

Mise à jour

2023

Cancers Bronchiques À PETITES CELLULES

**19^{ème}
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique**

Dr. Lionel Falchero
Coordonnateur

Dr. Claire Tissot – Dr. Valérie Paulus
Dr. Michaël Duruisseaux - Pr. Pierre-Jean Souquet - Dr. David Planchard
Et le comité de rédaction de l'édition 2023



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0

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.

SOMMAIRE	2
GROUPE DE TRAVAIL CANCERS À PETITES CELLULES	3
COMITE DE RÉDACTION	4
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS À PETITES CELLULES	5
INTRODUCTION	6
CLASSIFICATION TNM 8^{ème} édition	7
BILAN D'EXTENSION.....	10
TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV	12
1. Chimiothérapie de première ligne.....	12
2. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure	13
2.1. Chez les patients «hautement sensibles» et «sensibles»	14
2.2. Chez les patients «résistants»	14
2.3. Chez les patients «réfractaires»	14
3. Soins de support	14
TRAITEMENT DES CBPC de stade I à III.....	15
1. Traitement radio- et chimiothérapique	15
1.1. Chimiothérapie	15
1.2. Radiothérapie thoracique.....	15
2. Irradiation cérébrale prophylactique.....	15
3. Traitement chirurgical	16
SURVEILLANCE.....	16
ARBRE D'AIDE À LA DECISION.....	17
REFERENCES	18
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	20
MENTIONS LEGALES et LICENCE	21

GROUPE DE TRAVAIL CANCERS À PETITES CELLULES

Dr Lionel Falchero (Coord)

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

Dr Michaël Duruisseaux

Service de Pneumologie,
Hôpital Louis Pradel, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

Dr David Planchard

Chef du Comité de Pathologie Thoracique, Gustave Roussy, Villejuif
CICT (Gustave Roussy et hospital Marie Lannelongue et Saint Joseph

Pr Pierre-Jean Souquet

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

Dr Claire Tissot

Oncologie Thoracique,
Hôpital Privé de la Loire, Saint Etienne

Dr Valerie Paulus

Service de Pneumologie
Centre Hospitalier Annecy-Genevois

COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Dr. ARBIB Francois	Grenoble	Dr. LUCENA e SILVA Ibrantina	Lyon
Dr. ARPIN Dominique	Villefranche	Dr. LUCHEZ Antoine	St Etienne
Dr. AVRILLON Virginie	Lyon	Dr. MARICHY Catherine	Vienne
Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie	St Etienne	Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle	Lyon
Dr. BELLIERE Aurélie	Clermont-Ferrand	Dr. MAS Patrick	Lyon
Dr. BERTON Elodie	Grenoble	Dr. MASTROIANNI Bénédicte	Lyon
Dr. BLANCHET LEGENS A-Sophie	Lyon	Dr. MERLE Patrick	Clermont-Ferrand
Dr. BOMBARON Pierre	Lyon	Pr. MORO-SIBILOT Denis	Grenoble
Dr. BOULEDRAK Karima	Lyon	Mme NY Chansreyroth	Lyon
M. BOUSSAGEON Maxime	Lyon	Dr. ODIER Luc	Villefranche
Pr. BREVET Marie	Lyon	Dr. PATOIR Arnaud	St Etienne
Mme BROSSARD Sylvie	Clermont Ferrand	Dr. PAULUS JACQUEMET Valérie	Annemasse
Dr. BRUN Philippe	Valence	Dr. PELTON Oriane	Lyon
Mr CERVANTES Guillaume	Lyon	Dr. PEROL Maurice	Lyon
Dr. CHADEYRAS Jean-Baptiste	Clermont Ferrand	Dr. PETAT Arthur	Lyon
Dr. CHAPPUY Benjamin	Grenoble	Dr. PIERRET Thomas	Lyon
Dr. CHUMBI-FLORES W-René	Lyon	Dr. RANCHON Florence	Lyon
Dr. CLERMIDY Hugo	Lyon	Dr. ROMAND Philippe	Thonon
Pr. COURAUD Sebastien	Lyon	Dr. SAKHRI Linda	Grenoble
Dr. DARRASON Marie	Lyon	Dr. SINGIER Gaëtan	Lyon
Mme DE MAGALHAES Elisabeth	Clermont	Pr. SOUQUET Pierre-Jean	Lyon
Dr. DECROISSETTE Chantal	Lyon	Dr. SWALDUZ Aurélie	Lyon
Mme DESAGE Anne Laure	St Etienne	Dr. TABUTIN Mayeul	Lyon
Dr. DREVET Gabrielle	Lyon	Dr. TAVIOT Bruno	Villeurbanne
Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale	Clermont Ferrand	Dr. TEMPLEMENT Dorine	Annecy
Dr. DUPONT Clarisse	Annecy	Dr. TEYSSANDIER Régis	Montluçon
Dr. DURUISSEAU Michael	Lyon	Dr. THIBONNIER Lise	Clermont-Ferrand
Dr. EKER Elife	Lyon	Dr. TIFFET Olivier	St Etienne
Dr. FALCHERO Lionel	Villefranche	Dr. TISSOT Claire	St Etienne
Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara	Lyon	Dr. TOFFART Anne-Claire	Grenoble
Dr. FOREST Fabien	St Etienne	Pr. TRONC François	Lyon
Pr. FOURNEL Pierre	St Etienne	Dr. VALET Orion	Lyon
Dr. FRAISSE Cléa	Dijon	Dr. VEAUDOR Martin	Lyon
Dr. FREY Gil	Grenoble	Dr. VILLA Julie	Grenoble
Dr. GAGNEPAIN Emilie	Grenoble	Dr. VUILLERMOZ-BLAS Sylvie	Lyon
Dr. GALVAING Géraud	Clermont-Ferrand	Pr. WALTER Thomas	Lyon
Dr. GERINIERE Laurence	Lyon	Dr. WATKIN Emmanuel	Lyon
Mme GREGNAC Cécile	Grenoble		
Dr. GUIGARD Sébastien	Grenoble		
Dr. HAMMOU Yassine	Lyon		
Dr. HENRY Myriam	Grenoble		
Dr. HERREMAN Chloé	Chambéry		
Dr. HOMINAL Stéphane	Annecy		
Dr. HUET Clémence	Lyon		
Dr. JANICOT Henri	Clermont-Ferrand		
Dr. JOUAN Mathilde	Lyon		
Dr. KIAKOUAMA Lize	Lyon		
Dr. LAFITE Claire	Lyon		
Dr. LANGE Martin	Lyon		
Dr. LATTUCA TRUC Mickaël	Chambéry		
Dr. LE BON Marielle	Lyon		
Dr. LE BRETON Frédérique	Lyon		
Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam	Lyon		

