoral, éligible à une chimiothérapie à base de sels de platine selon les protocoles thérapeutiques validés dans l'inter-région pouvait être inclus. Les patients devaient avoir une maladie tumorale évaluable sur le plan radiologique. Ils pouvaient être à différents stades de la maladie puisque l'objectif principal était de corréler la réponse à la chimiothérapie avec un profil protéique. L'association aux données de survie devait également être étudiée.

A. Place des biomarqueurs tumoraux dans les cancers bronchiques traités par chimiothérapie

Le choix des molécules de chimiothérapie utilisées se fait principalement en fonction de l'état clinique du patient, de ses comorbidités et du type histologique. Mais l'hétérogénéité de réponse à la chimiothérapie s'observe de façon constante dans les populations de patients. L'évaluation de l'expression de protéines impliquées dans les mécanismes de survie ou de mort cellulaire pourrait être un outil pour mieux sélectionner les patients afin d'améliorer l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie.

Ainsi des biomarqueurs pronostiques pour des patients traités par chimiothérapie ont été décrits. Certains ont un rôle dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Enzyme repair cross-complementation group 1 (ERCC1) appartient à la voie de réparation par excision de nucléotides (NER), principale voie de réparation des adduits intra-brins d'ADN [45]. Ce mécanisme est important dans la résistance aux sels de platine, en particulier au cisplatine [46]. ERCC1 aurait un rôle pronostique et prédictif de la réponse à une chimiothérapie par sels de platine dans les stades localisés ou avancés [47-51]. Au-delà de son rôle dans les mécanismes de réparation de l'ADN, ERCC1 serait impliqué dans la maintenance des télomères [52], la ségrégation chromosomique [53, 54] ou l'initiation de la transcription dans le développement [55]. Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) est impliqué dans différents processus de réparation de l'ADN. Il régule avec BRCA2 les autres protéines de la voie de réparation par recombinaison homologue et participe à l'arrêt du cycle cellulaire. Il intervient dans la réparation de l'ADN, la régulation du cycle, l'angiogenèse, les modifications de la chromatine et la transcription [46]. Il régule indirectement la dynamique et la stabilisation des microtubules endogènes [56]. Une perte d'expression induit une sensibilité aux chimiothérapies altérant l'ADN, mais une résistance aux taxanes par augmentation de la dynamique des microtubules [56-60]. Le niveau d'expression de BRCA1 pourrait être un facteur prédictif car associé à la réponse à une chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine dans les maladies localement avancées ou métastatiques [61, 62].

Des biomarqueurs tels que p53 ou p27^{kip1} sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire. Il est établi que les dommages de l'ADN conduisent à une activation de p53, ce qui peut entraîner l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et S aussi bien que l'apoptose [63]. En situation adjuvante, le rôle pronostique et prédictif du niveau d'expression de p53 a été mis en évidence [64]. Actuellement, c'est plutôt l'analyse des mutations de *TP53* qui est étudiée. Ma et coll. [65] ont retrouvé une forte association entre la mutation de ce gène et la positivité de la protéine p53. Dans cette étude des patients inclus dans le IALT, les mutations

de *TP53* n'ont aucune valeur pronostique ni prédictive de la réponse à une chimiothérapie à base de cisplatine. *P27^{kip1}* est un régulateur du cycle cellulaire par inhibition des kinases dépendantes des cyclines [66]. Son expression est élevée dans les cellules au repos mais diminue dans celles qui sont en cycle cellulaire [67]. Par ailleurs, lorsqu'il est retrouvé dans le cytoplasme, *p27^{kip1}* est impliqué dans l'apoptose indépendamment de son action sur le cycle cellulaire [68]. *P27^{kip1}* est sur-exprimé dans les lignées cellulaires résistantes aux chimiothérapies [69]. Il serait un marqueur prédictif en situation adjuvante, mais sans rôle pronostique [70].

Les agents anti-microtubules (vinca-alcaloïdes et taxanes) altèrent les modifications structurales des microtubules, en ralentissant ou bloquant la transition entre la métaphase et l'anaphase de la mitose [71]. Les microtubules sont des polymères complexes constitués de dimères de tubuline (α -tubulin et β -tubulin) et d'une variété de protéines associées. Dans les CBP de stade localisé à métastatique, il est suggéré qu'un haut niveau d'expression de tubuline de classe III (TUBB3) serait associé à une moindre réponse objective et à une moins bonne survie chez les patients traités par des agents anti-microtubules [72-76]. Son rôle est pronostique plus que prédictif.

Le système Fas/Fas ligand (FasL) régule l'apoptose. Fas est un récepteur de surface cellulaire transmembranaire qui conduit à la mort cellulaire après fixation au FasL, protéine ancrée à la membrane cellulaire au contact du milieu extra-cellulaire. Fas existe sous deux formes, transmembranaire et soluble [77]. Alors que la liaison avec le Fas membranaire induit l'apoptose, la forme soluble de Fas inhibe l'apoptose en neutralisant FasL [78]. Chez les patients opérés, un ratio $Fas/FasL \geq 1$ serait associé à une meilleure réponse à la chimiothérapie et à une meilleure survie [79]. Bax est une protéine de mort cellulaire [80]. Elle perméabilise la membrane externe des mitochondries conduisant à l'activation de voies aboutissant à l'apoptose. L'équilibre stœchiométrique de Bax versus Bcl2 régule la perméabilité du canal mitochondrial et la sortie du cytochrome c dont la fraction extra-cellulaire lie la pro-caspase 9

et l'active pour induire l'apoptose [81, 82]. Le niveau d'expression de Bax pourrait également être un marqueur prédictif en situation adjuvante [83].

D'autres protéines telles que MutS homologue 2 (MSH2) [84] ou ribonucléotide reductase M1 (RRM1) [85, 86] ont également été décrites comme biomarqueurs pronostiques voire prédictifs potentiels de la réponse à la chimiothérapie.

Il semble donc que la survie des patients porteurs d'un CBP pourrait être améliorée en choisissant les molécules de chimiothérapie en fonction de l'expression de ces protéines tumorales. Toutefois les résultats des travaux menés avec ces différents biomarqueurs potentiels ne sont pas reproductibles. En effet, pour la plupart ces facteurs ont été étudiés sur pièce opératoire pour une évaluation de l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante. Peu d'études les ont évalués sur des biopsies, prélèvements tumoraux plus petits, chez les patients porteurs d'un CBNPC de stade IV. De plus, les techniques d'analyses de ces biomarqueurs ne sont pas les mêmes selon les études (qRT-PCR ou IHC). Il n'existe pas aujourd'hui de consensus quant à la supériorité d'une technique sur l'autre ; les résultats sont contradictoires concernant l'association entre le niveau d'expression de l'ARN messager (par qRT-PCR) et celui de la protéine (par IHC) [87] et quand une corrélation est trouvée, elle est sous-optimale [88]. De même, les seuils choisis pour séparer les niveaux d'expression sont souvent différents entre les études.

Nous avons donc choisi d'étudier l'association entre le niveau d'expression de 8 de ces protéines (ERCC1, BRCA1, p53, p27^{kip1}, TUBB3, FasL, Fas et Bax) et la réponse tumorale après 2 à 3 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine pour les patients inclus dans l'étude « Pharmacogenoscan-poumon ». Nous avons utilisé une seule méthode, l'IHC. En étudiant l'expression des protéines, les résultats obtenus sont plus proches de leur fonction. Une seule valeur seuil a été choisie pour définir les cas positifs et négatifs, la médiane des niveaux d'expression (intensité du marquage multipliée par le pourcentage de cellules tumorales marquées) pour chaque biomarqueur.

Les résultats de ces travaux sont présentés dans l'article intitulé « Immunohistochemistry Evaluation of Biomarker Expression in Non-Small Cell Lung Cancer (Pharmacogenoscan Study) » publié dans *Lung Cancer* en 2014.

Ainsi, une large cohorte multicentrique française de 537 patients porteurs pour la plupart d'un CBP avancé ou métastatique a été étudiée. Contrairement aux espoirs suscités par les études en situation adjuvante avec analyse des pièces opératoires, nous montrons que les caractéristiques des 8 biomarqueurs cités ci-dessus ne sont mesurables que pour 39 à 57% des 460 prélèvements tumoraux disponibles et lorsqu'elles sont obtenues n'ont pas de valeur pronostique.

Publication n°1

Immunohistochemistry Evaluation of Biomarker Expression in Non-Small Cell Lung Cancer (Pharmacogenoscan Study)

Toffart AC, Timsit JF, Couraud S, Merle P, Moro-Sibilot D, Perol M,
Mastroianni B, Souquet PJ, Girard N, Jeannin G, Romand P, Chatellain P, Vesin
A, Brambilla C, Brambilla E.

Lung Cancer 83 (2014) 182–188



Immunohistochemistry evaluation of biomarker expression in non-small cell lung cancer (Pharmacogenoscan study)



Anne-Claire Toffart^{a,b,*}, Jean-François Timsit^{a,c}, Sébastien Couraud^{d,e}, Patrick Merle^{f,g}, Denis Moro-Sibilot^{a,b}, Maurice Perol^h, Bénédicte Mastroianniⁱ, Pierre-Jean Souquet^{d,e}, Nicolas Girard^{l,j}, Gaëlle Jeannin^f, Philippe Romand^k, Patrick Chatellain^l, Aurélien Vesin^a, Christian Brambilla^{a,b}, Elisabeth Brambilla^{a,m}

^a Université Grenoble 1, INSERM, U 823, Institut A Bonniot, Université J Fourier, Rond-point de la Chantourne, 38706 La Tronche Cedex, France

^b Thoracic Oncology Unit, Teaching Hospital A Michallon, BP217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

^c Medical Intensive Care Unit, Teaching Hospital A Michallon, BP217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

^d Pulmonology Department, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre Bénite Cedex, France

^e Lyon Sud Faculty of Medicine, Lyon 1 University, 165 chemin du Petit Revoyet, BP 12, 69921 Oullins Cedex, France

^f Respiratory Medicine, Thoracic Oncology Unit, Centre Hospitalier Universitaire G. Montpied, 58 Rue Montalembert, 63003 Clermont Ferrand Cedex 1, France

^g EA 7283, Université d'Auvergne, INSERM CIC 501, Bât.3C, Faculté de médecine, 63001 Clermont-Ferrand Cedex, France

^h Thoracic Oncology Unit, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon Cedex 04, France

ⁱ Respiratory Medicine Service, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France

^j Université Claude Bernard Lyon 1, 43 boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

^k Respiratory Medicine Service, Hôpitaux du Leman, 3 avenue de la Dame, BP 526, 74203 Thonon Les Bains, France

^l Respiratory Medicine Service, Centre Hospitalier Alpes Leman, 558 route de Findrol, BP 20 500, 74130 Contamine sur Arve, France

^m Department of Pathology, Teaching Hospital A Michallon, BP217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 September 2013

Received in revised form 2 December 2013

Accepted 11 December 2013

Keywords:

Lung neoplasms

Immunohistochemistry

Prognosis

Drug response biomarkers

Disease control rate

Survival

ABSTRACT

Objectives: Platinum-based chemotherapy regimens are the standard treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). In this study, our objective was to identify tumor tissue protein biomarkers that might predict a benefit from these treatments.

Materials and methods: The Pharmacogenoscan study prospectively included consecutive chemotherapy-naïve NSCLC patients at any stage between 2005 and 2010 at six hospitals in the Rhône-Alpes-Auvergne region of France. Of the 537 patients in the full analysis set, 460 had a complete histological diagnosis. We used the tumor tissue samples for an immunohistochemical evaluation of eight biomarkers: ERCC1, BRCA1, p53, p27kip1, class III β -tubulin (TUBB3), Bax, Fas, and FasL. We looked for associations between these biomarkers and the disease control rate (DCR) after 2/3 cycles of platinum-based chemotherapy, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).

Results: A tissue sample adequate for testing at least one biomarker was available for 289 patients. We found no significant association between biomarker expression levels and clinical or pathological variables; TUBB3 showed a trend toward higher expression in adenocarcinomas ($P=0.005$). For none of the biomarkers were significant associations found between expression level and DCR, PFS, or OS. TUBB3-negative and FasL-negative tumors showed associations of borderline significance with higher DCR.

Conclusion: In a large cohort of patients with predominantly advanced or metastatic NSCLC, none of eight tested immunohistochemical biomarkers predicted the chemotherapy response or survival. Our data indicate limited usefulness of protein biomarkers in metastatic NSCLC and a need for further research based on molecular signatures of greater complexity.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Abbreviations: BRCA1, breast cancer susceptibility gene 1; CI, confidence interval; DCR, disease control rate; DNA, deoxyribonucleic acid; ERCC1, enzyme repair cross-complementation group 1; FasL, Fas ligand; HES, hematoxylin–eosin–safron; IHC, immunohistochemistry; IQR, interquartile range; MIA, microtubule-interfering agents; NER, nucleotide excision repair; NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PS, performance status; TUBB3, class III β -tubulin.

* Corresponding author at: UM Oncologie Thoracique, Pôle Cancérologie Médecine Aiguë et Communautaire, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon, BP217, 38043 Grenoble Cedex 9, France. Tel.: +33 476 765 834; fax: +33 476 768 855.

E-mail address: AToffart@chu-grenoble.fr (A.-C. Toffart).

1. Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide [1]. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 85% of primary lung cancers and is advanced or metastatic at diagnosis in approximately 60% of cases [2]. When no druggable oncogenic molecular alterations have been identified in advanced NSCLC, platinum-based chemotherapy therefore remains the standard of care [3,4]. The most consistently identified prognostic variables include gender, poor performance status, weight loss, and number of metastatic sites [5]. However, some patients with adverse prognostic characteristics experience dramatic improvements after chemotherapy, suggesting tumor variability in susceptibility to chemotherapeutic agents. Selection of the most effective treatment strategy would benefit from the identification of biomarkers predicting susceptibility to the various available drugs.

Several tumor biomarkers associated with cell survival or death have been identified, chiefly in cohorts of patients with early-stage NSCLC. Enzyme repair cross-complementation group 1 (ERCC1) and the breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) play a role in DNA repair [6,7]. The proteins p53 and p27^{kip1} are involved in cell-cycle regulation [8,9]. Microtubule-interfering agents (MIAs) such as class III β -tubulin (TUBB3) are involved in mitotic apoptosis [10]. The Fas/Fas ligand (FasL) system is a key regulator of apoptosis [11], and Bax promotes cell death [12]. Among these proteins, ERCC1 [4,13], p27^{kip1} [14], TUBB3 [15–18], and Bax [19] have shown promise as predictive factors.

We designed the Pharmacogenoscan study to evaluate associations between the molecular profile of tumor and blood samples and the response to first-line chemotherapy for patients with NSCLC. More specifically, we sought to identify tumor proteins that predicted tumor response and patient survival.

2. Materials and methods

2.1. Patients and study design

The Pharmacogenoscan study was conducted in six hospitals in the Rhône-Alpes-Auvergne region of France to identify biological and histological factors associated with outcomes of patients with NSCLC. The primary study objective was to identify associations between biomarker expression levels and the disease control rate (DCR). The secondary objective was to identify biomarkers associated with patient survival. The study was approved by the Ethics Committee of the Grenoble University Hospital (NCT00222404) and patients signed an informed consent.

Consecutive patients ($n = 550$) with chemotherapy-naïve NSCLC were included between July 2005 and August 2010. Inclusion criteria were NSCLC at any stage [20,21] and ECOG-performance status (PS) of 0–2. Patients had to be treated by platinum-based doublet chemotherapy as either neo-adjuvant treatment or first-line treatment for metastatic or recurrent disease. The response was first evaluated using RECIST 1.1 [22] after 2 or 3 chemotherapy cycles as decided by the investigator. No centralized review of response was planned. All clinical data were recorded prospectively. Missing data were rechecked by one of us (ACT) before database lock. As shown in the patient flow chart (Fig. 1), 537 patients were included in the full analysis set.

2.2. Tissue samples

The diagnosis of NSCLC was established using tissue samples in 460 (86%) patients and cytology samples in 77 (14%) patients. The tissue samples consisted of 337 (73%) endoscopic biopsies, 59 (12%)

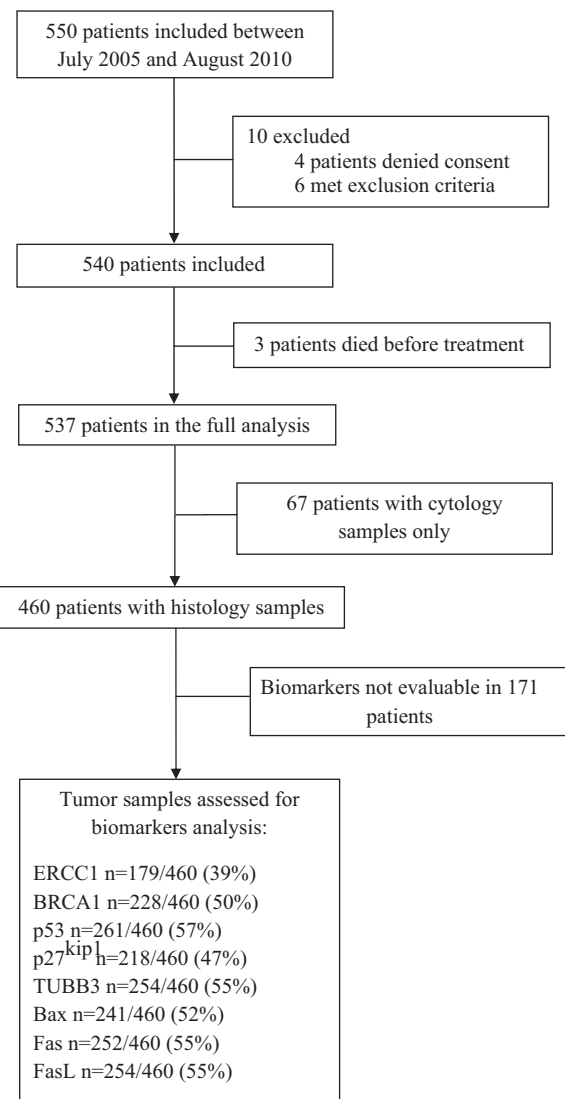


Fig. 1. Patient flow chart.

transthoracic biopsies or biopsies of metastases, and 64 (14%) biopsies obtained during mediastinoscopy. The paraffin blocks used for the diagnosis were collected from the pathology centers. Available hematoxylin–eosin–safran stained (HES) slides were reviewed by one of us (EB) using a blind procedure.

2.3. Immunohistochemistry

Immunohistochemical analyses were carried out at the pathology department of the Albert Michallon teaching hospital in Grenoble, France. Tissue sections were deparaffinized and rehydrated. The immunostaining techniques varied with the antibody used (Supplemental Table 1). For ERCC1, immunostaining was performed within 4 weeks after the tissue sections. Color development was with 3–3-diaminobenzidine. The slides were counterstained with Mayer's hematoxylin and mounted. Immunostaining characteristics with the localization of the stained cells and internal positive controls for each antibody are reported in Supplemental Table 2.

One of us (EB) evaluated all immunostainings under a light microscope at 400 \times magnification; this investigator was blinded to clinical data. The following eight markers were studied: ERCC1, BRCA1, p53, p27^{kip1}, TUBB3, Bax, Fas, and FasL. Staining intensity

Table 1
Patient and tumor characteristics among the 460 patients with a diagnosis of non-small-cell lung cancer based on histological specimens.

	IHC status	n (%)	ECOG-PS			Histology			Stage		
			0	1	2	ADC	SCC	LCC	II–IIIA	IIIB	IV
n = 460			178 (39)	255 (55)	27 (6)	278 (60)	110 (24)	72 (16)	81 (18)	86 (19)	293 (64)
ERCC1 n = 179	Positive	100 (56)	35 (54)	58 (58)	7 (50)	53 (50)	35 (70)	12 (50)	26 (76)	19 (58)	55 (49)
	Negative	79 (44)	30 (46)	42 (42)	7 (50)	52 (50)	15 (30)	12 (50)	8 (24)	14 (32)	57 (51)
BRCA1 n = 228	Positive	141 (62)	64 (67)	68 (57)	9 (64)	83 (60)	39 (71)	19 (56)	25 (60)	23 (61)	93 (63)
	Negative	87 (38)	31 (33)	51 (43)	5 (36)	56 (40)	16 (29)	15 (44)	17 (40)	15 (39)	55 (37)
p53 n = 261	Positive	137 (52)	51 (50)	79 (55)	7 (47)	76 (48)	42 (64)	19 (53)	27 (54)	26 (57)	84 (51)
	Negative	124 (48)	51 (50)	65 (45)	8 (53)	83 (52)	24 (36)	17 (47)	23 (46)	20 (43)	81 (49)
p27Kip1 n = 218	Positive	135 (62)	40 (51)	84 (67)	11 (79)	84 (63)	33 (61)	18 (60)	25 (53)	25 (56)	85 (65)
	Negative	83 (38)	38 (48)	42 (33)	3 (21)	50 (37)	21 (39)	12 (40)	22 (47)	15 (44)	46 (35)
TUBB3 n = 254	Positive	141 (56)	52 (54)	81 (65)	8 (67)	102 (65)*	20 (33)	19 (51)	25 (51)	27 (60)	89 (56)
	Negative	113 (44)	45 (46)	64 (35)	4 (33)	55 (35)	40 (69)	18 (49)	24 (49)	18 (40)	71 (44)
Bax n = 241	Positive	126 (52)	51 (55)	69 (52)	6 (44)	84 (57)	25 (43)	17 (47)	23 (48)	21 (50)	82 (54)
	Negative	115 (48)	42 (45)	64 (48)	9 (66)	63 (43)	33 (57)	19 (53)	25 (52)	21 (50)	69 (46)
Fas n = 252	Positive	127 (50)	46 (46)	74 (52)	7 (58)	77 (51)	28 (42)	22 (63)	22 (46)	22 (49)	83 (52)
	Negative	125 (50)	53 (54)	67 (48)	5 (42)	74 (49)	38 (58)	13 (27)	26 (54)	23 (51)	76 (48)
FasL n = 254	Positive	170 (67)	62 (63)	102 (72)	6 (46)	108 (71)	42 (64)	20 (57)	30 (61)	30 (67)	110 (69)
	Negative	84 (33)	37 (37)	40 (28)	7 (54)	45 (29)	24 (36)	15 (43)	19 (39)	15 (33)	50 (31)

Data are n (%) for qualitative variables.

ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IHC, immunohistochemistry; ADC, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; LCC, large cell carcinoma

* $P=0.005$. None of the other P values were significant

was graded on a scale of 0–3 (with higher numbers indicating greater intensity). The percentage of stained cells was multiplied by the staining intensity to obtain a final score. The median value of all scores was chosen as the cutoff for separating positive from negative tumors.

2.4. Statistical analysis

Continuous variables are described as median (25–75% interquartile range [IQR]) and categorical variables as number (percentage). Missing data for the weight before cancer disease were imputed using predicted values from multiple linear regression models. Bonferroni's correction was used for the evaluation of endpoints. P values less than 0.05 were considered significant. Patients alive at last follow-up on December 1 2012 were censored. The DCR is the proportion of patients free of disease progression according to RECIST criteria. Progression-free survival (PFS) is the time from the first study drug dose to disease progression per RECIST or death. Overall survival (OS) is the time from the first study drug dose to death.

Associations between categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test and those between continuous variables using the Wilcoxon test. PFS and OS curves were plotted using the Kaplan–Meier method and compared between groups using the log-rank test. Univariate analyses were conducted to identify factors associated with tumor response, PFS, and OS. Variables yielding P values lower than 0.20 were proposed to a stepwise procedure and kept in the multivariate Cox model when they met the 0.05 significance thresholds in the multivariate context. ECOG-PS does not satisfy the proportional hazards assumption. We therefore used stratification by ECOG-PS in addition to center. All statistical analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Patient characteristics

Table 1 lists the main characteristics of the 460 patients with histological diagnosis. Most of the patients had metastatic disease (64%) and/or an ECOG-PS of 0 or 1 (94%). The histological diagnosis was adenocarcinoma in 278 (60%) patients. Median follow-up for

censored patients was 46.7 months (IQR, 32.1–65.7). Seven patients were lost to follow-up at one year.

The platinum drug was cisplatin in 363 (79%) and carboplatin in 97 (21%) patients. The second drug in the doublet was gemcitabine in 162 (35%) patients, docetaxel in 83 (18%), vinorelbine in 79 (17%), paclitaxel in 68 (15%), and pemetrexed in 68 (15%). Addition of bevacizumab to chemotherapy was used in 20 (4%) patients. The treatment strategies after chemotherapy completion consisted of surgery with or without radiotherapy in 64 (14%) patients and thoracic radiotherapy in 88 (19%) patients. Overall, median PFS was 6.9 months (IQR, 3.6–11.5) and median OS was 12.8 months (IQR, 6.8–28.1).

3.2. Feasibility of biomarker assessment

Tumor samples were available for 317 (69%) of the 460 patients with histological diagnoses. Tumor marker evaluation was not feasible in 171 patients (37% of patients with histological diagnoses), because tissue samples were either unavailable or insufficient in size. Blind assessment of HES-stained slides was possible for 276 (60%) tumor samples; for histological diagnosis, agreement with center original evaluation was seen in 238 (86%) cases. As shown in Fig. 1, the proportion of evaluable biomarkers ranged across tumor markers from 39% to 57%. In addition, for each biomarker, the proportion of evaluable slides varied across centers ($P < 0.05$ in each case), indicating a center effect.

The immunohistochemistry score distributions for the eight markers and their median values are shown in Fig. 2.

3.3. Patient characteristics according to immunohistochemistry results (Table 1)

A significant association between the expression level of a biomarker and the tumor characteristics was found only for TUBB3, which was associated with adenocarcinoma ($P=0.005$). The proportion of ERCC1-positive tumors showed a nonsignificant decrease with increasing tumor stage (76% in stages II–IIIA, 58% in stage IIIB, and 49% in metastatic disease; $P=0.91$). Also, the proportion of tumors with p27-expression was nonsignificantly higher in ECOG-PS 1/2 patients than in ECOG-PS 0 patients (67% and 79% for ECOG-PS 1/2 versus 51% for ECOG-PS 0, $P=1.0$).

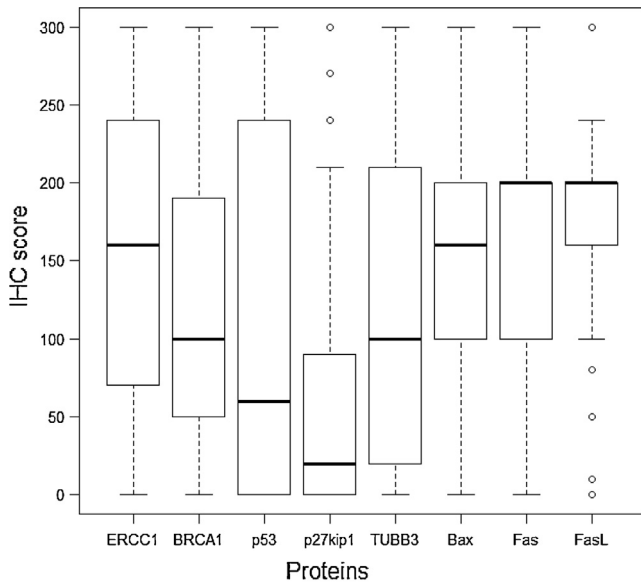


Fig. 2. Distribution of immunohistochemistry (IHC) scores.

3.4. Association between DCR, survival, and biomarker expression

Biomarkers involved in DNA repair (ERCC1 and BRCA1) or cell cycle regulation (p53 and p27^{kip1}) were not significantly associated with the DCR (Table 2). Patients with TUBB3-negative and FasL-negative tumors showed trends toward greater responsiveness to platinum-based chemotherapy (DCR, 89% for TUBB3-negative vs. 79% for TUBB3-positive patients; and DCR, 90% for FasL-negative and 81% for FasL-positive patients).

In patients with adenocarcinoma, neither TUBB3 nor p53 was associated with the tumor response (data not shown).

For none of the biomarkers studied did we find a significant association with PFS or OS (Tables 3 and 4).

4. Discussion

This prospective immunohistochemical evaluation of eight tumor biomarkers found no associations with the DCR to various chemotherapy regimens or with survival in patients with predominantly advanced NSCLC.

Several factors may explain our results. First, the full range of tumor markers was evaluable in only a small proportion of tumor samples and individual biomarkers were evaluable in only 37–55% of tumors. Similarly, biomarkers were evaluable in 55–60% of tumors in earlier studies [4,15,18,23,24]. Various reasons related to the everyday practice setting explain the limited feasibility of biomarker evaluations. Thus, the small size of nonsurgical biopsies often leaves no slides for immunohistochemical studies. In addition, fixation techniques (formol or alcohol formol acetic, Bouin) or long fixation durations often destroy the tumor proteins, most notably those located in the nucleus. Another limitation of our study was the absence of double reading of the immunohistochemical slides, which precluded an evaluation of interobserver variability.

Second, we conducted a rigorous statistical analysis involving the use of Bonferroni's correction. This correction decreases the risk of type 1 error (false-positive results) related to multiple comparisons [25] but also increases the risk of type 2 error, i.e., decreases the power of the analysis. Bonferroni's correction was not used in previous immunohistochemical studies of tumor biomarkers.

Third, the specificity of immunohistochemical studies has been challenged. We found a trend toward an association between higher ERCC1 expression and absence of metastatic disease. This trend is biologically plausible, as ERCC1 overexpression may improve DNA damage repair. ERCC1-negative adenocarcinoma predicted a response to cisplatin in an earlier study [26], and ERCC1-negative tumor status was associated with higher objective response or survival rates after platinum-based chemotherapy in three other studies [13,27,28]. Importantly, a recent study established that the currently available antibodies fail to target the functional ERCC1 isoform [29]. The same may be true for other biomarkers.

Finally, findings in early-stage tumors may differ from those in advanced tumors. In patients given adjuvant chemotherapy after surgical resection of NSCLC [14,30]. Low p27^{kip1} expression was associated with better survival but was probably not an independent prognostic factor [31]. In our study p27^{kip1}-negative tumors seemed associated with better ECOG-PS values, which have been reported as linked to better survival [5]. A predictive effect of p27^{kip1} was found in patients with resected NSCLCs in the IALT study [14] but not in the LACE-Bio study [32]. In patients given adjuvant chemotherapy after surgery or chemotherapy for metastatic disease, high TUBB3 expression levels were associated with a worse outcome [16,33]. We obtained a similar result, although the effect was not statistically significant. An in vitro study suggests that low

Table 2
Disease control rate according to immunohistochemistry score.

	IHC result	Disease control rate	Progression
ERCC1, n = 176	Positive	79 (80)	20 (20)
	Negative	61 (79)	16 (21)
BRCA1, n = 226	Positive	116 (82)	25 (18)
	Negative	74 (87)	11 (13)
p53, n = 258	Positive	112 (82)	24 (18)
	Negative	105 (86)	17 (14)
p27Kip1, n = 216	Positive	111 (83)	23 (17)
	Negative	70 (85)	12 (15)
TUBB3, n = 250	Positive	109 (79)	29 (21)
	Negative	100 (89)	12 (11)
Bax, n = 237	Positive	104 (85)	18 (15)
	Negative	92 (80)	23 (20)
Fas, n = 248	Positive	106 (84)	20 (16)
	Negative	104 (85)	18 (15)
FasL, n = 250	Positive	136 (81)	31 (19)
	Negative	75 (90)	8 (10)

Data are n (%).
IHC, immunohistochemistry.
None of the differences were statistically significant.

Table 3
Progression-free survival according to biomarker expression level.

Model	Median PFS (IQR) in months	Adjusted HR (95% CI) for death	Adjusted <i>P</i> value
ERCC1 positive	6.9 (3.9–11.7)	1	
ERCC1 negative	6.5 (3.9–10.0)	0.90 (0.63–1.27)	0.54
BRCA1 positive	7.2 (3.9–15.2)	1	
BRCA1 negative	7.2 (4.1–11.7)	1.19 (0.87–1.63)	0.27
p53 positive	7.2 (3.9–13.8)	1	
p53 negative	7.0 (4.3–10.3)	1.11 (0.84–1.47)	0.45
p27 positive	7.1 (3.9–11.7)	1	
p27 negative	8.3 (4.8–14.3)	1.17 (0.85–1.60)	0.33
TUBB3 positive	7.1 (3.6–11.3)	1	
TUBB3 negative	7.1 (6.1–8.3)	0.86 (0.65–1.14)	0.31
Bax positive	7.3 (3.9–11.4)	1	
Bax negative	7.2 (3.9–12.9)	0.81 (0.60–1.09)	0.16
Fas positive	7.8 (4.5–13.1)	1	
Fas negative	6.3 (3.8–11.4)	1.22 (0.92–1.62)	0.18
FasL positive	7.5 (3.9–11.7)	1	
FasL negative	6.4 (4.7–13.4)	0.83 (0.60–1.15)	0.27

The analysis was routinely adjusted on cancer spread and stratified by center and ECOG-PS. Sex, weight loss, histology, and chemotherapy doublet were proposed to the model but not kept at the final step.

PFS, progression-free survival; IQR, interquartile range; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

Table 4
Overall survival according to biomarker expression level.

Model	Median OS (IQR) in months	Adjusted HR (95% CI) for death	Adjusted <i>P</i> value
ERCC1 positive	10.8 (6.8–28.8)	1	
ERCC1 negative	12.8 (5.8–21.4)	0.98 (0.68–1.40)	0.90
BRCA1 positive	12.5 (6.4–33.4)	1	
BRCA1 negative	14.4 (6.8–28.8)	1.08 (0.78–1.49)	0.66
P53 positive	13.3 (6.8–30.1)	1	
P53 negative	12.8 (7.1–27.2)	1.03 (0.78–1.37)	0.82
P27 positive	12.8 (6.1–30.1)	1	
P27 negative	13.5 (7.7–28.9)	1.30 (0.93–1.81)	0.12
TUBB3 positive	12.0 (6.1–28.8)	1	
TUBB3 negative	13.4 (7.2–28.9)	0.96 (0.71–1.29)	0.77
Bax positive	14.2 (8.2–29.7)	1	
Bax negative	13.4 (6.1–29.0)	0.93 (0.69–1.26)	0.64
Fas positive	13.6 (7.8–31.7)	1	
Fas negative	12.4 (6.4–25.6)	1.28 (0.85–1.71)	0.10
FasL positive	12.8 (6.4–28.9)	1	
FasL negative	13.7 (7.2–40.8)	0.80 (0.57–1.13)	0.21

The analysis was routinely adjusted on cancer spread and stratified by center and ECOG-PS. Sex and chemotherapy doublet were proposed to the model but not kept at the final step.

OS, overall survival; IQR, interquartile range; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

levels of TUBB3 expression may be associated with better sensitivity to MIA and DNA-damaging agents [34]. We found no association between TUBB3 expression and OS or PFS in patients with early-stage NSCLC, contrary to findings in early-stage patients [16,17]. The only statistically significant association found in our study was between adenocarcinoma and TUBB3 positivity. This finding is consistent with earlier reports [15–18]. TUBB3-negative adenocarcinoma was associated with better PFS and OS in a randomized trial of patients with advanced NSCLC [18]. In contrast, TUBB3 was not associated with outcomes in our subgroup of patients with adenocarcinoma.

Technical issues may explain the absence of prognostic significance of tumor biomarkers in our study. Even in the same country, storage conditions and proportions of samples evaluable for biomarker evaluations varied markedly across centers. Furthermore, as mentioned above, the antibodies used to identify ERCC1 fail to bind to the functional isoform of the protein [29], and similar lack of specificity may occur for other biomarkers. Identification of multiple isoforms and assessments of their function should be performed in future studies of tumor biomarkers. However, despite the many technical issues raised by biomarker studies, we must also consider the possibility that these tumor biomarkers are unrelated to outcomes.

Studies using reverse transcriptase-protein chain reaction have produced conflicting results. In a randomized trial of chemotherapy customized based on ERCC1 and ribonucleotide reductase M1 (RRM1) expression by the tumor, no difference was found with the control group [35]. Customizing chemotherapy based on BRCA1 mRNA expression was associated with better-than-expected outcomes in a nonrandomized study [36], but these results were not confirmed by a similar study that was stopped prematurely when an interim analysis showed no improvement in PFS [37]. The serum VeriStrat (VS) that assesses an eight-peak protein signature and classifies the result as predicting good or poor susceptibility to epidermal growth factor receptor inhibitor therapy (erlotinib) showed promise in the NCIC BR.21 trial in patients with advanced NSCLC [38]. Similarly, in a biomarker study in patients receiving second-line therapy for advanced NSCLC, patients whose VeriStrat results indicated good susceptibility to erlotinib had better outcomes when treated with erlotinib than with chemotherapy, whereas no difference was found in the patients whose VeriStrat results indicated poor susceptibility to erlotinib [39]. MicroRNA studies might help to identify biomarkers associated with responses to drugs.

In conclusion, in a large cohort of patients with predominantly advanced or metastatic NSCLC, none of eight immunohistochemical biomarkers predicted the response to cisplatin-based doublet

chemotherapy. These results suggest limited usefulness of protein biomarkers in this population and a need to focus instead on molecular signatures of greater complexity. In practice, the current biomarker panel cannot be recommended for deciding whether to use platinum-based chemotherapy in patients with advanced or metastatic NSCLC.

Conflicts of interest statement

All the authors have no conflicts of interest to declare. Except S. Couraud reports grants, personal fees, and non-financial support from Roche France, Astra Zeneca France, and Boeringher-Ingelheim France; grants and personal fees from Chugai; and grants from Pfizer France, Laidet Médical, Vitalaire France, Pierre Fabre Médicament, and Lilly France; none of which have any relation to the submitted work.

Role of the funding source

This study was funded by a 2004 grant from the national public funding agency Projet Hospitalier de Recherche Clinique, the regional public funding agency Plateforme Régionale de Recherche Clinique, and the scientific council of the non-profit organization AGIR à dom.

Acknowledgments

This study was supported by the Clinical Research Center INSERM 003 of the Grenoble University Hospital, Grenoble, France. We thank A. Wolfe, MD, for English-language editing.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.12.003>.

