

Le Cancer à Petites Cellules (CPC)

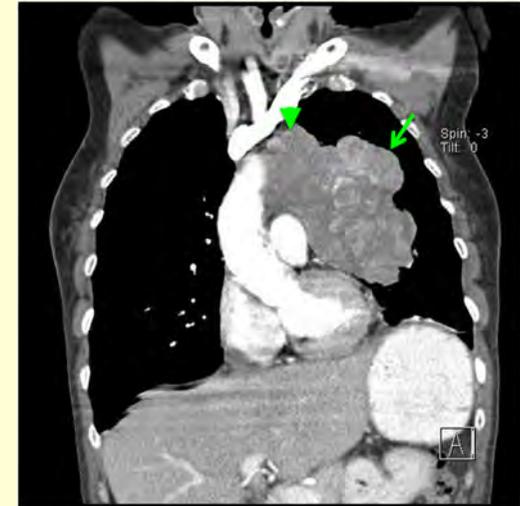
Isabelle MONNET

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil



Présentation clinique et bilan d'extension

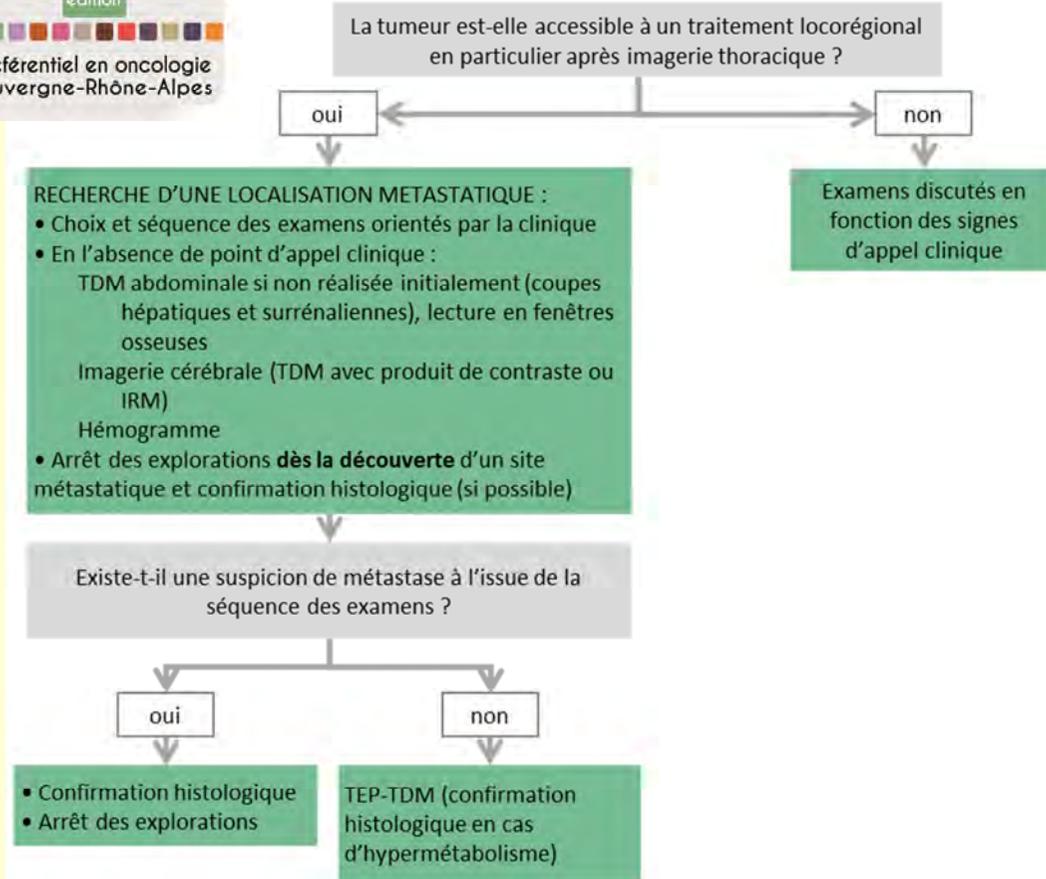
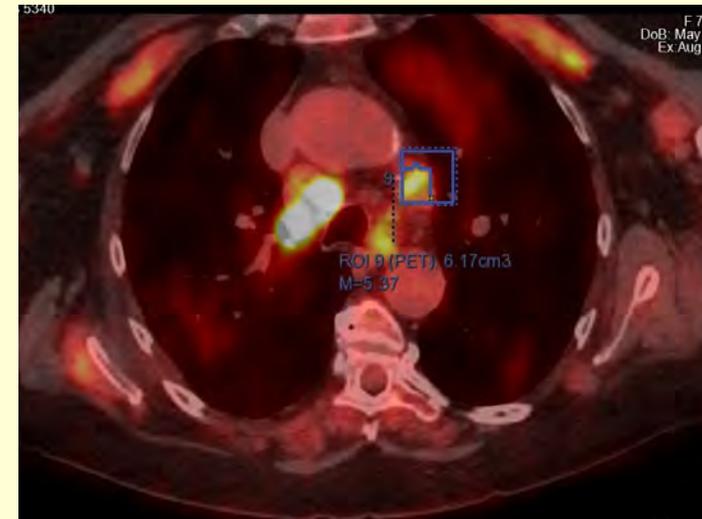
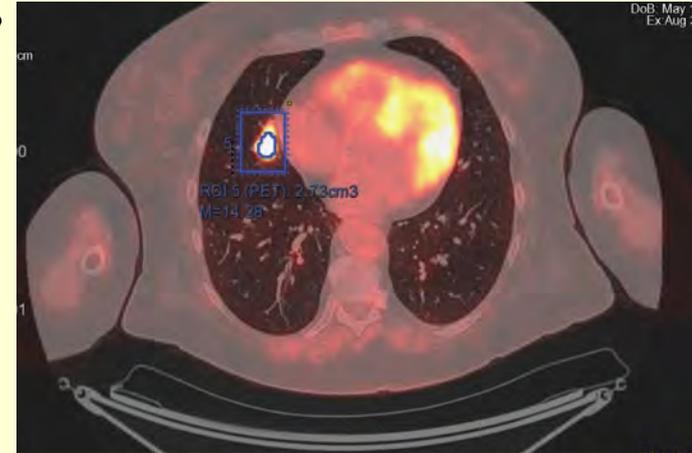
- Envahissement hilair et médiastinal important associé
 - souvent à une atteinte métastatique (foie, surrénales, cerveau, os...)
 - parfois à un syndrome paranéoplasique
- Le bilan initial:
 - examen clinique complet
 - biologie standard y compris LDH
 - histologie (fibroscopie bronchique, ponction sous scanner, abord médiastinal)
 - scanner thoracoabdominopelvien
 - IRM encéphalique
 - scintigraphie osseuse souvent remplacée par le TEP scanner (indispensable si un traitement local envisagé).
 - aucune place pour les marqueurs tumoraux
 - EFR avec DLCO si une radiothérapie thoracique est envisagée .



Présentation clinique et bilan d'extension

Intérêt du TEPscan non formellement démontré mais:

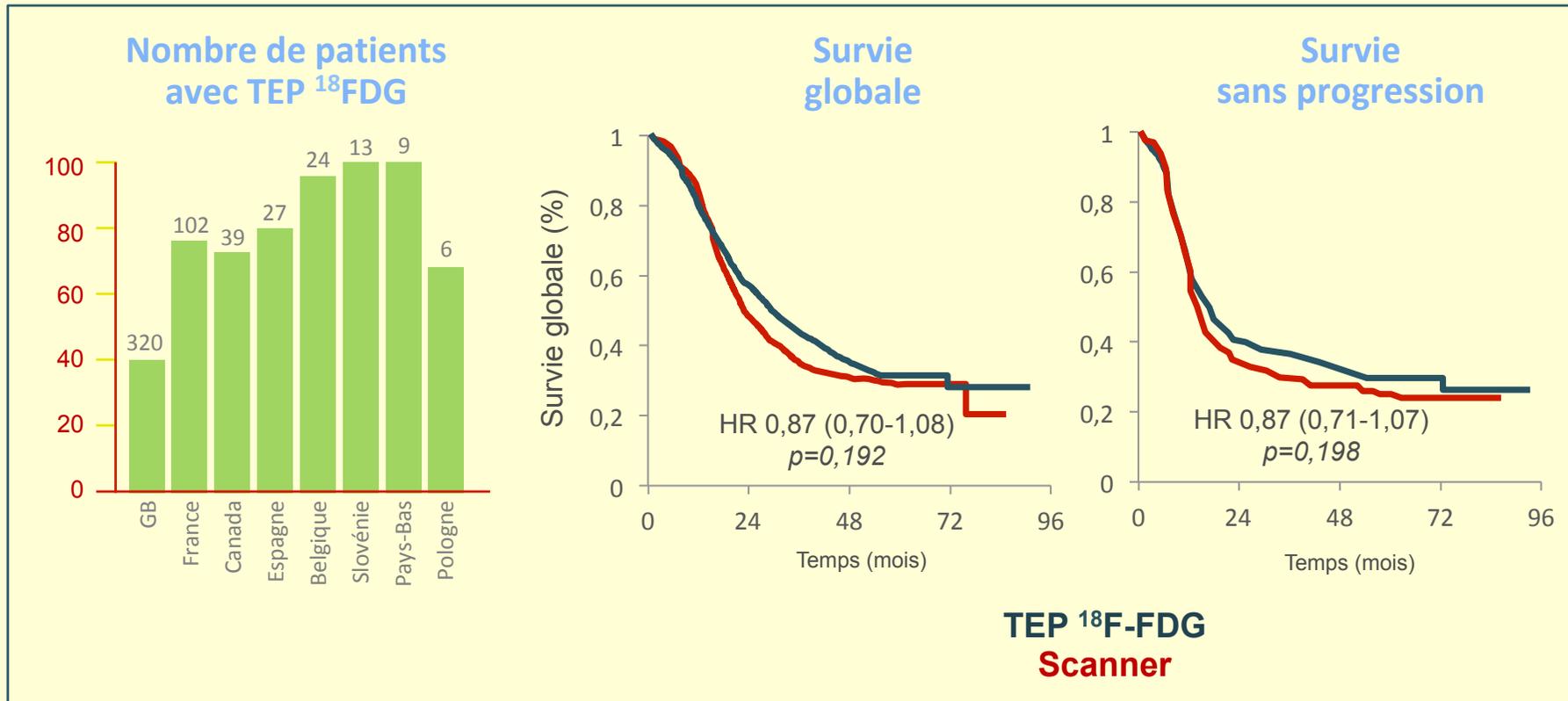
- meilleure détection des métastases
- orientation des biopsies
- meilleure ciblage de la RT



Présentation clinique et bilan d'extension

“étude de sous groupe” non planifiée de CONVERT:

- Évaluer l'effet de la méthode de staging (scanner vs TEP) sur la SSP et la SG des patients atteints de CBPC localisés traités par radio-chimiothérapie (n=540)
- Déterminer la valeur pronostique de paramètres métaboliques et volumétriques du TEP au ^{18}F FDG pré-thérapeutique (n=94)



Le scanner peut être suffisant pour le staging des CBPC ?
Le TEP au ^{18}F FDG peut être utile pour guider la radiothérapie

Staging: 2 systèmes

VALSG (Veterans' Administration Lung Study Group)

