

Rapport d'analyses statistiques

Axelle Dupont, sbim, Hôpital Saint Louis, Paris

7 juillet 2017

Table des matières

1	Objectifs	3
2	Methodes	3
3	Resultats	4
3.1	Description des patients	4
3.2	Description des tumeurs	5
3.3	Description histologique	7
3.4	Descriptions des traitements	8
3.5	Outcomes	12
3.6	Description des séquences de chimiothérapie	13
3.7	Survie et PFS	18
3.7.1	Globale	18
3.7.2	Après la première ligne de chimiothérapie	22
3.7.3	Après la seconde ligne de chimiothérapie	22

Liste des tableaux

1	Caractéristiques des patients	5
2	Caractéristiques des Tumeurs	6
3	Caractéristiques histologiques	7
4	Chirurgie	8
5	Chimiothérapie/Radiothérapie	9
6	Lignes de chimiothérapie	11
7	Lignes de chimiothérapie selon la stratégie de la 1ère ligne	12
8	Réponses au traitement	13
9	Transitions entre les 2 première lignes de chimio	14
10	Répartition des 2 premières lignes de chimiothérapie	16
11	Survie post 1ère ligne	24
12	Survie post 2ème ligne	24

Table des figures

1	Ensemble des séquences des deux premières lignes de chimiothérapie pour les 42 patients	13
2	Pourcentage cumulé des différentes séquences possibles pour les 2 premières lignes de chimiothérapie	15
3	Ensemble des séquences des 4 lignes de chimiothérapie pour les 42 patients	16
4	Pourcentages cumulés des différentes séquences possibles pour les 4 lignes de chimiothérapie	17
5	Ensemble des séquences de chimiothérapie pour les 42 patients (* : décès, + : progression)	18
6	Survie Globale	19
7	Survie Globale selon le type de chirurgie avant la chimiothérapie	20
8	PFS Globale	21
9	Survie et PFS après la première ligne de chimiothérapie	22
10	Survie et PFS après la seconde ligne de chimiothérapie chez les patients ayant eu au moins deux lignes de chimiothérapie	23

1 Objectifs

Objectif principal : d'écrire les caractéristiques des patients, des tumeurs, des traitements ainsi que la séquence des lignes de chimiothérapie. Objectif secondaire : analyser la survie globale et la PFS en post chimiothérapie.

2 Methodes

Une cohorte rétrospective de patients diagnostiqués d'un CE cutané traités par chimiothérapie à Saint Louis entre le 01/01/2008 et le 31/12/2015 a été constituée. Des analyses descriptives ont été réalisées.

La PFS (progression free survival) a été définie comme la réalisation d'un des événements suivant : décès, progression, rechute. Pour la survie globale et la PFS post 1ère ligne de chimiothérapie et post 2ème ligne de chimiothérapie, nous avons considéré qu'une seconde ligne de chimiothérapie (ou troisième ligne dans le cadre de la survie post seconde ligne) était une censure si il n'y avait pas d'événement avant celle ci. Nous avons considéré la progression après la chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante comme un événement. Les analyses de survie ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan Maier et les survies de différents groupes ont été comparées avec le test du log Rank.

Les analyses ont été réalisés avec le logiciel R avec le package TraMineR.

3 Resultats

42 patients ont été inclus soit 42 tumeurs traitées.

3.1 Description des patients

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
		42	
Sexe H/F	F	14	33.3 %
	H	28	66.7 %
Age dia stade IV		42	75.5 [63;82.75]
immunoD	Non	29	69 %
	Greffe	2	4.8 %
	VIH	2	4.8 %
	Autre	9	21.4 %
CV VIH stade IV	Controlée	2	100 %
	NA	40	
Transplanté	Non	40	95.2 %
	Oui	2	4.8 %
Plaie chronique	Non	40	95.2 %
	Oui	2	4.8 %
ulcère chronique	Non	36	85.7 %
	Oui	6	14.3 %
épidermolyse bulleuse	Non	41	97.6 %
	Oui	1	2.4 %
brulure	Non	41	97.6 %
	Oui	1	2.4 %
zone irradiée	Non	38	90.5 %
	Oui	4	9.5 %
profession photoexposée	Non	34	81 %
	Oui	8	19 %
PUVA/UVB	Non	42	100 %
	Oui	0	0 %
phototype	1	4	9.5 %
	2	23	54.8 %
	3	13	31 %
	6	1	2.4 %
	Albinos (1)	1	2.4 %
	4	0	0 %
	5	0	0 %
comorbidités : autre cancer	Non	23	54.8 %
	Oui	19	45.2 %
comorbidités : insuff d'organe	Non	34	81 %

	Oui	8	19 %
comorbidité : transplanté	Non	40	95.2 %
	Oui	2	4.8 %
comorbidité : maladie chronique	Non	28	66.7 %
	Oui	14	33.3 %
comorbidité : cardiovascu	Non	17	40.5 %
	Oui	25	59.5 %
TT associé : AAP	Non	38	90.5 %
	Oui	4	9.5 %
TT associé : IS	Non	36	85.7 %
	Oui	6	14.3 %
TT associé : AC	Non	33	78.6 %
	Oui	9	21.4 %
ECOG pré-chimio	0	28	66.7 %
	1	11	26.2 %
	2	1	2.4 %
	3	1	2.4 %
	4	1	2.4 %