Participants invités des autres régions

Dr. AGOSSOU Moustapha	Fort de France
Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse	Toulon
Dr. BENZAQUEN Jonathan	Nice
Dr. BERNARDI Marie	Aix-en-Provence
Dr. FAVIER Laure	Dijon
Dr. HULO Pauline	Nantes
Dr. KEROUANI LAFAYE Ghania	Saint Denis
Dr. LARIVE Sébastien	Macon
Dr. LAVAUD Pernelle	Paris
Dr. LELEU Olivier	Abbeville
Dr. LE PECHOUX Cécile	Villejuif
Dr. MARTIN Etienne	Dijon
Dr. NAKAD Assaad	Bar Le Duc
Dr. MUSSOT Sacha	Paris
Dr. PELONI Jean Michel	Bordeaux

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 et CK8-18), 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.

Une nouvelle classification basée sur les sous-types moléculaires est en cours d'élaboration (1).

Pour les CBPC survenant chez les patients non fumeurs, il peut y avoir un intérêt à demander une analyse de biologie moléculaire afin mettre en évidence d'éventuelles mutations. L'intérêt thérapeutique n'est pas à ce jour démontré¹. Pour les patients non fumeurs, il peut être utile aussi de rechercher la fusion du gène *NUT* (cf chapitre dédié dans le référentiel CBNPC)

Incidence : le CBPC représente environ 15 % des tumeurs bronchiques primitives, mais cette proportion diminue selon les résultats de l'étude KBP : 16.5% en 2000, 13.5% en 2010 et 12.6% en 2020 (2).

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.

