

Mise à jour

**2019**

# Cancers Bronchiques À PETITES CELLULES

**15<sup>ème</sup>  
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes  
en oncologie thoracique<sup>®</sup>**

**Pr. Pierre-Jean Souquet**  
Coordonnateur

**Dr. Bertrand Ménéciér – Dr. Michaël Duruisseaux**  
**Dr. Claire Tissot – Dr. Lionel Falchero**  
Et le comité de rédaction de l'édition 2019

*Edition*





## SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>2</b>
<b>GRUPE DE TRAVAIL CANCERS À PETITES CELLULES</b> .....	<b>3</b>
<b>COMITE DE RÉDACTION</b> .....	<b>4</b>
<b>EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS À PETITES CELLULES</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>CLASSIFICATION TNM 8<sup>ème</sup> édition</b> .....	<b>7</b>
<b>BILAN D’EXTENSION</b> .....	<b>10</b>
<b>TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Chimiothérapie de première ligne</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure</b> .....	<b>12</b>
2.1. Chez les patients «hautement sensibles» et «sensibles» .....	12
2.2. Chez les patients «résistants» .....	12
2.3. Chez les patients «réfractaires» .....	12
<b>3. Soins de support</b> .....	<b>12</b>
<b>TRAITEMENT DES CBPC de stade I à III</b> .....	<b>13</b>
<b>1. Traitement radio- et chimiothérapique</b> .....	<b>13</b>
1.1. Chimiothérapie .....	13
1.2. Radiothérapie thoracique.....	13
<b>2. Irradiation cérébrale prophylactique</b> .....	<b>13</b>
<b>3. Traitement chirurgical</b> .....	<b>14</b>
<b>SURVEILLANCE</b> .....	<b>14</b>
<b>ARBRE D’AIDE À LA DECISION</b> .....	<b>15</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>16</b>
<b>DECLARATION DES LIENS D’INTERETS</b> .....	<b>17</b>
<b>MENTIONS LEGALES</b> .....	<b>18</b>



## GROUPE DE TRAVAIL CANCERS À PETITES CELLULES

---

**Pr Pierre-Jean Souquet (coord.)**

Service de Pneumologie Aigue Spécialisée et Cancérologie Thoracique  
CH Lyon Sud, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

**Dr Bertrand Ménéciér**

Service de Pneumologie  
CHU de Strasbourg

**Dr Michaël Duruisseaux**

Clinique de pneumologie et oncologie thoracique  
CHU Grenoble.

**Dr Claire Tissot**

Service de Pneumologie  
CHU St Etienne

**Dr Lionel Falchero**

Service de Pneumologie  
Hôpital Nord-Ouest, Villefranche sur Saône.

L'édition 2019 des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique<sup>®</sup> est labellisée par les réseaux de cancérologie Rhône-Alpes, Oncauvergne, Carol, Oncobourgogne, Oncocha, Oncolie, et Oncolor.





## COMITE DE RÉDACTION

### **Participants de la région Auvergne Rhône-Alpes**

Dr. ARPIN Dominique, Villefranche sur Saône  
 Me. AUBANEL Marjorie, Lyon  
 Dr. AVRILLON Virginie, Lyon  
 Dr. BARANZELLI Anne, Chambéry  
 Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne  
 Dr. BELLIERE Aurélie, Clermont-Ferrand  
 Me. BENEYTON Violaine, Lyon  
 Me. BERTON Elodie, Lyon  
 Dr. BEYNEL Pascal, Bourg -en-Bresse  
 Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie, Lyon  
 Dr BOMBARON Pierre, Lyon  
 Dr. BOULEDRAK Karima, Lyon  
 M. BOUSSAGEON Maxime, Lyon  
 Dr. BRUN Philippe, Valence  
 Dr CAILLET Bruno, Lyon  
 Dr. COMTE Aurélie, Vienne  
 Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon  
 Pr. COURAUD Sébastien, Lyon  
 Dr. DE LA ROCHE Eric, Lyon  
 Dr. DEBERNE Mélanie, Lyon  
 Dr. DEMIR Sarah, Lyon  
 Dr. DESSEIGNE Marine, Firminy  
 Dr. DEVUN Flavien, Lyon  
 Dr. DOT Jean-Marc, Lyon  
 Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale, Clermont- Ferrand  
 Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon  
 Dr. EKER Elife, Lyon  
 Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche sur Saône  
 Dr. FAUCHON Eric, St Julien en Genevois  
 Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne  
 Dr. FRAPPAT Violaine, Chambéry  
 M. GAUTHIER Florent, Lyon  
 Dr. GERINIERE Laurence, Lyon  
 Dr. GIAJ LEVRA Matteo, Grenoble  
 Dr. HAMMOU Yassine, Lyon  
 Dr. JANICOT Henri, Clermont-Ferrand  
 Me. JOERG Laetitia, St Etienne  
 Dr. LAFITE Claire, Lyon  
 Dr. LE BON Marielle, Lyon  
 Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon  
 Dr. LUCIANI Stéphanie, Bourgoin Jallieu  
 Dr. MARICHY Catherine, Vienne  
 Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon  
 Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon  
 Me. MAUGUIN Pauline, Lyon  
 Dr. MERLE Patrick, Clermont-Ferrand  
 Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble  
 Dr. MOULET Isabelle, Lyon  
 Dr. MULSANT Pierre, Lyon Caluire  
 Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône  
 Dr. PAULUS Valérie, Lyon

