

Cancer bronchique à petites cellules

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été mis à jour par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte du référentiel Auvergne/Rhône-Alpes et des recommandations nationales, conformément aux données acquises de la science au **19 mars 2018**.

1. Cible du référentiel

- Professionnels de santé intervenant dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer bronchique à petites cellules.

2. Généralités

- Ce référentiel a pour objectif d'aider les professionnels :
 - à connaître les principaux éléments indispensables à une prise en charge de qualité
 - à préparer le dossier du patient en vue soit d'une validation soit d'une discussion de la stratégie de prise en charge en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)
 - à informer le patient des modalités de prise en charge qui peuvent lui être proposées.
- Le cancer bronchique à petites cellules représente actuellement 15 à 20 % des tumeurs bronchiques primitives.

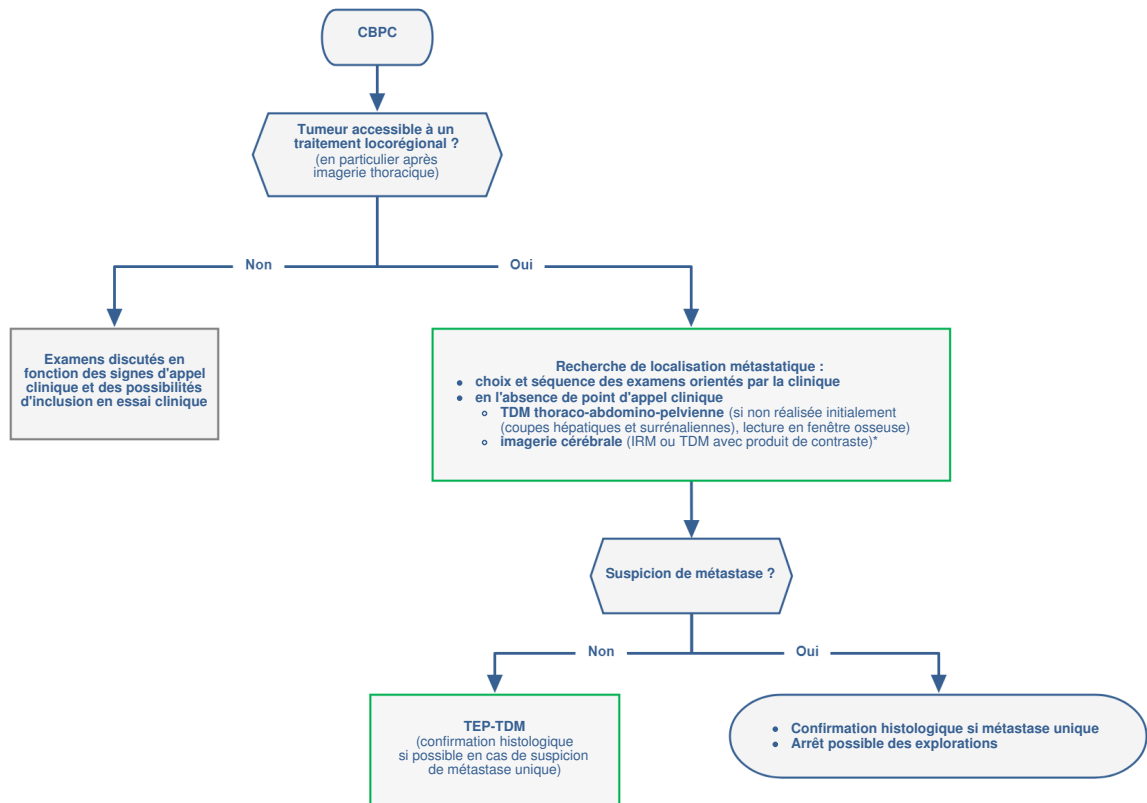
3. Exigences de qualité dans la prise en charge des cancers bronchiques

