

Mise à jour

2022

Cancers Bronchiques À PETITES CELLULES

**18^{ème}
édition**



Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique

Dr. Lionel Falchero
Coordonnateur

Dr. Claire Tissot - Dr. Michaël Duruisseaux
Pr. Pierre-Jean Souquet - Dr. David Planchard
Et le comité de rédaction de l'édition 2022

Une Co-édition



**Centre International des
CANCERS
THORACIQUES**
SOIGNER - INNOVER - GUÉRIR
GUSTAVE ROUSSY · MARIE-LANNELONGUE · PARIS SAINT-JOSEPH

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
GRUPE 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»	13
2.2. Chez les patients «résistants»	13
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	16
3. Traitement chirurgical	16
SURVEILLANCE	16
ARBRE D’AIDE À LA DECISION	17
REFERENCES	18
DECLARATION DES LIENS D’INTERETS	19
MENTIONS LEGALES et LICENCE	20

GRUPE 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

COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Dr. ASWAD Nicolas, Lyon
Dr. ARPIN Dominique, Villefranche
Dr. AUBANEL Marjorie, B en Bresse
Dr. AVRILLON Virginie, Lyon
Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne
Dr. BEAUFILS Fabien, Lyon
Dr. BELLIERE Aurélie, Clermont-Ferrand
Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie, Lyon
Dr. BOMBARON Pierre, Lyon
Dr. BOULEDRAK Karima, Lyon
Pr. BREVET Marie, Lyon
Dr. BRUN Philippe, Valence
Dr. CAILLET Bruno, Lyon
Dr. CHADEYRAS Jean Baptiste, Clermont
Dr. CHUMBI FLORES Washington René, Lyon
Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon
Pr. COURAUD Sebastien, Lyon
Dr. DARRASON Marie, Lyon
Dr. DEBERNE Mélanie, Lyon
Dr. DECROISSETTE Chantal, Annecy
Dr. DEMIR Sarah, Lyon
Dr. DENIS Natacha, Grenoble
Dr. DESAGE Anne Laure, St Etienne
Dr. DESSEIGNE Marine, Firminy
Dr. D'HOMBRES Anne, Lyon
Dr. DREVET Gabrielle, Lyon
Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon
Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche
Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara, Lyon
Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne
Dr. GAILLARD Claire Marine, Lyon
Dr. GALVAING Géraud, Clermont-Ferrand
Dr. GERINIERE Laurence, Lyon
Dr. GRANGEON VINCENT Valérie, Roanne
Dr. GROLLEAU Emmanuel, Lyon
Dr. HAMMOU Yassine, Lyon
Dr. HOMINAL Stéphane, Annecy
Dr. JOUAN Mathilde, Lyon
Dr. KIAKOUAMA Lize, Lyon
Dr. LAFITE Claire, Lyon
Pr. LANTUEJOULS Sylvie, Lyon
Dr. LE BON Marielle, Lyon
Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon
Dr. LUCHEZ Antoine, St Etienne
Dr. MARICHY Catherine, Vienne
Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon
Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon
Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble
Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône
Dr. PATOIR Arnaud, St Etienne
Dr. PAULUS Valérie, Annemasse
Dr. PEROL Maurice, Lyon

Dr. PERQUIS Marie Pierre, St Etienne
Dr. PERROT Emilie, Lyon
Dr. PINSOLLE Julian, Chambéry
Dr. ROTARU Alina, Roanne
Dr. SINGIER Gaétan, Lyon
Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon
Dr. SWALDUZ Aurélie, Lyon
Dr. TABUTIN Mayeul, Lyon
Dr. TAVIOT Bruno, Villeurbanne
Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy
Dr. THIBONNIER Lise, Clermont Ferrand
Dr. TIFFET Olivier, St Etienne
Dr. TISSOT Claire, St Etienne
Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble
Dr. VEAUDOR Martin, Lyon
Dr. VUILLERMOZ BLAS Sylvie, Lyon

