



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Cancer bronchique à petites cellules : quoi de neuf ?

Small cell lung cancer: what's new?

S. Ocak^{1,*}, P. Fournel⁴, E. Negre, B. Roch, J.-L. Pujol³

¹Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur (Site Godinne), Département de Médecine Interne, Service de Pneumologie, B5530 Yvoir, Belgique

²Université catholique de Louvain, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Pôle de Pneumologie, ORL et Dermatologie (PNEU), B1200 Bruxelles, Belgique

³Hôpital Arnaud de Villeneuve, Service des Maladies Respiratoires, Unité d'Oncologie Thoracique, Avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier Cedex, France

⁴Département d'Oncologie Médicale, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, 108 bis av. A. Raimond, 42271, Saint-Priest en Jarez, France

MOTS-CLÉS

Cancer à petites cellules ;
Chimiothérapie ;
Immunothérapie ;
Radiothérapie

Résumé

Cet article décrit les avancées récentes relatives à la prise en charge diagnostique et thérapeutiques des cancers bronchiques à petites cellules. Une place particulière est faite au développement des inhibiteurs des protéines de contrôle de l'immunité. Il cite aussi les points encore débattus autour des explorations préthérapeutiques, de la radiothérapie thoracique, et de l'irradiation prophylactique cérébrale. Enfin, les pistes de thérapie ciblant les anomalies de réparation des dommages de l'ADN sont évoquées.

© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Small cell lung cancer;
Chemotherapy;
Immunotherapy;
Radiotherapy

Abstract

This article describes recent advances in the diagnostic and therapeutic management of small cell lung cancer, particularly, the development of immune checkpoint inhibitors. He also cites still debatable issues such as pre-therapeutic explorations, thoracic radiotherapy, and prophylactic cerebral irradiation. Finally, therapeutic approaches targeting DNA damage repair abnormalities are discussed.

© 2021 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sebahat.ocak@uclouvain.be (S. Ocak).

Introduction

Parmi l'ensemble des cancers du poumon, le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) est une préoccupation majeure pour les cliniciens, car les progrès réalisés durant les 30 dernières années sont très lents. Avec une médiane de survie de l'ordre de 10 mois pour les formes étendues et de 25-30 mois pour les formes limitées, le pronostic du CBPC représente un défi oncologique majeur, qui lui vaut d'être qualifié aux Etats-Unis par le National Cancer Institute de « cancer récalcitrant » au même titre que le cancer du pancréas.

Si on tient compte des projections de l'INCa (Institut National du Cancer) faisant état, en France, de 49 109 nouveaux cas de cancer du poumon en 2018 (31 231 hommes et 15 132 femmes [1]), il y aurait environ 6 954 patients atteints de CBPC en 2018. Le CBPC est donc à la fois un fait épidémiologique majeur et un défi scientifique.

Cet article résume les données récemment acquises qui ont changé nos pratiques, et celles, encore en cours d'évaluation, qui pourraient les modifier dans un proche avenir.

Oncogénèse

Le taux de mutations des CBPC fait partie des plus élevés de toutes les tumeurs solides. Une médiane de 8.6 mutations ponctuelles non synonymes par million de bases est observée¹. Ce sont surtout des transversions C:G>A:T, ce qui ne surprend pas car ce cancer est fortement lié au tabagisme. L'analyse de la sous-clonalité des mutations détectées a été possible dans environ la moitié des cas. La sous-clonalité apparaît trois fois moins importante qu'elle ne l'est pour les adénocarcinomes pulmonaires. Qui plus est, la corrélation entre le stade et l'hétéroclonalité, telle qu'elle est observée pour les adénocarcinomes, n'est pas vérifiée pour les CBPC. Ceci confirme les différences fondamentales de carcinogénèse.

Dans le détail, les gènes les plus fréquemment mutés sont : TP53 et RB1, KIAA1211 et COL22A1, ainsi que RGS7 et FPR1. À ces mutations, vient s'ajouter la très fréquente inactivation de la voie NOTCH (un quart des cas testés) et tout particulièrement NOTCH1.

Le point essentiel à retenir pour comprendre la carcinogénèse des CBPC, est l'importance de l'inactivation de P53 et RB1. Cette double inactivation de gènes suppresseurs de tumeur n'est pas seulement ubiquitaire, elle est indispensable à l'émergence du phénotype neuroendocrine. Sur l'ensemble des tumeurs testées, toutes sauf deux avaient une inactivation bi-allélique et simultanée de P53 et de RB1 (surtout des mutations ponctuelles pour P53 et des réarrangements plus complexes pour RB1). Pour les deux restantes (avec inactivation de P53 isolée), c'est la surexpression de CCND1 qui prend le relais (car ce gène code pour la cycline D1, laquelle rend silencieux RB1, ce qui revient au même). Ces deux cas particuliers présentaient des signes nets de chromothripsie [1]. Donc, pas de CBPC sans inactivation de ces deux voies.

L'autre point essentiel tient à l'amplification des gènes de la famille MYC : MYCL1, MYCN et MYC, amplification cruciale

puisqu'elle empêche le contrôle du passage des phases G2 à M comme nous le détaillerons plus loin.