TABLE 1 – Caractéristiques des patients

3.2 Description des tumeurs

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
		42	
Localisation primitif	Mbr sup	5	11.9 %
	Tronc	3	7.1 %
	Mbr Inf	8	19 %
	Perine	3	7.1 %
Tête et cou	Tete et cou	23	54.8 %
	Cuir chevelu	5	21.7 %
	Peri orificiel	11	47.8 %
	Autres	7	30.4 %
Gg régionaux	NA	19	
	N0	8	19 %
	N2	32	76.2 %
	N3	2	4.8 %
Meta synchrone	M0	36	85.7 %
	M1	6	14.3 %
Méta : gg à distance	Non	32	76.2 %
	Oui	10	23.8 %
Méta : pulmonaire	Non	35	83.3 %
	Oui	7	16.7 %

Méta : sous cutané	Non	40	95.2 %
	Oui	2	4.8 %
Méta : autre	Non	37	88.1 %
	Oui	5	11.9 %
cT	T1	2	4.8 %
	T2	14	33.3 %
	T3	14	33.3 %
	T4	12	28.6 %

TABLE 2 – Caractéristiques des Tumeurs

3.3 Description histologique

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
		42	
ypT	pT1	1	3.8 %
	pT2	17	65.4 %
	pT3	3	11.5 %
	pT4	5	19.2 %
	NA	16	
ypN	pN0	6	46.2 %
	pN1	6	46.2 %
	pN2	1	7.7 %
	pN3	0	0 %
	NA	29	
Nb N+		12	0.5 [0;4]
Nb gg analysés	<6	3	23.1 %
	>=6	10	76.9 %
	NA	29	
Rupture cap	RC-	9	75 %
	RC+	3	25 %
	NA	30	
Histologie	CEC com	34	81 %
	Verruqueux	1	2.4 %
	mixte (basosquameux)	1	2.4 %
	cellules fusiformes	2	4.8 %
	acantholytique	1	2.4 %
	à cellules claires	3	7.1 %
Epaisseur	> 2mm	24	100 %
	NA	18	
Différenciation	Bien	33	78.6 %
	Peu ou pas	9	21.4 %
EPN	Non	32	78 %
	Oui	9	22 %
	NA	1	
Emboles vasc	Non	31	75.6 %
	Oui	10	24.4 %
	NA	1	
Marges chir	R0	19	70.4 %
	R1	8	29.6 %
	NA	15	

TABLE 3 – Caractéristiques histologiques

3.4 Descriptions des traitements

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
		42	
Chirurgie primitif	Non	15	35.7 %
	D'emblée	21	50 %
	Après CT	5	11.9 %
	Après RCT	1	2.4 %
Motif non chir : AEG	Non	37	88.1 %
	Oui	5	11.9 %
Motif non chir : extension lr	Non	21	50 %
	Oui	21	50 %
Motif non chir : extension métastatique	Non	39	92.9 %
	Oui	3	7.1 %
Motif non chir : refus patient	Non	42	100 %
	Oui	0	0 %
TT néo adjuvant	Non	24	57.1 %
	CT	3	7.1 %
	CT-ERBITUX	9	21.4 %
	RTE-ERBITUX	1	2.4 %
	ERBITUX	1	2.4 %
	RTE-CT	3	7.1 %
	RTE	1	2.4 %
GG sentinelle	Non	41	97.6 %
	Oui	1	2.4 %
GG sentinelle +	Non	1	100 %
	Oui	0	0 %
	NA	41	
Curage	Non	29	69 %
	Synchrone	7	16.7 %
	Métachrone	6	14.3 %

TABLE 4 – Chirurgie

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
		42	
Type platine	cisplatine	17	54.8 %
	carboplatine	14	45.2 %
	NA	11	
grade max toxicité	0	2	4.8 %
	1	15	35.7 %
	2	11	26.2 %
	3	10	23.8 %

	4	4	9.5 %
RTE	Non	16	38.1 %
	Oui	26	61.9 %
RTE néoadjuvante	Non	37	88.1 %
	Oui	5	11.9 %
RTE adjuvante	Non	35	83.3 %
	Oui	7	16.7 %
RTE métastatique	Non	28	66.7 %
	Oui	14	33.3 %
RTE seule	Non	33	78.6 %
	Oui	9	21.4 %
RCT concomittante	Non	16	48.5 %
	Oui	17	51.5 %
	NA	9	
RTE localisation	primitif	11	47.8 %
	GG	7	30.4 %
	GG+ prim	4	17.4 %
	Antalgique	1	4.3 %
	NA	19	
Dose totale sur primitif (Gray)		17	60 [39;66]
Dose totale sur gg (Gray)		13	42 [30;54]
Nbr lignes tt sys	1	17	40.5 %
	2	15	35.7 %
	3	7	16.7 %
	4	3	7.1 %
Toxicité post RTE	Radiodermite	17	85 %
	Lymphoedme	1	5 %
	PF grade 4	1	5 %
	Dysphagie	1	5 %
	NA	22	
Rendu opérable	Non	35	83.3 %
	Oui	7	16.7 %
localisation progression/récidive	Locoregionale	20	69 %
	à distance	3	10.3 %
	locor+ distance	6	20.7 %
	NA	13	

TABLE 5 – Chimiothérapie/Radiothérapie

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
		42	
Stratégie l1	Neoadj	18	42.9 %
	Méta/palliative	24	57.1 %