¹ M.S. Oh, A. Barrett, A. Ashok, E. Mauer, EB Garon, AE Lisberg, AL Cummings, JW Goldman. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S701-S712. 10.1016/annonc/annonc1074

CLASSIFICATION TNM 8^{EME} EDITION

T - Tumeur	Tx	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.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins 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).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un 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
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
N - Adénopathies	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
Métastases	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Tableau 1 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (3))
 La taille tumorale est celle de la plus grande dimension

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

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

	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^{ème} classification TNM du cancer du poumon

Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

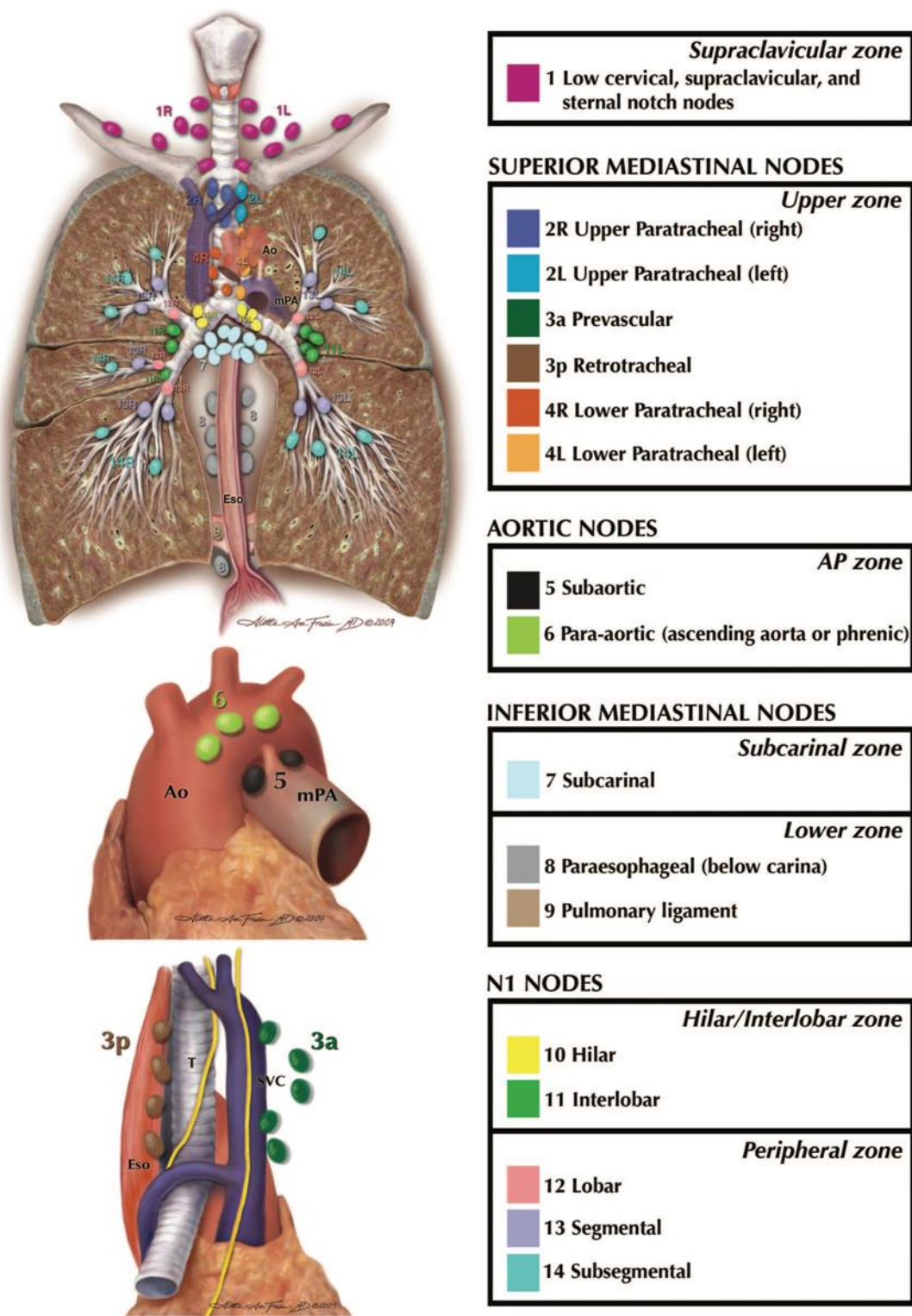


Figure 2 – Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux selon l'IASLC. (4)

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,
- Une TEP-FDG et une IRM cérébrale (si disponible dans un délai raisonnable) doivent être réalisées lorsqu'un traitement local est envisagé.

- 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.