Récemment, sur base de données obtenues à partir de tissus de CBPC humains, de xénogreffes dérivées de patients, de lignées cellulaires et de modèles murins, une nouvelle classification moléculaire du CBPC a été proposée, avec quatre sous-types : CBPC-A, CBPC-N, CBPC-P, et CBPC-Y, définis par l'expression ARN différentielle de quatre régulateurs clé de la transcription : achaete-scute homologue 1 (ASCL1), neurogenic differentiation factor 1 (NeuroD1), yes-associated protein 1 (YAP1) et POU class 2 homeobox 3 (POU2F3), respectivement (la dernière lettre de chaque sous-type référant au facteur de transcription le plus fortement associé) [2]. Les tumeurs ASCL1 et NeuroD1 négatives représentent un sous-type pauvre en marqueurs neuroendocrines, associé à POU2F3 ou sans régulateur dominant connu. Des études précliniques ont suggéré des vulnérabilités distinctes pour ces sous-types et donnent l'espoir que cette nouvelle classification moléculaire puisse conduire à une approche thérapeutique personnalisée dans le CBPC. Une analyse de l'expression protéique de ces facteurs de transcription dans des tissus humains a montré que la majorité des CBPC était caractérisée par une expression dominante d'ASCL1 (69 %) et/ou NEUROD1 (17 %), avec seulement une minorité n'exprimant ni l'un ni l'autre (14 %) [3]. YAP1 était peu exprimé et ne définissait pas un sous-type particulier. Par contre, POU2F3 était uniquement associé au sous-type ASCL1/NEUROD1 doublement négatif (7 %), alors que le reste des tumeurs de ce sous-type doublement négatif n'avait pas de régulateur de transcription dominant (7 %).

Évaluation pré-thérapeutique

Le stade de la maladie étant le point le plus controversé autant pour les examens minimaux qui génèrent le stade que pour la nomenclature des stades eux-mêmes, l'imagerie minimale pourrait se décliner dans cette liste : l'examen tomodensitométrique (TDM) du thorax, de l'abdomen, idéalement du pelvis (compte tenu de la fréquence des métastases osseuses sur le squelette axial) complété par une imagerie cérébrale idéalement de type imagerie par résonance magnétique (IRM) et par un examen radionucléaire du squelette. L'utilisation des TEP dans le groupe des CBPC est devenue un standard d'exploration. Elle est notamment pertinente lorsqu'il s'agit de déterminer si un patient relève ou non de la radiothérapie (RT) concomitante à la chimiothérapie (CT).

La sensibilité de la détection de métastases à distance dépend de la technique d'investigation utilisée, ce qui rend relative la césure entre stade étendu et stade limité. Des procédures exhaustives résultent bien sûr dans l'observation plus fréquente de métastases et donc de stades étendus. Notons que, lorsque l'épanchement pleural est le seul critère d'extension, la règle est de s'assurer au minimum par une cytologie que l'épanchement est la conséquence directe d'un envahissement de la séreuse et non pas une conséquence indirecte de l'inflammation.

La stadification résultant des investigations sus-décrites a été très longtemps segmentée en deux groupes selon le

principe décrit par la Veterans Administration Lung Study Group (VALSG [4]) : les CBPC de stade limité (CBPC-L) d'une part, définis comme une tumeur confinée à un hémithorax et aux ganglions lymphatiques régionaux, et les CBPC de stade étendu (CBPC-E) d'autre part, répondant à toute atteinte au-delà des limites précédemment décrites.

L'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) Lung Cancer Staging Project a proposé une classification TNM directement calquée sur la 7^e édition de la classification TNM des cancers bronchiques, telle qu'appliquée dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), et recommandé l'abandon de la stadification binaire du CBPC-L versus CBPC-E. Mais, en fait, cette classification n'est pertinente que pour 2,7 % de l'ensemble des CBPC et les discordances entre la stadification clinique et la stadification anatomopathologique sont très importantes. La classification TNM a surtout un intérêt dans les rares circonstances où la chirurgie est envisageable ; elle n'est définitive que sur les données anatomopathologiques. Finalement, pour les 93,3 % restant des patients, la séparation stade limité contre stade étendu reste cohérente. Elle l'est d'autant plus qu'elle constitue la limite de séparation entre les malades pouvant recevoir une modalité de traitement combiné (CBPC-L), et les malades ne pouvant recevoir qu'un traitement systémique (CBPC-E).

Soulignons que le stade ne résume pas l'évaluation pronostique des CBPC et qu'il existe des scores relativement simples permettant d'aider à cette évaluation en intégrant des données cliniques et biologiques [5].

Chimiothérapie

Nous ne reviendrons pas ici sur le rationnel biologique, ni les nombreux arguments cliniques qui ont installé l'association sel de platine-étoposide comme le traitement de référence des CBPC en première ligne. Aujourd'hui, le doublet sel de platine-étoposide constitue l'épine dorsale de tout traitement du CBPC. Il doit intégrer, pour les stades étendus, une immunothérapie (IT) par inhibiteur des protéines de contrôle de l'immunité (ICI) dont nous ferons état plus loin.