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion en **RCP**, tenant compte de son âge, du Performance Status, de ses comorbidités, du stade TNM et de la situation sociale. 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, ainsi qu'un document traçant le **Programme Personnalisé de Soins**.
- Les **protocoles** et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets indésirables.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'**arrêt du tabagisme** qui sera systématiquement proposée ([HAS, 2014](#) ; [INCa, 2016](#)).
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge de la **douleur**.
- Le patient doit bénéficier de **soins de support** (diététique, réhabilitation...) tout au long de la prise en charge. Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une **prise en charge psychologique**.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une **prise en charge sociale**.
- Une recherche d'**exposition professionnelle**, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique (questionnaire de repérage ([SPLF, 2009](#)) et document de l'INCa sur la reconnaissance d'un cancer en maladie professionnelle ([INCa, 2017](#))).
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'**oncogénétique** peut être proposée (Dispositif national relatif aux consultations d'oncogénétique ([INCa, 2017](#))).
- Il ne doit pas y avoir de **retard** à la prise en charge.
- La participation à un protocole de **recherche clinique** doit être envisagée à toutes les étapes de la maladie ([Registre des essais cliniques de l'INCa](#)).
- Une **évaluation gériatrique** peut être proposée pour aider la prise en charge médicale : [outil de dépistage gériatrique en oncologie](#) (INCa, 2012).

4. Bilan initial

- Ce référentiel est basé sur les recommandations pour le bilan diagnostique initial d'un cancer bronchique (adapté de [INCa, 2011](#)) :
 - examen clinique
 - bilan biologique
 - fibroscopie bronchique ou toute autre procédure permettant d'obtenir un diagnostic histologique
 - scanner thoraco-abdominal
 - toute anomalie sous-diaphragmatique doit nécessiter un examen d'imagerie approprié
 - IRM ou scanner cérébral injecté
 - TEP-TDM : à réaliser si un traitement à visée curative est envisagé
 - une scintigraphie osseuse peut être réalisée en cas de points d'appels osseux et quand la TEP-TDM n'est pas réalisée
 - lorsqu'une radiothérapie thoracique est envisagée, un bilan respiratoire associant EFR et DLCO est réalisé.
- L'arrêt du bilan d'extension est possible dès l'identification d'un premier site métastatique. La séquence des examens sera orientée en fonction de la clinique, des performances, de la pénibilité et de l'accessibilité des examens complémentaires
- Il n'est pas nécessaire de doser un marqueur tumoral pour le diagnostic, le pronostic et le suivi du patient