Type l1	CT+Erbi	24	57.1 %
	Erbix	7	16.7 %
	CT	6	14.3 %
	RTE+Erbi	3	7.1 %
	RTE+CT	1	2.4 %
	RTE+CT+Erbi	1	2.4 %
	RTE Seule	0	0 %
	Anti PD1 ATu	0	0 %
	NA	0	0 %
Reponse l1	COMPLETE	3	7.1 %
	PARTIELLE	6	14.3 %
	PROGRESSION	25	59.5 %
	STABLE	8	19 %
Stratégie l2	Neoadj	2	8 %
	Adj	1	4 %
	Méta/palliative	22	88 %
	NA	17	
Type l2	CT+Erbi	2	8 %
	Erbix	2	8 %
	CT	10	40 %
	RTE+Erbi	7	28 %
	RTE+CT	2	8 %
	RTE+CT+Erbi	1	4 %
	RTE Seule	1	4 %
	Anti PD1 ATu	0	0 %
	NA	17	
Réponse l2	COMPLETE	1	4 %
	PARTIELLE	1	4 %
	PROGRESSION	20	80 %
	STABLE	3	12 %
	NA	17	
Stratégie l3	Méta/palliative	11	100 %
	NA	31	
Type l3	CT+Erbi	1	9.1 %
	CT	6	54.5 %
	RTE+Erbi	2	18.2 %
	Anti PD1 ATu	2	18.2 %
	RTE+CT	0	0 %
	RTE+CT+Erbi	0	0 %
	RTE Seule	0	0 %
	NA	31	
Reponse l3	COMPLETE	1	9.1 %
	PARTIELLE	1	9.1 %
	PROGRESSION	9	81.8 %

	NA	31		
Stratégie l4	Méta/palliative	4	100 %	
	NA	38		
Type l4	CT+Erbi	1	25 %	
	Erbitux	1	25 %	
	CT	2	50 %	
	RTE+Erbi	0	0 %	
	RTE+CT	0	0 %	
	RTE+CT+Erbi	0	0 %	
	RTE Seule	0	0 %	
	Anti PD1 ATu	0	0 %	
	NA	38		
Reponse l4	PROGRESSION	4	100 %	
	NA	38		

TABLE 6 – Lignes de chimiothérapie

Paramètres	Valeurs	Stratégie 1ère ligne			
		N	Statistiques*	N	Statistiques*
		18	NéoAdj	24	Méta/Palliatif
Type l1	CT+Erbi	10	55.6 %	14	58.3 %
	Erbitux	3	16.7 %	4	16.7 %
	CT	3	16.7 %	3	12.5 %
	RTE+Erbi	1	5.6 %	2	8.3 %
	RTE+CT	0	0 %	1	4.2 %
	RTE+CT+Erbi	1	5.6 %	0	0 %
	RTE Seule	0	0 %	0	0 %
	Anti PD1 ATu	0	0 %	0	0 %
Reponse l1	COMPLETE	1	5.6 %	2	8.3 %
	PARTIELLE	6	33.3 %	0	0 %
	PROGRESSION	7	38.9 %	18	75 %
	STABLE	4	22.2 %	4	16.7 %
Chir	Chir	6	33.3 %	0	0 %
	Pas de chir	12	66.7 %	24	100 %
Stratégie l2	Neoadj	2	18.2 %	0	0 %
	Adj	1	9.1 %	0	0 %
	Méta/palliative	8	72.7 %	14	100 %
	NA	7		10	
Type l2	CT+Erbi	1	9.1 %	1	7.1 %
	Erbitux	0	0 %	2	14.3 %
	CT	3	27.3 %	7	50 %
	RTE+Erbi	3	27.3 %	4	28.6 %
	RTE+CT	2	18.2 %	0	0 %

	RTE+CT+Erbi	1	9.1 %	0	0 %
	RTE Seule	1	9.1 %	0	0 %
	Anti PD1 ATu	0	0 %	0	0 %
	NA	7		10	
Réponse l2	COMPLETE	1	9.1 %	0	0 %
	PARTIELLE	1	9.1 %	0	0 %
	PROGRESSION	7	63.6 %	13	92.9 %
	STABLE	2	18.2 %	1	7.1 %
	NA	7		10	
Chir2	Chir	1	5.6 %	0	0 %
	Pas de chir	17	94.4 %	24	100 %
Stratégie l3	Méta/palliative	3	100 %	8	100 %
	NA	15		16	
Type l3	CT+Erbi	0	0 %	1	12.5 %
	CT	2	66.7 %	4	50 %
	RTE+Erbi	1	33.3 %	1	12.5 %
	Anti PD1 ATu	0	0 %	2	25 %
	RTE+CT	0	0 %	0	0 %
	RTE+CT+Erbi	0	0 %	0	0 %
	RTE Seule	0	0 %	0	0 %
	NA	15		16	
Reponse l3	COMPLETE	0	0 %	1	12.5 %
	PARTIELLE	0	0 %	1	12.5 %
	PROGRESSION	3	100 %	6	75 %
	NA	15		16	
Stratégie l4	Méta/palliative	2	100 %	2	100 %
	NA	16		22	
Type l4	CT+Erbi	0	0 %	1	50 %
	Erbitux	1	50 %	0	0 %
	CT	1	50 %	1	50 %
	RTE+Erbi	0	0 %	0	0 %
	RTE+CT	0	0 %	0	0 %
	RTE+CT+Erbi	0	0 %	0	0 %
	RTE Seule	0	0 %	0	0 %
	Anti PD1 ATu	0	0 %	0	0 %
	NA	16		22	
Reponse l4	PROGRESSION	2	100 %	2	100 %
	NA	16		22	

TABLE 7 – Lignes de chimiothérapie selon la stratégie de la 1ère ligne

3.5 Outcomes

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques*
		42	
Meilleure réponse	Complete	6	14.29 %
	Partielle	19	45.24 %
	Stable	7	16.67 %
	Progression	10	23.81 %
Lignes meilleure réponse	progression constante	10	23.81 %
	LIGNE 1	28	66.67 %
	LIGNE 2	3	7.14 %
	LIGNE 3	1	2.38 %