- stades localisés
 - maladie entrant dans un champ d'irradiation y compris adénopathies sus claviculaires homolatérales
- stades disséminés ou diffus
 - maladie ne pouvant pas entrer dans un champ d'irradiation ou présentant un épanchement tumoral pleural ou péricardique tumoral, des adénopathies hilaires ou sus claviculaires controlatérales
 - ou des localisations à distance

IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)

- système TNM (8^{ème} édition)

systeme TNM est plus précis mais VALSG plus adapté aux décisions thérapeutiques

Traitement

- Chimiothérapie:
 - pierre angulaire du traitement quel que soit le stade
 - association de référence: **platine et étoposide (PE)** plus efficace et mieux tolérée que les protocoles comportant des agents alkylants comme le CAV (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine)
 - supériorité confirmée par une méta analyse
 - nombre optimal de cures (4 ou 6 ?)
 - synergie avec la radiothérapie
 - peut être utilisée pour les formes localisées dans les protocoles de radiochimiothérapie.
 - schéma de référence en Europe et aux États-Unis.
 - au Japon un essai randomisé a montré la supériorité de l'association cisplatine/ irinotécan sur cisplatine/étoposide en terme de taux de réponse, survie sans progression et survie globale

Traitement

- Tentatives d'optimisation
 - intensification de doses, régimes à 3 ou 4 drogues, alternance de différents régimes sans résistances croisées, maintenance, consolidation.....
- Le régime PE reste la référence
 - importance de respecter les doses théoriques en particulier en début de traitement
 - choix du sel de platine:
 - pas de différence significative entre cisplatine et carboplatine selon la méta analyse COCIS
 - choix selon âge, comorbidités, et différentes toxicités attendues

Traitement: formes localisées au thorax

- 30 % des patients
- le traitement est une urgence médicale car **il peut être curatif**
- taux de réponse de 90 %, médiane de survie 15-20 mois et survie à 5 ans de 15 à 25 %.
- moins de 5 % des patients présentent un **CPC T1-T2N0M0**
 - un traitement chirurgical est alors recommandé si le performance status et le bilan fonctionnel le permettent (études rétrospectives, registres)
 - survie à 5 ans : 47 % pour les T1-T2N0, montant à 67 % si les patients avaient reçu chimiothérapie et irradiation prophylactique cérébrale (IPC)
 - la chirurgie sera donc suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de platine - étoposide
 - chez ces patients ayant un CPC de stade I, l'incidence des métastases cérébrales est de l'ordre de 10 %, l'intérêt de l'IPC reste discuté (RCP)

Traitement: formes localisées au thorax

la radiothérapie thoracique

- standard thérapeutique:
 - association de radio et chimiothérapie
 - deux méta analyses ont démontré dès 1992 le rôle de la radiothérapie thoracique, permettant un gain en survie de 5,4 % à 2 ans et 3 ans
- quel timing?
 - radio-chimiothérapie concomitante
 - la radiothérapie doit débuter **précocement, avant le 3e cycle de chimiothérapie**, permettant un gain de survie de 5 % à 2 ans par rapport à une irradiation tardive (méta-analyse)
 - absence de bénéfice à débuter l'irradiation dès la 1ère cure par rapport à la 3e cure

Traitement: formes localisées au thorax: la radiothérapie thoracique

- quelle dose/fractionnement? phase III CONVERT

RT thorax après randomisation

RT débutée à J22 cycle 1

- RT 3D ou IMRT
- Pas de RT prophylactique des ganglions
- Programme Assur. Qual.

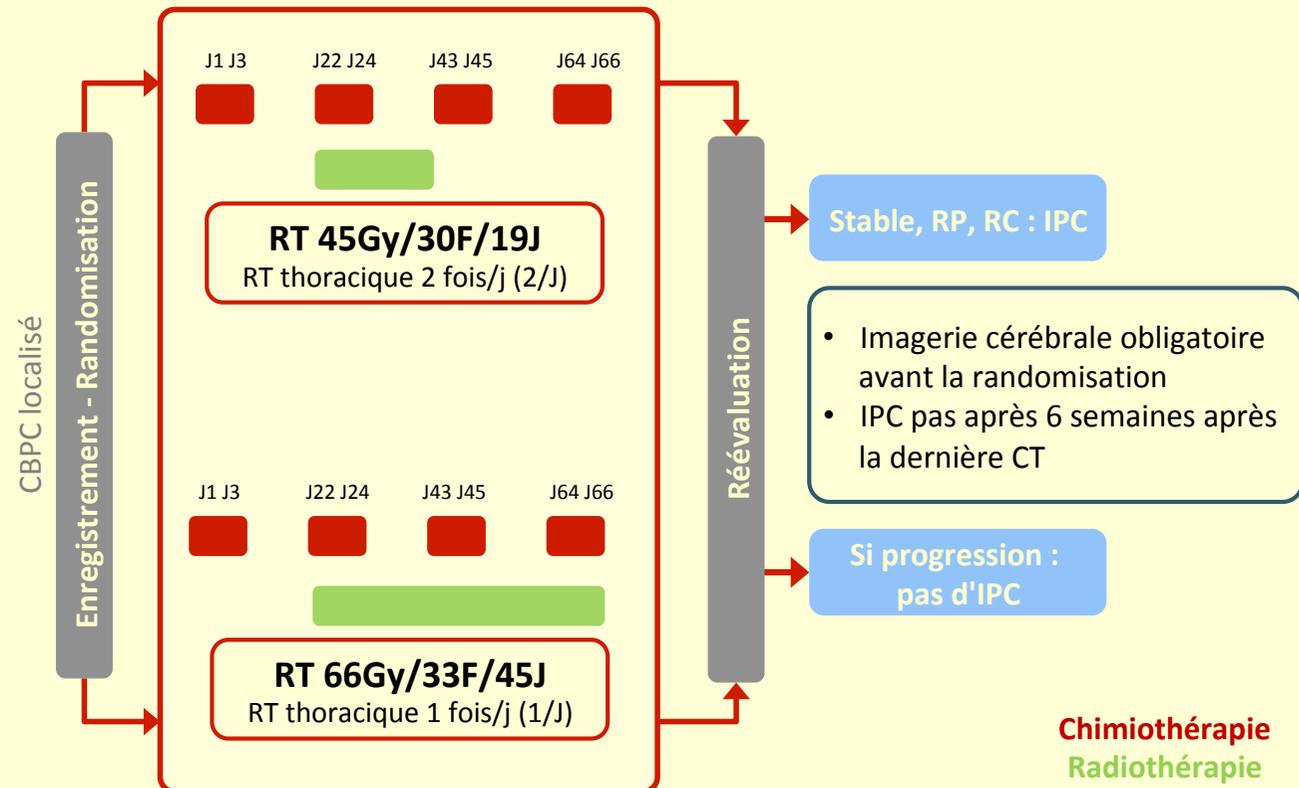
Chimiothérapie

4 à 6 cycles

- Cisplatine 25mg/m² J1-3 ou 75 mg/m² J1
- Etoposide 100 mg/m² J1-3

Facteurs de stratification

- Centre
- No. de cycles chimio : 4-6
- PS : 0,1 vs 2



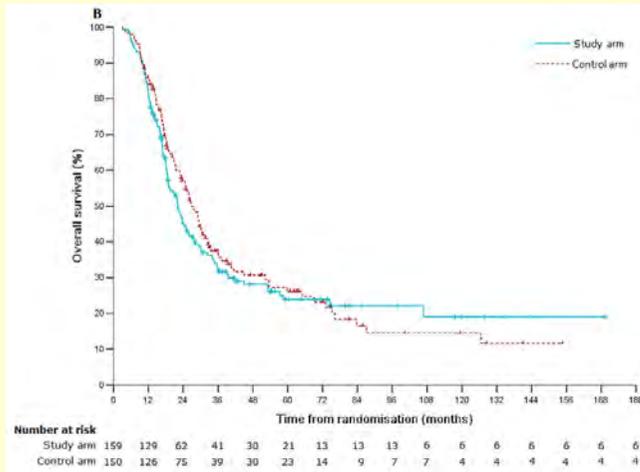
547 patients inclus

survie à 2 ans idem: 56 % pour le schéma bi fractionné vs 51 % pour le mono fractionné, toxicité comparable.

résultats meilleurs que les résultats historiques (47 % vs 41 %) dans l'essai importance de l'optimisation du staging et la meilleure qualité de la radiothérapie.

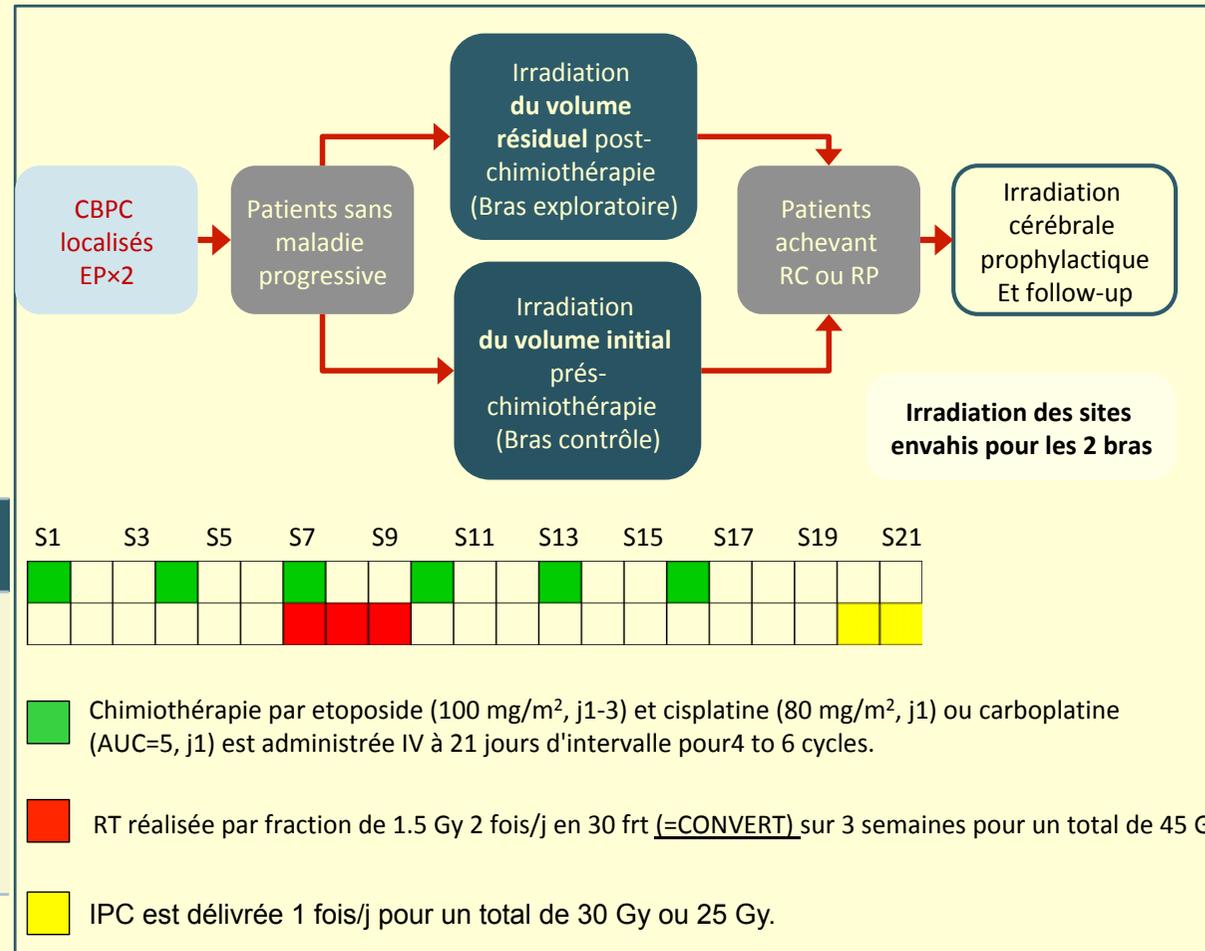
Traitement: formes localisées au thorax: la radiothérapie thoracique

- Quel volume?



