



HAL
open science

**Association de chimiothérapies par
PACLITAXEL-GEMCITABINE dans le cancer
pulmonaire à petites cellules en rechute après une 1ère
ligne de traitement**

Édouard Dantoing

► **To cite this version:**

Édouard Dantoing. Association de chimiothérapies par PACLITAXEL-GEMCITABINE dans le cancer pulmonaire à petites cellules en rechute après une 1ère ligne de traitement. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03443225

HAL Id: dumas-03443225

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03443225v1>

Submitted on 23 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2021

N°

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Monsieur **Edouard DANTOING**

Née le 27/12/1993 à Lille (59000)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 2021 à Rouen

**Association de chimiothérapies par PACLITAXEL-
GEMCITABINE dans le cancer pulmonaire à petites
cellules en rechute après une 1^{ère} ligne de traitement.**

Président du jury : Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Florian GUISIER

Membres du jury : Monsieur le Professeur Antoine CUVELIER

Monsieur le Professeur Mathieu SALAUN

Madame le Docteur Suzanna BOTA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)

Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie

Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>urnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER** UFR Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ** Pharmacie officinale

Mme Caroline **BERTOUX** Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN** Virologie

M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI** Informatique

Mme Clémence **MEAUSOONE** Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

*Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur **donner aucune approbation ni improbation.***

Table des matières

INTRODUCTION.....	- 26 -
I) Rappels sur les cancers broncho-pulmonaires :.....	- 26 -
A) Epidémiologie :.....	- 26 -
B) Les facteurs de risques des cancers pulmonaires :	- 27 -
C) Les différents types de cancers pulmonaires :.....	- 27 -
II) Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules :.....	- 28 -
A) Les tumeurs neuro-endocrines et le cancer bronchique à petites cellules :.....	- 28 -
B) Epidémiologie du cancer bronchique à petites cellules en France :	- 29 -
C) Caractéristiques histologiques des cancers neuro-endocrines à petites cellules :.....	- 29 -
D) Le Ki-67, un marqueur de prolifération	- 30 -
E) Les facteurs de risque et les facteurs pronostiques des CBPC :	- 32 -
F) Présentation clinique des CBPC :	- 32 -
G) Les manifestations paranéoplasiques dans le CBPC :.....	- 33 -
H) Diagnostic et bilan d'extension dans le CBPC :.....	- 34 -
I) Les classifications du cancer bronchique à petites cellules :.....	- 35 -
J) Urgence thérapeutique dans le CBPC :	- 37 -
K) Évaluation de la réponse au traitement :	- 38 -
L) Catégorisation des patients avec un CBPC après un traitement de 1 ^{ère} ligne :	- 38 -
M) Grands principes de traitements du CBPC : stades I à III :	- 39 -
III) La prise en charge du CBPC stade IV (métastatique) :.....	- 41 -
A) Les traitements de première ligne :	- 41 -
B) Irradiation cérébrale prophylactique dans le cadre du CBPC stade IV :	- 43 -
C) Irradiation thoracique en fin de traitement :	- 44 -
D) Données de la littérature sur les traitements de seconde ligne :	- 46 -
E) Choix de la 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie dans le cadre d'un CBPC stade IV.	- 49 -
F) Immunothérapie et prise en charge du CBPC en seconde ligne :	- 51 -
G) La différence de choix des experts :.....	- 52 -
IV) Les différentes chimiothérapies :.....	- 53 -
A) Histoire :.....	- 53 -
B) Principes de la chimiothérapie et différentes classes :.....	- 53 -
C) Toxicités et évaluation :.....	- 55 -
D) Sels de TAXANES et PACLITAXEL :	- 55 -
E) Effets indésirables du PACLITAXEL et prise en charge :.....	- 56 -
	- 22 -

F) GEMCITABINE :	- 57 -
G) Le traitement historique du CBPC en progression après une 1 ^{ère} ligne de traitement, le TOPOTECAN :	- 57 -
H) Une nouvelle molécule prometteuse, la LURBINECTEDINE :	- 58 -
I) Utilisation du PACLITAXEL-GEMCITABINE en 2 ^{nde} ligne du CBPC stade IV :	- 59 -
MATERIELS ET METHODES :	- 62 -
I) Modalités d'administration des chimiothérapies :	- 62 -
A) Schéma d'administration PACLITAXEL – GEMCITABINE :	- 62 -
B) Molécules adjuvantes utilisées avant et après la cure de chimiothérapie :	- 62 -
C) Molécules adjuvantes utilisées pendant l'administration de la chimiothérapie :	- 63 -
D) Suivi biologique sous chimiothérapie :	- 63 -
E) Réévaluation des patients :	- 63 -
II) Obtention des données des patients :	- 64 -
A) Type d'étude et base de données :	- 64 -
B) Critères d'inclusion et d'exclusion :	- 64 -
C) Données recueillies :	- 64 -
D) Accord éthique :	- 65 -
III) Objectifs de l'étude :	- 65 -
A) Objectif principal :	- 65 -
B) Objectifs secondaires :	- 65 -
IV) Analyses statistiques :	- 65 -
RESULTATS	- 67 -
I) Analyse des patients :	- 67 -
II) Caractéristiques des patients :	- 68 -
III) Caractéristiques au début du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE :	- 68 -
IV) Réponses au traitement :	- 72 -
V) Données de survie :	- 73 -
A) Analyse de la survie sans progression	- 73 -
B) Analyse de la survie globale depuis le diagnostic de CBPC	- 75 -
C) Analyse de la survie globale à partir de l'administration de PACLITAXEL- GEMCITABINE :	- 75 -
VI) Toxicités rapportées :	- 79 -
DISCUSSION :	- 80 -
REFERENCES	- 87 -

LISTES des TABLEAUX et FIGURES

Tableau 1 : Différentes études par chimiothérapie, thérapies ciblées, et immunothérapie du CBPC en seconde ligne	52 -
Tableau 2 : Les principales classes de chimiothérapie, leurs indications et leurs effets indésirables-	54 -
Tableau 3 : Toxicités hématologiques CTCAE.....	55 -
Tableau 4 : Doses et jours d'administration des molécules de chimiothérapie dans les études phase II -	60 -
Tableau 5 : Résultats des études de phase II utilisant la combinaison PACLITAXEL-GEMCITABINE chez les CBPC en rechute	60 -
Tableau 6 : Caractéristiques de la population.....	72 -
Tableau 7 : Marqueurs neuroendocrines et Ki67.....	72 -
Tableau 8 : Réponse au PACLITAXEL-GEMCITABINE	73 -
Tableau 9 : Facteurs associés à une meilleure survie sans progression en analyse univariée	74 -
Tableau 10 : Facteurs associés à une meilleure survie sans progression en analyse multivariée.	75 -
Tableau 11 : Facteurs associés à une meilleure survie globale en analyse univariée.....	77 -
Tableau 12 : Facteurs associés à une meilleure survie globale en analyse multivariée.....	78 -
Tableau 13 : Toxicités hématologiques.....	79 -
Tableau 14 : Comparaison aux données de la littérature.....	82 -

Figure 1 : Estimations nationales de l'incidence de la mortalité par cancer en France entre 1990 et 2018	26 -
Figure 2 : Répartition des cancers bronchiques.....	28 -
Figure 3 : Coupe histologique d'une biopsie bronchique d'un CBPC	30 -
Figure 4 : Expression de la protéine Ki67 dans le cadre d'un CBPC	32 -
Figure 5 : 8ème édition de la classification des cancers broncho-pulmonaires.....	36 -
Figure 6 : Stadification en fonction de la classification TNM	37 -
Figure 7 : Schéma de prise en charge du CBPC (stade I à III).....	40 -
Figure 8 : Courbes de survie globale de l'étude IMPower 133.....	42 -
Figure 9 : Courbes de survie de l'étude CASPIAN	42 -
Figure 10 : Prise en charge du CBPC stade IV	46 -
Figure 11 : Choix de la seconde ligne du traitement du CBPC selon 13 experts	52 -
Figure 12 : Animal marin : <i>Ecteinascidia turbinata</i>	59 -
Figure 13 : Diagramme de flux	67 -
Figure 14 : Survie globale depuis l'administration de la première cure de Paclitaxel-Gemcitabine.-	76 -
Figure 15 :Survie globale depuis l'administration de la première cure de PACLITAXEL-GEMCITABINE en fonction de la réponse à la première ligne de traitement.....	78 -
Figure 16 : Proposition d'algorithme de prise en charge du CBPC en progression tumorale après traitement de première ligne	86 -

LISTE DES ABREVIATIONS :

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AUC : Aire sous la courbe

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : Cancer bronchique à petites cellules

CHU : Centre hospitalier universitaire

CI : Intervalle de confiance

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

EBUS : *EndoBronchial UltraSonography*

EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires.

G-CSF : Facteurs de stimulation des colonies de granulocytes

Gy : Grays

HAS : Haute autorité de santé

HPV : *Human Papillomavirus*

HR : *Hazard ratio*

Inca : Institut national du cancer

IPC : Irradiation prophylactique cérébrale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intra-veineux

LDH : Lactate deshydrogénase

NFS : Numération de formule sanguine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PG : PACLITAXEL-GEMCITABINE

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PTH : *Parathyroid hormone*

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

TEP : Tomographie par émissions de positons.

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

SIADH : *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : *Versus*

INTRODUCTION

I) Rappels sur les cancers broncho-pulmonaires :

A) Epidémiologie :

Les cancers broncho-pulmonaires sont la première cause de décès par cancer dans le monde (en 2018) avec 1,8 millions de décès sur l'année (soit 18,4% des décès par cancer solide) (1).

De plus, 2,1 millions de cancers broncho-pulmonaires ont été diagnostiqués au niveau mondial sur cette même année (soit 14,5% des cancers solides) (1).

En France, le cancer du poumon est également la première cause de décès par cancer avec 33100 décès en 2018 (22 800 chez des hommes et 10 300 chez des femmes). On note une tendance à la diminution chez les hommes (-1,6% entre 2010 et 2018) mais une augmentation chez les femmes (+3% entre 2010 et 2018). Cette augmentation s'expliquant par l'augmentation parallèle de la consommation de tabac chez la femme durant le 20^{ème} siècle, et notamment à partir des années 1970 (2).

En 2018, le cancer du poumon était le 2^{ème} cancer le plus diagnostiqué chez l'homme (après la prostate) avec une incidence de 31200 nouveaux cancers diagnostiqués et le 3^{ème} plus fréquent chez la femme (après le cancer du sein et les cancers colo-rectaux) avec 15132 cas diagnostiqués en 2018.

On note une tendance à l'amélioration de la survie des cancers bronchiques en France depuis 1990 avec l'apport des nouvelles thérapeutiques. (3)

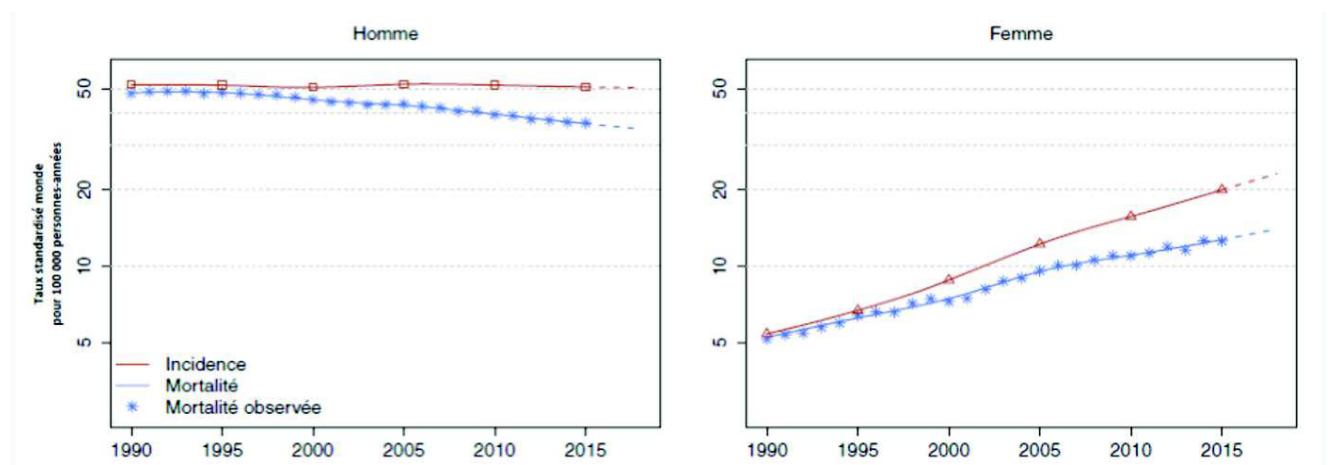


Figure 1 : Estimations nationales de l'incidence de la mortalité par cancer en France entre 1990 et 2018 (4)

B) Les facteurs de risques des cancers pulmonaires :

Le facteur de risque principal de développer un cancer du poumon est bien évidemment le tabagisme (on estime que 80-90% des cancers broncho-pulmonaires sont dus au tabagisme) (5). Les autres facteurs de risque reconnus sont : les facteurs de risque génétiques, l'exposition à la combustion de biomasses, à la pollution environnementale, au diesel, à l'amiante, aux radiations ionisantes avec l'exposition à l'uranium, au radon et au radium.

Il est aussi rapporté comme facteur de risque les maladies pulmonaires chroniques (entraînant une inflammation chronique), les infections notamment à HPV et au VIH, les habitudes alimentaires (5,6).

C) Les différents types de cancers pulmonaires :

Un facteur pronostique primordial dans le cadre du cancer broncho pulmonaire est le type histologique qui est séparé en deux grandes catégories : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

Au niveau mondial, les CBPC représentent environ 15% de l'ensemble des cancers bronchiques et ont un moins bon pronostic que les CBNPC (7).

En France, entre 2010 et 2015, les cancers bronchiques à petites cellules représentaient 11% des cancers broncho-pulmonaires diagnostiqués (4).

Au cours des années, il y a eu de multiples modifications des classifications histologiques. La dernière classification en date est parue en 2015 par l'organisation mondiale de la santé (8).

Dans cette classification, 95% des tumeurs bronchiques sont représentées par ces deux grandes catégories :

- Les carcinomes bronchiques non à petites cellules, englobant les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes indifférenciés à grandes cellules
- Les carcinomes bronchiques à petites cellules.

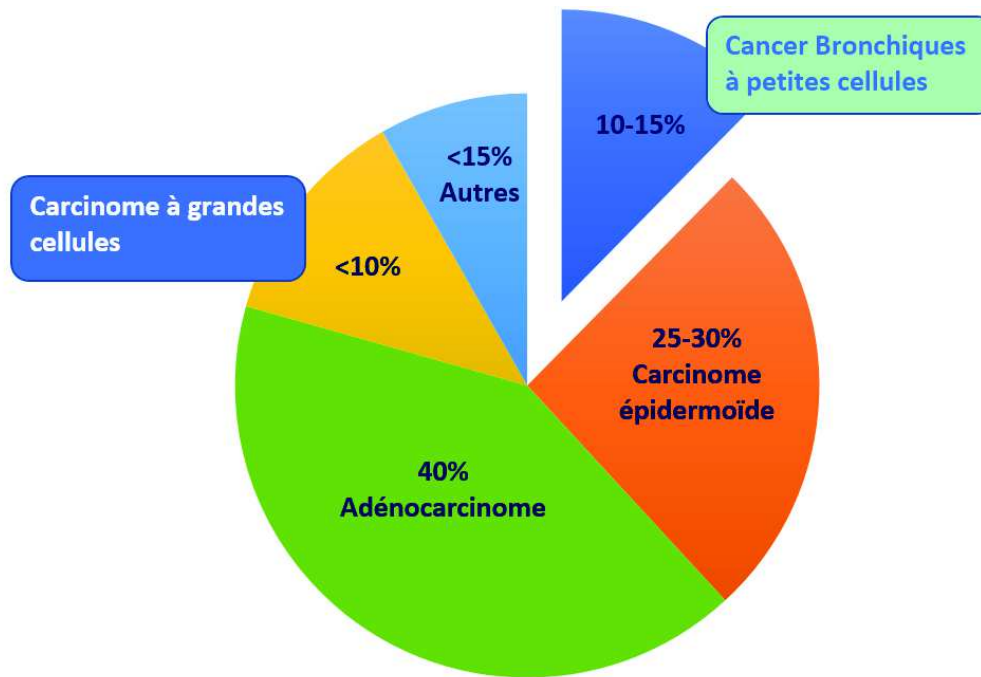


Figure 2 : Répartition des cancers bronchiques

II) Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules :

A) Les tumeurs neuro-endocrines et le cancer bronchique à petites cellules :

Le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules appartient au groupe des **tumeurs neuro-endocrines bronchiques**. Ces tumeurs neuro-endocrines sont des tumeurs d'origine épithéliales qui expriment une différenciation neuro-endocrine.

Dans le système respiratoire, ce type de tumeur représente environ 20% de l'ensemble des cancers pulmonaires.

En dehors du cancer bronchique à petites cellules, les principaux autres types histologiques sont :

- Les **tumeurs carcinoïdes typiques** (grade de malignité faible), et les **tumeurs carcinoïdes atypiques** (grade de malignité intermédiaire) qui représentent 1 à 2% des tumeurs bronchiques primitives avec une majorité de carcinoïdes typiques (9).

- Le **carcinome neuro-endocrine à grandes cellules** (haut grade de malignité)

Ces tumeurs neuro-endocrines ont comme caractéristiques communes de dériver de cellules à phénotype neuro-endocrine, avec lesquelles elles partagent l'expression de marqueurs communs (notamment synaptophysine, CD56, et chromogranine A).

B) Epidémiologie du cancer bronchique à petites cellules en France :

D'après le rapport de l'Inca de 2019, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués de CBPC en France métropolitaine en 2018 est de 3363 chez l'homme et 1644 chez la femme (4).

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et 63 ans chez la femme. Depuis 1990, il existe une diminution de l'incidence chez l'homme (variation annuelle moyenne de -0,9%), mais une augmentation chez la femme (+4,4% par an) (4).

C) Caractéristiques histologiques des cancers neuro-endocrines à petites cellules :

La première description histologique d'un cancer à petites cellules remonte à 1926 par *Barnard & al* avec l'identification d'une tumeur médiastinale avec des cellules d'aspect en « flocon d'avoine » (10).

Les carcinomes neuro-endocrines à petites cellules sont définis par une analyse histologique retrouvant : une tumeur épithéliale maligne composée de petites cellules avec un cytoplasme maigre (11). Ces cellules sont denses, petites, rondes et bleues, avec différenciation neuroendocrine. La microscopie optique retrouve une morphologie indifférenciée avec de la chromatine nucléaire finement granulaire, faible ou absente. On note également un rapport nucléaire / cytoplasme élevé et des mitoses fréquentes.

Les cellules sont de petites tailles (en général inférieure au diamètre de trois petits lymphocytes). Il existe souvent peu de cytoplasme. La nécrose est fréquente, souvent en larges plages.

L'index mitotique (qui est un reflet de la prolifération tumorale) est élevé : en moyenne de 80 par 2 mm².

La positivité du marqueur TTF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*) est en faveur d'une localisation pulmonaire (12). Ce marqueur est positif dans 90% des CBPC. Pour l'aide au diagnostic, on peut également s'appuyer sur l'apport de marqueurs neuroendocrines (la chromogranine A, la synaptophysine et le CD56). En effet, ces marqueurs neuro-endocrines sont négatifs dans moins de 10% des CBPC (13).

