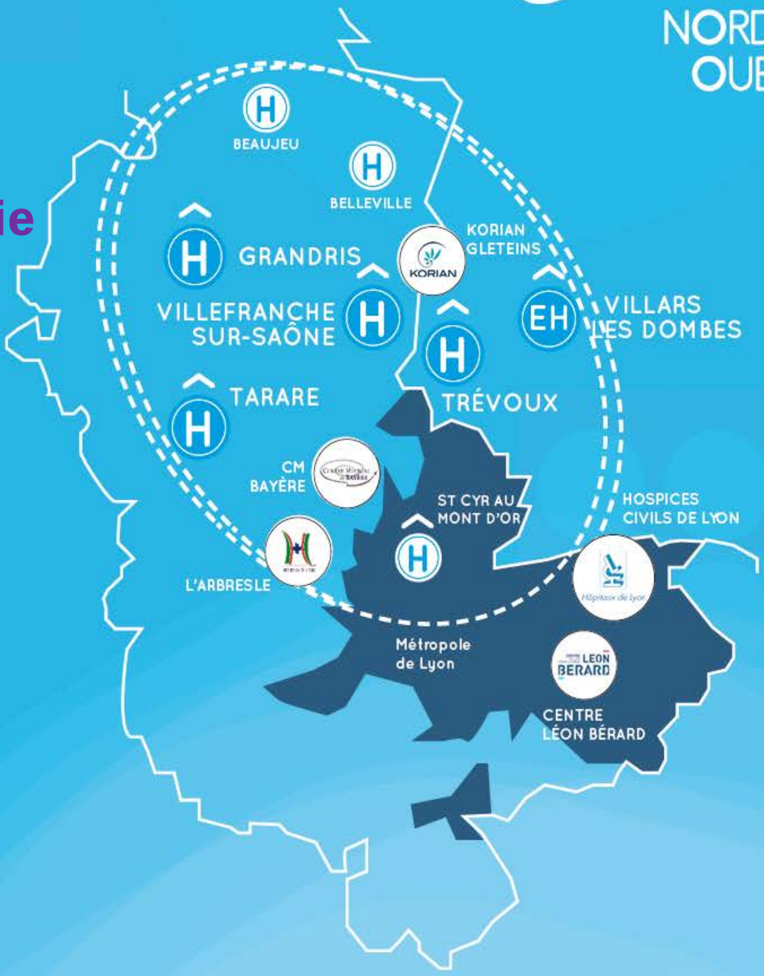
Cancers bronchiques à petites cellules

Dr FALCHERO Lionel

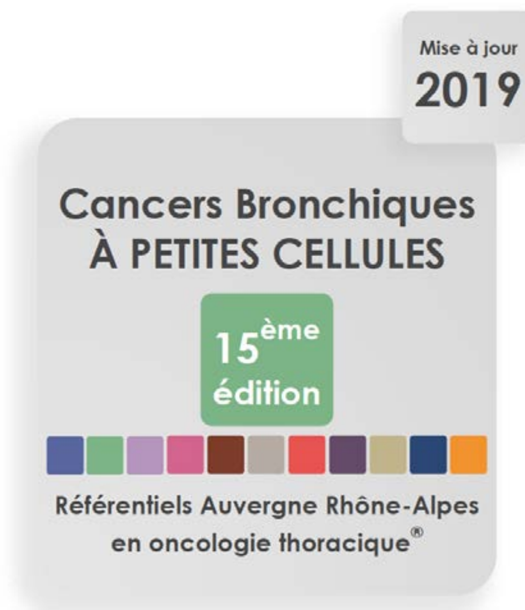
Service de Pneumologie et Cancérologie Thoracique

Villefranche sur Saône



Nice St-Paul Thorax
27-29 Mars 2019

Actualités des cancers bronchiques à petites cellules dans le référentiel AURA 2019



Cancers bronchiques à petites cellules

- Bilan d'extension
- Stades IV
- Stades I à III

  - Recommandations et options
  - Nouveautés 2019

Bilan d'extension

La tumeur est-elle accessible à un traitement locorégional en particulier après imagerie thoracique ?

oui

RECHERCHE D'UNE LOCALISATION METASTATIQUE :
- Choix et séquence des examens orientés par la clinique
- En l'absence de point d'appel clinique :
  - TDM abdominale si non réalisée initialement (coupes hépatiques et surrénaliennes), lecture en fenêtres osseuses
  - Imagerie cérébrale (TDM avec produit de contraste ou IRM)
  - Hémogramme
- Arrêt des explorations **dès la découverte** d'un site métastatique et confirmation histologique (si possible)

Existe-t-il une suspicion de métastase à l'issue de la séquence des examens ?