Dr. PEROL Maurice, Lyon  
 Me. PERQUIS Marie Pierre, St Etienne  
 Dr. PERROT Emilie, Lyon  
 Dr. PIERRET Thomas, Grenoble  
 Dr. PINSOLLE Julian, Grenoble  
 Dr. PROVOOST Julie, Lyon  
 Dr. RANCHON Florence, Lyon  
 Dr. ROQUET Gaétane, Lyon  
 Dr. SAKHRI Linda, Grenoble  
 Dr. SANSON Christian, Montbrison  
 Me. SIMON Camille, Lyon  
 Dr. SINGIER Gaëtan, Lyon  
 Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon  
 Dr. STAUB-SARRAZIN Elsie, Lyon  
 Dr. SWALDUZ Aurélie, Lyon  
 Dr. TABUTIN Mayeul, Lyon  
 Dr. TAVIOT Bruno, Vénissieux  
 Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy  
 Dr. TEYSSANDIER Régis, Montluçon  
 Dr. THIBONNIER Lise, Clermont-Ferrand  
 Dr. TISSOT Claire, St Etienne  
 Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble  
 Me. VICCICA Amandine, St Etienne  
 Dr. VUILLERMOZ-BLAS Sylvie, Lyon  
 Dr. WATKIN Emmanuel, Lyon  
 Dr. ZARZA Virginie, Valence

### **Participants représentant les réseaux de cancérologie des régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est.**

Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes  
 Dr. FOUCHER Pascal, Dijon  
 Dr. GONZALEZ Gille, Mâcon  
 Dr. GROUET Aurélie, Chalon sur Saône  
 Dr. JACOLET Pascale, Besançon  
 Dr. LARIVE Sébastien, Mâcon  
 Dr. MARTIN Etienne, Dijon  
 Dr. NAKAD Assaad, Bar Le Duc  
 Pr. WESTEEL Virginie, Besançon

### **Participants invités :**

Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon  
 Dr. BAUD Mariette, Paris  
 Dr. BERARD Henri, Toulon  
 Dr. BERNADI Marie, Aix-en-Provence  
 Dr. BRUN Clément, Nimes  
 Pr. Nicolas GIRARD, Paris  
 Dr. GOUNANT Valérie, Paris  
 Dr. LE TREUT Jacques, Marseille  
 Pr. ZALCMAN Gérard, Paris



## EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS À PETITES CELLULES

---

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM, du type histologique, et des caractéristiques moléculaires. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à ses proches.
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.
- Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie



## INTRODUCTION

---

La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît actuellement 3 grands types histologiques de carcinome bronchopulmonaires dont les adénocarcinomes, les carcinomes malpighiens et les tumeurs neuro-endocrines. Parmi ces tumeurs neuro-endocrines on distingue le carcinome à petites cellules, le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes. Le diagnostic repose avant tout sur l'histologie ou la cytologie. L'examen immuno-histochimique est facultatif mais peut aider au diagnostic différentiel en confirmant la nature épithéliale (AE1/AE3), le phénotype neuro-endocrine des cellules (chromogranine, synaptophysine et CD56) et la positivité avec le TTF1. Dix pourcent des CBPC ont des marqueurs neuro-endocrines négatifs et un TTF1 négatif.

**Incidence** : le CBPC représente environ 15 % des tumeurs bronchiques primitives.

**Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques** favorables connus restent toujours le stade I à III, le *Performans Status* (PS 0 ou 1) et le sexe féminin.