Pour les patients dont la maladie progresse, et pour lesquels la réinduction du même doublet sel de platine-étoposide n'est pas adéquate, seules sont approuvées, à ce jour, les formes intraveineuse et orale du topotécan, analogue hydrosoluble de la camptothécine et inhibiteur de la topoisomérase 1. L'amrubicine a une place limitée en raison de l'absence de bénéfice clair sur le topotécan et elle n'est pas disponible en France. La lurbinectédine, un nouvel inhibiteur sélectif de la transcription oncogénique, a montré une activité pour le traitement des CBPC en rechute après une CT à base de platine dans une étude de phase 2 non randomisée [6]. La lurbinectédine, administrée jusqu'à progression tumorale ou intolérance, a entraîné une réponse tumorale chez 37/105 patients (35,2 % ; intervalle de confiance à (IC) 95%, 26,2-45,2), avec une durée de réponse ≥ 6 mois chez 43 % de ces patients répondeurs. Une activité était observée tant chez les patients avec une maladie sensible (intervalle sans CT ≥ 90 jours) que chez ceux avec une maladie résistante (intervalle sans CT < 90 jours), ainsi

que chez les patients ayant préalablement reçu de l'IT. Le profil de toxicité était acceptable, les effets secondaires de grade 3 et 4 les plus fréquents étaient hématologiques et 10 % des patients ont eu des effets secondaires sérieux. Des analyses de biomarqueurs sont en cours. Sur base de cette étude de phase 2 encourageante, la lurbinectédine est actuellement évaluée dans une étude de phase 3, ATLANTIS, en association avec la doxorubicine [7].

À la lecture des publications actuelles, il ne semble pas utile de prolonger le traitement cytotatique au-delà de quatre à six cycles de traitement. Cette recommandation est vérifiée par l'expérience clinique car, pour le CBPC plus encore que pour le CBNPC, l'essentiel du bénéfice clinique est obtenu lors de la phase d'induction. Aucune des tentatives de traitement de maintenance, suivant une première ligne active de CT, n'a apporté d'amélioration de la survie globale (SG). Citons les inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles (marimastat), le topotécan, les interférons ou les agents ciblant l'angiogénèse.

Association radiothérapie-chimiothérapie

La rechute de la maladie endothoracique est la première cause d'échec des CBPC-L. La RT thoracique offre une opportunité d'améliorer le contrôle local des CBPC-L : le bénéfice absolu de la RT est, selon les méta-analyses portant sur 2 140 patients, de 5,1 % à 3 ans et la réduction globale du risque de décès de 14 % [8] ; la modalité de RT idéale est la combinaison de la RT et de la CT délivrée de manière concomitante (ce qui renforce l'indication du doublet cisplatine-étoposide, seul compatible avec une RT délivrée de façon optimale) car toutes les études ayant comparé la RT concomitante à la RT séquentielle montrent un avantage de survie pour les malades recevant la première modalité. L'introduction de la RT dans le schéma thérapeutique doit idéalement se faire au premier cycle de CT, ce qui est rarement possible, ou tout du moins au deuxième cycle. Cette notion est accréditée par une récente méta-analyse suggérant que le temps séparant le début du traitement (quel qu'il soit) et la fin de la RT devrait être le plus court possible pour atteindre le maximum d'efficacité thérapeutique [9].

Une RT de modalité concomitante, précocement introduite dans le schéma d'association à la CT par cisplatine-étoposide et optimale en doses, semble donc à même de réduire les risques de rechute locale et serait même un frein à la progression de la maladie vers un phénotype clinique métastatique. Les modalités séquentielles peuvent être envisagées comme traitement palliatif de patients âgés ou fragiles qui ne pourraient supporter la modalité concomitante. Les schémas qui alternaient CT et RT sont abandonnés.

Les modalités d'administration de la RT restent controversées. L'étude randomisée publiée par A. Turrisi en 1999 a montré qu'un schéma bi-fractionné, accéléré, délivrant une dose totale de 45 Gy, était supérieur en SG à la même dose délivrée selon un schéma mono-fractionné [10]. L'étude CONVERT n'a pas réussi à démontrer la supériorité du schéma mono-fractionné délivrant une dose de 66 Gy par rapport au schéma bi-fractionné de 45 Gy, malgré une optimisation de la technique de RT [11], de même pour l'essai CALGB 30610

(Alliance)/RTOG 0538 présenté cette année au congrès de l'ASCO, comparant une RT mono-fractionnée délivrant 70 Gy à une RT bi-fractionnée délivrant 45 Gy [12]. Plus récemment, un essai norvégien a montré qu'une RT bi-fractionnée à la dose de 60 Gy était supérieure en SG que le même type de RT délivrant 45 Gy, avec une médiane de SG de 37,2 vs 22,6 mois (hazard ratio (HR) 0,61 ; $p = 0,012$) [13]. En pratique, selon les recommandations de l'American Society of Radium (ARS), il semble tout à fait possible d'administrer de façon concomitante à la CT et le plus précocement possible, soit une RT bi-fractionnée accélérée d'au moins 45 Gy, soit une RT mono-fractionnée de 60 à 70 Gy, en privilégiant la modulation d'intensité (IMRT) [14].