References

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics: 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10–29.
- [3] Bidoli P, Zilembo N, Cortinovis D, Mariani L, Isa L, Aitini E, et al. Randomized phase II three-arm trial with three platinum-based doublets in metastatic non-small-cell lung cancer. An Italian Trials in Medical Oncology study. *Ann Oncol* 2007;18(3):461–7.
- [4] Vilmar A, Sorensen JB. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) in platinum-based treatment of non-small cell lung cancer with special emphasis on carboplatin: a review of current literature. *Lung Cancer* 2009;64(2):131–9.
- [5] Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005;23(1):175–83.
- [6] de Laat WL, Jaspers NG, Hoeijmakers JH. Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes Dev* 1999;13(7):768–85.
- [7] Snouwaert JN, Gowen LC, Latour AM, Mohn AR, Xiao A, DiBiase L, et al. BRCA1 deficient embryonic stem cells display a decreased homologous recombination frequency and an increased frequency of non-homologous recombination that is corrected by expression of a brca1 transgene. *Oncogene* 1999;18(55):7900–7.
- [8] Levine AJ. p53: the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88(3):323–31.
- [9] Katayose Y, Kim M, Rakkar AN, Li Z, Cowan KH, Seth P. Promoting apoptosis: a novel activity associated with the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Cancer Res* 1997;57(24):5441–5.
- [10] Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(20):9552–6.
- [11] Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997;88(3):355–65.
- [12] Jurgensmeier JM, Xie Z, Deveraux Q, Ellerby L, Bredesen D, Reed JC. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(9):4997–5002.
- [13] Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(10):983–91.
- [14] Filipits M, Pirker R, Dunant A, Lantuejoul S, Schmid K, Huynh A, et al. Cell cycle regulators and outcome of adjuvant cisplatin-based chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer: the International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2735–40.
- [15] Seve P, Lai R, Ding K, Winton T, Butts C, Mackey J, et al. Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10. *Clin Cancer Res* 2007;13(3):994–9.
- [16] Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil C, Santos AO, Beau-Faller M, et al. High TUBB3 expression: an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. *Mol Cancer Ther* 2012;11(5):1203–13.
- [17] Reiman T, Lai R, Veillard AS, Paris E, Soria JC, Rosell R, et al. Cross-validation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer: analysis of four randomized trials. *Ann Oncol* 2012;23(1):86–93.
- [18] Vilmar AC, Santoni-Rugiu E, Sorensen JB. Class III beta-tubulin in advanced NSCLC of adenocarcinoma subtype predicts superior outcome in a randomized trial. *Clin Cancer Res* 2011;17(15):5205–14.
- [19] Brambilla E, Bourredjem A, Lantuejoul S, Tsao MS, Shepherd FA, Kratzke R, et al. Bax expression as a predictive marker of survival benefit in non small cell lung carcinoma treated by adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2010;11(Suppl. 7):S503–4.
- [20] Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 2002.
- [21] Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):694–705.
- [22] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
- [23] Fokkema E, Timens W, de Vries EG, de Jong S, Fidler V, Meijer C, et al. Expression and prognostic implications of apoptosis-related proteins in locally unresectable non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2006;52(2):241–7.
- [24] Wachters FM, Wong LS, Timens W, Kampinga HH, Groen HJ. ERCC1: hRad51, and BRCA1 protein expression in relation to tumour response and survival of stage III/IV NSCLC patients treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;50(2):211–9.
- [25] Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995;310(6973):170.
- [26] Vilmar AC, Santoni-Rugiu E, Sorensen JB. ERCC1 and histopathology in advanced NSCLC patients randomized in a large multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 2010;21(9):1817–24.
- [27] Chen S, Zhang J, Wang R, Luo X, Chen H. The platinum-based treatments for advanced non-small cell lung cancer: is low/negative ERCC1 expression better than high/positive ERCC1 expression? A meta-analysis. *Lung Cancer* 2010;70(1):63–70.
- [28] Lee HW, Choi YW, Han JH, Kim JH, Jung JH, Jeong SH, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based doublet chemotherapy. *Lung Cancer* 2009;65(3):377–82.
- [29] Friboulet L, Olausson KA, Pignon JP, Shepherd FA, Tsao MS, Graziano S, et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(12):1101–10.
- [30] Sterlacci W, Fiegl M, Hilbe W, Jamnig H, Oberaigner W, Schmid T, et al. Deregulation of p27 and cyclin D1/D3 control over mitosis is associated with unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer: as determined in 405 operated patients. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1325–36.
- [31] Sion-Vardy N, Freedman J, Lazarov I, Bolotin A, Ariad S. p27kip1 expression in non-small cell lung cancer is not an independent prognostic factor. *Anticancer Res* 2010;30(9):3699–704.
- [32] Pirker R, Rousseau V, Paris E, Tsao MS, Aviel-Ronen S, Taron M, et al. LACE-Bio: cross-validation and pooled analyses of the putative prognostic/predictive biomarkers p27, p16 and cyclin E in IALT, ANITA, JBR10 and CALGB 9633. *J Thorac Oncol* 2010;11(Suppl. 7):S503.
- [33] Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, Lord RV, Bepler G, Novello S, et al. Transcripts in pretreatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 2003;22(23):3548–53.
- [34] Gan PP, Pasquier E, Kavallaris M. Class III beta-tubulin mediates sensitivity to chemotherapeutic drugs in nonsmall cell lung cancer. *Cancer Res* 2007;67(19):9356–63.
- [35] Bepler G, Williams C, Schell MJ, Chen W, Zheng Z, Simon G, et al. Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2404–12.
- [36] Rosell R, Perez-Roca L, Sanchez JJ, Cobo M, Moran T, Chaib I, et al. Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression. *PLoS ONE* 2009;4(5):e5133.
- [37] Moran T, Cobo M, Domine M, Sanchez-Ronco M, Bover I, Provencio M, et al. Interim analysis of the Spanish Lung Cancer Group (SLCG) BRCA1-RAP80 Expression Customization (BREC) randomized phase III trial of customized

- therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl.; abstr LBA8002).
- [38] Carbone DP, Ding K, Roder H, Grigorieva J, Roder J, Tsao MS, et al. Prognostic and predictive role of the VeriStrat plasma test in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib or placebo in the NCIC Clinical Trials Group BR.21 trial. *J Thorac Oncol* 2012;7(11):1653–60.
- [39] Lazzari C, Novello S, Barni S, Aieta M, De Marinis F, De Pas T, et al. Randomized proteomic stratified phase III study of second-line erlotinib (E) versus chemotherapy (CT) in patients with inoperable non-small cell lung cancer (PROSE). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl.; abstr LBA8005).

Supplemental Table 1. Immunostaining techniques

Monoclonal antibodies	Buffer	Heat-induced epitope retrieval	Dilution	Antibody binding detection
ERCC1 clone 8F1 (Neomarkers)	Tris-EDTA pH9	Bath 100°C, 30'	1/100	Manual NOVOLINK Kit ^a
BRCA1 clone 8F7 (Gene Tex Inc.)	Citrate pH6	Micro- Microwave, 4x5'	1/400	Ventana automated method ^b
p53 DO7 épitope N-terminal (Dako-Cytomation)	Tris-citrate	Bath 100°C, 60'	1/75	Ventana automated method
p27Kip1 clone 57 (BD Biosciences)	Citrate pH6	Bath 100°C, 20'	1/400	Ventana automated method
class III β -tubulin tuj 1 clone (Anthony Frankfurter)	Citrate pH6	Microwave, 2x5'	1/400	Ventana automated method
Bax N20 (Santa Cruz)	Citrate pH6	Bath 100°C, 60'	1/100	Ventana automated method
Fas C-20 (Santa Cruz)	Tris-citrate	Bath 100°C, 60'	1/200	Ventana automated method
FasL N-20 (Santa Cruz)	Tris-citrate	Bath 100°C, 60'	1/30	Ventana automated method

^aLeica Micro-Systems, Heerbrugg, Switzerland

^bVentana Medical Systems, Tucson, AZ, USA

Supplemental Table 2. Immunostaining characteristics

Monoclonal antibodies	Staining localization	Internal positive controls
ERCC1	Nuclear	Macrophages, bronchial epithelium , endothelial cells
BRCA1	Nuclear	Lymphocytes, fibroblasts, bronchial epithelium
p53 DO7	Nuclear	None (half-life too short)
p27 ^{Kip1}	Nuclear	Lymphocytes, fibroblasts
β -tubuline de classe III	Cytoplasmic	Neuronal cells, fibroblasts
Bax	Cytoplasmic	Bronchial epithelium, endothelial cells
Fas	Cytoplasmic	Macrophages, bronchial epithelium
FasL	Cytoplasmic	Macrophages, bronchial epithelium

B. Evaluation de la réponse tumorale

Les critères permettant de définir la réponse tumorale d'un patient après chimiothérapie sont définis depuis 1976 [89]. L'objectif de cette étude était de définir les seuils de variation des dimensions tumorales tels que la variabilité inter-observateurs soit la plus faible. Ainsi 2 couples de sphères solides de tailles différentes ont été présentés à 16 oncologues qui devaient en évaluer la taille. Cette étude conclut que la variabilité inter-observateurs est moindre si l'on prend comme valeur seuil pour une réponse partielle une diminution de taille selon 2 dimensions (longueur x largeur) d'au moins 50%, et pour une progression une augmentation de taille d'au moins 25%.

La classification OMS en 2 dimensions est apparue en 1981 [90]. Toutefois, la mesure des 2 dimensions de chaque cible puis le calcul de leur produit et de la somme de ces produits était laborieuse et la question de l'évaluation des cibles tumorales en 1 dimension s'est posée. Dans l'étude de James et coll [91], il est montré qu'il existe un bon score de corrélation entre la réponse tumorale évaluée de façon bidimensionnelle et celle évaluée de façon unidimensionnelle. Ainsi la mesure tumorale en une dimension est considérée comme suffisante pour évaluer la réponse tumorale. Les critères RECIST 1.0 et 1.1 en 1 dimension [44, 92]) ont été développés.

Selon les critères RECIST, la réponse tumorale est catégorisée en réponse complète (RC) ou partielle (RP), stabilité ou progression. Une RC correspond à une disparition complète de la tumeur après chimiothérapie, une RP à une diminution de la somme des plus grands diamètres des cibles tumorales de plus de 30%, une stabilité à un changement de ces dimensions entre -30% et +20% et une progression à une augmentation d'au moins 20%. Les critères OMS et RECIST initialement créés pour le développement de médicaments et les comparaisons de stratégies sont actuellement utilisés au quotidien pour évaluer la réponse à la chimiothérapie chez les patients porteurs d'une tumeur solide.

Toutefois, comme nous l'avons décrit, ces critères ont été établis de façon empirique. Il est donc envisagé que l'évaluation continue de la réponse tumorale (pourcentage de variation de la somme des plus grands diamètres) pourrait mieux prédire la survie que lorsque les patients sont catégorisés (critères OMS ou RECIST). C'est ainsi qu'actuellement les essais de phase I et II présentent fréquemment les résultats de réponse au traitement à l'étude sous la forme de « diagrammes en chute d'eau » et non plus selon les critères RECIST. Cela est particulièrement vrai pour les thérapies ciblées dont l'efficacité est plus une stabilisation qu'une réduction du volume tumoral. La variation des mesures tumorales est présentée sous forme de pourcentage allant de -100% (RC) à +100% pour chaque patient (figure 1).

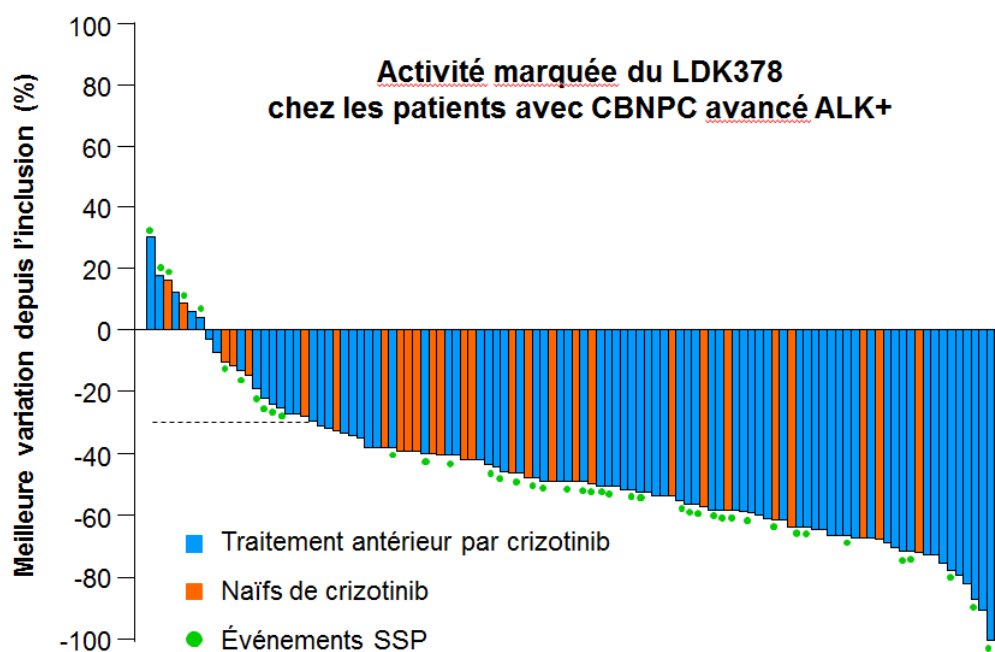


Figure 1 : Diagramme en chute d'eau.
ASCO® 2013 - D'après Shaw AT et al., abstr. 8010 actualisé

Les données d'essais cliniques de phase I [93], II [94], ou III [95, 96] montrent que l'évaluation continue de la réponse tumorale est faisable et probablement utile pour étudier l'efficacité du traitement, particulièrement lorsque le nombre de patients est faible. Une seule

étude a comparé l'évaluation de la réponse tumorale de façon continue et selon les critères OMS pour des patients porteurs d'un cancer colorectal traité par chimiothérapie conventionnelle [97]. Les résultats montrent que l'évaluation de la réponse de façon continue ne prédit pas mieux la survie que les critères OMS.

La réponse tumorale à la chimiothérapie est décrite comme un facteur pronostique important [19, 98, 99]. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'évaluer l'association entre 2 méthodes d'évaluation de la mesure tumorale (évaluation de la réponse tumorale de façon continue et RECIST 1.1) et la survie.

Ainsi, à partir des données des patients inclus dans l'étude « Pharmacogenoscan-poumon », nous avons évalué la réponse tumorale après 2 à 3 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de sels de platines au moyen des critères RECIST 1.1 et du pourcentage de variation des mesures tumorales. Nous avons émis l'hypothèse que l'évaluation de la réponse exprimée de façon continue était plus liée à la survie globale que l'évaluation selon les critères RECIST 1.1. Les résultats de ces analyses sont présentés dans l'article intitulé : « Validation of RECIST in Chemotherapy-Treated Lung Cancer: The Pharmacogenoscan Study » (soumis).

Dans cette étude observationnelle, les données de réponse de 464 patients porteurs d'un CBNPC traités par chimiothérapie ont pu être analysées. La réponse tumorale quelle que soit la méthode d'évaluation était fortement associée à la survie. Toutefois l'évaluation de façon continue ne prédisait pas mieux la survie que l'utilisation des critères RECIST (réponse en catégories).

Publication n°2

Validation of RECIST in Chemotherapy-Treated Lung Cancer:

The Pharmacogenoscan Study

Toffart AC, Moro-Sibilot D, Couraud S, Merle P, Perol M, Girard N, Souquet PJ, Mastroianni B, Ferretti GR, Romand P, Chatellain P, Vesin A, Brambilla E, Brambilla C, Timsit JF.

Soumis

Validation of RECIST in Chemotherapy-Treated Lung Cancer: The

Pharmacogenoscan Study

A. C. Toffart MD, D. Moro-Sibilot MD, S. Couraud MD, MSc, P. Merle MD, PhD, M. Perol MD, N. Girard MD, PhD, P. J. Souquet MD, B. Mastroianni MD, G. R. Ferretti MD, PhD, P. Romand MD, P. Chatellain MD, A. Vesin MSc, E. Brambilla MD, PhD, C. Brambilla MD, PhD, J. F. Timsit MD, PhD

A. C. Toffart: Université Grenoble 1 INSERM U 823-Institut A Bonniot-Université J Fourier, Rond-point de la Chantourne 38706 La Tronche Cedex, France
Thoracic Oncology Unit, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon, BP217, 38043 Grenoble cedex 9, France. AToffart@chu-grenoble.fr

D. Moro-Sibilot : Thoracic Oncology Unit, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon, BP217, 38043 Grenoble cedex 9, France.
Université Grenoble 1 INSERM U 823-Institut A Bonniot-Université J Fourier, Rond-point de la Chantourne 38706 La Tronche Cedex, France. DMoro-sibilot@chu-grenoble.fr

S. Couraud : Pulmonology Department, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du grand Revoyet - 69495 Pierre Bénite cedex, France
Lyon Sud Medical Faculty, Lyon 1 University, 165 chemin du Petit Revoyet - BP 12 69921 Oullins cedex, France. sebastien.couraud@chu-lyon.fr

P. Merle : Respiratory Medicine – Thoracic Oncology Unit, Centre Hospitalier Universitaire G. Montpied, 58 Rue Montalembert 63003 Clermont Ferrand Cedex 1, France; EA 7283- Université d'Auvergne, INSERM CIC 501, Clermont-Ferrand, France.
pmerle@chu-clermontferrand.fr

M. Perol : Thoracic Oncology Unit, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse 69317 Lyon cedex 04, France.

maurice.perol@lyon.unicancer.fr

N. Girard : Respiratory Medicine Service, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 28 avenue doyen Lépine - 69677 Lyon-Bron cedex, France

UMR 754, Université Claude Bernard Lyon 1, 50 avenue Tony Garnier, 69007 Lyon, France

nicolas.girard@chu-lyon.fr

P. J. Souquet : Pulmonology Department, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du grand Revoyet - 69495 Pierre Bénite cedex, France

Lyon Sud Medical Faculty, Lyon 1 University, 165 chemin du Petit Revoyet - BP 12 69921 Oullins cedex, France. pierre-jean.souquet@chu-lyon.fr

B. Mastroianni : Respiratory Medicine Service, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 28 avenue doyen Lépine - 69677 Lyon-Bron cedex, France.

benedicte.mastroianni@chu-lyon.fr

G. R. Ferretti : Radiology and Medical Imaging Unit, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon, BP217, 38043 Grenoble cedex 9, France.

Université Grenoble 1 INSERM U 823-Institut A Bonniot-Université J Fourier, Rond-point de la Chantourne 38706 La Tronche Cedex, France. GFerretti@chu-grenoble.fr

P. Romand : Respiratory Medicine Service, Hôpitaux du Lemman, 3 avenue de la Dame, BP 526, 74203 Thonon Les Bains, France. p-romand@ch-hopitauxduleman.fr

P. Chatellain : Respiratory Medicine Service, Centre Hospitalier Alpes Lemman, 558 route de Findrol, BP 20 500, 74130 Contamine sur Arve, France.

PChatellain@chi-annemasse-bonneville.fr

A. Vesin : Université Grenoble 1 INSERM U 823-Institut A Bonniot-Université J Fourier,
Rond-point de la Chantourne 38706 La Tronche Cedex, France.

Aurelien.Vesin@ujf-grenoble.fr

E. Brambilla : Department of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon,
BP217, 38043 Grenoble cedex 9, France

Université Grenoble 1 INSERM U 823-Institut A Bonniot-Université J Fourier, Rond-point
de la Chantourne 38706 La Tronche Cedex, France. EBrambilla@chu-grenoble.fr

C. Brambilla : Thoracic Oncology Unit, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon,
BP217, 38043 Grenoble cedex 9, France.

Université Grenoble 1 INSERM U 823-Institut A Bonniot-Université J Fourier, Rond-point
de la Chantourne 38706 La Tronche Cedex, France. CBrambilla@chu-grenoble.fr

J. F. Timsit : Medical Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon,
BP217, 38043 Grenoble cedex 9, France

Université Grenoble 1 INSERM U 823-Institut A Bonniot-Université J Fourier, Rond-point
de la Chantourne 38706 La Tronche Cedex, France. jftimsit@chu-grenoble.fr

Corresponding author

Anne-Claire TOFFART, Thoracic Oncology Unit, Centre Hospitalier Universitaire A
Michallon, BP217, 38043 Grenoble cedex 9, France

Tel.: +33 476 765 834; Fax: +33 476 768 855; AToffart@chu-grenoble.fr

Abstract

Background: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) are widely used to assess the effect of chemotherapy in patients with cancer. We hypothesised that the change in unidimensional tumour size handled as a continuous variable was more reliable than RECIST in predicting overall survival (OS).

Methods: The prospective Pharmacogenoscan study enrolled consecutive patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) at any stage seen between 2005 and 2010 at six hospitals in France, given chemotherapy. After exclusion of patients without RECIST or continuous-scale tumour size data and of those with early death, 464 patients were left for the survival analyses. Cox models were built to assess relationships between RECIST 1.1 categories or change in continuous-scale tumour size and OS. The best model was defined as the model minimising the Akaike Information Criterion (AIC).

Results: OS was 14.2 months (IQR, 7.3-28.9 months). According to RECIST 1.1, 146 (31%) patients had a partial or complete response, 245 (53%) stable disease, and 73 (16%) disease progression. RECIST 1.1 predicted better OS than continuous-scale tumour in early (<6 months) predicted survival analyses ($p=0.03$) but the accuracy of the two response evaluation methods was similar in late (≥ 6 months) predicted survival analyses ($p=0.16$).

Conclusion: In this large observational study, change in continuous-scale tumour size did not perform better than RECIST 1.1 in predicting survival of patients given chemotherapy to treat NSCLC.

Trial registration: NCT00222404

Keywords: Lung neoplasm; drug response; RECIST; survival; Cox model; Akaike Information Criteria

BACKGROUND

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) was developed in 2000 [1] to assess changes in solid tumour size in patients given cancer chemotherapy. RECIST criteria are based on the sum of the maximum diameters of target lesions seen on imaging studies. This value is categorised as follows: complete/partial response (CR/PR), complete disappearance of all targets/greater than 30% decrease; stable disease (SD), change between -30% and +20%; and progressive disease (PD), greater than 20% increase. The initial RECIST guidelines (RECIST 1.0) were revised in 2009 (RECIST 1.1) [2] to improve the definitions of the target lesions. RECIST categories have gradually superseded the World Health Organisation (WHO) criteria for chemotherapy effects, which use bidimensional tumour measurements to define CR, PR, SD, and PD [3]. RECIST categories were found to be associated with survival [4, 5].

It has been suggested that a patient with 15% tumour shrinkage may have a better survival than a patient with 15% tumour growth, although fall in the stable-disease category according to RECIST criteria. Therefore, the change in tumour size from baseline handled as a continuous variable might help to assess antitumor activity and to predict survival [6]. Data from phase I [7], II [8], and III [9, 10] clinical trials indicate that unidimensional continuous-scale tumour size (UCSTS) measurement is feasible and probably useful for assessing treatment effectiveness, particularly when the number of patients is small. However, UCSTS measurement may be difficult to perform, new lesions cannot be quantified numerically, and they result in classification as PD.

Pharmacogenoscan is a large translational study aimed at associating the molecular profiles of tumour and blood samples with the response to first-line chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). The primary objective of the study reported here was to compare the performance of UCSTS changes and RECIST 1.1 categories in predicting overall survival (OS) in the Pharmacogenoscan cohort.

METHODS

Patients and study design

The Pharmacogenoscan study is a prospective study conducted in six hospitals in the Rhône-Alpes-Auvergne region of France to identify biological and histological factors associated with outcomes of patients with NSCLC. The study was approved by the ethics committee of the Grenoble University Hospital (NCT00222404), and all patients gave written informed consent before study inclusion.

Consecutive patients with chemotherapy-naive NSCLC at any stage [11, 12] seen between July 2005 and August 2010 and having an ECOG-performance status (PS) [13] of 0 to 2 were included if they received platinum-based doublet chemotherapy as either neo-adjuvant or first-line treatment for metastatic or recurrent disease. All clinical data were recorded prospectively. Missing data were retrieved by one of us (ACT) before database lock.

As shown in the patient flow chart (Figure 1), we included 550 patients. We excluded 67 patients because of an inability to evaluate UCSTS changes or because of early death or

disease progression. RECIST categories were available for 464 patients. Landmark analysis [14, 15] was performed in these patients.

Tumour size evaluation

Baseline imaging was performed 20 days (25%-75% interquartile range (IQR), 12-31 days) before chemotherapy initiation, and the first follow-up evaluation after two or three chemotherapy cycles (median, 42 days; IQR, 35-47 days) as decided by the investigator. Targets were measured on computed tomography (CT) images and reassessed for the purpose of the study by at least one physician specialised in thoracic oncology (ACT, DMS, PM, MP, PJS, PR, or PC). RECIST 1.1 response categories were determined [2]. For patients included before 2009, RECIST 1.0 categories were converted into RECIST 1.1 categories [16]. A systematic blind review of tumour response according to RECIST criteria was performed in a random sample of patients included by independent investigators belonging to different centres. The change in UCSTS over time was computed as follows: $(\text{UCSTS at first follow-up evaluation} - \text{UCSTS at baseline}) / \text{UCSTS at baseline}$. For the patients with at least one new lesion, we assigned a 100% increase in UCSTS measurement.

Statistical analysis

Continuous variables were described as median (IQR) and categorical variables as number (percentage). Patients who were lost to follow-up by 1 December 2012 were considered censored. Follow-up duration was defined as the time from the first chemotherapy dose to last follow-up, and OS as the time from the first chemotherapy dose to death.

Categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test and continuous variables using the Wilcoxon test. Kaplan-Meier curves of OS were plotted and compared between groups using the log-rank test.

Univariate analyses were used to identify factors associated with OS. Variables associated with *P*-values lower than 0.20 by univariate analysis and those known to affect OS were proposed to multivariate Cox models using a stepwise procedure. Variables associated with *p*<0.05 in the multivariate context were kept in the models. The proportional hazard assumption was checked using martingale residuals. For this assumption to be verified, we separately analysed early (<6 months) and late (\geq 6 months) deaths, using Cox models. Analyses were stratified for the ECOG-PS. Hazard ratios (HRs) with their 95% confidence intervals (95% CIs) and *p* values were computed. We compared the non-nested RECIST and UCSTS models based on the Akaike Information Criterion (AIC). The AIC is maximum likelihood function penalised by the number of variables included in the model. It offers a relative estimate of the information lost when a given model is used to represent the process that generates the data. It defines the best model as the one with the lowest AIC value [17]. All statistical analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Patient characteristics

Figure 1 is the patient flow chart. Table 1 lists the main patient characteristics. The majority of patients had inoperable cancer (82%) and/or an ECOG-PS of 0 or 1 (96%).

Various platinum-based chemotherapy doublets were used and 21 (5%) patients received a chemotherapy triplet including bevacizumab. Median follow-up duration was 13.7 (IQR 7.2-28.1) months and median OS 14.2 (IQR, 7.3-28.9) months.

Median OS was 14.7 (IQR, 8.0-25.8) months in patients with no available CT scans and 15.8 (IQR, 10.2-31.6) months in those with non-measurable tumours.

Tumour response

According to RECIST, 146 (31%) patients had a CR or PR, 245 (53%) SD, and 146 (31%) PD. The systematic review of the tumour response was performed for the first 64 (14%) patients and showed agreement with the initial evaluation in 60 (94%).

The discrepancies were resolved by discussion.

Patients with measurable changes in tumour size had changes ranging from a 100% decrease to a 100% increase, with 347 (75%) showing at least some decrease according to RECIST (Figure 2).

Figure 3 shows 1-year survival in patients with metastatic disease according to the change in UCSTS. In this group, 1-year mortality was about 50% for UCSTS changes between -100% and +20% (CR + PR + SD RECIST categories) and greater than 80% for UCSTS increases greater than 20% (PD RECIST category).

Association between tumour response and overall survival (OS)

By univariate analysis (Table 1), ECOG-PS, histologic cancer type, and cancer spread (TNM classification) were significantly associated with OS. Response according to RECIST was associated with OS ($p < 10^{-4}$, Figure 4).

Tables 2a and 2b show the results of the Cox models for the first 6 months and subsequent period, respectively. Accuracies as estimated by the AIC were better for RECIST 1.1 ($p=0.03$) than for UCSTS, even after adjustment on confounders for early survival. However, no difference in accuracy was found between RECIST 1.1 and UCSTS for late survival ($p=0.16$).

DISCUSSION

In our study, tumour response to chemotherapy evaluated based on either RECIST or UCSTS was strongly associated with OS. UCSTS did not perform better than RECIST in predicting OS. We studied a large cohort of patients with NSCLC selected only based on ECOG-PS. Our population is representative of the NSCLC patients seen in daily practice. In particular, most patients had adenocarcinoma and 60% had metastatic disease.

RECIST 1.1 was superior over UCSTS in predicting early survival, probably due to the weight of poor prognosis among patients with PD. For predicting late survival, the two methods were similarly accurate. We are aware of a single previous study [18] of UCSTS versus WHO criteria for predicting survival. The patients had colorectal cancer and were given conventional chemotherapy. UCSTS did not perform better than WHO criteria with the three categories CR/PR, SD, and PD. One possible explanation is the variability in CT measurements of tumour size. In a study of 33 patients with NSCLC, the interobserver relative measurement change in unidimensional tumour size measurements varied from 0% to 194% [19]. In patients with a variety of thoracic and abdominal tumours, the results obtained by a single observer compared with multiple observers differed by more than 10% for 83% of lesions [20]. Finally, among patients with NSCLC, measurements on two CT

scans obtained within less than 15 minutes often showed differences exceeding 1 or 2 mm [21]. Thus, small changes in tumour size should be interpreted with caution. When using the WHO criteria, tumour measurement errors can be expected to produce an objective response rate of 5% to 10% [22]. Tumour response evaluation using RECIST appeared more reproducible. In our study, the review of results by a panel of experts found errors in only 6% of patients. Andoh et al [23] assessed the quality of radiology reports requiring RECIST and found that the combination of distributed educational materials and audit and feedback interventions improved radiology report quality by reducing the number of studies with errors from 30% to 22%.

Response rates (responders versus non-responders) do not include SD in the response category. Response rate is a common endpoint in phase III studies but performs poorly in predicting survival [24]. Patients can experience clinical benefits from treatment without a significant change in tumour size. Our results in the subgroup with metastatic disease suggest that a 20% increase in UCSTS (PD + SD) may be a satisfactory cut-off for separating two prognostic groups. A study of patients with NSCLC [25] is consistent with this assumption: the 8-week rate of disease control, defined as no disease progression, performed better in predicting survival than did the 8-week rate of CR/PR.

One limitation of our study is the exclusion of 13% of the patients from the analysis. Most of these patients had early progression or death and were excluded to meet the conditions required for a landmark analysis [14, 15], i.e., to avoid bias in favour of responders. After exclusion of patients with new lesions, only 3% of patients had PD. Various chemotherapy doublets were used, and most patients (69%) received at least one

subsequent line of chemotherapy, which may have attenuated the association between tumour shrinkage achieved with first-line chemotherapy and OS.

CONCLUSION

In this large observational study of NSCLC patients given chemotherapy, UCSTS did not better perform than RECIST in predicting survival. In addition, our results suggest that distinguishing between PR and SD may be unhelpful for predicting survival of patients with metastatic disease. RECIST is easier to assess than UCSTS, which may deserve more specific assessment for trials with targeted therapies.

List of abbreviations

AIC: Akaike Information Criterion

CI: confidence intervals

CR: complete response

CT: computed tomography

HR: hazard ratios

IQR: interquartile range

NSCLC: non-small-cell lung cancer

OS: overall survival

PD: progressive disease

PR: partial response

PS: performance status

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SD: stable disease

UCSTS: unidimensional continuous-scale tumour size

Competing interests

This study was funded by a 2004 grant from the national public funding agency *Projet Hospitalier de Recherche Clinique*, regional public funding agency *Plateforme Régionale de Recherche Clinique*, and scientific council of the non-profit organisation *AGIR à dom*.

None of the authors declares any financial or moral conflicts of interest related to this study.

Authors' contributions

ACT: 1) has made substantial contributions to acquisition of data, analysis and interpretation of data; 2) has been involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

DMS: 1) has made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data; 2) has been involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

SC: 1) has made substantial contributions to acquisition of data; 2) has been involved in revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in

ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

PM: 1) has made substantial contributions to conception and design, and acquisition of data; 2) has been involved in revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

MP: 1) has made substantial contributions to conception and design, and acquisition of data; 2) has been involved in revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

NG: 1) has made substantial contributions to acquisition of data; 2) has been involved in revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

PJS: 1) has made substantial contributions to conception and design, and acquisition of data; 2) has been involved in revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

BM: 1) has made substantial contributions to acquisition of data; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

GRF: 1) has made substantial contributions to analysis of data; 2) has been involved in revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

PR: 1) has made substantial contributions to acquisition of data; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

PC: 1) has made substantial contributions to acquisition of data; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

AV: 1) has made substantial contributions to analysis and interpretation of data; 2) has been involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

EB : 1) has made substantial contributions to conception and design; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

CB : 1) has made substantial contributions to conception and design, and acquisition of data; 2) has been involved in revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

JFT : 1) has made substantial contributions to analysis and interpretation of data; 2) has been involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content; 3) has given final approval of the version to be published; and 4) agrees to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

This work was supported by the Clinical Research Centre INSERM 003 of the Grenoble University Hospital.

We thank A. Wolfe, MD, for English-language editing.

Figure legends

Figure 1. Flow chart

Figure 2. Response according to percentage change in unidimensional continuous-scale tumour size (waterfall plot)

Figure 3. 1-year survival in patients with metastatic disease according to change in unidimensional continuous-scale tumour size

Figure 4. Kaplan-Meier survival estimate according to RECIST

References

1. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC *et al*: **New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.** *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**(3):205-216.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M *et al*: **New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).** *European journal of cancer* 2009, **45**(2):228-247.
3. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, Therasse P: **Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement.** *J Natl Cancer Inst* 1999, **91**(6):523-528.
4. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P: **Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer.** *Lancet* 2000, **356**(9227):373-378.
5. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P *et al*: **Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party.** *Eur J Cancer* 1997, **33**(14):2326-2332.
6. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ *et al*: **Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(16):2505-2512.
7. Jain RK, Lee JJ, Ng C, Hong D, Gong J, Naing A, Wheeler J, Kurzrock R: **Change in tumor size by RECIST correlates linearly with overall survival in phase I oncology studies.** *J Clin Oncol* 2012, **30**(21):2684-2690.
8. Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ: **Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non small-cell lung cancer.** *J Natl Cancer Inst* 2007, **99**(19):1455-1461.
9. Claret L, Girard P, Hoff PM, Van Cutsem E, Zuideveld KP, Jorga K, Fagerberg J, Bruno R: **Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(25):4103-4108.
10. Van Hazel GA, Tu D, Tebbutt NC, Jonker DJ, Price TJ, O'Callaghan C, Zalcborg JR, Taylor M, Strickland AH, Tomiak AT *et al*: **Early change in tumor size from waterfall plot analysis and RECIST response as predictor of overall survival (OS) in advanced, chemotherapy-refractory colorectal cancer (ACRC): NCIC CTG/AGITG CO.17 study.** *J Clin Oncol* 2011, **29**: 2011 (suppl; abstr 3602).
11. Sobin LH, Wittekind C (eds.): **TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition**, New York: John Wiley & Sons edn; 2002.
12. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P: **The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours.** *J Thorac Oncol* 2007, **2**(8):694-705.

13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: **Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.** *Am J Clin Oncol* 1982, **5**(6):649-655.
14. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD: **Analysis of survival by tumor response.** *J Clin Oncol* 1983, **1**(11):710-719.
15. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD: **Analysis of survival by tumor response and other comparisons of time-to-event by outcome variables.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(24):3913-3915.
16. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, Eisenhauer E, Verweij J, Therasse P, Party RW: **Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria.** *European journal of cancer* 2009, **45**(2):248-260.
17. Akaike H: **A new look at the statistical model identification.** *IEEE Trans Automat Control* 1974, **AC-19**:716-723.
18. Heun JM, Grothey A, Branda ME, Goldberg RM, Sargent DJ: **Tumor status at 12 weeks predicts survival in advanced colorectal cancer: findings from NCCTG N9741.** *Oncologist* 2011, **16**(6):859-867.
19. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, Munden RF: **Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response.** *J Clin Oncol* 2003, **21**(13):2574-2582.
20. Belton AL, Saini S, Liebermann K, Boland GW, Halpern EF: **Tumour size measurement in an oncology clinical trial: comparison between off-site and on-site measurements.** *Clin Radiol* 2003, **58**(4):311-314.
21. Oxnard GR, Zhao B, Sima CS, Ginsberg MS, James LP, Lefkowitz RA, Guo P, Kris MG, Schwartz LH, Riely GJ: **Variability of lung tumor measurements on repeat computed tomography scans taken within 15 minutes.** *J Clin Oncol* 2011, **29**(23):3114-3119.
22. Moertel CG, Hanley JA: **The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer.** *Cancer* 1976, **38**(1):388-394.
23. Andoh H, McNulty NJ, Lewis PJ: **Improving accuracy in reporting CT scans of oncology patients: assessing the effect of education and feedback interventions on the application of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria.** *Acad Radiol* 2013, **20**(3):351-357.
24. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK, Hurwitz HI, Goldberg RM, Sargent DJ: **Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(2):183-189.
25. Lara PN, Jr., Redman MW, Kelly K, Edelman MJ, Williamson SK, Crowley JJ, Gandara DR: **Disease control rate at 8 weeks predicts clinical benefit in advanced non-small-cell lung cancer: results from Southwest Oncology Group randomized trials.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(3):463-467.
26. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V: **Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries.** *Am J Epidemiol* 2011, **173**(6):676-682.

Table 1. Univariate analysis (log rank test)

Patient characteristics	Total (%) n=464	Deceased (% of the total)	Median (IQR) survival (months)	<i>p</i> value
Gender				0.56
Male	353 (76)	292 (83)	14.2 (7.0-29.5)	
Female	111 (24)	100 (90)	14.2 (9.3-28.9)	
Age (by quartile)				0.84
<54 years	112 (24)	96 (86)	13.7 (7.7-28.8)	
54-60 years	112 (24)	95 (85)	13.5 (8.4-30.1)	
60-67 years	117 (25)	96 (82)	15.6 (7.3-30.1)	
≥67 years	123 (27)	105 (85)	13.8 (6.9-27.9)	
Performance status				4.10 ⁻⁴
0	183 (39)	149 (81)	16.8 (10.3-35.5)	
1	261 (56)	224 (86)	12.2 (6.4-28.0)	
2	20 (4)	19 (95)	6.0 (2.8-13.9)	
Charlson Comorbidity Index [26]				0.71
0	378 (81)	321 (85)	13.6 (7.3-28.9)	
≥1	86 (19)	71 (83)	15.3 (7.3-29.5)	
Histology				<10 ⁻⁴
Adenocarcinoma	279 (60)	247 (89)	13.7 (7.1-27.9)	
Squamous cell carcinoma	112 (24)	79 (71)	20.2 (9.2-63.5)	
Large cell carcinoma	73 (16)	66 (90)	10.5 (6.3-20.2)	
Cancer spread				<10 ⁻⁴
Localised (II IIIA)	83 (18)	49 (59)	35.5 (18.5-not reached)	
Advanced (IIIB)	97 (21)	75 (87)	20.2 (10.8-41.5)	
Metastatic (IV)	284 (61)	268 (94)	10.5 (5.9-18.6)	
Platinum-based doublet				0.26
Platinum-gemcitabine	179 (39)	150 (84)	15.8 (8.0-33.2)	
Platinum-vinorelbine	77 (17)	64 (82)	15.2 (8.3-28.9)	
Platinum -docetaxel	74 (16)	64 (86)	12.7 (7.3-21.8)	
Platinum -paclitaxel	70 (15)	61 (87)	11.3 (4.3-26.9)	
Platinum-pemetrexed	64 (14)	54 (84)	16.0 (8.1-29.9)	
Tumour response				<10 ⁻⁴
Complete/partial response	146 (31)	108 (74)	20.8 (10.8-43.9)	
Stable disease	245 (53)	213 (87)	14.6 (8.2-28.8)	
Progressive disease	73 (16)	71 (97)	4.5 (2.7-8.3)	

IQR: interquartile range

Table 2. Akaike Information Criterion (AIC) values for the Cox models

Table 2a. First 6 months of follow-up (464 patients)

Model		HR (95%CI)	<i>p</i> value	AIC*
RECIST	Partial response	1		803.905
	Stable disease	2.39 (1.13-5.08)	0.02	
	Progressive disease	19.15 (8.98-40.85)	<10 ⁻⁴	
UCSTS	per 10% difference	1.21 (1.17-1.26)	<10 ⁻⁴	806.589

The analysis was routinely adjusted on histology and cancer spread. Sex and chemotherapy doublet were proposed to the model but not kept at the final step. The analysis was stratified on ECOG-PS.