CLASSIFICATION TNM 8<sup>EME</sup> EDITION

	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
T - Tumeur	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
	<b>T1a</b>	≤ 1cm
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins</b> , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de 7 cm ou moins</b> , ou associée à un(des) <b>nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe</b> , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> ou associée à un(des) <b>nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s)</b> comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases :
	<b>M1a</b>	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	<b>M1b</b>	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Tableau 1 – 8<sup>ème</sup> classification TNM du cancer du poumon (d'après (1))

La taille tumorale est celle de la plus grande dimension



Cancer bronchiques à petites cellules

**Remarques**

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

**CLASSIFICATION PAR STADE**

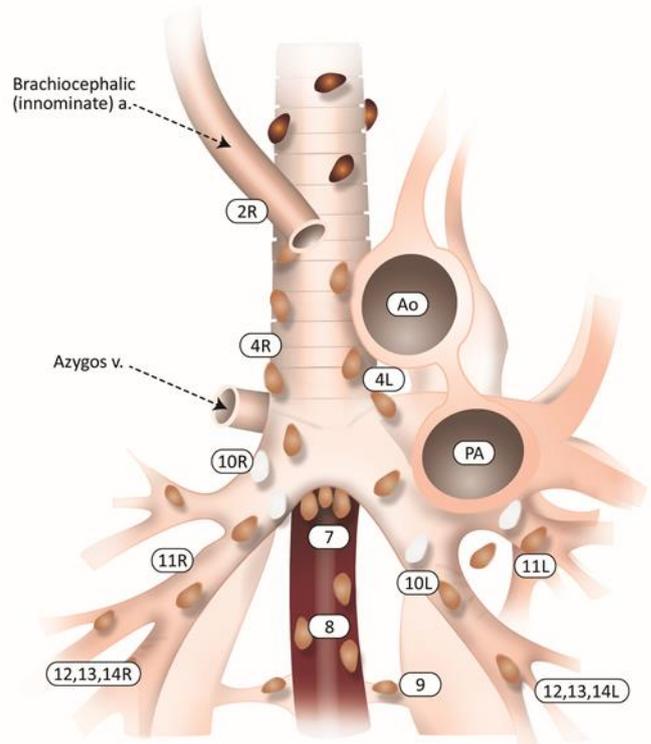
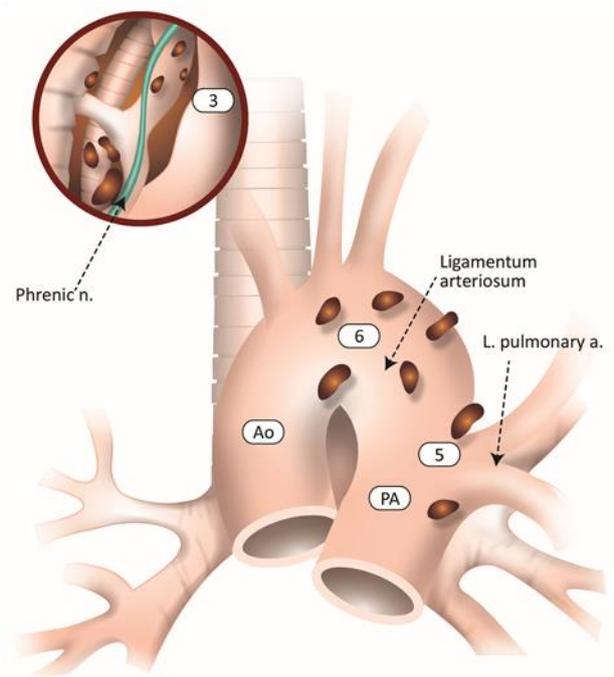
<b>Carcinome occulte</b>	Tx N0 M0			
<b>Stade 0</b>	Tis N0 M0	<b>Stade IIIA</b>	T1,2 N2, M0	
<b>Stade IA-1</b>	T1a(mi) N0 M0		T3 N1 M0	
	T1a N0 M0		T4 N0,1 M0	
<b>Stade IA-2</b>	T1b N0 M0	<b>Stade IIIB</b>	T1,2 N3 M0	
<b>Stade IA-3</b>	T1c N0 M0		T3,4 N2 M0	
<b>Stade IB</b>	T2a N0 M0	<b>Stade IIIC</b>	T3,4 N 3 M0	
<b>Stade IIA</b>	T2b N0 M0	<b>Stade IV-A</b>	Tout M1a	
<b>Stade IIB</b>	T1,2 N1 M0		Tout M1b	
	T3 N0 M0	<b>Stade IV-B</b>	Tout M1c	

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

**Figure 1 – 8<sup>ème</sup> classification TNM du cancer du poumon**  
 Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1



Cancer bronchiques à petites cellules



- 2 R- 4R chaîne paratrachéale droite
- 2L-4L chaîne paratrachéale gauche
- 5 ganglions sous-aortiques
- 6 ganglions para-aortiques
- 7 ganglions intertrachéobronchiques

- 8 ganglions latéro-œsophagiens
- 9 ganglions du ligament triangulaire
- 10-11 ganglions intrapulmonaires et extra-lobaires
- 12-13-14 ganglions intra-lobaires

Figure 2 – Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux (2)



## BILAN D'EXTENSION

Le bilan doit inclure :

- Un examen clinique,
- Un bilan biologique (ionogramme, bilan hépatique, LDH, NFP, bilan de coagulation),
- Une fibroscopie bronchique,
- Un scanner thorax et abdomen, une IRM ou un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse,
- Une TEP devrait être réalisée lorsqu'un traitement local est envisagé.