- **oui**
  - Confirmation histologique
  - Arrêt des explorations
- **non**
  - TEP-TDM (confirmation histologique en cas d'hypermétabolisme)

non

Examens discutés en fonction des signes d'appel clinique

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

EFR avec DLCO si radiothérapie

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

Stade IV

Traitement des CBPC stade IV
Première ligne

Recommandations – Chimiothérapie de 1ère ligne / Stades IV

- cisplatine 80 à 100 mg/m² J1
 OU carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au Cisplatine ou patient agé ou fragile.
- étoposide 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV)

Reprise du cycle toutes les 3 semaines, 4 à 6 cycles

Traitement des CBPC stade IV

- Options :

-«PCDE» : cisplatine 100 mg/m² J2, étoposide 100 mg/m² J1, J2, J3, cyclophosphamide 400 mg/m² J1-2-3, épirubicine 40 mg/m² J1 toutes les 4 semaines. A réserver aux patients, PS 0 ou 1, et sous couvert de FCH, 4 à 6 cycles (4).

-Il est possible de remplacer le cisplatine par le carboplatine AUC 5 (Calvert (5)), notamment chez le sujet âgé ou fragile (PS > ou égal 2) (6).

4. Pujol JL, Daurès JP, Rivière A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. J Natl Cancer Inst. 21 févr 2001;93(4):300-8.
5. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol. nov 1989;7(11):1748-56.
6. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol. 10 mai 2012;30(14):1692-8.

Traitement des CBPC stade IV

- Options:

-Irradiation cérébrale prophylactique après imagerie cérébrale négative pour les patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et en réponse objective après la chimiothérapie (7). Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie.
Dose : fractions inférieures ou égales à 2,5 Gy pour une dose totale de 25 à 30 Gy (10 x 2,5 Gy ou 15 x 2 Gy).

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

7. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 16 août 2007;357(7):664-72.
8. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, 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.

Nouveauté 2019

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

ATU de cohorte prochainement

9. 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;

IMpower133: N Engl J Med sept 2018

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer

Leora Horn, M.D., Aaron S. Mansfield, M.D., Aleksandra Szczęsna, M.D., Libor Havel, M.D., Maciej Krzakowski, M.D., Ph.D., Maximilian J. Hochmair, M.D., Florian Huemer, M.D., György Losonczy, M.D., Ph.D., Melissa L. Johnson, M.D., Makoto Nishio, M.D., Ph.D., Martin Reck, M.D., Tony Mok, M.D., Sivuonthanh Lam, Pharm.D., David S. Shames, Ph.D., Juan Liu, Ph.D., Beiying Ding, Ph.D., Ariel Lopez-Chavez, M.D., Fairooz Kabbinavar, M.D., Wei Lin, M.D., Alan Sandler, M.D., and Stephen V. Liu, M.D., for the IMpower133 Study Group*

IASLC 19th World Conference on Lung Cancer
September 23–26, 2018 Toronto, Canada
INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER
WCLC2018.IASLC.ORG
#WCLC2018

IMpower133: Primary PFS, OS, and safety in a Ph1/3 study of 1L atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC

S. V. Liu,[1] A. S. Mansfield,[2] A. Szczesna,[3] L. Havel,[4] M. Krzakowski,[5] M. J. Hochmair,[6] F. Huemer,[7] G. Losonczy,[8] M. L. Johnson,[9] M. Nishio,[10] M. Reck,[11] T. Mok,[12] S. Lam,[13] D. S. Shames,[13] J. Liu,[14] B. Ding,[13] F. Kabbinavar,[13] W. Lin,[13] A. Sandler,[13] L. Horn[15]

[1]Georgetown University, Washington DC, USA; [2]Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; [3]Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy, Otwock, Poland; [4]Thomayerova Nemocnice, Pneumologická Klinika 1.LF UK, Prague, Czech Republic; [5]Centrum Onkologii-Instytut im. M. Sklodowskiej-Curie w Warszawie, Warsaw, Poland; [6]Department of Respiratory and Critical Care Medicine & Ludwig Boltzmann Institute for COPD & Respiratory Epidemiology – Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria; [7]2nd Department of Respiratory and Critical Care Medicine & Ludwig Boltzmann Institute for COPD & Respiratory Epidemiology – Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria; [8]Semmelweis Egyetem ÁOK, Pulmonológiai Klinika, Budapest, Hungary; [9]Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology PLLC, Nashville, TN, USA; [10]The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan; [11]LungClinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), German Center for Lung Research, Grosshansdorf, Germany; [12]State Key Laboratory of South China, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; [13]Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA; [14]F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Shanghai, China; [15]Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA

Background

- There has been little progress in the 1L treatment of ES-SCLC in over 20 years
  - The majority of patients present with ES-SCLC; 1L standard of care remains platinum (carboplatin or cisplatin) plus etoposide[1–4]
  - Outcomes remain poor, with a median OS of ~10 months[4,5]
- Immunotherapy has shown clinical activity in refractory or metastatic SCLC[6–8]
  - Nivolumab has been approved in the 3L treatment of metastatic SCLC as a single agent[9]
  - Preclinical data suggest possible synergy between anti–PD-L1 treatment and chemotherapy[10]
- IMpower133 (NCT02763579) evaluated the efficacy and safety of 1L atezolizumab, a humanized monoclonal anti–PD-L1 antibody, or placebo, plus carboplatin and etoposide in ES-SCLC

1L, first-line; 3L, third-line; ES-SCLC, extensive-stage small cell lung cancer; OS, overall survival; PD-L1, programmed death-ligand 1.