4.1. Bilan pré-thérapeutique d'un CBPC

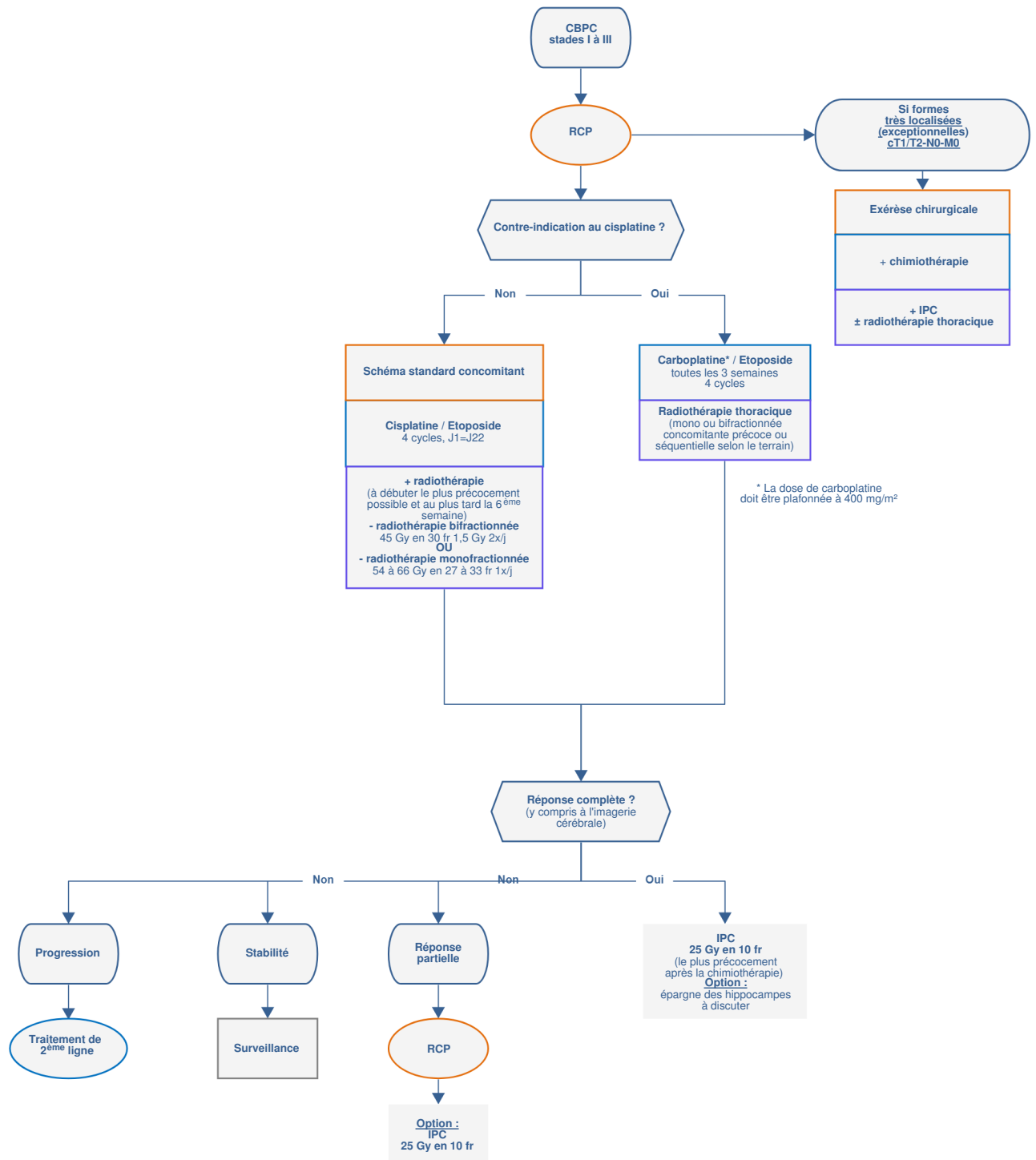


5. Classifications

Cf. Annexes.