**OPTION : exploration médullaire, si tous ces sites sont négatifs.**

- Le bilan peut s'arrêter dès l'identification d'un premier site métastatique. L'ordre des examens sera orienté par la clinique, la pénibilité, la facilité d'accès des examens complémentaires et la fréquence des sites métastatiques (moelle, cerveau, foie, os...). Par contre, le bilan pourra être exhaustif en cas de possibilité d'inclusion dans un essai clinique.
- Lorsqu'une radiothérapie thoracique est envisagée, un bilan respiratoire associant EFR et DLCO est recommandé.

Il n'est pas nécessaire de doser un marqueur tumoral pour le diagnostic, le pronostic ou le suivi du patient.

Évaluation gériatrique : la détermination du score G8 est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge du patient.

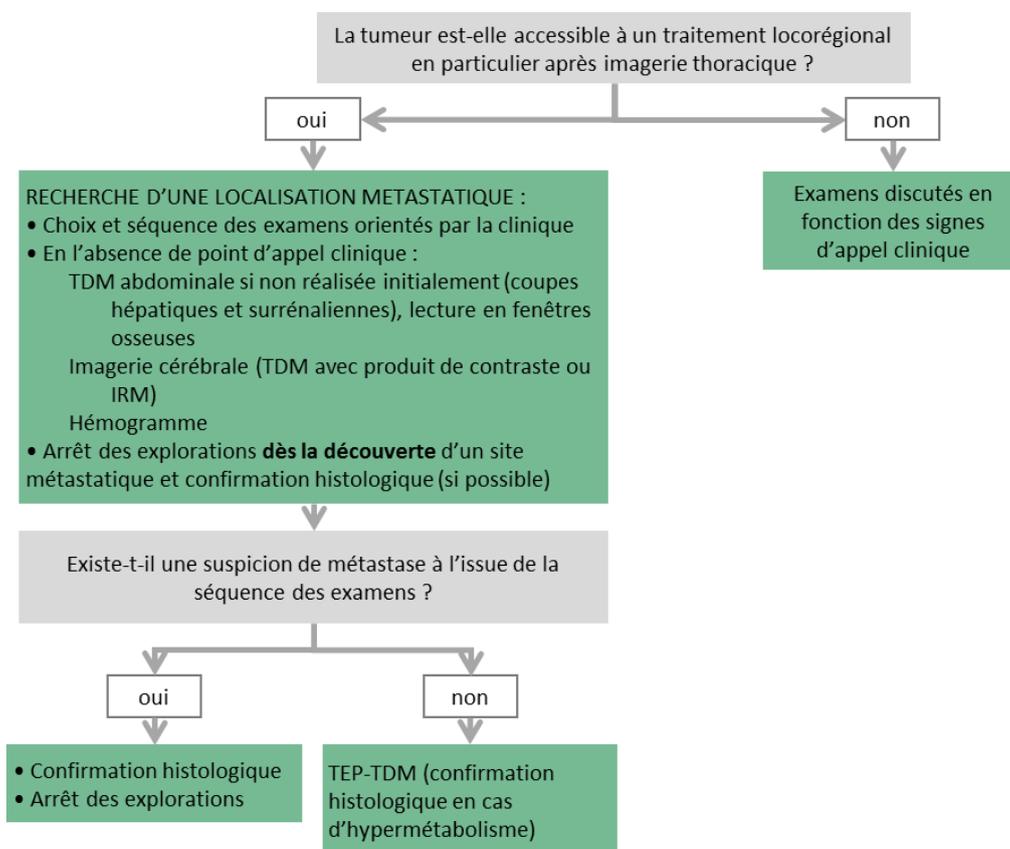


Figure 3 – Arbre d'aide à la décision pour le bilan d'extension des cancers bronchiques (INCa, extrait de (3))



## TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV

Le traitement des CBPC diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie. Il est palliatif, ne permettant qu'exceptionnellement une survie supérieure à 2 ans. Sans traitement, la survie est brève (3 à 6 mois) ; avec un traitement, la médiane de vie est autour de 10-12 mois avec une amélioration nette de la qualité de vie.