SG	Bras exploré N=159	Bras contrôle N=150	P
Médiane (mois)	22,1 (18.2-26.0)	26,9 (23.5-30.3)	
1 an	81,1%	85,3%	0,51
3 ans	31,6%	36,6%	
5 ans	23,9%	26,1%	

HR: 0.91, 95% CI: 0.70-1.19



Pas de différence de contrôle local ni de survie globale

Hu, WCLC 2018

Traitement: formes localisées au thorax

l'Irradiation Prophylactique Cérébrale (IPC)

- Les premiers essais randomisés ont montré que l'IPC réduit l'incidence des MC
- La méta-analyse d'Aupérin :
 - 7 essais randomisés, pour démontrer l'impact de l'IPC
 - diminution de l'incidence des MC à 3ans: 33% vs 59% (p=0,001)
 - **augmentation de la survie globale de 5,4 % à 3 ans : 20,7 % vs 15,3 % (p = 0,01).**
 - patients en réponse complète après la chimiothérapie et localisés au thorax (86%)
- Le schéma optimal pour l'IPC est de 25 Gy en 10 fractions qui a montré sa supériorité par rapport à 36 Gy
- Un problème majeur: la neurotoxicité potentielle
 - déclin cognitif (lésions hippocampiques?)
 - 2 pistes: la protection de l'hippocampe pendant l'irradiation et l'utilisation de mémantine

Traitement: formes localisées au thorax standards de traitement

- 4 à 6 cycles de chimiothérapie par platine/étoposide
- radiothérapie concomitante de type conformationnel débutant avant le 3^e cycle
 - Soit 66 Gy en monofractionné (33 fractions, 45 jours)
 - Soit 45 Gy en bifractionné (30 fractions, 19 jours)
 - volumes à irradier: ceux persistant après les 2 premières cures de chimiothérapie + les ganglions atteints sur le TEP initial
 - le schéma séquentiel peut être une option chez les patients âgés ou PS2
- une IPC
 - chez les patients en réponse complète ou « bonne réponse »
 - 25 Gy en 10 fractions, moins de 75 ans?
- surveillance chez les patients en réponse et stables:
 - visite tous les 3 mois (an1-2), tous les 6 mois (an 3) puis tous les ans
 - avec examen clinique, scanner thoracoabdominopelvien, IRM cérébrale tous les 3 mois si le patient n'a pas eu d'IPC.

Traitement: formes disséminées

- 70 % des patients
- traitement le plus souvent palliatif
- taux de réponse de 60%, médiane de survie 10-12 mois, survie à 2 ans 10%, récurrence quasi inéluctable
- chimiothérapie:
 - doublet de chimiothérapie PE, 4 à 6 cures
 - option pour les patients PS 0-1 l'association PCDE (étoposide–platine–cyclophosphamide– épirubicine) sous couvert de facteurs de croissance



Recommandations – Chimiothérapie de 1^{ère} ligne / Stades

- cisplatine 80 à 100 mg/m² J1
 - étoposide 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV)
- Reprise du cycle toutes les 3 semaines, 4 à 6 cycles

Après réponse partielle ou complète, l'intérêt de réaliser une chimiothérapie au-delà de 6 cycles n'est pas démontré.

OPTIONS :

-«PCDE» : cisplatine 100 mg/m² J2, étoposide 100 mg/m² J1, J2, J3, cyclophosphamide 400 mg/m² J1-2-3, épirubicine 40 mg/m² J1 toutes les 4 semaines. A réserver aux patients, PS 0 ou 1, et sous couvert de FCH, 4 à 6 cycles (4).

-Il est possible de remplacer le cisplatine par le carboplatine AUC 5 (Calvert (5)), notamment chez le sujet âgé ou fragile (PS > ou égal 2) (6).

Traitement: formes disséminées la radiothérapie thoracique

498 patients en réponse après CT (+IPC)
RT de consolidation 30 Gy (10 fr) vs contrôle

Survie à 12 mois 33% vs 28% (p=0,066)

Survie à 24 mois 13% vs 3% (p=0,004)

Rechutes surtout extra-cérébrales et extra-thoraciques

Patients bénéficiaires:

maladie extra-thoracique limitée
résidu tumoral thoracique

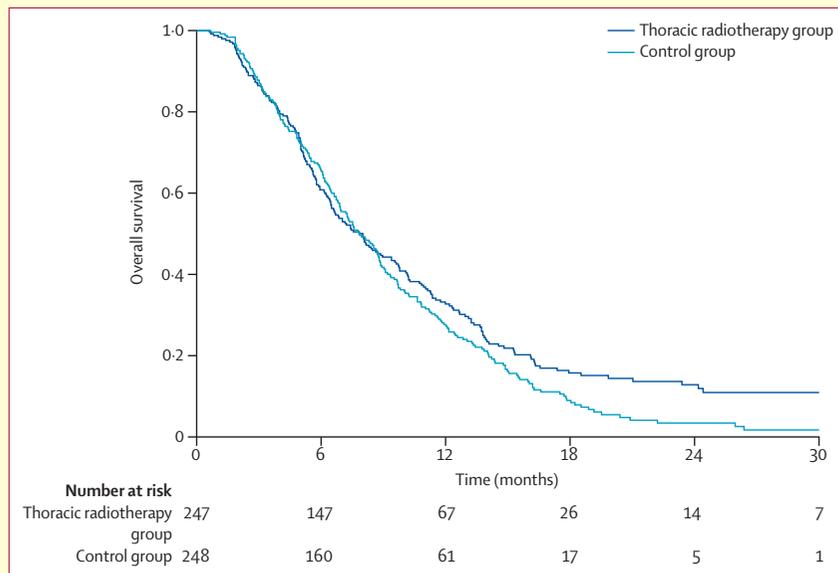
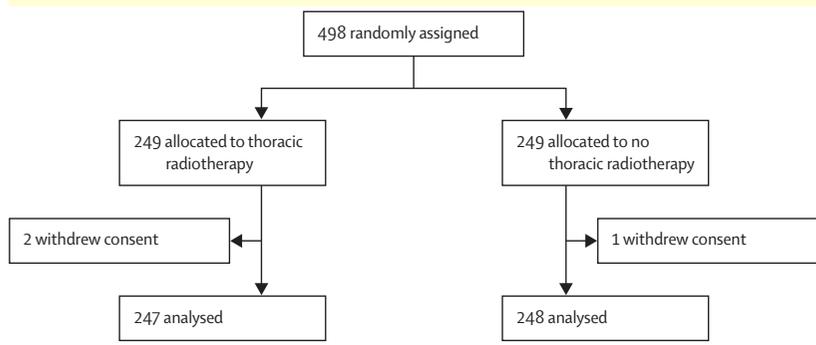


Figure 2: Kaplan-Meier curves for overall survival

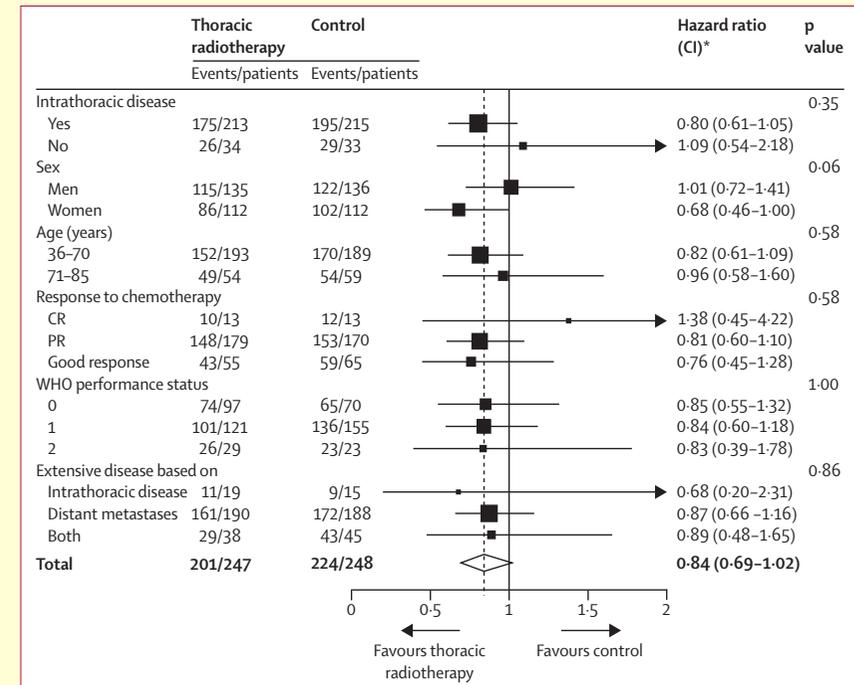


Figure 3: Overall survival at 1 year in subgroups

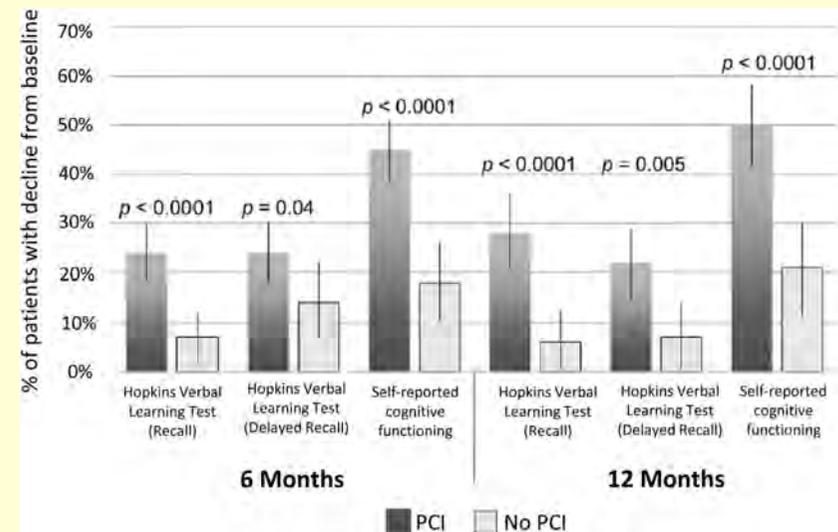
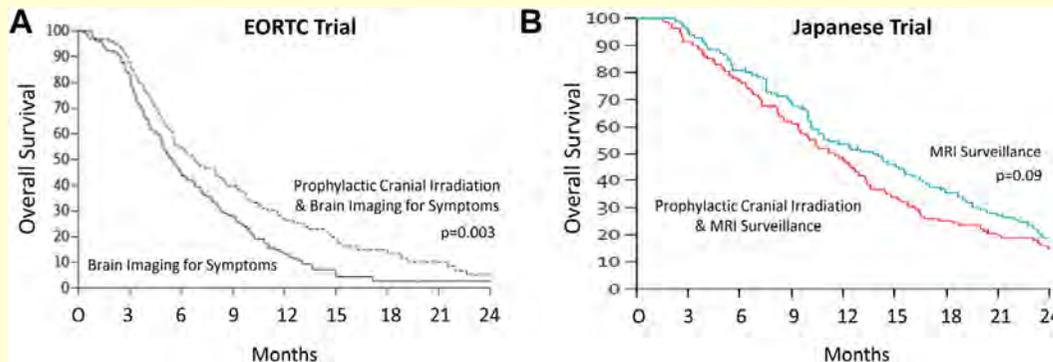
*CI is 99% for subgroups, 95% for total. CR=complete response. PR=partial response.

