



**HAL**  
open science

**L'efficacité de la chimiothérapie par  
PACLITAXEL-DOXORUBICINE en seconde ligne chez  
les cancers bronchiques à petites cellules en rechute  
réfractaire ou résistante**

Clara Bourrachot

► **To cite this version:**

Clara Bourrachot. L'efficacité de la chimiothérapie par PACLITAXEL-DOXORUBICINE en seconde ligne chez les cancers bronchiques à petites cellules en rechute réfractaire ou résistante. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03457233

**HAL Id: dumas-03457233**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03457233>**

Submitted on 30 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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Clara BOURRACHOT

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2020

**L'efficacité de la chimiothérapie par PACLITAXEL-DOXORUBICINE en seconde ligne chez les cancers bronchiques à petites cellules en rechute réfractaire ou résistante.**

Directeur de thèse :

Monsieur Henri JANICOT, Docteur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur Jacques-Olivier BAY, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur Pierre VERRELLE, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur Jean-Louis KEMENY, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Clara BOURRACHOT

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2020

**L'efficacité de la chimiothérapie par PACLITAXEL-DOXORUBICINE en seconde ligne chez les cancers bronchiques à petites cellules en rechute réfractaire ou résistante.**

Directeur de thèse :

Monsieur Henri JANICOT, Docteur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur Jacques-Olivier BAY, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur Pierre VERRELLE, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur Jean-Louis KEMENY, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-ptisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE**

## 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale



**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

A Monsieur JANICOT, pour son apprentissage et son aide, dans la rédaction de ce travail, ainsi qu'au cours de ces quatre années d'internat.

A Monsieur le Professeur Jacques-Olivier BAY, d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse.

A Messieurs les Professeurs KEMENY, et VERRELLE, d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A Monsieur MERLE, pour ses corrections et son accompagnement pendant quatre ans.

A Madame Muriel DURAND, pour son aide au cours du recueil de données.

A Madame Céline LAMBERT pour sa disponibilité au cours des statistiques.

## DEDICACES

A mes parents, mon plus grand soutien, pour leur amour inconditionnel et l'exemple qu'ils sont dans leur vie personnelle et professionnelle.

A mes deux sœurs et mon frère pour nos souvenirs d'enfance, et ceux à venir. A ma sœur Camille, qui nous a montré le chemin de l'excellence. A Clémence, pour son écoute à l'approche du concours. A Constant pour avoir survécu au milieu de ses trois sœurs. A Arnaud et Sébastien pour leur générosité.

A mes neveux et nièces, Sixtine, Paul, Louise, Héloïse et Brune qui remplissent ma vie de bonheur.

A Kevin pour sa patience et sa sérénité au cours de cette dernière année parfois difficile.

A mes beaux-parents, Valérie et Thierry pour leur accueil chaleureux dans leur famille. A Cédric et Camille pour ces virées chez Mephisto.

A Karine, Lisa, Angélique, Adélaïde, Aurore, Alix, et Mahault toujours présentes dans les moments importants, malgré la distance.

A Maxence et Lola, pour la simplicité de leur amitié et à Lily qui illumine nos soirées d'été.

A Tiphaine et Pierre-Etienne pour avoir partagé leur voyage de noces et m'avoir permis d'affronter des épreuves bien plus grandes que la thèse : pierriers, patous et vipères aspic.

A Blanche et Séverin pour les soirées musicales et les braséros.

A Odile pour nos convoiturages sur l'A89 et ses conseils.

A mes co-internes de pneumologie, pour leur solidarité au cours de ces semestres partagés. A l'ensemble de mes chefs, pour leur formation au cours de ces quatre années. Plus particulièrement à Lise pour sa bonne humeur permanente, à Annick pour ses cafés du matin et à Nelson pour sa bienveillance.

A Coco, ma plus belle rencontre du service.

A mes co-internes de radiothérapie pour m'avoir soutenue pendant mon semestre de thèse.