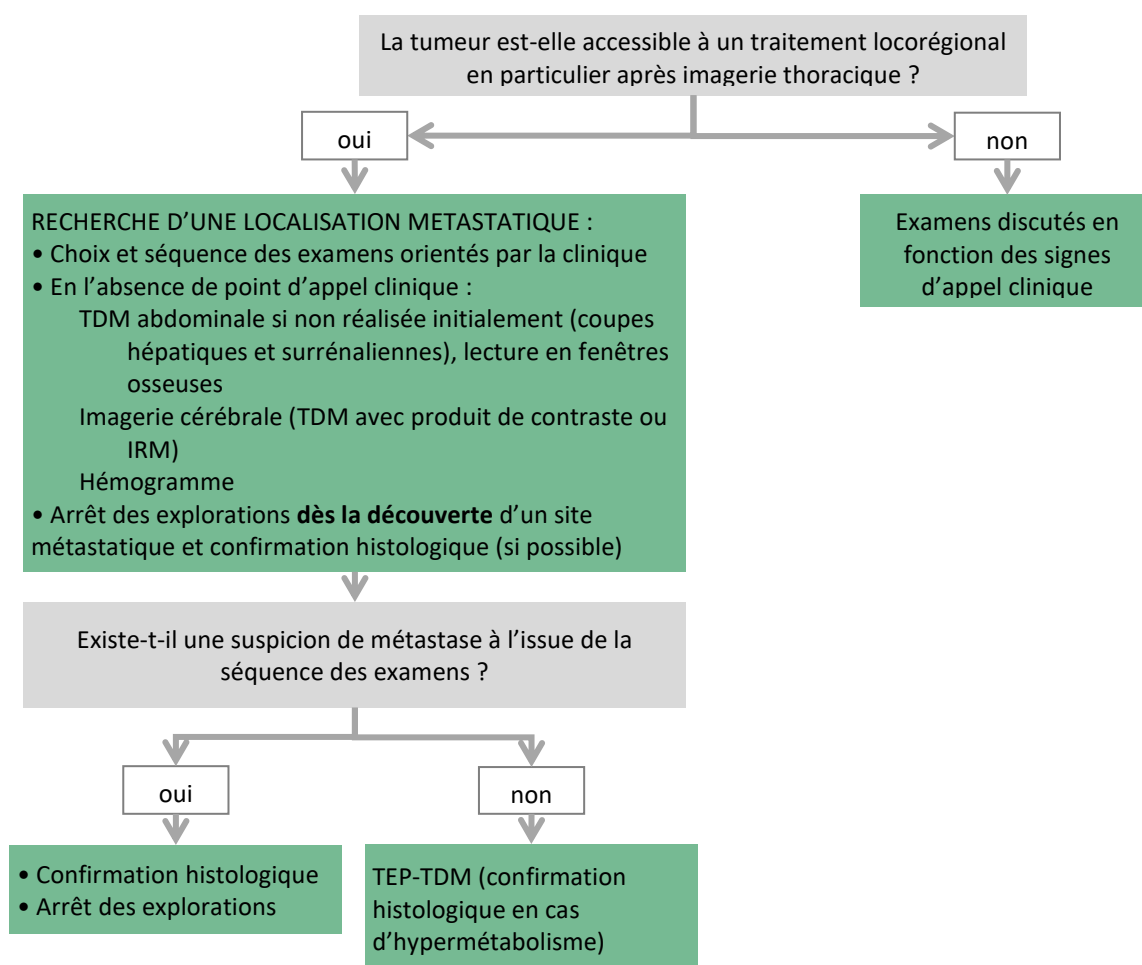


Figure 3 – Arbre d'aide à la décision pour le bilan d'extension des cancers bronchiques (INCa, extrait de (5))

TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV

Le traitement des CBPC diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie et l'immunothérapie. Les résultats se sont améliorés mais une minorité de patients présenteront une survie supérieure à 3 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

Les essais IMPower-133 (carboplatine-etoposide +/- atezolizumab) et CASPIAN (platine-etoposide +/- durvalumab) ont démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression à ajouter une immunothérapie à la chimiothérapie standard dans les cancers à petites cellules étendus (6,7).