*In the model with RECIST, -2log likelihood=791.905 with 6 degrees of freedom

In the model with UCSTS changes, -2log likelihood=796.589 with 5 degrees of freedom

p=0.003

HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UCSTS, unidimensional continuous-scale tumour size

Table 2b. Beyond the first 6 months of follow-up (370 patients)

Model		HR (95% CI)	<i>p</i> value	AIC*
RECIST	Partial response	1		2596.061
	Stable disease	1.23 (0.94-1.61)	0.13	
	Progressive disease	3.07 (1.91-4.94)	<10 ⁻⁴	
UCSTS	per 10% difference	1.07 (1.04-1.11)	<10 ⁻⁴	2596.005

The analysis was routinely adjusted on histology and cancer spread. Sex and chemotherapy doublet were proposed to the model but not kept at the final step. The analysis was stratified on ECOG-PS.

*In the model with RECIST, -2log likelihood=2584.061 with 6 degrees of freedom

In the model with UCSTS, -2log likelihood=2586.005 with 5 degrees of freedom

p=0.16

HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UCSTS, unidimensional continuous-scale tumour size

Figure 1. Flow chart

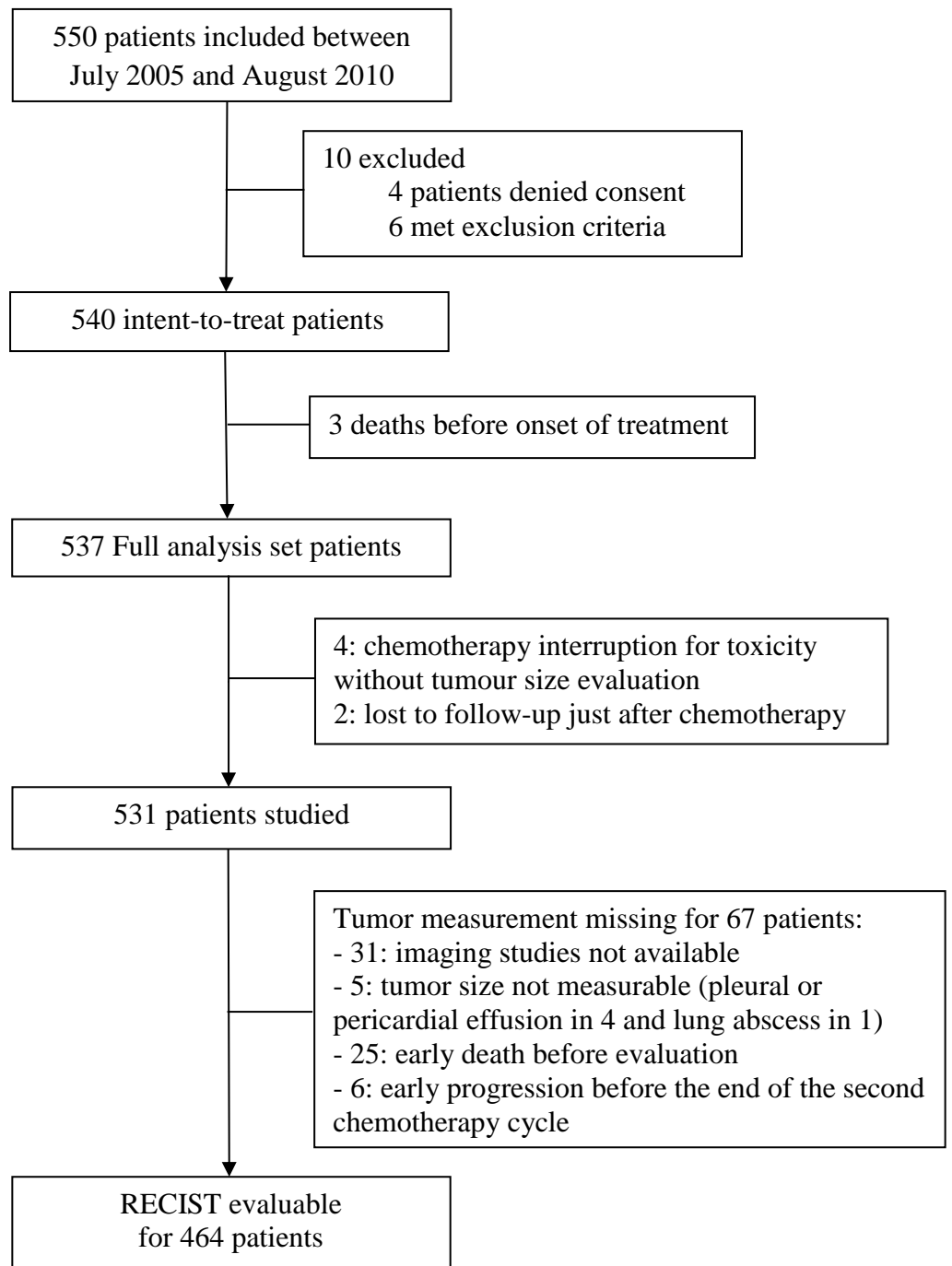


Figure 2. Response according to percentage change in unidimensional continuous-scale tumour size (waterfall plot)

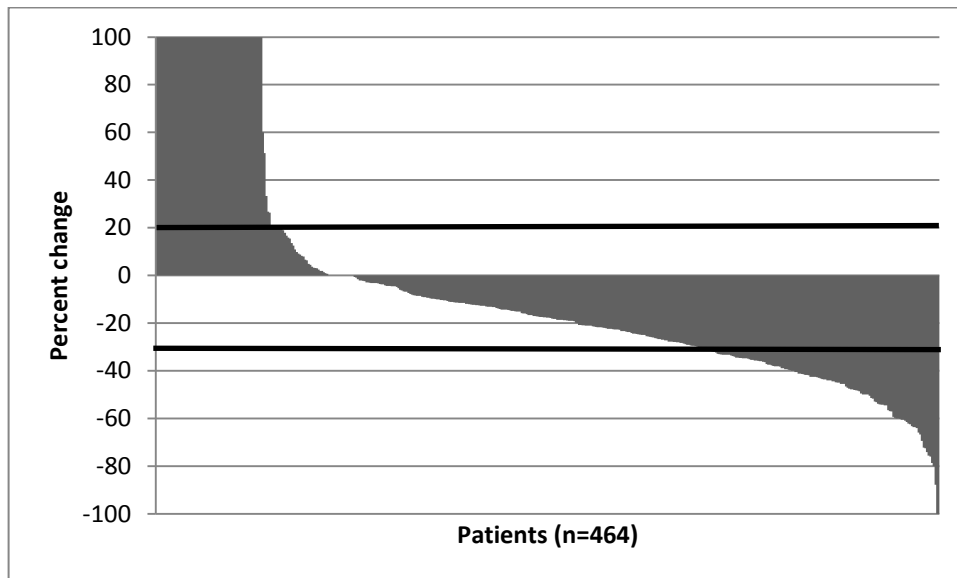


Figure 3. 1-year survival in patients with metastatic disease according to change in unidimensional continuous-scale tumour size, as a percentage (n=281, 3 lost to follow-up)

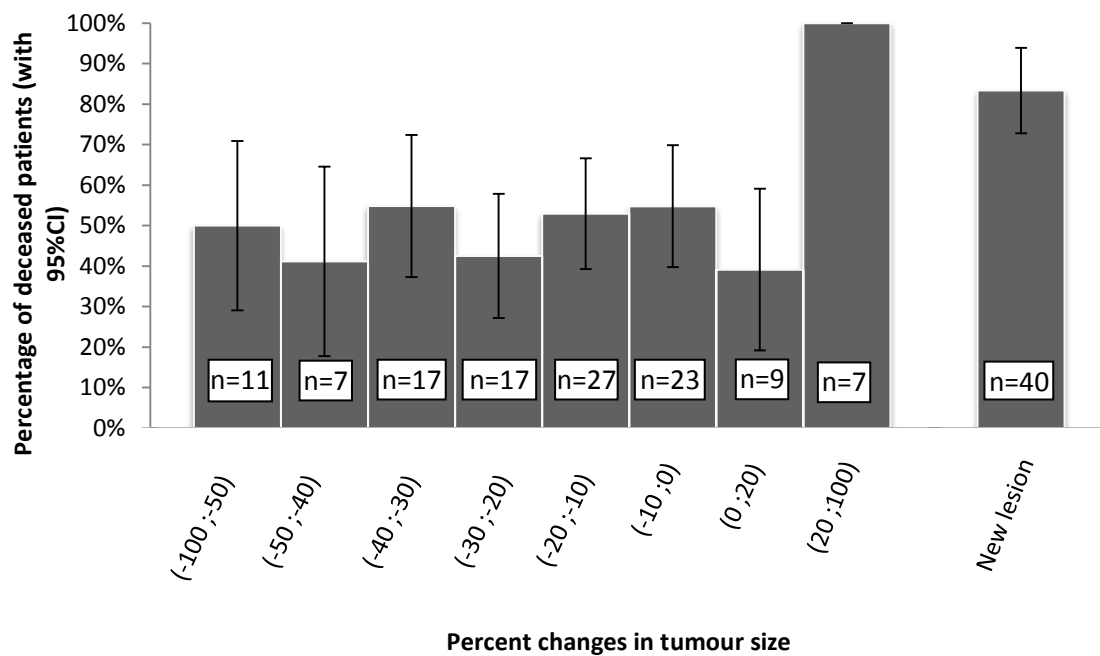
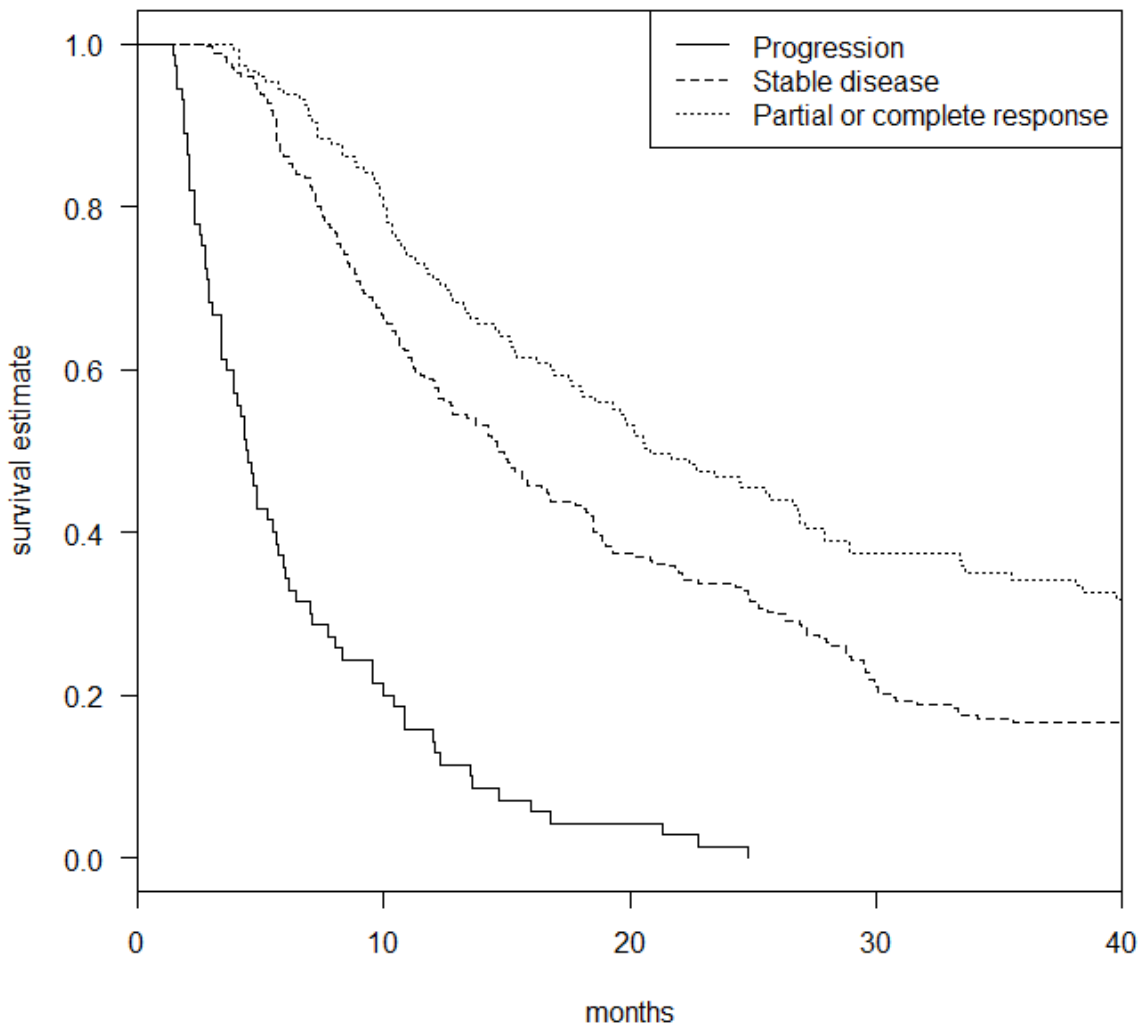


Figure 4. Kaplan-Meier survival estimate according to RECIST



n at risk	0 months	10 months	20 months	30 months	40 months
Progression	73	15	3	0	0
Stable disease	245	162	89	51	36
Response	146	118	77	51	35

II. Déterminants de la prise en charge des patients porteurs d'un cancer bronchique présentant une défaillance d'organe

La prise en charge en réanimation des patients porteurs d'une pathologie tumorale est bien décrite, essentiellement pour les patients porteurs d'une hémopathie [41, 100-105] et dans une moindre mesure pour les tumeurs solides dont les CBP [43, 106-109]. Les patients porteurs d'un CBP représentent entre 8.9% [110] et 14.5% [111] des patients porteurs d'une tumeur solide admis en réanimation. Compte tenu des progrès récents dans la prise en charge des patients porteurs d'un CBP, leur pronostic est meilleur. Depuis les dernières décennies, leur survie en réanimation s'est également améliorée passant de 30% à près de 70% [37-42], de même pour la survie hospitalière qui est passée de 30% à 60% [42]. Ces chiffres concernent des patients admis pour des raisons médicales et non en post-opératoire immédiat où la survie est meilleure [109, 110]. Dans l'étude de Slatore [109], la survie hospitalière des patients admis en réanimation dans les suites d'une résection chirurgicale était de 76%. Compte tenu de ces progrès, il est donc nécessaire de réévaluer les critères amenant à prendre en charge de façon intensive en réanimation un patient porteur d'un CBP.

Nous avons publié en 2013 une revue de la littérature portant sur les critères amenant à proposer et admettre un patient porteur d'un CBP en réanimation et sur les éventuels bénéfices en termes de qualité de vie et de survie d'une telle prise en charge (Annexe 1).

A. Eléments décisionnels dans la prise en charge d'un patient porteur d'un cancer bronchique développant une défaillance d'organe

Les études définissant les caractéristiques des patients porteurs d'un CBP admis en réanimation sont pour la plupart rétrospectives à partir des données concernant les caractéristiques du patient, de sa tumeur et de la maladie aiguë au moment de la prise en charge en réanimation [43, 106-109]. Une seule publiée par Thiéry et coll [105] a évalué prospectivement des patients porteurs d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur solide proposés aux réanimateurs en précisant les critères amenant ce dernier à accepter ou refuser

de les prendre en charge. Le devenir des patients dans les deux cas a été rapporté. Les éléments amenant les médecins oncologues à proposer leurs patients aux réanimateurs ne pouvaient pas être évalués. Aucune étude n'a donc jusqu'à présent étudié les patients porteurs d'un CBP au moment où ils développent une défaillance d'organe et donc recueilli les éléments amenant le médecin qui en a la responsabilité à proposer une prise en charge intensive.

Nous avons conçu et réalisé l'étude « Prise en charge des patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire présentant une dysfonction d'organe. » (CBPDO) entre 2010 et 2012 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Nous nous sommes intéressés à l'ensemble des patients porteurs d'un CBP au moment où ils développent une défaillance d'organe. Il a ainsi été possible de recueillir les éléments déterminant la prise en charge de ces patients en s'affranchissant d'une éventuelle auto-censure des médecins non réanimateurs. Les patients pouvaient alors être admis en réanimation, bénéficier d'une prise en charge maximaliste en service de médecine, ou de soins de support exclusifs. Le processus de prise en charge de ces patients a été décrit : déterminants de la proposition puis de l'admission en réanimation, suivi des patients quels que soient les soins dont ils ont bénéficié. Les résultats de ce travail sont rapportés dans un article intitulé « Selection criteria for ICU referral of lung cancer patients: a pilot study » (soumis).

Cent quarante patients porteurs d'un CBP et développant une défaillance d'organe ont été inclus dans cette étude. Au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, seuls 35% de ces patients ont été proposés pour une prise en charge en réanimation. Les facteurs associés à cette non proposition étaient un mauvais état général du patient, une progression de la maladie tumorale et un refus explicite du patient. Cette décision a été prise en faisant appel aux conseils de l'oncologue thoracique (86%) plutôt qu'à ceux du médecin réanimateur (35%). Les oncologues thoraciques sélectionnaient donc à priori une sous population de malades parmi lesquels aucune des caractéristiques des patients ne permettaient de distinguer les

malades acceptés en réanimation des malades refusés. Seules des caractéristiques structurelles (service d'origine et lits disponibles en réanimation) étaient associées à la décision finale d'admission en réanimation.

Publication n°3

Selection criteria for ICU referral of lung cancer patients: a pilot study

Toffart AC, Alegria Pizarro C, Schwebel C, Sakhri L, Minet C, Duruisseaux M,
Azoulay E, Moro-Sibilot D, Timsit JF.

Soumis

Selection criteria for intensive care unit referral of lung cancer patients: a pilot study

Anne-Claire Toffart MD^{1,2}, Carola Alegria Pizarro MSc³, Carole Schwebel MD, PhD^{4,5},
Linda Sakhri MD², Clemence Minet MD⁴, Michaël Duruisseaux MD^{2,6}, Elie Azoulay⁷,
Denis Moro-Sibilot MD^{1,2}, Jean-François Timsit MD, PhD^{1, 8-10}

¹Grenoble 1 University U 823- A Bonniot Institute - J Fourier University, Grenoble, France

²Thoracic Oncology Unit, Pôle Thorax et Vaisseaux, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon, Grenoble, France

³Traumatology– Orthopedic Unit, Pôle tête et cou, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon, Grenoble, France

⁴Medical Intensive Care Unit, Pôle Urgences Médecine Aiguë, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon, Grenoble, France

⁵Grenoble 1 J Fourier University, Laboratoires des pharmaceutiques biocliniques U 1039, Grenoble, France

⁶Equipe de Recherche 2, “Interactions des cellules tumorales et leur environnement et résistance aux agents anticancéreux”, GRC Université Paris 6 Pierre et Marie Curie Theranoscan, Hôpital Tenon – APHP, Paris, France

⁷Intensive Care Unit, Hôpital Saint Louis, Paris, France

⁸INSERM, IAME, UMR 1137, F-75018 Paris, France

⁹ Paris Diderot University, IAME, UMR 1137, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France

¹⁰AP-HP, Hôpital Bichat, Service de Réanimation médicale et infectieuse, Paris, France

Corresponding author: Anne-Claire TOFFART, UM Oncologie Thoracique, Pôle
Cancérologie Médecine Aiguë et Communautaire, Centre Hospitalier Universitaire A
Michallon, BP217, 38043 Grenoble Cedex 9, France.

Tel.: +33 476 765 467; Fax: +33 476 768 855 AToffart@chu-grenoble.fr

« **Take home** » **message:** The decision not to consider ICU admission of lung cancer
patients was often taken by a nonintensivist physician.

ABSTRACT

The decision-making process for the intensity of care delivered to patients with lung cancer and organ failure is poorly understood and does not always involve intensivists. Our objective was to describe the potential suitability for intensive care unit (ICU) referral of lung cancer inpatients with organ failures.

We prospectively included consecutive lung cancer patients with at least one organ failure admitted to the teaching hospital in Grenoble, France, between December 2010 and October 2012.

Of 140 patients, 121 (86%) were evaluated by an oncologist and 49 (35%) were referred for ICU admission, with subsequent admission for 36 (36/49, 73%). Factors independently associated with ICU referral were ECOG-PS \leq 2 (odds ratio [OR], 10.07; 95%CI, 3.85-26.32), nonprogressive malignancy (OR, 7.00; 95%CI, 2.24-21.80), and no explicit refusal of ICU admission by the patient and/or family (OR, 7.95; 95%CI, 2.39-26.37). Factors independently associated with ICU admission were initial ward other than the oncopulmonology unit (OR, 6.02; 95%CI, 1.11-32.80) and available bed in the medical ICU (OR, 8.19; 95%CI, 1.48-45.35).

Only one-third of lung cancer patients with organ failures were referred for ICU admission. The decision not to consider ICU admission was often taken by a nonintensivist, with advice from an oncologist rather than an intensivist.

Key words: Lung neoplasm, organ dysfunction, intensive care unit, decision-making process, psychological distress, prognostic factors

INTRODUCTION

The mortality rate among lung cancer patients admitted to the intensive care unit (ICU) dropped from 85% in 1986 [1] to 22%-47% in 2005 [2-6]. These survival gains are ascribable to improvements in anticancer drugs [7-9] and intensive care [10], as well as to changes in criteria for ICU admission [11]. Selection of the intensity of care delivered to lung cancer patients with organ failures is based on the medical history [2-6], opinion of the oncologist and intensivist, and wishes of the patient and family. Available studies are retrospective [2-6] or confined to patients referred for ICU admission [12]. No published study has investigated the criteria for ICU referral of lung cancer patients or the impact of ICU referral and admission on patient outcomes.

Our objective here was to describe the potential suitability for ICU referral of lung cancer inpatients. We conducted a prospective observational cohort study of lung cancer inpatients with organ failures.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients

We included all patients with lung cancer and at least one organ failure admitted to any of the departments of the teaching hospital in Grenoble, France, between December 1, 2010, and October 31, 2012. Organ failure development during the postoperative period was an exclusion criterion.

Our primary objective was to identify factors associated with referral for ICU admission. The secondary objectives were to identify factors associated with ICU admission and to evaluate the consequences of intensity of care on patient outcomes, namely, mortality,

psychological distress, and hospital experience. This study was registered at ClinicalTrials.gov with the identifier NCT 00222404.

The definition of organ failure used for the study is provided in e-table 1. The appropriateness of ICU admission was discussed with the thoracic oncologist in charge of the patient if available and with the intensivist if contacted by the first physician in charge of the patient. Intensity of care decisions were based on the patient's performance status; lung cancer characteristics; organ failures; and wishes of the patient and family, particularly regarding ICU admission. The reasons for choosing the initial intensity of care were recorded. Patients were followed prospectively in their hospital department. After 3 months, patients without cognitive disorders or terminal palliative care underwent an interview with a psychologist to evaluate their experience during their acute illness.

Data collection

The following data were collected prospectively: histologic type of cancer, cancer status (remission, newly diagnosed, or progression/recurrence), cancer spread (TNM classification [13]), anticancer treatment, performance status (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) [14]), and Logistic Organ Dysfunction (LOD) score to evaluate the acute disease. Prospective data on the circumstances of the decision-making process for determining ICU referral were as follows: hospital department, decision made during the day or off-hours, advice from specialists if any, number of beds available in the medical ICU at organ failure development, and reason for ICU admission refusal where relevant.

After 3 months, we recorded the ECOG-PS and the patients completed the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [15], with subscore cutoffs ≥ 11 defining anxiety disorders or depression; the Impact of Event Scale-Revised (IES-R), with a total score >25

defining moderate-to-severe posttraumatic stress disorder (PTSD) [16, 17]; and the Short-Form 36 (SF-36), with higher scores on the Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS) subscales indicating better health-related quality of life. These instruments were completed in the presence of a psychologist, both to alleviate patient anxiety related to the evaluation and to ensure that the patients fully understood all items.

Statistical analysis

Continuous variables were described as median (25%-75% interquartile range [IQR]) and categorical variables as number (%). Associations between categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test and those between continuous variables using the Wilcoxon test. No patient was lost to follow-up. Patients were followed until April 1, 2014.

To identify associations between patient characteristics and either referral for ICU admission or ICU admission, we built univariate logistic regression models and computed the odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (95% CI). A preliminary choice between collinear variables was performed based on clinical relevance, accuracy of data entry, and the Akaike Information Criterion (AIC) [18]. Variables with $P < 0.20$ were proposed to a stepwise procedure and were kept in the multiple logistic regression models when they yielded P values ≤ 0.05 in the multivariate context.

Kaplan-Meier plots of survival curves from organ failure onset were compared between groups using the log-rank test. The above-described method was used to select variables for a multivariate Cox model.

All tests were two-sided, and *P* values <0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Patient characteristics

We included 140 patients (flow chart, Figure 1). Table 1a lists the main patient characteristics and Table 1b the characteristics of their critical illnesses. Organ failure developed in the oncopulmonology unit in 87 (62%) patients, in the emergency room in 37 patients (26%), and in other hospital departments in 16 patients (11%).

Patient characteristics according to their initial department of admission are reported in e-Tables 2a and 2b. Patients who developed organ failure in the oncopulmonology unit more often had an ECOG-PS>2 (OR, 3.70; 95%CI, 1.80-7.61) than did patients who developed organ failure in other hospital departments. Patients in the oncopulmonology unit had a longer median time from cancer diagnosis to organ failure (7.1 months; IQR, 1.5-20.7 months versus 2.3 months; IQR, 0.5-8.8 months, *P*=0.01) and more often had progressive disease (OR, 2.50; 95%CI, 1.18-5.32).

Of the 140 patients, 54 (39%) said that they would agree to ICU admission should this option be offered to them and 49 (35%) that they would refuse ICU admission; for the remaining 37 (26%) patients, no information on patient wishes was available, and 20 (20/37, 54%) of these patients were not competent at the time they developed organ failure. Advice from the oncologist was obtained for 121 (86%) patients, and 49 (35%) patients were referred for ICU admission, including 36 (36/49, 73%) who were admitted to the ICU. Of the 8 patients for whom no bed was available in the hospital's medical ICU, 7 were admitted to

ICUs in other hospitals or to the same hospital's intermediate care unit; the remaining patient stayed in the emergency room.

Intensity of care was ICU admission in 36 (26%) patients, maximal medical care without ICU admission in 52 (37%) patients, and palliative care only in 52 (37%) patients.

Referral for ICU admission (49 patients)

The main reason for not referring patients for ICU admission (n=91, 65%) was refusal by the patient and/or family (n=44, 48%). The other main reasons given by the nonintensivists initially in charge of the patient (with several reasons per patient in some cases) were a decision to provide palliative care only (n=31, 34%), bedridden patient (n=27, 30%), at least three different lines of chemotherapy (n=16, 18%), active brain metastasis (n=15, 16%), and highly aggressive cancer (n=11, 12%).

The univariate analysis results are reported in Tables 1a and b. Referral for ICU admission was more common when the physician in charge was not an oncopulmonologist ($P=6 \cdot 10^{-4}$). Factors independently associated with referral for ICU admission were ECOG-PS ≤ 2 (OR, 10.07; 95% CI, 3.85-26.32), nonprogressive malignancy (OR, 7.00; 95% CI, 2.24-21.80), and absence of refusal stated explicitly by the patient and/or family (OR, 7.95; 95% CI, 2.39-26.37).

ICU admission (36 patients)

Tables 2a and 2b report the characteristics of the patients referred for ICU admission according to whether they were admitted. The main reasons for nonadmission (n=13) given by the intensivists were excessive tumor spread (n=6/13, 46%) and excessive severity of the acute illness (n=5, 38%).

In the patients referred for ICU admission, none of the demographic variables or critical-illness characteristics was significantly associated with ICU admission by univariate analysis. ICU admission decisions were similar during working days and during nights and weekends. By multivariate analysis, factors associated with ICU admission were initial admission to a department other than the oncopulmonology unit (OR, 6.02; 95%CI, 1.11-32.80) and available bed in the hospital's medical ICU (OR, 8.19; 95%CI, 1.48-45.35).

Survival rates and prognostic factors

Among patients initially admitted to the ICU, 18 (50%) died in the ICU and 6 others died between ICU discharge and hospital discharge. In-hospital mortality was 63% (n=33) among patients who received maximal medical care without ICU admission and 94% (n=49) among those who received palliative care only. In the overall population, median survival was 5 days [IQR, 1-26 days; range, 0-981 days]. Figure 2 shows survival according to referral for ICU admission and to ICU admission. Table 3 reports the results of the univariate analysis. Independent predictors of death were poor chronic health status and neurological or respiratory failure. Interestingly, by multivariate analysis (Table 3), ICU admission was not associated with survival.

Among hospital survivors (n=34, 24%), median survival after hospital discharge was 337 days [IQR, 58-711 days] in patients admitted to the ICU (n=12), 58 days [IQR, 9-118 days] in those who received maximal medical care (n=19), and 29 days [IQR, 12-349 days] in those who received palliative care only (n=3).

Evaluation at 3 months

At 3 months, only 19 (14%) patients were still alive, including 10 who underwent a psychological evaluation; 1 of these patients did not complete the scales. The reasons for not

undergoing this evaluation in the other 9 patients were end-of-life (EOL) setting (n=3), cognitive disorders (n=3), patient refusal (n=2), and loss to follow-up (n=1).

HADS results showed anxiety in 1 patient and depression in another; both patients had been admitted to the ICU. IES-R results indicated PTSD in 5 patients; the 4 patients without PTSD had no anxiety or depression. All 10 evaluated patients had suffered a threatening experience at the psychological and physical levels and had problems to cope with the loss of their previous healthy condition. They overinvested their daily activities, which were often limited by physical exhaustion. The SF-36 results showed better mental quality of life (MCS, 51.2 ± 9.4) than physical quality of life (PCS, 35.0 ± 10.4).

DISCUSSION

We report the results of a 2-year prospective hospital-wide study of 140 consecutive lung cancer patients with organ failure designed to evaluate their potential suitability for ICU referral. We found that 65% of patients were not referred to the ICU, i.e., that intensive care was often withheld by physicians who were not intensivists. Patient-related factors associated with absence of referral for ICU admission were poor ECOG-PS, progressive malignancy, and explicit refusal of ICU admission by the patient and/or family; structure-related factors were initial admission to the oncopulmonology unit and lack of available beds in the medical ICU.

Strengths of our study include the prospective design and the evaluation of the strategy chosen by the first physician in charge of the patient. A single previous prospective study [12] focused on the decision-making process for ICU admission, but this study was confined to patients referred to the ICU and therefore missed the patients for whom the oncologists decided that ICU admission was not appropriate. We also evaluated

psychological distress using standard scales and a psychologist evaluation in 3-month survivors. The single-center patient recruitment limits the external applicability of our results. Furthermore, the process of care was probably organized toward cancer patients, as considerable efforts have been made in our institution over the years to improve communication between intensivists and oncopulmonologists regarding the early evaluation and triage of patients. We did not record the details of the discussions regarding treatment-limitation decisions.

Importantly, in our hospital, only 35% of lung cancer patients with organ failure were referred for ICU admission overall, and this proportion was only 24% among patients in the oncopulmonology unit. Thus, oncopulmonologists had a strong tendency to consider ICU admission inappropriate. The main reasons were poor general status of the patient or advanced cancer; another reason identified in nearly half the cases was explicit refusal of ICU admission by the patient and/or family. In a study of 1231 patients with stage IV lung or colorectal cancer [19], 47% of patients received at least one aggressive therapeutic intervention within 30 days before death, including ICU admission (6% of patients), and patient- and surrogate-reported EOL discussions were significantly associated with EOL care. These data emphasize the importance of arranging EOL discussions between physicians and patients.

Among patients referred for ICU admission, factors associated with ICU admission were initial admission to a department other than the oncopulmonology unit and available bed in the medical ICU. In another study [12], among patients with hematological or solid malignancies referred for ICU admission, remission of the malignancy was associated with ICU admission, whereas poor chronic health status and solid malignancy were associated with refusal of ICU admission. In our study, these factors were associated with referral for

ICU admission but were not significantly associated with ICU admission among referred patients.

In keeping with previous studies, factors associated with decreased survival were a poor ECOG-PS [5, 20-23] and respiratory failure [4, 24, 25]. Survival was very poor, in part due to the absence of anticancer treatment in one-third of patients. In patients not receiving anticancer treatment, the development of organ failure can indicate the beginning of the dying process. Survival of patients admitted to the ICU was worse than in previous studies [2, 3, 5], whereas survival was good in patients discharged alive from the hospital, most notably after ICU admission.

All 10 patients evaluated by the psychologist reacted to the stress associated with the acute event. The traumatic effect may have been related to the experience of impending death, although the acute event did not induce psychological trauma. Finally, the traumatic event was described by the patients as a reminder of the severity of the cancer, the risks related to its progression and its treatments. This last point is a real incentive to develop early supportive care and psychological support for cancer patients.

CONCLUSIONS

Among lung cancer patients with organ failure, only 35% were referred for ICU admission in our teaching hospital. Thus, the triage decision was often made without advice from intensivists. These results require confirmation by a multicenter study.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank A. Wolfe, MD, for English-language editing.

Authorship

ACT, EA, JFT made substantial contributions to the study conception and design

ACT, CAP, CS, LS, CM, MD, DMS, JFT made substantial contributions to the acquisition of data,

ACT, JFT, made substantial contributions to analysis and interpretation of data;

ACT, CAP, CS, LS, CM, MD, EA, DMS, JFT drafted the submitted article and revised it critically for important intellectual content; provided final approval of the version to be published; has agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Financial support: This project received funding from the publicly funded nonprofit organization *Cancéropole Lyon Auvergne Rhône-Alpes* (CLARA).

References

1. Ewer MS, Ali MK, Atta MS, Morice RC, Balakrishnan PV. Outcome of lung cancer patients requiring mechanical ventilation for pulmonary failure. *JAMA* 1986; 256:3364-3366.
2. Soares M, Darmon M, Salluh JI, Ferreira CG, Thiery G, Schlemmer B, Spector N, Azoulay E. Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest* 2007; 131:840-846.
3. Adam AK, Soubani AO. Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J* 2008; 31:47-53.
4. Roques S, Parrot A, Lavole A, Ancel PY, Gounant V, Djibre M, Fartoukh M. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2009; 35:2044-2050.
5. Toffart AC, Minet C, Raynard B, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Diab S, Quetant S, Moro-Sibilot D, Azoulay E, Timsit JF. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 2011; 139:101-108.
6. Andrejak C, Terzi N, Thielen S, Bergot E, Zalcmann G, Charbonneau P, Jounieaux V. Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: a retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer* 2011; 11:159.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-2388.
9. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Janne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385-2394.
10. Pene F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marque S, Charpentier J, Angus DC, Cariou A, Chiche JD, Mira JP. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:690-696.
11. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 2011; 1:5.
12. Thiery G, Azoulay E, Darmon M, Ciroldi M, De Miranda S, Levy V, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR, Schlemmer B. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4406-4413.
13. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694-705.

14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-655.
15. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-370.
16. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med* 1979; 41:209-218.
17. Weiss DS, Marmar CR. The impact of event scale - revised. In. Edited by Wilson JP, Keane TM. *Assessing Psychological Trauma and PTSD*. New York: Guilford Press 1997;399-411.
18. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Control* 1974; AC-19:716-723.
19. Mack JW, Cronin A, Keating NL, Taback N, Huskamp HA, Malin JL, Earle CC, Weeks JC. Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30:4387-4395.
20. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, Dal Pizzol F, Mello PV, Bozza FA, Silva U, Torelly AP, Knibel MF, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Castro A, Ferreira BS, Rea-Neto A, Olmedo PB, Salluh JI. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010; 38:9-15.
21. Christodoulou C, Rizos M, Galani E, Rellos K, Skarlos DV, Michalopoulos A. Performance status (PS): a simple predictor of short-term outcome of cancer patients with solid tumors admitted to the intensive care unit (ICU). *Anticancer Res* 2007; 27:2945-2948.
22. Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, Young S, Cella D. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. *J Thorac Oncol* 2008; 3:125-129.
23. Moro-Sibilot D, Pluquet E, Zalcman G, Brechot JM, Souquet PJ, Debieuvre D, Morin F, Morere JF. [What treatment for a patient of PS 2-3 with stage IV non-small cell lung cancer?]. *Rev Mal Respir* 2007; 24:6S120-124.
24. Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL, O'Neil ME, Duckart JP, Wiener RS, Farjah F, Cooke CR. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol* 2012; 30:1686-1691.
25. Reichner CA, Thompson JA, O'Brien S, Kuru T, Anderson ED. Outcome and code status of lung cancer patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2006; 130:719-723.
26. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173:676-682.