Traitement: formes disséminées

l'Irradiation Prophylactique Cérébrale (IPC): controversée

- 2 essais randomisés de phase III IPC vs observation chez des patients répondeurs à la chimiothérapie

	n	IPC	Imagerie C à la R	MC à 1 an	Survie médiane mois	Survie à 1 an
Slotman	286	Hétérogène 20 Gy en 5 fr ou 30 Gy en 12 fr	non	14,6% vs 40,4% (symptomatiques)	6,74 vs 5,42	27,1 vs 13,3% P= 0,003
Takahashi	224	Homogène 25 Gy en 10 fr	Oui (IRM) puis tous les 3 mois	32,9% vs 59% (p<0,0001)	11,6 vs 13,7	48,4 vs 53,6%



Slotman N Engl J Med 2007, Takahashi Lancet 2017, Rusthoven J Thorac Oncol 2017)

Traitement: formes disséminées

faut il irradier les sites métastatiques?

J Thorac Oncol. 2017 October ; 12(10): 1561–1570. doi:10.1016/j.jtho.2017.06.015.

Randomized Phase II Study Comparing Prophylactic Cranial Irradiation Alone To Prophylactic Cranial Irradiation And Consolidative Extra-Cranial Irradiation For Extensive Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC): NRG Oncology RTOG 0937

Elizabeth M Gore, MD¹, Chen Hu, PhD^{2,11}, Alexander Y Sun, MD³, Daniel F Grimm, MS⁴,

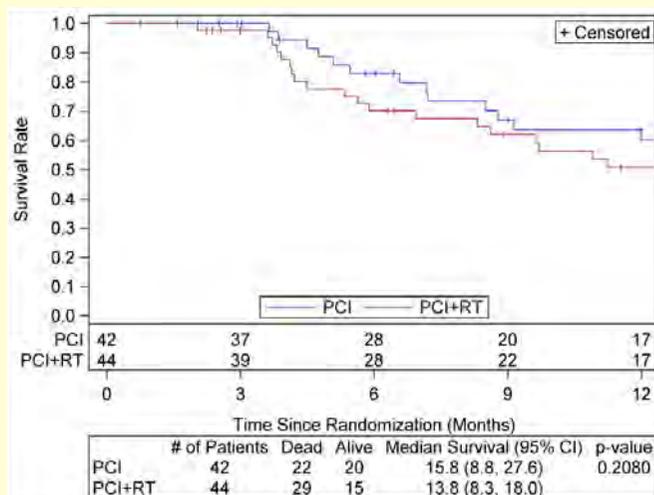
IPC vs IPS + radiothérapie de consolidation thoracique et extra-thoracique
 Patients en réponse après CT avec 1–4 métastases extra-cérébrales
 IPC: 25GY/10 fractions. cRT: was 45GY/15 fractions.

97 patients en 5 ans: 11 inéligible, 42 PCI seule vs 44 PCI+cRT.

Survie à 1 an non différente:

60.1% [95% CI: 41.2–74.7%] pour PCI et 50.8% [95% CI:34.0– 65.3%] pour PCI+cRT (p=0.21).

Temps jusqu'à progression en faveur de IPC + RT : HR=0.53 (95% CI: 0.32–0.87, p=0.01).



Failure Patterns

	PCI (n=32) n (%)	PCI and Consolidative RT (n=31) n (%)
First failure at site of disease present at diagnosis	25 (78.1%)	13 (41.9%)
Locoregional disease as first failure	20 (62.5%)	8 (25.8%)
First failure brain	0 (0.0%)	6 (19.4%)
Failure at any time at new site	10 (31.3%)	19 (61.3%)

Traitement: formes disséminées

standard de traitement

- 4 à 6 cycles de chimiothérapie par platine/étoposide
- radiothérapie thoracique de consolidation
 - pour les répondeurs (avec résidu thoracique et moins de 3 sites métastatiques) et bon état général (PS 0-1)
 - 30 Gy en 15 fractions
 - à discuter en RCP
- IPC en option à discuter (RCP)
 - vs surveillance IRM et traitement à l'apparition de MC
 - chez les patients en réponse complète ou « bonne réponse »
 - 25 Gy en 10 fractions, moins de 75 ans?
- surveillance chez les patients en réponse et stables:
 - visite tous les 2 mois (an1), tous les 3-4 mois (an 2-3) puis tous les 6 mois (an 4-5) puis tous les ans
 - avec examen clinique, scanner thoracoabdominopelvien, IRM cérébrale tous les 3 mois si le patient n'a pas eu d'IPC.

Traitement de 2^{ème} ligne et au delà

- La probabilité de réponse au traitement de 2^{ème} ligne dépend:
 - de la réponse au traitement initial
 - du délai écoulé depuis la fin de la CT de 1^{ère} ligne
 - patients hautement sensibles (rechute plus de 6 mois après la fin de la 1^{ère} ligne)
 - sensibles (entre 3 et 6 mois)
 - résistants (moins de 3 mois)
 - réfractaires (progression sous traitement de 1^{ère} ligne)
- Le seul traitement ayant actuellement l'AMM en 2^{ème} ligne en France est le Topotécan même si son efficacité est faible

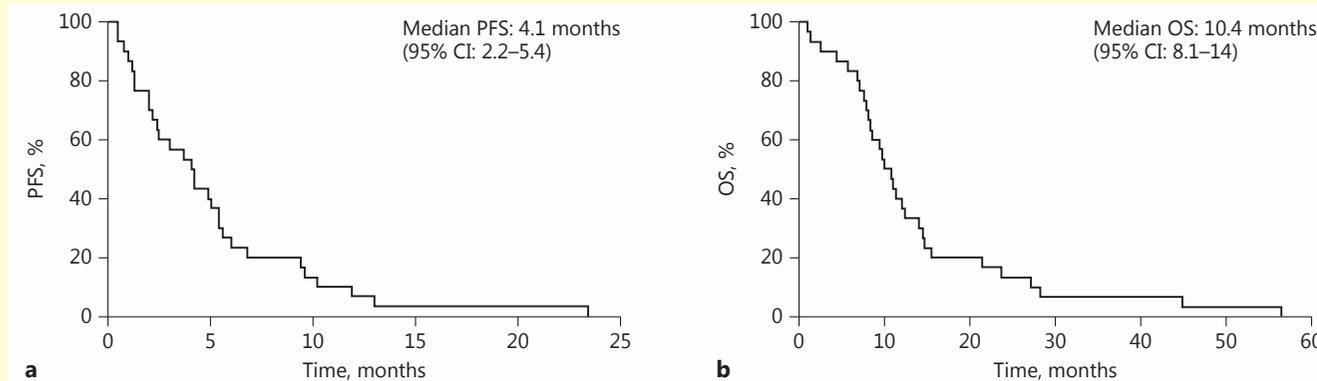
	phase	n	Réponse %	Survie médiane mois
Topo PO vs SP	III	141	7 vs 0	6,4 vs 3,4*
Topo IV vs CAV	III	211	24,3 vs 18,3	6,2 vs 6,1
Topo PO vs IV	III	304	18,3 vs 21,9	8,2 vs 8,7
Topo IV vs Amrubicine	III	637	16,9 vs 31,1	7,8 vs 7,7

Traitement de 2^{ème} ligne et au delà

A Phase II Study of Irinotecan for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer

Rie Kondo^a Satoshi Watanabe^a Satoshi Shoji^a Kosuke Ichikawa^a

30 patients CPC 2^{ème} ligne
RO: 41%



- **Recommandations actuelles:**
 - reprendre platine/étoposide chez les patients hautement sensibles ou sensibles
 - topotécan dans les autres cas, les associations CAV et paclitaxel carboplatine étant des alternatives.

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie rationnelle

- Charge mutationnelle élevée
 - 8,8 mutations/mégabytes
- Mais expression de PDL1 généralement faible (environ 30% des patients >1%)
- Syndromes paranéoplasiques immunomédiés de bon pronostic
 - Lambert Eaton

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

principaux essais d'immunothérapie publiés

indication	drogue	N	RO	SSP (mois)	MS (mois)
<u>1^{ère} ligne</u>					
Phase III	platine/étoposide + Ipilimumab (à partir de cycle 3 + maintenance) vs placebo + platine/etoposide	1132	-	4,6 vs 4,4 (HR : 0,85)	11 vs 10,9 (HR 0,94)
Phase III Impower 133	Carboplatine/étoposide + atézolizumab vs Carboplatine/étoposide + placebo	403	60% vs 64%	5,2 vs 4,3* (HR: 0,77)	12,2 vs 10,3* (HR: 0,7)
<u>Maintenance</u>					
Phase II	pembrolizumab	45	-	1,4 PDL1+ 5,5 vs 1,3	9,6
<u>Rechute</u>					
Checkmate 032 Phase I/II	Nivo 3 mg/kg Nivo 1 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg Nivo 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg Nivo 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg	98 3 61 54	10% 33% 23% 19%	1,4 2,6 1,4	4,4 7,7 6
Keynote 028 Phase Ib multicohorte	Pembrolizumab	24 (PDL1>1%) PDL1+=32% des pts	33,3% Durée 19m	1,9	9,7
Keynote 158 (abstr) Phase II Multicohorte	Pembrolizumab	107 dont 42 (PDL1+)	18,7% 35,7%	- -	- 15