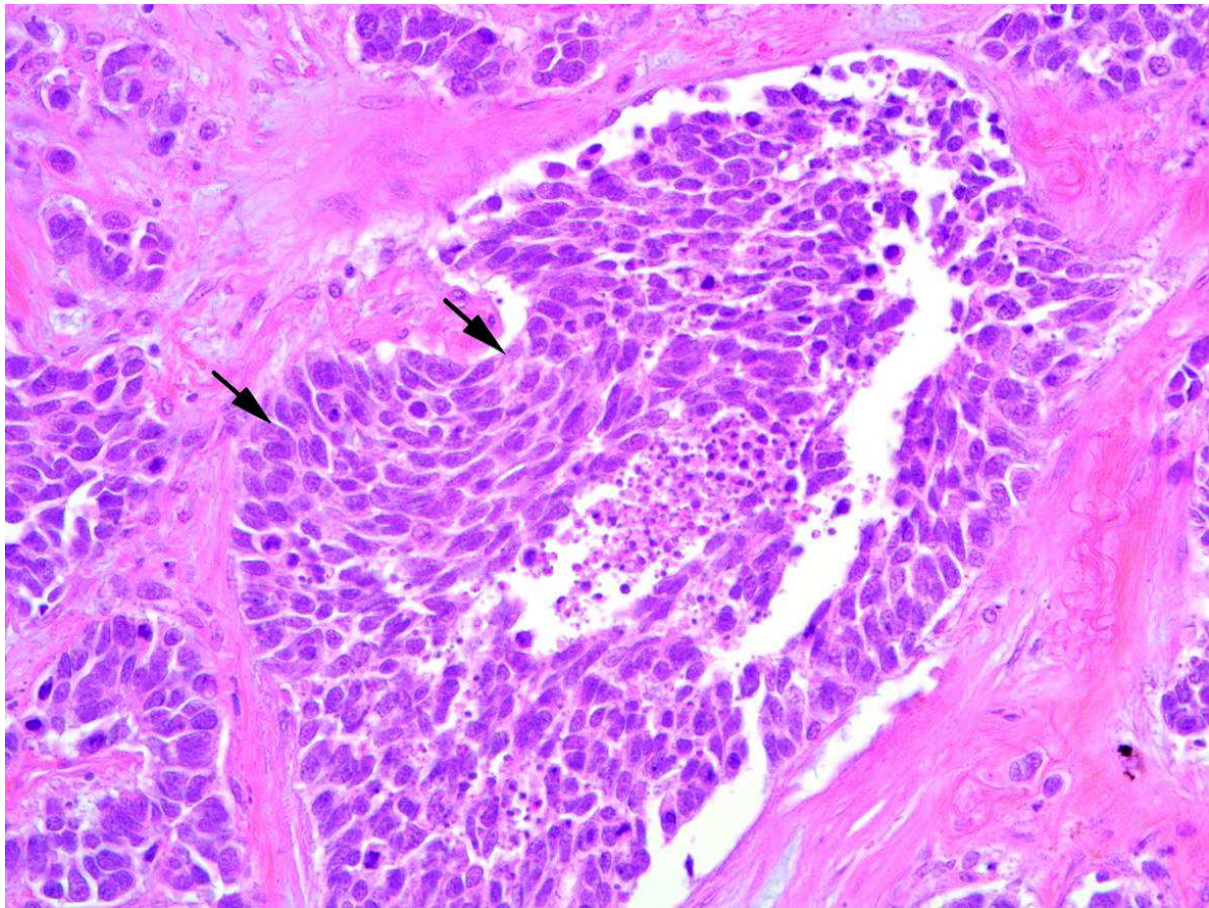


Figure 3 : Coupe histologique d'une biopsie bronchique d'un CBPC (14).

Les cellules tumorales de petite taille (flèches) présentent un haut rapport nucléo-cytoplasmique (volumineux noyau, peu de cytoplasme) et une chromatine fine.

D) Le Ki-67, un marqueur de prolifération

En plus de l'index mitotique, il existe d'autres techniques anatomopathologiques permettant l'étude de la prolifération tumorale : notamment l'index Ki67.

La protéine Ki67 est une protéine nucléaire non-histone située dans le cortex nucléolaire. Elle est impliquée dans les premières phases de la synthèse de l'ARN ribosomal par l'enzyme ARN polymérase I. Cette protéine a été identifiée pour la première fois en 1983 dans le cadre d'un lymphome de Hodgkin.

Elle n'est pas spécifique des tumeurs mais elle est seulement détectable lors de certaines phases la prolifération cellulaire (des cellules tumorales ou normales).

Cette protéine est exprimée dans le noyau pendant les phases du cycle cellulaire. Durant l'interphase, la protéine Ki67 est localisée dans les fibres denses du nucléole.

Pendant la mitose, elle est retrouvée à la périphérie des chromosomes condensés. L'expression de Ki67 varie tout au long du cycle cellulaire et est maximale pendant la mitose.

Sa fonction n'est pas encore complètement élucidée mais son rôle dans la division cellulaire, ainsi que son importance dans la synthèse d'ARN ribosomal sont clairement établis.

L'évaluation de son expression est généralement réalisée par immunohistochimie. Dans les comptes-rendus anatomopathologiques, l'expression du Ki67 est rapportée sous la forme d'un index représentant le pourcentage de cellules marquées au sein de la population étudiée. Cet index est donc devenu un marqueur de prolifération étudié dans plusieurs tumeurs, dont les carcinomes bronchiques à petites cellules. Son index est souvent élevé dans les CBPC (supérieur à 80%). De plus, cet index peut être utile pour comparer les tumeurs de « haut grade » (CBPC et carcinome neuro-endocrines à grandes cellules) et les tumeurs de « bas grade » (tumeurs carcinoïdes). Ainsi, une étude récente a fixé un seuil à 20% pour différencier ces tumeurs neuro-endocrines de bas grade et haut grade (15).

Dans une méta-analyse parue en 2004 incluant les données de 2233 patients atteints de cancer broncho-pulmonaires (16), il était retrouvé une association significative entre un index Ki67 élevé et un pronostic péjoratif sur la survie globale. Néanmoins, cette étude regroupait des cancers bronchiques de tous types histologiques (avec une minorité de CBPC).

De plus, une étude chinoise rétrospective parue en 2019 et regroupant 159 patients suivis dans le cadre d'un CBPC métastatique ne retrouvait pas cette association (17).

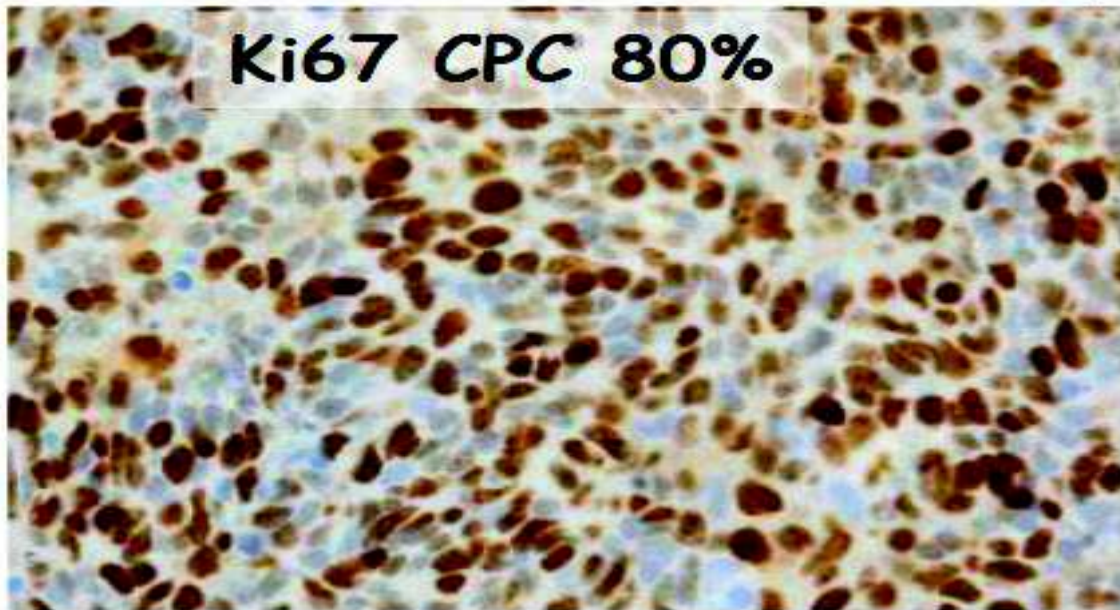


Figure 4 : Expression de la protéine Ki67 dans le cadre d'un CBPC

E) Les facteurs de risque et les facteurs pronostiques des CBPC :

L'exposition au tabagisme est le facteur de risque le plus important dans les cancers bronchiques à petites cellules. En effet, 95% des CBPC seraient dus au tabagisme (18).

D'autres facteurs sont également retrouvés comme les expositions aux éthers chlorométhyliques, à l'amiante, au chrome, aux hydrocarbures polyaromatiques, au chlorure de vinyle ou au radon (18,19).

Les facteurs pronostiques favorables des CBPC sont : le stade diagnostique <IV, l'état général ≤ 2 selon la classification OMS, l'âge inférieur à 70 ans, un taux de LDH sanguin normal et le sexe féminin (13,19–21).

F) Présentation clinique des CBPC :

La première description des signes cliniques des CBPC remonte à 1962(22). Cette première publication rapportait la prédominance centrale et médiastinale de cette tumeur à la radiographie thoracique, la tendance à l'évolution métastatique rapide, le taux de réponse élevé et rapide à l'administration d'une première ligne de chimiothérapie.

Le début de la symptomatologie survient rapidement (souvent ≤ 3 mois avant le diagnostic).

Ces symptômes sont principalement la toux, la dyspnée, un sifflement aux temps respiratoires, des manifestations hémoptoïques. Il peut aussi exister des symptômes dus à la compression médiastinale induite par la masse thoracique tels qu'un syndrome cave supérieur ou une dysphagie. Les symptômes généraux retrouvés sont l'asthénie et la perte de poids. De plus, il peut exister des symptômes d'allure neurologiques liés aux manifestations paranéoplasiques de la maladie sur lesquelles nous reviendrons dans le paragraphe suivant (23).

G) Les manifestations paranéoplasiques dans le CBPC :

Les syndromes paranéoplasiques sont des symptômes qui surviennent à des sites distants de la tumeur ou de ses métastases.

Le cancer bronchique à petites cellules est la tumeur solide la plus pourvoyeuse de ce type de syndromes.

Ils peuvent être dus à des substances sécrétées par la tumeur ou résulter d'une réaction croisée entre des anticorps dirigés contre la tumeur et un autre tissu. Ils peuvent survenir dans n'importe quel organe ou système physiologique.

Ces manifestations sont également marquées par l'absence de métastases dans la glande endocrine touchée (en cas de manifestation endocrine) et l'amélioration de la symptomatologie avec la diminution de la masse tumorale (surtout pour les manifestations endocrinologiques) (24).

Les principaux syndromes paranéoplasiques retrouvés dans le CBPC sont (13,18,23,24) :

- le syndrome de Schwartz-Bartter (25), décrit pour la première fois en 1967 chez 2 patients présentant un cancer pulmonaire. Ce syndrome pouvant avoir des manifestations neurologiques est responsable d'une hyponatrémie par sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique (SIADH),
- le syndrome de Cushing associé avec une sécrétion d'hormones adrénocorticotropes,
- l'acromégalie avec la sécrétion d'hormones de croissance,
- des manifestations neurologiques avec neuropathies (syndrome de Denny-Brown) ou encéphalopathie. Ces manifestations sont souvent associées avec les anticorps anti-Hu. Il peut également exister plus rarement des syndromes de Lambert-Eaton paranéoplasiques,
- la myasthénie auto-immune,

- l'hypercalcémie maligne pouvant être due à la sécrétion de PTHrp ou de PTH,
- l'hypoglycémie,
- les dermatopolymyosites ou polymyosites,
- le syndrome de Pierre-Marie-Foix ou ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique.

Ces syndromes paranéoplasiques peuvent être révélateurs du diagnostic de CBPC. Ainsi, la détection de ces anomalies doit faire rechercher une néoplasie sous-jacente.

H) Diagnostic et bilan d'extension dans le CBPC :

Du fait de la localisation proximale et de la taille de la tumeur souvent volumineuse, le diagnostic histologique est souvent possible par fibroscopie bronchique simple avec biopsies. Les autres techniques utilisables sont l'écho-endoscopie bronchique (par EBUS ou mini-sonde), la biopsie transpariétale (écho-guidée ou scanno-guidée) ou même la médiastinoscopie ou la thoracoscopie.

Dans le cas d'une maladie étendue, on peut également proposer une biopsie d'une lésion métastatique (hépatique, sous cutané, etc..). (26,27)

Le CBPC présente une extension rapide. Les localisations secondaires les plus fréquentes sont l'encéphale, le foie, les glandes surrénales, la moelle osseuse et les os (26). Environ 65-70% des patients sont diagnostiqués à un stade métastatique (28).

Le bilan d'extension d'un cancer bronchique à petites cellules s'appuie sur plusieurs examens qui sont (20,26) :

- un bilan biologique (ionogramme, bilan hépatique, LDH, NFS, bilan de coagulation),
- un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté,
- une imagerie cérébrale par scanner ou IRM,
- une tomographie par émissions de positons (TEP) devra être réalisée lorsqu'un traitement local est envisagé,
- une exploration médullaire par myélogramme peut être réalisée également,
- le bilan peut s'arrêter dès l'identification d'un premier site métastatique,
- 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.

Pour les patients âgés (>75 ans), il est recommandé de réaliser un score G8 et d'adresser le patient en consultation oncogériatrique si ce score est inférieur à 14 (marqueur de fragilité) (29).

I) Les classifications du cancer bronchique à petites cellules :

Il existe 2 classifications principales du CBPC :

- La plus ancienne correspond à la classification américaine « *The Veterans' Administration (VA) lung group classification* » qui regroupe un stade « localisé » à un héli-thorax avec une atteinte ganglionnaire régionale possible et un groupe « étendu » où une irradiation thoracique n'est plus possible. A noter que 2/3 des patients ont une maladie étendue au diagnostic (30).

- La plus récente est la 8^{ème} édition de la **classification TNM des cancers pulmonaires** qui permet de classer en fonction de la taille tumorale T (mais aussi de l'envahissement locorégional), de l'envahissement ganglionnaire N, et de l'atteinte métastatique M d'autre organe thoracique ou extrathoracique (31,32).

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	≤ 1 cm
	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	

Figure 5 : 8ème édition de la classification des cancers broncho-pulmonaires (32)

Cette classification TNM permet d'estimer le pronostic mais surtout de déterminer les différentes options thérapeutiques possibles dans le cadre de la prise en charge d'un carcinome bronchique à petites cellules

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 6 : Stadification en fonction de la classification TNM

Cette stadification TNM permet un regroupement selon le pronostic du patient.

Ce pronostic doit être remis en question avec les possibilités thérapeutiques pouvant s'appliquer au patient en fonction de son état clinique et de ses comorbidités.

J) Urgence thérapeutique dans le CBPC :

Lors d'une suspicion de cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, le diagnostic doit être le plus rapide possible pour permettre de débiter un traitement rapidement.

Selon la haute autorité de santé française (HAS), la prise en charge d'un CBPC est une urgence thérapeutique (33). La médiane de survie est estimée entre 2 et 4 mois en l'absence de traitement (13).

Le taux de survie à un an en 2010 en France après diagnostic d'un CBPC était à 35,8% (34).

De plus, il existe une réponse rapide initialement sous chimiothérapie (potentialisée avec l'adjonction de radiothérapie). Malheureusement par la suite, du fait de la sélection d'une population clonale résistante à la chimiothérapie, le cancer devient le plus souvent chimio-résistant avec peu de ressources efficaces pour un traitement de seconde ligne.

La réponse à la première ligne de traitement s'obtient chez 60-70% des patients présentant une maladie métastatique, et chez 90% des patients avec une maladie localisée au thorax (19).

K) Évaluation de la réponse au traitement :

L'évaluation de la réponse au traitement pour les CBPC s'appuie principalement sur le scanner ou le TEP Scanner.

Pour définir de manière standardisée la progression, nous utilisons actuellement les critères radiologiques « RECIST 1.1 » (35). Ces critères parus en 2009 permettent une prise en charge homogénéisée. Ils reposent notamment sur le suivi de lésions cibles primitives ou secondaires (5 au maximum), l'apparition de nouvelles lésions et de manière plus accessoire le suivi des adénopathies.

Ils permettent de classer les évolutions radiologiques en 4 parties (36) qui sont :

- **Réponse complète :** disparition de toutes les lésions cibles, et petit axe des ganglions < 10mm.
- **Réponse partielle :** diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles.
- **Progression :** Augmentation > 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport au NADIR, ou apparition de nouvelles lésions.
- **Stabilité :** Aucune des catégories précédentes.

L) Catégorisation des patients avec un CBPC après un traitement de 1^{ère} ligne :

Les patients traités pour un cancer bronchique à petites cellules sont classés dans plusieurs catégories selon la durée de l'intervalle entre la fin de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne et la rechute.

Cette classification est non seulement pronostique mais permet également d'orienter la suite des choix thérapeutiques (37).

Lors d'une rechute après un traitement de 1^{ère} ligne, on distingue plusieurs situations avec 2 grands groupes (38) :

Patients « sensibles » :

- **Patients « hautement sensibles »** si la ré-évolution survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne,
- **Patients « sensibles »** entre 3 et 6 mois,

Patients « résistants » :

- **Patients « résistants »** en cas de rechute, avant 3 mois après la fin de la chimiothérapie de première ligne.
- **Patients « réfractaires »** en cas de progression sous traitement.

M) Grands principes de traitements du CBPC : stades I à III :

Ces patients peuvent espérer une survie de 15% à 25% à 5 ans. Le traitement doit donc être considéré comme une prise en charge curative, surtout chez les patients avec une tumeur à faible masse tumorale (38). En conséquence, la prise en charge doit être la plus rapide possible.

Le traitement préconisé actuellement est la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante avec 4 à 6 cures de chimiothérapie associant des sels de platine à de l'étoposide (39).

La dose délivrée par la radiothérapie thoracique doit être d'au moins 60 Grays avec un fractionnement conventionnel (ou équivalent biologique) (40).

L'étude CONVERT (41), publiée en 2017, comparait une radiothérapie classique mono-fractionnée à 66 Gy en 33 fractions, et une radiothérapie bi-fractionnée (2 séances quotidiennes) à 45Gy en 30 fractions. Cette étude retrouvait des résultats similaires en termes de survie et de toxicité. En effet, la survie globale était de 30 mois dans le groupe avec traitement bi-fractionné et 25 mois dans le groupe mono-fractionné. Les taux de survie à 2 ans étaient respectivement de 56% et 51%.

Les patients âgés ou altérés (OMS > 1) se voient plutôt proposés un traitement séquentiel (42). L'irradiation cérébrale prophylactique (25 Grays en 10 fractions) sera proposée aux patients de moins de 75 ans avec un état général conservé et en réponse complète après le traitement.

Une nouvelle imagerie cérébrale sera réalisée avant cette irradiation (43).

La prise en charge chirurgicale est réservée aux très exceptionnelles formes localisées, sans extension médiastinale prouvée. Cette chirurgie doit être large et comporter un curage ganglionnaire systématique. Elle doit être suivie d'une chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie doit être discutée(44). De même, l'irradiation prophylactique cérébrale pourrait être proposée. Néanmoins, on note l'absence d'amélioration significative sur la survie chez les stade I dans plusieurs études (45).