## Tables des matières

<b>1) INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>2) MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1. Eligibilité des malades</b> :.....	<b>17</b>
<b>2.2. Plan de traitement</b> : .....	<b>18</b>
<b>2.3. Evaluation</b> : .....	<b>18</b>
<b>2.4. Analyse statistique</b> :.....	<b>18</b>
<b>3) RESULTATS</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Population</b> : .....	<b>20</b>
<b>3.2 Efficacité</b> : .....	<b>22</b>
<b>3.3 Survie</b> : .....	<b>22</b>
<b>3.3 Tolérance</b> : .....	<b>25</b>
<b>3.4 Prise en charge des malades après paclitaxel-doxorubicine</b> : .....	<b>25</b>
<b>4) DISCUSSION</b> .....	<b>27</b>
<b>5) CONCLUSION</b> .....	<b>32</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>34</b>

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

**CPC : cancer à petites cellules**

**EP : sel de platine-étoposide**

**ATU : autorisation temporaire d'utilisation**

**IPC : irradiation prophylactique cérébrale**

**SG : survie globale**

**CAV : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine**

**RC : réponse complète**

**RP : réponse partielle**

**RS : réponse stable**

**CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events**

## **1) INTRODUCTION**

Le cancer du poumon fait partie des trois principaux types de cancer dans le monde en termes d'incidence (2,1 millions de nouveaux cas en 2018), et est la première cause de mortalité par cancer (1,8 million) (1). En France, l'incidence était de 46363 nouveaux cas en 2018, soit la deuxième et troisième localisation de cancer en termes d'incidence chez l'homme et chez la femme respectivement, et la première cause de décès par cancer tout sexe confondu (2). Le cancer à petites cellules (CPC), développé à partir de cellules neuroendocrines, représente 15% des cancers du poumon. C'est une forme agressive de cancer du poumon, métastatique d'emblée dans 70% des cas, avec une survie sans traitement de 2 à 6 mois (3).

La chimiothérapie par sel de platine-étoposide (EP) est utilisée en première ligne (4), associée dans les formes limitées au thorax à une radiothérapie thoracique (5) et une irradiation prophylactique cérébrale (IPC) de clôture (6). Dans les formes métastatiques, l'EP est associé à une immunothérapie stimulante anti-PDL1 (7) et les patients peuvent également bénéficier d'une IPC de clôture en l'absence de lésions secondaires cérébrales (8). Le taux de réponse en première ligne est de 80-90% dans les formes limitées (9), avec une médiane de survie globale (SG) de 15-20 mois et 40% de survivants à 2 ans (10). Dans les stades métastatiques, 70 % des malades répondent initialement (11), la médiane de SG est de 8-10 mois, avec 10% de survie à 2 ans (9).

Malgré une chimio-sensibilité initiale importante, 88% des CPC évoluent vers une récurrence, et seuls 59% sont éligibles à un nouveau traitement (12). Les patients présentant une rechute à plus de 6 mois de la fin du traitement, sont qualifiés de hautement sensibles,

et ceux entre 3 à 6 mois de sensibles. Pour les patients hautement sensibles, le traitement de la récurrence est la reprise d'une chimiothérapie par EP, tandis que pour les patients sensibles, aucune recommandation officielle ne permet de choisir entre la reprise de l'EP et une seconde ligne par topotécan (13). Une étude récente du GFPC a été réalisée en seconde ligne chez les patients sensibles et hautement sensibles. Elle retrouve une médiane de survie sans progression (4,7 mois versus 2.7 mois,  $p < 0.0041$ ) et un taux de réponse (39% versus 19%,  $p < 0.0024$ ), significativement meilleurs chez les patients traités par carboplatine-étoposide par rapport à ceux traités par topotécan, sans amélioration de la survie globale (14).

Le topotécan est la seule molécule ayant actuellement l'AMM en France en cas de récurrence du CPC, lorsque la reprise du traitement de première ligne est jugée inappropriée. Son efficacité est comparable au CAV (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine) chez les patients sensibles avec une toxicité moindre, excepté pour la thrombopénie grade 4 (15). Il a également montré une supériorité par rapport aux soins de confort exclusifs avec une médiane de SG à 25,9 vs 13,9 semaines, quel que soit le type de rechute (16). La tolérance et l'efficacité sont similaires pour les formes per os et intraveineuse (17).

Plus récemment, le lurbinectédine a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en seconde ligne, quel que soit le délai de progression, à la suite d'un essai basket de phase II (18) (19).