Participants invités des autres régions

Dr. AGOSSOU Moustapha, Fort de France
Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon
Dr. BASSE Clémence, Paris
Dr. BENZAQUEN Jonathan, Nice
Dr. BERNARDI Marie, Aix en Provence
Dr. DEBIEUVRE Didier, Mulhouse
Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes
Dr. FAVIER Laure, Dijon
Dr. FAVREL Véronique, Marseille
Dr. GERVAIS Radj, Caen
Dr. GROUET Aurélie, Chalon Sur Saône
Dr. LARIVE Sébastien, Macon
Dr. LAVOLE Armelle, Paris
Dr. LE TREUT Jacques, Marseille
Dr. METEYE Clémence, Tenon
Dr. PELONI Jean Michel, Aquitaine
Dr. PONS Elvire, Nantes

Participants du Centre International des Cancers Thoraciques

Dr. LE PECHOUX Cécile, Villejuif
Dr. MUSSOT Sacha, Paris
Dr. PRADERE Pauline, Le Plessis
Dr. PLANCHARD David, Villejuif

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).

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^{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	
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).	
N - Adénopathies	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.	
Métastases	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
	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 (2))
La taille tumorale est celle de la plus grande dimension

Remarques

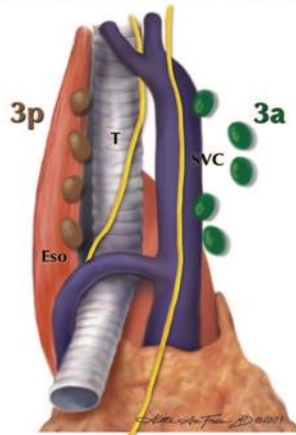
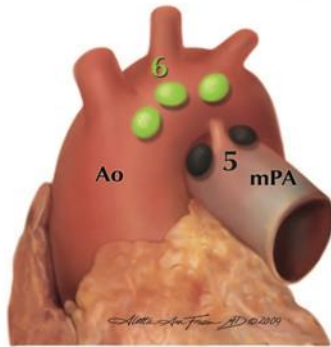
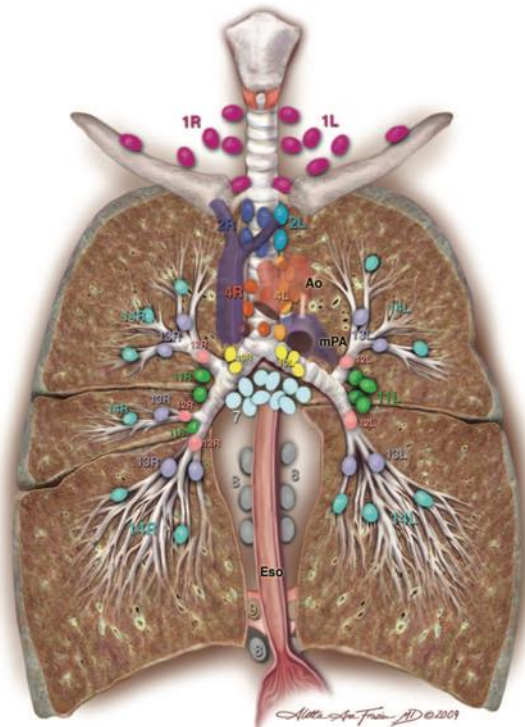
- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

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 N 3 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



Supraclavicular zone
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES
Upper zone
 2R Upper Paratracheal (right)
 2L Upper Paratracheal (left)
 3a Prevascular
 3p Retrotracheal
 4R Lower Paratracheal (right)
 4L Lower Paratracheal (left)

AORTIC NODES
AP zone
 5 Subaortic
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

INFERIOR MEDIASTINAL NODES
Subcarinal zone
 7 Subcarinal
Lower zone
 8 Paraesophageal (below carina)
 9 Pulmonary ligament

N1 NODES
Hilar/Interlobar zone
 10 Hilar
 11 Interlobar
Peripheral zone
 12 Lobar
 13 Segmental
 14 Subsegmental

Figure 2 – Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux selon l’IASLC. (3)

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.

Evaluation 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.