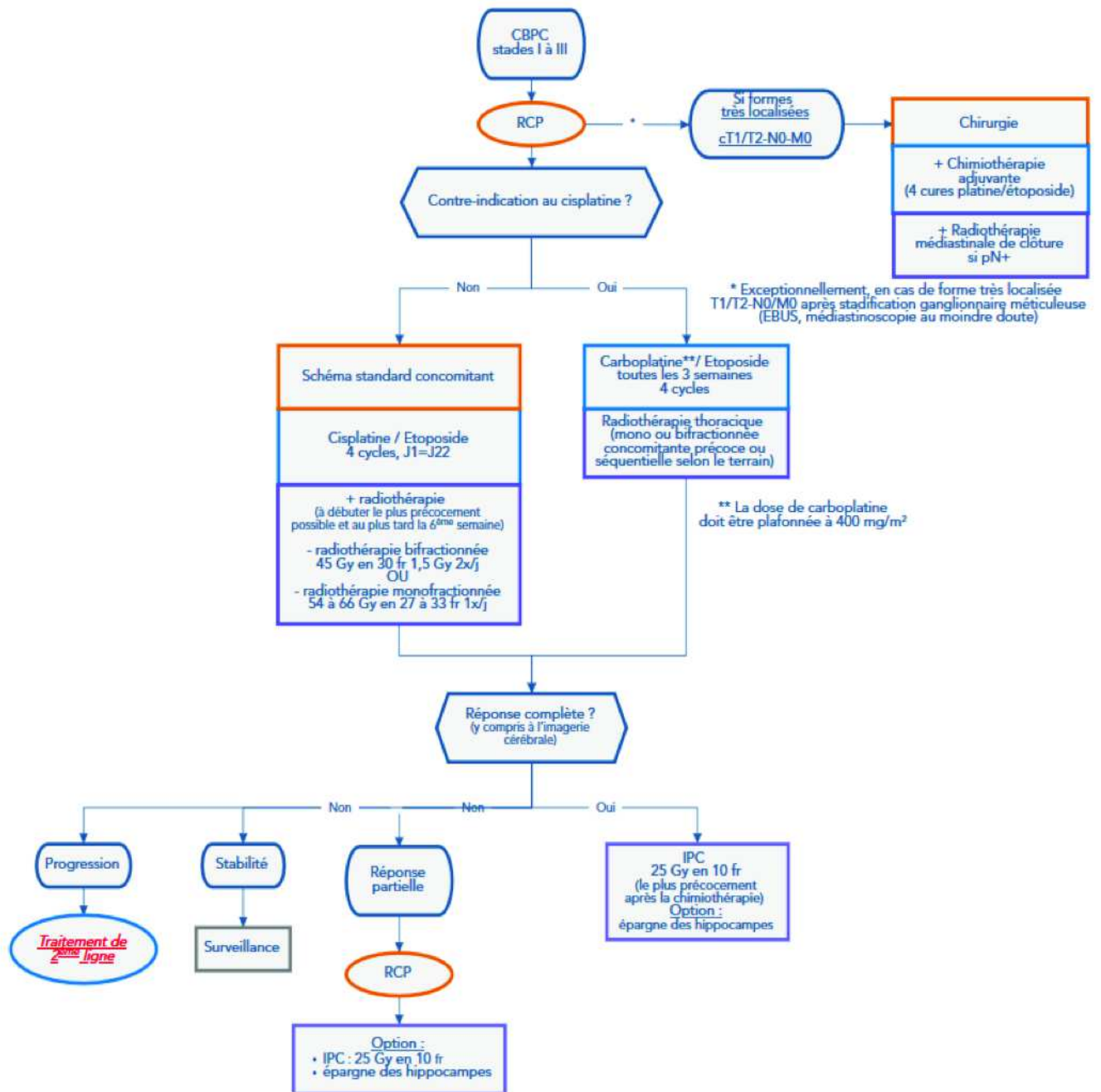


Figure 7 : Schéma de prise en charge du CBPC (stade I à III).(46)

III) La prise en charge du CBPC stade IV (métastatique) :

A) Les traitements de première ligne :

La prise en charge en première ligne du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules métastatique a reposé pendant de longues années sur une association de chimiothérapies notamment par CAV (CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICINE, ET VINCRISTINE) (47).

Néanmoins, depuis la fin des années 1980, le traitement de référence est un doublet de chimiothérapie associant sels de platine (CISPLATINE ou CARBOPLATINE) et ETOPOSIDE (48).

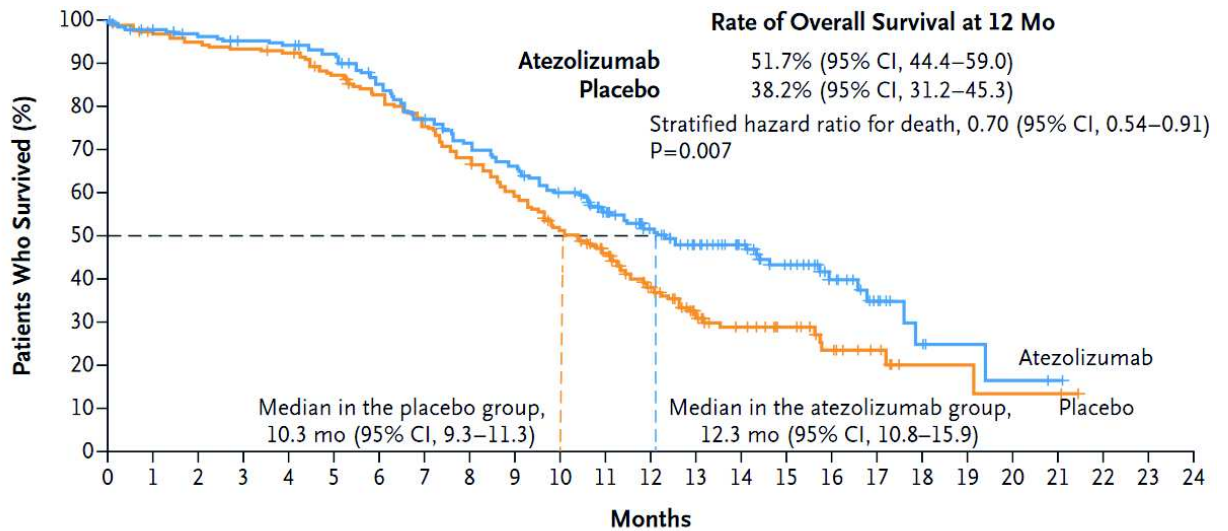
Malgré les progrès médicaux majeurs notamment en oncologie, ce traitement de première ligne est resté la référence jusqu'en 2018.

Les essais IMPower-133 (49) (CARBOPLATINE - ETOPOSIDE +/- ATEZOLIZUMAB) et CASPIAN (50) (SELS DE PLATINE-ETOPOSIDE +/-DURVALUMAB) ont démontré l'intérêt d'ajouter une immunothérapie à ce traitement, en terme de survie globale et de survie sans progression, avec dans les deux études un gain moyen d'environ 2 mois et 1 mois respectivement.

Les posologies utilisées de ces différentes molécules sont :

- Etude IMPower-133 (49) : CARBOPLATINE (AUC 5 à J1) / ETOPOSIDE (100 mg/m² de surface corporelle IV à J1, J2, J3) / ATEZOLIZUMAB (1200 mg à J1) tous les 21 jours, 4 cycles. Puis ATEZOLIZUMAB (1200 mg à J1) tous les 21 jours jusqu'à progression.

La survie globale était de 12,3 mois dans le groupe avec immunothérapie *versus* 10,3 mois dans le groupe contrôle.



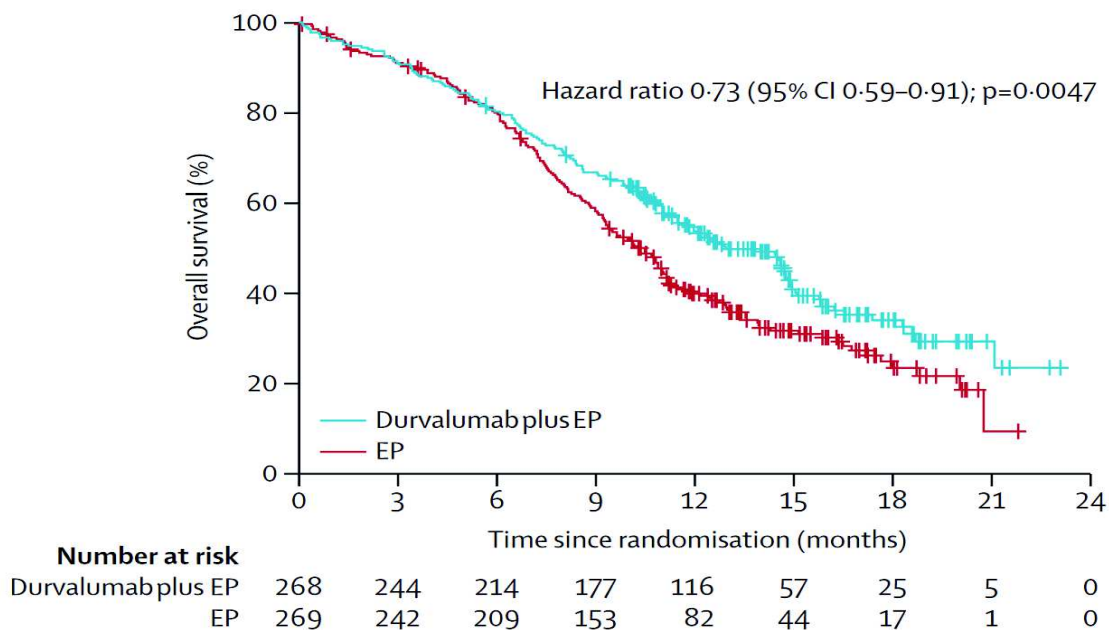
No. at Risk

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

Figure 8 : Courbes de survie globale de l'étude IMPower 133 (51)

- Etude CASPIAN (50): CISPLATINE (75 à 80 mg/m² de surface corporelle à J1) ou CARBOPLATINE (AUC5 ou 6 à J1) / ETOPOSIDE (80 à 100 mg/m², IV, à J1, J2 et J3) / DURVALUMAB (1500 mg à J1) tous les 21 jours, 4 cycles. Puis DURVALUMAB (1500 mg à J1) tous les 28 jours jusqu'à progression.

La survie globale était de 13,0 mois dans le groupe avec immunothérapie *versus* 10,3 mois dans le groupe contrôle.



Number at risk									
Durvalumab plus EP	268	244	214	177	116	57	25	5	0
EP	269	242	209	153	82	44	17	1	0

Figure 9 : Courbes de survie globale de l'étude CASPIAN (50)

L'administration de chimiothérapie ne devra pas dépasser 6 cycles (et normalement 4 cycles lors de l'adjonction d'immunothérapie). Chez les patients ayant bénéficié d'un traitement par immunothérapie, une maintenance sera poursuivie au long cours par immunothérapie jusqu'à progression ou l'apparition d'une toxicité contre-indiquant la poursuite de cette molécule.

Dans une méta-analyse publiée en avril 2021 par *Niu & al*(52), il avait été montré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression lorsqu'on ajoutait des immunothérapies au traitement de première ligne du CBPC stade IV.

Les différentes combinaisons utilisées incluaient l'ajout de PEMBROLIZUMAB (53), d'ATEZOLIZUMAB(51), d'IPILIMUMAB(54), de DURVALUMAB + TREMELIMUMAB (50), de DURVALUMAB(50), et de NIVOLUMAB(55).

Ces études réalisées sur au total 3572 patients retrouvaient notamment une amélioration sur la survie globale avec un Hazard Ratio à 0,82 (95%, CI 0,76-0,89, $p < 0,001$), et sur la survie sans progression avec un Hazard Ratio à 0,80 (95% CI, 0,74-0,86, $p < 0,001$).

B) Irradiation cérébrale prophylactique dans le cadre du CBPC stade IV :

A l'instar du schéma thérapeutique utilisé dans la prise en charge curative du CBPC, se pose la question de l'irradiation cérébrale prophylactique (IPC) chez les patients présentant une réponse complète ou partielle majeure sous traitement de première ligne. En effet, du fait du tropisme cérébral majeur de ce type tumoral, une IPC pourrait limiter une rechute cérébrale pouvant engager le pronostic vital, ou détériorer la qualité de vie.

Ainsi dans l'étude de *Slotman et al*, publiée en 2007 (56), l'IPC apportait un gain en survie globale (27% de patients en vie à 1 an vs 13% dans le groupe contrôle), ainsi qu'en survie sans progression (3,4 mois vs 3,0 mois, $p=0,02$).

Ces résultats ont toutefois été remis en cause en 2017 par une étude japonaise sur 224 patients ne retrouvant pas de gain sur la survie (57). A la différence de l'étude *princeps* de *Slotman et al* sus-citée, il était réalisé un suivi régulier par IRM (tous les 3 mois) chez ces patients ; et un traitement par irradiation cérébrale *in toto* était proposé lors de l'apparition de lésions cérébrales.

Néanmoins, une méta-analyse récente portant au total sur 1601 patients retrouvait un gain en survie globale à 1 an, 3 ans, 5 ans en cas de réalisation d'une IPC (58) .

Cette irradiation cérébrale doit être débutée dans les 4 semaines après la fin de la chimio-immunothérapie de 1^{ère} ligne (59). La dose utilisée en France est de 25 Grays en 10 fractions.

L'étude *PREMIER*, en cours, est un essai de phase III contrôlé et randomisé ayant pour but de déterminer l'intérêt de l'épargne hippocampique chez les patients bénéficiant d'une IPC et suivis pour un CBPC (60).

L'apport de la radiothérapie en condition stéréotaxique pourrait également remettre en question l'IPC ou même la radiothérapie pan-encéphalique chez les patients présentant une progression au niveau cérébral. En effet, une étude de cohorte récente (61) regroupant 710 patients et comparant les patients traités pour un CBPC (localisé ou étendu) avec des localisations cérébrales secondaires comparait la radiothérapie pan-encéphalique et la radiothérapie stéréotaxique chez des patients présentant jusqu'à 10 lésions cérébrales. Il était retrouvé une amélioration significative de la survie globale en cas de radiothérapie stéréotaxique (6,5 *versus* 5,2 mois).

Du fait, des différentes pratiques observées dans les différents centres au sujet de l'IPC dans le cadre du CBPC métastatique, il paraît important de discuter cette pratique au cas par cas lors des RCP, et également d'inclure le patient dans cette discussion.

C) Irradiation thoracique en fin de traitement :

En partant du même raisonnement que précédemment, les patients ayant présenté une réponse complète (ou partielle majeure) sous traitement de première ligne pourraient bénéficier d'une irradiation thoracique de clôture. Le but escompté étant de limiter et de ralentir la rechute au niveau thoracique.

La première étude prospective explorant cette question a été conduite en 1999 retrouvant une amélioration de la survie globale (médiane à 17 mois *versus* 11 mois), entre le groupe radiothérapie thoracique et le groupe contrôle. Les patients inclus dans cette étude étaient des patients ayant présentés une réponse complète ou partielle majeure après la 1^{ère} ligne de traitement. Ces patients avaient tous reçu une irradiation cérébrale prophylactique. Le schéma initial était une irradiation thoracique à la dose de 54 Gy en 36 séances avec 2 séances par jour (schéma bi-fractionné) (62).

Dans une étude plus récente réalisée dans 42 centres, la dose de radiothérapie thoracique délivrée était de 30 Gy en 10 séances. Les patients étaient randomisés dans 2 groupes : radiothérapie thoracique + IPC ou IPC seule. Cette étude ne retrouvait pas de différence significative de la survie à 1 an (critère de jugement principal). Néanmoins, il était retrouvé une amélioration de la survie à 2 ans et une réduction des progressions intra-thoraciques. Par ailleurs, les toxicités rapportées étaient faibles et bien moindres que dans l'article *princeps* de 1999 (63).

D'après une seconde étude de *Slotman & al*, les patients tirant le bénéfice le plus important de cette irradiation thoracique de clôture sont les patients ayant 3 sites métastatiques ou moins, ainsi qu'un résidu tumoral thoracique, et sans métastase hépatique ou osseuse (64).

Les recommandations françaises actuelles sont donc :

- l'irradiation thoracique complémentaire doit être proposée pour les patients en PS 0-1, en réponse complète (ou partielle après chimiothérapie),
- chez les patients avec une masse tumorale extra-thoracique limitée,
- cette radiothérapie devra délivrer une dose de 30 Grays en 10 séances et doit être débutée dans les 6 semaines suivant la fin de la chimiothérapie.

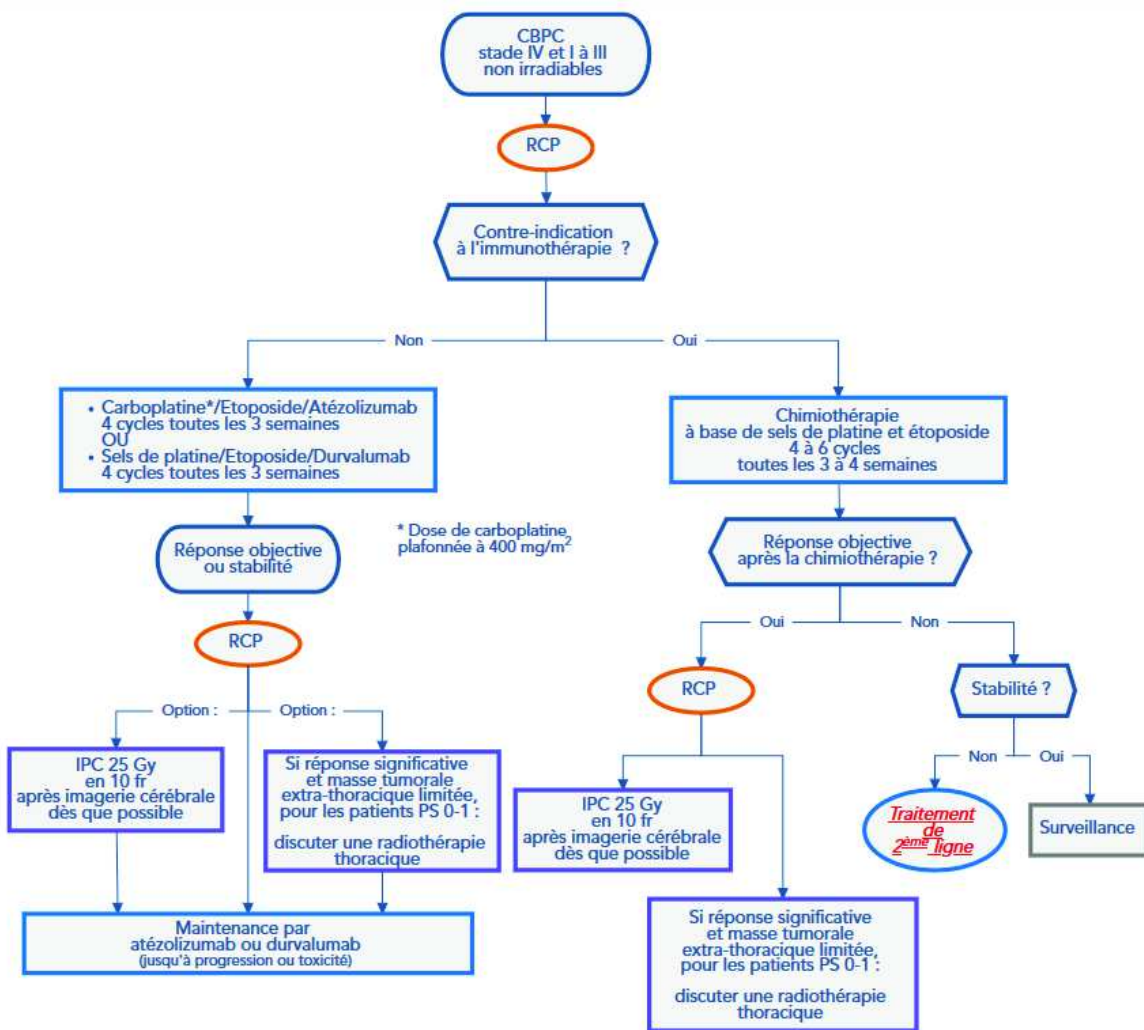


Figure 10 : Prise en charge du CBPC stade IV (7)

D) Données de la littérature sur les traitements de seconde ligne :

Une méta-analyse japonaise réalisée par *Owonikoko* (65) en 2012 (avec chimiothérapies seulement) et portant sur 21 études, avec au total 1692 patients, retrouvait une survie globale de 6,7 mois (7,73 mois chez les patients « sensibles » et 5,45 mois chez les patients « résistants ») en deuxième ligne du CBPC. Les taux de réponse étaient de 27,7% et de 14,8% respectivement.