TABLE 8 – Réponses au traitement

3.6 Description des séquences de chimiothérapie

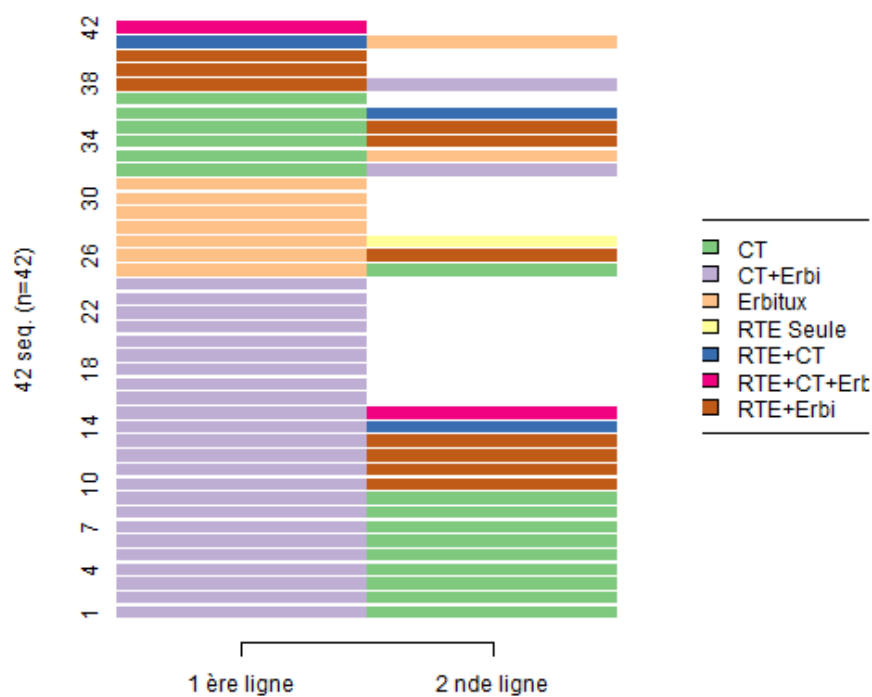


FIGURE 1 – Ensemble des séquences des deux premières lignes de chimiothérapie pour les 42 patients

L1	[-> CT]	[-> CT+Erbi]	[-> Erbitux]	[-> RTE Seule]	[-> RTE+CT]	[-> RTE+CT+Erbi]	[-> RTE+Erbi]	[-> *]
CT	0	0.2	0.2	0	0.2	0	0.3	0.2
CT+Erbi	0.4	0	0	0	0	0	0.2	0.4
Erbitux	0.1	0	0	0.1	0	0	0.1	0.6
RTE seule	0	0	0	0	0	0	0	0
RTE+CT	0	0	1	0	0	0	0	0
RTE+CT+Erbi	0	0	0	0	0	0	0	1
RTE+Erbi	0	0.3	0	0	0	0	0	0.7
Pas de chimio	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLE 9 – Transitions entre les 2 première lignes de chimio

Cette table se lit de la manière suivante : en colonne c'est la première ligne de chimio et en ligne la seconde ligne de chimio. Par exemple, les patient ayant en première ligne CT+ Erbi sont 40 % avoir une CT seule en seconde ligne et 40% n'ont pas de seconde ligne.

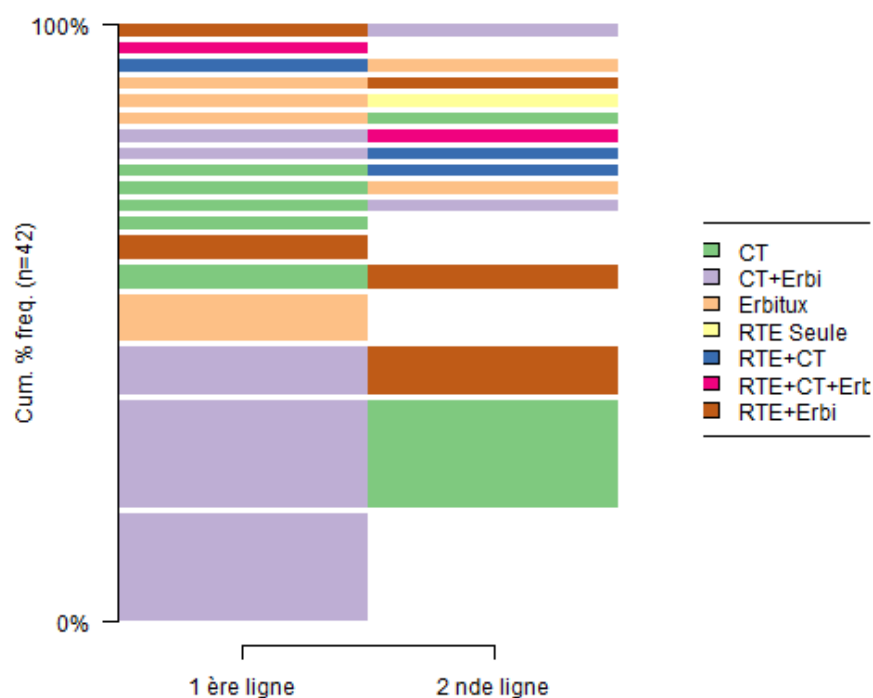


FIGURE 2 – Pourcentage cumulé des différentes séquences possibles pour les 2 premières lignes de chimiothérapie

	Freq	Percent
CT+Erbi	9.00	21.40
CT+Erbi-CT	9.00	21.40
CT+Erbi-RTE+Erbi	4.00	9.50
Erbitux	4.00	9.50
CT-RTE+Erbi	2.00	4.80
RTE+Erbi	2.00	4.80
CT	1.00	2.40
CT-CT+Erbi	1.00	2.40
CT-Erbitux	1.00	2.40
CT-RTE+CT	1.00	2.40
CT+Erbi-RTE+CT	1.00	2.40
CT+Erbi-RTE+CT+Erbi	1.00	2.40
Erbitux-CT	1.00	2.40
Erbitux-RTE Seule	1.00	2.40