### 1. Chimiothérapie de première ligne

#### Recommandations – Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne / Stades IV

- cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1  
OU carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au Cisplatine ou patient âgé ou fragile.
  - étoposide 80 à 120 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> J2, étoposide 100 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3, cyclophosphamide 400 mg/m<sup>2</sup> J1-2-3, épirubicine 40 mg/m<sup>2</sup> 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).

-Irradiation cérébrale prophylactique après imagerie cérébrale négative pour les patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et en réponse objective après la chimiothérapie (7). Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie.

Dose : fractions inférieures ou égales à 2,5 Gy pour une dose totale de 25 à 30 Gy (10 x 2,5 Gy ou 15 x 2 Gy).

-Irradiation thoracique complémentaire pour les patients PS 0-1, en réponse significative après la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée, à discuter en RCP (8). Une étude rétrospective sur une partie des patients inclus dans cet essai suggère que le bénéfice d'une irradiation thoracique est réservée aux patients avec 3 sites métastatiques ou moins ET avec un résidu tumoral thoracique.

Récemment, l'ajout de l'atézolizumab à la dose de 1200 mg toutes les 3 semaines, réalisé en même temps que le carboplatine-étoposide (4 cycles) puis poursuivi à la même dose et même rythme jusqu'à progression, décès ou toxicité a démontré une réduction du risque de décès avec un HR à 0,70 (0,54-0,91) par rapport à la chimiothérapie seule, une amélioration de la médiane de survie sans progression (5,2 mois vs 4,3 mois) HR 0,77 (0,62-0,97), mais sans amélioration des taux de réponse (9). La médiane de survie globale est augmentée de 2 mois (12,3 mois vs 10,3 mois), mais il n'y a pas encore suffisamment de recul pour savoir si ces résultats positifs vont se traduire en amélioration franche des longs survivants pour une partie de la population traitée, comme c'est le cas dans d'autres pathologies. Au moment de l'écriture de ce référentiel, l'atézolizumab, n'a pas d'AMM pour cette pathologie.



Cancer bronchiques à petites cellules

## 2. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure

Les patients qui rechutent après une réponse initiale sont qualifiés de :

- "hautement sensibles" si la ré-évolution survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne,
- «sensibles» entre 3 et 6 mois,
- «résistants» en cas de rechute avant 3 mois,
- ou "réfractaires" en cas de progression sous traitement.

Ces patients bénéficient d'une chimiothérapie de deuxième ligne, qui dépend de l'état du patient, de la réponse à la première ligne et de ses comorbidités (10,11).

### 2.1. Chez les patients «hautement sensibles» et «sensibles»

Reprise du schéma cisplatine ou carboplatine et étoposide.

Chez les patients pour lesquels la reprise de la chimiothérapie à base de sels de platine et étoposide n'est pas appropriée, le topotecan a démontré son efficacité. Les associations CAV et carboplatine-paclitaxel peuvent aussi être utilisées.

### 2.2. Chez les patients «résistants»

Il n'y a pas de traitement standard. Les options possibles sont le topotecan ou le CAV.

## Recommandations – Chimiothérapie de 2ème ligne / Stades IV

Patients sensibles et hautement sensibles :

- cisplatine 80 à 120 mg/m<sup>2</sup> J1 (doit dépendre de la dose déjà reçue en première ligne) ou carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert) <sup>1</sup>
- ET étoposide 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 + 2 + 3 (IV)
- Si cisplatine-étoposide non approprié :
  - topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15 et reprise à J28
  - topotecan 2,3 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5 per os tous les 21 jours

Patients résistants :

- Topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15 reprise à J28
- Topotecan per os 2,3 mg/m<sup>2</sup> J1 à 5 tous les 21 jours
- CAV (cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup>, adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> sans dépasser 2 mg)

**OPTION :** carboplatine et paclitaxel après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### 2.3. Chez les patients «réfractaires»

En l'absence de traitement standard, la thérapeutique devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

## 3. Soins de support

(→ Voir le référentiel Soins de support)

L'utilisation dès la première cure de chimiothérapie de G-CSF est optionnelle en prophylaxie primaire (prévention de la leuco-neutropénie dès la première cure) et recommandée en prophylaxie secondaire (prévention de la leuco-neutropénie pour les cures suivant une neutropénie). En cas de facteurs de risque de neutropénie (PS mauvais (> 2), hypo-albuminémie, âge élevé, envahissement médullaire, antécédent de cancer traité, lymphocytes < 0,7 giga/l), l'utilisation de GCSF en prophylaxie primaire est recommandée.