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

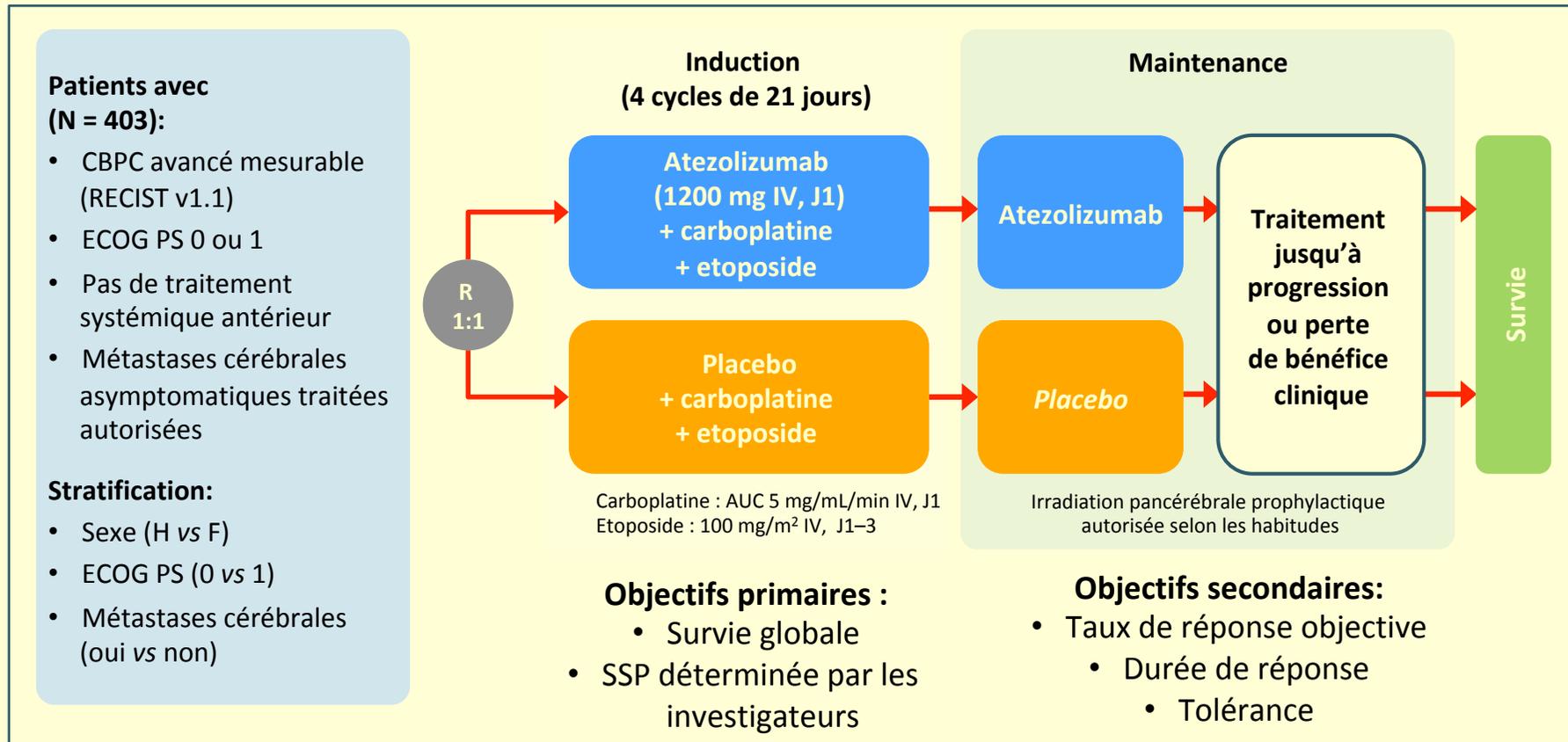
1^{ère} ligne

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Éssai IMPOWER 133

First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer



Horn, N Engl J Med, sept 2018

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

1^{ère} ligne

Éssai IMPOWER 133

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer

Table 2. Response Rate, Duration of Response, and Disease Progression.*

Variable	Atezolizumab Group (N=201)	Placebo Group (N=202)
Objective confirmed response†	121 (60.2 [53.1–67.0])	130 (64.4 [57.3–71.0])
Complete response — no. (% [95% CI])	5 (2.5 [0.8–5.7])	2 (1.0 [0.1–5.5])
Partial response — no. (% [95% CI])	116 (57.7 [50.6–64.6])	128 (63.4 [56.3–70.0])
Median duration of response (range) — mo‡	4.2 (1.4–19.5)	3.9 (2.0–16.1)
Ongoing response at data cutoff — no./total no. (%)	18/121 (14.9)	7/130 (5.4)
Stable disease — no. (% [95% CI])	42 (20.9 [15.5–27.2])	43 (21.3 [15.9–27.6])
Progressive disease — no. (% [95% CI])	22 (10.9 [7.0–16.1])	14 (6.9 [3.8–11.4])

patients	Atezo + CT n: 198	Placebo + CT n: 196
Avec > 1 EI grade 3-4	198 (100) 133 (67,2)	189 (96,4) 125 (63,8)
EI liés au tt	188 (94,9)	181 (92,3)
EI immuno-médiés	79 (39,9)	48 (24,5)
EI avec arrêt de tt	22 (11,1)	6 (3,1)
EI avec arrêt d'Atezo ou placebo	21 (10,6)	5 (2,6)
DC liés au tt	3 (1,5)	3 (1,5)

Horn, N Engl J Med, sept 2018

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

Éssai IMPOWER 133

1^{ère} ligne

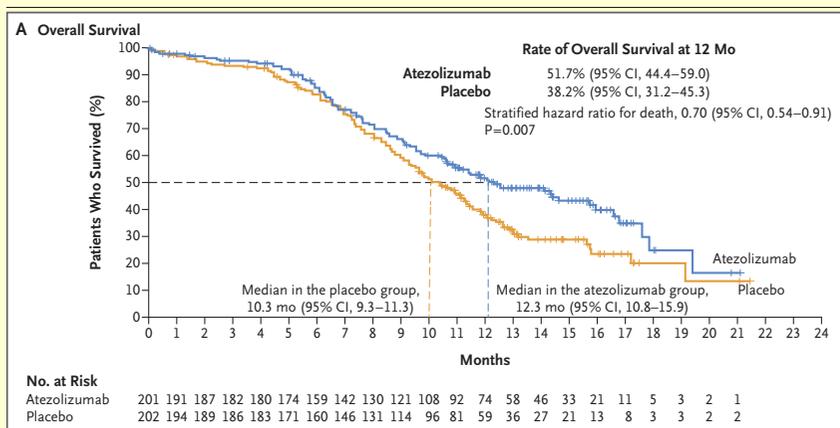
C Overall Survival According to Baseline Characteristics

Subgroup	No. of Patients (%)	Median Overall Survival (mo)		Hazard Ratio for Death (95% CI)
		Atezolizumab	Placebo	
Sex				
Male	261 (65)	12.3	10.9	0.74 (0.54–1.02)
Female	142 (35)	12.5	9.5	0.65 (0.42–1.00)
Age				
<65 yr	217 (54)	12.1	11.5	0.92 (0.64–1.32)
≥65 yr	186 (46)	12.5	9.6	0.53 (0.36–0.77)
ECOG score				
0	140 (35)	16.6	12.4	0.79 (0.49–1.27)
1	263 (65)	11.4	9.3	0.68 (0.50–0.93)
Brain metastases				
Yes	35 (9)	8.5	9.7	1.07 (0.47–2.43)
No	368 (91)	12.6	10.4	0.68 (0.52–0.89)
Liver metastases				
Yes	149 (37)	9.3	7.8	0.81 (0.55–1.20)
No	254 (63)	16.8	11.2	0.64 (0.45–0.90)
Tumor mutational burden				
<10 mutations/Mb	139 (34)	11.8	9.2	0.70 (0.45–1.07)
≥10 mutations/Mb	212 (53)	14.6	11.2	0.68 (0.47–0.97)
<16 mutations/Mb	271 (67)	12.5	9.9	0.71 (0.52–0.98)
≥16 mutations/Mb	80 (20)	17.8	11.9	0.63 (0.35–1.15)
Intention-to-treat population	403 (100)	12.3	10.3	0.70 (0.54–0.91)

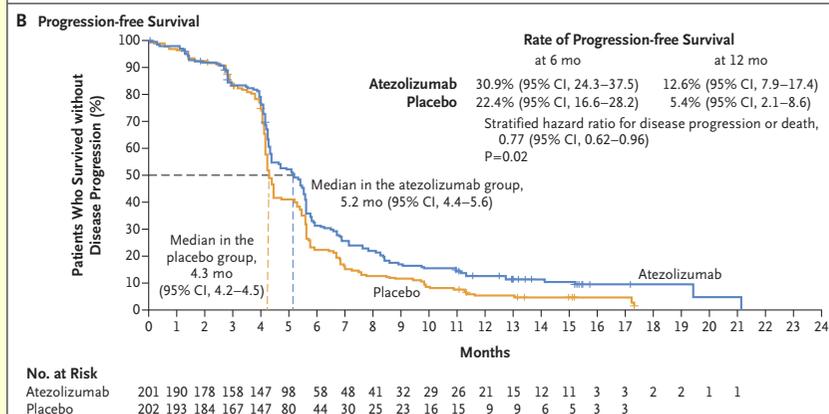
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer



	Atezolizumab + CP/ET (N = 201)	Placebo + CP/ET (N = 202)
SG (événements), n (%)	104 (51,7)	134 (66,3)
SG médiane, mois (95% CI)	12,3 (10,8 - 15,9)	10,3 (9,3 - 11,3)
HR (IC 95%)	0.70 (0.54 - 0,91) <i>p</i> = 0,0069	
Suivi médian, mois	13,9	

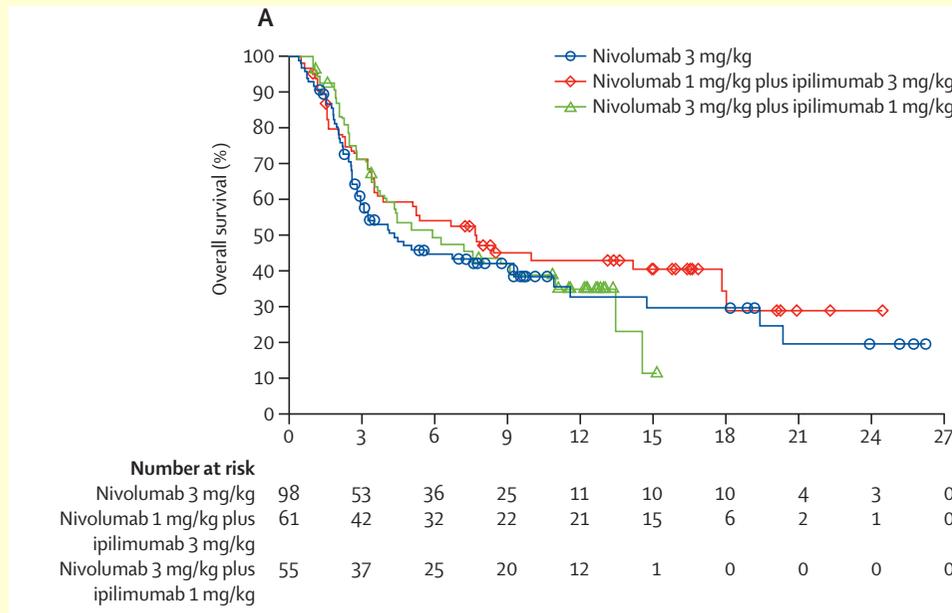


ATEZO/CARBO/ETOPOSIDE
nouveau standard?