Nous avons résumé ci-dessous les différentes études de phase II ou III menées dans le cadre du cancer bronchique à petites cellules (tableau 1).

Étude	Total (sensibles / réfractaires)	OMS (0/1/2)	Type d'étude	Protocole de chimiothérapie	SG	RR% (S)	RR% (R)	SG mois (S)	SG mois (R)
Eckardt et al (66)	77 (6/71)	9/51/17	Phase II	Picoplatine	6,3	NR	NR	NR	NR
Jalal et al. (67)	43 (20/23)	14/18/11	Phase II	Pemetrexed	NR	5	4	4,4	2,7
Gronberg et al. (68)	34 (25/9)	5/18/11	Phase II	Pemetrexed	4,1	0	11	5,7	3,8
Rocha-Lima et al. (69)	71 (35/36)	19/41/11	Phase II	Irinotécan + Gemcitabine	NR	31	11	7,1	3,5
Ardizzoni et al. (70)	110 (68/42)	17/75/18	Phase II	Topotecan + Cisplatine	5,4	29	24	6,9	4,7
Naka et al (71)	29 (16/13)	0/16/13	Phase II	Irinotecan + Carboplatine	6,1	38	23	6,1	5,7
Kosmas et al. (72)	33 (13/20)	NR	Phase II	Paclitaxel, Ifosfamide Cisplatine	6,5	77	70	NR	NR
Ardizzoni et al. (73)	92 (45/47)	23/53/17	Phase II	Topotecan	5,4	37,5	6,4	6,9	4,7
Schuette et al. (74)	35 (20/15)	9/21/5	Phase II	Gemcitabine + Irinotécan	5,8	10	26	4,5	8,7
Ichiki et al.(75)	34 (24/10)	7/16/11	Phase II	Irinotécan + Ifosfamide	7,2	NR	NR	NR	NR
Hensing et al.(76)	37 (20/17)	9/28/0	Phase II	BBR 3464 (Triplatin)	NR	0	0	6,8	2,5
Hoang et al. (77)	27 (15/12)	25/0/2	Phase II	Gemcitabine	6,4	0	0	8,8	4,2
Hainsworth et al. (78)	29 (12/17)	NR	Phase II	Gemcitabine + Vinorelbine	5,0	25	0	7	4
Huber et al.(79)	169 (111/58)	34/92/37	Phase II	Topotecan	5,4	17,2	8,6	5,04	5,33
Von Pawel et al. (80)	Amrubicine (225/199)	NR	Phase III	Amrubicine Topotécan	7,5 7,8	40,9 23,1	20,9 9,4	9,2 9,9	6,2 5,7

	Topotecan (117/96)								
Trigo & al. (81)	105 (38/59/8)		Phase II	Lurbinectedine	9,3	45	22,2	11,9	5,0
Baize & al (37)	Carboplatine + VP16 (81/0)	28/48/5	Phase III	Carboplatine VP16	7,5	39	-	7,5	-
	Topotecan (81/0)	26/48/2		Topotecan	7,4	19		7,4	
Von Pawel & Al (82)	CAV (107)	20/64/20	Phase III	CAV	5,8	-	-	-	-
	Topotecan (104)	18/64/25		Topotecan	5,7	-	-	-	-
O'Brien & Al(83)	Topotecan (71)	8/44/19	Phase III	Topotecan	6,0	5,6	1,4	-	-
	BSC (70)	6/41/23		-	3,4	0	0	-	-
Goto & al. (84)	Cisplatin + VP16 + Irinotecan (90/0)	92/83/5	Phase III	Cisplatin + VP16 + Irinotecan	18,2	-	-	18,2	-
	Topotecan (90/0)			Topotecan	12,5	-	-	12,5	-
Xenidis(85)	31 (0/31)	5/21/5	Phase II	Doxorubicine (DLP) + Irinotecan	3,1	-	3,1	-	12,9
Rudin & al. (86)	38 (17/21)	13/25/0	Phase I	Navitoclax (anti- Bcl-2)	3,2	5,8	0		

Etude avec immunothérapie	Total (sensibles / réfractaires)	OMS (0/1/2)	Type d'étude	Protocole d'immunothérapie	PFS	SG	TAux de réponse
Antonia et al. (checkmate 032)	Nivolumab (98)	NR	Phase I/II multicentrique	Nivolumab	NR	4,4	NR
	Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg (61) / Ipilimumab 1mg/kg (54)			Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg	NR	7,7	
				Nivolumab 3mg/kg + Ipilimumab 1mg/kg	NR	6,0	
Ready et al (87)	Nivolumab (73/74)	49/98/0	Phase III	Nivolumab	1,4	5,7	11,6
	Nivolumab +Ipilimumab (55/40)	27/68/0		Nivolumab +Ipilimumab	1,5	4,7	21,9

Tableau 1 : Différentes études par chimiothérapie, thérapies ciblées, et immunothérapie du CBPC en seconde ligne

E) Choix de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie dans le cadre d'un CBPC stade IV.

Le seul traitement disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique pour le traitement de deuxième ligne de CBPC stade IV en France est le TOPOTECAN.

Le TOPOTECAN est utilisé depuis la fin des années 1990 dans cette indication suite à l'étude de phase III publiée par *Von Pawel* en 1999. Précédemment, une association de chimiothérapie par CAV était utilisée. Dans l'étude de *Von Pawel*, on observait une survie globale médiane de 5,8 mois dans le groupe CAV *versus* 5,8 mois dans le groupe TOPOTECAN (82), avec une toxicité moindre.

Une autre étude majeure validant cette chimiothérapie est l'étude réalisée par *O'Brien* en 2006. Cette étude de phase III avait comparé le TOPOTECAN à la prise en charge palliative exclusive. La survie médiane était de 3,2 mois dans le groupe « soins de support » *versus* 6,0 mois dans le groupe TOPOTECAN *per os* (83).

Néanmoins, le choix de la deuxième ligne de traitement reste peu consensuel en l'absence d'option thérapeutique réellement efficace et du fait de la toxicité importante de ces traitements. Le choix se fait d'abord en fonction de la réponse à la première ligne. En effet l'étude française publiée par *Baize & al* en 2020 montre que les patients dont la tumeur était « sensible » ou « hautement sensible » à l'association de première ligne bénéficient d'un re-traitement par sels de platine (CISPLATINE ou CARBOPLATINE) + ETOPOSIDE (37). Cette étude portait sur 164 patients « sensibles » à la première ligne de chimiothérapie, qui étaient randomisés pour recevoir en deuxième ligne le doublet de chimiothérapie CARBOPLATINE/ETOPOSIDE ou TOPOTECAN *per os*.

Les résultats retrouvaient :

- **CARBOPLATINE/ETOPOSIDE** : survie sans progression médiane 4,7 mois et survie globale médiane 7,5 mois
- **TOPOTECAN** : survie sans progression médiane 2,7 mois et survie globale médiane 7,4 mois.

Il existait donc une différence significative sur la survie sans progression (HR = 0,57 ; IC 0,41-0,73, p = 0,0041) mais pas de différence significative sur la survie globale. Il n'y avait pas de différences notables dans les analyses des toxicités de ces deux traitements.

Les patients « résistants » ou ceux ne pouvant plus bénéficier de l'association SELS DE PLATINE / ETOPOSIDE se voient proposer des traitements par différentes molécules dont principalement :

- **TOPOTECAN IV** 1,5 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, J8, J15 reprise à J28, qui a été pendant très longtemps le seul traitement de 2nde ligne possible (88).
- **TOPOTECAN *per os*** 2,3 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours
- **CAV IV** (Cyclophosphamide 500 mg/m² ; Doxorubicine 50 mg/m² ; Vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg).
- **CARBOPLATINE-PACLITAXEL IV** après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- **PACLITAXEL-GEMCITABINE IV** après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Plus récemment, un autre traitement de seconde ligne, la LURBINECTEDINE, est disponible en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) :

- **LURBINECTEDINE IV** (3,2 mg/m² IV toutes les 3 semaines) en monothérapie.

F) Immunothérapie et prise en charge du CBPC en seconde ligne :

De plus, devant l'avancée majeure de l'immunothérapie dans le cadre de la prise en charge des patients traités pour un CBNPC, et notamment les patients en 2nde ligne, de multiples études ont été réalisées avec mise en place d'une immunothérapie dans le cadre des cancers bronchiques à petites cellules.

Malheureusement, les bénéfices retrouvés lors des études de première ligne n'ont pas été transposés aux traitements de seconde ligne.

Une méta-analyse de récente (52) de 632 patients rassemblant l'étude CHECKMATE 331 (89) comparant NIVOLUMAB vs TOPOTECAN ou AMBURICINE, et l'étude IFCT 1603 (90) comparant ATEZOLIZUMAB vs TOPOTECAN ou doublet de chimiothérapie sels de platine et ETOPOSIDE ne permettaient pas d'obtenir un gain significatif sur la survie globale ou la survie sans progression : respectivement HR 0,86 (95% CI, 0,7–1.02, P=0,090) et HR 1,66 (95% CI, 1,07–2,57, P=0,024).

G) La différence de choix des experts :

Le choix du traitement de seconde ligne reste très hétéroclite parmi les différents experts. Dans une étude parue en 2020 dans *Lung cancer*, après avoir interrogé 13 experts en oncologie thoracique sur les traitements proposés en seconde ligne de la prise en charge du cancer bronchique à petites cellules, les avis divergeaient (91).

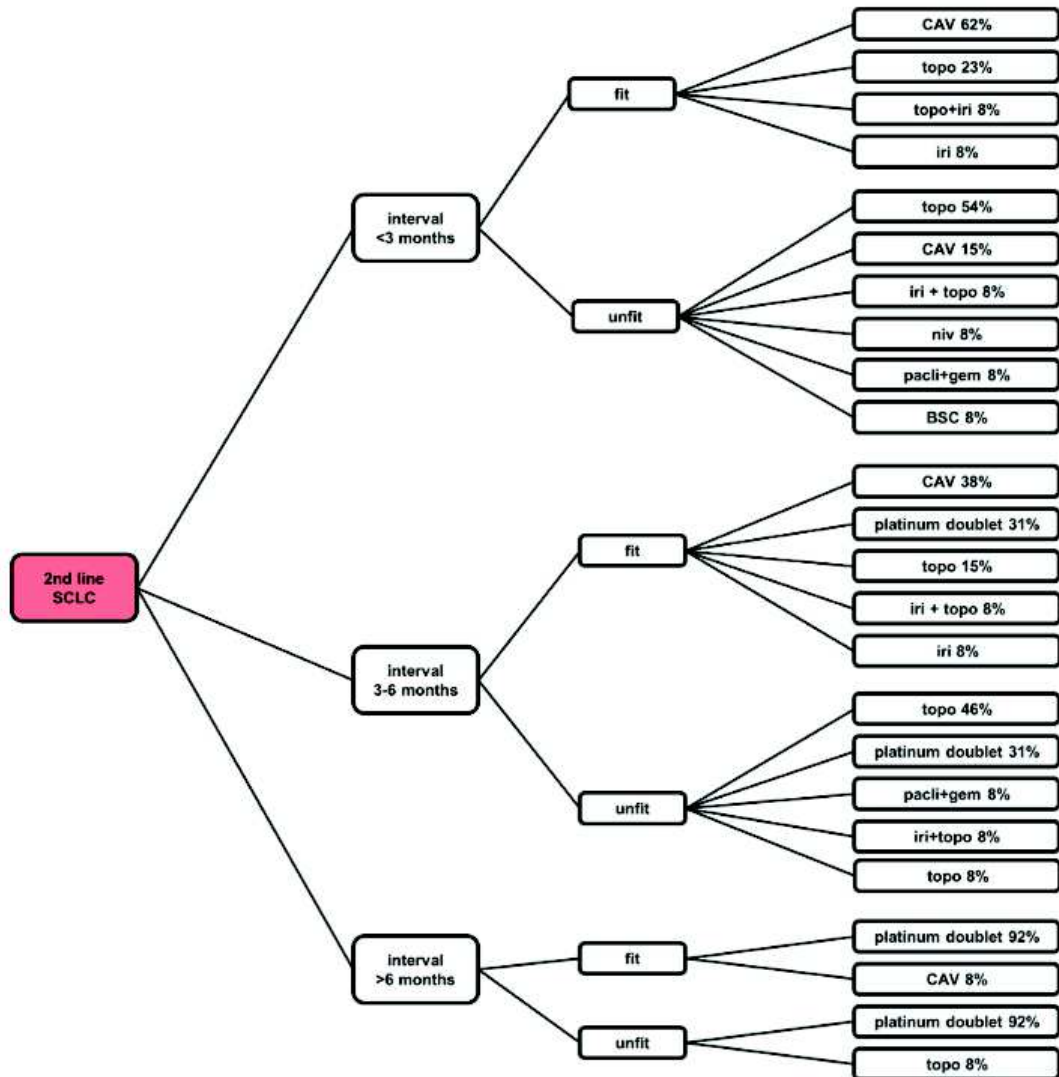


Figure 11 : Choix de la seconde ligne du traitement du CBPC selon 13 experts (91)

IV) Les différentes chimiothérapies :

A) Histoire :

Pendant la première partie du 20^{ème} siècle, la prise en charge des maladies cancéreuses restait l'apanage des chirurgiens (92).

Les traitements par chimiothérapies anti-cancéreuses sont apparus à partir des années 1940.

La première utilisation en recherche clinique rapportée est le traitement d'un lymphome non-hodkinien en 1942 avec l'utilisation d'un agent alkylant par « moutardes azotées », dérivées du gaz moutarde utilisé pendant la Grande Guerre.

En effet, les autopsies réalisées sur des soldats décédés retrouvaient une profonde hypoplasie lymphoïde et une myélosuppression profonde.

D'autres traitements sont apparus par la suite avec notamment l'apparition de 5-fluorouracile dans les années 1950 (classe des antimétabolites et sous classe des analogues de la pyrimidine) et des traitements antifolates type METHOTREXATE et la première guérison d'un choriocarcinome avec cette molécule (93).

Par la suite, sont apparues de nouvelles classes et molécules de chimiothérapie. Dans les années 1970, se développent notamment les alcaloïdes de la pervenche, les anthracyclines, le CISPLATINE.

Dans les années 1980, des grands essais cliniques menés sur de longues périodes permettent de valider les conduites actuelles. Il existe aussi une mise en évidence de l'hétérogénéité tumorale et de phénomènes de résistance qui amènent à l'apparition de nouvelles molécules. Parmi ces molécules, nous pouvons citer la CARBOPLATINE (moins toxique que le CISPLATINE), l'apparition des taxanes, les inhibiteurs de la topo-isomérase I...

B) Principes de la chimiothérapie et différentes classes :

La chimiothérapie anticancéreuse est basée sur les principes de dommages aux cellules cancéreuses (qui sont plus sensibles que les cellules saines), ainsi que sur des éléments spécifiques à la biologie tumorale permettant d'obtenir des rapports efficacité/toxicité et bénéfices/risques positifs aux patients traités (94).

Les cellules malignes se distinguent par une croissance excessive et désorganisée causée par des anomalies génétiques : mutations, amplifications, translocations d'oncogènes et/ou

délétions et inactivation d'anti-oncogènes (95). La chimiothérapie a pour objectif de supprimer ces anomalies, en inhibant la progression des cellules cancéreuses pendant les phases du cycle cellulaire.

Elle peut aussi dans certains cas cibler le microenvironnement de la tumeur et notamment sa vascularisation et son système immunitaire.

Agents de chimiothérapie	Sous-groupes	Principales molécules	Principales indications	Toxicités	
Agents alkylants	Moutardes à l'azote	Cyclophosphamide	Cancer du sein, sarcomes, lymphomes, mélanomes, leucémies et myélomes	Hématologique, digestive, cystite hémorragique, fibrose pulmonaire	
		Ifosfamide			
		Phénylalanine moutarde			
	Nitrosourées	Carmustine			
		Lomustine			
Triazènes	Dacarbazine				
Antimétabolites	Analogues de l'acide folique	Méthotrexate	Cancers digestifs, cancers ORL, sarcomes, leucémies et lymphomes	Hématologique, digestive, muqueuse, néphrotoxicité, cardiotoxicité (5FU) , neurotoxicité	
	Analogues de la pyrimidine	5Fluorouracile			
		Cytarabine			
		Gemcitabine			
	Analogues de la purine	6Mercaptopurine			
		6Thio-guanine			
Poiseau du fuseau mitotique	Alcaloïdes de la pervenche	Vincristine	Leucémies, lymphomes, cancer des testicules, cancer du poumon, cancer du sein	Hématologique, causticité veineuse, alopecie, nerveuses, allergiques, rétention hydrosodés des taxanes, cardiotoxicité (taxanes)	
		Vinblastine			
		Navelbine			
	Taxanes	Docétaxel	Cancer du sein, cancer des ovaires, cancer du poumon		
		Paclitaxel			
Anthracyclines	/	Doxorubicine	Cancer du sein, lymphomes, leucémies, sarcomes	Hématologique, causticité veineuse, alopecie sévère, cardiotoxicité	
		Epirubicine			
		Daunorubicine			
		Mitoxantrone			
		Inhibiteurs Topoisomérase			Inhibiteur TopI
Topotecan					
Etoposide					
Inhibiteur TopII	Teniposide				
Dérivé du platine	/	Cisplatine	Cancer des testicules, cancer des ovaires, cancer du poumon, sarcomes, lymphomes, cancer colorectal	Hématologique modérée, tubulopathie sévère, toxicité auditive, neuropathie périphérique	
		Carboplatine			
		Oxaliplatine			

Tableau 2 : les principales classes de chimiothérapie, leurs indications et leurs effets indésirables

C) Toxicités et évaluation :

Du fait de leurs mécanismes d'action, il est évident que les chimiothérapies cancéreuses sont pourvoyeuses d'effets indésirables. Pour juger au mieux le rapport bénéfices/risques apporté au patient, il convient de connaître les toxicités éventuelles et leurs prises en charge.

Ainsi, il a été créé en 1981 (96), puis développé, le système de classification CTCAE « *Common Terminology Criteria for Adverse Events version* » qui permet de coter les différentes toxicités rencontrées lors de la prise en charge d'un patient d'oncologie. Ce système peut également s'appliquer aux autres traitements du cancer (immunothérapie, radiothérapie, etc..). Ces critères sont gradés de 0 à 5 : « 0 » représente l'absence d'effet indésirable et « 5 » le décès imputable au traitement.

La dernière version est la version 5.0 regroupant 838 effets indésirables (97).

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (Hb) VN = 13 à 17 g/dl	> 11	< LIN - 10,0 g/dL	< 10,0 - 8,0 g/dL	< 8,0 - 6,5 g/dL	< 6,5 g/dL
Leucocytes VN = 4000 à 10 000	> 4000	< LIN - 3000 / mm ³	< 3000 - 2000 / mm ³	< 2000 - 1000 / mm ³	< 1000 / mm ³
Polynucléaires neutrophiles VN = 40 à 80%	> 2000	< LIN - 1500 / mm ³	< 1500 - 1000 / mm ³	< 1000 - 500 / mm ³	< 500 / mm ³
Plaquettes VN = 15 000 à 400 000	> 100 000	< LIN - 75 000 / mm ³	< 75 000 - 50 000 / mm ³	< 50 000 - 25 000 / mm ³	< 25 000 / mm ³
Hémorragies	Absences	Pétéchies	Modérées	Moyennes	Importantes

Tableau 3 : Toxicités hématologiques CTCAE

D) Sels de TAXANES et PACLITAXEL :

Le PACLITAXEL a été la première molécule des sels de taxanes.

Cette molécule (comme les autres sels de taxanes) est un dérivé d'une plante : *Taxus brevifolia*, plus communément connue sous le nom « If de l'ouest ».

Les premières expérimentations menées en 1971 ont permis de montrer une activité cytotoxique sur des cellules cancéreuses humaines et murines (98).

Les premières études de phases cliniques ont débuté en 1984. La première utilisation en clinique a été autorisée en 1992 par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans le cadre de la prise en charge du cancer de l'ovaire (99).