L'utilisation d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) est utile pour améliorer la qualité de vie des patients dès la chute du taux d'hémoglobine inférieure ou égale à 10 g, avec un taux cible à 12 g. Le traitement doit être suspendu ou modifié au-delà de 12 g. L'utilisation d'un ASE doit être réservée aux patients traités par chimiothérapie.



## TRAITEMENT DES CBPC DE STADE I A III

### 1. Traitement radio- et chimiothérapique

Le traitement des cancers à petites cellules de stade I à III repose sur l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une radiothérapie thoracique. Seuls les patients ayant un cancer de stade I à III, peuvent espérer une survie de 15 à 25 % à 5 ans. Le traitement doit donc être abordé dans un esprit curatif, notamment en cas de faible masse tumorale (12).

Le traitement préconisé consiste en une association d'une chimiothérapie de 4 cures et d'une radiothérapie thoracique délivrant au minimum 60 Grays avec un fractionnement conventionnel (ou équivalent de dose).

Le traitement préconisé est une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie (13). Chez les patients âgés et/ou avec PS > 2 une association séquentielle est licite.

#### 1.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est une association de Cisplatine et Etoposide.

#### Recommandation : Chimiothérapie des stades I à III

cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 et étoposide 80 à 120 mg/m<sup>2</sup>, IV, J1 à 3 tous les 21 jours (carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au Cisplatine) - 4 cycles

Il est possible de réduire les doses de 20% pour les cycles de chimiothérapie délivrés de façon concomitante à la radiothérapie.

#### 1.2. Radiothérapie thoracique

La radiothérapie débute au plus tard à la 6<sup>ème</sup> semaine du programme thérapeutique : radiothérapie mono- ou bi-fractionnée délivrant une dose biologique équivalente à au moins 60 Gy (14). Un essai récent de phase III ne montre aucune différence en terme de réponse, survie sans progression et survie globale entre une radiothérapie débutant au 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie et celle débutant lors du 3<sup>ème</sup> Cycle (15). La radiothérapie de conformation doit être utilisée. Les critères de qualité de la radiothérapie ont été remis à jours en 2016 (16).

### 2. Irradiation cérébrale prophylactique

A l'issue du bilan d'évaluation, les patients **de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et** en réponse complète après le traitement doivent bénéficier précocement, après le bilan d'évaluation, d'une Irradiation Cérébrale Prophylactique (ICP) (17).

Dose : 25 Gy en 10 fractions (Option : 30 Gy en 15 fractions de 2 Gy).

Elle doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient. Il est recommandé de ne pas réaliser une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie cérébrale.

Les patients en Réponse Partielle peuvent bénéficier d'une ICP.

Les rechutes seront traitées comme décrit dans le paragraphe précédent.



Cancer bronchiques à petites cellules

### 3. Traitement chirurgical

Les exceptionnelles formes très localisées de cancers à petites cellules, sans extension médiastinale prouvée à la médiastinoscopie ou autre technique, peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale de première intention. Chirurgie d'exérèse complète large (lobectomie minimum), comportant un curage ganglionnaire complet. Une lymphadénectomie complète emportant tout le tissu ganglionnaire est recommandée.

Il est recommandé que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites post-opératoires compliquées. La décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La chirurgie doit être suivie d'une chimiothérapie (18) et la radiothérapie thoracique doit être discutée en RCP, et suivie d'une ICP comme pour les formes limitées au thorax.

## SURVEILLANCE

---

Du fait de la fréquence des rechutes et du taux de seconds cancers (17 %), une surveillance régulière est recommandée.

Les patients doivent être aidés pour l'arrêt du tabagisme. L'arrêt du tabagisme lors de la prise en charge thérapeutique est un facteur de meilleur pronostic.

Une réalisation régulière de scanner thoracique et abdominal (+/- TDM ou IRM cérébrale), tous les 3 à 4 mois, est recommandée pendant 3 ans.

Après 3 ans, une surveillance scannographique annuelle est recommandée.