1. Evans WK, et al. *J Clin Oncol*, 1985. 2. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Small cell lung cancer. V2.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. Updated 2018. Accessed May 23, 2018. 3. Stahel R, et al. *Ann Oncol*, 2011. 4. Farago AF, Keane FK. *Transl Lung Cancer Res*, 2018. 5. Socinski MA, et al. *J Clin Oncol*, 2009. 6. Antonia SJ, et al. *Lancet Oncol*, 2016. 7. Sequist LV, et al. *Ann Oncol*, 2016 (Suppl 6). 8. Gadgeel SM, et al. *J Thoracic Oncol*, 2018. 9. OPDIVO® (nivolumab) [prescribing information]. Bristol-Myers Squibb, 2018. 10. Camidge R, et al. *J Thoracic Oncol*, 2015.

IMpower133: Global Phase 1/3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluated atezolizumab + carboplatin + etoposide in 1L ES-SCLC

Patients with (N = 403):
- Measurable ES-SCLC (RECIST v1.1)
- ECOG PS 0 or 1
- No prior systemic treatment for ES-SCLC
- Patients with treated asymptomatic brain metastases were eligible

Stratification:
- Sex (male vs. female)
- ECOG PS (0 vs. 1)
- Brain metastases (yes vs. no)[a]

R 1:1

Induction (4 x 21-day cycles)

Atezolizumab (1200 mg IV, Day 1)
+ carboplatin
+ etoposide

Placebo
+ carboplatin
+ etoposide

Carboplatin: AUC 5 mg/mL/min IV, Day 1
Etoposide: 100 mg/m^2 IV, Days 1–3

Maintenance

Atezolizumab

Placebo

Treat until PD or loss of clinical benefit

PCI per local standard of care

Survival follow-up

Co-primary end points:
- Overall survival
- Investigator-assessed PFS

Key secondary end points:
- Objective response rate
- Duration of response
- Safety

[a] Only patients with treated brain metastases were eligible. ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IV, intravenous; PCI, prophylactic cranial irradiation; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; R, randomized; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