	Impower 133 NEJM 2018 (7)		Caspian Lancet 2019 (6,8)		Keynote 604 JCO 2020 (9)		Astrum 005 ² ASCO 2022		Capstone Lancet Oncol 2022 (10)	
	Atezolizumab	Contrôle	Durvalumab	Contrôle	Pembrolizumab	Contrôle	Serplulimab	Contrôle	Adebrelimab	Contrôle
Chimio associée	Carboplatine-etoposide	Carboplatine-etoposide - placebo	Platine-etoposide	Platine-etoposide	Platine-etoposide-	Platine-etoposide-placebo	Carboplatine-etoposide	Carboplatine-etoposide-placebo	Carboplatine-etoposide	Carboplatine-etoposide-placebo
PDL1/PD1	PDL1	-	PDL1	-	PD1	-	PD1	-	PDL1	-
Nbr de patients	201	202	268	269	228	225	389	196	230	232
Nbr de cycles	4	4	4	Jusqu'à 6	4	4	4	4	4 à 6 cycles	
Médiane de survie globale	12,3 (10.8-15.8)	10,3 (9.3-11.3)	12.9 (11.3-14.7)	10,5 (9.3-11.2)	10,8 (9.2-12.9)	9,7 (8.6-10.7)	15,4 (13.3-NE)	10,9 (10.0-14.3)	15,3 (13.2-17.5)	12,8 (11.3-13.7)
% de survie globale à 12 mois (IC95%)	51.7 % (44.4-59.0)	38.2% (31.2-45.3)	52.8%	39.3%	45.1%	39.6%	60.7%	47.8%	62.9% (56.3-68.8)	52% (45.4-58.2)
% de survie globale à 24 mois	22%	16.8%	22.2%	14.4%	22.5%	11.2%	43.1%	7.9%	31.3% (24.9-37.9)	17.2% (12.1-23.0)
% de survie globale à 3 ans	-	-	17,6%	5,8%	15,5%	5,9%	-	-	-	-
HR (IC95%)	0,76 (0.60-0.95)		0,75 (0.62-0.91)		0,80 (0.64-0.98)		0,63 (0.49-0.82)		0,72 (0.58-0.90)	
PFS en mois	5,2	4,3	5,4	5,1	4,8	4,3	5,7	4,3	5,8	5,6
% de Réponse	60,2	64,4	68	58	70,6	61,8	80,2	70,4	70,4	65,9
Remarques					Objectif primaire non atteint		30% de caucasien		Population chinoise	

Cinq immunothérapies ont montré un bénéfice en association à la chimiothérapie. Cependant les pembrolizumab, serplulimab et adebreliamab n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (9,10). L'ajout de tremelimumab au durvalumab n'apporte pas de bénéfice (6).

Après réponse partielle ou complète, l'intérêt de réaliser une chimiothérapie seule au-delà de 6 cycles n'est pas démontré. En cas d'association de chimiothérapie et d'immunothérapie, l'intérêt de réaliser **plus de 4 cycles de chimiothérapie n'est pas démontré.**

² Cheng Y, Astrum 005: Serplulimab a novel anti-PD1 antibody plus chemotherapy versus chemotherapy as first line treatment for extensive stage small cell lung cancer: An international phase 3 study ASCO 2022

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

-Carboplatine (AUC 5, formule de Calvert³) J1, étoposide (100mg/m²) J1, J2, J3, et atezolizumab (1200 mg) J1 (IV) toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par atezolizumab (1200mg) toutes les 3 semaines, si patient éligible et dans le cadre d'un dispositif post-ATU.

-Sel de platine (carboplatine AUC 5 -6 ou cisplatine 75 – 80 mg/m²) J1, étoposide (80-100mg/m²) J1, J2, J3 et durvalumab (1500 mg) J1 (IV) toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par durvalumab (1500 mg) toutes les 4 semaines, si patient éligible et dans le cadre d'un dispositif post- ATU.

NB : Ne pas dépasser 400mg/m² de carboplatine.

OPTION: En cas de contre-indication initiale temporaire à l'immunothérapie, son initiation, à partir de la 3^{ème} cure, chez les patients répondeurs à la chimiothérapie, peut être discutée en RCP.

OPTION : Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 OU carboplatine AUC 5, (formule de Calvert) et etoposide 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3semaines, 4 à 6 cycles, en cas de contre-indication à l'immunothérapie.

OPTION : 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 (11). Une analyse *post-hoc* 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.

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 (12–14). L'inclusion dans un essai thérapeutique est à considérer.

La lurbinectéline (disponible en autorisation d'accès compassionnel), à la posologie de 3,2 mg/m² IV toutes les 3 semaines a permis d'obtenir en deuxième ligne une médiane de survie sans récurrence de 3,9 mois et une médiane de survie globale de 9,3 mois (15,16). Le niveau de preuve de la place de la lurbinectéline ne peut être établi en raison d'une étude de phase II non randomisée et de la négativité de l'étude de phase III Atlantis où la lurbinectéline était associée à la doxorubicine et utilisée à posologie inférieure (17).

³ Dose (mg) = (Clearance (ml/min) + 25) x AUC

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.

Chez les patients ayant été traités en première ligne par chimio-radiothérapie (stades I à III), possibilité de réaliser une chimio-immunothérapie avec atézolizumab ou durvalumab.