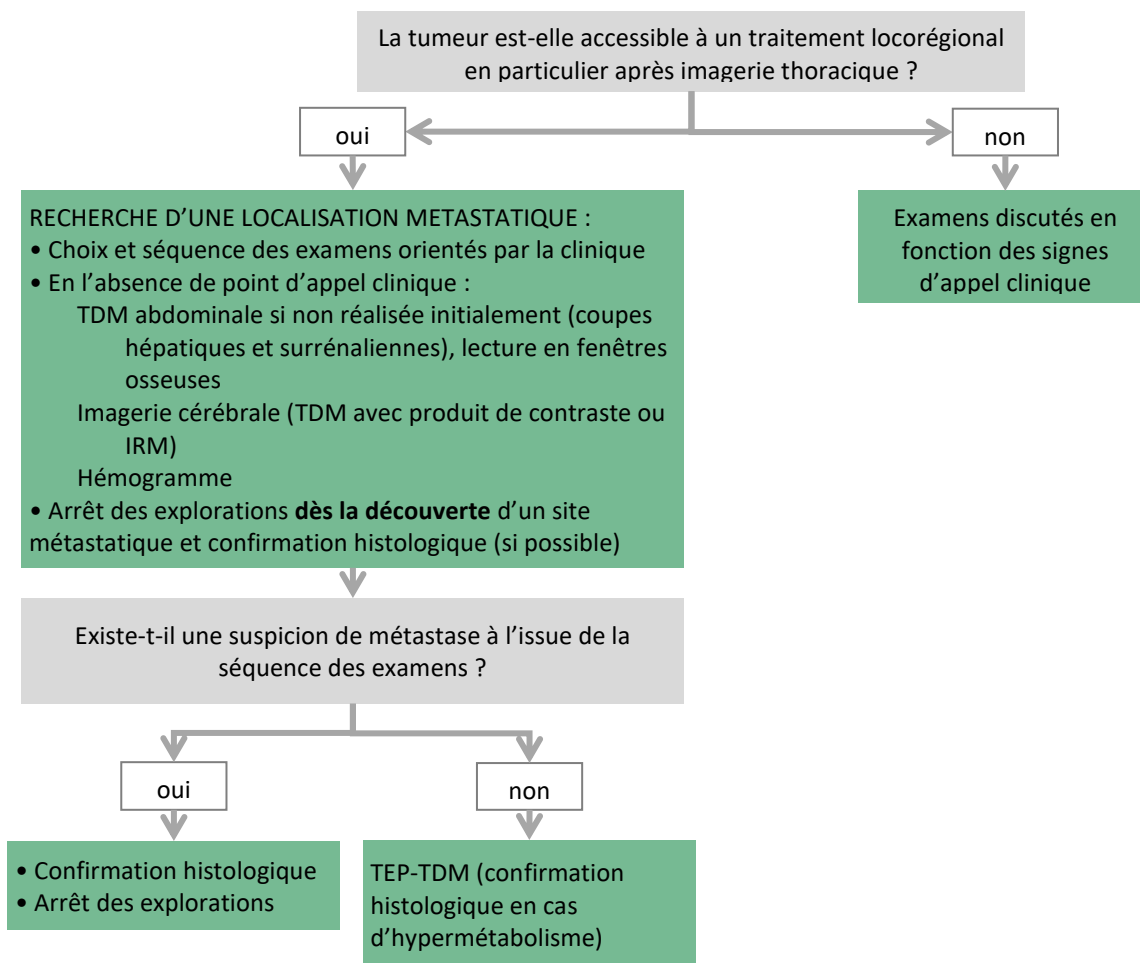


Figure 3 – Arbre d'aide à la décision pour le bilan d'extension des cancers bronchiques (INCa, extrait de (4))

TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV

Le traitement des CBPC diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie et l'immunothérapie. Il est palliatif, et 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 (5,6).

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.**

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

-Carboplatine (AUC 5, formule de Calvert¹) 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 PS 0 ou 1 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 PS 0 ou 1 et dans le cadre d'un dispositif post- ATU.

-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 3 semaines, 4 à 6 cycles.

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

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 (7). 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.

OPTION: En cas de contre-indication initiale temporaire à l'immunothérapie, son initiation, à partir de la 3^{ème} cure², chez les patients répondeurs à la chimiothérapie, peut être discutée en RCP.

¹ Dose (mg) = (Clearance (ml/min) + 25) x AUC

² Besse B et al. REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer: ESMO annual congress 2020, #LBA85 Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215.