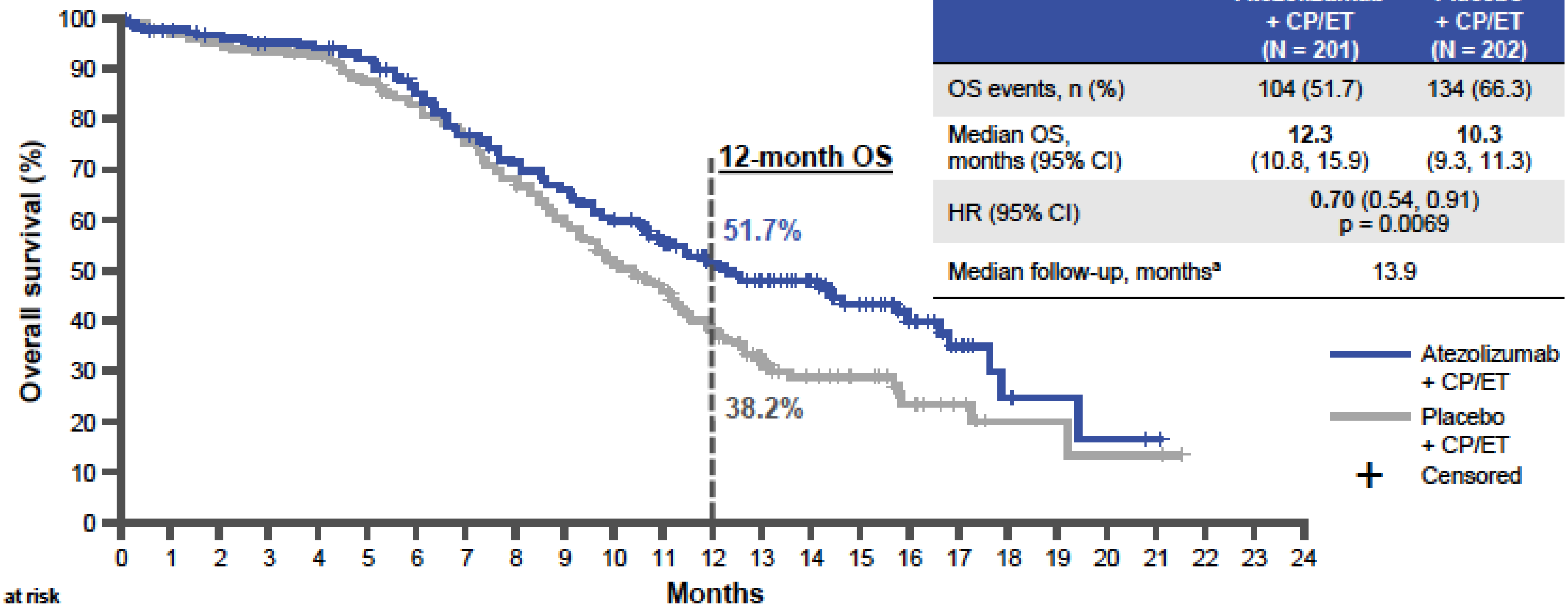
Baseline characteristics

Characteristic	Atezolizumab + CP/ET (N = 201)	Placebo + CP/ET (N = 202)
Median age (range) — years	64 (28–90)	64 (26–87)
Age group — no. (%)		
< 65 years	111 (55)	106 (52)
≥ 65 years	90 (45)	96 (48)
Male sex — no. (%)[a]	129 (64)	132 (65)
Smoking status[b]		
Current smoker	74 (36.8)	75 (37.1)
Former smoker	118 (58.7)	124 (61.4)
Race — no. (%)		
White	163 (81)	159 (79)
Asian	33 (16)	36 (18)
Other	5 (2)	7 (3)
ECOG PS — no. (%)[a]		
0	73 (36)	67 (33)
1	128 (64)	135 (67)
Brain metastases — no. (%)[a]		
Yes	17 (8)	18 (9)
Liver metastases — no. (%)		
Yes	77 (38)	72 (36)

Clinical data cutoff date: April 24, 2018. [a] Data reported per electronic case report form. [b] Nine patients in the atezolizumab group and three patients in the placebo group have never smoked.
CP/ET, carboplatin + etoposide.

Overall survival

	Atezolizumab + CP/ET (N = 201)	Placebo + CP/ET (N = 202)
OS events, n (%)	104 (51.7)	134 (66.3)
Median OS, months (95% CI)	**12.3** (10.8, 15.9)	**10.3** (9.3, 11.3)
HR (95% CI)	**0.70** (0.54, 0.91) p = 0.0069	
Median follow-up, months[a]	13.9	