6. Traitement des CBPC stades I à III

6.1. Traitement de 1ère ligne des CBPC des stades I à III

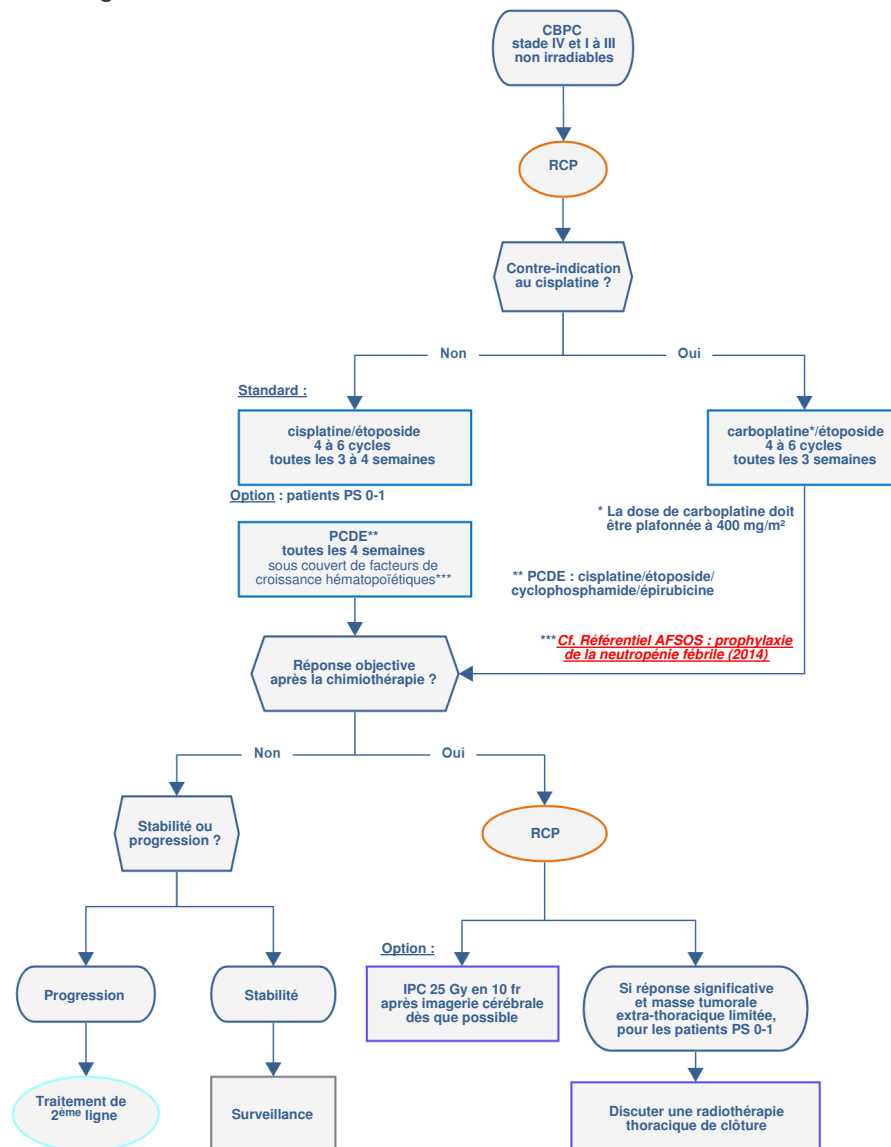


- Le traitement des cancers bronchiques à petites cellules de stade I à III repose sur l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une radiothérapie thoracique. Le traitement doit être abordé dans un esprit curatif, notamment en cas de faible masse tumorale (Jett, 2013).
- Le traitement préconisé est une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie (Pignon, 1992). Chez les patients âgés et/ou avec PS >2, une association séquentielle est licite.
- La chimiothérapie est une association de cisplatine et d'étoposide pour 4 cycles. Cisplatine 60 à 100 mg/m² à J1 et étoposide 80 à 120 mg/m², IV, à J1, J2 et J3, tous les 21 jours. Le carboplatine (AUC5) peut être utilisé en cas de contre-indication au cisplatine.
- 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 (Turrisi, 1999).
- Un essai de phase III ne montre aucune différence en termes de réponse, de survie sans progression ni de survie globale entre une radiothérapie débutant au 1^{er} cycle de chimiothérapie et celle débutant lors du 3^{ème} cycle (Sun, 2013).
- La radiothérapie de conformation doit être utilisée. Les critères de qualité de la radiothérapie ont été remis à jour en 2016 (Giraud, 2016). L'utilisation du GCSF est possible pendant la radiothérapie.

- Les patients de **moins de 75 ans, PS 0 à 2**, et en réponse complète après le traitement, doivent se voir proposer une Irradiation Prophylactique Cérébrale (IPC), précocement après le bilan d'évaluation de fin de prise en charge. Les patients doivent avoir été prévenus des effets secondaires potentiels du traitement ([Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group, 2000.](#)). Il est recommandé de ne pas réaliser une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie cérébrale. La dose habituellement retenue est 25 Gy en 10 fractions. Une épargne des hippocampes peut être réalisée.
- **Traitement chirurgical** : les exceptionnelles formes très localisées de cancers bronchiques à petites cellules, sans extension médiastinale prouvée à la médiastinoscopie ou autre technique, peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale de première intention. Cette chirurgie d'exérèse doit être large (lobectomie minimum), et comporter un curage ganglionnaire systématique complet. Il est recommandé que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites postopératoires compliquées. La décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. La chirurgie doit être suivie d'une chimiothérapie ([Yang, 2016](#)) et la radiothérapie médiastinale doit être discutée en RCP pour les N+. Une IPC doit être proposée chez les patients **de moins de 75 ans, PS 0 à 2**, comme pour les formes limitées au thorax non opérées.

7. Traitement des CBPC stades IV

7.1. Traitement de 1ère ligne des CBPC stades IV et I à III non irradiables



- La chimiothérapie des stades IV est une association de cisplatine et d'étoposide pour 4 à 6 cycles. Cisplatine 60 à 100 mg/m² à J1 et étoposide 80 à 120 mg/m², IV, à J1, J2 et J3, tous les 21 jours. Le carboplatine (AUC5) peut être utilisé en cas de contre-indication au cisplatine.
- Après réponse partielle ou complète, l'intérêt de poursuivre une chimiothérapie au-delà de 6 cycles n'est pas démontré.
- **Option :** PCDE : cisplatine 100 mg/m² J2, étoposide 100 mg/m² J1, J2, J3, cyclophosphamide 400 mg/m² J1-J2-J3, 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 ([Pujol, 2001](#)). Il est possible de remplacer le cisplatine par le carboplatine AUC 5 ([Calvert, 1989](#)), notamment chez le sujet âgé ou fragile (PS ≥ 2) ([Rossi, 2012](#)).
- **Option :** une irradiation prophylactique cérébrale doit être proposée après imagerie cérébrale négative pour les patients de moins de 75 ans,