Citons enfin les travaux de l'EORTC qui ont montré le bénéfice possible de la RT thoracique de consolidation chez les patients atteints de CBPC-E [15]. Cette RT est proposée à une dose de 30 Gy délivrée sur le médiastin en fin de programme de CT. Elle est réservée aux patients qui bénéficient d'une réponse complète ou sub-complète à l'issue de la CT. Toutefois, à l'époque de cette étude, les ICI n'étaient pas encore utilisés dans le CBPC-E. Par ailleurs, dans les études ayant évalué ces ICI en association à la chimiothérapie en première ligne et en maintenance, il n'y avait que très peu de patients ayant reçu une radiothérapie de consolidation. Tout cela rend difficile de juger de l'efficacité et de la sécurité de la radiothérapie thoracique de consolidation actuellement alors que l'IT par ICI est devenue un traitement standard en première ligne et en maintenance dans le CBPC-E.

Controverse sur l'irradiation prophylactique cérébrale

L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) doit être envisagée pour tout patient porteur d'un CBPC en rémission complète après CT. Elle permet une réduction du risque de métastases cérébrales de l'ordre de 40 % et une amélioration de 5,4 % de la SG à 3 ans [16]. Des patients métastatiques ont été inclus dans plusieurs études randomisées et l'étude de sous-groupes d'une méta-analyse ne semblait pas démontrer de différence d'efficacité entre les CBPC-L et les CBPC-E. Ce fut le rationnel d'un essai de l'EORTC : la conclusion serait que les malades atteints de CBPC-E recevant une IPC auraient une survie prolongée et un risque de rechute réduit [17]. Ainsi, l'IPC pourrait-elle être proposée aux patients en réponse quel que soit le stade initial de la maladie. Mais une étude du NCI japonais, récemment présentée, conclut de façon fort différente à la futilité de l'IPC en termes de bénéfice de survie pour les CBPC-E [18]. Cette deuxième étude diffère de l'étude européenne par la qualité du suivi IRM des patients. Les deux études se rejoignent sur un point : le risque de rechute cérébrale est réduit.

Quoi qu'il en soit, la dose généralement recommandée de celle-ci est de 25 Gy délivrée sur l'encéphale *in toto* ; la protection de l'hippocampe est de plus en plus proposée car elle pourrait limiter la détérioration neuropsychologique tardive, sans que cela ne soit démontré. Il semble prudent, pour ne pas s'exposer à des risques à long terme, de maintenir une dose par fraction inférieure à 2,6 Gy et d'éviter la CT concomitante.

Immunothérapie utilisant les agents ciblant les protéines de contrôle de l'immunité

Dans le spectre des tumeurs malignes humaines, le CBPC fait partie des cancers dont la charge tumorale est reconnue parmi les plus élevées. En effet, les anomalies de réparation des dommages de l'ADN par lesquelles nous commençons cet article, sont supposées provoquer l'accumulation de mutations, de délétions, d'amplifications de gènes qui concourent à l'expression de néo-antigènes augmentant l'immunogénicité tumorale. Par ailleurs, le CBPC est fortement associé au tabagisme, lequel a été corrélé à la réponse aux ICI dans le CBNPC. Finalement, la fréquence des syndromes paranéoplasiques auto-immuns associés au CBNPC ont fait espérer le succès de l'IT.

Le développement des ICI ciblant PD-(L)1 s'est effectué de façon différente pour le CBPC et le CBNPC. Pour ces derniers, le développement systématique a été assez parallèle à celui qui a été adopté auparavant pour le traitement des mélanomes : définissant, dans un premier temps, leur place en deuxième ligne, ils ont ensuite été évalués en première ligne pour s'intéresser au concept de double IT faisant appel à la synergie des anti-CTLA-4 et des anti-PD-(L)1 et, finalement, plus récemment, au concept de l'IT et de la CT combinées. Pour le CBPC, les questions posées ne se sont pas présentées dans le même ordre.

L'ipilimumab, anticorps dirigé contre CTLA-4, a été proposé dans un essai randomisé de phase 2 en combinaison avec la CT de type carboplatine-paclitaxel [21]. Dans cette étude, des patients atteints de CBPC-E étaient randomisés en trois groupes : un groupe placebo qui ne recevait que la CT, un groupe de traitement combiné concomitant dans lequel les patients recevaient de front l'ipilimumab et la CT, l'ipilimumab étant maintenu jusqu'à progression ou toxicité, et un groupe dit « phasé » pour lequel l'ipilimumab n'était délivré qu'à partir du cycle 3. En termes de réponse immunologique, mais aussi de réponse tumorale mesurée avec des critères de type iRecist, l'administration différée s'avérait la plus efficace puisqu'il y avait un gain de survie sans progression (SSP) en comparaison avec le groupe placebo.