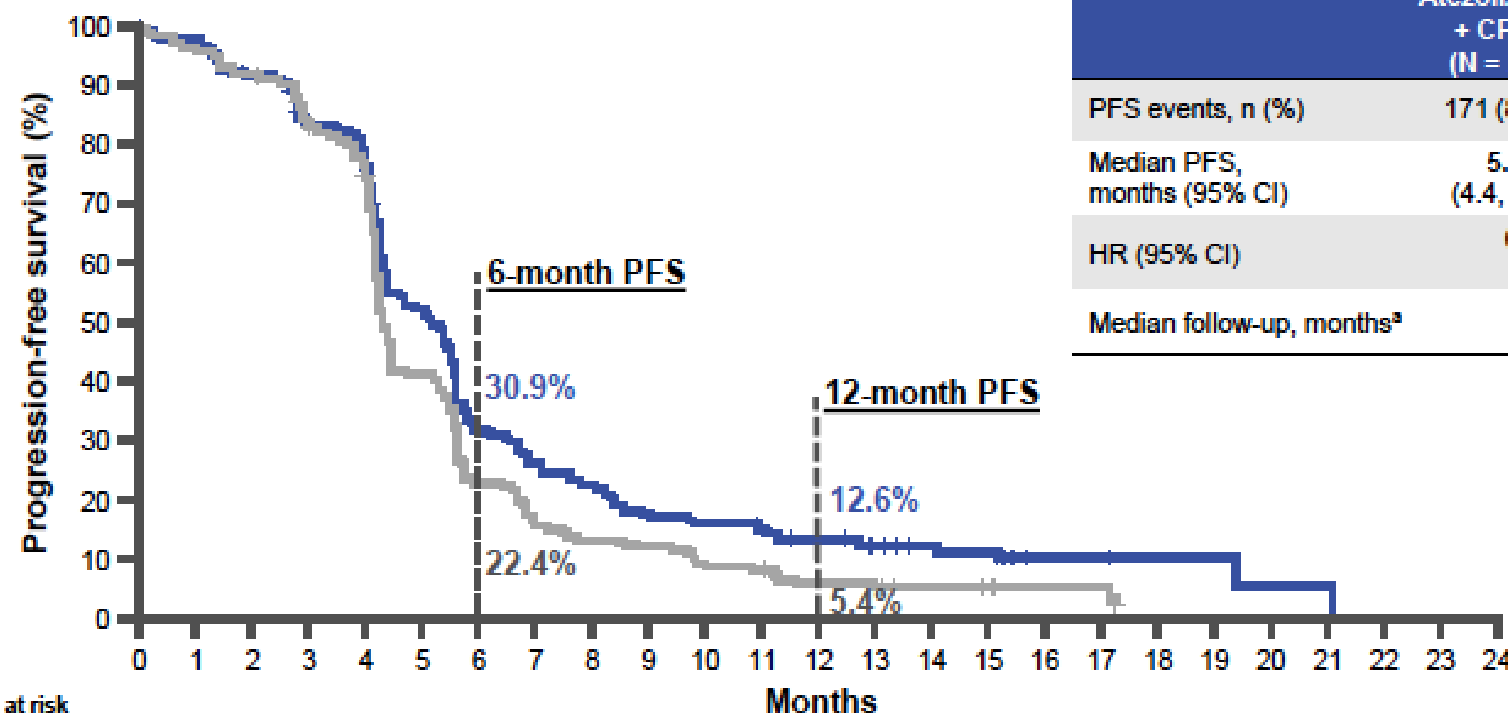


No. at risk																					
Atezolizumab	201	191	187	182	180	174	159	142	130	121	108	92	74	58	46	33	21	11	5	3	2	1
Placebo	202	194	189	186	183	171	160	146	131	114	96	81	59	36	27	21	13	8	3	3	2	2

[a] Clinical data cutoff date: April 24, 2018, 11 months after the last patient was enrolled. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; CP/ET, carboplatin + etoposide.

Investigator-assessed progression-free survival

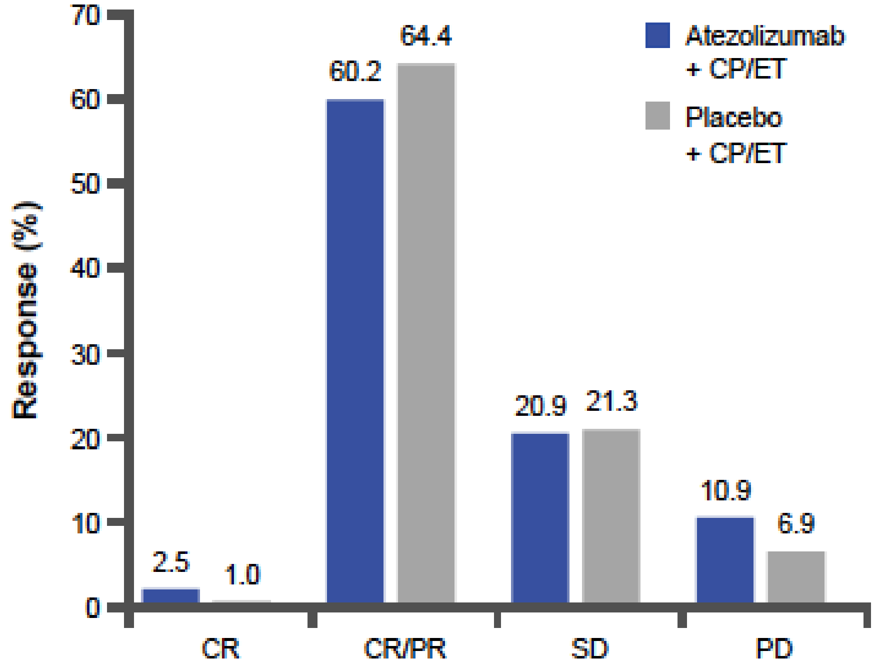
	Atezolizumab + CP/ET (N = 201)	Placebo + CP/ET (N = 202)
PFS events, n (%)	171 (85.1)	189 (93.6)
Median PFS, months (95% CI)	**5.2** (4.4, 5.6)	**4.3** (4.2, 4.5)
HR (95% CI)	**0.77** (0.62, 0.96) p = 0.017	
Median follow-up, months[a]	13.9	



No. at risk																					
Atezolizumab	201	190	178	158	147	98	58	48	41	32	29	26	21	15	12	11	3	3	2	2	1	1
Placebo	202	193	184	167	147	80	44	30	25	23	16	15	9	9	6	5	3	3				

[a] Clinical data cutoff date: April 24, 2018, 11 months after the last patient was enrolled. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; CP/ET, carboplatin + etoposide.