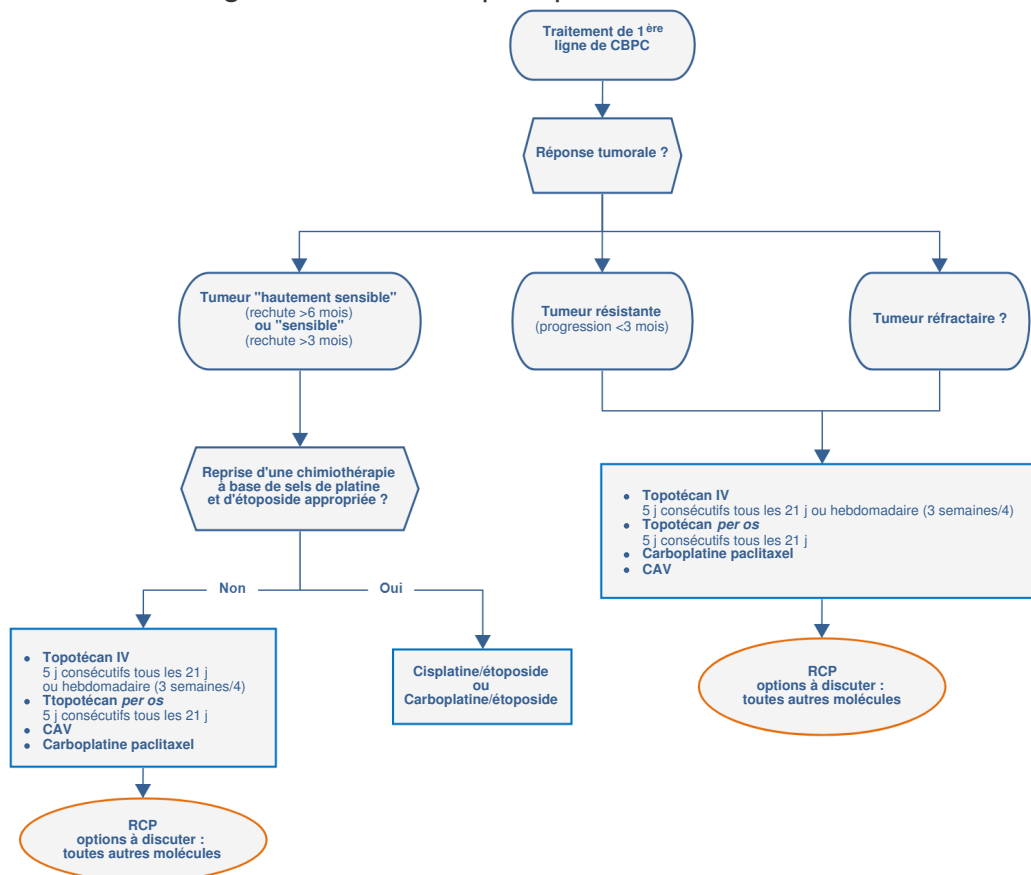
PS 0 à 2, et en réponse objective après la chimiothérapie (Slotman, 2007 et 2017).

Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie cérébrale.

Dose : fractions $\leq 2,5$ Gy pour une dose totale de 25 à 30 Gy (10 x 2,5 Gy).

- **Option** : une irradiation thoracique complémentaire pour les patients en PS 0-1, en réponse significative après la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée, est à discuter en RCP. Une étude rétrospective sur une partie des patients inclus dans cet essai suggère que le bénéfice d'une irradiation thoracique est réservé aux patients avec 3 sites métastatiques ou moins ET avec un résidu tumoral thoracique (Slotman, 2015).

8. Traitements de 2ème ligne et ultérieurs quel que soit le stade



- Selon le délai de survenue de la rechute, les patients 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 pour ceux ayant présenté une réponse initiale, ou "réfractaires" en cas de progression sous traitement.
- Ces patients peuvent bénéficier d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne, qui dépend de l'état du patient, de ses comorbidités et de la réponse à la 1^{ère} ligne.
- Les patients **sensibles et hautement sensibles** reçoivent :
 - Cisplatine 60 à 100 mg/m² J1 (dépend de la dose déjà reçue en 1^{ère} ligne) ou carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert) et étoposide 80 à 120 mg/m² J1 + j2 + j3 (IV)
 - Si cisplatine-étoposide non approprié :
 - topotécan 1,5 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, J8, J15 et reprise à J28 ou
 - topotécan 2,3 mg/m² J1 à J5 per os tous les 21 jours
- Les patients **résistants** reçoivent :
 - Topotécan 1,5 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, J8, J15 reprise à J28 ou
 - Topotécan per os 2,3 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours
 - CAV (Cyclophosphamide 500 mg/m², Adriamycine 50 mg/m², Vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg)
 - **Option** : carboplatine et paclitaxel après discussion en RCP.
- Le traitement des patients **réfractaires** est discuté en RCP.