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 2^{ème} ligne / Stades IV

Patients sensibles et hautement sensibles :

-cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 (doit dépendre de la dose déjà reçue en première ligne)

OU carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert)

ET étoposide 80 à 100 mg/m² J1, J2, J3 (IV)

-Si sels de platine-étoposide non approprié :

- topotecan 1,5 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8, 15 et reprise à J28
- topotecan 2,3 mg/m² J1 à J5 per os tous les 21 jours

Patients ayant été traités en première ligne par chimio-radiothérapie (stade I à III) :

Il est possible de réaliser une chimio-immunothérapie avec atézolizumab ou durvalumab (cf. Chimiothérapie de 1^{ère} ligne / Stades IV)

Patients résistants :

-topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8, 15 reprise à J28

-topotecan per os 2,3 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours

-CAV (cyclophosphamide 1000 mg/m², adriamycine 50 mg/m² (ou 45mg/m²), vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg)

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

OPTION : lurbinectédine (3,2mg/m² IV toutes les 3 semaines) en monothérapie et en seconde ligne ou au-delà dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

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 10 à 20% à 5 ans. Le traitement doit donc être abordé dans un esprit curatif, notamment en cas de faible masse tumorale (18).

Le traitement préconisé consiste en une association d'une chimiothérapie de 4 cures (voire jusque 6 cures) et d'une radiothérapie thoracique délivrant au minimum 60 Grays avec un fractionnement conventionnel (ou équivalent en bifractionné (19)).

Le traitement préconisé est une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie (20,21). 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 étoposide.

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

Recommandation : Chimiothérapie des stades I à III

cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 et étoposide 80 à 120 mg/m², IV, J1 à 3 tous les 21 jours (carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au cisplatine) - 4 cycles

1.2. Radiothérapie thoracique

La radiothérapie débute au plus tard à la 6^{ème} semaine du programme thérapeutique : radiothérapie mono- ou bi-fractionnée délivrant une dose biologique équivalente à au moins 60 Gy. Un essai de phase III ne montre aucune différence en termes de réponse, survie sans progression et survie globale entre une radiothérapie débutant au 1^{er} cycle de chimiothérapie et celle débutant lors du 3^{ème} cycle (22). La radiothérapie de conformation doit être utilisée. Les critères de qualité de la radiothérapie ont été remis à jours en 2016 (23).

2. Irradiation cérébrale prophylactique

A l'issue du bilan d'évaluation, les patients **de moins de 70 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) (23).

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 de 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.

L'irradiation cérébrale systématique est considérée comme un traitement standard à proposer au patient en réponse complète et en option au patient en réponse partielle après la phase d'induction de chimio-radiothérapie. Néanmoins les études ayant amené à cette conclusion sont anciennes (près de 30 ans) avec l'utilisation d'une radiothérapie "ancienne" et l'absence d'utilisation de méthodes d'imagerie cérébrale performantes (IRM ou TDM pré-thérapeutique). De ce fait la référence habituellement citée (*Cochrane Library*) a été retirée car trop ancienne (2000). Il n'y a aucun argument actuel pour changer les conclusions de ces études.

L'épargne hippocampique permettrait de réduire le déclin cognitif (24).

3. Traitement chirurgical

Les exceptionnelles formes très localisées de cancers à petites cellules, sans extension médiastinale prouvée peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale de première intention.

Une chirurgie d'exérèse complète et large (lobectomie minimum), avec 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 (25) 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 du fait de la fréquence des seconds cancers.