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 (8–10).

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 (11). 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 inférieure³.

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.

³ Paz-Ares L et al, Lurbinectedin/Doxorubicin versus CAV or Topotecan in Relapsed SCLC Patients: Phase III Randomized ATLANTIS Trial, WCLC 2021, #PLO2.03

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 (12).

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 (13)).

Le traitement préconisé est une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie (14,15). 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 (16). La radiothérapie de conformation doit être utilisée. Les critères de qualité de la radiothérapie ont été remis à jours en 2016 (17).

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) (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 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 (*Cochran 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 (18).

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 (19) 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

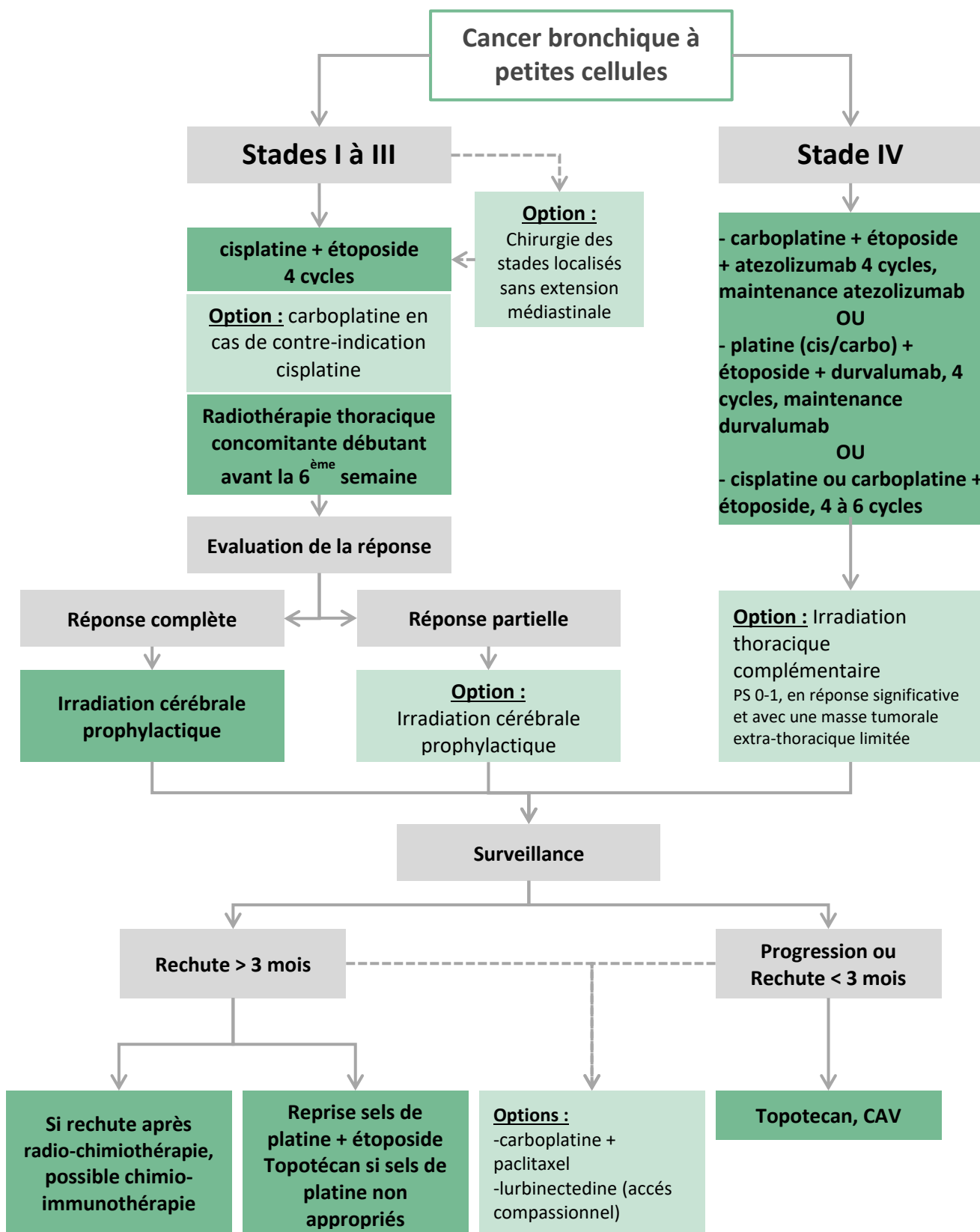


Figure 4 - Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules.