Confirmed objective response and duration of response

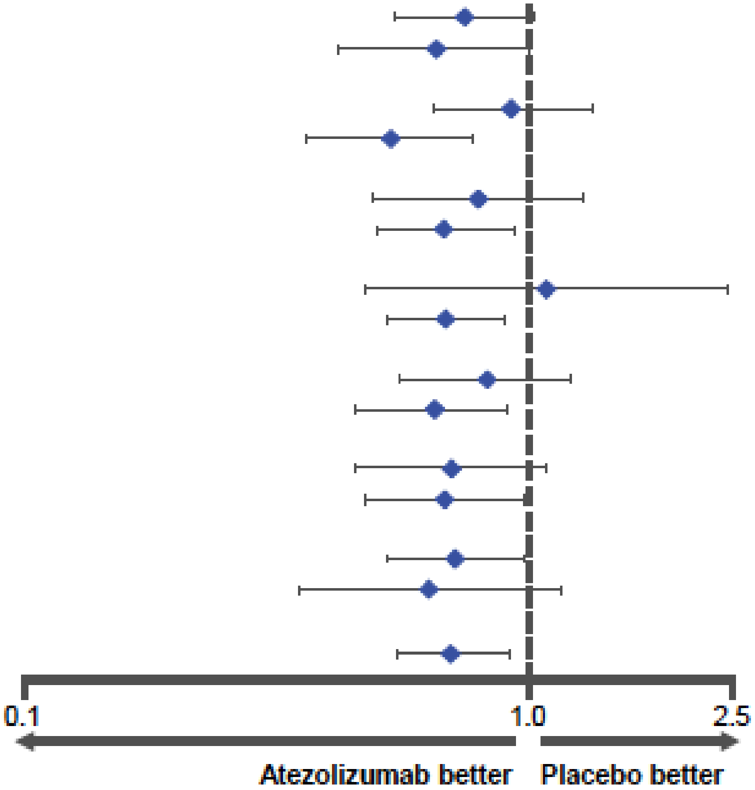


Duration of response	Atezolizumab + CP/ET (N = 121)	Placebo + CP/ET (N = 130)
Median duration, months (range)	4.2 (1.4[a] to 19.5)	3.9 (2.0 to 16.1[a])
HR (95% CI)	0.70 (0.53, 0.92)	
6-month event-free rate — %	32.2	17.1
12-month event-free rate — %	14.9	6.2
Patients with ongoing response — no. (%)[b]	18 (14.9)	7 (5.4)

[a] Censored. [b] At clinical cutoff date: April 24, 2018. CR, complete response; EFS, event-free survival; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Overall survival in key subgroups

Population	Median overall survival (months) Atezolizumab + CP/ET	Median overall survival (months) Placebo + CP/ET	OS hazard ratio[a] (95% CI)
Male (n = 261)	12.3	10.9	0.74 (0.54, 1.02)
Female (n = 142)	12.5	9.5	0.65 (0.42, 1.00)
< 65 years (n = 217)	12.1	11.5	0.92 (0.64, 1.32)
≥ 65 years (n = 186)	12.5	9.6	0.53 (0.36, 0.77)
ECOG PS 0 (n = 140)	16.6	12.4	0.79 (0.49, 1.27)
ECOG PS 1 (n = 263)	11.4	9.3	0.68 (0.50, 0.93)
Brain metastases (n = 35)	8.5	9.7	1.07 (0.47, 2.43)
No brain metastases (n = 368)	12.6	10.4	0.68 (0.52, 0.89)
Liver metastases (n = 149)	9.3	7.8	0.81 (0.55, 1.20)
No liver metastases (n = 254)	16.8	11.2	0.64 (0.45, 0.90)
bTMB < 10 mut/mb (n = 139)	11.8	9.2	0.70 (0.45, 1.07)
bTMB ≥ 10 mut/mb (n = 212)	14.6	11.2	0.68 (0.47, 0.97)
bTMB < 16 mut/mb (n = 271)	12.5	9.9	0.71 (0.52, 0.98)
bTMB ≥ 16 mut/mb (n = 80)	17.8	11.9	0.63 (0.35, 1.15)
ITT (N = 403)	12.3	10.3	0.70 (0.54, 0.91)



Clinical data cutoff date: April 24, 2018. bTMB (blood tumor mutational burden) assessed as reported in Gandara DR, et al. *Nat Med*, 2018.
[a] Hazard ratios are unstratified for patient subgroups and stratified for the ITT.

Subsequent treatments

	Atezolizumab + CP/ET (N = 201)	Placebo + CP/ET (N = 202)
Total number of patients with at least one treatment	104 (51.7)	116 (57.4)
Line of therapy — no. (%)		
Second	101 (50.2)	116 (57.4)
Third	29 (14.4)	38 (18.8)
Fourth	3 (1.5)	15 (7.4)
Therapy type — no. (%)		
Chemotherapy/non-anthracycline	81 (40.3)	88 (43.6)
Chemotherapy/anthracycline	31 (15.4)	46 (22.8)
Immunotherapy	6 (3.0)	15 (7.4)
Other	2 (1.0)	2 (1.0)
Targeted therapy	2 (1.0)	1 (0.5)

Clinical data cutoff date: April 24, 2018.

Safety summary

Patients — no. (%)	Atezolizumab + CP/ET (N = 198)	Placebo + CP/ET (N = 196)
Patients with ≥ 1 AE	198 (100)	189 (96.4)
Grade 3–4 AEs	133 (67.2)	125 (63.8)
Treatment-related AEs[a]	188 (94.9)	181 (92.3)
Serious AEs	74 (37.4)	68 (34.7)
Immune-related AEs	79 (39.9)	48 (24.5)
AEs leading to withdrawal from any treatment[a]	22 (11.1)	6 (3.1)
AEs leading to withdrawal from atezolizumab/placebo	21 (10.6)	5 (2.6)
AEs leading to withdrawal from carboplatin	5 (2.5)	1 (0.5)
AEs leading to withdrawal from etoposide	8 (4.0)	2 (1.0)
Treatment-related deaths	3 (1.5)	3 (1.5)

- Median duration of treatment with atezolizumab was 4.7 months (range: 0 to 21)
- Median number of doses received:
  - Atezolizumab: 7 (range: 1 to 30)
  - Chemotherapy: 4 doses for carboplatin; 12 doses for etoposide (same for both treatment groups)

Clinical data cutoff date: April 24, 2018. Multiple occurrences of the same AE in one patient were counted once at the highest grade for the preferred term.
[a] Incidence of treatment-related AEs and AEs leading to withdrawal from any treatment are for any treatment component. AE, adverse event.