La première utilisation dans le cancer bronchique (non à petites cellules) a été autorisée en 1999 par la FDA.

Le mode d'action des taxanes repose principalement sur leur action au niveau des microtubules. Ils permettent une stabilisation au niveau des microtubules par inhibition de la dépolymérisation de la tubuline ; et entraînent donc un blocage au point de contrôle de la mitose. La conséquence est l'induction de l'apoptose de ces cellules (100,101).

L'élimination des taxanes se fait principalement au niveau hépatique (80-90%), impliquant les enzymes du cytochrome CYP2C8 et 3A4, et de manière minoritaire au niveau rénal.

E) Effets indésirables du PACLITAXEL et prise en charge :

Les principaux effets indésirables rapportés avec le PACLITAXEL sont des réactions allergiques, des atteintes hématologiques, une neuropathie périphérique, des arthralgies ou des myalgies, des nausées & vomissements, des diarrhées, des mucites, une alopecie, une bradycardie, une hypotension artérielle, ou des atteintes pulmonaires à type de pneumopathie interstitielle diffuse.

De plus, du fait de sa toxicité veineuse majeure, l'administration de PACLITAXEL doit se faire sur une voie veineuse centrale.

Afin de limiter certains de ses effets indésirables et notamment les réactions d'hypersensibilité type I, il est appliqué une pré-médication systématique par corticostéroïdes et anti-histaminiques dans la plupart des centres.

Dans une revue de la littérature récente, il était retrouvé 10% de réaction d'hypersensibilité immédiate chez les patients traités par PACLITAXEL avec une pré-médication à visée anti-allergique (102). Il était rapporté dans une autre étude canadienne 1,3% de réaction anaphylactique sévère chez les patient traités par PACLITAXEL (103).

Les atteintes hématologiques (majoritairement sur la lignée granulocytaire) peuvent être diminuées avec la mise en place de traitement de support type G-CSF (104). La durée de la neutropénie sévère est généralement courte. Le risque de survenue d'une atteinte hématologique

est également corrélé à la durée de perfusion de la chimiothérapie. En effet, il existe moins d'atteinte hématologique chez les patients bénéficiant d'une durée de perfusion de 3h *versus* ceux ayant eu une administration sur 24 heures (101). Une toxicité fréquente et invalidante de la chimiothérapie par PACLITAXEL est l'apparition d'une atteinte neurologique avec l'apparition d'une neuropathie périphérique. Cette neuropathie est principalement dose-dépendante mais également temps-dépendante. Elle représente la toxicité non-hématologique la plus fréquente (105). L'apparition de cette toxicité serait plus fréquente lors de schémas d'administration hebdomadaire (106)

F) GEMCITABINE :

La GEMCITABINE est un anti-métabolite de la classe des antipyrimidiques. C'est un dérivé de la CYTARABINE (107). Elle inhibe la phase S du cycle cellulaire. Ses dérivés inhibent également la synthèse et les processus de réparation de l'ADN.

Son administration est réalisée par injection intra-veineuse brève (le plus souvent de 30 minutes).

De plus, il faut rappeler le caractère très radiosensibilisant de la GEMCITABINE. Ainsi, il se justifie un intervalle d'au moins 3 semaines entre l'administration de GEMCITABINE et une irradiation à visée thérapeutique.

Les principales toxicités associées sont : la toxicité hématologique (principalement sur la lignée plaquettaire voire granulocytaire), digestive, respiratoire, rénale et allergique.

G) Le traitement historique du CBPC en progression après une 1^{ère} ligne de traitement, le TOPOTECAN :

Comme nous le citons précédemment, le TOPOTECAN est la principale molécule autorisée dans le traitement de seconde ligne du cancer bronchique à petites cellules.

Cette molécule appartient à la classe des CAMPTOTHECINES. Cette substance active est dérivée de l'arbre chinois *Camptotheca acuminata*. Elle fut initialement utilisée dans les années 1970 dans le cadre des cancers gastriques, colorectaux, pulmonaires et du mélanome. Cette molécule présentait une toxicité importante avec la description de cystites hémorragiques sévères. Néanmoins, la découverte du mode d'action de la CAMPTOTHECINE a permis de relancer la recherche et de mettre au point des dérivés moins toxiques et plus hydrosolubles : l'IRINOTECAN et le TOPOTECAN.

Cette dernière molécule est un agent antinéoplasique inhibiteur de la topoisomérase I. Cette enzyme joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN. Son inhibition par le TOPOTECAN permet l'induction au niveau cellulaire de lésions simple-brin de l'ADN.

Le schéma posologique habituel est une administration intraveineuse à la dose de 1,5mg/m² de surface corporelle pendant les cinq premiers jours du cycle (cycles de 21 jours). La dose lors de l'administration *per os* est de 2.3mg/m² de surface corporelle (108).

Les principaux effets indésirables sont hématologiques, avec une myélosuppression sévère. Le nadir des neutrophiles est souvent précoce dès J5-J8 et peut être prolongé. La thrombopénie est plus tardive (souvent à J15) et dure environ 5 jours, l'anémie est fréquente. Les toxicités digestives (colites neutropéniques) sont également fréquentes.

Les dernières études randomisées réalisées chez les patients traitées d'un CBPC en rechute retrouvaient une survie globale médiane de 7 à 8 mois avec une survie sans progression de 3,0 à 3,5 mois (109,110).

H) Une nouvelle molécule prometteuse, la LURBINECTEDINE :

Une nouvelle molécule prometteuse est depuis peu utilisée en ATU en France. La LURBINECTEDINE est un analogue synthétique de la trabectédine qui vient elle-même d'un animal marin : l'ascidie de mangrove ou *Ecteinascidia turbinata*.

Cet alcaloïde synthétique a une activité antitumorale en inhibant l'activité de transcription et en induisant l'accumulation de cassures double brin d'ADN, ainsi qu'en modulant le microenvironnement tumoral (61).

Dans une étude de phase II publiée dans le The Lancet Oncology en 2020 portant sur 105 patients avec CBPC étendu en rechute après une première ligne de traitement par sels de platine et étoposide, il était retrouvé une réponse objective chez 35% des patients (dont 22% chez les patients « résistants/réfractaires » à la chimiothérapie de première ligne et 45% chez les patients « sensibles »). La médiane de survie était de 9,3 mois chez l'ensemble des patients. La dose utilisée en monothérapie était de 3,2mg/m² de surface corporelle (81).

L'étude de phase III « ATLANTIS » actuellement en cours compare l'efficacité de l'association de chimiothérapies LURBINECTEDINE/DOXORUBICINE au TOPOTECAN ou à l'association de chimiothérapie CAV (111).



Figure 12 : Animal marin : *Ecteinascidia turbinata*

I) Utilisation du PACLITAXEL-GEMCITABINE en 2nde ligne du CBPC stade IV :

Quelques études ont retrouvé des résultats intéressants dans le cadre de l'association de PACLITAXEL hebdomadaire et GEMCITABINE en première ligne du CBNPC stade IV (112). Ce traitement est souvent bien toléré et pourrait être pour certains auteurs une alternative chez les patients fragiles (113).

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe peu de traitements de seconde ligne du cancer bronchique à petites cellules. De plus, du fait de la fragilité des patients et de leurs comorbidités multiples, les traitements instaurés doivent avoir un rapport bénéfices/risques favorable.

Il existe dans la littérature des études de phase II, ayant testé la combinaison PACLITAXEL-GEMCITABINE.

Dans une première étude parue en 2005 portant sur 31 patients (114), il a été retrouvé un taux de réponse de 20% chez les patients « résistants/réfractaires » et de 29% chez les patients « sensibles ». La survie globale sans progression était de 2,7 mois. La survie globale était de

7,5 mois (avec 2,5 mois chez les patients « résistants/réfractaires » et 8,3 mois chez les patients « sensibles » au traitement de la première ligne).

Dans une autre étude de phase II réalisée par *Dazzi & al* en 2013 incluant 41 patients, la survie globale était de 5,5 mois. La survie sans progression était à 2,7 mois. Par rapport à l'étude précédente, les doses des molécules administrées étaient plus importantes. La toxicité rapportée était également plus importante avec notamment une neutropénie fébrile conduisant au décès (grade 5) (115).

La dernière étude parue en 2015 par *Yun & al*, regroupait 33 patients. La survie globale était de 7,2 mois avec une survie à 1 an de 30,3%. Les données de réponse étaient similaires entre les patients « résistants/réfractaires » et les patients sensibles lors de l'administration de la première ligne de traitement. Les toxicités étaient modérées. A noter que les posologies apportées étaient moins importantes que dans les autres études (116).

	TAXOL	GEMZAR	Jours TAXOL	Jours GEMZAR	Cycle
<i>Dongiovanni</i> (114)	80mg/m ²	1000mg/m ²	J1 J8 J15	J1 J8	21 jours
<i>Dazzi</i> (115)	135mg/m ²	1000mg/m ²	J1 J8	J1 J8	21 jours
<i>Yun</i> (116)	80mg/m ²	1000mg/m ²	J1 J8	J1 J8	21 jours.

Tableau 4 : Doses et jours d'administrations des molécules de chimiothérapie dans les études phase II

	Patients	Résistants	Sensibles	Taux de contrôle	SG Sensible Mois	SG Résistant Mois	SSP Sensible	SSP Résistant	SG	SSP
<i>Dongiovanni</i> (114)	31	10 (32%)	21 (68%)	13 (42%)	8,3	2,5	2,6	1,6	7,5	2,2
<i>Dazzi</i> (115)	41	19 (46%)	22 (54%)	19(46%)	X	X	X	X	5,5	2,7
<i>Yun</i> (116)	33	16 (48%)	17 (52%)	18 (54%)	X	X	X	X	7,2	2,5

Tableau 5 : Résultats des études de phase II utilisant la combinaison PACLITAXEL-GEMCITABINE chez les CBPC en rechute

SG : survie globale, SSP : survie sans progression.

Devant ces études retrouvant une survie globale intéressante comparées aux autres traitements de 2nde ligne, et la toxicité potentiellement moindre de la combinaison PACLITAXEL-GEMCITABINE (par rapport au TOPOTECAN ou au CAV) ; nous avons utilisé fréquemment cette combinaison de molécules sur la période de 2009 à 2019 dans le service de pneumologie du CHU de ROUEN chez les patients présentant une rechute d'un cancer bronchique à petites cellules et n'étant pas éligible à un re-traitement par sels de platine et étoposide.

Ce traitement était instauré en seconde ligne mais également parfois lors de lignes ultérieures. Cette étude rétrospective a pour but d'évaluer nos pratiques, et de les comparer à celles de la littérature.

MATERIELS ET METHODES :

D) Modalités d'administration des chimiothérapies :

A) Schéma d'administration PACLITAXEL – GEMCITABINE :

Notre schéma d'administration utilisé se rapprochait de celui utilisé dans l'article paru en 2015 (étude de *Yun & al*), avec des cycles de 21 jours comportant :

- PACLITAXEL 100mg/m² de surface corporelle aux jours 1 et 8. Dose maximale 200mg. Perfusion sur 1 heure.
- GEMCITABINE 1000mg/m² de surface corporelle aux jours 1 et 8. Dose maximale 2000mg. Perfusion sur 30 minutes.

Ces molécules étaient administrées sur voie veineuse centrale du fait de la toxicité veineuse du PACLITAXEL. Chez la plupart des patients, l'administration était réalisée sur une chambre implantable.

Chez les patients n'étant pas pourvu de ce dispositif ou s'il était dysfonctionnel, le traitement était administré sur un cathéter veineux central type *Picc line*.

B) Molécules adjuvantes utilisées avant et après la cure de chimiothérapie :

Pour limiter le risque allergique, il était administré 40 milligrammes de PREDNISONNE *per os* la veille de la cure de chimiothérapie. Cette dose de corticothérapie était également poursuivie pendant 48h à 72h après la cure (effet anti-émétique).

En fonction des antécédents de neutropénie, il pouvait également être réalisé l'injection de facteurs de croissance hématopoïétique granulocytaire (ou *G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor*). Il était utilisé des facteurs de croissance de courte durée avec 2 injections par voie sous cutanée dans les jours suivants l'administration de la chimiothérapie. La molécule utilisée était le FILGRASTIM. Il pouvait également être administré un traitement par ÉRYTHROPOÏËTINE en présence d'une anémie arégénérative persistante sans carence retrouvée.

En fonction des effets indésirables présentées par les patients, il était possible d'utiliser l'arsenal thérapeutique habituel (anti-émétiques, laxatifs, inhibiteurs de la pompe à protons, anti-diarrhéique, etc..).

C) Molécules adjuvantes utilisées pendant l'administration de la chimiothérapie :

La GEMCITABINE était administrée en utilisant comme solvant du NaCl 0.9% (100mL). Le PACLITAXEL était administré en utilisant comme solvant du NaCl 0.9% (250mL).

Les traitements adjuvants parentéraux administrés durant la perfusion de la chimiothérapie sont :

- METHYLPREDNISOLONE 80mg (risque allergique).
- DEXCHLORPHENIRAMINE 5mg (risque allergique).
- RANITIDINE 50mg : anti-H2 limitant le risque de reflux gastro-œsophagien ou d'ulcère gastro-duodéal.
- GRANISETRON 3mg (anti-émétique).

D) Suivi biologique sous chimiothérapie :

La veille de l'administration du J1 de chimiothérapie il était réalisé un bilan biologique comprenant : Numération de formule sanguine (NFS), plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, bilan hépatique avec bilirubine, calcémie, albumine, pré-albumine.

La veille du J8 et au J14 il était également réalisé un bilan biologique comprenant une numération de la formule sanguine avec un compte des plaquettes.

Ces bilans étaient principalement réalisés pour ne pas méconnaître une contre-indication biologique à l'administration de la chimiothérapie (notamment sur une des lignées sanguines). En fonction des toxicités hématologiques, il pouvait être décidé de réduire les doses des chimiothérapies administrées.

E) Réévaluation des patients :

Les patients étaient réévalués en général après 2 à 4 cures de chimiothérapie en fonction des habitudes du praticien oncologue.

La réévaluation se faisait selon les modalités décidées par le médecin référent. Les examens utilisés pouvaient être des scanners injectés (thoraco-abdomino-pelviens et cérébraux), des tomographies par émissions de positons (TEP), ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale.

II) Obtention des données des patients :

A) Type d'étude et base de données :

Notre étude est une étude rétrospective unicentrique analytique (CHU de Rouen) et s'étend du 1^{er} janvier 2009 au 1^{er} janvier 2019.

L'administration de la combinaison de chimiothérapies par PACLITAXEL-GEMCITABINE a été utilisée dans notre service d'oncologie thoracique presque exclusivement dans le cadre de la prise en charge du cancer bronchique à petites cellules (en seconde ligne ou lignes ultérieures). La liste des patients ayant reçu ce traitement a été obtenue à partir du logiciel « Chimioweb® » via lequel sont faites toutes les prescriptions de chimiothérapie dans notre centre depuis 2009. Pour obtenir les données des patients, nous avons utilisé les données disponibles dans les dossiers informatisés du CHU de Rouen. Les documents consultés étaient principalement : les comptes-rendus de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), les comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation de jour ou dans le service de pneumologie, les comptes-rendus des analyses anatomopathologiques. Pour les données de toxicités des chimiothérapies, nous avons étudié les comptes-rendus d'hôpitaux de jour ou d'hospitalisation longue durée, ainsi que les résultats biologiques.

Les données manquantes étaient recherchées dans les dossiers papiers disponibles aux archives. Les données manquantes pour les décès étaient retrouvées à l'aide des sites internet du gouvernement français : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/fichier-des-personnes-decedees/>

B) Critères d'inclusion et d'exclusion :

Les critères d'inclusion étaient : âge \geq 18ans, diagnostic de cancer pulmonaire à petites cellules, traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE entre 2009 et 2019 dans le service de pneumologie du CHU de Rouen.

Les critères de non inclusion étaient : diagnostic autre que cancer pulmonaire à petites cellules, injection de PACLITAXEL-GEMCITABINE non réalisée.

C) Données recueillies :

Les données recueillies ont été : l'âge au début du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE, le sexe, le poids au début du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE mais aussi à la fin du traitement, et le dernier poids disponibles, la date du diagnostic, la

réalisation d'une radiothérapie thoracique durant le suivi, l'expression des marqueurs neuro-endocrines (CD56, synatophysine, chromogranine A) et l'expression du Ki67, la réalisation d'une radiothérapie cérébrale (pan-encéphalique ou prophylactique), l'état général OMS au début du traitement par PG, le statut tabagique, la réponse à la première ligne de traitement (patients « sensibles » ou « résistants »), le stade localisé au étendu initial, la présence de métastases au début du traitement par le doublet PG (hépatiques, osseuses, cérébrales ou surrénaliennes), le type et les dates des chimiothérapies (ou immunothérapies) utilisées pendant le suivi du patient, les réductions de doses des molécules de PG durant le suivi, et les toxicités rapportées.

D) Accord éthique :

Dans le cadre de cette étude rétrospective, un accord auprès du comité d'éthique pour les recherches sur données existantes et/ou hors loi Jardé (CERDE/HLJ) du CHU de Rouen a été obtenu.

III) Objectifs de l'étude :

A) Objectif principal :

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE dans le CBPC en deuxième ligne et plus.

B) Objectifs secondaires :

L'objectif secondaire est d'étudier la tolérance du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE dans le CBPC en deuxième ligne et plus.

IV) Analyses statistiques :

Critère de jugement principal : Taux de réponse tumorale.

Critères de jugement secondaires :

- Survie sans progression,
- Survie globale
- Pourcentage d'effets indésirables de grade ≥ 3 .

Les variables continues sont reportées en médiane, 1er et 3ème interquartiles. Les variables catégorielles sont reportées en proportions et pourcentages.

Un seuil de 0,05 est retenu pour évaluer la significativité des résultats. L'ensemble des tests est de formulation bilatérale.

En analyse univariée, les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Welch ou un test de Mann-Whitney selon la normalité des données. Un test de Kruskal et Wallis était utilisé dans le cas de variables qualitatives à groupes multiples.

Les analyses multivariées étaient réalisées par régression linéaires. Elles intégraient tous les facteurs connus dans la littérature pour influencer la survie, sauf dans le cas où >20% de données étaient manquantes. Les distributions de variables n'étant pas toutes normales, les intervalles de confiance et les p-value ont été calculés par bootstrap (1000 itérations).

Les analyses de survie étaient effectuées à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier et les comparaisons inter-groupes via le test du logrank.

Les analyses étaient réalisées à l'aide du logiciel R (version 2.15.2).

RESULTATS

D) Analyse des patients :

Le recueil réalisé via le logiciel « chimioweb® » nous a permis d'identifier 138 patients ayant été inscrits pour recevoir au moins une cure de chimiothérapie par PACLITAXEL-GEMCITABINE entre 2009 et 2019 dans le service de pneumologie du CHU de Rouen.

Parmi eux, 125 patients correspondaient aux critères d'inclusion de notre étude et ont été analysés (figure 13).

Les principales causes d'exclusion des patients étaient : histologie différente d'un carcinome bronchique à petites cellules (n=10 : 4 carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules, 2 carcinomes indifférenciés, 2 adénocarcinomes pulmonaires, 1 carcinome épidermoïde pulmonaire, 1 mésothéliome), la non-réalisation des cures de chimiothérapie (n=2), et absence de données (n=1, patient suivi dans un autre centre).