Erbitux-RTE+Erbi	1.00	2.40
RTE+CT-Erbitux	1.00	2.40
RTE+CT+Erbi	1.00	2.40
RTE+Erbi-CT+Erbi	1.00	2.40

TABLE 10 – Répartition des 2 premières lignes de chimiothérapie

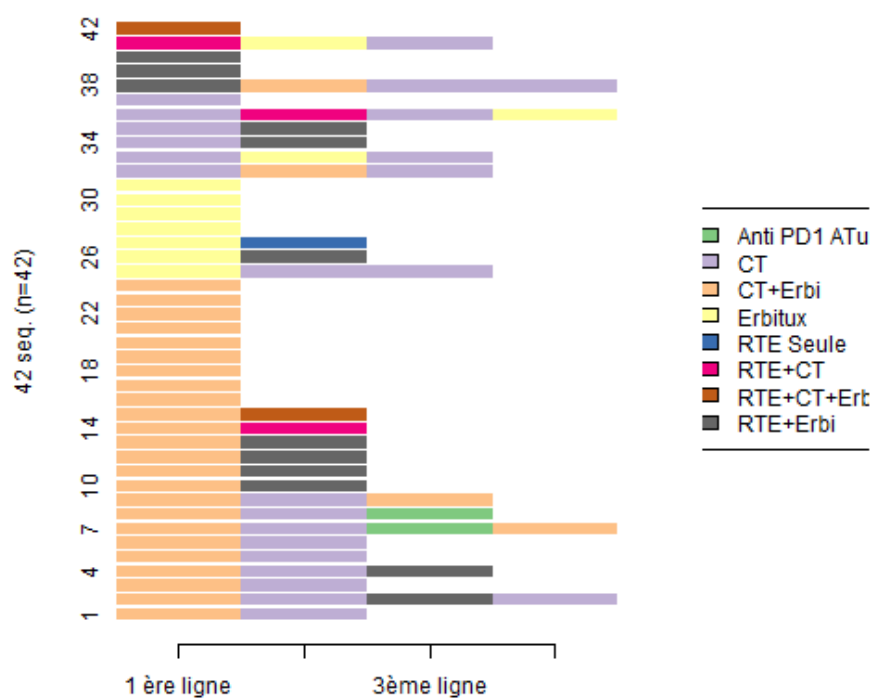


FIGURE 3 – Ensemble des séquences des 4 lignes de chimiothérapie pour les 42 patients

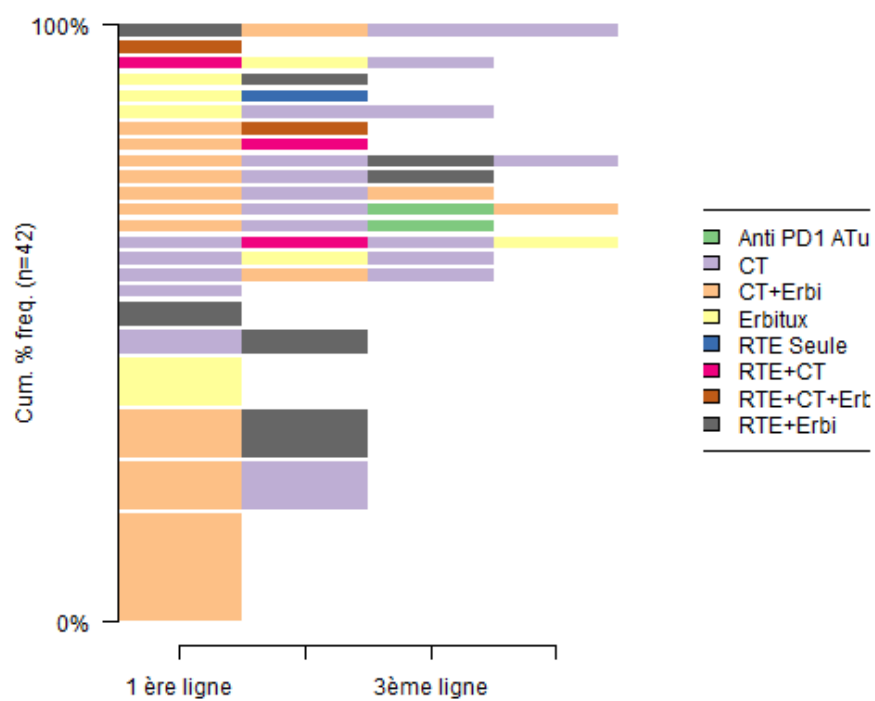


FIGURE 4 – Pourcentages cumulés des différentes séquences possibles pour les 4 lignes de chimiothérapie