Most frequently observed AEs

Treatment-related AEs — no. (%) > 5% Grade 3–4 AEs in either treatment group	Atezolizumab + CP/ET (N = 198)			Placebo + CP/ET (N = 196)		
	Grade 1–2	Grade 3–4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3–4	Grade 5
Neutropenia	26 (13.1)	45 (22.7)	1 (0.5)	20 (10.2)	48 (24.5)	0
Anemia	49 (24.7)	28 (14.1)	0	41 (20.9)	24 (12.2)	0
Neutrophil count decreased	7 (3.5)	28 (14.1)	0	12 (6.1)	33 (16.8)	0
Thrombocytopenia	12 (6.1)	20 (10.1)	0	14 (7.1)	15 (7.7)	0
Leukopenia	15 (7.6)	10 (5.1)	0	10 (5.1)	8 (4.1)	0
Febrile neutropenia	0	6 (3.0)	0	0	12 (6.1)	0

Immune-related AEs — no. (%) > 1% Grade 3–4 AEs in either treatment group	Atezolizumab + CP/ET (N = 198)			Placebo + CP/ET (N = 196)		
	Grade 1–2	Grade 3–4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3–4	Grade 5
Rash	33 (16.7)	4 (2.0)	0	20 (10.2)	0	0
Hepatitis	11 (5.6)	3 (1.5)	0	9 (4.6)	0	0
Infusion-related reaction	7 (3.5)	4 (2.0)	0	9 (4.6)	1 (0.5)	0
Pneumonitis	3 (1.5)	1 (0.5)	0	3 (1.5)	2 (1.0)	0
Colitis	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0	0
Pancreatitis	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)	0

Clinical data cutoff date: April 24, 2018.

Summary

- IMpower133 is the first study in over 20 years to show a clinically meaningful improvement in OS over the current standard-of-care in 1L ES-SCLC
- The addition of atezolizumab to carboplatin and etoposide provided a significant improvement in OS and PFS, compared with carboplatin and etoposide alone in 1L ES-SCLC
  - mOS: 12.3 vs. 10.3 months; HR: 0.70 ($p = 0.0069$); 12-month OS: 51.7% vs. 38.2%
  - mPFS: 5.2 vs. 4.3 months; HR: 0.77 ($p = 0.017$); 12-month PFS: 12.6% vs. 5.4%
- The safety profile of atezolizumab plus carboplatin and etoposide was as expected with no new findings
  - Rates of hematologic side effects were similar between treatment groups
  - Administration of atezolizumab did not compromise the ability to deliver standard carboplatin plus etoposide
  - The incidence and types of immune-related AEs were similar to those seen with atezolizumab monotherapy[1–3]
- These data suggest that atezolizumab plus carboplatin and etoposide is a new standard of care for the first-line treatment of ES-SCLC

1. Rittmeyer A, et al. *Lancet*, 2017. 2. Cortinovis D, et al. *Ann Oncol*, 2017 (Suppl. 5). 3. Fehrenbacher L, et al. *Lancet*, 2016.

Traitement stade IV
Seconde ligne et ultérieure

- Patients qui rechutent qualifiés de
  - Hautement sensible si ré-évolution > 6 mois
  - Sensible entre 3 à 6 mois
  - Résistants si rechute avant 3 mois
  - « Réfractaires » en cas de progression sous traitement

Traitement seconde ligne et ultérieure

Recommandations – Chimiothérapie de 2ème ligne / Stades IV

Patients sensibles et hautement sensibles :

- cisplatine 80 à 120 mg/m² J1 (doit dépendre de la dose déjà reçue en première ligne)
  ou carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert) [1]
- ET étoposide 80 à 100 mg/m² J1 + 2 + 3 (IV)
- Si cisplatine-étoposide non approprié :
  - topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 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

Traitement seconde ligne et ultérieure

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, vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg)

<u>OPTION :</u> carboplatine et paclitaxel après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Stade I à III

Traitement des stades I à III

- Traitement radio-chimiothérapie (12)

  - Association chimiothérapie 4 cures
  - Radiothérapie thoracique 60 Gy au plus tard à la 6ème semaine mono ou bi fractionnée (14)

  - Concomitant (13)
  - Ou séquentiel si âgé et/ou PS= 2

12. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. mai 2013;143(5 Suppl):e400S-19S.
13. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 3 déc 1992;327(23):1618-24.
14. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med. 28 janv 1999;340(4):265-71.

Traitement des stades I à III

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

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

Traitement des stades I à III

2. Irradiation cérébrale prophylactique

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

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

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.