Table 1a. Patient characteristics according to referral for ICU admission

	All patients n=140	Not referred for ICU admission n=91 (65)	Referred for ICU admission n=49 (35)	<i>P</i> value
<u>Demographics</u>				
Sex				0.57
- Male	104 (74)	69 (66)	35 (34)	
- Female		22 (61)	14 (39)	
Age (years)	65 [58-74]	64 [58-74]	67 [59-72]	0.84
Performance status				<10 ⁻⁴
- 0-2	55 (39)	20 (26)	35 (64)	
- 3-4	85 (61)	71 (84)	14 (16)	
Modified CCI*				0.84
- 0	93 (66)	61 (66)	32 (34)	
- 1 or more	47 (34)	30 (64)	17 (36)	
Weight loss (%)	11 [7-20]	13 [7-20]	9 [6-17]	0.08
<u>Cancer history</u>				
Time since cancer diagnosis (months)	5.0 [1.0-15.4]	6.3 [1.5-17.4]	1.8 [0.7-8.8]	0.01
Type of cancer				0.10
- Adenocarcinoma	66 (47)	45 (68)	21 (32)	
- Squamous cell carcinoma	23 (16)	10 (43)	13 (57)	
- Small cell carcinoma	26 (19)	17 (65)	9 (35)	
- Other	25 (18)	19 (76)	6 (24)	
Metastasis at inclusion				10 ⁻³
- Yes	119 (85)	84 (71)	35 (29)	
- No	21 (15)	7 (33)	14 (67)	
Cancer status				<10 ⁻⁴
- Controlled disease	18 (13)	8 (44)	10 (56)	
- Progression	52 (37)	46 (88)	6 (12)	
- Unknown	36 (26)	21 (58)	15 (42)	
- Not yet treated	34 (24)	16 (47)	18 (53)	
Current anticancer treatment				<10 ⁻⁴
- None	48 (34)	46 (96)	2 (4)	
- Awaiting treatment	40 (29)	19 (48)	21 (53)	
- Treatment ongoing	45 (32)	24 (53)	21 (47)	
- Therapeutic window	7 (5)	2 (29)	5 (71)	
Patient/family stated they refuse ICU admission				<10 ⁻⁴
- Yes	49 (35)	44 (90)	5 (10)	
- No	91 (65)	47 (52)	44 (48)	

Data are as median (interquartile range) for quantitative variables and n (%) for qualitative variables.

*CCI: Charlson Comorbidity Index[26]

Table 1b. Characteristics of the acute illnesses according to referral for ICU admission

	All patients n=140	Not proposed to ICU admission n=91 (65)	Proposed for ICU admission n=49 (35)	<i>P</i> value
<u>Setting of organ failure development</u>				
Initial department				6.10 ⁻⁴
- Pulmonology unit	87 (62)	66 (76)	21 (24)	
- Emergency or other ward	53 (38)	25 (47)	28 (53)	
Time of organ failure				0.06
- working day	107 (76)	74 (69)	33 (31)	
- off-hours	33 (24)	17 (52)	16 (48)	
Time from hospital admission to organ failure (days)	3 [0-11]	5 [0-14]	1 [0-5]	2.10 ⁻³
<u>Acute disease</u>				
Organ(s) involved				
Neurological: Yes	67 (48)	52 (78)	15 (22)	3.10 ⁻³
No	73 (52)	39 (53)	34 (47)	
Respiratory: Yes	64 (46)	33 (52)	31 (48)	2.10 ⁻³
No	76 (54)	58 (76)	18 (24)	
Cardiovascular: Yes	36 (26)	16 (44)	20 (56)	3.10 ⁻³
No	104 (74)	75 (72)	29 (28)	
Renal: Yes	10 (7)	6 (60)	4 (40)	0.74
No	130 (93)	85 (65)	45 (35)	
Hepatic: Yes	6 (4)	5 (83)	1 (17)	0.67
No	134 (96)	86 (64)	48 (36)	
LOD score	1 [1-2]	1 [1-1]	2 [1-7]	<10 ⁻⁴

Data are median (interquartile range) for quantitative variables and n (%) for qualitative variables.

ICU, intensive care unit; LOD, Logistic Organ Dysfunction

Table 2a. Characteristics of patients referred for ICU admission according to whether they were admitted or not

	Admitted to the ICU n=36 (73)	Not admitted to the ICU n=13 (27)	<i>P</i> value
<u>Demographics</u>			
Sex			0.73
- Male	25 (71)	10 (29)	
- Female	11 (79)	3 (21)	
Age (years)	67 [59-74]	64 [57-70]	0.46
Performance status			0.48
- 0-2	27 (77)	8 (23)	
- 3-4	9 (64)	5 (36)	
Modified CCI*			0.50
- 0	22 (69)	10 (32)	
- 1 or more	14 (82)	3 (18)	
Weight loss (%)	10 [4-17]	9 [6-13]	0.54
<u>Cancer history</u>			
Time since cancer diagnosis	1 [0-6]	9 [1-19]	0.11
Type of cancer			0.30
- Adenocarcinoma	18 (86)	3 (14)	
- Squamous cell carcinoma	9 (69)	4 (31)	
- Small cell carcinoma	5 (56)	4 (44)	
- Other	4 (67)	2 (33)	
Metastasis at inclusion			0.30
- Yes	24 (69)	11 (31)	
- No	12 (86)	2 (14)	
Cancer status			0.65
- Controlled disease	7 (70)	3 (30)	
- Progression	4 (67)	2 (33)	
- Unknown	10 (67)	5 (33)	
- Not yet treated	15 (83)	3 (17)	
Current anticancer treatment			0.65
- None	1 (50)	1 (50)	
- Awaiting treatment	17 (81)	4 (19)	
- Treatment ongoing	14 (67)	7 (33)	
- Therapeutic window	4 (80)	1 (20)	
Patient/family explicitly refused ICU admission			0.60
- Yes	3 (60)	2 (40)	
- No	33 (75)	11 (25)	

Data are median (interquartile range) for quantitative variables and n (%) for qualitative variables.

*CCI, Charlson Comorbidity Index[26]

Table 2b. Characteristics of the acute illnesses in patients referred for ICU admission according to whether they were admitted or not

	Admitted to the ICU n=36 (73)	Not admitted to the ICU n=13 (27)	<i>P</i> value
<u>Setting of organ failure development</u>			
Initial department			0.11
- Pulmonology unit	13 (62)	8 (38)	
- Emergency or other ward	23 (82)	5 (18)	
Time of organ failure			0.17
- working day	22 (67)	11 (33)	
- off-hours	14 (88)	2 (13)	
Time from hospital admission to organ failure (days)	0 [0-4]	4 [0-11]	0.18
Bed available in the medical ICU			0.08
-No	8 (53)	7 (47)	
-Yes	28 (82)	6 (18)	
<u>Acute disease</u>			
Organ(s) involved			
Neurological: Yes	10 (67)	5 (33)	0.50
No	26 (76)	8 (24)	
Respiratory: Yes	25 (81)	6 (19)	0.18
No	11 (61)	7 (39)	
Cardiovascular: Yes	17 (85)	3 (15)	0.13
No	19 (66)	10 (34)	
Renal: Yes	2 (50)	2 (50)	0.28
No	34 (76)	11 (24)	
Hepatic: Yes	1 (100)	0 (0)	1
No	35 (73)	13 (27)	
LOD score	2 [1-7]	1 [1-2]	0.11

Data are median (interquartile range) for quantitative variables and n (%) for qualitative variables.

ICU, intensive care unit; LOD, Logistic Organ Dysfunction

*If no bed was available in the hospital's medical ICU, patients could be admitted to another ICU or to an intermediate-care unit.

Table 3. Univariate and multivariate analyses of factors associated with survival

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	<i>P</i> value	HR (95%CI)	<i>P</i> value
<u>Demographic features</u>				
Age ≥65 years	1.36 (0.97-1.91)	0.08
Male gender	1.28 (0.87-1.89)	0.21
ECOG-PS >2	2.40 (1.63-3.55)	<10 ⁻⁴	2.49 (1.64-3.76)	<10 ⁻⁴
Modified CCI≥0	1.21(0.85-1.72)	0.30
<u>Cancer history</u>				
Metastasis at inclusion	1.88 (1.11-3.18)	0.02
Progression	1.49 (1.04-2.14)	0.03
Cancer diagnosis >5 months earlier	1.04 (0.74-1.45)	0.82
<u>Organ failure</u>				
- Neurological	1.67 (1.17-2.37)	4.10 ⁻³	1.76 (1.19-2.61)	5.10 ⁻³
- Respiratory	1.43 (1.02-2.01)	0.04	2.15 (1.48-3.13)	<10 ⁻⁴
- Cardiovascular	0.82 (0.56-1.22)	0.33
<u>Referred by pulmonologist</u>	1.61 (1.13-2.30)	8.10 ⁻³
<u>ICU admission</u>	0.61 (0.41-0.91)	0.02

HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; ECOG-PS, Eastern Cooperative

Oncology Group-Performance Status; CCI, Charlson Comorbidity Index[26]; ICU, intensive care unit

Figure 1. Flow chart

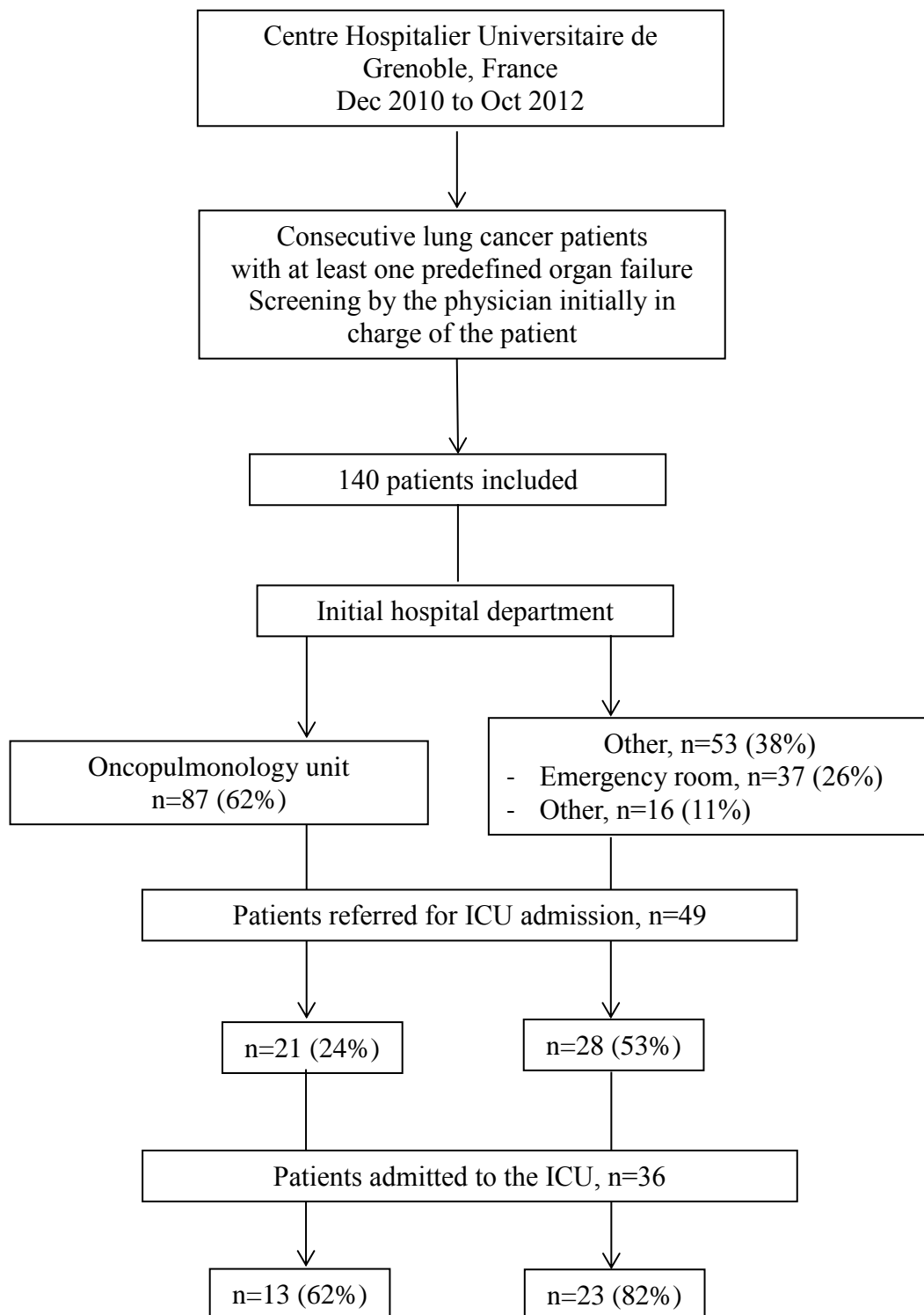
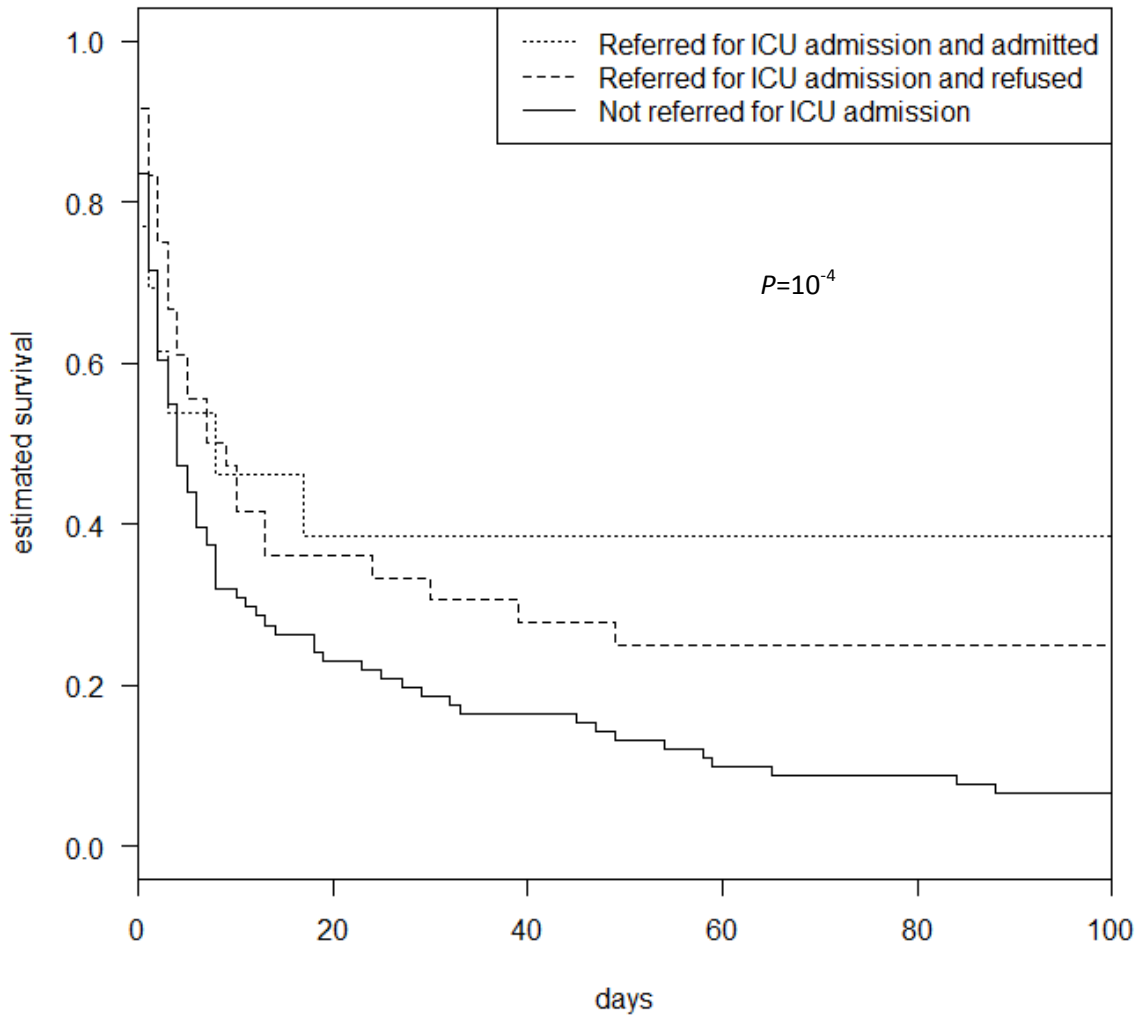


Figure 2

Kaplan-Meier survival estimate according to referral for ICU admission and ICU admission



Time (days)	0	5	10	20	40	60	80	100
N at risk	140	73	53	40	29	22	21	19
Referred and admitted	36	23	18	14	10	9	9	9
Referred and refused	13	7	6	5	4	4	4	4
Not referred	91	43	29	21	15	9	8	6

e-Table 1. Definition of organ failures

Organ failure	Definition
Neurological	Glasgow score ≤ 13
Cardiovascular	Heart rate $< 30/\text{min}$ or $> 140/\text{min}$ Systolic arterial pressure < 90 mmHg or > 240 mmHg
Hepatic	Bilirubin < 100 $\mu\text{mol/L}$ Prothrombin $< 25\%$
Renal	Urea ≥ 30 mmol/L Creatinine ≥ 300 $\mu\text{mol/L}$ 24-hour urine output < 750 mL
Respiratory	Respiratory rate $> 49/\text{min}$ SaO ₂ $< 90\%$ with 8 L/min of oxygen Invasive or noninvasive ventilation required

e-Table 2a. Patient characteristics according to initial hospital department

	Oncopulmonology unit n=87 (62)	Other n=53 (38)	<i>P</i> value
Demographics			
Sex			0.88
- Male	65 (75)	39 (74)	
- Female	22 (61)	14 (39)	
Age (years)	64 [58-72]	67 [59-76]	0.19
Performance status			3.10 ⁻⁴
- 0-2	24 (44)	31 (56)	
- 3-4	63 (74)	22 (26)	
Modified CCI*			
- 0	56 (64)	37 (70)	0.51
- 1 or more	31 (36)	16 (30)	
Weight loss (%)	12 [7-19]	11 [6-20]	0.78
Cancer history			
Time since cancer diagnosis (months) (4 missing)	7.1 [1.5-20.7]	2.3 [0.5-8.8]	0.01
Type of cancer			
- Adenocarcinoma	40 (46)	26 (49)	0.53
- Squamous cell carcinoma	12 (14)	11 (21)	
- Small cell carcinoma	17 (20)	9 (17)	
- Other	18 (21)	7 (13)	
Metastasis at inclusion			0.05
- Yes	78 (90)	41 (77)	
- No	9 (43)	12 (57)	
Cancer status			
- Controlled disease	11 (13)	7 (13)	0.04
- Progression	39 (45)	13 (25)	
- Unknown	22 (25)	14 (26)	
- Not yet treated	15 (17)	19 (36)	
Current anticancer treatment			
- None	35 (40)	13 (25)	0.09
- Awaiting treatment	22 (25)	18 (34)	
- Treatment ongoing	28 (32)	17 (32)	
- Therapeutic window	2 (2)	5 (9)	
Patient/family explicitly refused ICU admission			0.10
- Yes	35 (40)	14 (26)	
- No	52 (60)	39 (74)	

Data are median (interquartile range) for quantitative variables and n (%) for qualitative variables.

*CCI: Charlson Comorbidity Index [26]

e-Table 2b. Characteristics of the acute illnesses according to initial hospital department

	Oncopulmonology unit n=87 (62)	Other n=53 (38)	<i>P</i> value
<u>Setting of organ failure development</u>			
Time of organ failure			8.10 ⁻³
- working day	73 (68)	34 (32)	
- off-hours	14 (42)	19 (58)	
Time from hospital admission to organ failure (days)	6 [2-15]	0 [0-0]	<10 ⁻⁴
<u>Acute disease</u>			
Organ(s) involved			
Neurological: Yes	50 (57)	17 (32)	4.10 ⁻³
No	37 (51)	36 (49)	
Respiratory: Yes	38 (44)	26 (49)	0.54
No	49 (64)	27 (36)	
Cardiovascular: Yes	13 (15)	23 (43)	2.10 ⁻⁴
No	74 (71)	30 (29)	
Renal: Yes	6 (7)	4 (8)	1
No	81 (62)	49 (38)	
Hepatic: Yes	4 (5)	2 (4)	1
No	83 (62)	51 (38)	
LOD score	1 [1-2]	1 [1-3]	0.16
Referred for ICU admission	21 (24)	28 (53)	6.10 ⁻⁴
Intensity of care			1.10 ⁻⁴
- Intensive care	13 (15)	23 (43)	
- Medical care	32 (37)	20 (38)	
- Palliative care	42 (48)	10 (19)	

Data are as median (interquartile range) for quantitative variables and n (%) for qualitative variables.

LOD, Logistic Organ Dysfunction

B. Déterminants du pronostic des patients porteurs d'un cancer bronchique admis en réanimation

Les études évaluant la prise en charge des patients porteurs d'un CBP en réanimation sont rétrospectives et portent sur un à trois centres dans un seul pays [43, 106-108]. Les facteurs associés à un pronostic péjoratif sont essentiellement liés au patient (mauvais état général et dénutrition [43, 110, 112, 113]), à la gravité de la maladie aiguë (admission pour une détresse respiratoire [43, 106-108] ou score de dysfonction d'organe ou de gravité élevé [43, 106, 110, 114, 115]) et aux techniques de réanimation mises en place (ventilation invasive [42, 107, 109, 116]). Les éléments associés à la pathologie tumorale (maladie métastatique, progression tumorale [43, 110, 117, 118]) ont un impact négatif mais non significatif pour les patients admis en réanimation. L'évolution des défaillances d'organe dans les 1^{ers} jours de prise en charge en réanimation a également un rôle pronostic important [43, 105, 119]. Les patients admis en post-opératoire immédiat ont un meilleur pronostic que les patients admis pour une raison médicale [109, 110].

L'étude épidémiologique américaine de Slatore [109] est la plus grande étude publiée sur le sujet puisqu'elle rapporte les caractéristiques de 49373 patients porteurs d'un CBP admis en réanimation. Cependant, comme tout travail épidémiologique, les données concernant la survie à long terme sont disponibles, mais pas celles concernant les motifs d'admission en réanimation, ni les traitements reçus par le patient ou sa qualité de vie après le séjour en réanimation.

C'est pour répondre à ces questions qu'une étude prospective observationnelle intitulée « Clinical Features and Outcomes of Lung Cancer Patients Admitted to ICUs in Latin America and Europe » a été mise en place. Elle a inclus 449 patients porteurs d'un CBP admis dans 22 services de réanimation (médicale ou chirurgicale) dans 6 pays d'Europe et d'Amérique Latine. Les déterminants du pronostic à court (30 jours) et long terme (6 mois)

des patients ont été étudiés, mais également le devenir du patient après son hospitalisation (traitements anticancéreux, Performance Status, retour au domicile).

Dans le cadre de cette étude, j'ai assuré le recrutement des 11 centres français, fait les démarches administratives pour sa réalisation en France, assuré le suivi des inclusions et complété les données manquantes pour les centres français, mené à bien les analyses statistiques et participé à la rédaction de l'article. Cet article, « Intensive Care in Patients with Lung Cancer: A Multinational Study », est publié dans la revue *Annals of Oncology*.

Cette étude prospective a inclus 449 patients ; 71% avaient un CBP nouvellement diagnostiqué et 41% étaient admis pour un motif chirurgical. Les facteurs indépendamment associés à la mortalité étaient la sévérité des défaillances d'organe, un mauvais Performance Status, un cancer en rechute ou en progression et l'existence de complications liées au cancer. Un tiers des patients sortis vivants de l'hôpital ont pu bénéficier d'un traitement anti-tumoral par la suite.

Publication n°4

Intensive Care in Patients with Lung Cancer: A Multinational Study

Soares M, Toffart AC, Timsit JF, Burghi G, Irrazábal C, Pattison N, Tobar E, Almeida BFC, Silva UVA, Azevedo LCP, Rabbat A, Lamer C, Parrot A, Souza-Dantas VC, Wallet F, Blot F, Bourdin G, Piras C, Duguet A, Durand M, Tejera D, Salluh GIF, Azoulay E.

Annals of Oncology (2014)

Intensive Care in Patients with Lung Cancer: A Multinational Study

M. Soares^{1,2}, A-C Toffart³, J-F Timsit⁴, G. Burghi⁵, C. Irrazábal⁶, N. Pattison^{7,8}, E. Tobar⁹, B. F. C. Almeida¹⁰, U. V. A. Silva¹¹, L. C. P. Azevedo¹², A. Rabbat¹³, C. Lamer¹⁴, A. Parrot¹⁵, V. C. Souza-Dantas¹⁶, F. Wallet¹⁷, F. Blot¹⁸, G. Bourdin¹⁹, C. Piras²⁰, J. Delemazure²¹, M. Durand²², D. Tejera²³, J. I. F. Salluh^{1,2}, E. Azoulay²⁴,
for the Lung Cancer in Critical Care (LUCCA) Study Investigators

¹Post-Graduation Program, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

²Department of Clinical Research, D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil

³Thoracic Oncology Unit, Hôpital A. Michallon Chu de Grenoble, Grenoble, France

⁴Medical Intensive Care Unit (ICU), Hôpital A. Michallon Chu de Grenoble, Grenoble, France

⁵ICU, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

⁶ICU, Instituto Medico Especializado Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

⁷ICU, Royal Brompton NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

⁸ICU, Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom

⁹ICU, Hospital Clinico Universidad de Chile, Santiago, Chile

¹⁰ICU, Hospital A. C. Camargo, São Paulo, Brazil

¹¹ICU, Fundação Pio XII - Hospital do Câncer de Barretos, Barretos, Brazil

¹²ICU, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brazil

¹³ICU, Hôtel Dieu de Paris, Paris, France

¹⁴ICU, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France

¹⁵Medical ICU, APHP-Hopital Tenon, Paris, France

¹⁶ICU, Instituto Nacional de Câncer - Hospital do Câncer I, Rio de Janeiro, Brazil

¹⁷Medical-Surgical ICU, Hospices Civils de Lyon Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France

¹⁸ICU, Gustave Roussy, Villejuif , France

¹⁹Medical ICU, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

²⁰ICU, Vitória Apart Hospital, Vitória, Brazil

²¹Medical ICU, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris, France

²²Surgical ICU, Hôpital A. Michallon Chu de Grenoble, Grenoble, France

²³ICU, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

²⁴Medical ICU, Saint-Louis Teaching Hospital, Paris, France

Corresponding Author: Dr. Marcio Soares, MD, PhD, Department of Clinical Research, D'Or Institute for Research and Education, Rua Diniz Cordeiro, 30 – 3º andar; Rio de Janeiro – RJ; Brazil; CEP 22281-100, Phone:/Fax: +55 21 3883-6000, E-mail: marciosoaresms@gmail.com

Key Message: "In this prospective multinational study, we observed meaningful survival in lung cancer patients with good PS and non-recurrent/progressive disease. Conversely, mortality rates were very high in patients not fit for anticancer treatment and poor PS. Slightly over one-third of hospital survivors received anticancer treatments after discharge. Most of 6-month survivors were living at home."

ABSTRACT

Background: Detailed information about lung cancer patients requiring admission to intensive care units (ICU) is mostly restricted to single center studies. Our aim was to evaluate the clinical characteristics and outcomes of lung cancer patients admitted to ICUs.

Patients and Methods: Prospective multicenter study in 449 patients with lung cancer (small-cell, n=55; non-small-cell, n=394) admitted to 22 ICUs in six countries in Europe and South America during 2011. Multivariate Cox proportional hazards frailty models were built to identify characteristics associated with 30-day and 6-month mortality.

Results: Most of the patients (71%) had newly diagnosed cancer. Cancer-related complications occurred in 56% of patients; the most common was tumoral airway involvement (26%). Ventilatory support was required in 53% of patients. Overall hospital, 30-day and 6-month mortality rates were 39%, 41% and 55%, respectively. After adjustment for type of admission and early treatment-limitation decisions, determinants of mortality were organ dysfunction severity, poor performance status (PS), recurrent/progressive cancer, and cancer-related complications. Mortality rates were far lower in the patient subset with non-recurrent/progressive cancer and a good PS, even those with sepsis, multiple organ dysfunctions, and need for ventilatory support. Mortality was also lower in high-volume centers. Poor PS predicted failure to receive the initially planned cancer treatment after hospital discharge.

Conclusions: ICU admission was associated with meaningful survival in lung cancer patients with good PS and non-recurrent/progressive disease. Conversely, mortality

rates were very high in patients not fit for anticancer treatment and poor PS. In this subgroup, palliative care may be the best option.

Key words: Lung Cancer, intensive care, cancer-related complications, multicenter study, outcome.

Abbreviation List

Confidence interval - CI

Electronic Supplementary Material - ESM

Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG

Intensive care unit - ICU

Interquartile range – IQR

Length of stay - LOS

Non-small-cell lung cancer - NSCLC

Organ failure - OF

Performance status – PS

Small-cell lung cancer - SCLC

Sequential Organ Failure Assessment – SOFA

Simplified Acute Physiology Score - SAPS

Surveillance, Epidemiology, and End Results - SEER

Treatment limitation decisions – TLD

INTRODUCTION

Lung cancer is the most frequently diagnosed malignancy and the leading cause of cancer-related mortality worldwide.[1] Despite advances in the management, overall long-term survival remains poor particularly in patients with non-resectable or metastatic tumors.[2] Nevertheless, complete recovery or prolonged survival can be achieved in some patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC).[3-5]

Lung cancer patients account for approximately 8% of all ICU admissions of patients with malignancies and 27% of those with solid cancer.[6,7] Over the last decade, improved in these patients were reported worldwide.[8-13] However, lung cancer patients are usually perceived as having substantially worse ICU outcomes compared to other cancer patients. Therefore, ICU admission for life-threatening events is still widely viewed as unlikely to benefit these patients, particularly when ventilatory support is needed.[14,15]

The available information about lung cancer patients requiring ICU admission comes chiefly from single-center studies reporting ICU or hospital mortality rates in small groups of patients.[8-15] Recently, however, two studies used administrative databases to evaluate the outcomes of lung cancer patients admitted to the ICU.[16,17] Nevertheless, both were conducted in a single country (the USA) and did not provide detailed information about the reasons for ICU admission, characteristics of the lung malignancies, or anticancer treatments. Moreover, data on the clinical course and anticancer treatment continuation rates in ICU survivors are very limited.[10]

Here, our objective was to study a large population of critically ill patients with lung cancer admitted to European or South American ICUs, in order to describe their

clinical characteristics and outcomes and to identify factors associated with short- and long-term mortality.

PATIENTS AND METHODS

Design and Setting

This prospective multinational cohort study was conducted in 22 ICUs in Argentina ($n=1$), Brazil ($n=5$), Chile ($n=1$), France ($n=10$), the United Kingdom ($n=2$), and Uruguay ($n=3$) throughout 2011. All participating investigators and centers are listed in the eAppendix of the Electronic Supplementary Material (ESM). The study was observational, with all clinical decisions left to the attending physicians. The study was approved initially by the Brazilian National Ethics Committee (approval number CONEP 15.790) and subsequently by local and national ethics committees in the participating centers and countries. In the few centers that required informed consent for the study, written informed consent was obtained from each patient or legal representative before study inclusion.

Patient Selection, Data Collection, and Definitions

Consecutive patients aged ≥ 18 years with a diagnosis of lung cancer requiring ICU admission at the participating centers were evaluated. We did not include patients with ICU stays < 24 h, complete cancer remission for > 5 years, previous ICU admission, malignancies other than primary lung cancer, or unwillingness to participate in the study.

Demographic, clinical, and laboratory data collected included hospital location before ICU, reason for ICU admission, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) during the week before ICU admission,[18] Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II,[19] Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score,[20] and comorbidities with determination of the Charlson Comorbidity Index.[21] The use during the ICU stay of ventilatory support (invasive and non-invasive mechanical ventilation) for >24h, vasopressors, and renal replacement therapy were recorded. Cancer-related data included histological type, cancer stage,[22] anticancer treatments (radiation, chemotherapy, and surgical resection), cancer-related complications, and cancer status (newly diagnosed, recurrent/progressive, or in remission). Lung cancer was considered a reason for ventilatory support in patients with bilateral lung involvement, carcinomatous lymphangitis, or tumor masses causing airway obstruction.[8] All patients were followed up until hospital discharge. In addition, hospital survivors were followed up until 6 months after ICU admission and information was assessed during clinical consultations or phone calls.

Data entry and processing

Data were collected using a web-based standardized electronic case report form developed specifically for the study. All investigators and research coordinators had access to the website, which contained all the study documents including a manual detailing the data-collection requirements and definitions. The investigators could contact the steering committee members and country coordinators by telephone and email if needed. Local investigators completed a form reporting the ICU and hospital characteristics and were responsible for supervising data collection and checking data

completeness and quality. Data were screened by a single investigator (MS) for missing information, implausible and outlying values and lack of detail; this investigator contacted the local investigators as needed to resolve these issues.

Statistical Analysis

Continuous variables were reported as mean±SD or median (25%-75% interquartile range, IQR). Patients were managed in different centers, giving the data a multilevel structure. We used a shared frailty model to identify factors associated with death (PROC PHREG SAS 9.3). Risk factors for 30-day and 6-month mortality were estimated using a Cox proportional hazards frailty model. The center effect was handled as a random effect in the model. Variables included in the multivariate model were those yielding *P* values <0.25 in univariate frailty models. Center- and patient-related variables yielding *P* values <0.05 in the multivariate context were kept in the model. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method. All statistical analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). *P* values less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

Characteristics of participating hospitals and ICUs

The main characteristics of the 22 participating hospitals and ICUs are listed in Table S1 of the ESM. Lung cancer patients accounted for 3.5% (716/20,351; range: 0.4%-17.8%) of all ICU admissions during the study period. The median number of patients admitted per center during the study year was 18 (IQR, 7-50; range, 3-138) and

the median number of patients included in the study per center was 15 (IQR, 6-29; range, 2-69). The study flowchart is given in Figure S1.

Patient characteristics

Tables 1 and 2 report the main characteristics of the 449 patients included in the study. The main reasons for ICU admission were postoperative complications (41%), acute respiratory failure (23%) and sepsis (21%). There were 394 (88%) patients with NSCLC and 55 (12%) patients with SCLC. Median time since cancer diagnosis was 74 (IQR, 22-185) days. Anticancer treatments before the present hospital admission included surgical resection (17%), radiation therapy (22%), and single-drug or combination chemotherapy (42%). More than half the patients had cancer-related complications at ICU admission, with the most common being airway compromise by the tumor (Table 2).

Outcome analysis

Considering all 449 patients, the in-ICU, in-hospital, 30-day and 6-month mortality rates were 28%, 39%, 41% and 55%, respectively. Treatment-limitation decisions (TLD) were taken in 138 (31%) patients, after a median of 4 (1-11) days in the ICU admission, and 110 (80%) of these patients died in the hospital. Of note, TLD were implemented on the first ICU day in 38 (8%) patients. Tables 1 and 2 compare survivors and non-survivors.

The results of the univariate analyses to identify factors associated with 30-day and 6-month mortality are reported in Tables S2 and S3. Center-related variables assessed by univariate analysis were type of hospital, number of hospital beds, type of

ICU, and percentage of all ICU admissions contributed by lung cancer patients during the study period. Patient-related data were age, type of ICU admission, hospital length of stay before ICU admission, SOFA score, Charlson index, PS, TLD on the first ICU day, type of lung cancer, presence of metastasis, cancer status, and presence of cancer-related complications.

Table 3 reports the results of the multivariate analyses. After adjustment for type of admission and TLD taken on the first ICU day, the main determinants of 30-day and 6-month mortality were higher SOFA scores, poor PS, recurrent/progressive cancer, and presence of cancer-related complications (airway compromise, deep vein thrombosis, or superior vena cava syndrome). Lower mortality was seen at 30-day and at 6-month in high-volume centers. Histological type of cancer was not associated with mortality. Figure 1 shows mortality rates according to the main combinations of PS, cancer status, and treatment requirements. Survival curves for all patients and subsets defined based on prognostic factors are provided in the ESM (Figures S2A to S2F).

Emergency anticancer treatments during the ICU stay

Twenty-five (NSCLC=14; SCLC=11) patients received emergency anticancer treatments (chemotherapy, $n=20$; radiation therapy, $n=4$; both, $n=1$) in the ICU. In 17/25 (68%) patients, the reason for emergency anticancer treatment was cancer-related severe acute complications being the most frequent airway compromise (56%) and large pleural/pericardial effusion (44%). No severe treatment-related complications occurred during the ICU stay. In-ICU, in-hospital, and 6-month mortality rates in these 25 patients were 36%, 44%, and 68%, respectively.

Picture of hospital survivors

Of the 449 patients, 275 (NSCLC=246; SCLC=29) were discharged alive from the hospital. Among them, 200 (73%) were known to be alive at 6 months and 72 (26%) had died; vital status was unknown for 3 (1%) patients. Cancer recurrence or progression occurred in 53 (26%) hospital survivors and, as expected, was more frequent in patients with stage III/IV (39% and 48%, respectively) NSCLC or extensive SCLC (57%). Anticancer treatments were recommended to 108 (39%) hospital survivors and administered to 102; anticancer treatment was not recommended to 121 (44%) patients and information on this item was not available for 46 (17%) patients. In the 102 treated patients, the treatments used were variable combinations of surgical resection (7%), radiation therapy (34%), and chemotherapy (80%). In 35 (34%) patients, the initial anticancer treatment plan required reduction or modification. Post-hospital mortality was non-significantly lower in the patients given the initial treatment plan than in the other patients (17% vs. 32%, $P=0.065$). Poor PS was the only factor associated with a lower probability of receiving the initial treatment plan (odds ratio, 0.20; 95% confidence interval, 0.05-0.87; $P=0.032$).

Among the 200 patients alive at 6 months, 142 (71%) were at home, 30 (15%) were hospitalized, and 14 (7%) were in hospice care; the location was unknown for 12 (6%) patients. PS at 6 months was 3-4 in 19 (9.5%) survivors.

DISCUSSION

This multinational study obtained prospective data in a large population of lung cancer patients admitted to the ICU. Lung cancer patients accounted for 3.5% of all ICU admissions. Their mortality rates were comparable to those in unselected cancer patients

requiring ICU admission in previous multicenter studies.[6,7] Slightly over one-third of hospital survivors received anticancer treatments after discharge. Most of 6-month survivors were living at home.

In recent years, several specialized centers reported improved outcomes after ICU admission of lung cancer patients.[8-13] Two studies were published recently using administrative databases in the US did not provide information on many relevant clinical characteristics.[16,17] One study used the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Medicare registry in the USA to identify 49,373 patients with lung cancer admitted to the ICU for reasons other than surgical resection over a 14-year period.[17] Only 21% of patients received mechanical ventilation (compared to 53% in our study) and the hospital mortality was 24% (compared to 39%). Thus, the patients in this study seem to have had less severe disease than those in our population, perhaps as a result of stricter triage policies. In contrast to earlier studies, we considered both center- and patient-related variables in our assessment of factors potentially associated with mortality. After adjustment for medical vs. surgical ICU admission and early TLD, in addition to the severity of acute organ dysfunctions, three main factors were associated with increased 6-month mortality: poor PS before ICU admission, recurrent or progressive cancer, and presence of serious cancer-related complications. PS before ICU admission was closely associated with 30-day and 6-month mortality across the range of clinical presentations. In addition, a poor PS also predicted inability to receive the initial anticancer treatment plan in hospital survivors. Importantly, admission to high-volume centers was associated with lower mortality. This effect may be related to expertise, closer collaboration between oncologists and intensivists, or more efficient ICU triage policies.

At ICU admission, about half the patients had cancer-related complications, some of which required emergency treatment. Thus, 25 patients received emergent chemotherapy and/or radiation therapy in the ICU. These treatments were not associated with increased mortality or acute toxicities, although their impact on the long term-outcome is unclear. Hospital and 6-month mortality rates of 44% and 68%, respectively, in these 25 patients suggest that rescue anticancer treatment started in the ICU may be of benefit in highly selected patients.