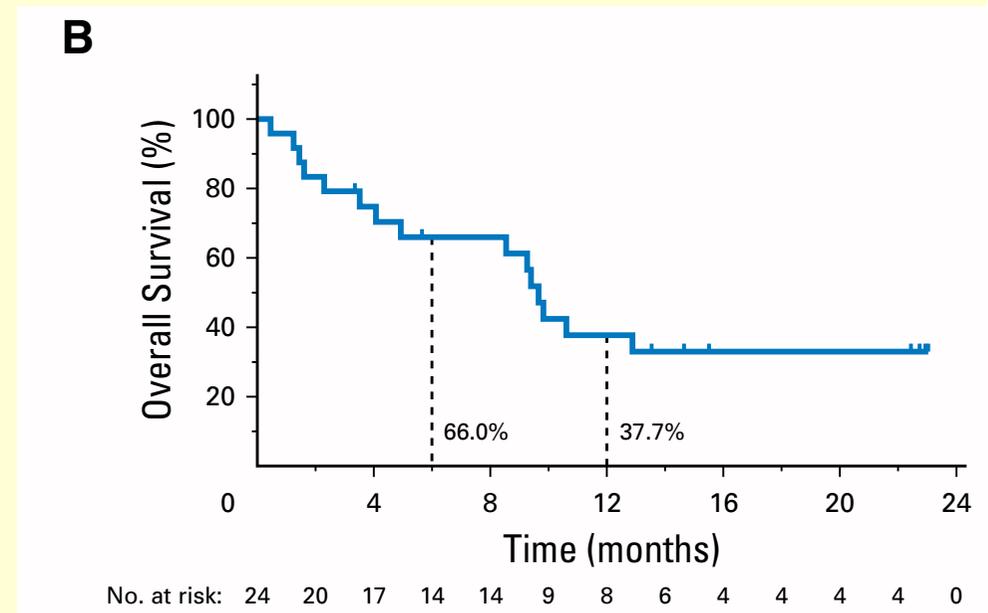
Horn, N Engl J Med, sept 2018

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

2^{ème} ligne et +



Checkmate 032

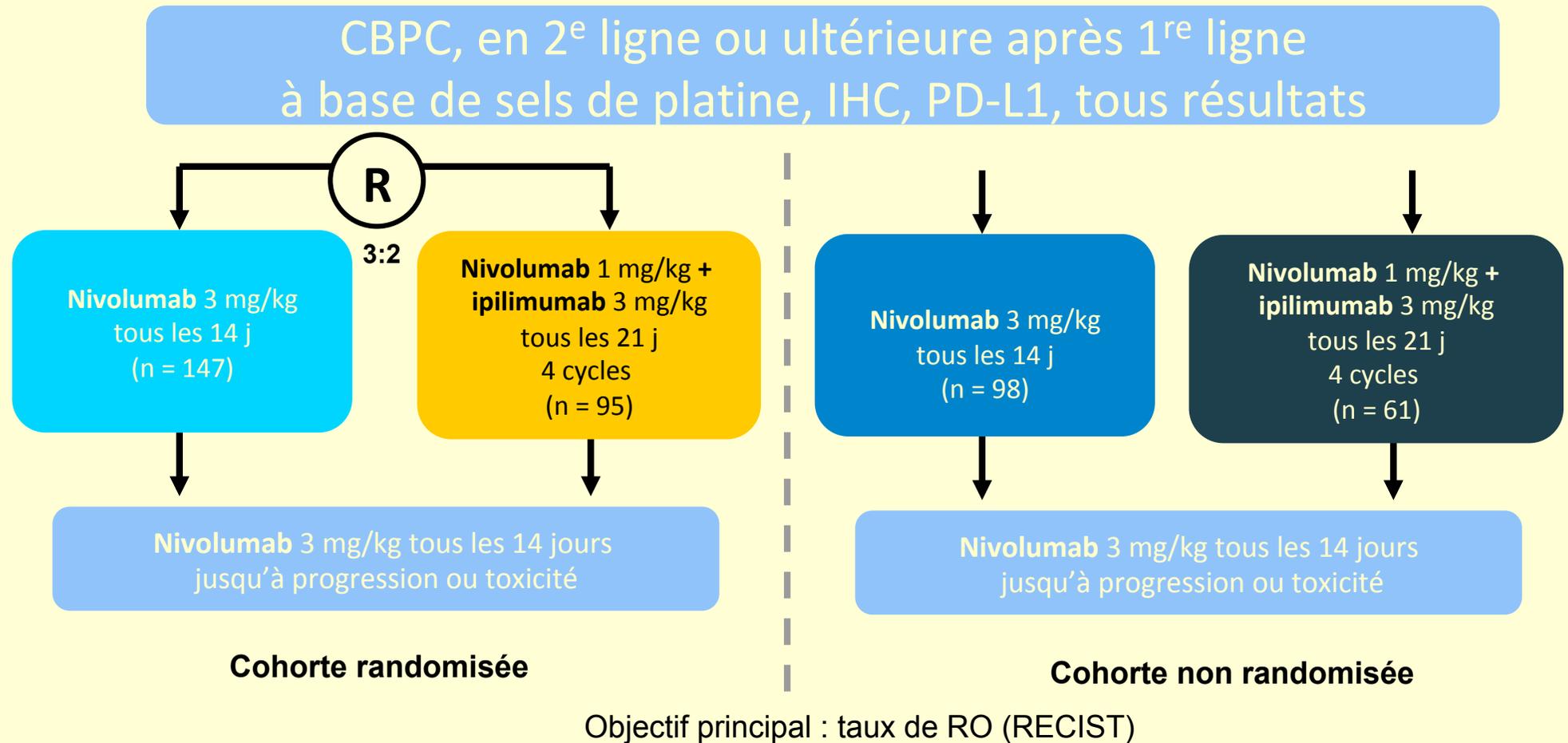


Keynote 028

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

2^{ème} ligne et +

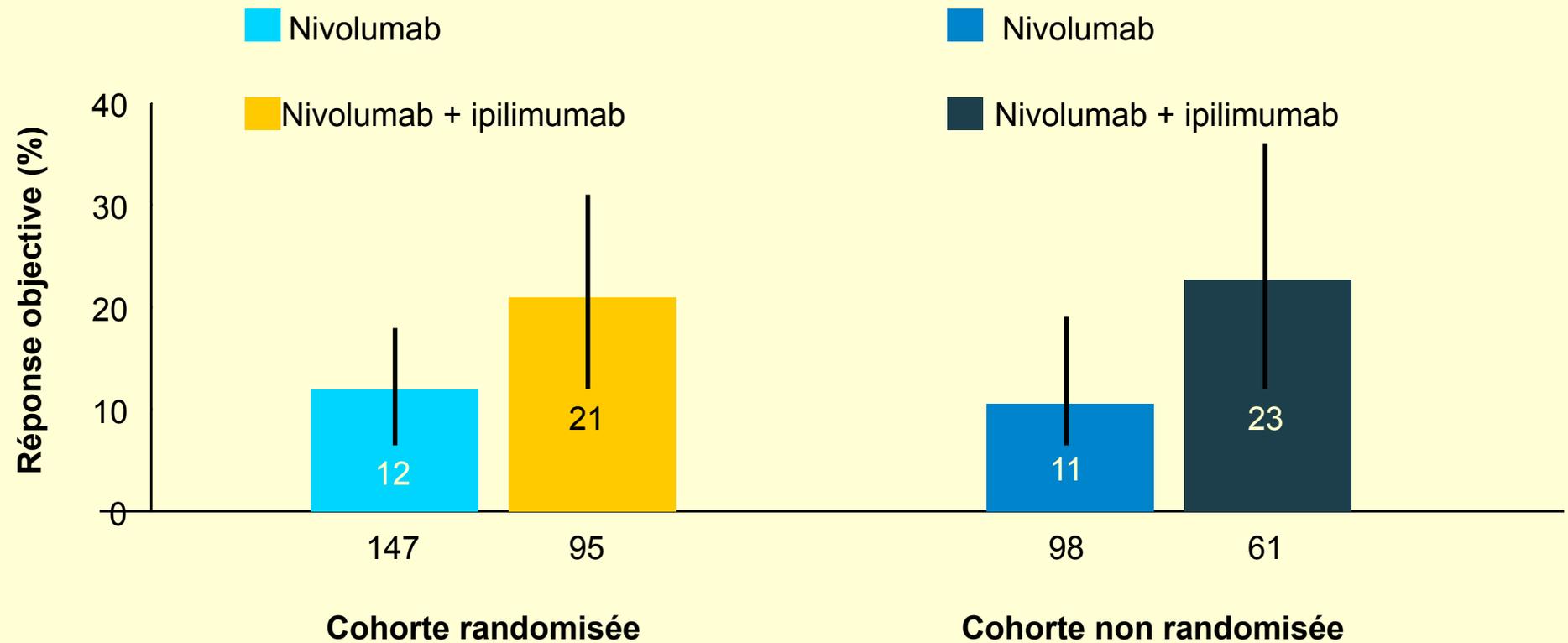
- Étude CheckMate 032 : nivolumab ± ipilimumab



Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

2^{ème} ligne et +

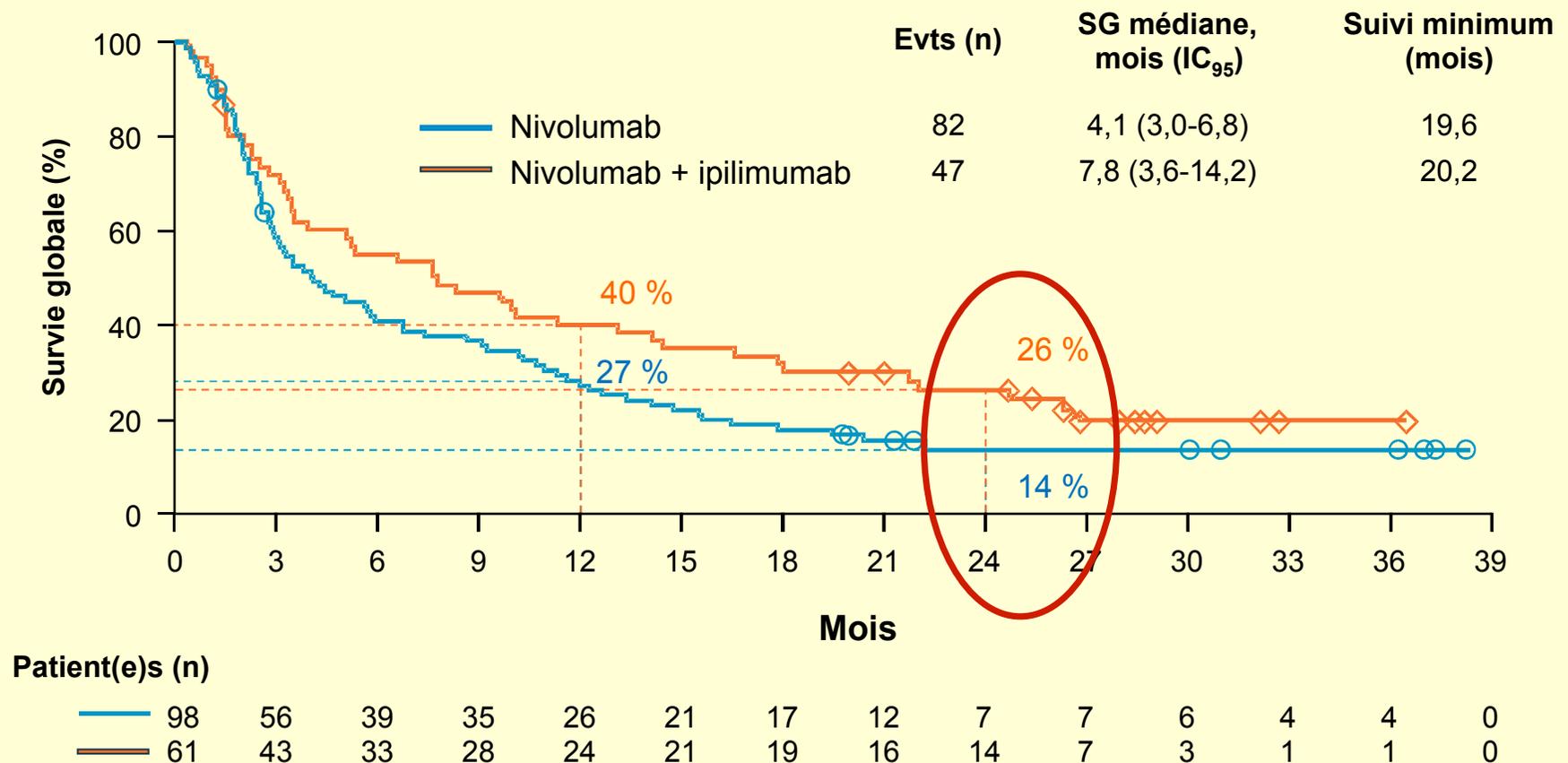
- Étude CheckMate 032 : nivolumab ± ipilimumab



Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

2^{ème} ligne et +

- Étude CheckMate 032 : nivolumab ± ipilimumab

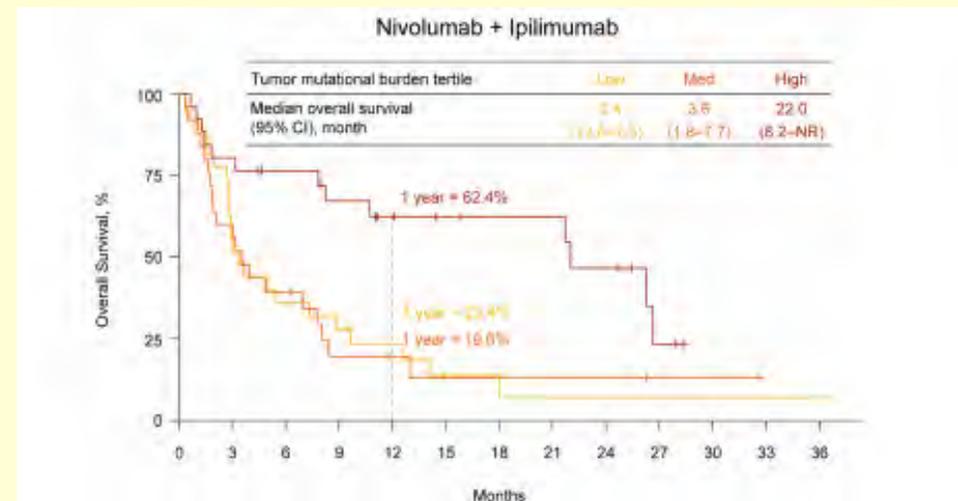
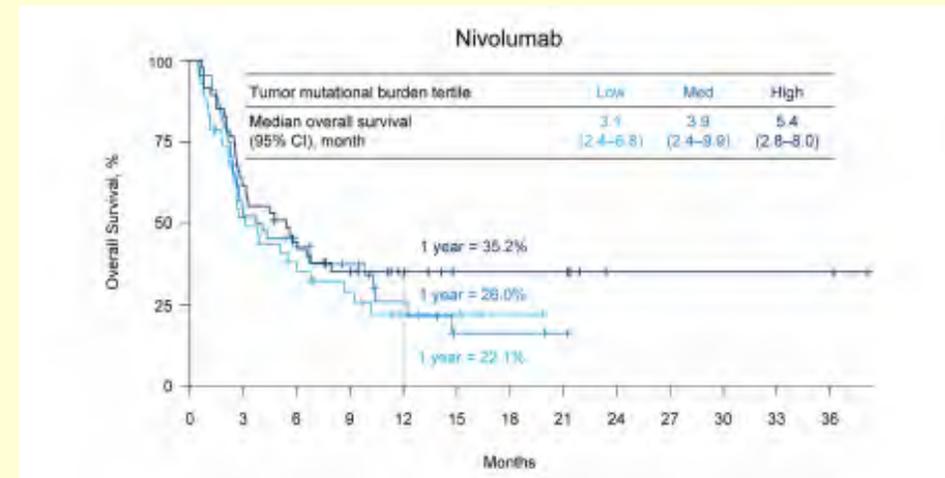
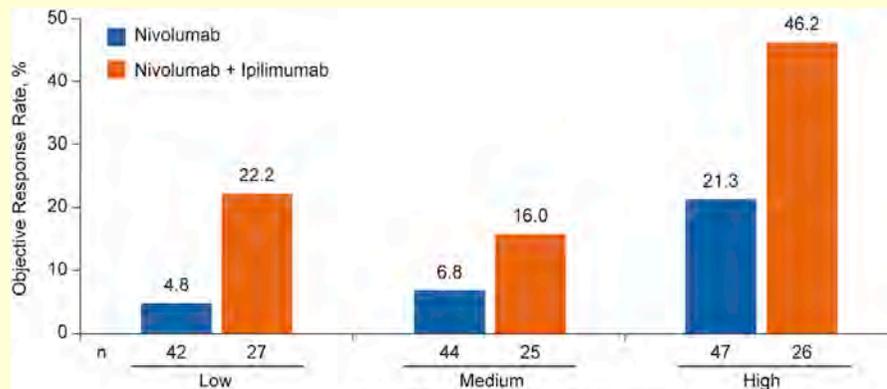
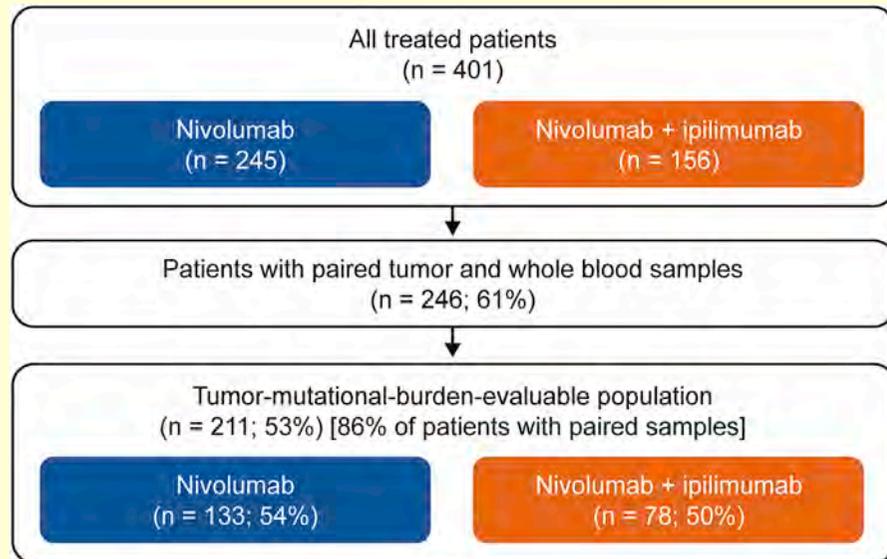


Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

2^{ème} ligne et +

- Étude CheckMate 032 : nivolumab ± ipilimumab

Réponse et survie selon la charge mutationnelle



Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

2^{ème} ligne et +

KEYNOTE-158 (NTC02628067): Phase 2 Multicohort Study of Pembrolizumab for Advanced Solid Tumors

Patients

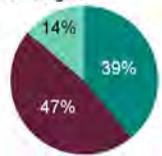
- Unresectable and/or metastatic SCLC
- Progression on or intolerance to standard therapy
- ECOG PS 0 or 1
- ≥1 measurable lesion
- Evaluable tumor sample for biomarker assessments
- No autoimmune disease or noninfectious pneumonitis



Primary endpoint^c: ORR (RECIST v1.1, central review)
Secondary endpoints: PFS, OS, duration of response, safety
Exploratory endpoints: Efficacy in biomarker subgroups
 Response assessed every 9 weeks year 1; every 12 weeks thereafter

Baseline Biomarker Status

■ PD-L1+ Positive ■ PD-L1- Negative ■ Non-evaluable



- PD-L1 assessed using PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent Technologies) with 22C3 antibody clone
- PD-L1-positive defined as PD-L1 combined positive score ≥1^a

*Combined positive score is defined as the ratio of PD-L1-positive cells (tumor cells, lymphocytes) to total cells. Data cutoff date: January 15, 2016.

Antitumor Activity (RECIST v1.1, Independent Central Review^a)

	Overall N = 107
ORR, % (95% CI)	18.7 (11.8–27.4)
Best overall response, n (%)	
Complete response	3 (3)
Partial response ^b	17 (16)
Stable disease	12 (11)
Progressive disease	62 (58)
Disease control, n (%)	32 (30)

^aOnly confirmed responses are included (includes 1 patient with a PD-L1-positive tumor with neuroendocrine histology who had a partial response). Data cutoff date: January 15, 2016.

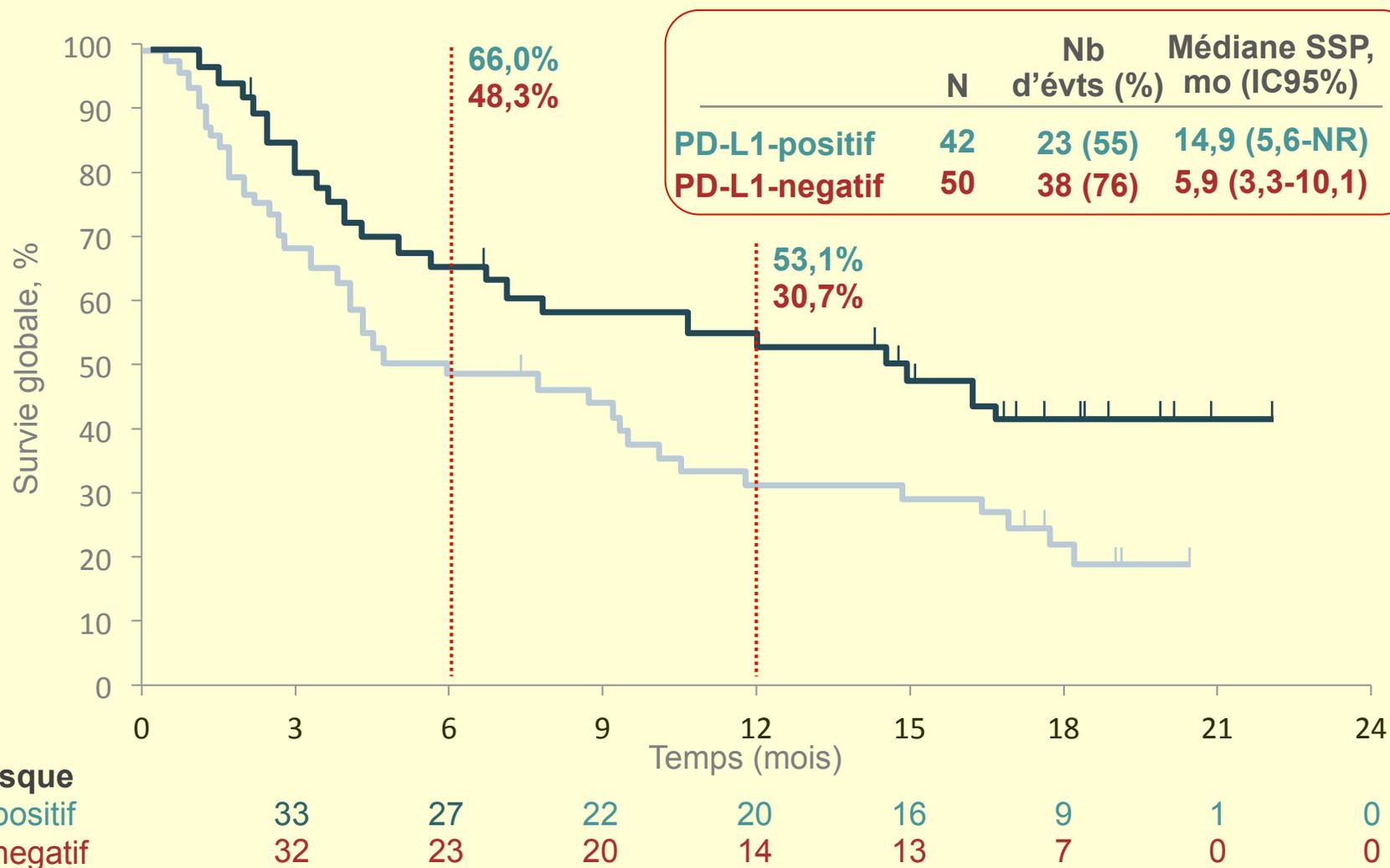
Antitumor Activity by PD-L1 Status (RECIST v1.1, Independent Central Review^a)

	PD-L1+ N = 42	PD-L1- N = 50
ORR, % (95% CI)	35.7 (21.6–52.0)	6.0 (1.3–16.5)
Best overall response, n (%)		
Complete response	2 (5)	1 (2)
Partial response	13 (31)	2 (4)
Stable disease	3 (7)	7 (14)
Progressive disease	22 (52)	29 (58)
Disease control, n (%)	18 (43)	10 (20)

^aOnly confirmed responses are included. Data cutoff date: January 15, 2016.