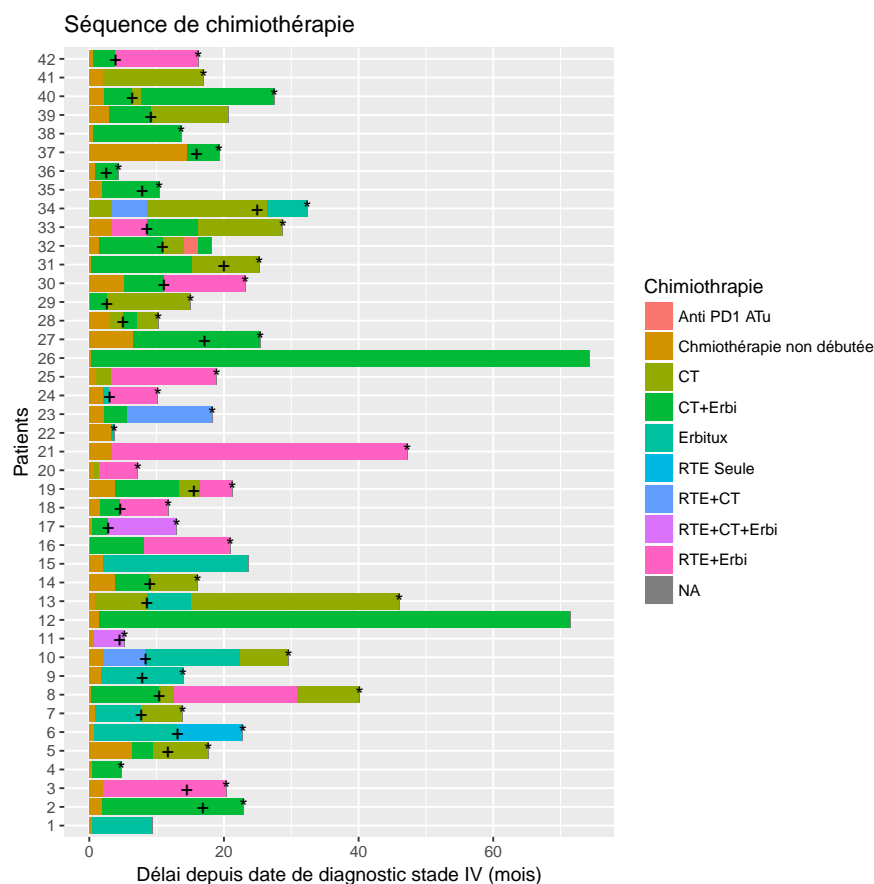


FIGURE 5 – Ensemble des séquences de chimiothérapie pour les 42 patients (* : décès, + : progression)

Lecture de la figure : chaque couleur différente correspond é un traitement donc une ligne différente. Pour le patient 26, il n'a qu'une seule ligne de CT+ERBI (artificiellement la barre verte va jusqu'é sa date de point)

3.7 Survie et PFS

3.7.1 Globale

La durée moyenne de suivi était 21.71 mois (range 3.7 to 74.25). La survie globale (OS) à un an était de 0.78 mois (95 % 0.64 - 0.92), était estimée à 0.33 (95 % 0.21 - 0.51) à 2 ans. OS à 4 ans était de 0.06 (95 % 0.02 - 0.22).

La médiane de survie était de 19.3 mois (95 % 16.2 - 25.3).

