Recommandations – Chimiothérapie de 1ère ligne / Stades IV

-Carboplatine (AUC 5, formule de Calvert[3]) 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 disposif 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 3ème 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 lurbinectédine (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 récidive 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 lurbinectidine 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 lurbinectidine 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), possiblité 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 topotécan ou le CAV.

Recommandations – Chimiothérapie de 2ème 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 1ère 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 6ème 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 1er cycle de chimiothérapie et celle débutant lors du 3ème 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.

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, Szczęsna 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, Csőszi 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, Knegjens 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-GOECP-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.