

Immunothérapie dans les CBPC

P.J. Souquet¹, P. Fournel², N. Girard³, D. Moro-Sibilot⁴

Les molécules d'immunothérapie sont attendues avec une impatience justifiée dans les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC). En dépit de multiples travaux dans ce groupe histologique, il n'y a eu aucune amélioration récente de la survie avec les différentes stratégies de chimiothérapie, ce qui explique l'intérêt que nous portons tous aux nouvelles approches par l'immuno-oncologie.

L'essai CheckMate 032 est un essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du nivolumab seul ou associé à l'ipilimumab en traitement de seconde ligne dans les CBPC (Hellmann M *et al.*, *abstr. MA09.05*). CheckMate 032 a évalué le nivolumab seul à 3 mg/kg toutes les 2 semaines et l'association nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg, 4 cycles tous les 15 jours, suivis de nivolumab seul à 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression. L'association de 2 inhibiteurs semble plus efficace en termes de réponse (25 versus 11 %) et de survie globale (SG à 1 an : 42 versus 30 % ; SG à 2 ans : 30 versus 17 %). Ces résultats étaient indépendants de l'expression de PD-L1, tout en notant que seulement 17 % des tumeurs étaient PD-L1+ ($\geq 1\%$ des cellules tumorales).

Dans l'étude Keynote 028 (Ott PA *et al.*, *abstr. OA05.01*) les patients étaient traités par 10 mg/kg de pembrolizumab tous les 15 jours jusqu'à progression ou toxicités, et pendant une période maximale de 2 ans. Ces patients devaient être en bon état général, avoir reçu au moins 1 ligne de chimiothérapie antérieure, sans pathologie auto-immune ni pneumopathie interstitielle diffuse (PID), et la tumeur devait exprimer le PD-L1 en immunohistochimie (IHC) [plus de 1 % des cellules marquées]. Vingt-quatre patients ont été suivis, ce qui représente 28,6 % des patients "screenés" pour PD-L1. Vingt pour cent des patients avaient des métastases cérébrales stables et le tiers avaient reçu au moins 3 lignes de chimiothérapies antérieures. Le taux de réponse objective (RO) était de 33,3 %, avec une durée de réponse médiane à 12 mois, ce qui pour des patients lourdement prétraités est une amélioration indiscutable. Les toxicités étaient celles attendues, mais il était noté un décès par colite et par syndrome d'activation macrophagique. La survie

sans progression (SSP) était courte : 1,9 mois, la SG était de 9,7 mois. À 12 mois, la maladie chez 23 % des patients ne progressait pas, et 37,7 % des patients étaient en vie. Une étude de phase II de pembrolizumab dans les CBPC est en cours, de même que des essais de phases II et III des anti-PD-1 et anti-PD-L1 en première et deuxième lignes.

Le rovalpituzumab tesirine (Rova-T) est un anticorps monoclonal couplé à une toxine, dirigée contre DLL3 (*Delta Like Protein 3*). DLL3 est exprimée dans plus de 80 % des CBPC, mais aussi dans les cancers neuroendocrines à grandes cellules. Dans un essai de phase I, 74 patients atteints d'un CBPC en évolution après au moins 1 première ligne de traitement ont été inclus (Spigel D *et al.*, *abstr. OA05.03*). Seuls 48 % des cas avaient du tissu disponible pour tester DLL3 en IHC. Quatre-vingts pour cent des patients avaient au moins 1 % des cellules tumorales marquées en IHC pour le DLL3 et 47 %, un marquage d'au moins 50 % des cellules cancéreuses. Les doses utilisées du rovalpituzumab tesirine pour le développement ultérieur de la molécule sont de 0,2 à 0,4 mg/kg en monothérapie toutes les 3 semaines ou de 0,3 mg/kg toutes les 6 semaines. Le taux de réponse global était de 18 %, mais il était plus important, à 39 %, pour les DLL3 très positifs (IHC > 50 %). Enfin, ce taux était à 53 % si ces patients étaient considérés comme sensibles ou hautement sensibles à la chimiothérapie, alors qu'il était à 18 % pour les réfractaires. Le taux de réponse était identique, que les patients soient traités en deuxième ou en troisième ligne.

Les toxicités de grade supérieur à 2, étaient une thrombopénie, des épanchements dans les séreuses et des toxicités cutanées. La SSP était de 4,3 mois, contre 2,8 mois pour l'ensemble de la population, avec 29 % des patients survivants à 12 mois, ce qui est un résultat notable. Il faut néanmoins rappeler que c'est un essai de phase I avec des patients hautement sélectionnés. Le point à souligner est que les patients réfractaires et résistants à la chimiothérapie de première ligne tirent également bénéfice de cette molécule. Un développement en phase II en monothérapie est en cours, ainsi qu'en association avec la chimiothérapie. ■

¹ Service de pneumologie, centre hospitalier Lyon-Sud.

² Département d'oncologie médicale, institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, Saint-Étienne.

³ Service de pneumologie, groupe hospitalier Est-Lyon.

⁴ Service de pneumologie, unité d'oncologie thoracique, CHU Grenoble-Alpes.