Traitement des stades I à III

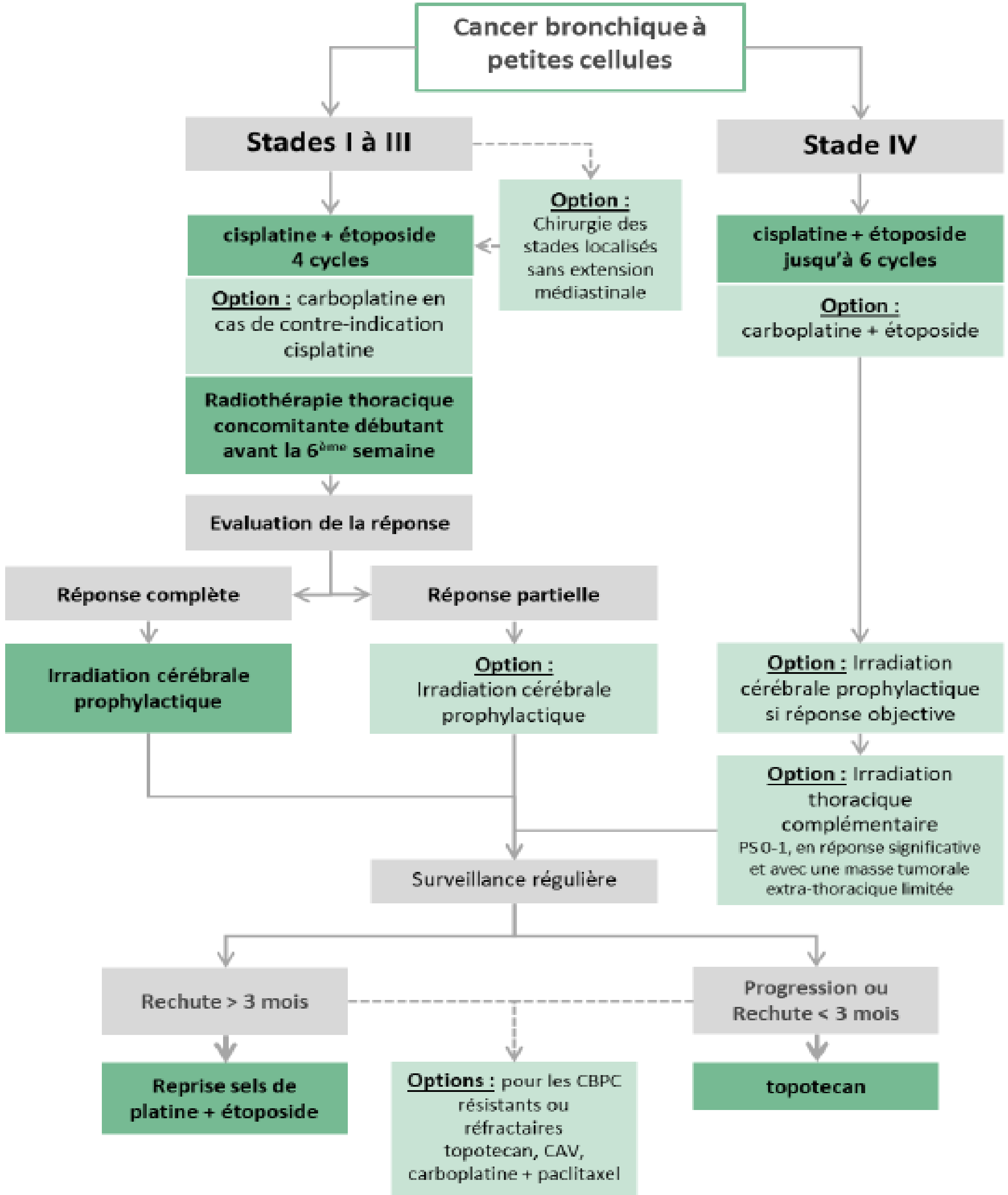
3. Traitement chirurgical

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

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

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

18. Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 1 avr 2016;34(10):1057-64.



Cancer bronchique à petites cellules
Stades I à III
Stade IV
Option : Chirurgie des stades localisés sans extension médiastinale
cisplatine + étoposide 4 cycles
Option : carboplatine en cas de contre-indication cisplatine
Radiothérapie thoracique concomitante débutant avant la 6ème semaine
Evaluation de la réponse
Réponse complète
Réponse partielle
Irradiation cérébrale prophylactique
Option : Irradiation cérébrale prophylactique
cisplatine + étoposide jusqu'à 6 cycles
Option : carboplatine + étoposide
Option : Irradiation cérébrale prophylactique si réponse objective
Option : Irradiation thoracique complémentaire
PS 0-1, en réponse significative et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée
Surveillance régulière
Rechute > 3 mois
Progression ou Rechute < 3 mois
Reprise sels de platine + étoposide
Options : pour les CBPC résistants ou réfractaires topotecan, CAV, carboplatine + paclitaxel
topotecan