Strengths of our study include the large number of patients from different countries admitted not only in referral cancer centers, but also in general hospitals. Patient recruitment over a single year minimized the possible influence of changes in treatment modalities over time. A limitation of our study is that we included patients admitted to a convenience sample of centers in six countries. Therefore, our population cannot be considered representative of all lung cancer patients admitted to the ICU. In addition, we obtained data only for the first six months after ICU admission. Information on longer-term outcomes is needed. Finally, we did not collect data on quality of life.

In conclusion, in this multinational study, ICU admission provided substantial survival rates in patients with good PS and non-recurrent/progressive disease, including those who had severe acute complications such as sepsis, multiple organ failure, and need for ventilatory support. In addition, more than a third of the hospital survivors received anticancer treatment. PS before ICU admission was associated with both mortality and ability to receive optimal anticancer treatment after hospital discharge. On the other hand, mortality rates were very high in patients not fit for anticancer treatment and poor PS. In this subgroup, palliative care may be the best option.[23,24]

FUNDING

This work was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)(Grant No 301835/2010-1) and Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)(Grant No E-26/103.064/2012) and by departmental funds from the D'Or Institute for Research and Education, and Instituto Nacional de Câncer, Brazil.

DISCLOSURE

The authors have declared no conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
- 2) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61: 69–90.
- 3) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
- 4) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597.
- 5) Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013;382:709-719.
- 6) Soares M, Caruso P, Silva E, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010;38:9-15.
- 7) Azoulay E, Moreau D, Alberti C, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 2000;26:1817-1823.
- 8) Soares M, Darmon M, Salluh JI, et al. Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest* 2007;131:840-846.
- 9) Adam AK, Soubani AO. Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J* 2008;31:47-53.

- 10) Roques S, Parrot A, Lavole A, et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2009;35:2044-2050.
- 11) Toffart AC, Minet C, Raynard B, et al. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 2011;139:101-108.
- 12) Andréjak C, Terzi N, Thielen S, et al. Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: A retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer* 2011;11:159.
- 13) Chou KT, Chen CS, Su KC, et al. Hospital outcomes for patients with stage III and IV lung cancer admitted to the intensive care unit for sepsis-related acute respiratory failure. *J Palliat Med* 2012;15:1234-1239.
- 14) Ewer MS, Ali MK, Atta MS, et al. Outcome of lung cancer patients requiring mechanical ventilation for pulmonary failure. *JAMA* 1986;256:3364-3366.
- 15) Lin YC, Tsai YH, Huang CC, et al. Outcome of lung cancer patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Respir Med* 2004;98:43-51.
- 16) Bonomi MR, Smith CB, Mhango G, et al. Outcomes of elderly patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer admitted to the intensive care unit. *Lung Cancer* 2012;77:600-604.
- 17) Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL, et al. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol* 2012;30:1686-1691.
- 18) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.

- 19) Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-2963.
- 20) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710.
- 21) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383.
- 22) Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-705.
- 23) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.
- 24) Azoulay E, Demoule A, Jaber S, et al. Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2011;37:1250-1257.

FIGURE LEGENDS

Figure. ICU (white bars), hospital (gray bars), and 6-month (black bars) mortality rates according to clinical presentation in critically ill patients with lung cancer. PS, performance status; Ca_Progress, cancer recurrence or progression; Ca_Complic, cancer-related complications; MODS, multiple organ dysfunction syndrome; Non_Ca_Progress, no recurrence or progression of the cancer; Vent_Supp, ventilatory support.

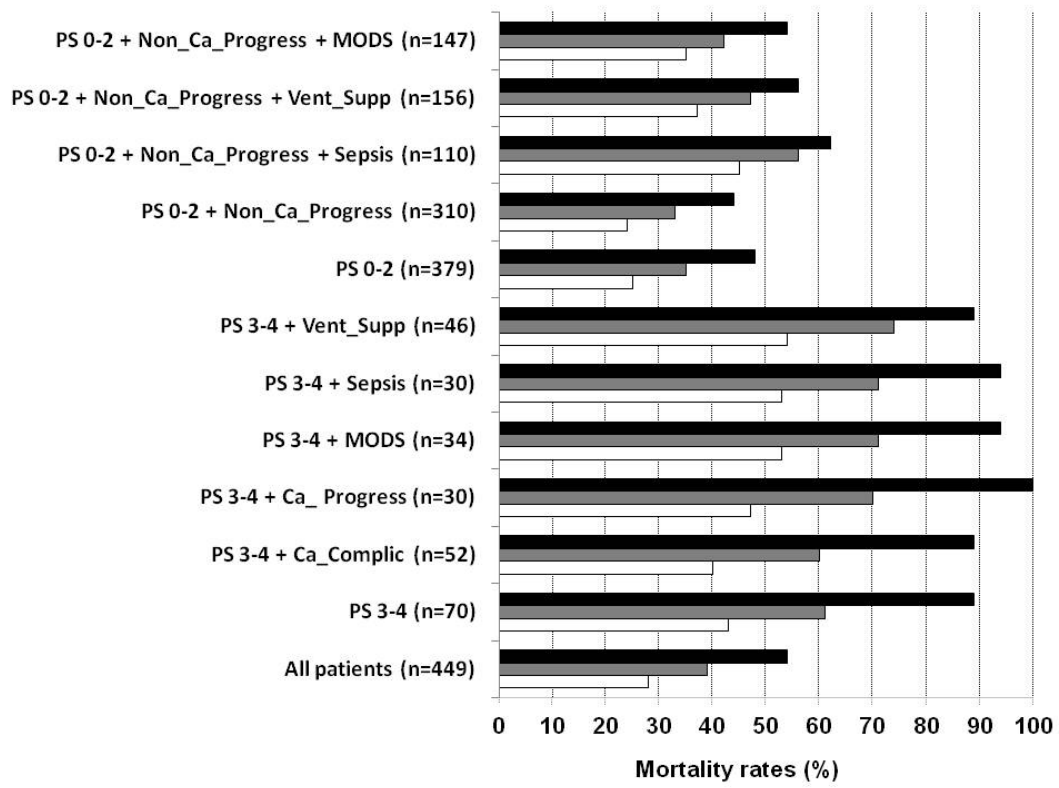


Table 1. Main patient characteristics and comparison of 6-month survivors and nonsurvivors^{a,b}

Variables	All patients (n=449)	Survivors (n=203, 45%)	Nonsurvivors (n=246, 55%)	P value ^c
Characteristics at ICU admission				
Age (years)	63.8 ± 11.7	62.7 ± 11.9	64.7 ± 11.6	0.096
Gender				
Female	148 (33%)	67 (33%)	81 (33%)	0.986
Male	301 (67%)	136 (72%)	165 (67%)	
Type of admission				
Surgical	182 (41%)	132 (65%)	50 (20%)	<10 ⁻⁴
Medical	267 (59%)	71 (35%)	196 (80%)	
Hospital LOS prior to ICU admission (days)	1 (0-4)	1 (0-2)	2 (0-6)	0.004
SAPS II (points)	46.1 ± 19.1	36.5 ± 13.9	54.1 ± 19.1	<10 ⁻⁴
SOFA score – First ICU day (points)	5 (3-8)	4 (2-6)	6 (4-11)	<10 ⁻⁴
Charlson Comorbidity Index (points) ^d	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	
0-2	414 (92%)	186 (92%)	228 (93%)	0.678
>2	35 (8%)	17 (8%)	18 (7%)	
Performance status				
0-2	379 (84%)	195 (96%)	184 (75%)	<10 ⁻⁴
3-4	70 (16%)	8 (4%)	62 (25%)	
Organ support during ICU stay				
Ventilatory support on day 1	239 (53%)	79 (39%)	160 (65%)	<10 ⁻⁴
Vasopressors on day 1	128 (29%)	34 (17%)	94 (38%)	<10 ⁻⁴
Dialysis on day 1	20 (4%)	4 (2%)	16 (7%)	0.021

Table 1. Main patient characteristics and comparison of 6-month survivors and nonsurvivors^{a,b} (continued)

Variables	All patients (n=449)	Survivors (n=203, 45%)	Nonsurvivors (n=246, 55%)	P value ^c
Outcome data				
Treatment-limitation decisions	138 (31%)	8 (4%)	130 (53%)	<10 ⁻⁴
Treatment-limitation decisions on day 1	38 (8%)	3 (2%)	35 (14%)	<10 ⁻⁴
ICU LOS (days)	4 (2-10)	4 (2-7)	6 (3-11)	4·10 ⁻⁴
Hospital LOS (days)	14 (8-26)	13 (7-22)	16 (8-27)	0.188
Survival censoring at 6 months (days)	48 (11-180)	-	-	
In-ICU mortality	126 (28%)	-	-	
In-hospital mortality	174 (39%)	-	-	
30-day mortality	186 (41%)	-	-	
Six-month mortality ^b	246 (55%)	-	-	

^aData are mean±SD, median (25%-75% IQR), or n (%).

^bSurvival 6 months after ICU admission. Three (0.7%) patients were lost to follow-up and were censored at hospital discharge.

^cP values for survivors versus nonsurvivors

^dLung cancer was not considered when computing the Charlson Comorbidity Index.

ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SD, standard deviation; IQR, interquartile range

Table 2. Cancer-related data and comparison of 6-month survivors and nonsurvivors^a

Variables	All patients (n=449)	Survivors (n=203, 45%)	Nonsurvivors (n=246, 55%)	P value ^b
Type of lung cancer				
NSCLC	394 (88%)	181 (89%)	213 (87%)	
Adenocarcinoma	258 (57%)	118 (58%)	140 (57%)	0.850
Squamous cell	120 (27%)	55 (27%)	65 (26%)	
Other	16 (4%)	8 (4%)	8 (3%)	
SCLC	55 (12%)	22 (11%)	33 (13%)	
Cancer stage				<10 ⁻⁴
NSCLC				
I	91 (20%)	58 (29%)	33 (13%)	<10 ⁻⁴
II	58 (13%)	41 (20%)	17 (7%)	
III	94 (21%)	52 (26%)	42 (17%)	
IV	151 (34%)	30 (15%)	121 (49%)	
SCLC				
Limited	22 (5%)	13 (6%)	9 (4%)	0.038
Extensive	33 (7%)	9 (4%)	24 (10%)	
Metastatic disease				
No	265 (59%)	164 (81%)	101 (41%)	<10 ⁻⁴
Yes	184 (41%)	39 (19%)	145 (59%)	
Cancer status				<10 ⁻⁴
Controlled/remission	32 (7%)	21 (10%)	11 (5%)	
Newly-diagnosed	318 (71%)	160 (79%)	158 (64%)	
Recurrence/progression	99 (22%)	22 (11%)	77 (31%)	

Table 2. Cancer-related data and comparison of 6-month survivors and nonsurvivors^a (continued)

Variables	All patients (n=449)	Survivors (n=203, 45%)	Nonsurvivors (n=246, 55%)	P value ^b
Cancer-related complications at ICU admission	251 (56%)	79 (39%)	172 (70%)	<10 ⁻⁴
Airway compromise by tumor	116 (26%)	36 (18%)	80 (33%)	4·10 ⁻⁴
Chemotherapy and/or radiation toxicity	55 (12%)	14 (7%)	41 (17%)	0.002
Deep vein thrombosis	35 (8%)	4 (2%)	31 (13%)	<10 ⁻⁴
Superior vena cava syndrome	20 (5%)	4 (2%)	16 (7%)	0.021
Intracranial mass effect	21 (5%)	5 (2%)	16 (7%)	0.044
Hypercalcemia	7 (2%)	1 (0.5%)	6 (2%)	0.132
Spinal cord compression	7 (7%)	0	7 (3%)	0.017
Other	67 (15%)	27 (40%)	40 (16%)	0.411
Emergency anticancer treatments during ICU stay ^c	25 (6%)	7 (3%)	18 (7%)	0.0752
Chemotherapy	21 (5%)	6 (3%)	15 (6%)	
Radiation therapy	5 (1%)	1 (0.5%)	4 (2%)	

^aSurvival 6 months after ICU admission. Three (0.7%) patients were lost to follow-up and were censored at hospital discharge.

^bP values for patients with lung cancer versus other solid tumors

^cOne patient received both chemotherapy and radiation therapy.

NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer; ICU, intensive care unit

Table 3. Cox proportional hazards frailty models of characteristics associated with 30-day and six-month mortality (n=449)^a

Variables	Censored at 30 days		Censored at 6-months	
	Hazard Ratio (95%CI)	P value	Hazard Ratio (95%CI)	P value
Type of admission				
Surgical	1.000		-	
Medical	1.675 (1.113 – 2.521)	0.013	-	
SOFA score for all patients (points)	1.112 (1.076 – 1.150)	<0.001	-	
SOFA score for medical patients ^b	-		1.125 (1.093 – 1.159)	<0.001
SOFA score for surgical patients ^b	-		1.090 (1.025 – 1.159)	0.006
Performance status				
0-2	1.000		1.000	
3-4	2.083 (1.470 – 2.953)	<0.001	2.342 (1.680 – 3.265)	<0.001
Cancer status according to TLDs on ICU day 1 ^c				
Controlled/remission without TLDs (n=31)	1.000		1.000	
Newly-diagnosed without TLDs (n=294)	2.482 (0.902 – 6.828)		1.484 (0.765 – 2.876)	
Recurrence/progression without TLDs (n=86)	3.690 (1.313 – 10.373)		2.509 (1.261 – 4.994)	
Controlled/remission with TLDs (n=1)	214.077 (20.621 – 2,222.411)		149.678 (15.610 – 1,435.223)	
Newly-diagnosed with TLDs (n=24)	6.589 (2.180 – 19.912)		4.603 (2.067 – 10.251)	
Recurrence/progression with TLDs (n=13)	10.795 (3.421 – 34.071)		6.119 (2.502 – 14.969)	
Cancer-related complications at ICU admission				
Airway compromise by tumor	1.671 (1.208 – 2.313)	0.002	1.541 (1.150 – 2.066)	0.004
Deep vein thrombosis	1.711 (1.109 – 2.637)	0.015	1.873 (1.244 – 2.822)	0.003
Superior vena cava syndrome	1.738 (1.006 – 3.000)	0.047	-	

Table 3. Cox proportional hazards frailty models of characteristics associated with 30-day and six-month mortality (n=449)^a (continued)

Variables	Censored at 30 days		Censored at 6-months	
	Hazard Ratio (95%CI)	P value	Hazard Ratio (95%CI)	P value
% total admissions contributed by patients with lung cancer in 2011 ^d		0.001		0.026
<3%	1.000		1.00	
3%-5%	1.053 (0.699-1.585)		1.123 (0.630 – 2.003)	
>5%-6.7%	1.064 (0.704-1.607)		0.955 (0.478 – 1.909)	
>6.7%	0.467 (0.293-0.744)		0.559 (0.307 – 1.017)	

^aSurvival 6 months after ICU admission. Three (0.7%) patients were lost to follow-up and were censored at hospital discharge.

^bThere was a significant interaction between SOFA scores and type of admission in the model with censoring at 6 months ($P=0.009$).

^cThere was a significant interaction between cancer status and treatment-limitation decision on ICU day 1 in both models ($P=0.002$).

^d[ICU admissions of patients with lung cancer (n)/All ICU admissions (n)]·100

95% CI, 95% confidence interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; TLD, treatment-limitation decision; ICU, intensive care unit

Figure S1. Study flowchart

Study Flowchart

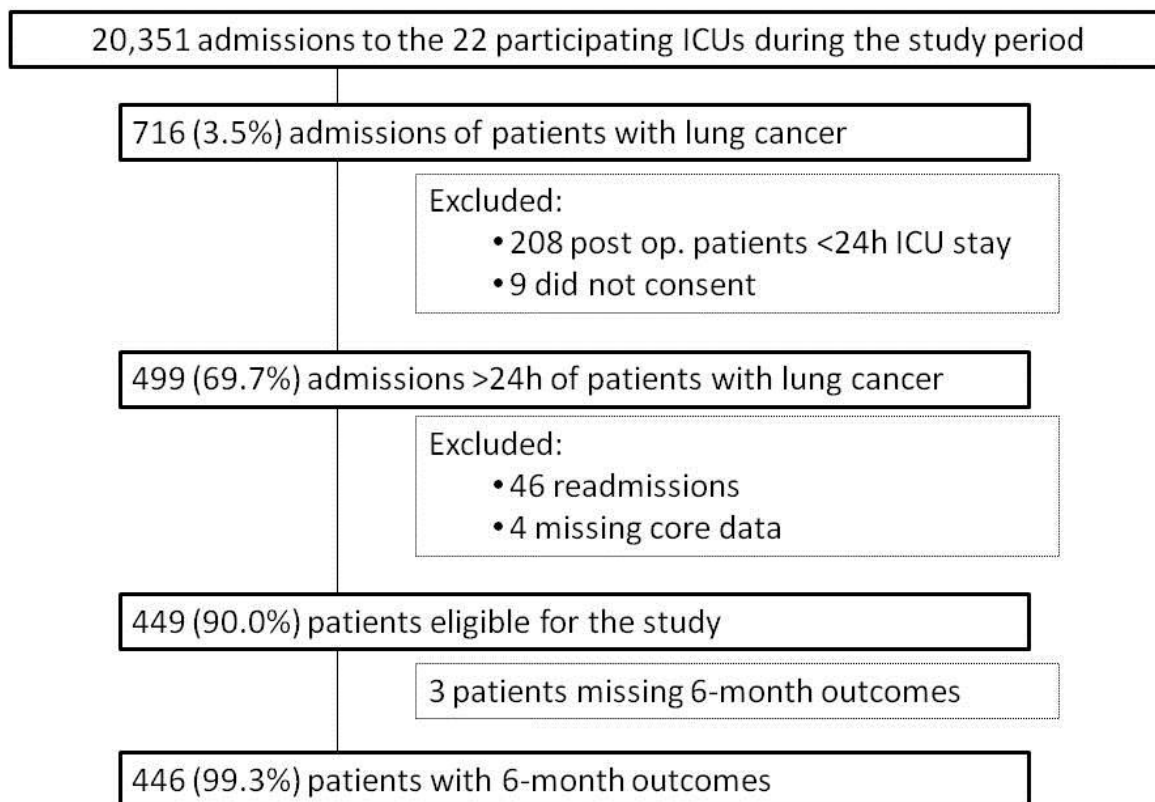
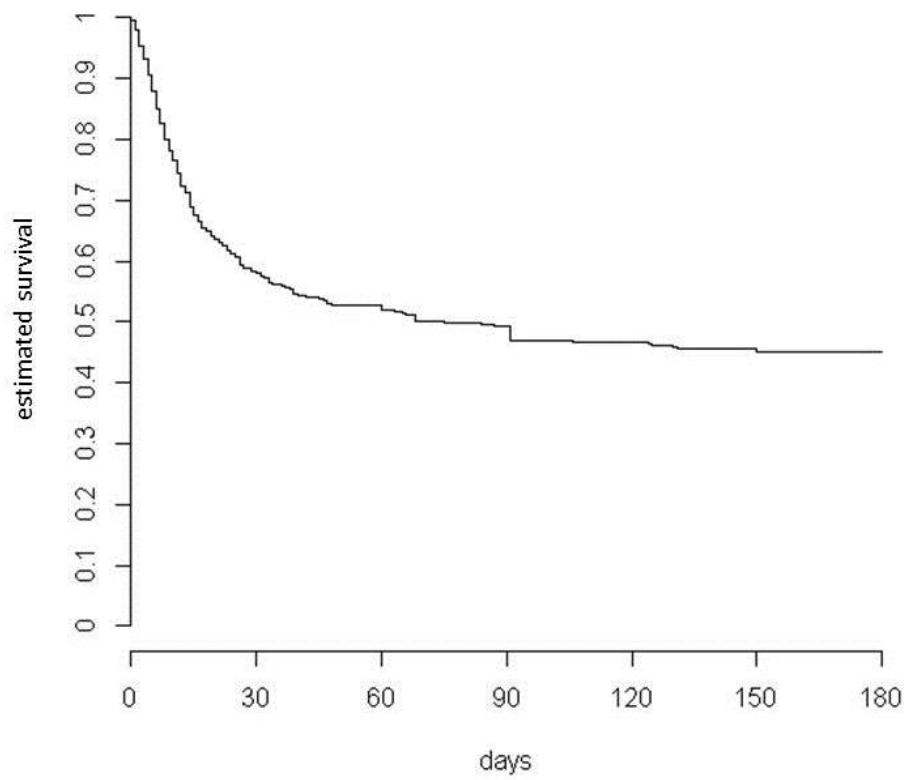
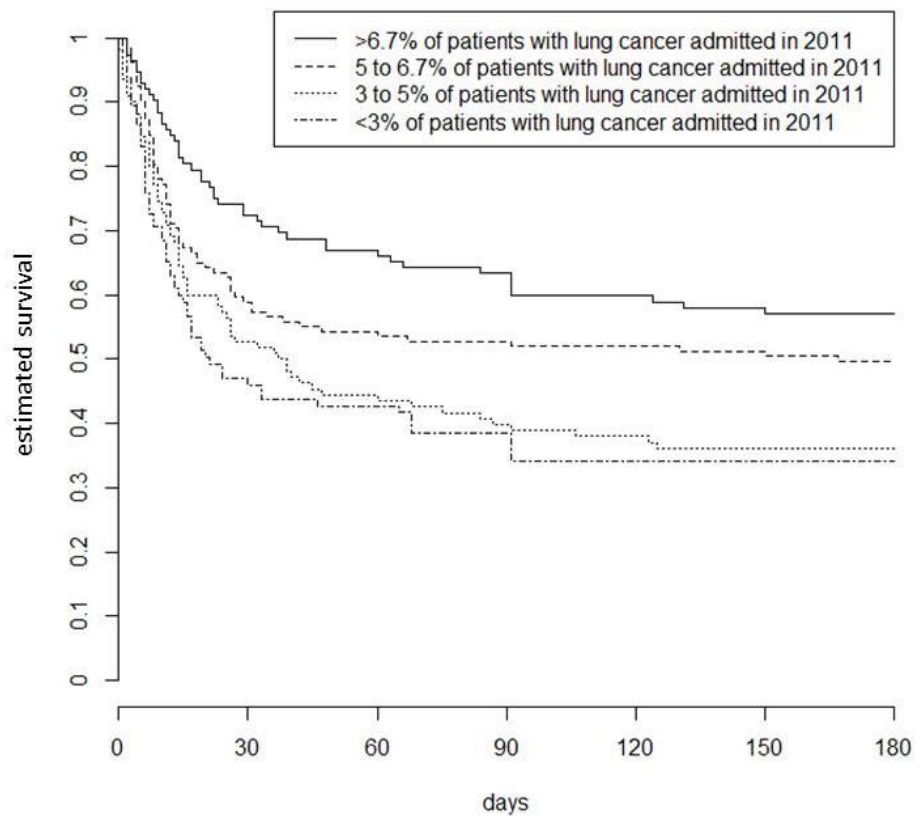


Figure S2A. Survival curve for all patients (n=449)



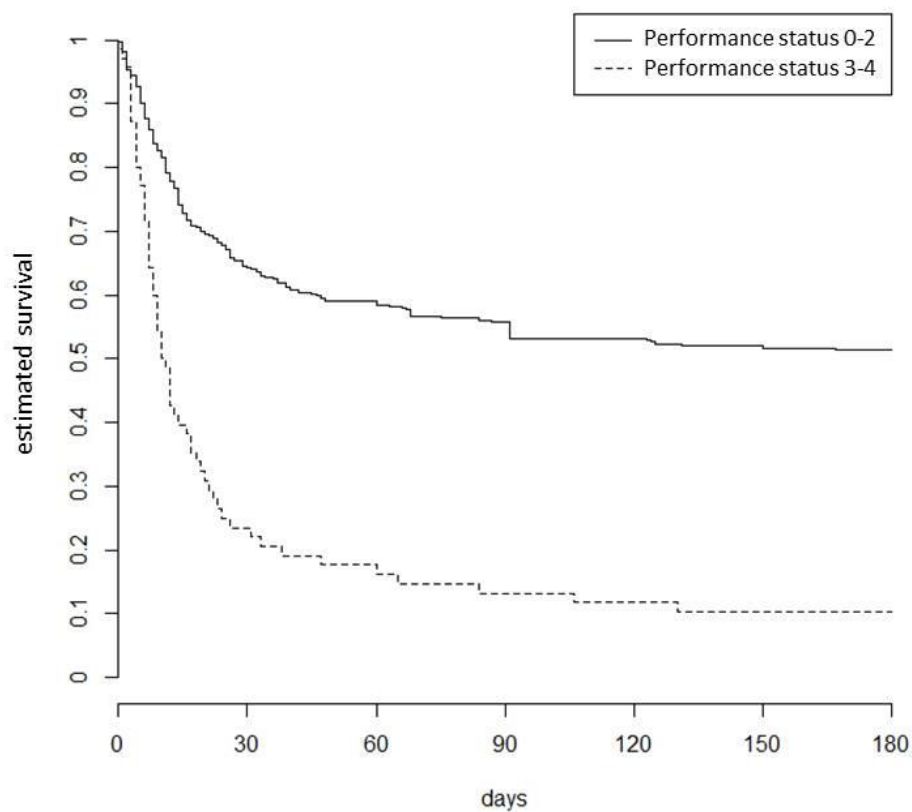
N at Risk	d0	d30	d60	d90	d120	d150	d180
	449	260	234	219	208	203	200

Figure S2B. Survival according to proportion of ICU patients with lung cancer among all ICU admissions in 2011



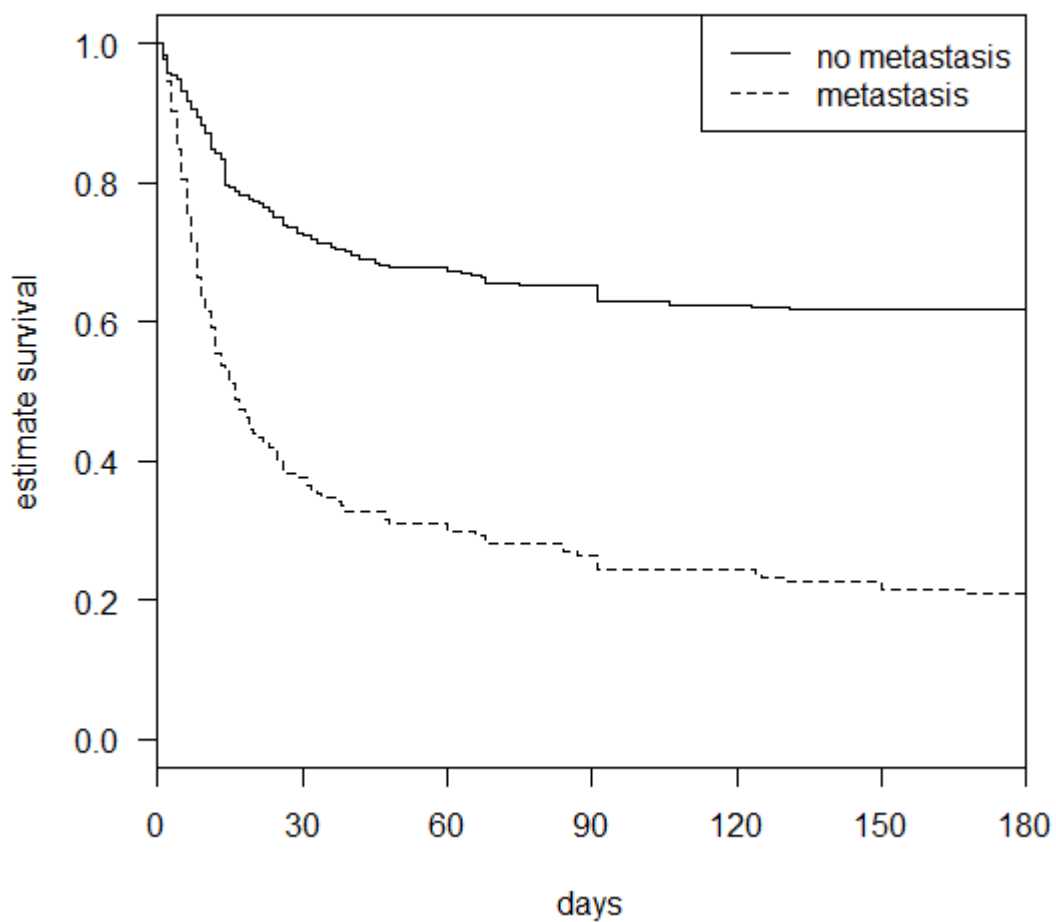
N at Risk	d0	d30	d60	d90	d120	d150	d180
>6.7%	112	81	75	71	67	65	64
5 to 6.7%	132	77	71	69	68	67	65
3 to 5%	110	58	48	43	41	39	39
<3%	95	44	40	36	32	32	32

Figure S2C. Survival according to performance status.



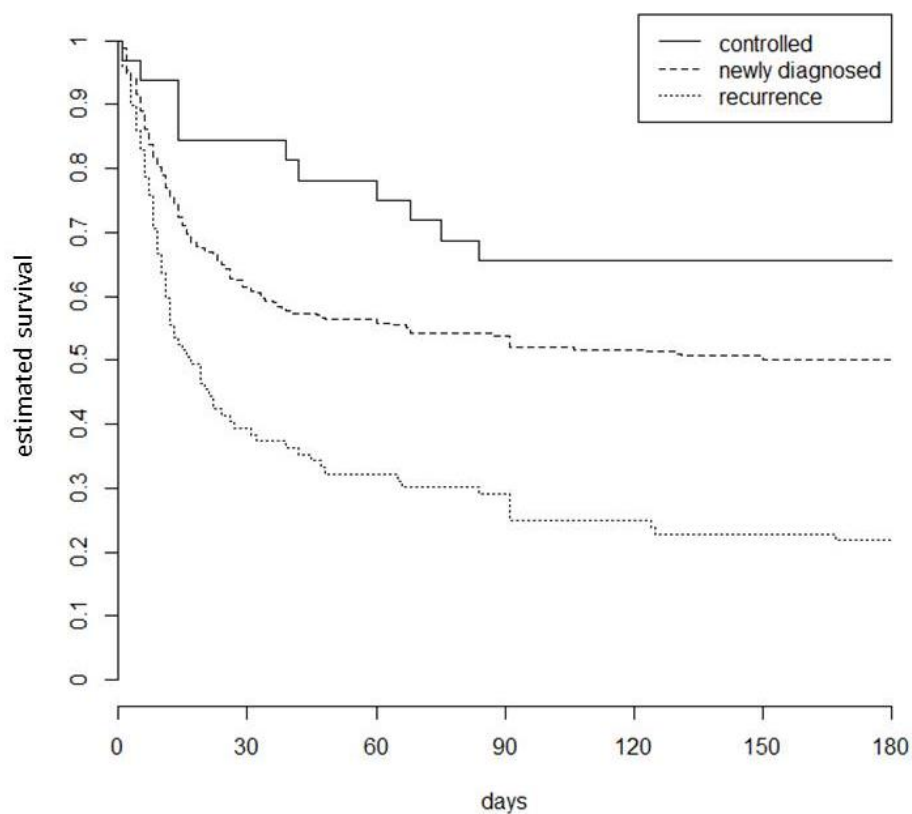
N at Risk	d0	d30	d60	d90	d120	d150	d180
PS 0-2	379	244	222	210	200	196	193
PS 3-4	70	16	12	9	8	7	7

Figure S2D. Survival according to metastatic status.



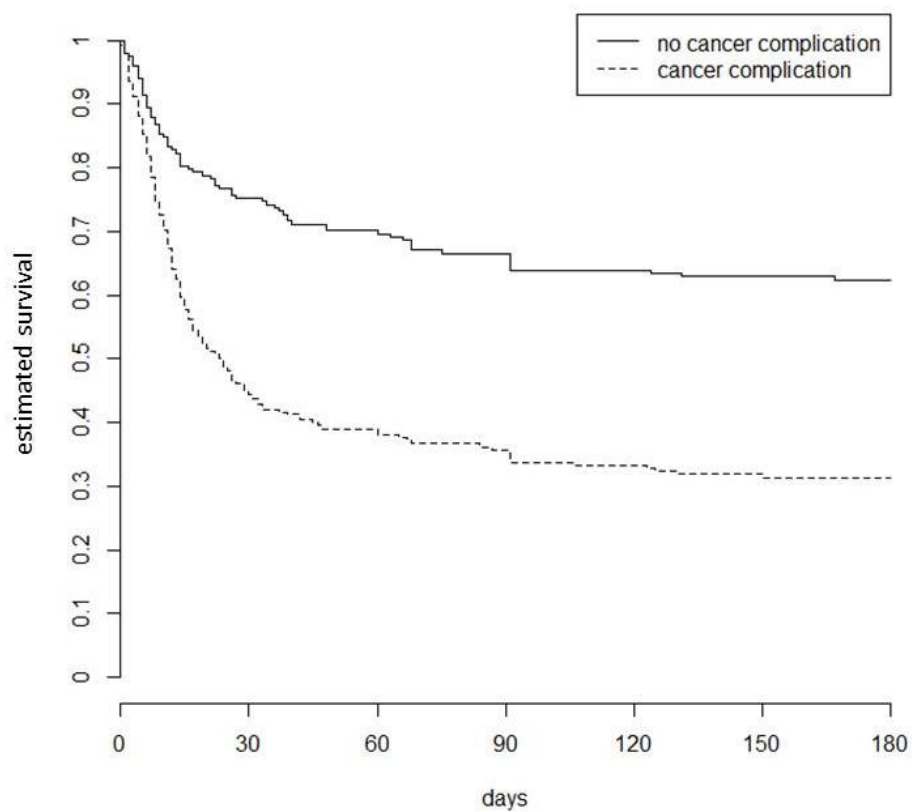
N at Risk	d0	d30	d60	d90	d120	d150	d180
No metastasis	265	191	178	171	164	162	162
Metastasis	184	69	56	48	44	41	38

Figure S2E. Survival according to cancer status.



N at Risk	d0	d30	d60	d90	d120	d150	d180
Controlled	32	27	25	21	21	21	21
Newly diagnosed	318	194	178	170	163	160	158
Recurrence	99	39	31	28	24	22	21

Figure S2F. Survival according to cancer complication at ICU admission.



N at Risk	d0	d30	d60	d90	d120	d150	d180
No cancer complication	198	148	137	130	125	123	122
Cancer complication	251	112	97	89	83	80	78

Table S1– Characteristics of participating centers (n=22)

Variables	<i>n</i> (%) or median (IQR)
<i>Hospital characteristics</i>	
Type of hospital	
University/affiliated	14 (64%)
Private	8 (36%)
Hospital beds	345 (215 – 723)
<200	5 (23%)
200-499	8 (36%)
≥500	9 (41%)
Hospital facilities	
Intermediate/step-down unit	15 (68%)
Oncology department	22 (100%)
Radiation therapy unit	16 (73%)
Chemotherapy	20 (91%)
Bone marrow transplant unit	16 (73%)
<i>ICU characteristics</i>	
Type of ICU	
General	18 (82%)
Oncological	4 (18%)
Closed ICU	19 (86%)
ICU beds	15 (12 – 20)
≤10	4 (18%)
11-20	13 (59%)
>20	5 (23%)
Persons involved in ICU-admission triage decisions	
ICU physician	20 (91%)
Attending oncologist	9 (41%)
ICU nurse	1 (4%)
Family/patient	4 (18%)
ICU admissions of patients with lung cancer in 2011	
% total admissions contributed by patients with lung cancer (quartiles) ^a	
<3%	12 (55%)
3% - 5%	4 (18%)
5% - 6.7%	3 (14%)
>6.7%	2 (9%)

ICU, intensive care unit; IQR, 25%-75% interquartile range

^a[ICU admissions of patients with lung cancer (*n*)/All ICU admissions (*n*)]·100

Table S2. Univariate analyses of center-related characteristics associated with 30-day and 6-month mortality (n=449)^a

Variables	Censored at 30 days		Censored at 6 months	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Hospital characteristics				
Type of hospital				
University/affiliated vs. private	1.140 (0.703-1.847)	0.290	1.272 (0.781-2.074)	0.104
Hospital beds				
<200	1	0.057	1	0.020
200-499	1.592 (0.857-2.958)		1.778 (0.965-3.277)	
≥500	1.858 (0.962-3.587)		2.020 (1.060-3.850)	
Hospital facilities				
Intermediate / step down unit	0.930 (0.554-1.562)	0.421	0.999 (0.584-1.707)	0.805
Radiation therapy unit	1.279 (0.738-2.214)	0.188	1.177 (0.674-2.058)	0.245
Bone marrow transplant unit	1.160 (0.689-1.951)	0.291	1.218 (0.717-2.067)	0.170
ICU characteristics				
Type of ICU: oncological vs. general	1.117 (0.616-2.024)	0.358	1.022 (0.549-1.903)	0.559
ICU beds				
≤10	1	0.463	1	0.408
11 – 20	1.009 (0.536-1.902)		0.865 (0.453-1.649)	
>20	1.179 (0.583-2.383)		0.953 (0.458-1.984)	
% admissions of patients with lung cancer in 2011 ^b				
<3%	1	0.004	1	0.014
3% to 5%	0.897 (0.560-1.435)		1.011 (0.584-1.752)	
5% to 6.7%	0.693 (0.418-1.150)		0.666 (0.348-1.276)	
> 6.7%	0.432 (0.258-0.726)		0.532 (0.301-0.941)	

ICU, intensive care unit; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

^a Three (0.7%) patients were lost to follow-up and were censored at hospital discharge.