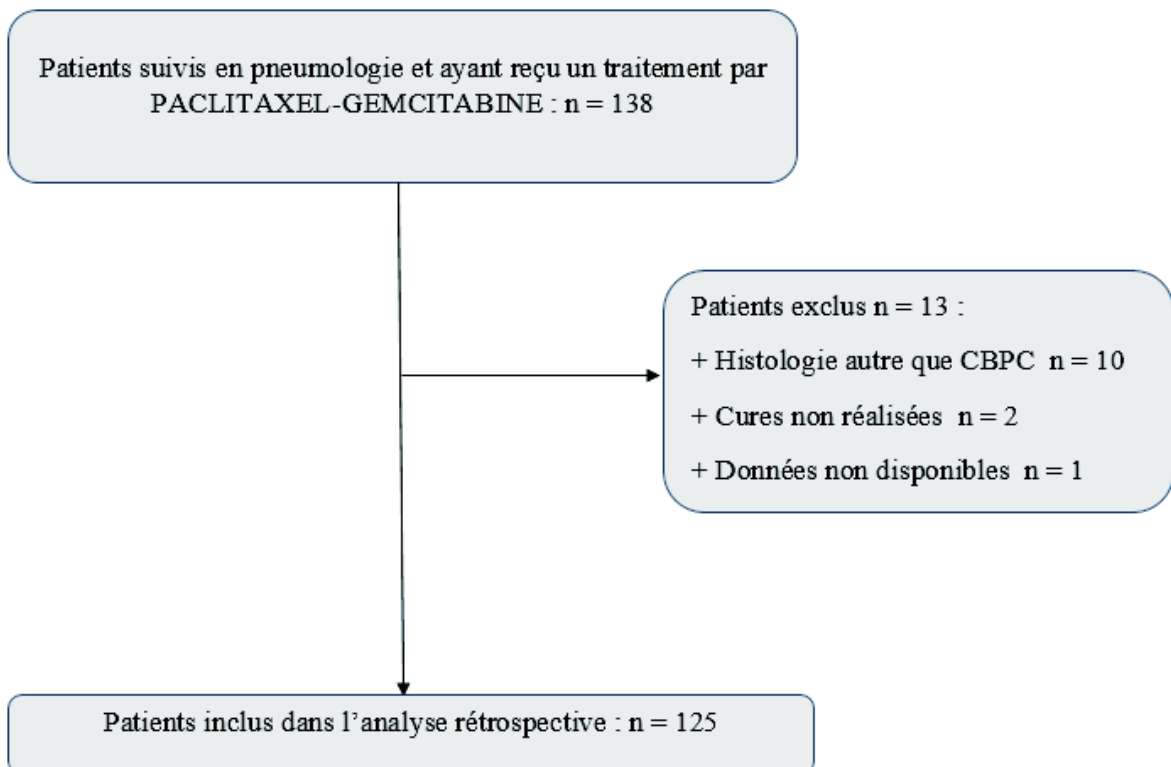


Figure 13 : Diagramme de flux

II) Caractéristiques des patients :

Les principales caractéristiques des patients (tableau 6) étaient : âge médian 61 ans (40-80), sexe masculin 74%, tabagisme actif 96%, poids médian 72kg.

Les caractéristiques histologiques et notamment la présence de marqueurs neuro-endocrines ont pu être identifiées pour 100 patients. Ainsi, 85% des patients exprimaient les marqueurs CD56, synatophysine et chromogranine A. A noter que 2 patients n'exprimaient aucun de ces marqueurs neuro-endocrines (tableau 7).

L'expression du marqueur Ki67 a pu être analysée chez 83 patients. La valeur médiane était à 90% (40-100).

Chez 53 patients (42%) la tumeur était catégorisée comme « sensibles » à la première ligne de traitement (progression tumorale plus de 90 jours après la fin de la première ligne).

Les patients présentant une maladie localisée au niveau thoracique lors de la prise en charge initiale représentaient 32 patients (26%).

III) Caractéristiques au début du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE :

Au début du traitement de chimiothérapie par PACLITAXEL-GEMCITABINE, 18 patients (soit 14,4%) ne présentaient pas de métastase extra-thoracique (tableau 6). Ces patients présentaient donc une rechute uniquement localisée au thorax après le traitement de première ligne, sans possibilité de nouvelle radiothérapie.

La maladie présentait un, deux ou trois site(s) métastatique(s) extra-thoracique(s) chez 43 patients (34,4%), 47 patients (37,6%) et 17 patients (13,6%) respectivement.

Les sites métastatiques les plus fréquents étaient : cérébral (44%), hépatique (42%), osseux (40%) et surrénalien (23%).

L'état général (selon classification OMS) lors de la première cure était connu pour 50 patients dont 31 (62%) avaient un score OMS ≤ 1 et 19 patients (soit 38%) un score OMS ≥ 2 .

Vingt-et-un patients (16,8%) avaient reçu une radiothérapie cérébrale prophylactique avant le début de cette prise en charge par PACLITAXEL-GEMCITABINE.

Pendant la durée du suivi, 41 patients (32%) ont reçu une irradiation cérébrale totale dans un contexte symptomatique et 40 patients (32%) une irradiation thoracique.

Le délai médian entre le diagnostic histologique de cancer bronchique à petites cellules et le début du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE était de 266 jours.

Le nombre médian de cures de PACLITAXEL-GEMCITABINE administré était de 3 cures.

Le délai médian entre la dernière cure de chimiothérapie précédant l'administration de PACLITAXEL-GEMCITABINE et le C1J1 de PACLITAXEL-GEMCITABINE était de 40 jours.

A noter que 35 patients (28%) n'ont pas reçu la première injection de la seconde cure de PACLITAXEL-GEMCITABINE dont 20 patients ayant uniquement reçu la première injection C1J1.

La majorité des patients ont reçu cette association de chimiothérapie en seconde ligne métastatique du cancer bronchique à petites cellules (107 patients, 85,6%). Treize patients (10,4%) et 6 patients (4,8%) ont respectivement reçu ces traitements en 3^{ème} et 4^{ème} ligne.

Les traitements de 2^{nde} et 3^{ème} lignes reçus avant le doublet PACLITAXEL-GEMCITABINE étaient : CAV (CYCLOPHOSPHAMIDE, ADRIAMYCINE ET VINCRISTINE, n=11), TOPOTECAN (n=3), BELUSTINE-5FU-HOLOXAN (n= 2) et CARBOPLATINE-ETOPOSIDE (n=1).

Les doses de chimiothérapie ont été diminuées chez 76 patients (61%) avec une diminution de dose des deux molécules pour 58 patients, de la GEMCITABINE seule pour 16 patients et du PACLITAXEL seul pour 2 patients. A noter, que 41 patients (32,8%) ont eu leurs doses de chimiothérapies qui ont été réduites dès la première cure de chimiothérapie (soit C1J1).

Quarante-six patients (36,8%) ont reçu un traitement de 3^{ème} ligne : CAV, TOPOTECAN, reprise de l'association CARBOPLATINE-VP16, BELUSTINE-5FU ou LURBINECTEDIN. Dix-sept patients (13,6%) ont reçu un traitement de 4^{ème} ligne : LURBINECTEDINE, PEMBROLIZUMAB, CAV). Enfin, 2 patients ont reçu un traitement de cinquième ligne : NIVOLUMAB ou TOPOTECAN.

Le poids médian des patients après les cures de chimiothérapie par PACLITAXEL-GEMCITABINE était de 71,9 kilogrammes (soit une perte moyenne de 1,3 kilogrammes).

Le dernier poids moyen des patients était de 70,1 kilogrammes (soit une perte de 1,8 kilogrammes par rapport à la fin du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE, et 3,1 kilogrammes par rapport au début de la prise en charge oncologique).

Caractéristiques de la population	Tous
	n = 125
Age (année)	
Médian	61 (40-80)
< 65 ans	81 (64%)
> 65 ans	44 (36%)
OMS (n = 50 patients)	
0	5/50 (10%)
1	26/50 (52%)
2	14/50 (28 %)
3	5/50 (10%)
Sexe	
F	33 (26,4%)
M	92 (73,6 %)
Extension extra-thoracique lors du diagnostic	
Localisé	32 (26 %)
Etendu	93 (74 %)
Poids début PG	
Médian	72 kgs
Tabagisme actif (en cours ou sevré)	
Oui	120 (96%)
Non	5 (4%)
Localisations secondaires (au début du traitement PG).	
Hépatiques	53 (42,4 %)
Osseuses	51 (40,8 %)
Cérébrales	55 (44,0%)
Surréaliennes	29 (23,2%)
Ligne d'administration PG :	
Seconde ligne	106 (84,8 %)
Troisième ligne	13 (10,4%)

Quatrième ligne	6 (4,8%)
Patients ayant bénéficié de lignes ultérieures après la seconde ligne	
L3	46 (36,8%)
L4	17 (13,6%)
L5	2 (1,6%)
Réponse à la première ligne du traitement	
Sensibles (rechute > 3 mois de la dernière cure L1)	53 (42,4%)
Résistants (rechute < 3 mois de la dernière cure L1)	72 (57,6%)
Localisations métastatiques extra-thoracique au début du PACLITAXEL-GEMCITABINE	
Pas de localisation extra-thoracique	18 (14,4%)
1 localisation d'organe extra-thoracique	43 (34,4%)
2 localisations d'organe extra-thoraciques	47 (37,6%)
3 localisations d'organe extra-thoraciques	17 (13,6%)
Réalisation radiothérapie cérébrale (<i>in toto</i>)	
Irradiation cérébrale prophylactique	21 (16,8%)
Irradiation symptomatique	41 (32%)
Réalisation radiothérapie thoracique	
Oui	40 (32%)
Non	85 (68%)
Nombre de cures de chimiothérapies réalisées	
Moyen	2,98
Médian	3,00
Nombres des patients ayant bénéficié :	
Au moins 1 C2J1 complète de chimiothérapie	90 (72%)
Réduction de doses de chimiothérapie	
PACLITAXEL + GEMCITABINE	58 (46%)
GEMCITABINE	16 (12,8%)
PACLITAXEL	2 (1,6%)
Doses réduites dès C1J1	
Nombre de patients	41 (32,8%)

Délai en jours entre le diagnostic et la C1 PG	
Médian	266
Délai en jours entre la dernière chimiothérapie de première ligne et la C1	
Médian	40

Tableau 6 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques histologiques	Patients (n = 100)
Chromogranine A	85 (85%)
Synatophysine	85 (85%)
CD 56	85 (85%)
	Patients (n = 83)
Expression moyenne du Ki67	84,9%
Expression médiane du Ki67	90,0%

Tableau 7 : Marqueurs neuroendocrines et Ki67

IV) Réponses au traitement :

Aucune réponse complète n'a été observée, 17 patients (13,6%) ont présenté une réponse partielle, 10 patients (8%) une maladie stable, 49 patients (39,2%) une progression. Quarante-neuf patients (39,2%) sont décédés avant la première évaluation tumorale (tableau 8).

Le taux de contrôle de la maladie était donc de 21,6%.

Dans la population des patients dont la tumeur était sensible à la première ligne (n=52), 9 patients (16,9% des patients sensibles) présentaient une réponse partielle et 6 patients (11,3%) une maladie stable.

Dans la population des patients dont la tumeur était résistante à la première ligne (n=73), 11% des patients présentaient une réponse et 5,5% une maladie stable.

	Population totale (n = 125)	Sensibles (n = 52)	Résistants (n = 73)
Réponse partielle	17 (13,6%)	9 (17,3%)	8 (11%)
Maladie stable	10 (8,0%)	6 (11,5%)	4 (5,5%)
Taux de contrôle	27 (21,6%)	15 (28,8%)	12 (16,5%)
Maladie en progression + Décès avant évaluation	98 (78,4%)	37 (71,2%)	61 (83,5%)
Décès avant évaluation	49 (39,2%)	17 (32,3%)	32 (43,8%)

Tableau 8 : Réponse au PACLITAXEL-GEMCITABINE

V) Données de survie :

A) Analyse de la survie sans progression

La survie globale depuis la date d'administration de la première cure de chimiothérapie par PACLITAXEL-GEMCITABINE était de 2,1 mois. Elle était de 2,5 mois chez les 90 patients qui ont bénéficié d'au moins une cure complète de chimiothérapie.

En analyse univariée, la survie sans progression était corrélée à l'intervalle entre la fin du traitement antérieur et le début de l'administration de PACLITAXEL-GEMCITABINE (coefficient de Pearson 0.734, $p < 0.001$).

Les autres facteurs associés à une meilleure survie sans progression en analyse univariée étaient : un meilleur état général OMS et l'état général OMS ≤ 2 (tableau 9).

On note en particulier que la survie sans progression des patients avec état général OMS > 2 (n=5) est au maximum de 33 jours.

Variables		Moyenne (sd)	Médian [Q25-75]	min	max	n	p	test
Radiothérapie cérébrale	Non	76.2 (±82.2)	63.0 [41.0 - 86.8]	1.00	644	64	0.23	Welch
	Oui	94.1 (±82.5)	68.0 [49.0 - 104]	11.0	478	61	-	-
Radiothérapie thoracique	Non	82.7 (±87.3)	64.0 [42.0 - 89.0]	1.00	644	85	0.64	Welch
	Oui	89.6 (±72.0)	64.5 [53.8 - 101]	11.0	382	40	-	-
Tumeur sensible	Non	72.5 (±79.6)	61.0 [35.8 - 82.2]	1.00	644	72	0.0509	Welch
	Oui	102 (±84.1)	77.0 [58.0 - 130]	20.0	478	53	-	-
Sexe	M	75.6 (±58.5)	63.0 [35.5 - 89.2]	1.00	382	92	0.13	Welch
	F	111 (±125)	71.0 [53.0 - 120]	29.0	644	33	-	-
Tabac	Oui	80.3 (±66.5)	64.0 [43.5 - 93.0]	1.00	478	120	0.13	Mann-Whitney
	Non	196 (±251)	79.0 [78.0 - 122]	58.0	644	5	-	-
Métastases cérébrales	Non	83.6 (±88.3)	66.5 [39.0 - 96.8]	1.00	644	70	0.84	Welch
	Oui	86.5 (±75.3)	64.0 [49.5 - 88.5]	11.0	478	55	-	-
Métastases hépatiques	Non	84.8 (±78.1)	66.0 [45.0 - 97.2]	1.00	478	72	0.99	Welch
	Oui	85.0 (±88.8)	64.0 [44.0 - 89.0]	20.0	644	53	-	-
Métastases osseuses	Non	84.0 (±63.0)	64.0 [49.2 - 101]	11.0	382	74	0.89	Welch
	Oui	86.3 (±105)	71.0 [37.0 - 87.5]	1.00	644	51	-	-
Métastases surrénales	Non	87.0 (±89.3)	64.0 [47.0 - 93.2]	11.0	644	96	0.96	Mann-Whitney
	Oui	78.1 (±54.7)	71.0 [38.0 - 96.0]	1.00	207	29	-	-
OMS	0	108 (±88.0)	78.0 [63.0 - 92.0]	44.0	262	5	<0.01	Kruskal-Wallis
	1	97.5 (±119)	65.5 [56.5 - 89.0]	21.0	644	26	-	-
	2	57.4 (±38.3)	52.5 [36.0 - 64.0]	1.00	163	14	-	-
	3	22.4 (±10.1)	22.0 [14.0 - 32.0]	11.0	33.0	5	-	-
OMS >2	non	86.1 (±97.9)	63.0 [44.0 - 86.0]	1.00	644	45	<0.01	Mann-Whitney
	oui	22.4 (±10.1)	22.0 [14.0 - 32.0]	11.0	33.0	5	-	-
Réduction de dose	non	71.8 (±63.9)	53.0 [33.0 - 84.0]	11.0	382	49	0.12	Welch
	oui	93.4 (±91.9)	73.0 [55.0 - 97.8]	1.00	644	76	-	-

Tableau 9 : facteurs associés à une meilleure survie sans progression en analyse univariée.
sd : déviation standard

En analyse multivariée, un intervalle plus long entre la fin du traitement antérieur et le début de l'administration de PACLITAXEL-GEMCITABINE était associé à une meilleure survie sans progression ($p < 0,001$) (tableau 10). La réalisation de réductions de doses de chimiothérapie était associée à une moins bonne survie sans progression ($p < 0,01$).

Il faut noter que l'état général OMS n'a pas pu être intégré dans l'analyse multivariée en raison d'un trop grand nombre de données manquantes.

Variabiles étudiées	Coefficients	p
Intervalle (+10j)	9,13 [7,80 ; 9,95]	<0,001
Age (<65 ans)	5,59 [-6,73 ; 18,7]	0,5
Métastases cérébrales	-11,9 [-38,0 ; 2,09]	0,15
Métastases hépatiques	-2,56 [-15,9 ; 7,64]	0,74
Réduction de dose	-20,3 [-48,1 ; -6,94]	<0,01
Radiothérapie cérébrale	12,0 [-1,75 ; 35,7]	0,17
Radiothérapie thoracique	1,15 [-11,6 ; 16,4]	0,92
Tumeur sensible	6,87 [-9,00 ; 22,9]	0,45
Sexe (féminin vs masculin)	4,69 [-10,2 ; 24,3]	0,6

Tableau 10 : facteurs associés à une meilleure survie sans progression en analyse multivariée.

B) Analyse de la survie globale depuis le diagnostic de CBPC

La survie globale médiane depuis la date du diagnostic histologique de cancer bronchique à petites cellules était de 12,9 mois. Pour les patients présentant une maladie initiale localisée au niveau thoracique, cette survie était de 16,8 mois. Pour les patients présentant une maladie métastatique d'emblée (hors thoracique), la survie médiane était de 12,1 mois.

Chez les 53 patients considérés comme « sensibles » à l'association CARBOPLATINE-VP16 en première ligne, la survie globale médiane à partir du diagnostic était de 19,9 mois.

C) Analyse de la survie globale à partir de l'administration de PACLITAXEL-GEMCITABINE :

La survie globale depuis la date d'administration de la première cure de chimiothérapie par PACLITAXEL-GEMCITABINE était de 3,8 mois. Chez les patients ayant bénéficié d'au moins une cure complète de chimiothérapie et de l'administration du C2J1 (soit 90 patients), la survie globale médiane était de 5,3 mois (p=0,07) (figure 14).

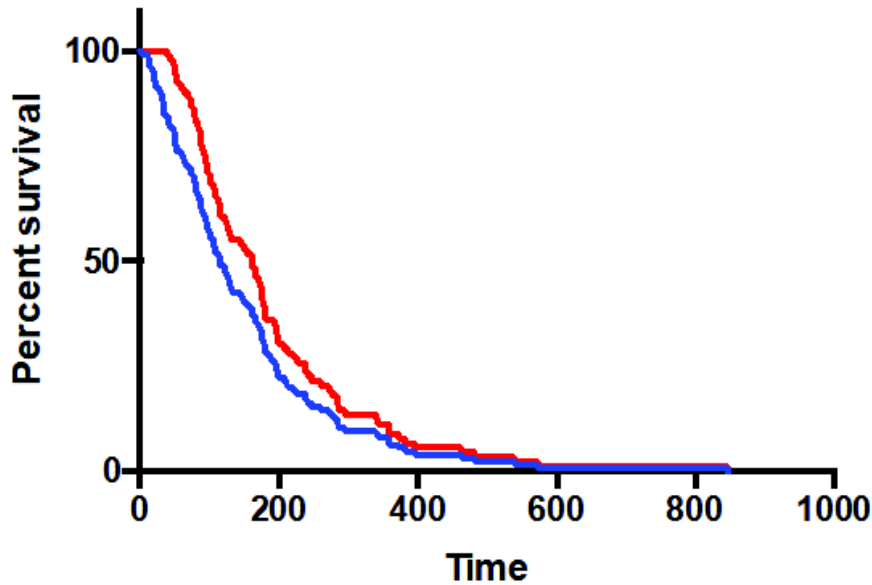


Figure 15 : : Survie globale depuis l'administration de la première cure de PACLITAXEL-GEMCITABINE dans l'ensemble de la population (bleu, n=125) et parmi les patients ayant reçu plus d'une cure de PACLITAXEL-GEMCITABINE (rouge, n=90)

En analyse univariée, la survie globale était corrélée à l'intervalle entre la fin du traitement antérieur et le début de l'administration de PACLITAXEL-GEMCITABINE (coefficient de Pearson 0,752, IC95 [0,664; 0,819], $p < 0,001$).

Les autres facteurs associés à une meilleure survie globale en analyse univariée étaient : la présence de métastases surrenaliennes, un meilleur état général OMS, l'état général OMS ≤ 2 et la sensibilité de la tumeur au traitement de première ligne (tableau 11).