ARBRE D'AIDE À LA DECISION

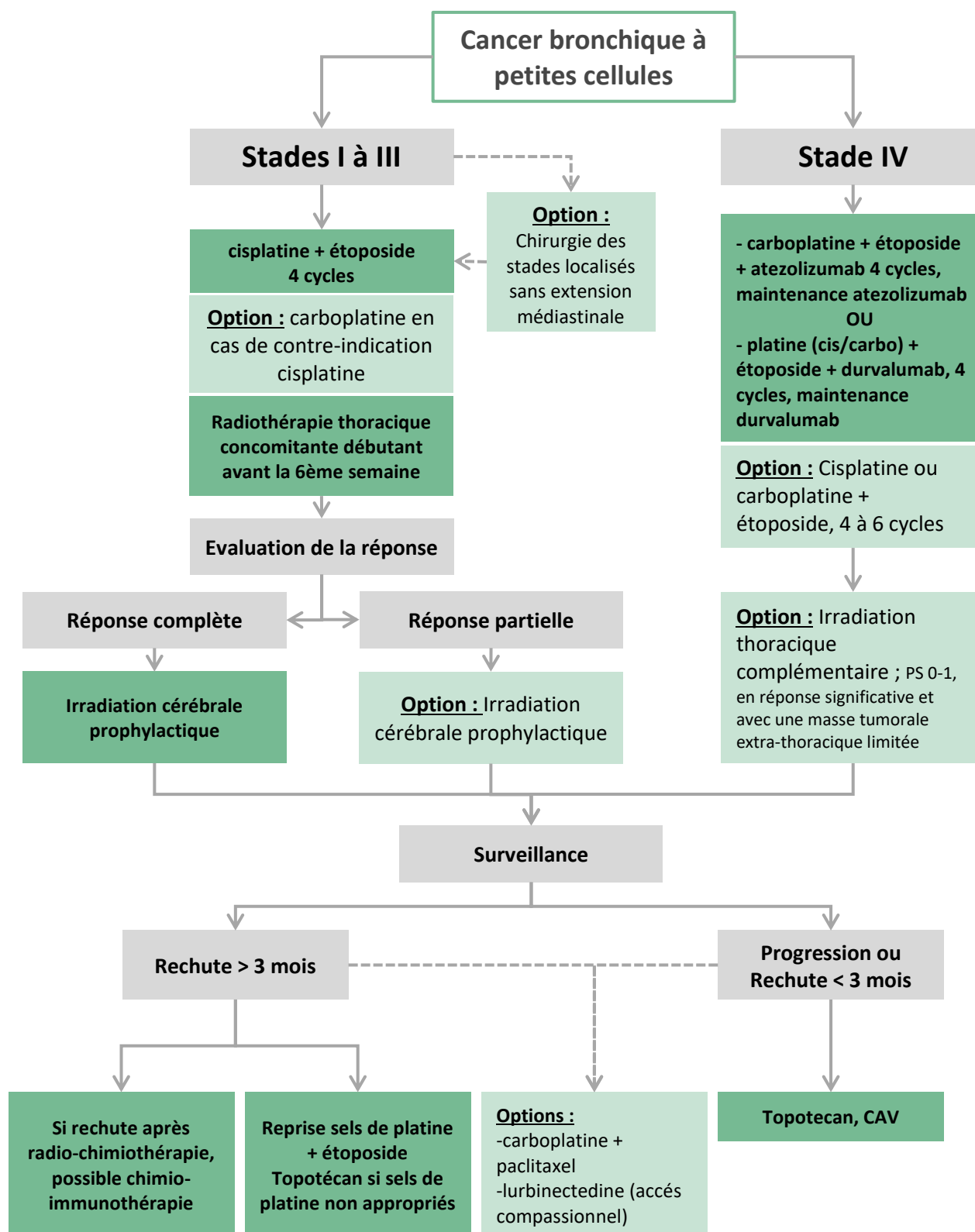


Figure 4 - Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules.

REFERENCES

1. Chan JM, Quintanal-Villalonga Á, Gao VR, Xie Y, Allaj V, Chaudhary O, et al. Signatures of plasticity, metastasis, and immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer. *Cancer Cell*. nov 2021;39(11):1479-1496.e18.
2. Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Templement-Grangerat D, Meyer N, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000-2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health Eur*. nov 2022;22:100492.
3. 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.
4. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. mai 2009;4(5):568-77.
5. 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>
6. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, 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*. 23 nov 2019;394(10212):1929-39.
7. 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;
8. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, 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*. janv 2021;22(1):51-65.
9. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csöszi T, 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. *JCO*. 20 juill 2020;38(21):2369-79.
10. Wang J, Zhou C, Yao W, Wang Q, Min X, Chen G, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. juin 2022;23(6):739-47.
11. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneegens 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.
12. 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.
13. 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.
14. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):2086-92.
15. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, 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*. mai 2020;21(5):645-54.
16. Baize N, Monnet I, Greillier L, Geier M, Lena H, Janicot H, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. sept 2020;21(9):1224-33.
17. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, Cousin S, Bonanno L, Smit EF, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. janv 2023;11(1):74-86.
18. 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.

19. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, 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.* août 2017;18(8):1116-25.
20. 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.
21. 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.
22. Sun JM, Ahn YC, Choi EK, Ahn MJ, Ahn JS, Lee SH, 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.
23. 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.
24. Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR Study. *J Clin Oncol.* 1 oct 2021;39(28):3118-27.
25. Yang CFJ, 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 : BMS, D Medica, MSD, Takeda, Roche, Astrazeneca, Takeda.
 AUDIGIER-VALETTE C: Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, AstraZeneca, Lilly, Amgen, Janssen, Sanofi, Pfizer, Gilead.
 AVRILLON V : Pfizer, Astrazeneca
 BAYCE BLEUEZ S: Roche, Amgen, Sanofi, BMS.
 BENZAQUEN J : Astrazeneca, Sanofi.
 BERBARDI M : Astrazeneca, BMS, Roche
 BOMBARON P : Sanofi, Janssen BMS.
 COURAUD S. : Amgen, Astra Zeneca, BMS, Boehringer, Chugai, Laidet, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Takeda, Sanofi, Cellgene, Jansen, Fabentech, MaaT Pharma, IPSEN, BD, Transdiag, Volition.
 DARRASON M : Astra Zeneca, BMS, CCC.
 DECROISSETTE C : BMS, MSD, Takeda, Astrazeneca, Sanofi, Pfizer, Amgen, Janssen, Roche.
 DREVET G : Astrazeneca
 DURUISSEAU M : BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Novartis, Amgen, Janssen, Boehringer, Merus, GSK, Lilly, Nanostring, Guardant.
 FALCHERO L: Amgen, Roche, AstraZeneca, MSD, BMS, Mirati, GSK, Chiesi.
 FOURNEL P. : Amgen, BMS, MSD, AstraZeneca, Takeda, Janssen.
 FRAISSE C: Astrazeneca, MSD.
 KIAKOUAMA L: GSK, Sanofi, Chiesi.
 LARIVE S: Astrazeneca
 LE BON M: BMS
 LELEU O: Astrazeneca, BMS, France Oxygène,
 LE PECHOUX C: Astrazeneca, Roche, BMS, janssen.
 LOCATELLI SANCHEZ M: BMS, AstraZeneca, Boehringer, Takeda, Menarini, Pfizer, Bastide
 LUCHEZ A : Roche, Boehringer, Astrazeneca, SPLF
 MARTEL LAFFAY I: Astrazeneca, BMS, MSD.
 MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, AstraZeneca, Viatris, Novartis, Merck, Lilly, Takeda, Laroche Posay, Daichy
 MERLE P: MSD, Lilly, BMS, Sanofi.
 MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Boehringer, Abbvie, Sanofi.
 MUSSOT S: Peters, Astellas, Ethicon
 NAKAD A: BMS
 ODIER L: Pfizer.
 PAULUS V: Roche, BMS, Pfizer, Amgen.
 PATOIR A.: Astrazeneca
 PEROL M: Lilly, Roche, MSD, BMS, Astrazeneca, GSK, Sanofi, Illumina, Gristone, Anheart, Pfizer, Takeda, Boehringer, Janssen, Ipsen, Esai, Amgen.
 PIERRET T : Pfizer, BMS, Janssen, Takeda, Ipsen.
 ROMANS P : Janssen, Sanofi.
 SAKHRI L : Sos oxygène, Agiradom
 SOUQUET P-J: Amgen, AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Roche, Takeda, Bayer, Leopharma, Sandoz, Viatris.
 SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Boehringer, Astrazeneca, Janssen, Amgen, Ipsen, Sanofi.
 TABUTIN M: Astrazeneca
 TAVIOT B: Ellivie, BMS.
 TIFFET O: Europrism MedExpert
 TISSOT C: BMS, Sandoz, Astrazeneca, MSD, Roche.
 TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Astrazeneca, Nutricia, Amgen, Takeda, Pfizer.
 TRONC F: Astrazeneca
 WALTER T: Ipsen, Novartis, Roche, MSD, BMS, Servier, Terumo.
 WATKIN E : Astrazeneca, MSD.

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 ET LICENCE

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2023) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2023 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Amgen, Chugai, Janssens, Lilly, MSD, Pfizer, Sanofi, et Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2023 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. 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.

Pour citer le référentiel :

 Falchero L, Duruisseaux M, Souquet P-J, Tissot C, Planchard D, Paulus V, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel Cancer Bronchique à petites Cellules : actualisation 2023. ARISTOT 2023. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Falchero L, Duruisseaux M, Souquet P-J, Tissot C, Planchard D, Paulus V, on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [2023 Update of AURA Guidelines for Small-Cell Lung Cancers]. ARISTOT 2023 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :

Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT
 Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique
 Hôpital Lyon Sud
 165 Chemin du Grand Revoyet
 69495 Pierre Bénite CEDEX
Une édition