Suite au signal positif recueilli lors de cette étude, l'IFCT et l'ETOP se sont associées pour développer une étude de phase 2 randomisée, STIMULI, comparant IT et simple observation dans le CBPC-L après radiochimiothérapie concomitante suivie d'une IPC : un groupe recevait l'association ipilimumab 3 mg/kg - nivolumab 1 mg/kg et un groupe était surveillé de façon conventionnelle [22]. Un total de 153 patients atteints de CBPC-L ont été inclus dans cette étude complexe dont le critère de jugement principal était la SSP. La maintenance par double IT n'a pas apporté de bénéfice en SSP par rapport à la surveillance seule. À noter qu'une désactivation anticipée des recrutements dans cette étude a eu lieu en juin 2019. Cette mesure n'était pas en lien avec un problème de tolérance mais avec les résultats d'une étude menée sur le même modèle de la maintenance utilisant une IT duale dans le CBPC-E. Cette dernière, intitulée CheckMate 451, avait enrôlé 834 patients dont la tumeur n'avait pas progressé après une CT à base de platine à recevoir soit l'association ipilimumab 3 mg/kg - Nivolumab 1 mg/kg soit le nivolumab

seul, soit un placebo en maintenance [23]. L'IT en maintenance, qu'elle soit duale ou en monothérapie, n'avait hélas pas significativement modifié la SG.

Les études de phase 1 ou 2 testant la place des ICI chez des patients atteints de CBPC ayant développé des résistances après une première ligne de CT par platine-étoposide et éligibles à une deuxième ou n^{ème} ligne de traitement sont apparues par la suite. L'étude CheckMate 032 [20] est une de ces études qui, chez des patients préalablement traités par au moins une CT à base platine, a fait la comparaison de quatre groupes : un groupe recevant le nivolumab seul et trois groupes recevant différents dosages de combinaisons du nivolumab et de l'ipilimumab pour un total de quatre cycles, avec ensuite une maintenance par nivolumab. L'étude n'était pas conçue pour supporter une comparaison statistique entre les groupes car seule une partie était randomisée. Numériquement, l'association nivolumab 1 mg/kg - ipilimumab 3 mg/kg, suivie d'une maintenance par nivolumab, a procuré les taux de réponses les plus élevés, de 23 % contre 10 % seulement pour le nivolumab 3 mg/kg seul. La SG médiane était de 4,4 mois pour le nivolumab, 7,7 mois pour la combinaison nivolumab 1 mg/kg - ipilimumab 3 mg/kg et 6,1 mois pour la combinaison nivolumab 3 mg/kg - ipilimumab 1 mg/kg. Dans cette étude, la réponse aux ICI n'était pas associée à l'expression tissulaire de PD-L1. Par contre, une amélioration importante de la SG était observée chez les patients avec une charge mutationnelle tumorale (TMB) élevée et traités par l'association nivolumab-ipilimumab, avec une SG à 1 an de 62 % versus 23 % et 20 %, et une SG médiane de 22 versus 3,4 et 3,6 mois pour ceux avec un TMB élevé, faible ou intermédiaire, respectivement. Des décès toxiques sont survenus, dont un cas de myasthénie ainsi qu'un cas de pneumonie alors que d'autres événements respiratoires étaient classés grade 4.

Toujours en deuxième ligne, l'étude KEYNOTE 028 a évalué un autre anti-PD-1, le pembrolizumab [26]. Dans cet essai de phase Ib, seuls les malades présentant une tumeur positive pour le PD-L1 étaient inclus. Cette étude ne comportant pas de bras comparateur a montré un taux de réponse d'environ 33 % (dont une réponse complète), une SSP médiane de seulement 2 mois et un nombre élevé d'effets secondaires, de grade 3 et 4 pour 8 % des patients, incluant un cas de colite mortelle.

La problématique de la deuxième ligne des CBPC a été abordée dans d'autres études. L'IFCT a conduit un essai de phase 2 randomisé (16-03) comparant un anti PD-L1, l'atézolizumab, à la CT (au libre choix de l'investigateur) [27]. L'atézolizumab a entraîné un taux de réponse de 2,3 % (IC 95% 0,0-6,8) et une SSP médiane de 1,4 mois (IC 95% 1,2-1,5) versus 10 % et 4,3 mois avec la CT (IC 95% 1,5-5,9), empêchant ainsi l'initiation de l'étude de phase 3. La SG était similaire dans les deux groupes, de 9,5 mois avec l'atézolizumab versus 8,7 mois avec la CT (HR 0,84 ; IC 95% 0,45-1,58 ; p = 0,60). Certains patients traités par atézolizumab ont toutefois présenté un contrôle prolongé de la maladie. L'expression de PD-L1 n'a pas différé dans ce sous-groupe. Aucun signal de toxicité inattendu n'a été observé.

Le doute sur l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité utilisés seul dans la situation des patients en post-première ligne (c'est-à-dire en rechute ou en maintenance) a été renforcé par les résultats de l'étude

CheckMate 331 [28]. Cette étude de phase 3 randomisée et ouverte a comparé le nivolumab en monothérapie à une CT (qui pouvait être l'Amrubicine ou le Topotécan) pour des patients atteints de CBPC en rechute après une CT à base de platine. L'étude n'a pas atteint son objectif qui était l'amélioration significative de la SG pour les patients dans le groupe nivolumab. La SG médiane était de 7,5 mois avec le nivolumab et de 8,4 mois avec la CT (HR 0,86 ; IC 95% 0,72-1,04). Cependant, les courbes ont montré une séparation retardée après 12 mois.