^b [ICU admissions of patients with lung cancer (n) /All ICU admissions (n)] · 100

Table S3. Univariate analyses of patient-related characteristics associated with 30-day and 6-month mortality (n=449)^a

Variables	Censored at 30 days		Censored at six months	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Characteristics at ICU admission				
Age (years)				
<57	1	0.895	1	0.893
57-64	0.898 (0.592-1.360)		1.069 (0.737-1.550)	
65-71	0.878 (0.569-1.357)		1.052 (0.716-1.547)	
>71	0.992 (0.661-1.490)		1.151 (0.797-1.663)	
Male vs. Female	0.997 (0.732-1.359)	0.986	1.020 (0.777-1.339)	0.883
Medical vs. surgical admission	3.610 (2.478-5.260)	<0.001	4.163 (2.982-5.813)	<0.001
Hospital LOS before ICU admission (days)				
0	1	0.006	1	2.10 ⁻⁴
≥1	0.850 (0.577-1.253)		0.747 (0.527-1.058)	
≥4	1.506 (1.041-2.177)		1.491 (1.076-2.065)	
SAPS II (per point)	1.037 (1.030-1.045)	<0.001	1.039 (1.032-1.046)	<0.001 ⁴
SOFA score (per point)	1.123 (1.088-1.159)	<0.001	1.120 (1.089-1.153)	<0.001
Charlson Comorbidity Index: >2 vs. 0-2	0.803 (0.449-1.435)	0.447	0.856 (0.519-1.411)	0.529
Performance status: 3-4 vs. 0-2	3.267 (2.325-4.592)	<0.001	3.593 (2.613-4.941)	<0.001
Organ support on ICU day 1				
Mechanical ventilation (IMV + NIV)	2.747 (1.987-3.797)	<0.001	2.340 (1.776-3.083)	<0.001
Vasopressors	2.254 (1.666-3.051)	<0.001	2.132 (1.625-2.796)	<0.001
Dialysis	2.145 (1.183-3.890)	0.011	2.212 (1.287-3.802)	0.004
Treatment limitation decisions on day 1	4.213 (2.755-6.443)	<0.001	3.902 (2.612-5.828)	<0.001

^a Three (0.7%) patients were lost to follow-up and were censored at hospital discharge.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; IMV, invasive mechanical ventilation; NIV, noninvasive ventilation; TLD, treatment-limitation decisions

Table S3. Univariate analyses of patient-related characteristics associated with 30-day and 6-month mortality (n=449)^a

Variables	Censored at 30 days		Censored at six months	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
<i>Cancer-related characteristics</i>				
Type of lung cancer		0.179		0.602
Adenocarcinoma	1		1	
Squamous-cell	1.058 (0.748-1.498)		0.977 (0.721-1.323)	
Other	1.268 (0.581-2.770)		1.019 (0.491-2.114)	
SCLC	1.595 (1.043-2.440)		1.289 (0.868-1.913)	
Metastatic disease	3.064 (2.266-4.143)	<0.001	3.067 (2.346-4.008)	<0.001
Cancer status		<0.001		<0.001
Controlled/remission	1		1	
Uncontrolled, newly-diagnosed	3.054 (1.236-7.545)		1.998 (1.069-3.732)	
Uncontrolled, recurrence/progression	5.651 (2.243-14.233)		3.936 (2.060-7.519)	
Cancer-related complications at ICU admission	2.727 (1.950-3.815)	<0.001	2.533 (1.903-3.371)	<0.001
Airway compromise by cancer	2.090 (1.535-2.845)	<0.001	1.933 (1.462-2.556)	<0.001
Chemotherapy and/or radiation toxicity	1.747 (1.188-2.571)	0.004	1.633 (1.147-2.326)	0.006
Deep vein thrombosis	2.503 (1.619-3.869)	<0.001	2.654 (1.778-3.963)	<0.001
Superior vena cava syndrome	2.513 (1.463-4.317)	8.10 ⁻⁴	2.185 (1.296-3.683)	0.003
Intracranial mass effect	1.265 (0.668-2.393)	0.453	1.414 (0.823-2.431)	0.198
Emergent anticancer treatments during ICU stay	0.971 (0.534-1.766)	0.919	1.134 (0.690-1.864)	0.610

^a Three (0.7%) patients were lost to follow-up and were censored at hospital discharge.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SCLC, small cell lung cancer; ICU, intensive care unit

C. Prise en charge en réanimation de patients porteurs d'un cancer bronchique présentant une mutation tumorale oncogénique

Parmi l'ensemble des patients porteurs d'un CBP admis en réanimation, une sous-population a été très peu décrite: celle des patients dont la tumeur présente une mutation oncogénique éligible à une thérapie ciblée [120, 121].

Il apparait important de se poser cette question puisque les progrès récents en oncologie thoracique ont permis l'identification de mutations oncogéniques, le développement de thérapies les ciblant, et ainsi une amélioration significative de la SSP des patients pouvant en bénéficier [5-7]. Les patients présentant une mutation de l'EGFR peuvent être traités par erlotinib ou gefitinib. Le crizotinib peut être proposé à ceux porteurs d'un réarrangement EML4-ALK ou d'un réarrangement du gène ROS1 [8].

En plus d'améliorer la SSP des patients, ces nouvelles thérapeutiques ont un profil de toxicité différent des chimiothérapies conventionnelles rendant leur administration en réanimation faisable. En effet, les patients traités par ITK de l'EGFR présentent habituellement asthénie, diarrhée, rash acnéiforme ou élévation des transaminases [6] ; et pour ceux sous crizotinib, les toxicités de grade ≥ 3 sont essentiellement une élévation des transaminases ou une neutropénie [7, 122]. Ainsi l'insuffisance rénale ou l'agranulocytose fébrile qui peuvent compliquer une prise en charge en réanimation ne sont pas retrouvées. On peut également noter que l'efficacité de ces traitements est souvent rapide, dans un délai de 2 semaines [120, 121, 123], compatible avec une durée de prise en charge en réanimation raisonnable.

La littérature sur ces patients porteurs d'une mutation oncogénique ciblable admis en réanimation est très pauvre puisque seulement 4 cas cliniques ont été décrits pour des patients porteurs d'un réarrangement EML4-ALK [120, 121]. Aucune donnée n'a été publiée concernant ceux qui présentent une mutation de l'EGFR ou un réarrangement ROS1.

Nous nous sommes donc interrogés sur le pronostic de ces patients porteurs d'une mutation oncogénique ciblable lorsqu'ils étaient pris en charge en réanimation. S'agissant d'une situation très rare, nous avons pu rassembler les informations concernant 14 patients porteurs de l'une de ces mutations oncogéniques, admis dans différents services de réanimation en France, avant ou au début de l'utilisation d'une thérapie ciblée (erlotinib, gefitinib ou crizotinib). Ce travail a abouti à un article « Outcome of Patients with Advanced Lung Cancer harboring Oncogenic Mutations Admitted to Intensive Care Units » (soumis).

Quatorze patients porteurs d'une mutation oncogénique activatrice ont été inclus. Ils représentent 4% des CBP admis pour raison médicale dans les différents services de réanimation participant. Cette étude montre que ces mutations sont rares et fortement associées au pronostic à long terme quand on les compare à des patients non mutés [43] de mêmes caractéristiques tumorales et de même état général.

Publication n°5

Outcome of Patients with Advanced Lung Cancer harboring Oncogenic Mutations Admitted to Intensive Care Units

Toffart AC, Dhalluin X, Girard N, Chouaid C, Audigier-Valette C,
Duruiseaux M, Menecier B, Parrot A, Fournel P, Moro-Sibilot D, Timsit JF.

Soumis

Outcome of Patients with Advanced Lung Cancer harboring Oncogenic Mutations Admitted to Intensive Care Units

Anne-Claire Toffart^{1,2}, Xavier Dhalluin³, Nicolas Girard^{4,5}, Christos Chouaid⁶, Clarisse Audigier-Valette⁷, Michaël Duruisseaux^{2,8}, Bertrand Mennequier⁹, Antoine Parrot¹⁰, Pierre Fournel¹¹, Denis Moro-Sibilot^{1,2}, Jean-François Timsit^{1,12-14}

¹Grenoble University 1 U 823 - A Bonniot Institute - J Fourier University, Grenoble, France

²Thoracic Oncology Unit, Pôle Thorax et Vaisseaux, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon, Grenoble, France

³Thoracic Oncology Department, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille, France

⁴Respiratory Medicine Department, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁵UMR 754, Claude Bernard Lyon University 1, Lyon, France

⁶Respiratory Medicine Department, Centre Hospitalier Intercommunal Créteil, Paris, France

⁷Respiratory Medicine Department, Centre Hospitalier Intercommunal, Toulon-La Seyne sur Mer, France

⁸Equipe de Recherche 2, “*Interactions des cellules tumorales et leur environnement et résistance aux agents anticancéreux*”, GRC University Paris 6 Pierre et Marie Curie Therascan, Hôpital Tenon – APHP, Paris, France

⁹Respiratory Medicine Department, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Hôpital Civil de Strasbourg, Strasbourg, France

¹⁰AP-HP, Hôpital Tenon, Medical and Surgical Intensive Care Unit, Pôle Thorax Voies aériennes, Groupe hospitalier des Hôpitaux Universitaires de l’Est Parisien, Paris, France.

¹¹Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, 42271, Saint-Priest en Jarez, France

¹² INSERM, IAME, UMR 1137, Paris, France

¹³ Paris Diderot University, IAME, UMR 1137, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

¹⁴ AP-HP, Hôpital Bichat, Medical and Infectious Diseases ICU, Paris, France

Research support: None

Corresponding author

Dr A.C. TOFFART, Thoracic Oncology Unit, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon,
BP217, 38043 Grenoble cedex 9, France

Tel.: +33 476 765 453; AToffart@chu-grenoble.fr

Running head: Lung Cancer with Oncogenic Mutations: Outcomes after ICU Admission

Disclaimers: Authors' disclosures of potential conflicts of interest and contributions are supplied at the end of this manuscript.

ABSTRACT

Purpose: Despite recent improvements, the prognosis of lung cancer patients admitted to the intensive care unit (ICU) remains poor overall. Outcomes seem better in the subset harboring oncogenic mutations for which targeted therapies are available, although few data on this specific population are already published.

Patients and methods: We retrospectively reviewed all consecutive lung cancer patients with oncogenic mutations admitted between October 2012 and March 2014 to eight ICUs in French hospitals. Survival was compared to that of matched historical controls (lung cancer patients without oncogenic mutations).

Results: The analysis included 14 patients; mutations were EML4-ALK (n=8), EGFR (n=5), and ROS1 (n=1). Eleven (79%) patients were admitted for acute respiratory failure, 9 (64%) required invasive mechanical ventilation; 10 (71%) patients received targeted therapy during the ICU stay. ICU survival was 8/14 (57%) and in-hospital survival 7/14 (50%). Median survival in the patients with mutations was 91 days [interquartile range (IQR), 5-504 days]. Compared to historical cases, presence of oncogenic mutations had no impact on early death (≤ 30 days) (hazard ratio [HR], 0.37; 95% confidence interval [95%CI], 0.12-1.09) but was associated with improved late survival (HR, 0.12; 95%CI, 0.03-0.47).

Conclusion: Severe respiratory failure was the most common reason for ICU admission among lung cancer patients with oncogenic mutations. Early survival was similar in patients with and without mutations but late survival was better in the group with mutations. Presence of an oncogenic mutation supports ICU admission with initial life-sustaining interventions in the event of organ failure.

INTRODUCTION

Lung cancer patients account for 8.9% to 14.5%^{1,2} of all patients with solid malignancies admitted to the intensive care unit (ICU) with a poor prognosis despite recent improvements³⁻⁸. The challenge is to identify those patients likely to benefit from ICU admission, in order to avoid futile care. Usually, before ICU admission, the following factors are predicting for hospital death: Performance Status, cancer progression, and characteristics of the acute disease⁹. Recently, oncogenic mutation targetable by specific drugs has been described in non-small cell lung cancer (NSCLC).

In France, among patients with NSCLC, 9.5% had an epithelial growth factor receptor mutation (EGFRm); 3.7% an echinoderm microtubule-associated protein-like 4 and anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) rearrangement¹⁰; and 2% a rearrangement in the ROS1 gene (ROS1+)¹¹. In these patients, the introduction of targeted therapies (erlotinib, gefitinib, and crizotinib) has dramatically improved the treatment of these patients with high tumor control and longer progression free survival. In phase III studies, EGFRm NSCLC patients given first-line erlotinib or gefitinib therapy reached a median overall survival of 20 to 30 months,^{12,13} and survival was longer than 20 months in EML4-ALK rearrangement (ALK+) NSCLC patients given second-line crizotinib therapy¹⁴.

No information is available on ICU outcomes of NSCLC patients with EGFRm or ROS1+ and the only data on NSCLC patients with ALK+ who were admitted to the ICU come from few case-reports and suggested a better outcome^{15,16}.

Here, our objective was to describe the circumstances of ICU admission, characteristics, and outcomes of consecutive NSCLC patients with oncogenic mutations admitted to the ICU. To this end, we conducted a multicenter case-control study using historical controls.

METHODS

The study was conducted between October 2012 and March 2014 in eight hospitals in France. Consecutive NSCLC patients with EGFRm, ALK+ or ROS1+ admitted to ICUs in the participating centers were included. Oncogenic mutations were identified before or during the ICU stay. We confined our study to patients naive to targeted therapies or having initiated targeted therapy within one month before ICU admission.

Study ethics approval was obtained on 10 June 2014 (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, IRB 5891). Anonymized data were collected at each study ICU then analyzed centrally at the Albert Bonniot Institute, Inserm U 823, Joseph Fourier University, in Grenoble, France. The following data were collected: age at diagnosis, smoking habit, date of diagnosis, histological cancer type, tumor stage, anticancer treatment (particularly targeted therapy), and performance status (Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status (ECOG-PS)¹⁷) assessed within one week prior to ICU admission. To evaluate the acute disease, we recorded the Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) and circumstances of the ICU admission decision. ICU survival and in-hospital survival were recorded. Patients were followed until May 12, 2014.

We compared mortality in the patients of the present study (cases) and in those included in a previous study by our group (controls)⁷. Patients in the control group were not known to carry oncogenic mutations. For each case, we looked for 2 controls matched on age, ECOG-PS, histology, and tumor stage. Kaplan-Meier overall survival curves were plotted and compared between cases and controls using the log-rank test. Survival of cases and controls was analyzed using marginal Cox models to take into account the matching process¹⁸. The proportional hazard assumption was checked using martingale residuals. To

ensure that this assumption was verified, we separately analyzed early (≤ 30 days) and late (> 30 days) deaths. The final model was adjusted on histology; metastatic status; age; ECOG-PS (matching variables); use of vasoactive drugs⁵; and use of invasive mechanical ventilation (MV)^{6,9,19,20}.

All statistical analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Patient characteristics

We identified 14 patients carrying oncogenic mutations, with a median age of 60 years [interquartile range (IQR), 49-67 years] and a median SAPS II of 53 [IQR, 38-67]. These 14 patients accounted for 4% of all lung cancer patients admitted to the participating ICUs for medical reasons during the study period.

Table 1 lists the main patient characteristics at baseline. Nine (64%) patients were never smoker, 3 (21%) former smoker for at least 10 years, and 2 (14%) current smoker. Diagnosis of NSCLC was known before ICU admission in all the cases within a median period of 20 days [IQR, 14-36 days]. The histological diagnosis was adenocarcinoma for 13 (93%) patients and large cell carcinoma for the last one. The oncogenic mutation was identified before and during the ICU stay in respectively 9 (64%) and 5 (36%) patients. All but one patient had metastases. Of the 8 ALK+ patients, 7 had a pleural, pericardial, or peritoneal effusion. The ECOG-PS was 3 in 7 patients and 1 or 2 in the 7 remaining patients. Eleven (79%) patients received no systemic anticancer treatment before the current line, 2 benefited from one previous line of chemotherapy, and 1 from 2 previous lines. Targeted therapy was started before ICU admission in 4 patients and in the ICU in 6 patients. Three

patients died before receiving the targeted therapy, and the last one benefited from it in a second line of anticancer treatment after this ICU stay.

The most common reason for ICU admission by far was acute respiratory failure (ARF), with 11/14 (79%) patients, including 6 in whom ARF was due to a cancer complication, namely, obstruction by the tumor, lymphangitis, pleural effusion, or one tracheoesophageal (TE) fistula. Ventilatory assistance was required in 13/14 (94%) patients, including 9 who received MV and 4 who received noninvasive ventilation. Vasoactive drugs within 2 days after ICU admission were required in 7 patients. No patient required renal replacement therapy.

ICU admission decision

Based on a very severe acute illness, cancer dissemination, and a poor performance status, the 2 youngest patients were initially denied ICU admission. Another patient was admitted only after a very active discussion among the intensivists and oncologists. For the 11 other patients, the intensivists and oncologists agreed readily that ICU admission was appropriate. In 8 patients, knowledge of the oncogenic mutation before ICU admission was considered as a major argument supporting ICU admission and full-code care.

Patient outcomes

ICU and in-hospital survivals were 8/14 (57%) and 7/14 (50%) respectively. Median survival in the cases was 91 days [IQR, 5-504 days] (Figure 1). The 2 youngest patients, for whom ICU admission was debated, were alive with a good quality of life (ECOG-PS 1) after one year. All 7 patients discharged alive from the hospital had an

excellent, partial or complete, response to targeted therapy. As an example, Figure 2 shows the tumor response in one of the cases after 2 months of erlotinib.

For each case, we were able to identify 1 or 2 controls, and the total number of controls was 24. Figure 1 shows the Kaplan-Meier survival plots in the two groups, median survival in the controls was 10 days [IQR, 4-109]. Table 2 reports the results of the marginal Cox models for the first 30 days and subsequent period. Compared to historical cases, presence of oncogenic mutations had no impact on early death (≤ 30 days) (hazard ratio [HR], 0.37; 95% confidence interval [95% CI], 0.12-1.09) but was associated with improved late survival (HR, 0.12; 95% CI, 0.03-0.47).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first multicenter study describing patients with lung cancer and oncogenic mutations admitted to the ICU. Despite the limitations inherent in its retrospective design, it provides important insights into the prognosis of these patients. Half of patients were alive at 3 months with a good late survival.

ARF was the reason for ICU admission in 11 of the 14 patients and frequently required MV. Low survival rates have been reported in lung cancer patients admitted to the ICU for ARF⁵⁻⁸ and in those requiring ventilatory assistance^{6,9,19,20}. Furthermore, half the patients were admitted with an initial ECOG-PS of 3 (the most common factor of adverse prognostic significance)^{1,7,21,22}. Many patients had metastases at multiple sites and one had a TE fistula. Despite this combination of unfavorable prognostic factors, early survival was similar to that in our previous study of lung cancer patients admitted to the ICU, and late survival was better, because targeted therapy induced a partial or complete tumor response.

Thus, in patients with oncogenic mutations, the criteria classically used to triage to ICU admission may be irrelevant.

As we can see in this cohort, the vast majority of the patients with oncogenic mutation had an adenocarcinoma with pleural or pericardial effusion and were never or former smoker. So if a lung cancer patient has this clinical and pathological presentation and the mutation status is pending, the probability that this is a patient harboring an oncogenic mutation is important^{10,14}. In case of organ failure these patients should probably be admitted in ICU with initial full-code life-sustaining treatment until results of mutation status.

The decision to start chemotherapy in the ICU for a solid malignancy is often taken with great circumspection, given the risk of toxicity and usual time to action of about 6 weeks. In contrast to chemotherapy for hematological malignancies, chemotherapy for solid malignancies has rarely been described in ICU studies^{23,24}. Data on 4 patients started on crizotinib in the ICU have been published^{15,16}. In our study, no toxicity was reported after initiation in the ICU of erlotinib, gefitinib, or crizotinib. These treatments do not have the same toxicities as do conventional chemotherapeutic agents. Erlotinib often induces fatigue, diarrhea, an acneiform rash, or aminotransferase elevation¹². The main grade ≥ 3 toxicities were transaminase elevation and neutropenia with crizotinib^{14,25}; 2 deaths due to pneumonia have been reported. Furthermore the time to action of targeted therapies can be as short as 2 weeks^{15,16,26}. Except when toxicity is suspected, targeted therapy should not be discontinued during the ICU stay, as disease flares have been reported after discontinuation²⁷. Although not recommended, administration via a nasogastric tube is an option when absolutely necessary.

A multidisciplinary discussion is necessary to optimize the management of patients with organ dysfunctions. Intensivists may deem that the presence of unfavorable prognostic factors such as multiple metastases or a need for MV argues against ICU admission. In such

cases, oncologists can emphasize the good likelihood of obtaining a tumor response and prolonged survival (more than 2 years) with targeted therapy. When the disagreement cannot be resolved, one option may be an ICU trial of unlimited care for a limited time²⁸.

CONCLUSION

ICU admission of lung cancer patients carrying oncogenic mutations is a very uncommon situation. In our study, ARF was the main reason for ICU admission of lung cancer patients with oncogenic mutations. Many patients had a combination of factors of adverse prognostic significance such as multiple metastases or need for MV. Patients with oncogenic mutations who survived the first 30 days had considerably better subsequent survival compared to other patients with nonresectable lung cancer. Presence or suspicion of an oncogenic mutation strongly supports ICU admission with initial full-code life-sustaining treatment in the event of organ failures.

Acknowledgments

We thank A. Wolfe, MD, for English-language editing.

References

1. Soares M, Caruso P, Silva E, et al: Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 38:9-15, 2010
2. Caruso P, Ferreira AC, Laurienzo CE, et al: Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 19:260-6, 2010
3. Ewer MS, Ali MK, Atta MS, et al: Outcome of lung cancer patients requiring mechanical ventilation for pulmonary failure. *JAMA* 256:3364-6, 1986
4. Soares M, Darmon M, Salluh JJ, et al: Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest* 131:840-6, 2007
5. Adam AK, Soubani AO: Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J* 31:47-53, 2008
6. Roques S, Parrot A, Lavole A, et al: Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 35:2044-50, 2009
7. Toffart AC, Minet C, Raynard B, et al: Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 139:101-8, 2011
8. Andrejak C, Terzi N, Thielen S, et al: Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: a retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer* 11:159, 2011
9. Soubani AO, Ruckdeschel JC: The outcome of medical intensive care for lung cancer patients: the case for optimism. *J Thorac Oncol* 6:633-8, 2011
10. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, et al: Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene

fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 31:suppl; abstr 8000, 2013

11. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al: ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 30:863-70, 2012

12. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:239-46, 2012

13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380-8, 2010

14. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368:2385-94, 2013

15. Ahn HK, Jeon K, Yoo H, et al: Successful treatment with crizotinib in mechanically ventilated patients with ALK positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 8:250-3, 2013

16. van Geffen WH, Hiltermann TJ, Groen HJ: Surviving respiratory insufficiency with intensive care support in a pretreated, extensively metastasized patient with an EML4-ALK translocation. *J Thorac Oncol* 8:e1-2, 2013

17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-55, 1982

18. Lee EW, Wei LJ, Amato D: *Cox-Type Regression Analysis for Large Numbers of Small Groups of Correlated Failure Time Observations*, Netherlands: Kluwer Academic, 1992

19. Reichner CA, Thompson JA, O'Brien S, et al: Outcome and code status of lung cancer patients admitted to the medical ICU. *Chest* 130:719-23, 2006

20. Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL, et al: Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol* 30:1686-91, 2012
21. Christodoulou C, Rizos M, Galani E, et al: Performance status (PS): a simple predictor of short-term outcome of cancer patients with solid tumors admitted to the intensive care unit (ICU). *Anticancer Res* 27:2945-8, 2007
22. Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, et al: Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. *J Thorac Oncol* 3:125-9, 2008
23. Song JU, Suh GY, Chung MP, et al: Risk factors to predict outcome in critically ill cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Support Care Cancer* 19:491-5, 2011
24. Jennens RR, Rosenthal MA, Mitchell P, et al: Outcome of patients admitted to the intensive care unit with newly diagnosed small cell lung cancer. *Lung Cancer* 38:291-6, 2002
25. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al: Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *European Society for Medical Oncology Abstract* 1230PD, 2012
26. Ou SH, Bazhenova L, Camidge DR, et al: Rapid and dramatic radiographic and clinical response to an ALK inhibitor (crizotinib, PF02341066) in an ALK translocation-positive patient with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:2044-6, 2010
27. Pop O, Pirvu A, Toffart AC, et al: Disease flare after treatment discontinuation in a patient with EML4-ALK lung cancer and acquired resistance to crizotinib. *J Thorac Oncol* 7:e1-2, 2012
28. Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al: Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 1:5, 2011

FIGURE LEGENDS

Figure 1

Kaplan-Meier survival estimate in cases with and controls without oncogenic mutations

Figure 2

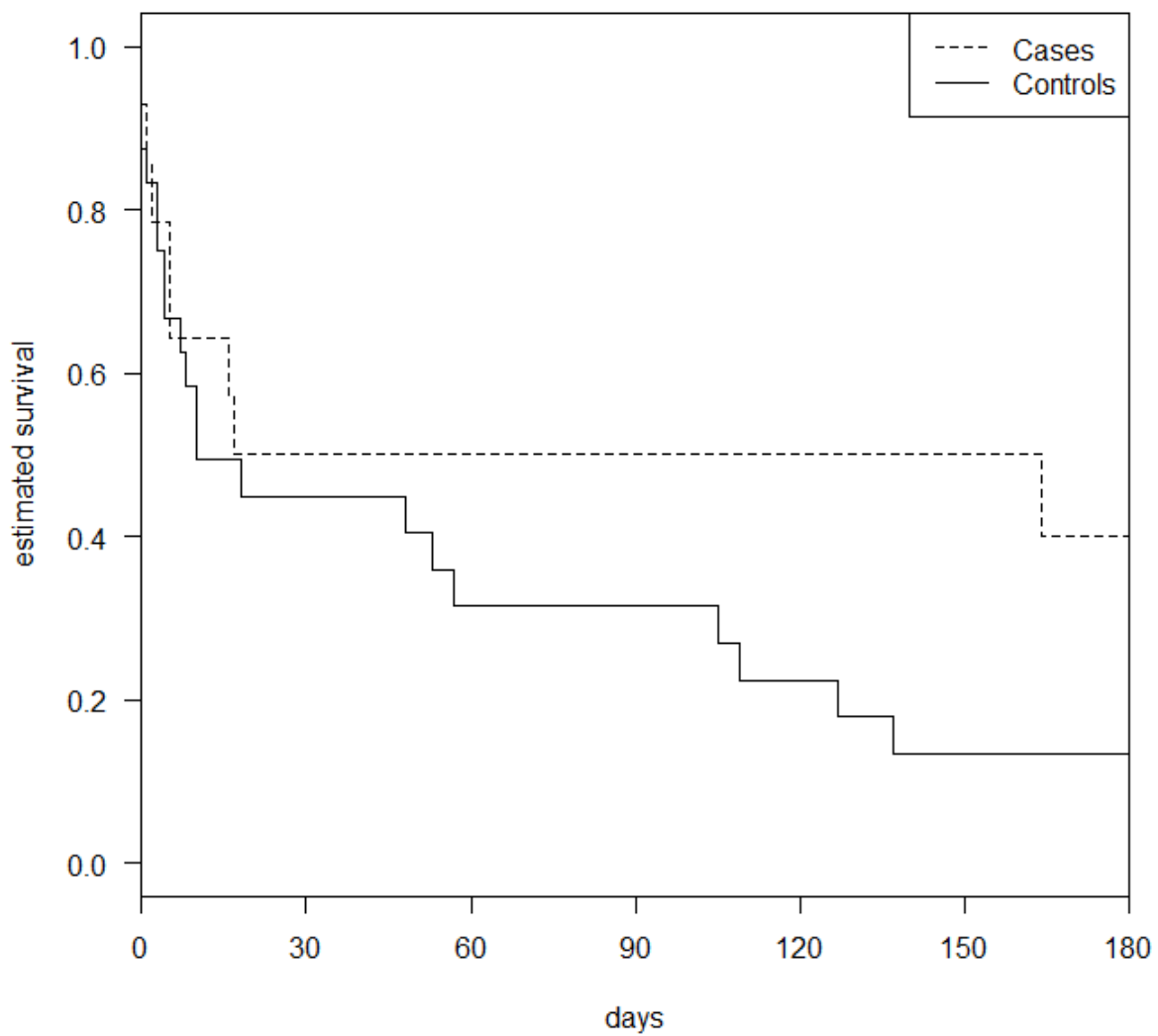
Tumor response to erlotinib

Figure 2a: Computed tomography (CT) findings at ICU admission

Figure 2b: CT 2 months after starting erlotinib

Figure 1

Kaplan-Meier survival estimate in cases with and controls without oncogenic mutations



Time (days)	0	15	30	60	120	180
N at risk	38	20	17	13	11	7
Cases	14	9	7	6	6	4
Controls	24	11	10	7	5	3

Figure 2

Tumor response to erlotinib

Figure 2a: Computed tomography (CT) findings at ICU admission

Figure 2b: CT 2 months after starting erlotinib

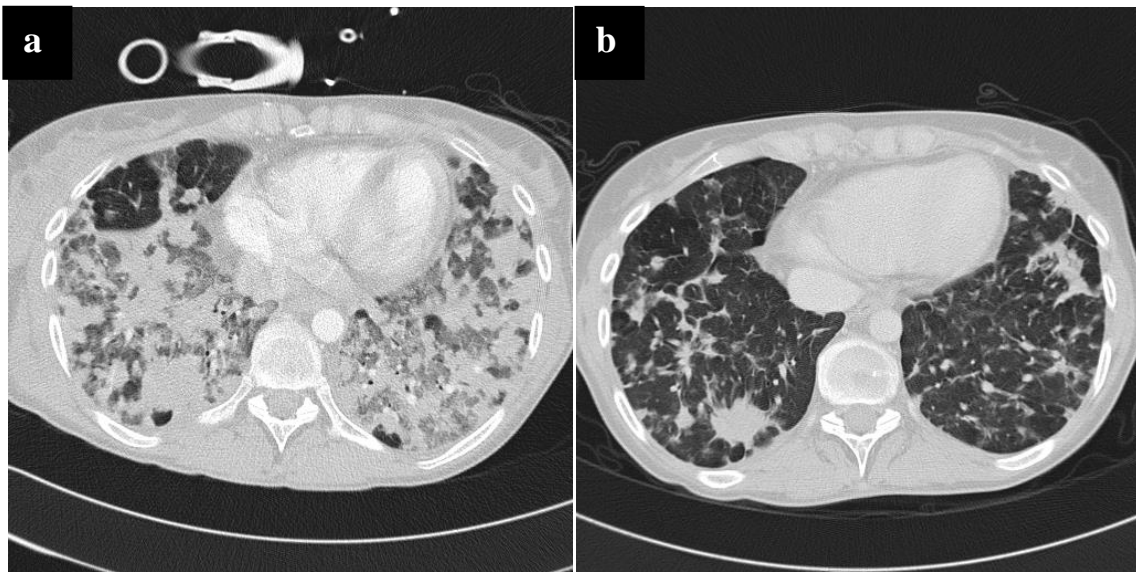


Table 1. Patient characteristics at baseline

Gender Age (years)	Oncogenic mutation	ECOG- PS	TNM stage Metastases	Time of treatment initiation relative to ICU admission	Reason for ICU Admission	SAPSII	Mechanical ventilation during the first 2 ICU days	Vasopressors during the first 2 ICU days
F 19	ALK+	3	Lung Pleura	Crizotinib 15 days before	ARF: Obstruction by the tumor TE fistula	69	MV	No
F 59	ALK+	1	Lung Pleura Bone Brain	Crizotinib 28 days before	ARF: Pneumonia	61	MV	Yes
M 72	ALK+ (on ICU day 5)	3	Adrenal gland	Crizotinib 7 days after	ARF: Obstruction by the tumor	47	NIV	No
M 86	ALK+	2	Pleura	Crizotinib 6 days before	ARF: Acute pulmonary edema	56	MV	No
M 60	ALK+	2	Lung Pleura	Carboplatin Pemetrexed 2 nd cycle in the ICU	ARF: Pneumonia	48	MV	Yes
F 61	ALK+ (on ICU day 18)	1	Lung Liver Pleura Pericardium Ascites	Not started	ARF after bronchoscopy: Obstruction by the tumor	94	MV	Yes
M 55	ALK+	3	Pleura Pericardium	Crizotinib 5 days after	Pericardial tamponade	22	No	No
M 65	ALK+	3	Lung Pleura Bone	Crizotinib 1 day after	ARF: Lymphangitis	77	MV	Yes
F 35	EGFRm	2	Lung Liver Bone Brain	Erlotinib 28 days before	ARF: pneumonia,	35	MV	Yes
F 67	EGFRm	3	Lung Pleura Bone Brain	Brain radiotherapy Not started	ARF: Pulmonary embolism	56	MV	Yes
M 58	EGFRm (on ICU day 2)	2	Lung Bone Pericardium	Erlotinib 3 days after	ARF: Lymphangitis Pericardial effusion	27	NIV	No
M 73	EGFRm (on ICU day 2)	2	Lung Pleura	Not started	ARF: Pleural effusion	110	MV	Yes
F 44	EGFRm (on ICU day 5)	3	Pleura Pericardium	Gefitinib 6 days after	Pericardial tamponade	35	NIV	No
M 59	ROS1+	3	Stage IIIb	Crizotinib 1 day after	Severe sepsis	50	NIV	No

F, female; M, male; ALK+, echinoderm microtubule-associated protein-like 4 and anaplastic lymphoma kinase rearrangement; EGFRm, epithelial growth factor receptor mutation; ARF, acute respiratory failure; TE, tracheoesophageal; MV, invasive mechanical ventilation; NIV, noninvasive ventilation; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II

Table 2. Marginal Cox models for the first 30 days and the period following the first 30 days

Variables	HR (95%CI)	<i>P</i> value
Death within 30 days (38 patients)		
Case	0.37 (0.12-1.09)	0.07
Use of MV	9.36 (3.84-22.80)	<10 ⁻⁴
Death after 30 days (17 patients)		
Case	0.12 (0.03-0.47)	2.10 ⁻³
Use of MV	2.11 (0.17-26.33)	0.56

The analyses were adjusted on histology, metastatic status, age, ECOG-PS, and use of MV and vasoactive drugs.

MV, invasive mechanical ventilation

Discussion

Indépendamment du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-tumorales, l'optimisation de la prise en charge globale des patients porteurs d'un CBP est un enjeu majeur.

A. Intérêt des biomarqueurs tumoraux dans le choix de la chimiothérapie chez un patient porteur d'un cancer bronchique

Les études évaluant différents biomarqueurs protéiques tumoraux susceptibles de prédire la réponse à la chimiothérapie ou la survie des patients rapportent des résultats contradictoires. Dans une population de patients porteur d'un CBP traités par chimiothérapie, aucun des biomarqueurs testés n'est associé à la réponse tumorale ou au pronostic. Puisqu'il n'y a pas de bras témoin sans chimiothérapie, il n'a pas été possible de conclure quant à un rôle prédictif des marqueurs testés.

Il existe 2 principales difficultés pour l'obtention de résultats reproductibles. D'une part, la question du choix de chimiothérapie se pose le plus souvent pour les patients avec une maladie avancée ou métastatique. Les prélèvements tumoraux sont donc de petite taille, obtenus par biopsie (bronchique, transpariétale ou d'une métastase) plutôt que par voie chirurgicale. Ainsi, dans une étude récente évaluant des patients porteurs d'un CBNPC avancé, les échantillons tumoraux n'étaient encore disponibles que pour ¼ des patients [51]. De plus, avec le développement des techniques d'endoscopie et d'écho-endoscopie et l'optimisation des méthodes d'analyse des prélèvements cytologiques, la proportion des diagnostics sur prélèvements cytologiques est en augmentation. L'utilisation de ces prélèvements par cytobloc permet un meilleur rendement que l'analyse cytologique classique. Leur utilisation pour l'évaluation de biomarqueurs semble possible mais reste à confirmer. D'autre part, la fiabilité des anticorps utilisés pour l'IHC et la reproductibilité des résultats

obtenus sont discutables comme l'a montré Friboulet récemment [124]. En effet, l'anticorps anti-ERCC1 8F1 ne cible pas spécifiquement l'isoforme fonctionnel.

L'utilisation de ces biomarqueurs tumoraux a été évaluée au sein de plusieurs essais prospectifs randomisés avec un bras témoin et un bras expérimental dans lequel les molécules de chimiothérapie reçues dépendaient du niveau d'expression des biomarqueurs testés. Cobo et coll [48] ont évalué chez des patients porteurs d'un CBNPC de stade IV le recours à une chimiothérapie à base de cisplatine en cas de bas niveau d'expression de l'ARN messager d'ERCC1 à un doublet de chimiothérapie sans sels de platine en cas de niveau d'expression élevé. La réponse au traitement était meilleure dans le bras expérimental. Dans l'étude TASTE en situation adjuvante [125] ou celle de Bepler [85] chez des patients porteurs d'un cancer de stade avancé, le traitement dans le bras expérimental était déterminé par le niveau d'expression d'ERCC1 ± de RRM1 évalués par IHC. Ces 2 études rapportent une faisabilité de l'analyse des biomarqueurs protéiques dans un délai raisonnable, mais des résultats négatifs en termes de prédiction de la réponse. Ainsi, la validation prospective du rôle prédictif d'ERCC1 est décevante. Dans l'essai TASTE, les auteurs ont mis en évidence une différence entre le pourcentage de tumeurs avec un haut niveau d'expression d'ERCC1 par rapport à l'étude antérieure du IALT [47]. Cela était lié aux modifications de l'anticorps ERCC1 clone 8F1 ne ciblant plus les mêmes isoformes [124]. Il semble que l'activité d'ERCC1 soit essentiellement liée à l'isoforme 202 [126].

Pour confirmer cette fragilité et cette absence de reproductibilité des anticorps disponibles dans le commerce, en particulier ceux d'ERCC1, Schneider et coll [127] ont comparé le niveau d'expression d'ERCC1 dans 18 tumeurs chaque fois avec 3 anticorps disponibles sur le marché et commercialisés par des sociétés différentes. Les résultats n'étaient concordants que pour 4 des 18 cas étudiés et le coefficient de corrélation kappa était inférieur ou égal à 0.222 pour chaque comparaison deux à deux (corrélation sous-optimale).

La problématique est la même dans le développement de molécules d'immunothérapie dans le CBNPC. Ces traitements ciblent PD1 (Programmed cell Death 1) et PDL1 (Programmed cell Death Ligand 1) dont le niveau d'expression est évalué par IHC. Une étude présentée à l'ASCO en 2014 [128] a comparé différentes techniques d'IHC et différents anticorps pour mesurer l'expression tumorale de PDL1. Des problèmes de spécificité et de reproductibilité d'un anticorps à l'autre et des difficultés de corrélation entre les scores d'expression du marquage ont été mis en évidence. Il y avait une tendance pronostique pour chacun des tests, mais avec des seuils différents. Aucune information n'était disponible quant à la valeur prédictive de ces tests sur l'efficacité thérapeutique des anti-PDL1. Cette étude souligne la nécessité de définir clairement un test compagnon pour les essais thérapeutiques et elle révèle la grande difficulté que nous aurons à comparer les populations et les résultats des différents essais en cours en l'absence de standardisation de ces tests. Il apparaît nécessaire que les critères de validation de ces anticorps soient plus stricts avec une surveillance rapprochée après la mise sur le marché.

De plus, le cancer du poumon est connu pour être une tumeur hétérogène. Jakobsen et coll. [129] ont étudié 15 zones de 6 tumeurs pulmonaires. Une hétérogénéité intra-tumorale a été retrouvée dans 1 cas sur 3 pour ERCC1 et 1 cas sur 2 pour TUBB3. C'est pour cette raison que l'utilisation des Tissue Micro Array (TMA) n'est pas adaptée aux CBNPC malgré l'intérêt croissant, en particulier dans le cancer du sein. En outre, avec les TMA, il existe un défaut d'appréciation du stroma et donc des témoins internes. Ainsi une analyse immunohistochimique négative sur du TMA, n'est pas forcément un vrai négatif, surtout en l'absence de témoins internes. Il existe un risque de sous-estimation du marquage. Du fait de cette hétérogénéité intra-tumorale dans le CBNPC, le risque de mal classer les patients dans les études (par l'analyse de prélèvements tumoraux de petites tailles) apparaît donc important.