On note en particulier que la survie globale des patients avec état général OMS > 2 (n=5) est au maximum de 33 jours.

La survie globale après la mise en place du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE chez ces patients « sensibles » était de 5,3 mois, versus 3,2 mois pour les tumeurs résistantes ($p=0,01$) (Figure 16)

Variables		moyenne (sd)	Médiane [Q25-75]	min	max	n	p	test
Sexe	M	141 (±117)	100 [50,8 - 196]	1,00	539	92	0,23	Welch
	F	178 (±161)	133 [97,0 - 180]	32,0	847	33	-	-
Tabac	Oui	142 (±112)	113 [57,5 - 194]	1,00	573	120	0,11	Mann-Whitney
	Non	340 (±323)	154 [122 - 482]	97,0	847	5	-	-
Radiothérapie cérébrale	Non	137 (±135)	104 [47,0 - 178]	1,00	847	64	0,22	Welch
	Oui	165 (±125)	127 [87,0 - 210]	11,0	573	61	-	-
Radiothérapie thoracique	Non	138 (±137)	97,0 [49,0 - 177]	1,00	847	85	0,086	Welch
	Oui	178 (±112)	152 [103 - 240]	11,0	539	40	-	-
Tumeur sensible	Non	125 (±126)	95,5 [48,8 - 174]	1,00	847	72	0,01	Welch
	Oui	184 (±130)	160 [89,0 - 261]	20,0	573	53	-	-
OMS	0	175 (±119)	181 [97,0 - 193]	44,0	358	5	<0,01	Kruskal-Wallis
	1	180 (±171)	142 [84,0 - 198]	21,0	847	26	-	
	2	93,3 (±79,2)	86,0 [36,0 - 114]	1,00	283	14	-	
	3-4	22,4 (±10,1)	22,0 [14,0 - 32,0]	11,0	33,0	5	-	
OMS >2	Non	153 (±146)	114 [77,0 - 193]	1,00	847	45	<0,01	Mann-Whitney
	Oui	22,4 (±10,1)	22,0 [14,0 - 32,0]	11,0	33,0	5	-	
Métastases cérébrales	Non	153 (±145)	110 [66,0 - 185]	1,00	847	70	0,77	Welch
	Oui	147 (±111)	128 [57,5 - 198]	11,0	573	55	-	-
Métastases hépatiques	Non	165 (±131)	128 [78,8 - 208]	1,00	573	72	0,14	Welch
	Oui	130 (±127)	100 [51,0 - 167]	20,0	847	53	-	-
Métastases osseuses	Non	158 (±114)	128 [71,0 - 212]	11,0	539	74	0,47	Welch
	Oui	140 (±152)	100 [50,0 - 167]	1,00	847	51	-	-
Métastases surrénales	Non	136 (±126)	102 [52,8 - 176]	11,0	847	96	0,01	Mann-Whitney
	Oui	198 (±136)	181 [100 - 283]	1,00	539	29	-	
Réduction de dose	Non	124 (±107)	94,0 [42,0 - 180]	11,0	482	49	0,052	Welch
	Oui	168 (±142)	126 [79,0 - 200]	1,00	847	76	-	-

Tableau 11 : facteurs associés à une meilleure survie globale en analyse univariée.

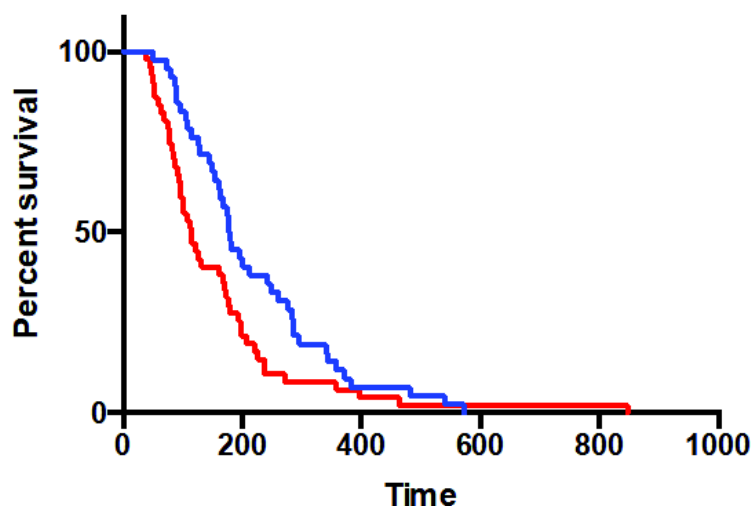


Figure 17 :Survie globale depuis l'administration de la première cure de PACLITAXEL-GEMCITABINE parmi les patients dont la tumeur était sensible (bleu, n=52) ou résistante (rouge, n=73) à la première ligne de traitement.

En analyse multivariée, un intervalle plus long entre la fin du traitement antérieur et le début de l'administration de PACLITAXEL-GEMCITABINE était associé à une meilleure survie ($p < 0,001$) (tableau 12). La présence de métastases hépatiques était associée à une moins bonne survie ($p = 0,042$). Il faut noter que l'état général OMS n'a pas pu être intégré dans l'analyse multivariée en raison d'un trop grand nombre de données manquantes.

	Coefficients	p
Intervalle (+10j)	12,2 [10,3 ; 15,0]	<0,001
Age (<65 ans)	0,338 [-1,21 ; 1,93]	0,76
Metastases cérébrales	-24,5 [-61,6 ; 8,45]	0,18
Métastases hépatiques	-33,9 [-66,8 ; -5,05]	0,042
Réduction de dose	-16,5 [-56,0 ; 13,3]	0,34
Radiothérapie cérébrale	8,14 [-28,0 ; 44,8]	0,67
Radiothérapie thoracique	22,5 [-20,6 ; 57,8]	0,27
Tumeur sensible	25,0 [-15,6 ; 67,2]	0,21
Sexe (féminin vs masculin)	0,941 [-34,6 ; 32,8]	0,95

Tableau 12 : facteurs associés à une meilleure survie globale en analyse multivariée.

VI) Toxicités rapportées :

29 patients (soit 23,2%) ont présenté au moins une toxicité de grade ≥ 3 .

La toxicité hématologique la plus fréquemment retrouvée était la thrombopénie (tableau 13).

Trente-trois patients (26,6%) avaient présentés une thrombopénie de grade ≥ 2 , dont 16 de grade III et 4 de grade IV.

Vingt-trois patients (18,4%) ont présenté une anémie de grade ≥ 2 , dont 10 de grade III.

Une neutropénie de grade ≥ 2 était observée chez 9 patients (7,2%) dont 4 de grade III et 3 de grade IV.

Toxicités rapportées (CTCAE)	Patients (n = 125)
Anémie ≥ 2	23 (18,4%)
Dont : Grade 3	10 (12,5%)
Grade 4	0
Thrombopénie ≥ 2	33 (26,6%)
Dont : Grade 3	16 (12,8%)
Grade 4	4 (3,2%)
Neutropénie ≥ 2	9 (7,2%)
Dont : Grade 3	1 (0,8%)
Grade 4	2 (1,6%)

Tableau 14 :Toxicités hématologiques

DISCUSSION :

Résumé des résultats :

Dans cette étude rétrospective, observationnelle, qui étudiait la prise en charge du CBPC traité par PACLITAXEL-GEMCITABINE, en rechute après au moins une première ligne de chimiothérapie ; 125 patients ont pu être inclus entre 2009 et 2019 dans notre centre du CHU de Rouen.

Les patients étaient en majorité des hommes (73%), l'âge médian était de 61 ans. Parmi ces patients, 42,4% avaient une tumeur considérée « sensible » au traitement de première ligne.

Parmi les 50 patients pour lesquels nous disposions de cette donnée, 38% présentaient un état OMS ≥ 2 .

Le traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE, était le traitement de seconde ligne pour 84,8% des patients.

Le nombre médian de cures administrées était de 3 cures. A noter que seulement 90 patients (72%) ont bénéficié de plus d'un cure de chimiothérapie (soit l'administration d'un C2J1 au moins).

La survie globale médiane était de 3,8 mois. Parmi les 90 patients ayant bénéficié au moins d'une cure C1 et du premier jour de la C2, la survie globale médiane était à 5,3 mois. Chez les patients dont la tumeur était « sensible » au traitement de première ligne, la survie globale médiane était de 5,3 mois *versus* 3,2 mois.

Les facteurs retrouvés améliorant la survie sans progression (en analyse multivariée) sont : un intervalle plus long entre la première cure de PG et la dernière cure de la ligne précédente, et l'absence de réduction de dose de la chimiothérapie. Pour la survie globale, les facteurs retrouvés sont : également l'intervalle plus long entre la première cure de PG et la cure précédente mais aussi l'impact défavorable de métastases hépatique.

A noter qu'il existait également un impact en fonction de l'état général OMS en analyse univariée ; mais du fait du nombre de données manquantes, son analyse n'a pu être réalisée en analyse multivariée.

Les toxicités hématologiques sévères étaient relativement rares (29 patients ont présenté des toxicités de grade ≥ 3). Néanmoins, les doses de traitement étaient très souvent diminuées (au total pour 60,8% des patients).

Discussion des résultats :

Comparaison des caractéristiques des patients.

L'âge médian, 61 ans dans notre étude, est similaire à celui des différentes études de chimiothérapie de deuxième ligne dans le CBPC (64 ans dans l'étude de *DonGiovanni* (114), 60 ans dans l'étude de phase II de la LURBINECTEDINE (81), 61 ans dans l'étude de *Huber* (79)). La proportion d'hommes paraît également similaire (76% dans l'étude de *Dazzi* (115), 60% dans l'étude de la LURBINECTEDINE (81), 78% dans l'étude de *Huber* (117)).

De même, le taux de patients présentant une maladie localisée au niveau thoracique au diagnostic initial (26% dans notre étude) était similaire aux principales études : 30% dans l'étude de *Yun* (116), 16% dans l'étude de *Dongiovanni* (114) et 30% dans l'étude de phase II concernant la LURBINECTEDINE (81). Seul dans l'étude de *Dazzi* (115) ce taux était bien plus important avec 74% de stage limité.

Une des principales différences à opposer à la littérature était dans la part minoritaire des patients catégorisés comme « sensibles » à un traitement de première ligne. Ainsi seulement 42% de nos patients étaient sensibles au traitement de première ligne. Dans l'étude de phase II de *Don Govianni* (114) on retrouve 68% de patients sensibles à la première ligne. De même dans la publication de phase II de la LURBINECTEDINE (81) on retrouve 58% de patients catégorisés « sensibles ». Dans l'étude de phase II de *Huber & al* (117) comprenant 169 patients ayant bénéficié d'un traitement de seconde ligne par TOPOTECAN, il y avait 65% de patients « sensibles » à la chimiothérapie de première ligne.

Une autre différence notable concerne la proportion de patients avec localisations secondaires extra-thoraciques au début du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE (86% dans notre étude). Ainsi dans l'étude de *Yun* (116), seulement 24% des patients présentaient des localisations secondaires extra-thoraciques. Dans l'étude de *Huber* (117) en 2006 ce taux était de 73,2%.

Plus spécifiquement, 44% des patients de notre étude présentaient une atteinte du système nerveux central. Cette atteinte était retrouvées chez 12% des patients dans l'étude de *Dazzi* (115), 16% des patients dans l'étude de *DonGiovanni* (114), 4% des patients dans l'étude LURBINECTEDINE (81), et 28% dans l'étude de *Huber* (117).

La proportion de patients avec métastases hépatique était similaire entre notre étude (42%) et celles de la littérature (36 à 51%).

La proportion de patients avec un état général OMS ≥ 2 était également plus importante dans notre étude (38%) en comparaison aux autres études : 26% dans l'étude de *DonGiovanni* (114), 15% chez *Dazzi* (115), 3% chez *Yun* (116). De même dans l'étude de phase II LURBINECTEDINE seulement 8% des patients présentaient un état OMS à 2 (81) .

La survie globale et la survie sans progression sont plus faibles dans notre étude que celles décrites dans les trois études évaluant l'association PG : 3,8 mois dans notre étude *versus* 7,2 mois dans l'étude de *Yun* (116), 5,5 mois dans l'étude de *Dazzi* (115), 7,7 mois dans l'étude de *DonGiovanni* (114) (tableau 15).

La survie médiane globale avec LURBINECTEDINE était à 9,3 mois (81). Et dans l'étude de *Huber & al* (117) en 2006, la survie globale avec TOPOTECAN était de 5,5 mois.

	Patients	Taux de contrôle	SSP	SG	SG Sensible	SG Résistant
PACLITAXEL-GEMCITABINE						
Notre étude	125	27 (21,6%)	2,2	3,8	5,3	3,2
Notre étude, patients avec >1 cure	90	35 (38,9%)	2,5	5,3	5,6	3,8
<i>Dazzi</i> (115)	41	19(46%)	2,7	5,5	X	X
<i>Dongiovanni</i> (114)	31	13 (42%)	2,2	7,7	8,3	2,5
<i>Yun</i> (116)	33	18 (54%)	2,5	7,2	X	X
Autres traitements						
TOPOTECAN (117)	170	68 (40%)	1,9	5,5	5,2	5,5
LURBINECTEDINE (81)	105	72 (68,6%)	15	9,3	11,9	5,0

Tableau 16 : Comparaison aux données de la littérature

SSP : survie sans progression ; SG : survie globale. La survie est exprimée en mois.

Comme discuté ci-dessus, la population de patients de notre étude présente des facteurs pronostiques plus péjoratifs que ceux des études comparables : état général moins bon, proportion plus importante de tumeurs résistantes à la première ligne, davantage de métastases extra-thoraciques et en particulier cérébrales. Ces différences reflètent la plus faible sélection

des patients dans notre étude de « vie réelle », et peuvent expliquer les moins bons résultats en terme d'efficacité.

Cette moindre sélection des patients se traduit en effet par le fait que, dans notre étude, 35 patients (28%) n'ont pas reçu un cure C2J1 de chimiothérapie par PG, en raison d'une altération de l'état général avant la seconde cure ou du décès du patient. La survie médiane globale parmi les patients ayant eu au moins la 1^{ère} injection d'une seconde cure de chimiothérapie est de 160 jours.

Par rapport aux autres études ayant étudiées la combinaison PACLITAXEL-GEMCITABINE, la fréquence des toxicités hématologiques semble moindre dans notre étude. Ainsi nous retrouvons 18,2% d'anémie ≥ 2 , 7,4% de neutropénie grade ≥ 2 , 26% de thrombopénie grade ≥ 2 quand dans l'étude de *DonGiovanni* (114) il était retrouvé 32% d'anémie ≥ 2 , 49% de neutropénie grade ≥ 2 , 26% de thrombopénie grade ≥ 2 . Dans l'étude de *Yun* (116), ces taux étaient respectivement de 81,6%, 60,6% et 45,4%. Dans la dernière étude de *Dazzi* (115), ces taux étaient de 2,5%, 56% et 7%.

En comparaison, chez les patients traités par LURBINECTEDINE (81), il existait 9% d'anémie grade ≥ 3 , 46% de neutropénie ≥ 3 , et 7% de thrombopénie ≥ 3 .

Dans l'étude s'intéressant au TOPOTECAN, les taux de toxicités étaient de 18,7% pour l'anémie grade ≥ 3 , 55,3% pour la neutropénie, et 37% pour la thrombopénie ≥ 3 .

Une raison pouvant expliquer cette différence pourrait être liée à la méthodologie de notre étude. Du fait de son caractère rétrospectif, il existe probablement des données manquantes sur les toxicités de grade 2.

Une autre raison pourrait être la fréquence des diminutions des doses de chimiothérapie. En effet, au total dans notre étude, 76 patients (60,8%) ont eu une diminution de la posologie du traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE, dont 58 patients (46,4%) avec une réduction de doses sur les deux molécules. Ces réductions de doses, malgré le faible taux de toxicités hématologiques, sont motivées généralement par une altération de l'état général du patient. Cette réduction de doses pourrait également diminuer l'efficacité de la chimiothérapie.

Notre étude est une des rares études de vie réelle s'étant penchée sur la question de la seconde ligne de chimiothérapie chez les patients présentant un CBPC en rechute. Deux autres études se sont intéressées à la même question :

+ Une étude rétrospective chinoise (118) comprenant 28 patients traités en seconde ligne par ANLOTINIB (un inhibiteur des tyrosines kinases ciblant le récepteur VEGF) ou ANLOTINIB + immunothérapie par anti-PD1. La survie sans progression médiane était respectivement de 3,0 mois et 5,0 mois.

+ Une étude rétrospective suisse (119) qui comprenait 45 patients (dont 18% avec un état OMS \geq 2). Les patients avaient reçu une immunothérapie par anti-PD1 ou un doublet d'immunothérapie par anti-PD1 + anti-CTLA4. La survie globale médiane était de 6,5 mois (sans différences significatives entre les deux groupes).

Limites de notre étude :

Notre étude est une étude de cohorte rétrospective sur 10 ans. Les pratiques tant médicales qu'organisationnelles changent grandement sur 10 ans, ce qui contribue à apporter des biais à notre étude. Néanmoins, sur le plan médicamenteux, il n'y a pas eu de grandes modifications dans la prise en charge du CBPC au cours de la période 2009-2019.

Le recueil des données cliniques dans les compte-rendus de séjour a en revanche été modifié au cours des dernières années avec une exhaustivité plus importante ces dernières années, en particulier en ce qui concerne les toxicités hématologiques, les résultats biologiques, le statut OMS. Ainsi, par exemple les toxicités hématologiques ont été très sûrement sous-estimées en comparaison avec des études prospectives.

Piste d'avenir, la LURBINECTEDINE :

Depuis 2019, nous utilisons (dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation - ATU) au CHU de Rouen une nouvelle molécule : la LURBINECTEDINE.

Cet alcaloïde synthétique est un inhibiteur de la transcription qui produit une efficacité antitumorale en inhibant l'activité de transcription, en induisant l'accumulation de cassures double brin d'ADN, et en modulant le microenvironnement tumoral (120).

Dans l'étude de phase II publiée dans le *The Lancet Oncology* (81) en 2020 portant sur 105 patients, il était retrouvé une réponse objective chez 35% des patients (22% chez les patients « résistants/réfractaires » à la chimiothérapie de première ligne et 45% chez les patients « sensibles »). La médiane de survie était de 9.3 mois chez l'ensemble des patients.

L'étude de phase III « ATLANTIS » compare l'efficacité de l'association LURBINECTEDINE/DOXORUBICINE au TOPOTECAN ou à l'association de chimiothérapie CAV, en deuxième ligne de traitement du CBPC étendu. Les résultats ont été présentés au congrès américain de l'IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) en septembre 2021 et sont négatifs (121). Néanmoins, dans l'essai ATLANTIS, les doses de LURBINECTEDINE étaient bien plus faibles que dans l'étude de phase II en monothérapie, ayant permis l'ATU en France et l'autorisation par la FDA aux Etats-Unis (3,2mg/m² versus 2,0mg/m²). Dans ce contexte, l'ATU de la LURBINECTEDINE reste une option intéressante chez les patients atteints d'un CBPC en rechute.

Une étude nationale Française reprenant les données des patients traités par LURBINECTEDINE dans le cadre de l'ATU est en cours d'ouverture.

Quid de l'immunothérapie ?

Plusieurs études ont également évalué des traitements par immunothérapie en deuxième ligne du CBPC, après échec de chimiothérapie de première ligne. Aucune de ces études n'a montré d'efficacité importante, mais l'utilisation de ces traitements a été proposée (notamment en troisième ligne) aux Etats-Unis d'Amérique. Dernièrement, l'avènement de la chimio-immunothérapie comme standard de traitement en première ligne ne permet plus d'envisager l'immunothérapie par anti-PD1/PD-L1 en deuxième ligne, en dehors d'essais cliniques dédiés à cette question ou de cas très particuliers.