Toujours en deuxième ligne, dans une étude de phase 2 simple bras, l'association du durvalumab, un anti-PD-L1, et du trémélimumab, un anti-CTLA-4, s'est également avérée décevante dans le CBPC-E réfractaire ou résistant au platine, avec un taux de réponse global de 9,5 %, une SSP de 1,7 mois et une SG médiane de 6 mois [29].

Une autre voie de développement de l'IT a été de l'associer à la chimiothérapie et de le faire chez des patients encore naïfs de traitement. Le rationnel d'une telle association tenait à l'observation d'une amplification de la réponse immune suite au damage associated molecular patterns (DAMPs) que la chimiothérapie provoque. L'association d'un anti-PD-(L)1 avec la chimiothérapie en première ligne de traitement a été évaluée par trois études de phase 3 : IMpower133 avec l'atézolizumab [30-32], CASPIAN avec le durvalumab +/- tremelimumab [33,34] et KEYNOTE-604 avec le pembrolizumab [35] ; ainsi que deux études de phase 2, REACTION avec le pembrolizumab [36] et ECOG-ACRIN5161 avec le nivolumab [37].

Dans IMpower133, étude de phase 1/3 évaluant l'atézolizumab associé au doublet carboplatine-étoposide en première ligne, 403 patients présentant un CBPC-E, un bon indice de performance, une maladie mesurable et aucun traitement systémique antérieur ont été randomisés (1:1) pour recevoir la CT pendant quatre cycles avec ou sans atézolizumab [30]. L'IT a été maintenue jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La SSP et la SG étaient significativement améliorées dans le groupe expérimental, avec une SSP médiane de 5,2 versus 4,3 mois (HR 0,77 ; IC 95% 0,62-0,96 ; p = 0,02) et une SG médiane de 12,3 versus 10,3 mois (HR 0,70 ; IC 95% 0,54-0,91 ; p = 0,007) après un suivi médian de 13,9 mois. Le taux de SG à un an était de 51,7 % versus 38,2 %. Une mise à jour des données après un suivi médian de 22,9 mois a confirmé les données, avec toujours une SG médiane de 12,3 versus 10,3 mois (HR 0,76 ; IC 95% 0,60-0,95 ; p = 0,0154) et à 18 mois de 34,0 % versus 21,0 % [31]. Le plateau observé dans la courbe de survie des patients sous atézolizumab suggère qu'une proportion de patients en ont un bénéfice au long cours. Le bénéfice lié à l'atézolizumab n'était pas influencé par le TMB sanguin ni l'expression de PD-L1 [31]. Le taux d'effets secondaires de grade ≥ 3 et sérieux était similaire dans les deux groupes, alors que les effets secondaires immunomédiés étaient plus importants avec l'atézolizumab (28 % vs 17 %). L'amélioration de la qualité de vie était plus importante et plus durable dans le bras expérimental [32]. On ignore si les patients chimio-naïfs constituent un groupe plus propice que le CBPC réfractaire à la démonstration de l'efficacité des ICI, mais l'effet synergique des anti-PD-(L)1 et de la CT, comme suggéré par l'étude d'autres tumeurs malignes, pourrait avoir contribué aux résultats de IMpower133.

Une étude au design similaire, CASPIAN, a montré des résultats très proches en additionnant le durvalumab au doublet platine-étoposide, avec une SG médiane de 13,0 versus 10,3 mois (HR 0,73 ; IC 95% 0,59-0,91 ; $p = 0,0047$) après un suivi médian de 14,2 mois [34]. Une mise à jour des résultats après un suivi médian de 25,1 mois a confirmé le maintien du bénéfice, avec une SG médiane de 12,9 versus 10,5 mois (HR 0,75 ; IC 95% 0,62-0,91 ; $p = 0,0032$) [33]. Le bénéfice observé avec le durvalumab n'était pas associé avec le TMB sanguin [38]. Quelques différences sont à noter entre IMpower133 et CASPIAN. Dans IMpower133, seul le carboplatine pouvait être prescrit, avec un maximum de quatre cycles dans chaque groupe, et l'IPC était autorisée. Dans CASPIAN, par contre, le cisplatine était autorisé (25 % des patients l'ont reçu), six cycles pouvaient être administrés dans le groupe contrôle (56 % des patients ont complété les six cycles) et l'IPC n'était autorisée que dans le groupe contrôle.

À noter que dans CASPIAN, un troisième groupe a reçu une IT duale (durvalumab plus trémélimumab), toujours associée au doublet sel de platine-étoposide, mais les résultats rapportés n'ont montré aucun avantage de SG de cette quadruple combinaison, la médiane étant de 10,4 versus 10,5 mois (HR 0,82 ; IC 95% 0,68-1,00 ; $p = 0,045$) [33]. Cela va dans le même sens que d'autres études de phases 3 ayant évalué l'ipilimumab dans le CBPC-E [23,39], suggérant que l'inhibition de CTLA-4 n'a pas de réel bénéfice chez des patients non sélectionnés. Par ailleurs, plus d'effets secondaires de grade ≥ 3 et sérieux étaient observés avec la double IT.