Il est également important d'avoir conscience que le niveau d'expression de ces biomarqueurs varie lorsque le patient a reçu de la chimiothérapie. Yokomise et coll. [130] ont

montré sur l'étude de 17 tumeurs opérées après chimiothérapie que les niveaux d'expression d'ERCC1, de TUBB3 et de RRM1 étaient différents entre avant et après chimiothérapie dans 6 (35%), 11 (65%) et 9 (53%) cas respectivement. De même, il a été rapporté que l'utilisation de la gemcitabine augmentait l'expression de FasL dans les cellules tumorales [131]. Le niveau d'expression des biomarqueurs dans les études de patients en situation néoadjuvante (après chimiothérapie) [73] ne peut donc pas être comparé à celui retrouvé en situation adjuvante ou métastatique (avant chimiothérapie).

Ainsi, alors que l'utilisation de l'IHC à but diagnostique est parfaitement validée, son utilisation à la recherche de marqueurs pronostiques reste discutée. Il semble en effet qu'avant de chercher à identifier des biomarqueurs tumoraux pronostiques, il soit nécessaire de trouver des outils d'analyse fiables et reproductibles. Les différentes revues de la littérature sur le sujet [87, 132, 133] conviennent que l'on est encore loin d'une utilisation en pratique courante pour les différentes raisons citées précédemment.

L'analyse de l'ADN tumoral circulant est une voie de recherche prometteuse. Comme nous l'avons montré, il est difficile de connaître le profil génétique des tumeurs à partir de prélèvements tumoraux obtenus par biopsie. De plus, l'information obtenue est limitée dans le temps et dans l'espace et ne peut pas être le reflet de l'hétérogénéité tumorale. Les cellules tumorales libèrent dans le sang de l'ADN libre circulant. La détection de cet ADN tumoral a longtemps été impossible puisque la majorité de l'ADN circulant est d'origine non cancéreuse. Les progrès technologiques récents ont permis d'identifier cet ADN tumoral circulant. Ainsi à partir d'un prélèvement de liquide ou de sang, il est possible d'obtenir une carte génétique de toutes les lésions cancéreuses (lésion primaire ou métastase). La découverte d'anomalies génétiques tumorales dans le sang peut être utilisée pour mettre en évidence une maladie tumorale résiduelle, une récurrence, une rechute ou une résistance au traitement [34, 35]. Suivre

l'apparition de ces anomalies génétiques peut permettre de détecter des cellules tumorales résistantes 5 à 10 mois avant les méthodes conventionnelles. Là encore, il va être nécessaire de standardiser les techniques, d'évaluer leur reproductibilité et leur coût et de les valider prospectivement.

B. Evaluation de la réponse au traitement anti-tumoral

D'après les résultats de notre étude et de celle de Heun [97], pour les patients bénéficiant d'un traitement par chimiothérapie évaluer la réponse tumorale à l'aide des critères RECIST devrait rester la référence ; d'autant que cette méthode est reproductible entre opérateurs.

Au-delà de la question que nous avons soulevée dans ce travail, se pose celle de la validité de la mesure tumorale en elle-même. En effet, les nouvelles thérapeutiques (thérapies ciblées ou anti-angiogéniques) sont plus cytostatiques que cytolytiques avec une modification des composantes tissulaires et moléculaires de la lésion mesurée. Il a ainsi été rapporté dans les cancers du rein métastatiques que les patients en réponse objective n'avaient pas une meilleure survie globale que ceux avec une maladie stable [134]. Les limites des critères RECIST 1.0 [92] avaient amené au développement des critères RECIST 1.1 [44]. Ainsi, une lésion ostéocondensante n'est plus considérée comme une cible tumorale. En effet, chez des patients traités par ITK de l'EGFR l'apparition d'une lésion ostéocondensante ou la transformation d'une lésion lytique en lésion condensante est en faveur d'une efficacité du traitement plutôt que d'une progression tumorale [135]. Avec le développement de la TEP-FDG (tomographie par émission de positons au 18-fluoro-désoxy-glucose), la notion de critères PERCIST (PET response criteria) était également apparue dans cette version 1.1.

Mais les limites des critères RECIST 1.1 apparaissent actuellement. Ainsi, Lyn et coll [136] ont recueilli les commentaires de 65 membres de la communauté oncologique concernant ces critères. La moitié des personnes ayant répondu s'en disait satisfaite. Des faiblesses ont été rapportées : l'absence d'indicateur précoce de la réponse (par exemple l'imagerie fonctionnelle), l'absence de validation dans les tumeurs rares (gastrointestinal stromal tumor (GIST) ou glioblastome) et dans les nouvelles thérapeutiques.

Des classifications de la réponse tumorale dans des cas particuliers ont été développées : critères de Choi [137] pour évaluer la réponse aux anti-angiogéniques dans les GIST, critères de « réponse liée à l'immunité » pour les patients traités par immunothérapie [138], critères PERCIST pour l'évaluation de la réponse par la TEP-FDG [139] entre autres.

Ainsi, pour évaluer la réponse à l'imatinib mesylate dans les GIST métastatiques, les critères de Choi ont été proposés [137]. En plus de l'évolution des dimensions tumorales, ces critères tiennent compte des variations de la densité tumorale. Une étude récente a évalué l'intérêt de cette classification par rapport aux critères RECIST dans les GIST traitées par sunitinib [140]. Les auteurs concluent que seuls les critères RECIST étaient corrélés à la survie. Le rôle des critères de Choi dans la prédiction de la survie reste donc à démontrer. Du fait de ces modifications de densité tumorale, dans le CBNPC il a également été proposé de ne prendre pour cible que la zone restant solide après traitement par bevacizumab [141]. Les traitements par antiangiogéniques peuvent également être responsables de cavitations au sein de la tumeur initiale. Une mesure alternative des dimensions tumorales a été proposée [141, 142]: soustraire à la somme des dimensions tumorales celle des cavités. Mais cette méthode d'évaluation n'est pas validée. Ainsi, malgré différentes propositions, il n'existe actuellement aucun standard permettant d'évaluer la réponse aux anti-angiogéniques.

De même, avec le développement de l'immunothérapie, il a été montré pour les mélanomes traités par ipilimumab (anti-CTLA4) qu'une augmentation initiale de la taille des

cibles tumorales, voire l'apparition d'une nouvelle lésion pouvaient correspondre à une efficacité du traitement avec à 12 semaines une authentique réponse tumorale [138, 143]. En effet ces traitements ont une action sur la réponse immune anti-tumorale plus qu'un effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales. Cette apparente augmentation de taille des cibles tumorales peut être le reflet soit d'une poursuite de la croissance tumorale avant que la réponse immune développée soit suffisante, soit d'un infiltrat de cellules immunitaires transitoire avec ou sans œdème. C'est pourquoi des critères de « réponse liée à l'immunité » ont été développés [138].

Le développement de l'imagerie fonctionnelle permet d'étudier les caractéristiques physiologiques ou moléculaires de la tumeur (modifications plus précoces) [144]. La TEP-FDG fournit des informations sur le métabolisme tissulaire. La captation du FDG est proportionnelle à l'activité proliférative et au nombre de cellules viables dans une tumeur. Son utilisation dans les tumeurs solides se développe [139]. Une étude portant sur des cancers colo-rectaux avec métastase hépatique en situation néo-adjuvante a comparé son intérêt à celui du scanner [145]. Elle rapporte que la réponse évaluée par TEP-FDG couplée au scanner après 1 mois de chimiothérapie était mieux corrélée à la survie à long terme que l'évaluation par scanner à 3 mois de traitement. C'est pour permettre une utilisation plus standardisée de la TEP-FDG pour l'évaluation de la réponse tumorale que les critères PERCIST ont été proposés. L'imagerie dynamique de la microcirculation suit la biodistribution d'un agent de contraste et analyse la vascularisation tumorale. L'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion distingue l'eau libre de l'eau restreinte dans les tissus, reflétant ainsi la cellularité tumorale. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire évalue la quantité relative de différents composants moléculaires dans les tissus normaux et tumoraux. L'utilisation de la TEP-FDG commence à être validée, mais les 3 autres techniques restent du domaine de la recherche.

La discussion sur les modalités d'évaluation des molécules utilisées dans les essais de phase I est également ouverte. D'après Jain [93], dans ce contexte, l'évaluation de la réponse tumorale de façon continue apparaît plus informative que la réponse en catégories pour l'évaluation des nouvelles molécules anti-tumorales. En effet, avec ces nouvelles thérapeutiques, les réductions de volume tumoral sont moins importantes que celles observées avec les chimiothérapies conventionnelles. Dans ces essais de phase I, il apparaît également important de tenir compte de la dynamique de croissance des tumeurs pour dépister au plus tôt les patients qui vont progresser. Ainsi, le TGR (tumour growth rate) qui évalue l'augmentation du volume tumoral dans le 1^{er} mois de traitement de façon quantitative et dynamique a été proposé [146, 147]. Il n'apparaît pas corrélé à la réponse RECIST [147] mais permet une évaluation précoce de l'activité antitumorale. Il serait associé à la survie sans progression et pourrait être utilisé pour le développement de nouvelles molécules [146].

Au total, intégrer les spécificités de la réponse aux nouvelles thérapeutiques et les nouvelles techniques d'imagerie quantitative et fonctionnelle dans les critères d'évaluation de la réponse tumorale chez les patients porteurs d'une tumeur solide apparaît important [148, 149]. Il convient toutefois de ne pas oublier les principaux avantages des critères RECIST : un langage simple compréhensible par tous [149] et une bonne prédiction de la survie globale des patients [150].

C. Prise en charge d'un patient porteur d'un cancer bronchique développant une défaillance d'organe

1. Autocensure des pneumologues ?

Jusqu'à la fin des années 1990, certains médecins prônaient le nihilisme thérapeutique pour les patients porteurs d'un CBP compte tenu du faible bénéfice attendu des

traitements par chimiothérapie [151]. Avec les progrès récents dans la prise en charge de ces patients, l'optimisme est de retour [152]. Mais dans le contexte de la défaillance d'organe du patient porteur d'un CBP, surtout s'il est métastatique, la question du bénéfice d'une prise en charge en réanimation n'est toujours pas évidente.

Grace à l'étude CBPDO, nous avons mis en évidence une importante auto-censure de la part des pneumologues qui ne présentent pour une prise en charge en réanimation qu'une petite proportion de leurs patients développant une défaillance d'organe. En effet, les pneumologues de par leur expérience clinique du pronostic de leurs patients décident souvent une limitation des soins. Dans la plupart des cas, ils ont probablement raison, mais parfois une prise en charge courte en réanimation, pour gérer un surdosage médicamenteux ou une décompensation respiratoire hypercapnique, pourrait être bénéfique au patient. Un résultat surprenant de cette étude est l'absence d'impact des caractéristiques liées aux patients dans la décision d'admission en réanimation parmi la sous-population de patients proposés. Nous n'avons pas d'hypothèse forte pour l'expliquer.

2. Respect de la volonté du patient

Comme cela a été discuté dans l'étude CBPDO, il apparaît important de demander au patient ses volontés concernant les soins dont il souhaite bénéficier en ce qui concerne la prise en charge de son cancer, mais également si son état venait à se dégrader brutalement et qu'il ne soit plus apte à donner son avis. Cela a été défini dans la loi Leonetti [62] en ce qui concerne les directives anticipées et dans les recommandations de la Société de Réanimation de Langue Française pour la limitation des soins en réanimation [153].

Directives anticipées

Les directives anticipées sont un écrit par lequel une personne fait connaître ses désirs quant aux questions relatives à sa fin de vie, en particulier sur celle de l'arrêt ou de la limitation des traitements. La loi Leonetti [154] permet à toute personne majeure de rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Le décret n°2006-119 [62] relatif aux directives anticipées précise les modalités retenues (conditions de validité et de conservation). Celles-ci peuvent être modifiées à tout moment, partiellement ou totalement. Elles doivent être datées de moins de trois ans avant l'état d'inconscience de la personne.

Ces directives anticipées sont toutefois peu utilisées actuellement, probablement par un manque d'information du patient. Les patients peuvent être tenus au courant de ces directives par le biais des médias ou des associations, ou au décours d'une discussion avec leur oncologue. Toutefois, il apparaît difficile pour l'oncologue dans le temps d'une consultation en plus des informations sur le diagnostic, le pronostic et les traitements du cancer de parler au patient de ses souhaits concernant sa fin de vie.

En cas de situation aiguë

Un des principes fondamentaux des deux lois récentes relatives aux droits des malades, celle du 04 mars 2002 dite loi Kouchner [155] et celle du 22 avril 2005 dite loi Leonetti [62, 154] est le respect de la volonté des patients. L'appréciation du caractère « déraisonnable » des soins est le fait du patient s'il est en état d'exprimer sa volonté. Sinon, c'est le médecin qui prend la décision, après avoir recherché quelle pouvait être la volonté du patient (existence de directives anticipées, consultation de la personne de confiance, de la famille), et avoir respecté une procédure collégiale. Cette dernière est inscrite dans le Code de santé publique aux articles L.1111-4 et 1111-13 complété par l'article R.412737. Cette loi

assure la préservation de la dignité des patients et l'obligation de leur dispenser des soins palliatifs lorsque des traitements considérés comme de l'obstination déraisonnable sont arrêtés ou limités. Elle fait obligation au médecin de soulager la douleur, de respecter la dignité du patient et d'accompagner ses proches. La loi Leonetti rappelle l'importance de la protection des différents acteurs par la traçabilité des procédures suivies.

Les recommandations de la Société de Réanimation de Langue Française de 2010 [153] sur les limitations et arrêt des traitements en réanimation adulte montrent l'importance de cette question lors de la prise en charge de tout patient admis en réanimation. Quand les patients sont porteurs d'une pathologie chronique et en particulier d'un cancer, la question doit se poser en amont d'une éventuelle admission en réanimation. Cette réflexion anticipée permet de connaître la position de l'équipe médicale et soignante en charge du patient. Celle-ci a un regard plus global et sur la pathologie du patient, son évolutivité et les médecins référents en charge des patients ont souvent eu « le temps » d'aborder la question délicate autour de l'intensité des soins à mettre en place en cas d'aggravation aiguë au cours de l'hospitalisation.

Fiche « d'aide à la décision en cas d'aggravation d'un patient atteint d'une maladie grave »

Cette fiche (Annexe 2) a été élaborée au sein d'un Groupe de travail mixte : Fédération des activités de soins palliatifs et soins de support et Espace éthique du CHU de Grenoble. Cette commission est pluridisciplinaire avec des médecins référents pour diverses spécialités telles que l'oncologie thoracique, l'oncologie médicale, l'hématologie, les soins palliatifs, la réanimation, la gériatrie et la cardiologie. Des cadres de santé, psychologues, infirmières et aides-soignantes ont également pris part aux diverses réunions.

Ce document est utilisé au sein de l'unité d'oncologie thoracique du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble depuis environ 3 ans. Il apparaît utile pour les patients qui apprécient que leur avis soit recueilli, pour le personnel paramédical qui, en l'absence de

médecin sur place, connaît l'intensité des soins à mettre en place pour les patients, et pour les médecins de garde (pneumologue ou réanimateur) qui peuvent proposer au patient une prise en charge adaptée en cas de défaillance d'organe [156].

3. Difficultés liées à la définition de progression tumorale avec le développement des nouvelles thérapeutiques anti-cancéreuses

Dans nos différents travaux, nous avons confirmé les données de la littérature à savoir que la progression tumorale était un élément de mauvais pronostic. Or avec les nouveaux traitements développés en oncologie thoracique, tels que les thérapies ciblées sur une mutation oncogénique ou l'immunothérapie, ce qui correspond à une progression tumorale selon les critères RECIST n'en est pas forcément une.

Ainsi, comme nous l'avons décrit précédemment, chez des patients traités par ITK de l'EGFR l'apparition d'une lésion ostéocondensante est en faveur d'une efficacité du traitement plutôt que d'une progression tumorale [135]. De même, une augmentation de la taille des cibles tumorales ou l'apparition d'une nouvelle lésion chez des patients traités par immunothérapie peuvent correspondre à une efficacité du traitement [138, 143].

Par ailleurs avec les différentes thérapies ciblées (ITK de l'EGFR ou crizotinib), le traitement est souvent poursuivi jusqu'à plusieurs mois après les 1^{ers} signes de progression selon les critères RECIST [157, 158]. La progression d'une lésion métastatique unique conduit souvent à une prise en charge locale (chirurgie ou radiothérapie) tout en poursuivant la thérapie ciblée. Ce traitement n'est arrêté qu'en cas de progression tumorale importante, avec un retentissement clinique (douleurs ou altération de l'état général).

Ces données vont donc compliquer la prise en charge en aigu des patients porteurs d'un CBP. Il faudra veiller à ce qu'un médecin urgentiste ou réanimateur ne récuse pas ces

patients pour une prise en charge en réanimation en raison d'une progression tumorale qui n'en serait pas une.

Conclusions

Dans la 1^{ère} partie de cette thèse, avec les données de l'étude « Pharmacogenoscan – poumon », nous avons étudié des patients porteurs pour la plupart d'une maladie métastatique sans autre critère de sélection que l'éligibilité à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. L'existence de biomarqueurs protéiques tumoraux avait suscité beaucoup d'espoir pour aider au choix de la chimiothérapie chez les patients porteurs d'un CBP, mais les résultats rapportés sur une population de patients opérés sont difficiles à valider chez des patients métastatiques. En effet, l'évaluation de l'expression de ces protéines est difficile sur les petits prélèvements tumoraux obtenus par biopsie et la reproductibilité des résultats obtenus est très faible. Par ailleurs les biomarqueurs que nous avons étudiés n'apparaissent pas associés au pronostic. Leur utilisation en routine est donc loin d'être évidente.

Nous nous étions également posé la question de l'intérêt de l'utilisation du pourcentage de réponse tumorale dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie. Mais nos résultats ne rapportent pas de bénéfice à l'utilisation de cette méthode sur la prédiction du pronostic par rapport aux critères RECIST utilisés en routine dans cette population de patients traités par chimiothérapie.

Dans la 2^{ème} partie, nous rapportons une importante mortalité des patients porteurs d'un CBP admis en réanimation, en particulier pour ceux avec un état général altéré, une maladie tumorale métastatique ou en progression. Ces caractéristiques ont été retrouvées dans des études monocentriques et nous les confirmons dans une étude multicentrique internationale (Soares et coll). Nos résultats apportent une visibilité plus grande sur le projet thérapeutique des patients porteurs d'un CBP du développement d'une défaillance d'organe jusqu'à leur admission en réanimation, avec un questionnaire particulier sur la place du réanimateur dans la décision de prise en charge de ces patients. Pour sa part, le réanimateur doit prêter attention aux caractéristiques du CBP des patients qui lui sont proposés, en

particulier à l'existence d'une mutation oncogénique activatrice et au traitement anticancéreux dont bénéficie le patient. Il est donc essentiel de réfléchir de façon pluridisciplinaire à ces situations parfois complexes, entre médecins réanimateurs et oncologues en tenant compte des souhaits du patient et de ses proches.

Perspectives

Dans la continuité de ce travail de thèse, différents projets de recherche clinique axés sur les déterminants de la prise en charge et du pronostic des patients porteurs d'un CBP sont en cours de réalisation ou d'élaboration.

Deux projets sont rétrospectifs et cherchent à mieux définir certains éléments pronostiques des patients porteurs d'un CBP : le fait d'être porteur au diagnostic d'une métastase unique synchrone et la prise en charge de la dénutrition.

A partir de la base de données de la réunion de concertation pluridisciplinaire du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (8000 patients depuis 30 ans), nous nous intéressons aux patients porteurs d'un CBP avec métastase unique synchrone. Le but de ce travail est de décrire cette population et surtout de comparer le pronostic de ces patients à celui des patients d'autres stades tumoraux, en particulier de stade III et de stade IV multimétastatique.

Un des facteurs pronostiques des patients porteurs d'un CBP est la dénutrition. Celle-ci doit être recherchée. Si elle est présente, on peut la prendre en charge à l'aide de compléments nutritionnels oraux, d'une nutrition entérale ou parentérale. Même si la nutrition entérale est recommandée en l'absence de contre-indication, la nutrition parentérale reste largement utilisée en pratique. Aucune étude ne rapporte les effets potentiellement négatifs de la nutrition parentérale sur la prise en charge du patient porteur d'un CBP : retard dans la réalisation de la chimiothérapie, impact sur le pronostic. Pour essayer de répondre à ces questions, nous analysons rétrospectivement les données pronostiques de patients porteurs d'un CBP ayant bénéficié d'une nutrition entérale ou parentérale et pris en charge entre 2011 et 2013 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble.

Les deux autres projets sont prospectifs et ont pour but de mieux définir les éléments décisionnels dans la prise en charge globale des patients porteurs d'un CBP.

Pour évaluer l'intérêt de la fiche « d'aide à la décision en cas d'aggravation d'un patient atteint d'une maladie grave » (Annexe 2), nous avons mis en place un projet multicentrique au niveau de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne (CBP-aggrav [159]). L'avis du patient doit être recueilli systématiquement sauf impossibilité de communication. Le critère de jugement principal est la corrélation entre la proposition de prise en charge renseignée sur la fiche et l'intensité des soins réellement mis en place si l'état du patient se dégrade. Les inclusions ont débuté en février 2014 pour une durée de 1 an.

Une des faiblesses de l'étude CBPDO est d'être monocentrique. Par ailleurs, elle ne s'intéresse qu'aux patients porteurs d'un CBP. Or nous pouvons supposer que les oncologues non thoraciques pourraient surestimer les bénéfices d'une prise en charge en réanimation de leurs patients. Ainsi, un projet multicentrique français s'intéressant aux patients porteurs d'un cancer de tout type selon les mêmes modalités que l'étude CBPDO est en cours d'élaboration.

Références

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30.
2. Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991.
3. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
4. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388.
6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-246.
7. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-2394.
8. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30: 863-870.
9. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
10. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M et al. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2013; 31: suppl; abstr 8000.

11. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334.
12. <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/le-programme-acse>. In.
13. Ruppert AM, Antoine M, Beau-Faller M et al. [Which platform to support a personalized lung cancer treatment?]. *Bull Cancer* 2012; 99: 529-534.
14. <http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laces-aux-therapies-ciblees/les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>. In.
15. Paesmans M. [Stage IV NSCLC. Prognostic factors]. *Rev Mal Respir* 2008; 25: 3S99-106.
16. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition. In New York: John Wiley & Sons Edition. 2002.
17. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694-705.
18. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986; 4: 702-709.
19. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1604-1614.
20. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618-1626.

21. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes A et al. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 13: 253-267.
22. Paesmans M, Sculier JP, Libert P et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1221-1230.
23. Hoang T, Xu R, Schiller JH et al. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005; 23: 175-183.
24. Wakelee HA, Bernardo P, Johnson DH, Schiller JH. Changes in the natural history of nonsmall cell lung cancer (NSCLC)--comparison of outcomes and characteristics in patients with advanced NSCLC entered in Eastern Cooperative Oncology Group trials before and after 1990. *Cancer* 2006; 106: 2208-2217.
25. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2006; 107: 781-792.
26. Pallis AG, Agelaki S, Kakolyris S et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with front-line docetaxel-gemcitabine chemotherapy. *Lung Cancer* 2008; 62: 356-363.
27. Sun JM, Hwang DW, Ahn JS et al. Prognostic and predictive value of KRAS mutations in advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2013; 8: e64816.
28. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5900-5909.

29. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2890-2896.
30. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 962-972.
31. Mao C, Qiu LX, Liao RY et al. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer* 2010; 69: 272-278.
32. Yamashita F, Azuma K, Yoshida T et al. Prognostic value of EGFR mutation and ERCC1 in patients with non-small cell lung cancer undergoing platinum-based chemotherapy. *PLoS One* 2013; 8: e71356.
33. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-1531.
34. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 472-484.
35. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426-437.
36. Hato SV, Khong A, de Vries IJ, Lesterhuis WJ. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2831-2837.
37. Boussat S, El'rini T, Dubiez A et al. Predictive factors of death in primary lung cancer patients on admission to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1811-1816.

38. Larche J, Azoulay E, Fieux F et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1688-1695.
39. Toffart AC, Pluquet E, Timsit JF et al. [Bronchial carcinoma and intensive care]. *Rev Pneumol Clin* 2008; 64: 250-256.
40. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001; 29: 519-525.
41. Pene F, Percheron S, Lemiale V et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36: 690-696.
42. Soubani AO, Ruckdeschel JC. The outcome of medical intensive care for lung cancer patients: the case for optimism. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 633-638.
43. Toffart AC, Minet C, Raynard B et al. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 2011; 139: 101-108.
44. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
45. de Laat WL, Jaspers NG, Hoeijmakers JH. Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes Dev* 1999; 13: 768-785.
46. Olaussen KA, Planchard D, Adam J, Soria JC. [DNA repair pathways and non-small cell lung cancer: clinical perspectives]. *Bull Cancer* 2011; 98: 305-322.
47. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-991.
48. Cobo M, Isla D, Massuti B et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2747-2754.

49. Vilmar AC, Santoni-Rugiu E, Sorensen JB. ERCC1 and histopathology in advanced NSCLC patients randomized in a large multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 2010; 21: 1817-1824.
50. Vassalou H, Stathopoulos E, Fiolitaki G et al. Excision-repair-cross-complement-1 protein as a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based first-line chemotherapy. *Lung Cancer* 2013; 82: 324-329.
51. Tiseo M, Bordi P, Bortesi B et al. ERCC1/BRCA1 expression and gene polymorphisms as prognostic and predictive factors in advanced NSCLC treated with or without cisplatin. *Br J Cancer* 2013; 108: 1695-1703.
52. Zhu XD, Niedernhofer L, Kuster B et al. ERCC1/XPF removes the 3' overhang from uncapped telomeres and represses formation of telomeric DNA-containing double minute chromosomes. *Mol Cell* 2003; 12: 1489-1498.
53. Rageul J, Fremin C, Ezan F et al. The knock-down of ERCC1 but not of XPF causes multinucleation. *DNA Repair (Amst)* 2011; 10: 978-990.
54. Nunez F, Chipchase MD, Clarke AR, Melton DW. Nucleotide excision repair gene (ERCC1) deficiency causes G(2) arrest in hepatocytes and a reduction in liver binucleation: the role of p53 and p21. *FASEB J* 2000; 14: 1073-1082.
55. Kamileri I, Karakasilioti I, Sideri A et al. Defective transcription initiation causes postnatal growth failure in a mouse model of nucleotide excision repair (NER) progeria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 2995-3000.
56. Sung M, Giannakakou P. BRCA1 regulates microtubule dynamics and taxane-induced apoptotic cell signaling. *Oncogene* 2014; 33: 1418-1428.
57. Snouwaert JN, Gowen LC, Latour AM et al. BRCA1 deficient embryonic stem cells display a decreased homologous recombination frequency and an increased frequency of non-homologous recombination that is corrected by expression of a *brca1* transgene. *Oncogene* 1999; 18: 7900-7907.

58. Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M, Bignon YJ. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene* 2001; 20: 6597-6606.
59. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem* 2000; 275: 23899-23903.
60. Wang TB, Zhang NL, Wang SH et al. Expression of ERCC1 and BRCA1 predict the clinical outcome of non-small cell lung cancer in patients receiving platinum-based chemotherapy. *Genet Mol Res* 2014; 13: 3704-3710.
61. Rosell R, Cuello M, Cecere F et al. Usefulness of predictive tests for cancer treatment. *Bull Cancer* 2006; 93: E101-108.
62. Rosell R, Perez-Roca L, Sanchez JJ et al. Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression. *PLoS One* 2009; 4: e5133.
63. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323-331.
64. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5240-5247.
65. Ma X, Rousseau V, Sun H et al. Significance of TP53 mutations as predictive markers of adjuvant cisplatin-based chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Mol Oncol* 2014; 8: 555-564.
66. Besson A, Dowdy SF, Roberts JM. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Dev Cell* 2008; 14: 159-169.
67. Katayose Y, Kim M, Rakkar AN et al. Promoting apoptosis: a novel activity associated with the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Cancer Res* 1997; 57: 5441-5445.

68. Eymin B, Brambilla E. The yin and the yang of p27Kip1 as a target for cancer therapy. *Eur Respir J* 2004; 23: 663-664.
69. St Croix B, Florenes VA, Rak JW et al. Impact of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 on resistance of tumor cells to anticancer agents. *Nat Med* 1996; 2: 1204-1210.
70. Filipits M, Pirker R, Dunant A et al. Cell cycle regulators and outcome of adjuvant cisplatin-based chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer: the International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2735-2740.
71. Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 9552-9556.
72. Seve P, Isaac S, Tredan O et al. Expression of class III {beta}-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5481-5486.
73. Levallet G, Bergot E, Antoine M et al. High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1203-1213.
74. Reiman T, Lai R, Veillard AS et al. Cross-validation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer: analysis of four randomized trials. *Ann Oncol* 2012; 23: 86-93.
75. Vilmar AC, Santoni-Rugiu E, Sorensen JB. Class III beta-tubulin in advanced NSCLC of adenocarcinoma subtype predicts superior outcome in a randomized trial. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5205-5214.

76. Yang YL, Luo XP, Xian L. The prognostic role of the class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorebine-based chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e93997.
77. Cascino I, Papoff G, Eramo A, Ruberti G. Soluble Fas/Apo-1 splicing variants and apoptosis. *Front Biosci* 1996; 1: d12-18.
78. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355-365.
79. Brambilla E, Soria JC, Haddad V et al. Prognostic and predictive value of apoptosis related factors Fas, FasL and survivin in non small cell lung carcinoma patients enrolled in the IALT Trial. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): S444-445.
80. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J* 2009; 33: 1485-1497.
81. Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene* 2006; 25: 4798-4811.
82. Jurgensmeier JM, Xie Z, Deveraux Q et al. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4997-5002.
83. Brambilla E, Bourredjem A, Lantuejoul S et al. Bax expression as a predictive marker of survival benefit in non small cell lung carcinoma treated by adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2010; 11: S503-504.
84. Kamal NS, Soria JC, Mendiboure J et al. MutS homologue 2 and the long-term benefit of adjuvant chemotherapy in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1206-1215.
85. Bepler G, Williams C, Schell MJ et al. Randomized International Phase III Trial of ERCC1 and RRM1 Expression-Based Chemotherapy Versus Gemcitabine/Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2404-2412.
86. Rosell R, Danenberg KD, Alberola V et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1318-1325.

87. Besse B, Olaussen KA, Soria JC. ERCC1 and RRM1: ready for prime time? *J Clin Oncol* 2013; 31: 1050-1060.
88. Friboulet L, Barrios-Gonzales D, Commo F et al. Molecular Characteristics of ERCC1-Negative versus ERCC1-Positive Tumors in Resected NSCLC. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5562-5572.
89. Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer* 1976; 38: 388-394.
90. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
91. James K, Eisenhauer E, Christian M et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 523-528.
92. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
93. Jain RK, Lee JJ, Ng C et al. Change in tumor size by RECIST correlates linearly with overall survival in phase I oncology studies. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2684-2690.
94. Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ. Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1455-1461.
95. Claret L, Girard P, Hoff PM et al. Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4103-4108.
96. Van Hazel GA, Tu D, Tebbutt NC et al. Early change in tumor size from waterfall plot analysis and RECIST response as predictor of overall survival (OS) in advanced,

chemotherapy-refractory colorectal cancer (ACRC): NCIC CTG/AGITG CO.17 study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011 (suppl; abstr 3602).

97. Heun JM, Grothey A, Branda ME et al. Tumor status at 12 weeks predicts survival in advanced colorectal cancer: findings from NCCTG N9741. *Oncologist* 2011; 16: 859-867.

98. Paesmans M, Sculier JP, Libert P et al. Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2326-2332.

99. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 741-746.

100. Azoulay E, Soares M, Darmon M et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 5.

101. Azoulay E, Thiery G, Chevret S et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 360-370.

102. Azoulay E, Mokart D, Pene F et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2810-2818.

103. Peigne V, Rusinova K, Karlin L et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 512-518.

104. Darmon M, Guichard I, Vincent F et al. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 221-227.

105. Thiery G, Azoulay E, Darmon M et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4406-4413.

106. Adam AK, Soubani AO. Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J* 2008; 31: 47-53.
107. Roques S, Parrot A, Lavole A et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2009; 35: 2044-2050.
108. Andrejak C, Terzi N, Thielen S et al. Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: a retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer* 2011; 11: 159.
109. Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL et al. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1686-1691.
110. Soares M, Caruso P, Silva E et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010; 38: 9-15.
111. Caruso P, Ferreira AC, Laurienzo CE et al. Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19: 260-266.
112. Christodoulou C, Rizos M, Galani E et al. Performance status (PS): a simple predictor of short-term outcome of cancer patients with solid tumors admitted to the intensive care unit (ICU). *Anticancer Res* 2007; 27: 2945-2948.
113. Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA et al. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 125-129.
114. Azoulay E, Moreau D, Alberti C et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1817-1823.
115. Thyrault M, Oppon J, Le Bourdieu S et al. [Resuscitation management of patients with primary bronchopulmonary cancer]. *Presse Med* 2002; 31: 1446-1450.
116. Reichner CA, Thompson JA, O'Brien S et al. Outcome and code status of lung cancer patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2006; 130: 719-723.

117. Soares M, Darmon M, Salluh JI et al. Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest* 2007; 131: 840-846.
118. Blot F, Guiguet M, Nitenberg G et al. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1031-1037.
119. Groeger JS, Glassman J, Nierman DM et al. Probability of mortality of critically ill cancer patients at 72 h of intensive care unit (ICU) management. *Support Care Cancer* 2003; 11: 686-695.
120. Ahn HK, Jeon K, Yoo H et al. Successful treatment with crizotinib in mechanically ventilated patients with ALK positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 250-253.
121. van Geffen WH, Hiltermann TJ, Groen HJ. Surviving respiratory insufficiency with intensive care support in a pretreated, extensively metastasized patient with an EML4-ALK translocation. *J Thorac Oncol* 2013; 8: e1-2.
122. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y et al. Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *European Society for Medical Oncology* 2012; Abstract 1230PD.
123. Ou SH, Bazhenova L, Camidge DR et al. Rapid and dramatic radiographic and clinical response to an ALK inhibitor (crizotinib, PF02341066) in an ALK translocation-positive patient with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 2044-2046.
124. Friboulet L, Olausson KA, Pignon JP et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1101-1110.
125. Wislez M, Barlesi F, Besse B et al. Customized adjuvant phase II trial in patients with non-small-cell lung cancer: IFCT-0801 TASTE. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1256-1261.

126. Friboulet L, Postel-Vinay S, Sourisseau T et al. ERCC1 function in nuclear excision and interstrand crosslink repair pathways is mediated exclusively by the ERCC1-202 isoform. *Cell Cycle* 2013; 12: 3298-3306.
127. Schneider JG, Farhadfar N, Sivapiragasam A et al. Commercial laboratory testing of excision repair cross-complementation group 1 expression in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2014; 19: 459-465.
128. McLaughlin JF, Schalper K, Carvajal-Hausdorf DE et al. Domain-specific PD-L1 protein measurement in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8064.
129. Jakobsen JN, Santoni-Rugiu E, Ravn J, Sorensen JB. Intratumour variation of biomarker expression by immunohistochemistry in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2494-2503.
130. Yokomise H, Liu D, Ishikawa S et al. Chemotherapy followed by surgery on the basis of biomarker examination for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 5597-5602.
131. Siena L, Pace E, Ferraro M et al. Gemcitabine sensitizes lung cancer cells to Fas/FasL system-mediated killing. *Immunology* 2014; 141: 242-255.
132. Bergot E, Levallet G, Campbell K et al. Predictive biomarkers in patients with resected non-small cell lung cancer treated with perioperative chemotherapy. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 565-576.
133. Bonanno L, Favaretto A, Rosell R. Platinum drugs and DNA repair mechanisms in lung cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 493-501.
134. Busch J, Seidel C, Goranova I et al. Categories of response to first line vascular endothelial growth factor receptor targeted therapy and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50: 563-569.

135. Pluquet E, Cadranet J, Legendre A et al. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 491-496.
136. Liu Y, Litiere S, de Vries EG et al. The role of response evaluation criteria in solid tumour in anticancer treatment evaluation: results of a survey in the oncology community. *Eur J Cancer* 2014; 50: 260-266.
137. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753-1759.
138. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-7420.
139. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1: 122S-150S.
140. Schramm N, Englhart E, Schlemmer M et al. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria. *Eur J Radiol* 2013; 82: 951-958.
141. Lee HY, Lee KS, Hwang HS et al. Molecularly targeted therapy using bevacizumab for non-small cell lung cancer: a pilot study for the new CT response criteria. *Korean J Radiol* 2010; 11: 618-626.
142. Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E et al. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 404-410.

143. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 737-745.
144. Fournier LS, Cuenod CA, Clement O et al. [Imaging of response to treatment in oncology]. *J Radiol* 2007; 88: 829-843.
145. Lastoria S, Piccirillo MC, Caraco C et al. Early PET/CT scan is more effective than RECIST in predicting outcome of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with preoperative chemotherapy plus bevacizumab. *J Nucl Med* 2013; 54: 2062-2069.
146. Ferte C, Fernandez M, Hollebecque A et al. Tumor growth rate is an early indicator of antitumor drug activity in phase I clinical trials. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 246-252.
147. Gomez-Roca C, Koscielny S, Ribrag V et al. Tumour growth rates and RECIST criteria in early drug development. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2512-2516.
148. Tirkes T, Hollar MA, Tann M et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 2013; 33: 1323-1341.
149. Villaruz LC, Socinski MA. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2629-2636.
150. Mandrekar SJ, An MW, Meyers J et al. Evaluation of alternate categorical tumor metrics and cut points for response categorization using the RECIST 1.1 data warehouse. *J Clin Oncol* 2014; 32: 841-850.
151. Spiro SG. Clinical trials in lung cancer: nihilism versus enthusiasm. *Thorax* 1997; 52: 598-604.
152. Weiss GJ, Bunn PA, Jr., Camidge DR. From radiotherapy to Targeted therapy: 20 years in the management of non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 1515-1524; discussion 1524-1515, 1530, 1535.

153. Ferrand E, Regneir B, Boles JM, Melot C. Limitations et arrêt des traitements en réanimation adulte : actualisation 2009 des recommandations de la Société de réanimation de langue française. *Reanimation* 2010; 19: 679-698.
154. Loi du 22 avril 2005 n° 2005-370 relative aux droits des malades et à la fin de vie *Journal officiel de la République française* du 23 avril 2005.
155. Loi du 04 mars 2002, n°2002-303 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. *Journal officiel de la République française* du 5 mars 2002.
156. Toffart AC, Sakhri L, Duruisseaux M et al. [Advanced pathology and organ failure: A decision-making tool]. *Med Pal* 2014.
157. Nishino M, Cardarella S, Dahlberg SE et al. Radiographic assessment and therapeutic decisions at RECIST progression in EGFR-mutant NSCLC treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 79: 283-288.
158. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 2014; 25: 415-422.
159. Toffart AC, Sakhri L, Girard N et al. [Assessment of a tool for decision making in case of worsening condition of cancer patients]. *Rev Mal Respir* 2014; in Press.