Conclusion :

Notre étude constitue une évaluation des pratiques concernant notre utilisation de la chimiothérapie par PACLITAXEL-GEMCITABINE dans le service de pneumologie du CHU de Rouen. Les résultats sur la survie globale paraissent inférieurs à ceux décrits dans la littérature, probablement du fait d'une moindre sélection des patients. La tolérance semble bonne, mais avec de fréquentes diminutions de dose de chimiothérapie.

Les résultats de l'étude de phase II évaluant la LURBINECTEDINE en seconde ligne sont meilleurs en terme d'efficacité, et la tolérance de cette chimiothérapie permet son utilisation chez une majorité de patients dans notre expérience.

A la lumière de nos résultats, et en intégrant la possibilité de traitement par LURBINECTEDINE en deuxième ligne, il nous semble licite de proposer l'algorithme présenté en Figure 18. Une attention particulière doit être portée aux diminutions de dose de chimiothérapie. En effet si l'état général des patients doit être préservé, des diminutions trop importantes peuvent aussi s'accompagner d'une inefficacité du traitement, qui se traduit par une progression tumorale et donc une dégradation de l'état général.

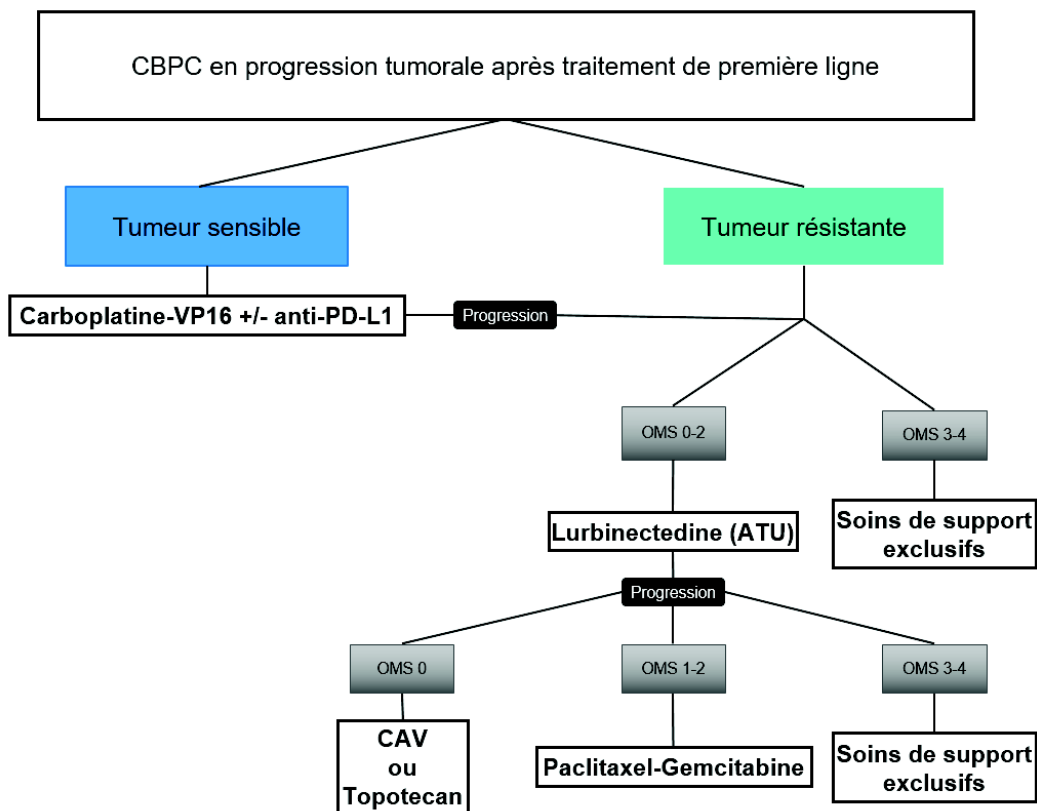


Figure 19 : Proposition d'algorithme de prise en charge du CBPC en progression tumorale après traitement de première ligne

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. nov 2018;68(6):394-424.
2. Andler R, Guignard R, Spilka S, Le Nézet O, Pasquereau A, Richard J-B, et al. [Smoking and vaping in France]. *Rev Mal Respir*. juin 2018;35(6):673-85.
3. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
4. Rapport - Volume 1 - Tumeurs solides - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - juillet 2019 - Ref : RATSINCENAT19 [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
5. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. mars 2020;41(1):1-24.
6. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. sept 2016;48(3):889-902.
7. Référence Cancer Bronchique ` Petites Cellules [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/cancer-bronchique-a-petites-cellules>
8. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1243-60.
9. Alsina M, Marcos-Gragera R, Capdevila J, Buxó M, Ortiz RM, Barretina P, et al. Neuroendocrine tumors: a population-based study of incidence and survival in Girona Province, 1994-2004. *Cancer Epidemiol*. déc 2011;35(6):e49-54.
10. Barnard WG. The nature of the "oat-celled sarcoma" of the mediastinum. *J Pathol Bacteriol*. 1926;29(3):241-4.
11. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*. 1 avr 2005;40(2):90-7.
12. Hokari S, Tamura Y, Kaneda A, Katsura A, Morikawa M, Murai F, et al. Comparative analysis of TTF-1 binding DNA regions in small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer. *Mol Oncol*. févr 2020;14(2):277-93.
13. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DKM. Small-cell lung cancer. *Lancet Lond Engl*. 12 nov 2011;378(9804):1741-55.
14. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_47/site/html/images/fig3.jpg

15. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, Papotti M, Righi L, Gatti G, et al. Ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict counting guidelines are applied. *Virchows Arch Int J Pathol*. févr 2017;470(2):153-64.
16. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert A-P, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 13 déc 2004;91(12):2018-25.
17. Pei R, Zhang L, Xie C, Lu Z, Wang G, Yang Z. Prognostic value of Ki-67 expression in patients with extensive-stage small cell lung cancer. *Future Oncol Lond Engl*. juin 2017;13(14):1247-52.
18. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Res*. 2016;170:301-22.
19. Kalemkerian GP. Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. oct 2016;37(5):783-96.
20. Arpin - Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie tho.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/04/TNE_2020_VDEF.pdf
21. Nr F, Sj M, Se S, Gd N, Jr RK, Rl D, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 1 juin 2009;115(12):2721-31.
22. Watson WL, Berg JW. Oat cell lung cancer. *Cancer*. août 1962;15:759-68.
23. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. oct 2020;12(10):6253-63.
24. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bando S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 10 août 2014;5(3):197-223.
25. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507777/>
26. Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc*. août 2019;94(8):1599-622.
27. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2013;24 Suppl 6:vi99-105.
28. Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the Biology, Management, and Treatment of Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Front Oncol*. 2020;10:1074.
29. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9001
30. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh K-M, Bittinger F, Hengstler J-G, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer Amst Neth*. sept 2002;37(3):271-6.

31. Chassagnon G, Bennani S, Revel M-P. [New TNM classification of non-small cell lung cancer]. *Rev Pneumol Clin*. févr 2017;73(1):34-9.
32. 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 - PubMed [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762738/>
33. [guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf) [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf
34. Grivaux M, Duvert B, Ferrer-Lopez P, Hominal S, Goarant E, Bricet-Martin A, et al. [One-year survival improvement in lung cancer in France. Results of the prospective real life studies KBP-2000-CPHG and KBP-2010-CPHG]. *Rev Pneumol Clin*. mai 2016;72(3):163-70.
35. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1- Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2016;62:132-7.
36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
37. Baize N, Monnet I, Greillier L, Geier M, Lena H, Janicot H, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. sept 2020;21(9):1224-33.
38. Arpin DD. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. :43.
39. Jp P, R A, Dc I, Dh J, Mc P, Rl S, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 12 mars 1992 [cité 19 juill 2021];327(23). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1331787/>
40. 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.
41. 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.
42. Iqbal MS, Carlow J, McDonald F, Atherton P, Turnbull H, Singhal S, et al. Sequential chemotherapy followed by radical thoracic radiotherapy (50 Gy in 25 fractions) in limited stage small cell lung cancer. *Ecancermedalscience*. 2020;14:1019.
43. 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.
44. Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, Decker RH, Detterbeck FC, Kim AW. Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2015;10(2):316-23.

45. Yang Y, Zhang D, Zhou X, Bao W, Ji Y, Sheng L, et al. Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(2):433-9.
46. Référence Cancer Bronchique ` Petites Cellules [Internet]. 2021 [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/cancer-bronchique-a-petites-cellules>
47. Haddadin S, Perry MC. History of small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. mars 2011;12(2):87-93.
48. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1992;10(2):282-91.
49. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. :2017 376 25 2415-26.
50. 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 Lond Engl*. 23 nov 2019;394(10212):1929-39.
51. 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*. 6 déc 2018;379(23):2220-9.
52. Niu Z, Guo S, Cao J, Zhang Y, Guo X, Grossi F, et al. Immune checkpoint inhibitors for treatment of small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. avr 2021;9(8):705-705.
53. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csősi T, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2020;38(21):2369-79.
54. Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2013;24(1):75-83.
55. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9000
56. 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.
57. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mai 2017;18(5):663-71.

58. Zhang W, Jiang W, Luan L, Wang L, Zheng X, Wang G. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 31 oct 2014;14:793.
59. Référence Cancer Bronchique ` Petites Cellules [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/cancer-bronchique-a-petites-cellules>
60. Rodríguez de Dios N, Couñago F, López JL, Calvo P, Murcia M, Rico M, et al. Treatment Design and Rationale for a Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for SCLC: PREMIER Trial on Behalf of the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer/Spanish Radiation Oncology Group-Radiation Oncology Clinical Research Group. *Clin Lung Cancer*. sept 2018;19(5):e693-7.
61. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, et al. Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol*. 1 juill 2020;6(7):1028-37.
62. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1999;17(7):2092-9.
63. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial - PubMed [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25230595/>
64. Slotman BJ, Faivre-Finn C, van Tinteren H, Keijser A, Praag J, Kneijens J, et al. Which patients with ES-SCLC are most likely to benefit from more aggressive radiotherapy: A secondary analysis of the Phase III CREST trial. *Lung Cancer Amst Neth*. juin 2017;108:150-3.
65. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, Bhimani C, Curran WJ, Khuri FR, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2012;7(5):866-72.
66. Phase II study of picoplatin as second-line therapy for patients with small-cell lung cancer - PubMed [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289620/>
67. Pemetrexed in second line and beyond small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group phase II study - PubMed [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096313/>
68. A prospective phase II study: high-dose pemetrexed as second-line chemotherapy in small-cell lung cancer - PubMed [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538889/>
69. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902 - PubMed [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17065590/>
70. Ardizzoni A, Manegold C, Debruyne C, Gaafar R, Buchholz E, Smit EF, et al. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 08957 phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second-line treatment of refractory and sensitive small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. janv 2003;9(1):143-50.

71. Naka N, Kawahara M, Okishio K, Hosoe S, Ogawara M, Atagi S, et al. Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* sept 2002;37(3):319-23.
72. Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA, Vadiaka M, Koufos C. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2001;19(1):119-26.
73. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1997;15(5):2090-6.
74. Schuette W, Nagel S, Juergens S, Bork I, Wollschlaeger B, Schaedlich S, et al. Phase II trial of gemcitabine/irinotecan in refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* sept 2005;7(2):133-7.
75. Ichiki M, Gohara R, Rikimaru T, Kitajima T, Fujiki R, Shimada A, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and ifosfamide as second-line treatment of refractory or sensitive relapsed small cell lung cancer: a phase II study. *Chemotherapy.* juill 2003;49(4):200-5.
76. Hensing TA, Hanna NH, Gillenwater HH, Gabriella Camboni M, Allievi C, Socinski MA. Phase II study of BBR 3464 as treatment in patients with sensitive or refractory small cell lung cancer. *Anticancer Drugs.* juill 2006;17(6):697-704.
77. Hoang T, Kim K, Jaslowski A, Koch P, Beatty P, McGovern J, et al. Phase II study of second-line gemcitabine in sensitive or refractory small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* oct 2003;42(1):97-102.
78. Hainsworth JD, Burris HA, Erland JB, Baker M, Scullin DC, Shaffer DW, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of patients with relapsed or refractory small cell lung cancer: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer Invest.* avr 2003;21(2):193-9.
79. Huber RM, Reck M, Gosse H, von Pawel J, Mezger J, Saal JG, et al. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. *Eur Respir J.* juin 2006;27(6):1183-9.
80. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, O'Brien MER, Socinski MA, Mezger J, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2014;32(35):4012-9.
81. 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.
82. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* févr 1999;17(2):658-67.
83. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer - PubMed [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17135646/>

84. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial - PubMed [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312053/>
85. A multicenter phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with irinotecan as second-line treatment of patients with refractory small-cell lung cancer - PubMed [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20830475/>
86. Rudin CM, Hann CL, Garon EB, Ribeiro de Oliveira M, Bonomi PD, Camidge DR, et al. Phase II study of single-agent navitoclax (ABT-263) and biomarker correlates in patients with relapsed small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juin 2012;18(11):3163-9.
87. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, Zugazagoitia J, Hann CL, de Braud F, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mars 2020;15(3):426-35.
88. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1997;15(5):2090-6.
89. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, Gettinger S, Peters S, Horn L, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331☆. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2021;32(5):631-41.
90. Pujol J-L, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Uwer L, Hureauux J, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mai 2019;14(5):903-13.
91. Früh M, Panje CM, Reck M, Blackhall F, Califano R, Cappuzzo F, et al. Choice of second-line systemic therapy in stage IV small cell lung cancer (SCLC) - A decision-making analysis amongst European lung cancer experts. *Lung Cancer Amst Neth.* août 2020;146:6-11.
92. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer - PubMed [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630416/>
93. Morrison WB. Cancer chemotherapy: an annotated history. *J Vet Intern Med.* déc 2010;24(6):1249-62.
94. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 1 nov 2008;68(21):8643-53.
95. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74.
96. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1 janv 1981;47(1):207-14.

97. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60
98. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc.* 5 mai 1971;93(9):2325-7.
99. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell.* 15 sept 2014;25(18):2677-81.
100. LES POISONS DU FUSEAU - LES TAXANES [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-taxanes.html/>
101. Ojima I, Lichtenthal B, Lee S, Wang C, Wang X. Taxane anticancer agents: a patent perspective. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(1):1-20.
102. Picard M, Castells MC. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* oct 2015;49(2):177-91.
103. CEPO_-Hypersensibilite_sels_platine_taxanes(2013-07-24).pdf [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO_-Hypersensibilite_sels_platine_taxanes\(2013-07-24\).pdf](https://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO_-Hypersensibilite_sels_platine_taxanes(2013-07-24).pdf)
104. Marupudi NI, Han JE, Li KW, Renard VM, Tyler BM, Brem H. Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opin Drug Saf.* sept 2007;6(5):609-21.
105. Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):107-15.
106. Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, Yamamoto M, Kato K, Matsumoto S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology.* 2003;65(3):224-8.
107. Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2006;17 Suppl 5:v7-12.
108. fiche-conseil-professionnel-topotecan.pdf.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/15504/fiche-conseil-professionnel-topotecan.pdf>
109. Evans TL, Cho BC, Udud K, Fischer JR, Shepherd FA, Martinez P, et al. Cabazitaxel Versus Topotecan in Patients with Small-Cell Lung Cancer with Progressive Disease During or After First-Line Platinum-Based Chemotherapy. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* août 2015;10(8):1221-8.
110. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer - PubMed [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513814/>
111. Farago AF, Drapkin BJ, Lopez-Vilarino de Ramos JA, Galmarini CM, Núñez R, Kahatt C, et al. ATLANTIS: a Phase III study of lurbinectedin/doxorubicin versus topotecan or cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine in patients with small-cell lung cancer who have failed one prior platinum-containing line. *Future Oncol Lond Engl.* janv 2019;15(3):231-9.

112. Gillenwater HH, Stinchcombe TE, Qaqish BF, Tyann M, Hensing TA, Socinski MA. A phase II trial of weekly paclitaxel and gemtciabine infused at a constant rate in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* mars 2005;47(3):413-9.
113. Recchia F, Saggio G, Cesta A, Candeloro G, Rea S. Paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer patients with low performance status. *Anticancer Res.* févr 2005;25(1B):409-14.
114. Dongiovanni V, Buffoni L, Berruti A, Dongiovanni D, Grillo R, Barone C, et al. Second-line chemotherapy with weekly paclitaxel and gemcitabine in patients with small-cell lung cancer pretreated with platinum and etoposide: a single institution phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* août 2006;58(2):203-9.
115. Dazzi C, Cariello A, Casanova C, Verlicchi A, Montanari M, Papiani G, et al. Gemcitabine and paclitaxel combination as second-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a phase II study. *Clin Lung Cancer.* janv 2013;14(1):28-33.
116. Yun T, Kim HT, Han J-Y, Yoon SJ, Kim HY, Nam B-H, et al. A Phase II Study of Weekly Paclitaxel Plus Gemcitabine as a Second-Line Therapy in Patients with Metastatic or Recurrent Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* avr 2016;48(2):465-72.
117. Huber RM, Reck M, Gosse H, von Pawel J, Mezger J, Saal JG, et al. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. *Eur Respir J.* juin 2006;27(6):1183-9.
118. Zhang X, Zeng L, Li Y, Xu Q, Yang H, Lizaso A, et al. Anlotinib combined with PD-1 blockade for the treatment of lung cancer: a real-world retrospective study in China. *Cancer Immunol Immunother CII.* sept 2021;70(9):2517-28.
119. Schmid S, Mauti LA, Friedlaender A, Blum V, Rothschild SI, Bouchaab H, et al. Outcomes with immune checkpoint inhibitors for relapsed small-cell lung cancer in a Swiss cohort. *Cancer Immunol Immunother CII.* août 2020;69(8):1605-13.
120. Li L, Zou C, Dong S, Wu Z-X, Ashby CR, Chen Z-S, et al. Lurbinectedin for the treatment of small cell lung cancer. *Drugs Today Barc Spain* 1998. juin 2021;57(6):377-85.
121. No Overall Survival Benefit With Lurbinectedin/Doxorubicin in Small Cell Lung Cancer - The ASCO Post [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://ascopost.com/news/september-2021/no-overall-survival-benefit-with-lurbinectedindoxorubicin-in-small-cell-lung-cancer/>

RÉSUMÉ :

Contexte : Le CBPC représente 11% des cancers bronchiques en France (entre 2010 et 2015). Il présente un caractère agressif associée à une prolifération tumorale importante. Le pronostic en est sombre. Malgré une chimiosensibilité importante lors de la première ligne de traitement, il existe souvent une récurrence qui est difficile à contrôler. Le TOPOTECAN est le seul traitement disposant d'une AMM spécifique dans cette indication en France mais il présente une toxicité majeure. Au CHU de Rouen, il a été utilisé pendant de nombreuses années un traitement combinant PACLITAXEL-GEMCITABINE chez les patients en rechute. L'objectif de cette étude est d'analyser nos pratiques et de les comparer aux données de la littérature.

Patients & méthodes : Nous avons inclus l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE (au moins une injection) de 2009 à 2019 dans le service de pneumologie du CHU de Rouen, pour le traitement d'un CBPC. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement, l'objectif secondaire sa tolérance.

Résultats : Au cours de la période, 125 patients ont reçu un traitement par PACLITAXEL-GEMCITABINE pour la prise en charge d'un CBPC : 73% d'hommes, âge médian 61 ans, 38% avec OMS>2 ; 57,6% avaient une tumeur résistante à la première ligne de chimiothérapie, 44% avaient des métastases cérébrales. Le taux de réponse était de 13,6%. La survie globale médiane était de 3,8 mois avec une survie sans progression à 2,2 mois.

Conclusion : Dans notre étude les résultats en terme d'efficacité sont moins bons que ceux décrits dans la littérature, probablement du fait d'une moindre sélection des patients. On constate par contre une bonne tolérance du traitement, avec cependant un nombre important de réduction de doses. Ces résultats nous amènent à revoir la place de ce traitement dans notre algorithme de prise en charge.