9. Surveillance

- Aucun consensus n'existe concernant les modalités et la fréquence de surveillance, que le patient ait été traité par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.
- L'arrêt du tabac est impératif (HAS, 2014 ; INCa, 2016).
- Une surveillance clinique et une imagerie thoracique régulières doivent être proposées.

10. Annexes

10.1. Classification TNM 8ème édition

10.1.1. Tumeur primitive (T)

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 ≤ 1 cm
	T1b >1 cm et ≤ 2 cm
	T1c >2 cm et ≤ 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , avec quelconque des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • 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 s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a >3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b >4 cm mais ≤ 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> • atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), • atteinte du nerf phrénique, • atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • médiastin • cœur ou gros vaisseaux • trachée • diaphragme • nerf récurrent • œsophage • corps vertébraux • carène • nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon

10.1.2. Adénopathies régionales (N)

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-carénaires
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales

10.1.3. Métastases à distance (M)

M0	Pas de métastase à distance
M1	Existence de métastase(s)
M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Remarques :

- La taille tumorale est celle de la plus grande dimension.
- La classification TNM est une classification clinique.
- En postopératoire, avec les données anatomo-pathologiques, 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.

10.1.4. Classification par stades

Carcinome occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA-1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stade IA-2	T1b	N0	M0
Stade IA-3	T1c	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
Stade IIB	T1, T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T1, T2	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stade IIIC	T3, T4	N3	M0
Stade IV-A	Tout T	Tout N	Tout M1a, tout M1b
Stade IV-B	Tout T	Tout N	Tout M1c

10.2. Bibliographie

- Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support.
Prophylaxie neutropénie fébrile Juillet 2014
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA *et al.*
Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function.
J Clin Oncol. 1989;7:1748-56
- De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM *et al.*
Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer.
J Clin Oncol. 2006 ;24:1057-63
- De Ruyscher D, Vansteenkiste J.
Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: facts, questions, prospects.
Radiother Oncol. 2000;55:1-9
- Giraud P, Lacornerie T, Mornex F.
Radiotherapy for primary lung carcinoma.
Cancer Radiother. 2016 ;20 Suppl:S147-56.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K *et al.*
The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours.
J Thorac Oncol. 2007 ;2:694-705.
- Haute Autorité de Santé.
Méthode Recommandations pour la pratique clinique.
Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours.
- Institut National du Cancer.
Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire
Le dispositif national d'oncogénétique, décembre 2017
- Institut National du Cancer.
Collection Recommandations et référentiels
Cancer du poumon, bilan initial juin 2011
- Institut National du Cancer.
Outils pour la pratique des autres professionnels de santé
Argumentaire - Arrêt du tabac dans la prise en charge du patient atteint de cancer - Systématiser son accompagnement. Avril 2016.
- Institut National du Cancer.
La reconnaissance d'un cancer en maladie professionnelle
- Jett JR, Schild SE, Kesler KA *et al.*
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. 2013;143(5 Suppl):e400S-19S.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC *et al.*
A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.
N Engl J Med. 1992;327:1618-24.

- 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
- Pujol JL, Daurès JP, Rivière A *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. 2001 21;93:300-8.
- Pujol JL, Carestia L, Daurès JP.
Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent.
Br J Cancer. 2000 ;83:8-15.
- Rossi A, Di Maio M, Chiodini P *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. 2012;30:1692-8.
- 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.
- Rossi A, Di Maio M, Chiodini P *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. 2012;30:1692-8.
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praaq JO *et al.*
Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial.
Lancet. 2015;385:36-42.
- Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer G *et al.*
Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer.
N Engl J Med. 2007;357:664-72
- Slotman BJ
Time to reconsider prophylactic cranial irradiation in extensive-stage small-cell lung cancer ?
Lancet Oncol. 2017; 18 : 566-567
- Société Française de radiothérapie Oncologique.
Giraud P, Lacornerie T, Mornex F.
Radiothérapie des cancers primitifs du poumon.
Cancer Radiother. 2016 ;20 Suppl:S147-56
- Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et Société Française de Médecine du Travail (SFMT).
Questionnaire de repérage des expositions professionnelles chez les sujets atteints de cancer bronchique primitif
- Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, Ahn M-J *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. 2013;24:2088-92
- Turrisi AT, Kim K, Blum 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. 1999;340:265-71.
- von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL *et al.*
Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer.
J Clin Oncol. 2001 ;19:1743-9.
- Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ *et al.*
Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer.
J Clin Oncol. 2016;34:1057-64