## ARBRE D'AIDE À LA DECISION

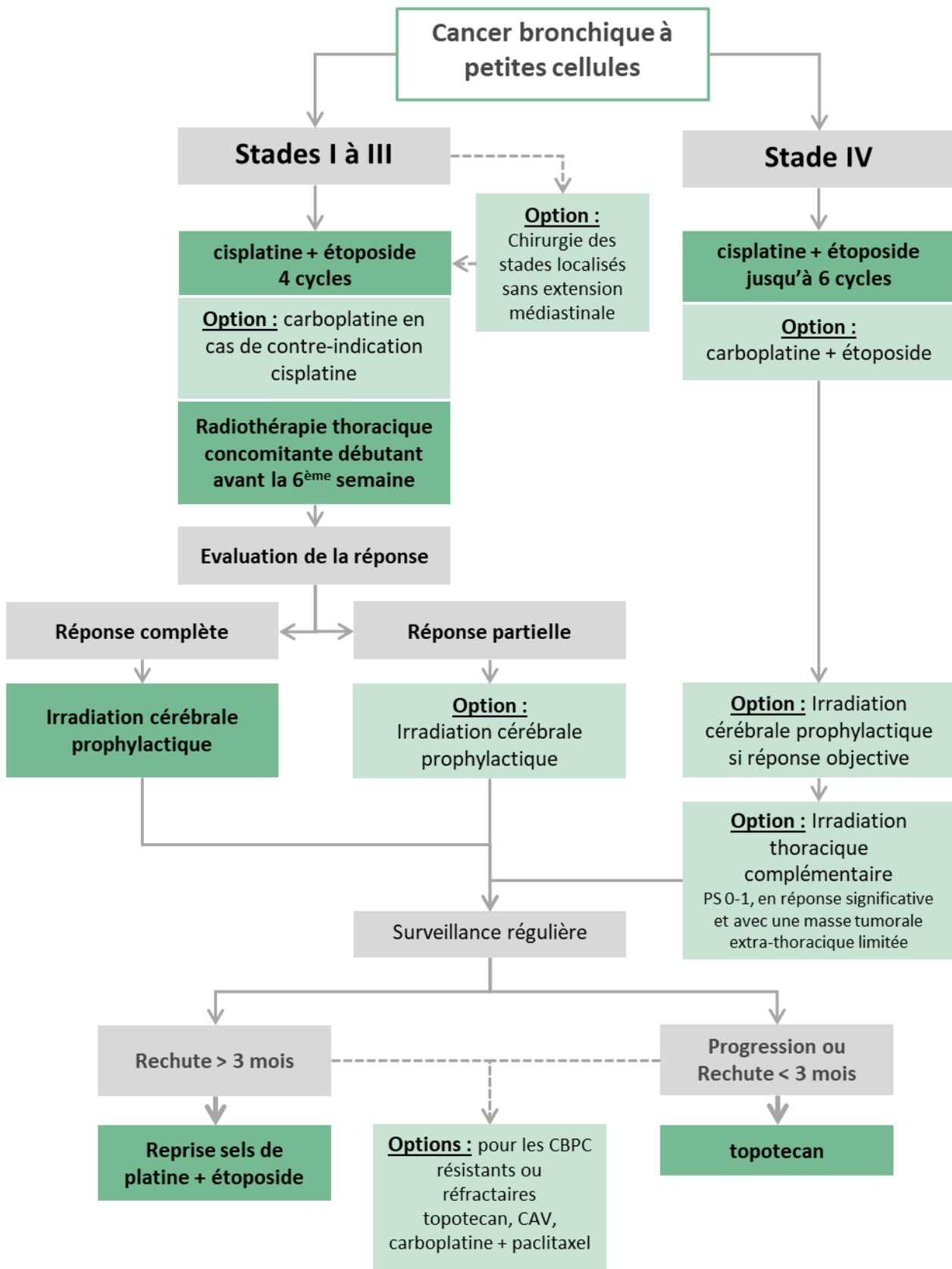


Figure 4 - Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules.



## REFERENCES

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* janv 2016;11(1):39-51.
2. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* nov 2015;10(11):1515-22.
3. Cancer du poumon Bilan initial [Internet]. INCA; 2011. Disponible sur: <http://www.ecancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>
4. Pujol JL, Daurès JP, Rivièrè A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, et al. Etoposide plus cisplatine with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 21 févr 2001;93(4):300-8.
5. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* nov 1989;7(11):1748-56.
6. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 10 mai 2012;30(14):1692-8.
7. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 16 août 2007;357(7):664-72.
8. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 3 janv 2015;385(9962):36-42.
9. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 25 sept 2018;
10. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* févr 1999;17(2):658-67.
11. Song Z, Shao L, Lin B, Zhang Y. Single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment in extensive-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Transl Oncol.* oct 2013;15(10):843-8.
12. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* mai 2013;143(5 Suppl):e400S-19S.
13. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 3 déc 1992;327(23):1618-24.
14. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki 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.* 28 janv 1999;340(4):265-71.
15. Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, Ahn M-J, Ahn JS, Lee S-H, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* août 2013;24(8):2088-92.
16. Giraud P, Lacombe T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother.* sept 2016;20 Suppl:S147-156.
17. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002805.
18. Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1 avr 2016;34(10):1057-64.



## DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent dans les 3 dernières années :

ARPIN D : Takeda, Roche  
 AUDIGIER-VALETTE C : Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Fabre, Amgen, Lilly  
 AVRILLON V : BMS, Abbvie.  
 BARANZELLI A. : Roche, Takeda, BMS, MSD  
 BAUD M. : Boehringer  
 BAYCE BLEUEZ S. : Roche, BMS, AMGEN  
 BERARD H : Roche, Pfizer, Boehringer  
 BERNARDI M. : BMS, Sandoz, Roche  
 BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer.  
 COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Chugai, Laidet.  
 DELCLAUX B : BMS, Boehringer, AstraZeneca, Novartis, Roche.  
 DEMIR S : Pfizer, BMS  
 FALCHERO L. : Roche, Boehringer, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Amgen.  
 FOUCHER P : AstraZeneca, Roche, BMS, MSD, Chugai, Vifor, IFCT, PFIZER  
 FOURNEL P. : Lilly, Amgen, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Astellas, Boehringer, AstraZeneca, Takeda, Novartis, PFO  
 GERINIERE L : Lilly  
 GIAJ LEVRA M. : MSD, BMS, Roche, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Boehringer  
 GONZALEZ G. : Roche, Novartis, Pharmadom  
 GOUNANT V : Takeda, Lilly, Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Pfizer, Novartis.  
 GROUET A. : Boehringer, Novartis  
 HAMMOU Y : Chiesi, ISIS, Elia  
 JACOULET P : Boehringer  
 JANICOT H. Boehringer  
 LARIVE S. : TEVA Santé, Pfizer, Boehringer, BMS, MSD, AstraZeneca.  
 LE TREUT J. : AstraZeneca, Boehringer, Roche, BMS, MSD  
 LOCATELLI SANCHEZ M. : Boehringer, BMS, AstraZeneca, LFB  
 LUCIANI S : Pfizer  
 MARTIN E. : Astra Zeneca  
 MASTROIANNI B : Amgen  
 MERLE P : MSD, AstraZeneca, BMS, Pfizer  
 MORO-SIBILOT D : Roche, Pfizer, Lilly, Boehringer, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Abbvie  
 NAKAD A : BMS  
 ODIER L. : Lilly, Amgen, Pfizer  
 PAULUS V : MSD, Roche  
 PEROL M. : Roche, AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Novartis, Chugai  
 PERROT E. : AstraZeneca  
 PINSOLLE J. : Takeda, MSD, Roche, Pfizer, Agiradom.  
 RANCHON F : CELGENE, JAZZPHORNA  
 SAKHRI L : Pfizer, BMS.  
 SOUQUET P.-J. : Amgen, AstraZeneca, BI, CHUGAI, P FABRE, LILLY, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Sandoz, Roche, Takeda, Bayer, Merrimack, Merck, Astellas,  
 TAVIOT B : Chiesi  
 TISSOT C : Amgen, Sandoz, BMS  
 WATKIN E. : MSD, AstraZeneca, Boehringer, Pfizer, Roche, BMS  
 ZALCMAN G. : Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Novartis, Abbvie, MSD, Boehringer, GSK, Inventiva

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique. Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.



## MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2019) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2019 d'ARISTOT sont : **Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Pfizer, Roche.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes® 2019 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud (Hospices Civils de Lyon), assisté de Mme Christelle Chastand (Hospices Civils de Lyon). Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT. Les référentiels AURA en oncologie thoracique® est une marque déposée à l'INPI sous la référence 18 4 478 084 dont le propriétaire est l'association ARISTOT.

### Pour citer le référentiel :

Souquet P-J, Mennecier B, Duruisseaux M, Falchero L et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel Cancer Bronchique à petites Cellules : actualisation 2019. ARISTOT ; 2019. ISBN 978-2-490858-01-9. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur [www.lecancer.fr](http://www.lecancer.fr)

Souquet P-J, Mennecier B, Duruisseaux M, Falchero L on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [2019 Update of AURA Guidelines for Small-Cell Lung Cancers]. ARISTOT; 2019 [French]. ISBN 978-2-490858-01-9. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from [www.lecancer.fr](http://www.lecancer.fr)

*L'édition 2019 du référentiel AURA en oncologie thoracique® est labellisée par:*



*L'édition 2019 du référentiel AURA en oncologie thoracique® est édité par:*



ISBN 978-2-490858-01-9



9 782490 858019