L'étude de phase 3 KEYNOTE-604 a également montré une amélioration significative de la SSP (HR 0,75 ; IC 95% 0,61-0,91 ; $p = 0,0023$) et une amélioration de la SG en rajoutant le pembrolizumab au doublet platine-étoposide, mais la différence de SG n'était pas significative (HR 0,80 ; IC 95% 0,64-0,98 ; $p = 0,164$) [35]. Bien que les comparaisons indirectes d'études doivent être faites avec prudence, la SG plus courte dans KEYNOTE-604 que dans IMpower133 et CASPIAN suggère une plus grande proportion de patients plus malades dans KEYNOTE-604. Il y avait en effet plus de patients avec des métastases cérébrales, un ECOG à 1, de grandes lésions primitives et ≥ 3 métastases au départ dans cette dernière étude. Quoiqu'il en soit, même si la différence de SG n'est pas significative, un effet est évident et cette étude confirme le bénéfice des anti-PD-(L)1 en association avec la CT.

Dans l'étude de phase 2 REACTION, les patients ayant répondu à deux cycles de CT ont été randomisés pour recevoir quatre cycles supplémentaires de CT avec ou sans pembrolizumab [36]. Alors qu'une amélioration significative de la SG a été observée malgré un crossover de 30 %, avec une médiane de 12,3 versus 10,4 mois (HR 0,73 ; IC 80% 0,54-1,00, $p = 0,97$), il n'y a pas eu d'amélioration significative de la SSP qui était l'objectif primaire, avec une médiane de 4,7 versus 5,4 mois (HR 0,84 ; IC 80% 0,65-1,09 ; $p = 0,194$). L'étude de phase 2 ECOG-ACRIN5161 n'a pas non plus amélioré de façon significative l'objectif primaire de SSP médiane [37].

Sur base des données d'IMpower133 et CASPIAN, l'European Medical Agency (EMA) a approuvé l'atezolizumab et le durvalumab dans le traitement de première ligne du

CBPC-E en association avec la CT par platine-étoposide et puis seul en maintenance. Le bénéfice de SG observé avec l'addition de l'atezolizumab ou du durvalumab peut être considéré comme un pas en avant après trois décennies de traitement standard inchangé pour les CBPC-E. Mais le bénéfice reste inférieur à celui qui était attendu en comparaison au CBNPC. Une explication potentielle est la faible expression de PD-L1 dans le CBPC, une expression (≥ 1 % avec les tests SP142 ou 28-8) étant présente dans ≤ 15 % des CBPC [40] versus ~ 60 % des CBNPC [41], et plus dans les cellules immunitaires que tumorales elles-mêmes (50 % versus 6 %) [34]. À noter que contrairement au CBNPC, l'expression de PD-L1 n'est pas un biomarqueur prédictif de réponse aux anti-PD-(L)1 [30,31,35] et il n'y a à l'heure actuelle aucun autre biomarqueur prédictif. La faible expression de PD-L1 ainsi que la diminution d'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I empêchent les cellules tumorales de présenter les néoantigènes au lymphocytes T CD8+ et d'enclencher la réponse immunitaire anti-tumorale. Par ailleurs, dans le microenvironnement tumoral, il y a une activation ou une accumulation de cellules immunosuppressives et une activation inefficace des cellules immunostimulatrices [42]. Point important, l'environnement immunitaire semble être différent dans les quatre sous-types moléculaires de CBPC (-A, -N, -P et -Y) [43]. Cette nouvelle classification pourrait donc avoir un intérêt pronostique et prédictif, permettant de mieux sélectionner les candidats à l'IT. Une meilleure connaissance des mécanismes de résistance immunitaire aiderait à améliorer la prise en charge thérapeutique mais l'obtention de tissu tumoral à la progression tumorale reste un challenge dans le CBPC et on ne sait toujours pas si les biopsies liquides sont des outils valables pour explorer ces mécanismes.

De nombreuses études cliniques évaluant d'autres associations ou d'autres ITs sont en cours, comme par exemple l'association de tiragolumab, un anti-T-cell Ig et ITIM domain (TIGIT), avec l'atezolizumab et le carboplatine-étoposide en première ligne de traitement du CBPC-E (NCT04256421; SKYSCRAPER-02).

Perspectives : le ciblage des anomalies de réparation des dommages de l'ADN

La caractéristique fondamentale des CBPC tient à son activité proliférative intense résultant de la perte des contrôles de passage de G1-S et de G2-M comme nous l'avons vu plus haut. Le point essentiel à considérer aujourd'hui est de comprendre pourquoi la réinduction du protocole cisplatine-étoposide lors de la rechute se solde par des taux de réponses inférieures de moitié à ceux observés en induction. La compréhension des mécanismes moléculaires expliquant l'acquisition d'une résistance serait un progrès car elle permettrait d'anticiper ces mécanismes lors du traitement d'induction.