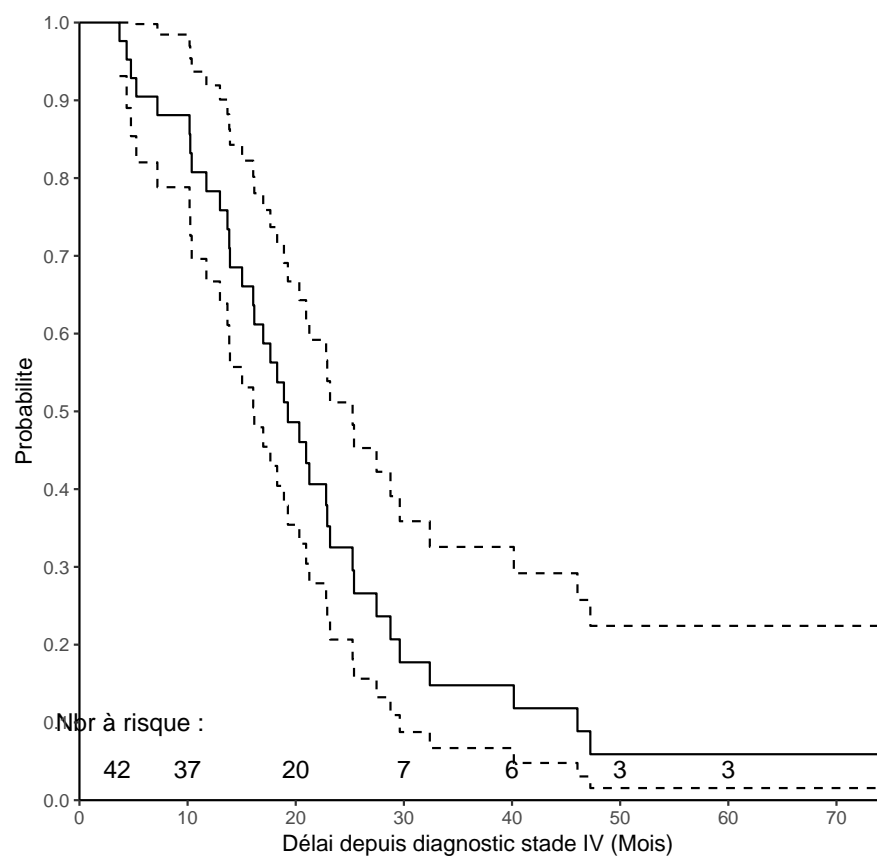


FIGURE 6 – Survie Globale

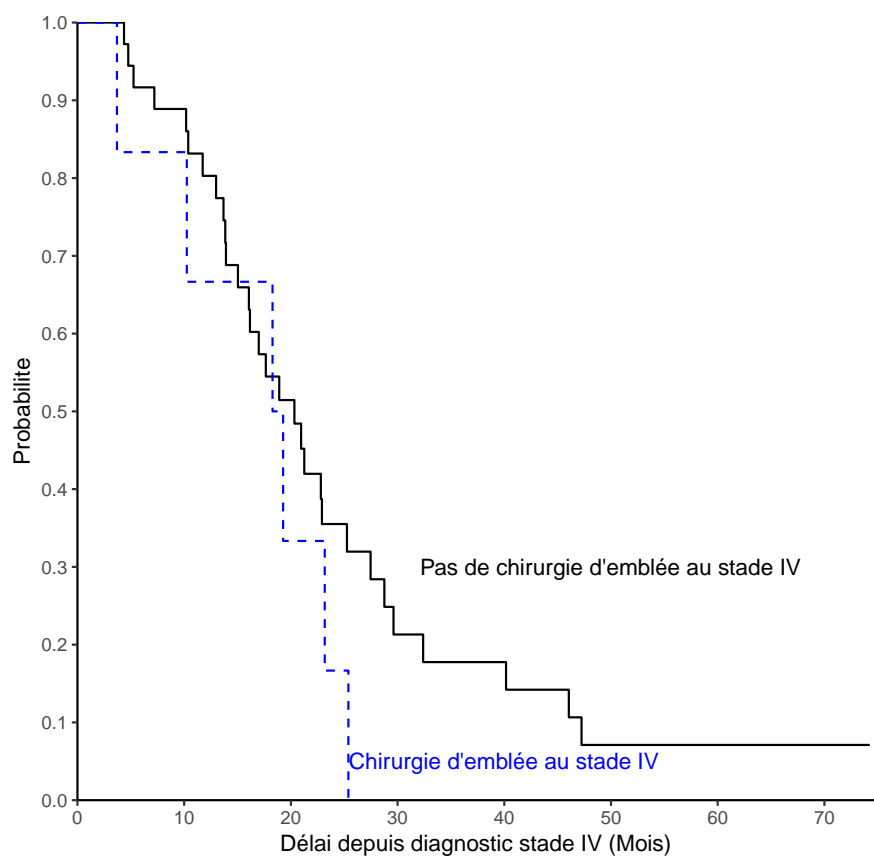


FIGURE 7 – Survie Globale selon le type de chirurgie avant la chimiothérapie

La survie entre les deux groupes opérés ($n=6$) ou non d'emblée ($n= 36$) au stade IV n'était pas significativement différente (Test du log-rank $p=0.26$).

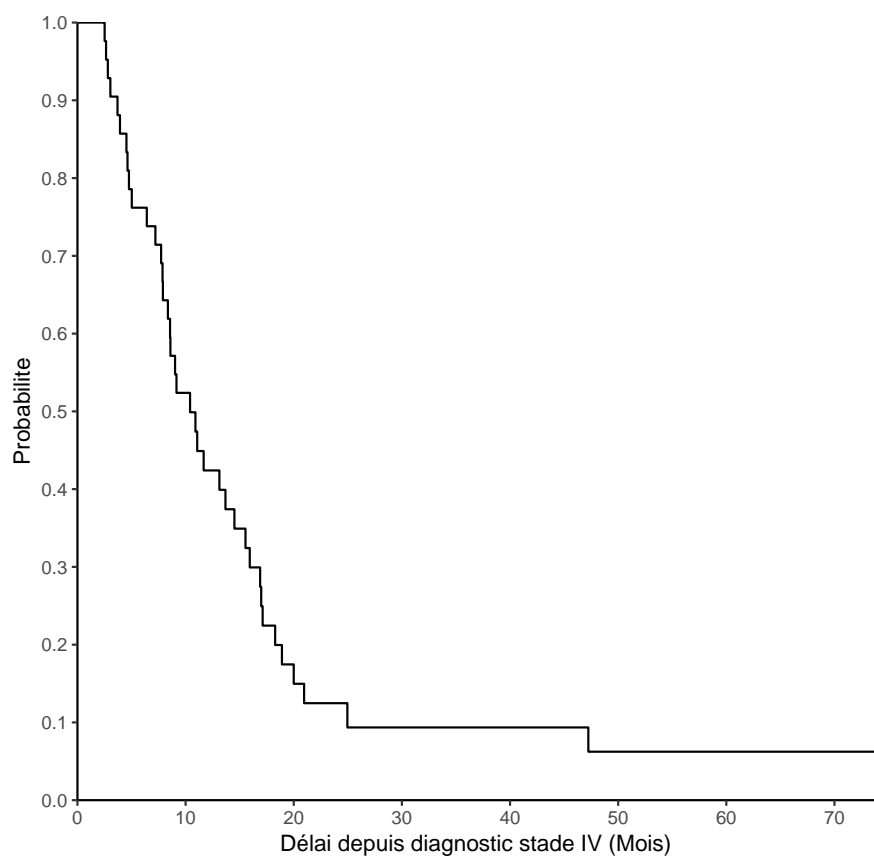


FIGURE 8 – PFS Globale

La PFS à un an était de 0.42 (95 % 0.27 - 0.6), était évaluée à 0.12 (95 % 0.06 - 0.28) à 2 ans. La PFS à 4 ans était 0.06 (95 % 0.02 - 0.22). La médiane de la PFS était de 10.41 mois (95 % 8.36 - 15.93).

