



## 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 (7–9).

Récemment la lurbinectédine (disponible en ATU nominative ), à la posologie de 3,2 mg/m<sup>2</sup> 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 (10).

### 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 100 mg/m<sup>2</sup> J1 (doit dépendre de la dose déjà reçue en première ligne) ou carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert)
- ET étoposide 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3 (IV)
- Si cisplatine-étoposide non approprié :
  - topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5 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> (ou 45mg/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.

**OPTION :** Lurbinectédine (3,2mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 3 semaines) en monothérapie et en seconde ligne ou au-delà dans le cadre d'une ATU nominative.



### 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 (11).

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 (12,13). 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.

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/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

#### 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. Un essai 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 (14). La radiothérapie de conformation doit être utilisée. Les critères de qualité de la radiothérapie ont été remis à jours en 2016 (15).



## 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. 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.
5. 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;
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol J-L, Papai Z, Quoix E, Ardizzone 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother.* sept 2016;20 Suppl:S147-156.
16. 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.
17. 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.