L'avancée des connaissances en matière d'altérations génomiques somatiques, permet d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques : le ciblage des mécanismes de réparation des dommages de l'ADN tout d'abord : les anti-PARPs, les molécules inhibitrices de l'EZH2 ; la dé-répression de

la voie NOTCH, même si nous avons connu l'échec du rovalbituzumab-tésirine ; l'inhibition de la kinase sérine/thréonine Aurora A, le témozolomide et sa dépendance de la méthylation du promoteur de MGMT. Il est possible que la décennie qui s'ouvre, verra le développement d'une prise en charge personnalisée du CBPC.

Conclusions

Nous ne sommes qu'au tout début d'une approche bouleversée du traitement du CBPC. L'attente des cliniciens prenant en charge des CBPC est à la mesure du défi que cette maladie lance à la cancérologie d'aujourd'hui et nécessite un effort de tous dans les essais en cours.

Liens d'intérêts

S. Ocak : à venir.
P. Fournel : à venir.
E. Negre : à venir.
B. Roch : à venir.
J.-L. Pujol : à venir.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cours de GOLF 2021* réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires

Références

- George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524:47-53.
- Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* 2019;19:289-297.
- Baine MK, Hsieh MS, Lai WV, et al. SCLC Subtypes Defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: A Comprehensive Immunohistochemical and Histopathologic Characterization. *J Thorac Oncol* 2020;15:1823-35.
- Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3 1973;4:31-42.
- Negre E, Coffy A, Langlais A, et al. Development and Validation of a Simplified Prognostic Score in SCLC. *JTO Clinical and Research Reports* 2020;1:100016.
- Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:645-54.
- Farago AF, Drapkin BJ, Lopez-Vilarino de Ramos JA, et al. ATLANTIS: a Phase III study of lurbinectedin/doxorubicin versus topotecan or cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine in patients with small-cell lung cancer who have failed one prior platinum-containing line. *Future Oncol* 2019;15:231-9.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.
- De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:543-52.
- Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71.
- Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-25.
- Bogart J, Wang XF, Masters GA, et al. Phase 3 comparison of high-dose once-daily (QD) thoracic radiotherapy (TRT) with standard twice-daily (BID) TRT in limited stage small cell lung cancer (LSCLC): CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstr 8505.
- Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:321-31.
- Chun SG, Simone CB, 2nd, Amini A, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria: Radiation Therapy for Limited-Stage SCLC 2020. *J Thorac Oncol* 2021;16:66-75.
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36-42.
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
- Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:663-71.
- Yasuda Y, Ozasa H, Kim YH. PD-L1 Expression in Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:e40-e41.
- Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883-95.
- Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomised, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013;24:75-83.
- Peters S, Pujol J-L, Dafni U, et al. Consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy: Results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Ann Oncol* 2020;31:S1211.
- Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R, et al. Nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L) platinum-based chemotherapy (chemo): results from the double-blind, randomized phase 3 CheckMate 451 study. *Ann Oncol* 2019;30:ii77-80.
- Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell* 2018;33:853-861.
- Almodovar K, Iams WT, Meador CB, et al. Longitudinal Cell-Free DNA Analysis in Patients with Small Cell Lung Cancer Reveals Dynamic Insights into Treatment Efficacy and Disease Relapse. *J Thorac Oncol* 2018;13:112-23.
- Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3823-9.

- [27] Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:903-13.
- [28] Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331(☆). *Ann Oncol* 2021;32:631-41.
- [29] Bondarenko I, Juan-Vidal O, Pajkos G, et al. Preliminary Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE efficacy of durvalumab plus tremelimumab in platinum-refractory/resistant ED-SCLC from Arm A of the Phase II BALTIC study. *Ann Oncol* 2018;viii596-viii602.
- [30] Horn L, Mansfield AS, Szczêsna A, et al. First-Line Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9.
- [31] Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* 2021;39:619-30.
- [32] Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE randomized phase I/III trial. *Ann Oncol* 2020;31:310-7.
- [33] Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:51-65.
- [34] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-39.
- [35] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:2369-79.
- [36] Besse B, Menis J, Bironzo P, et al. REACTION: a phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2020;31:S1211-S1212.
- [37] Leal T, Wang Y, Dowlati A, et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. *J Clin Oncol* 2020;38:9000.
- [38] Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L ES-SCLC: Characterization of long-term clinical benefit and tumour mutational burden (TMB) in CASPIAN. *Ann Oncol* 2020;31:S1142-S1215.
- [39] Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3740-8.
- [40] Yu H, Batenchuk C, Badzio A, et al. PD-L1 Expression by Two Complementary Diagnostic Assays and mRNA In Situ Hybridization in Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:110-20.
- [41] Yu H, Boyle TA, Zhou C, et al. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:964-75.
- [42] Hamilton G, Rath B. Immunotherapy for small cell lung cancer: mechanisms of resistance. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:423-32.
- [43] Owonikoko TK, Dwivedi B, Chen Z, et al. YAP1 Expression in SCLC Defines a Distinct Subtype With T-cell-Inflamed Phenotype. *J Thorac Oncol* 2021;16:464-76.