3.7.2 Après la première ligne de chimiothérapie

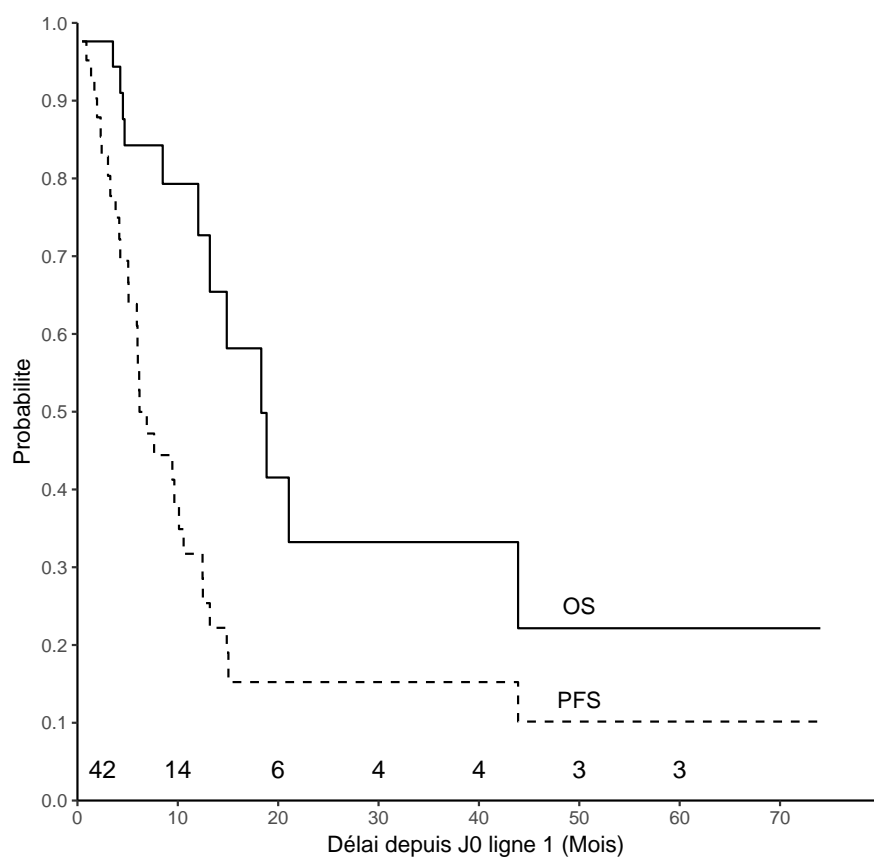


FIGURE 9 – Survie et PFS après la première ligne de chimiothérapie

La médiane de survie post 1ère ligne était de 13.0 mois, la médiane de la PFS était de 6.18 mois.

3.7.3 Après la seconde ligne de chimiothérapie

25 patients ont suivi 2 lignes de chimiothérapie au minimum.

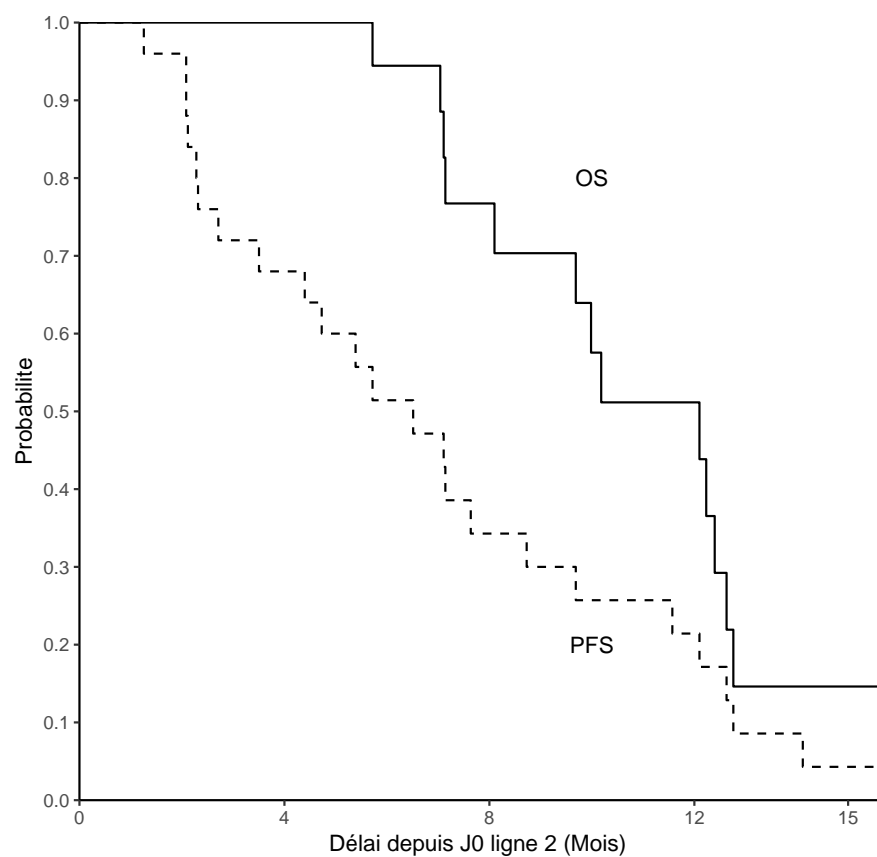


FIGURE 10 – Survie et PFS après la seconde ligne de chimiothérapie chez les patients ayant eu au moins deux lignes de chimiothérapie

Survie post 1ère ligne	Survie à 12 mois (95%CI)	Survie à 24 mois (95%CI)	Survie à 36 mois (95%CI)	Survie à 48 mois (95%CI)
OS post 1ere ligne	0.79 (95 % 0.56 - 0.96)	0.33 (95 % 0.07 - 0.71)	0.33 (95 % 0.07 - 0.71)	0.22 (95 % 0.07 - 0.67)
PFS post 1ere ligne	0.32 (95 % 0.17 - 0.52)	0.15 (95 % 0.03 - 0.35)	0.15 (95 % 0.03 - 0.35)	0.1 (95 % 0.03 - 0.32)

TABLE 11 – Survie post 1ère ligne

Survie post 2nd ligne	Survie à 6 mois (95%CI)	Survie à 12 mois (95%CI)
OS post 2eme ligne	0.94 (95 % 0.84 - 1)	0.51 (95 % 0.25 - 0.82)
PFS post 2eme ligne	0.51 (95 % 0.31 - 0.76)	0.21 (95 % 0.07 - 0.46)

TABLE 12 – Survie post 2ème ligne