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. 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.
3. 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.
4. 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>
5. 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.
6. 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;
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
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. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
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. 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.
19. 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 : BMS, D Medica, MSD, Takeda, Roche, Astrazeneca.
AUDIGIER-VALETTE C: Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Lilly, Amgen
AVRILLON V : Pfizer, Astrazeneca, BMS, Roche.
BAYCE BLEUEZ S: Roche.
BENZAQUEN J : Astrazeneca
BLANCHET LEGENS S : CPHG
BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS.
CONFAVREUX C : Amgen, Lilly, MSD, Mylan, BMS
COURAUD S. : Amgen, Astra Zeneca, BMS, Boehringer, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Takeda, Bayer, Sanofi, Cellgene, Jansen, Fabentech
DARRASON M : BMS, CCC, Sanofi.
DEBIEUVRE D : BMS, Roche, MSD, Lilly, Astrazeneca, Chugai, Janssen, Takeda, Bayer, Boehringer, Sanofi, Chiesi, GSK, Novartis, Pfizer, Amgen, OSE Immuno.
DECROISSETTE C : Roche, BMS, MSD, Takeda, Astrazeneca, Sandoz, Novartis.
DELCLAUX B : BMS, Boehringer, AstraZeneca, MSD, 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, Pfizer, MSD, BMS, Novartis, Menarini.
FONTAINE DELARUELLE Clara : Menarini
FOURNEL P. : Amgen, BMS, MSD, Roche, AstraZeneca, Takeda.
GERVAIS R: Roche, Takeda, BMS, Merck, Boehringer, Astrazeneca.
GROLLEAU E: Laidet.
GROUET A: Amgen, Astrazeneca, Pfizer.
HAMMOU Y: Isis, Menarini, Agiradom.
HOMINAL S: Pfizer, Astrazeneca, BMC, Roche, Boehringer.
LARIVE S: Boehringer.
LE PECHOUX C: Astrazeneca, Roche, BMS.
LOCATELLI SANCHEZ M: Roche, BMS, AstraZeneca, Boehringer, Takeda, Menarini.
LUCHEZ A : Roche, Boehringer, Astrazeneca, SPLF
MARTEL LAFFAY I: Astrazeneca, BMS.
MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, Astra Zeneca, Bayer, MSD.
MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Boehringer, Daichi.
MUSSOT S: Astrazeneca
ODIER L: Pfizer.
PAULUS V: Roche, Boehringer, BMS, Pfizer.
PATOIR A.: Astrazeneca
PELONI J.M: Astrazeneca
PEROL M: Roche, Lilly, Astrazeneca, Amgen, BMS, MSD, Gritstone, Illumina, Novartis, Pfizer, Boehringer, Sanofi, GSK, Chugai, Takeda.
PERQUIS MP: Sandoz
PINSOLLE J : Astrazeneca, Roche, Pfizer, Takeda, MSD, Lilly, BMS, Novartis.
PLANCHARD D : Astrazeneca, Abbvie, Janssen, Novartis, Pfizer, Daichi, Roche, Samsung.
PONS TOSTIVINT E : BMS, Takeda, Sandoz
SOUQUET P-J: Amgen, AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Roche, Takeda, Bayer, Leopharma, Sandoz.
SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Boehringer, Astrazeneca, Janssen.
TABUTIN M: Astrazeneca
TAVIOT B: Ellivie.
TISSOT C: BMS, Sandoz, Astrazeneca, MSD, Roche.
TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Astra Zeneca, Boehringer.

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 2022) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2022 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche et Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2022 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, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel Cancer Bronchique à petites Cellules : actualisation 2022. ARISTOT 2022. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Falchero L, Duruisseaux M, Souquet P-J, Tissot C, Planchard D, on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [2021 Update of AURA Guidelines for Small-Cell Lung Cancers]. ARISTOT 2022 [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