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

Keynote 158: survie globale selon le statut PDL1



Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

principaux essais d'immunothérapie publiés: **conclusion**

- Pas de place pour ipilimumab + chimio
 - **Atezolizumab + carbo/étoposide: nouveau standard en L1 pour les CPC diffus?**
 - Bénéfice des anti PD1/PDL1 probablement pour un petit sous groupe de patients
 - Facteurs prédictifs?
 - Expression PDL1? Non dans Checkmate 032, oui dans les Keynote
 - Charge mutationnelle? Oui dans Checkmate 032
- « PD-1–directed agents alone or in combination with anti-CTLA-4 anti bodies may provide clinically meaningful benefit in patients with SCLC »**
- Ed book ASCO 2018
- Nivolumab \pm Ipilimumab figure dans les référentiels NCCN pour les CPC PS 0-2 rechutant moins de 6 mois après l'arrêt du traitement initial

Les nouveaux traitements: l'immunothérapie

essais d'immunothérapie dont les résultats sont en attente

études	détails	phase
CPC localisés		
STIMULI NCT02402920	Maintenance par nivo/ipi vs observation (EC) Platine/etoposide/RT + ou – pembro (EC)	IIR I
CPC diffus naïfs		
REACTION KEYNOTE 604 CASPIAN MCC-18914 NCT02402920	Platine/etoposide +/- pembro (après 2 cures) (EC) Platine/etoposide +/- pembro (EC) Platine/etoposide + durva +/- treme vs platine/etoposide (RF) Platine/etoposide suivi de RT thoracique +/- nivo/ipi (RF) Platine/etoposide suivi de RT thoracique +/- pembro (EC)	II III III I/II I
CPC diffus maintenance		
Checkmate 451	Nivo vs nivo/ipi vs placebo (EC)	III
CPC diffus prétraités		
AFT 17 Checkmate 331 IFCT-1603 MISP-MK3475 PembroPlus CA001-030 NCT 02937818 Winship 3112-15 M16-300 AAAQ 8257	Pembro vs topotecan (RF) Nivo vs Topotecan ou amrubicine (RF) Atezo vs topotecan ou carboplatine/etoposide (RF) Pembro + paclitaxel (RF) Pembro + irinotecan (RF) BMS-986012 +/- nivo (RF) Durva + treme vs AZD1775 + carboplatine (EC) Treme + durva +/- RT (EC) Nivo + ROVA-T +/- ipi (EC) SGI-110 suivi de durva + treme (EC)	II III II II I/II I/II II II I I

Nivo= nivolumab, ipi= ipilimumab, pembro= pembrolizumab, atezo= atezolizumab, RT= radiothérapie, EC= en cours de recrutement, RF= recrutement fermé

Les nouveaux traitements: traitement ciblé

- La DLL3 (delta-like protein 3) est une nouvelle cible pour le traitement des tumeurs neuroendocrines
- protéine impliquée dans la voie de signalisation NOTCH et exprimée dans plus de 80% des CPC
- Rovalpituzumab tesirine (Rova-T) : anticorps conjugué ciblant la DLL3
- Dans une étude de phase I, les patients ayant un CPC exprimant DLL3 dans plus de 50% des cellules tumorales avaient une meilleure réponse (38% vs 0%)
- toxicités de grade 3 les plus fréquentes :
 - thrombopénie (11%)
 - épanchements pleuraux (8%)
 - augmentation de la lipase (7%)

Les nouveaux traitements: traitement ciblé: Rova-T

TRINITY: A Phase 2, Single-Arm Study of Rova-T in DLL3-Expressing, Relapsed/Refractory SCLC

Key Eligibility Criteria

- DLL3-positive* SCLC
- Relapsed or refractory disease
- ≥ 2 previous regimens
- ≥ 1 platinum-based regimen
- ECOG Performance Status 0-1
- Stable CNS metastases allowed

N = 339
Rova-T
0.3 mg/kg IV
q6w x 2^a

23% pts réfractaires

Primary Endpoints

- Objective response rate (ORR)
- Overall survival (OS)

Secondary Endpoints

- Duration of response (DOR)
- Clinical benefit rate (CBR)
- Progression-free survival (PFS)

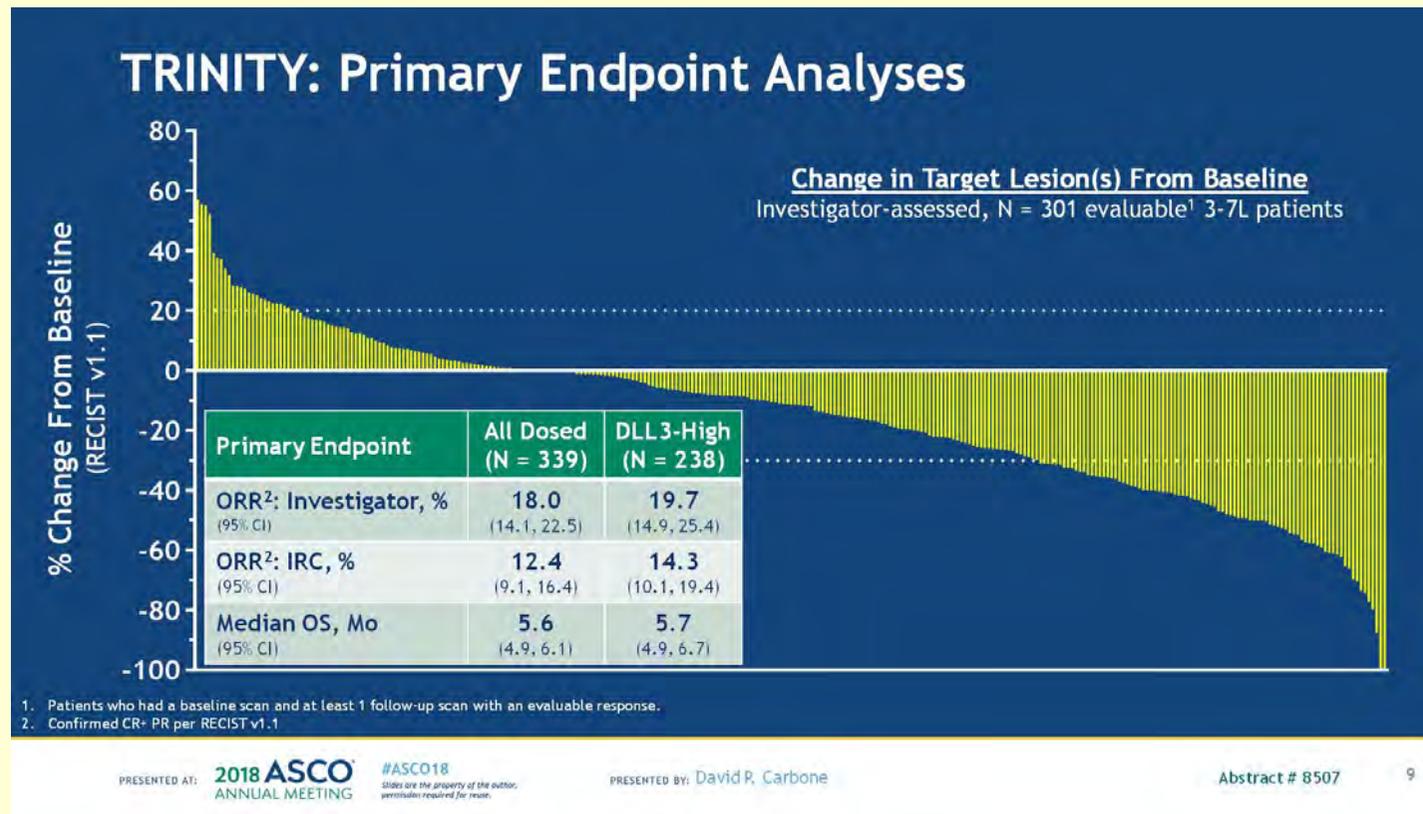
- Re-treatment was permitted at progression
- Study was powered to detect a 25% best overall response rate in DLL3-high Pts with a Simon's two-stage design
- Study size was increased to ensure adequate enrollment of 3L Pts

*Clinical trial mouse antibody-based immunohistochemistry assay.

^aRe-treatment with 2 cycles of Rova-T was permitted for patients who tolerated the initial 2 doses, exhibited SD or better, received no other systemic anticancer therapy after Rova-T, and progressed ≥ 12 weeks after the 2nd initial dose.

CNS, central nervous system; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IHC, immunohistochemistry; IV, intravenous; q6w, every 6 weeks.

Les nouveaux traitements: traitement ciblé: Rova-T



2 phases III

- maintenance versus placebo après chimiothérapie d'induction (étude MERU)
- 2^{ème} ligne vs topotécan chez les patients en rechute (étude TAHOE).

essais associant immunothérapie et Rova-T

Les autres nouveaux traitements

- Les anti-angiogéniques:
 - bevacizumab, thalidomide, vandétanib, sunitinib
 - cisplatine – VP16 vs cisplatine – VP16 + bevacizumab (204 patients, L1)
 - survie sans progression (6,7 m vs 5,7 m, $p = 0,030$)
 - pas d'amélioration de la survie globale (9,8 m vs 8,9 m)
 - méta-analyse de 7 essais randomisés:
 - 1322 patients chimio + antiangiogénique
 - pas d'amélioration de la réponse, de la survie sans progression ni de la survie globale.
 - un sous-groupe utilisant le bévacizumab a amélioré la survie sans progression
- Les inhibiteurs de PARP
 - Olaparib: échec en maintenance, plusieurs études en cours
 - Véliparib: en association avec la chimio amélioration de la SSP mais pas de la survie
- Inhibiteur d'AURA kinase: alisertib
- Lurbinectedine:
 - Phase I + doxorubicine prometteuse
 - Phase III (étude Atlantis) en cours

CONCLUSION

- Des questions non résolues:
 - Place de l'IPC dans les formes disséminées?
 - Pour quels patients la radiothérapie thoracique dans les formes disséminées?
- De nouvelles options thérapeutiques
 - Chimio/atézo en 1^{ère} ligne?
 - Immuno en 2^{ème} ligne?