Annexe 1

**Cancer du poumon et admission en réanimation: quels patients et
pour quels bénéfices?**

Toffart AC, Sakhri L, Potton L, Minet C, Guillem P, Schwebel C, Moro-Sibilot
D, Timsit JF.

Réanimation (2013) 22:54-61

Admission en réanimation pour les cancers du poumon : quels patients pour quels bénéfices ?

Intensive care unit admission for lung cancer: which patients and for which benefits?

A.-C. Toffart · L. Sakhri · L. Potton · C. Minet · P. Guillem · C. Schwebel · D. Moro-Sibilot · J.-F. Timsit

Reçu le 23 octobre 2012 ; accepté le 21 novembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est la première cause de mortalité par cancer, tous sexes confondus. Depuis dix ans, le pronostic des patients porteurs d'un CBP, en particulier les adénocarcinomes, s'est amélioré avec le développement des thérapies ciblées. La survie des patients porteurs d'un CBP admis en réanimation est actuellement entre 50 et 70 % avec une survie à six mois de 30 %. Les patients peuvent être présentés au réanimateur lors du diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie tumorale. Les critères pronostiques liés à la pathologie cancéreuse sont le statut métastatique, la *performance status*, l'état de dénutrition et l'existence d'éventuelles mutations. Les éléments liés à la situation aiguë (admission pour insuffisance respiratoire ou sepsis, score de gravité élevé) apparaissent également associés à la mortalité. Cependant, ces éléments ne suffisent pas pour prendre la bonne décision. La discussion d'admission et de prise en charge des défaillances d'organes doit être

collégiale, intégrant l'oncologue, le réanimateur, le patient et son entourage. En l'absence de certitude, une « réanimation d'attente » peut être expliquée et proposée. L'intensité des traitements doit être réévaluée après trois à cinq jours, la non-amélioration des défaillances d'organes à ce stade étant un élément pronostique discriminant. L'apport d'un séjour en réanimation sur la qualité de la vie gagnée n'a pas été suffisamment étudié.

Mots clés Cancer bronchique · Réanimation · Défaillance d'organes · *Performance status* · Réanimation d'attente

Abstract Lung cancer is the first cause of death from cancer. For 10 years, prognosis of lung cancer patients has improved with the development of targeted therapies, especially for adenocarcinoma. Survival of lung cancer patients admitted to the intensive care unit (ICU) is currently between 50 and 70%, with a 6-month survival of 30%. Admission to the ICU represents a major concern for the intensivist either at the time of diagnosis or during the course of the disease. Prognostic factors due to malignancy include metastatic status, performance status, malnutrition, and mutational status. Prognosticators related to the acute situation including acute respiratory failure or sepsis, and high severity score on admission also appear to be associated with mortality. However, although well established, these prognostic factors are not sufficient to make an adequate decision. The discussion about ICU admission and organ support should involve the oncologist, the intensivist, the patient, as well as his family. When prognosis is uncertain, "ICU trial" could be accepted under the condition of reappraisal of the level of care 3–5 days later. Absence of improvement in organ failure after the fifth day discriminates survivors from decedents. To date, only scarce data are available regarding quality of life and anti-cancer treatment for these patients after ICU admission.

Keywords Lung neoplasm · Intensive care unit · Organ dysfunction · Performance status · ICU trial

A.-C. Toffart (✉) · L. Sakhri · D. Moro-Sibilot
Pôle cancérologie médecine aiguë et communautaire,
UM oncologie thoracique, centre hospitalier universitaire
A.-Michallon, BP217, F-38043 Grenoble cedex 09, France
e-mail : AToffart@chu-grenoble.fr

A.-C. Toffart · D. Moro-Sibilot
Université Grenoble-I U823, institut A.-Bonniot,
université J.-Fourier, Grenoble, France

L. Potton · C. Minet · C. Schwebel · J.-F. Timsit
Pôle cancérologie médecine aiguë et communautaire,
UM réanimation médicale, centre hospitalier universitaire
A.-Michallon, BP217, F-38043 Grenoble cedex 09, France

P. Guillem
Pôle cancérologie médecine aiguë et communautaire,
UM centre de coordination en cancérologie,
centre hospitalier universitaire A.-Michallon, BP217,
F-38043 Grenoble cedex 09, France

C. Schwebel
Laboratoires des pharmaceutiques biocliniques U1039,
Université J.-Fourier Grenoble-I, Grenoble, France

Introduction

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est l'un des cancers les plus fréquents et la première cause de mortalité par cancer dans le monde, tous sexes confondus ainsi que chez l'homme [1]. Classiquement, les réanimateurs ne considèrent pas les patients porteurs d'un CBP comme de bons candidats à une admission en réanimation. La situation était identique, il y a dix ans, pour les patients d'hématologie ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse. Mais elle a changé du fait d'avancées thérapeutiques qui ont révolutionné le pronostic de certaines hémopathies et de l'optimisation de la prise en charge des patients en hématologie et en réanimation [2]. Avec les progrès récents dans le traitement des patients porteurs d'un CBP (prévention de la toxicité des chimiothérapies et découverte des nouvelles molécules anticancéreuses), on peut se demander si la situation n'est pas, avec un décalage de dix ans, la même que pour les patients d'hématologie. Les patients porteurs d'un CBP représentent entre 8,9 [3] et 14,5 % [4] des patients porteurs d'une tumeur solide admis en réanimation. La difficulté est de définir les patients pour lesquels une admission en réanimation sera bénéfique et ceux pour lesquels elle sera futile. On ne peut plus considérer à l'heure actuelle que l'admission en réanimation d'un patient porteur d'une tumeur pulmonaire métastatique ou nécessitant une ventilation mécanique invasive soit systématiquement déraisonnable.

Le pronostic des CBP a changé en dix ans (en particulier celui des adénocarcinomes)

Il y a dix ans, la survie globale à un an des patients porteurs d'un CBP était de 43 %, tous stades confondus, et bien sûr beaucoup plus basse dans les stades IV. La base de données de la réunion de concertation pluridisciplinaire du centre hospitalier universitaire (CHU) de Grenoble montre qu'entre 2003 et 2007, les adénocarcinomes représentaient 42,5 % des CBP, les carcinomes épidermoïdes 32,1 %, les carcinomes indifférenciés à grandes cellules 11,8 % et les CBP à petites cellules (CBPC) 8,9 %. Cependant, le pronostic des patients opérés et des CBPC a peu changé récemment (Tableau 1a) bien que des survies prolongées soient plus fréquentes [5].

C'est surtout la survie des CBP non à petites cellules (CBNPC) métastatiques qui s'est améliorée (Tableau 1b) avec le développement des thérapies ciblées. Le bevacizumab (anticorps ciblant le *vascular endothelial growth factor receptor* [VEGFR]), associé en première ligne à la chimiothérapie chez les patients porteurs d'un adénocarcinome ou d'un carcinome indifférencié à grandes cellules, a permis un gain modeste mais significatif de survie (12,3 vs 10,3 mois dans une étude randomisée contrôlée portant sur 878 patients) [6]. Les effets secondaires sévères en sont vasculaires (hypertension artérielle, glomérulopathie, hémorragie et

Tableau 1 Survie des patients porteurs d'un cancer bronchopulmonaire (CBP). Données de la réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie thoracique du centre hospitalo-universitaire de Grenoble (N. Jeandet et al., 2010). a. CBP à petites cellules ; b. CBP non à petites cellules

a. CBP à petites cellules					
Année	Effectifs	Survie			
		Survie en mois		Survie à 2 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
		Médiane	IC 95 %		
1982–1987	244	10	[9–11]	14,28	5,46
1988–1992	208	11	[10–12]	13,80	3,45
1993–1997	147	11	[10–14]	22,17	11,61
1998–2002	141	13	[10–16]	24,81	7,52
2003–2007	115	14	[12–16]	25,10	*
b. CBP non à petites cellules					
Année	Effectifs	Survie			
		Survie en mois		Survie à 3 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
		Médiane	IC 95 %		
1982–1987	898	11	[10–12]	20,44	14,52
1988–1992	755	13	[12–15]	26,71	19,38
1993–1997	870	15	[13–16]	28,58	21,45
1998–2002	926	18	[16–21]	32,53	24,51
2003–2007	1152	21	[19–24]	36,53	*

* Pas assez de recul sur cinq ans.

thrombose) mais n'entraînent que très rarement une admission en réanimation.

La mutation de l'EGFR (*epithelial growth factor receptor*) est retrouvée chez 23 % des patients porteurs d'un adénocarcinome (notamment chez les femmes indemnes d'intoxication tabagique) et le réarrangement EML4-ALK (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4 et anaplastic lymphoma kinase*) chez 6 % d'entre eux [7]. Chez les patients présentant une mutation de l'EGFR, on peut proposer un traitement par inhibiteur des tyrosines-kinases (ITK) de l'EGFR en première ligne, avec une médiane de survie globale à 30,5 mois [8]. Pour les patients porteurs d'une tumeur avec le réarrangement EML4-ALK traités par crizotinib (ITK de ALK) en deuxième ligne ou plus, la médiane de survie globale atteint 22,0 mois [9,10]. Dans ces études, la survie globale est la même que les patients soient traités en première ligne par thérapie ciblée ou par chimiothérapie conventionnelle, car la plupart des patients ont bénéficié de la thérapie ciblée à un moment de leur maladie. Les ITK ont une toxicité différente de la chimiothérapie. Pour les ITK de l'EGFR, elle est modérée avec 41 % d'effets secondaires de grade 3 ou 4 à type de cytolysse (26 %), d'anorexie (5 %), de rash cutané (5 %) et de pneumonie (3 %) [8]. Avec les ITK de l'ALK, les effets secondaires sont le plus souvent discrets, de grade 1 ou 2 avec asthénie, œdèmes et troubles visuels ; on retrouve néanmoins dans 29 % des cas une toxicité sévère, avec essentiellement une perturbation du bilan hépatique (16 %) et une neutropénie (13 %) [11]. Globalement, ces thérapies ciblées sont rarement à l'origine de toxicité de grade 3 ou 4 et par conséquent rarement à l'origine d'un transfert en réanimation.

Des progrès ont également été réalisés dans la prévention des effets secondaires des chimiothérapies conventionnelles : meilleure hydratation lors de l'utilisation du cisplatine, optimisation des traitements antiémétiques et développement des facteurs de croissance granulocytaire pour les sujets à risque d'agranulocytose fébrile.

Circonstances d'admission en réanimation

Les patients porteurs d'un CBP peuvent être proposés pour une admission en réanimation dans trois circonstances distinctes :

- en postopératoire immédiat d'une chirurgie programmée, l'admission du patient en réanimation ne se discute pas [3,12]. La vraie question est de savoir s'il faut réadmettre de façon systématique en réanimation le patient opéré présentant une défaillance d'organes dans les jours suivant la chirurgie. Ce point n'a pas été abordé dans la littérature ;
- en l'absence de diagnostic histologique, le patient est le plus souvent admis en réanimation sans limitation des

soins. En excluant les phases postopératoires, le diagnostic de CBP est posé lors de l'hospitalisation en réanimation dans 20 % des cas [13]. L'intensité de la prise en charge est alors évaluée dès l'obtention du diagnostic, en concertation avec le pneumologue ou l'oncologue ;

- si le CBP est déjà connu et pris en charge, la discussion dépend d'abord des caractéristiques de la maladie cancéreuse : volume de la maladie tumorale, présence d'une mutation tumorale accessible à une thérapie ciblée, présence d'une complication réversible de la chimiothérapie ou défaillance d'organes liée à l'aggravation de la maladie tumorale. La décision d'admission en réanimation se prend alors en fonction des critères pronostiques connus.

Données pronostiques actuelles

Facteurs pronostiques liés à la maladie cancéreuse et au terrain

Caractéristiques de la tumeur

Le stade TNM [14] est le principal élément pronostique pour un patient porteur d'un CBP, en particulier d'un CBNPC. La survie médiane des différents stades du CBNPC définis dans le travail de Groome et al. [14] est présentée dans le Tableau 2. Au-delà de cette classification, le niveau d'agressivité de la maladie tumorale est important : maladie oligo- ou polymétastatique, réponse à la chimiothérapie (réponse complète, partielle, stabilité ou progression), localisation de la progression (locale ou métastatique) et délai entre la chimiothérapie et la progression de la maladie tumorale [15].

Ces paramètres liés au cancer n'influencent que peu le pronostic des patients admis en réanimation [3,13,16,17]. La présence de métastases est associée à la mortalité à trois mois (hasard ratio = 1,65 ; intervalle de confiance (IC) 95 % :

Tableau 2 Survie médiane des cancers bronchopulmonaires (CBP) non à petites cellules en fonction du stade [14]^a

Stade TNM (7 ^e classification)	Survie médiane (mois)
Ia	59
Ib	48
IIa	30
IIb	24
IIIa	14
IIIb	9
IV	4

^aCes données ont été établies à partir de grandes cohortes de patients du monde entier diagnostiqués entre 1990 et 2000.

[1,08–3,33]) ; cependant, le contrôle de la maladie tumorale n'est pas un facteur protecteur [13].

Le type histologique influence beaucoup moins le devenir des patients que l'extension de la maladie tumorale. Tous stades confondus, les CBPC sont de moins bon pronostic (Tableau 1a) puisqu'ils sont exceptionnellement éligibles à un traitement curatif et qu'il n'y a pas eu de progrès récents dans les chimiothérapies utilisées. Cependant, ce type histologique ne peut suffire à contre-indiquer la réanimation, notamment lors de la chimiothérapie de première ligne quand une réponse est objectivée.

Les effets spectaculaires observés parfois et certaines survies longues obtenues chez des patients porteurs d'une mutation de l'EGFR ou d'un réarrangement EML4-ALK sont des éléments encourageant la prise en charge en réanimation, même chez des patients déjà lourdement traités. Cependant, aucune étude clinique n'est encore disponible dans ce domaine.

État général des patients

Un *performance status* moins bon que 1 ou 2 et une perte de poids récente de plus de 10 % aggravent le pronostic des patients métastatiques. Ces critères sont les plus reproductibles des facteurs de risque de décès en réanimation [3,13,18–20].

Dans les CBNPC, en particulier de stade I opéré [21], un score de Charlson élevé (supérieur à 2) est corrélé au risque de décès. Il en est de même pour une maladie hépatique modérée à sévère, un antécédent d'autre cancer et une maladie cérébrovasculaire. En réanimation, seule une étude [16] a retrouvé la bronchopneumopathie chronique obstructive modérée à sévère associée à une mortalité hospitalière plus importante. Aucune étude ne trouve de relation entre les autres maladies chroniques et le pronostic en réanimation.

Facteurs pronostiques liés au motif d'admission en réanimation et à la gravité de la maladie aiguë

Les motifs d'admission les plus fréquents sont l'insuffisance respiratoire aiguë d'origine infectieuse ou tumorale (obstruction des voies aériennes ou hémoptysie) et le sepsis sévère ou le choc septique. La détresse respiratoire, a fortiori si elle est d'origine infectieuse, est associée à une mortalité plus élevée [13,22–24].

Les scores de dysfonction d'organe (*Logistic Organ Dysfunction score* [LOD], *Sequential Organ Failure Assessment* [SOFA]) ou de gravité (*Simplified Acute Physiology Score* [SAPS] dans ses versions 2 ou 3) [3,13,22,25,26] sont des facteurs de risque indépendants de décès. Une étude brésilienne prospective multicentrique a conclu que le SAPS3 permettait de mieux prédire le pronostic hospitalier que le SAPS2, le *Mortality Probability Models III* (MPM₀-III) ou

le *Cancer Mortality Model* (CMM) [27]. La mortalité prédite par les scores de gravité est cependant systématiquement inférieure à la mortalité observée.

Le recours à la ventilation invasive est un élément pronostique péjoratif [12,24,28,29], alors que l'utilisation d'une ventilation non invasive n'a pas d'impact pronostique [13,30]. Le recours aux substances vasoactives est un facteur de mauvais pronostic moins souvent retrouvé [29].

Plus que l'importance des défaillances d'organes, l'évolution de celles-ci dans les premiers jours d'une réanimation peut permettre d'affiner le pronostic [13,32,33]. La réévaluation doit être quotidienne. Dans notre expérience [13], la quasi-totalité (18/21) des patients sont décédés quand au troisième jour de l'hospitalisation en réanimation le LOD score était supérieur à 6.

À partir de ces facteurs pronostiques connus, on peut proposer un algorithme d'aide à la décision, en particulier pour l'intensité des traitements à mettre en œuvre (Fig. 1).

Dans quelles conditions doit être prise la décision ?

Tenir compte de l'avis des patients est obligatoire. Une étude menée en Belgique et aux Pays-Bas a évalué les souhaits des patients porteurs d'un CBP avancé concernant leur fin de vie [34]. Pour 62,9 % des patients, le décès a été anticipé et a pu être accompagné par des soins spécifiques. Un patient sur cinq a exprimé une demande d'euthanasie, les trois quarts d'entre eux ont renouvelé cette demande à plusieurs reprises de façon explicite. Pourtant, l'euthanasie n'a été réalisée que chez la moitié d'entre eux. Cette étude montre la difficulté, même dans les pays où l'euthanasie est encadrée par la loi, de fixer les limites des traitements actifs et palliatifs.

Pneumologues et oncologues doivent définir autant que possible et de façon anticipée l'intensité des traitements à apporter à un patient en cas de défaillance d'organes. Une fiche définissant ces éléments en respectant les règles éthiques et l'avis du patient [31,35] commence à se mettre en place dans différents centres. Le Tableau 3 résume les principaux éléments contenus dans la fiche utilisée en oncologie thoracique au CHU de Grenoble. Elle peut constituer une aide précieuse dans la décision de prise en charge des patients en réanimation.

L'utilisation conjointe de l'avis porté sur la maladie chronique et sur la gravité de la maladie aiguë peut permettre une décision raisonnée. Différentes politiques d'admission sont envisageables [36]. D'une part, une réanimation sans limites dans l'intensité des traitements peut être proposée pour les patients dont le cancer a été récemment diagnostiqué ou est en rémission complète. D'autre part, pour les patients dont on ne connaît pas encore l'efficacité du traitement anticancéreux entrepris, on peut envisager une « réanimation d'attente » :

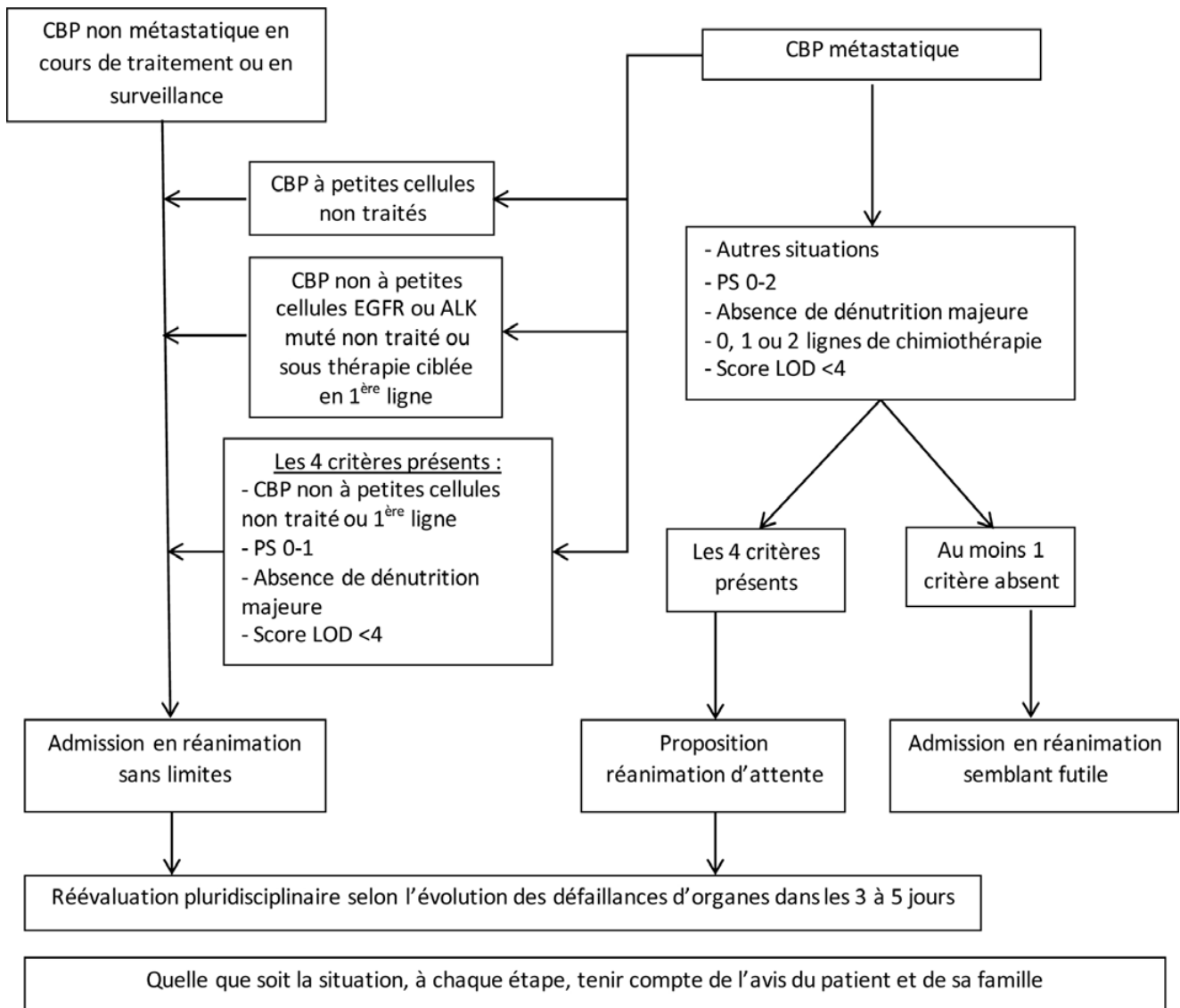


Fig. 1 Proposition d'algorithme décisionnel pour les patients porteurs d'un cancer. ALK : *anaplastic lymphoma kinase* ; EGFR : *epithelial growth factor receptor* ; LOD score : Logistic Dysfunction score ; PS : *performance status*.

admission sans limitation des traitements pour une durée limitée avec une réévaluation des défaillances d'organes entre trois et cinq jours après l'admission [37–39]. Cette modalité d'admission doit être expliquée en amont par les réanimateurs et les oncologues au patient et à son entourage. Cette « réanimation d'attente » est très anxiogène pour les familles. Il est indispensable que l'oncologue continue à participer à la discussion sur l'intensité des traitements à prodiguer à son patient au cours de son hospitalisation en réanimation.

Par analogie à la réanimation des malades d'hématologie, une réanimation d'attente précoce chez des patients porteurs de dysfonction d'organes sans défaillance installée est préférable [32]. Cependant, si l'intérêt d'une admission précoce en réanimation chez les patients porteurs d'un CBP est suggéré par certaines études [10], il n'est pas

prouvé et doit tenir compte des capacités d'accueil souvent limitées en réanimation.

Chez qui proposer une chimiothérapie en réanimation dans les CBP ?

Peu d'études ont évalué la réalisation de chimiothérapie en réanimation pour les tumeurs solides, la plupart concernent les hémopathies. Jennens et al. [40] ont rapporté la prise en charge en réanimation de 20 patients porteurs d'un CBPC de diagnostic récent, 80 % ayant reçu une chimiothérapie avec une survie médiane de 75,5 jours (intervalle interquartile [2–236 jours]). Il semble donc légitime de discuter une chimiothérapie en réanimation pour les patients porteurs

Tableau 3 Principales données renseignées dans la fiche intitulée « <i>En cas d'aggravation d'un patient atteint d'une maladie grave ou en fin de vie, proposition d'aide à la décision</i> » utilisée en oncologie thoracique au centre hospitalo-universitaire de Grenoble	
a. Procédure légale	
AVIS	
Patient apte à exprimer sa volonté	Patient non apte à exprimer sa volonté Procédure collégiale avec décision motivée inscrite dans le dossier médical
Avis du patient : Est-il informé du diagnostic : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Est-il informé du pronostic ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Quelles sont ses volontés concernant le projet thérapeutique: Y a-t-il des directives anticipées oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Y a-t-il une personne de confiance oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Nom Avis des proches	Avis du patient avant l'incapacité : Était-il informé du diagnostic ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Était-il informé du pronostic ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Quel était son avis : Y a-t-il des directives anticipées oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Y a-t-il une personne de confiance oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Nom Avis des proches Avis du médecin consultant
b. Fiche servant d'aide à la décision au médecin de garde, avec choix d'instauration ou non des éléments suivants, chaque situation étant réévaluée de façon hebdomadaire	
Transfert du patient en réanimation Sinon, maintien du patient dans le service, avec traitement médical renforcé Réanimation d'un arrêt cardiaque Intubation ou trachéotomie Ventilation non invasive Chimiothérapie Nutrition artificielle Dialyse Amines	Transfusion Nouveaux antibiotiques Nouvelle voie d'abord veineuse Examen complémentaire (biologique ou radiologique) Prises de constantes Anticoagulant Fibroaspiration Autre : hydratation, insuline... (préciser) Maintien de l'évaluation rapprochée du confort et de ses traitements : antalgie, anxiolyse... (préciser)

d'un CBPC à la phase initiale de la maladie, puisqu'il s'agit de tumeurs rapidement chimiosensibles. Vu l'effet parfois spectaculaire et rapide des thérapies ciblées chez les patients dont la tumeur présente une mutation de l'EGFR ou un réarrangement EML4-ALK, et le profil de tolérance acceptable, notamment hématologique, de ces traitements, il semble licite de débiter ces traitements en réanimation si la situation se présente.

Quels bénéfices attendre d'une admission en réanimation chez les patients porteurs d'un CBP ?

Depuis les dernières décennies, la survie en réanimation des patients porteurs d'un CBP s'est nettement améliorée passant de 30 % à près de 70 % [29,30,41-44] ; de même, la survie hospitalière est passée de 30 à 60 % [29]. Cependant, la survie à six mois reste de 30 % [12]. Pour les patients sortant vivants de réanimation, prolonge-t-on le processus

de fin de vie ou améliore-t-on réellement la survie avec une qualité de vie acceptable ? Très peu de données, en dehors de la survie, sont disponibles sur le devenir des patients après leur sortie de réanimation : état général, anxiété secondaire au passage en réanimation, qualité de vie, traitement anticancéreux reçu. Dans la série de Roques et al. [24], 68 % des patients sortis vivants de réanimation ont pu recevoir un traitement antitumoral, le plus souvent une chimiothérapie seule. Un passage en réanimation ne peut donc pas être considéré comme le début d'une prise en charge palliative exclusive. Dans notre expérience [13], 61 % de ces patients, avec un suivi médian de 177 jours (IQ [57-384 jours]), passent plus de 75 % du temps à leur domicile, et 28 % d'entre eux n'ont pas été réhospitalisés.

Une étude prospective est en cours au CHU de Grenoble évaluant la prise en charge des patients porteurs d'un CBP présentant au moins une dysfonction d'organes. Elle a pour but de définir les critères amenant les oncologues thoraciques à présenter leur patient au réanimateur et ceux amenant le réanimateur à accepter l'admission des patients proposés.

Les patients sont suivis pendant un an après leur hospitalisation, avec une évaluation psychologique à trois mois. Nous espérons ainsi mieux évaluer le bénéfice et le ressenti des patients selon le type de prise en charge dont ils ont bénéficié.

Conclusion

Avec l'amélioration du pronostic des patients porteurs d'un CBP admis en réanimation, il est indispensable d'améliorer nos critères de sélection. Connaître à l'avance les souhaits du patient peut aider à la décision dans de nombreuses situations. Le *performance status* et le nombre de défaillances d'organes sont des éléments clés facilement évaluables. Définir dès l'admission, et de façon collégiale avec le pneumologue ou l'oncologue, l'intensité des traitements à mettre en place devrait permettre de ne pas débiter des techniques de réanimation lourdes et n'apportant aucun bénéfice au patient. Les critères actuellement utilisés sont peu performants. Il est donc important de mener des études prospectives pour mettre en évidence les éléments permettant de mieux discriminer les patients pour lesquels l'admission en réanimation peut être utile, et pour mieux connaître le devenir de ces patients.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62:10–29
2. Pene F, Aubron C, Azoulay E, et al (2006) Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 24:643–9
3. Soares M, Caruso P, Silav E, et al (2010) Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 38:9–15
4. Caruso P, Ferreira AC, Laureinzo CE, et al (2010) Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 19:260–6
5. Nagy-Mignotte H, Guillem P, Vignoud L, et al (2012) Outcomes in recurrent small-cell lung cancer after one to four chemotherapy lines: A retrospective study of 300 patients. *Lung Cancer* 78:112–20
6. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355:2542–50
7. Kris MG, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, et al (2011) Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: the NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol* 29(suppl; abstr CRA7506)
8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380–8
9. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al (2011) Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12:1004–12
10. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al (2012) Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). ESMO 2012 Congress. Abstract LBA_PR
11. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al (2012) Updated results of a global phase ii study with crizotinib in advanced alk-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2012 Congress. Abstract 1230PD
12. Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL, et al (2012) Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol* 30:1686–91
13. Toffart AC, Minet C, Raynard B, et al (2011) Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 139:101–8
14. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2:694–705
15. Berghmans T, Pasleau F, Paesmans M, et al (2012) Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations. *Eur Respir J* 39:9–28
16. Soares M, Darmon M, Salluh JJ, et al (2007) Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest* 131:840–6
17. Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, et al (1997) Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 33:1031–7
18. Christodoulou C, Rizos M, Galani E, et al (2007) Performance status (PS): a simple predictor of short-term outcome of cancer patients with solid tumors admitted to the intensive care unit (ICU). *Anticancer Res* 27:2945–8
19. Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, et al (2008) Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. *J Thorac Oncol* 3:125–9
20. Moro-Sibilot D, Pluquet E, Zalcman G, et al (2007) What treatment for a patient of PS 2-3 with stage IV non-small cell lung cancer?. *Rev Mal Respir* 24:6S120–4
21. Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S, et al (2005) Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 26:480–6
22. Adam AK, Soubani AO (2008) Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J* 31:47–53
23. Andrejak C, Terzi N, Thielen S, et al (2011) Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: a retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer* 11:159
24. Roques S, Parrot A, Lavole A, et al (2009) Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 35:2044–50
25. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, et al (2000) Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 26:1817–23
26. Thyrault M, Oppon J, Le Bourdier S, et al (2002) Resuscitation management of patients with primary bronchopulmonary cancer. *Presse Med* 31:1446–50

27. Soares M, Silva UV, Teles JM, et al (2010) Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: results from a prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 36:1188–95
28. Reichner CA, Thompson JA, O'Brien S, et al (2006) Outcome and code status of lung cancer patients admitted to the medical ICU. *Chest* 130:719–23
29. Soubani AO, Ruckdeschel JC (2011) The outcome of medical intensive care for lung cancer patients: the case for optimism. *J Thorac Oncol* 6:633–8
30. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al (2001) Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 29:519–25
31. Ferrand E, Regneir B, Boles JM, et al (2010) Limitation et arrêt des traitements en réanimation adulte : actualisation 2009 des recommandations de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation* 19:679–98
32. Thiery G, Azoulay E, Darmon M, et al (2005) Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 23:4406–13
33. Groeger JS, Glassman J, Nierman DM, et al (2003) Probability of mortality of critically ill cancer patients at 72 h of intensive care unit (ICU) management. *Support Care Cancer* 11:686–95
34. Pardon K, Deschepper R, Vander Stichele R, et al (2012) Expressed wishes and incidence of euthanasia in advanced lung cancer patients. *Eur Respir J* 40:949–56
35. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, et al (2002) Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med* 346:1061–6
36. Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al (2011) Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 1:5
37. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, et al (2007) The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 35:808–14
38. Azoulay E, Afessa B (2006) The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med* 32:3–5
39. Schonfeld N, Timsit JF (2008) Overcoming a stigma: the lung cancer patient in the intensive care unit. *Eur Respir J* 31:3–5
40. Jennens RR, Rosenthal MA, Mitchell P, et al (2002) Outcome of patients admitted to the intensive care unit with newly diagnosed small cell lung cancer. *Lung Cancer* 38:291–6
41. Boussat S, El'rini T, Dubiez A, et al (2000) Predictive factors of death in primary lung cancer patients on admission to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 26:1811–6
42. Larche J, Azoulay E, Fieux F, et al (2003) Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 29:1688–95
43. Toffart AC, Pluquet E, Timsit JF, et al (2008) Bronchial carcinoma and intensive care]. *Rev Pneumol Clin* 64:250–6
44. Pene F, Percheron S, Lemiale V, et al (2008) Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36:690–6

Annexe 2

« Fiche d'aide à la décision en cas d'aggravation d'un patient atteint d'une pathologie avancée »

1^{ère} partie : procédure légale

Médecin référent du patient :

Date de la 1^{ère} réunion: / /

Réévaluation régulière indispensable

- Ce document synthétise la réflexion de projet de soins de **Mr / Mme**
- Il se veut une aide pour les soignants et médecins de garde, quant à la conduite à tenir en cas d'événement aigu.
- La volonté du patient doit être respectée au mieux. L'avis des proches est recueilli.
- Ce document est élaboré sous la responsabilité d'un médecin thésé, le **Dr**.....
- Il fait suite à une réunion au cours de laquelle les soignants ont exprimé leurs avis et commentaires permettant d'éclairer au mieux la décision du praticien.
- Si le patient n'est pas apte à exprimer sa volonté, une procédure collégiale s'impose*.
- Ces propositions sont à réévaluer régulièrement.
- **Le médecin de garde reste juge de ses décisions face à la situation qui se présente.**

DIAGNOSTIC

- Pathologie principale :
- Stade de la maladie :
- Comorbidité(s) principale(s) :

AVIS

Patient apte à exprimer sa volonté	Patient non apte à exprimer sa volonté Procédure collégiale avec décision motivée inscrite dans le dossier médical
<p>Avis du patient :</p> <p>Est-il informé du diagnostic : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Est-il informé du pronostic ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Quelles sont ses volontés concernant le projet thérapeutique:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><i>Tant que le patient est apte à comprendre et à s'exprimer, son avis est prioritaire sur les directives anticipées et sur l'avis des proches :</i></p> <p>Y a-t-il des directives anticipées oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Y a-t-il une personne de confiance oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Nom</p> <p>Avis des proches</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>Avis du patient avant l'incapacité :</p> <p>Etait-il informé du diagnostic ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Etait-il informé du pronostic ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Quel était son avis :</p> <p>.....</p> <p>Y a-t-il des directives anticipées oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Y a-t-il une personne de confiance oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Nom</p> <p>Avis des proches</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Avis du médecin consultant</p> <p>.....</p> <p>Avis complémentaire éventuel</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

2^{ème} partie : Données pour aide à la décision du médecin de garde qui reste juge de ses décisions en cas d'aggravation d'un patient atteint d'une maladie grave ou en fin de vie

	1 ^{ère} évaluation	2 ^{ème} évaluation	3 ^{ème} évaluation	4 ^{ème} évaluation
DATE	... / ... / / ... / / ... / / ... / ...
En cas de décision collégiale :				
Médecin consulté, nom :
Equipe paramédicale oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

	1 ^{ère} évaluation	2 ^{ème} évaluation	3 ^{ème} évaluation	4 ^{ème} évaluation
PROPOSITIONS MEDICALES	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non
Procédure SIERRA				
Réanimation cardio-pulmonaire				
Transfert du patient en réanimation (Si non, maintien du patient dans le service, avec traitement médical renforcé)				
Intubation ou trachéotomie				
Dialyse				
Amines				
Ventilation non invasive				
Nutrition artificielle				
Débuter ATB				
Transfusion				
Reposer une voie d'abord veineuse				
Examen complémentaire (biologique ou radiologique)				
Prises de constantes				
Anticoagulant				
Fibro-aspiration				
Autre : hydratation, insuline... (préciser)				

Dans tous les cas, maintien de l'évaluation rapprochée du confort et de ses traitements : antalgie, anxiolyse...

L'équipe médicale jugera de la façon la plus appropriée pour informer le patient des décisions concertées :

	1 ^{ère} évaluation	2 ^{ème} évaluation	3 ^{ème} évaluation	4 ^{ème} évaluation
DATE	... / ... / / ... / / ... / / ... / ...
MEDECIN RESPONSABLE & Signature				

Déterminants de la prise en charge et du pronostic des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés

Résumé

Chez les patients porteurs d'un cancer bronchique avancé non éligible à un traitement curatif, l'objectif du traitement n'est pas la guérison mais le soulagement des symptômes et l'amélioration de la survie. Le pronostic est lié aux caractéristiques du patient et de la tumeur, à la réponse tumorale après chimiothérapie et à la prise en charge globale décidée conjointement avec l'équipe médicale, le patient et son entourage. Il convient donc d'évaluer précocement ces facteurs pronostiques pour optimiser le rapport bénéfice-risque des traitements entrepris, dans le cadre des thérapeutiques anti-cancéreuses ou de façon plus globale.

Dans le cadre de ce travail, des déterminants éthiques, cliniques et paracliniques de la prise en charge et du pronostic des patients porteurs d'un cancer bronchique localement avancé ou métastatique ont été recherchés. Dans une 1^{ère} partie, les déterminants du pronostic de patients traités par chimiothérapie (étude « Pharmacogenoscan-poumon ») ont été étudiés : association entre le niveau d'expression de biomarqueurs tumoraux protéiques et la réponse à la chimiothérapie et intérêt de l'évaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST. Nous avons, dans une seconde partie, analysé les éléments influençant la prise en charge et le pronostic de patients porteurs d'un cancer bronchique développant une défaillance d'organe. Trois situations ont été décrites : celle de patients dès l'apparition de cette défaillance d'organe, celle de l'ensemble des patients porteurs d'un cancer bronchique admis en réanimation, et uniquement de ceux porteurs d'une mutation tumorale oncogénique.

Mots clés: Cancer bronchique, facteurs pronostiques, biomarqueurs, modèles de survie, éthique

Determinants of management and prognosis of hospitalized lung cancer patients

Abstract

In patients with advanced lung cancer non-eligible for curative treatment, the goal of care is not healing but improving symptoms and survival. The prognosis is related to patient and tumor characteristics, response to chemotherapy and its overall management decided jointly with the medical team, the patient and his family. It is therefore necessary to assess early these prognostic factors to optimize the risk-benefit ratio of treatment undertaken.

As part of this work, ethical, clinical and laboratory determinants of management and prognosis of locally advanced or metastatic lung cancer patients were investigated. In the first part, the prognosis' determinants of patients treated with chemotherapy (« Pharmacogenoscan-poumon » study) were studied: association between the level of expression of protein biomarkers and tumor response to chemotherapy and assessment of interest of tumor response according to RECIST criteria. We have, in the second part, analyzed the factors influencing the management and prognosis of lung cancer patients developing organ failure. Three situations were described: patients at the time of the development of this organ failure, lung cancer patients admitted to intensive care units, the overall population and only those carrying an oncogenic mutation.

Key words: lung cancer, prognostic factors, biomarkers, survival models, ethics