En cas de rechute à moins de 90 jours de la dernière cure de chimiothérapie de première ligne, patients dit résistants, ou pendant la première ligne, patients dit réfractaires, aucun traitement standard n'existe à ce jour, et très peu d'études dédiées ont été réalisées, bien qu'ils représentent 43% des récurrences (12). Selon une étude publiée en 2020, reprenant les



pratiques de 13 experts européens, en cas de rechute réfractaire ou résistante, 62% recommandent jusqu'à présent le CAV en cas d'état général conservé et 54% le topotécan en cas d'état général altéré (13).

L'efficacité d'une chimiothérapie par paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) - doxorubicine (40mg/m<sup>2</sup>) a été étudiée dans une étude de phase II en 2000, chez les patients atteints d'un cancer à petites cellules en rechute. Dans une analyse de sous-groupes de 14/46 malades (30%), en rechute résistante ou réfractaire, cette chimiothérapie a montré un taux de réponse intéressant, de 14% (2/14) (20). En l'absence de traitement standard actuellement, en cas de rechute résistante ou réfractaire, nous avons cherché à confirmer ces résultats de manière rétrospective.

Le but notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du paclitaxel-doxorubicine en seconde ligne, chez les patients atteints de CPC réfractaires et résistants, traités au CHU de Clermont-Ferrand de janvier 2008 à décembre 2017.

## **2) MATERIELS ET METHODES**

### 2.1. Eligibilité des malades :

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique dans le service de pneumologie du CHU de Clermont-Ferrand de janvier 2008 à décembre 2017.

Les patients traités par paclitaxel-doxorubicine sont sélectionnés via notre logiciel de chimiothérapie et les informations par la suite tirées des dossiers informatisés et papiers des patients.

Les critères d'inclusion sont un âge supérieur à 18 ans, un prélèvement retrouvant une histologie ou cytologie de carcinome neuroendocrine à petites cellules, un stade limité au thorax ou métastatique, une première ligne par carbo ou cisplatine-étoposide, une progression dans les 90 jours après le J1 de la dernière cure d'EP et un traitement par paclitaxel-doxorubicine en deuxième ligne.

Les critères d'exclusion sont, une anatomopathologie autre que le CPC, une première ligne autre que l'EP, une progression à plus de 90 jours de la fin de la première ligne, un traitement par paclitaxel-doxorubicine en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus et un suivi partiel dans un autre centre.

Les données sont traitées de façon anonyme et uniquement utilisées dans le but fixé par cette étude. Le fichier informatique restera strictement confidentiel. Tous les patients inclus dans cette étude sont décédés, aucune démarche supplémentaire n'est effectuée.

L'étude est conforme à la MR04 à laquelle le CHU de Clermont Ferrand s'est engagée.

## 2.2. Plan de traitement :

Le protocole de chimiothérapie est composé de doxorubicine 40 mg/m<sup>2</sup> et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, avec une prémédication standard. Une évaluation de la fonction cardiaque est systématique avant la première cure de doxorubicine. La durée du traitement est de 6 cures.

L'évaluation de la réponse se fait selon les critères RECIST 1.1 à la 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> cure.

## 2.3. Evaluation :

Notre critère de jugement principal est le taux de réponse, pourcentage de réponses complètes et partielles (RC +RP). Seule la meilleure réponse au traitement est répertoriée.

Nos critères de jugement secondaires sont : le taux de contrôle [RC+ RP+ RS (réponses stables)] ; la survie sans progression (date de première cure de paclitaxel-doxorubicine, jusqu'à progression, ou décès) ; la durée de réponse (date de première réponse, jusqu'à progression) ; la survie globale (date de première cure de paclitaxel-doxorubicine jusqu'au décès) ; et la survie globale à partir du diagnostic (date du prélèvement confirmant le diagnostic, jusqu'au décès).

Les toxicités grades 3 et 4 sont répertoriées, classées selon la cinquième version du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (21), ainsi que les décès attribués au traitement et les traitements ultérieurs.

## 2.4. Analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral

de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles et par la moyenne  $\pm$  écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk et/ou par histogramme. Les taux de réponse et de contrôle ont été présentés avec un intervalle de confiance (IC) à 95%. Les facteurs associés à la réponse ont été étudiés par des tests statistiques usuels : test du Chi<sup>2</sup> ou test exact de Fisher pour les paramètres qualitatifs et test t de Student ou test de Mann-Whitney pour les paramètres quantitatifs. Les données censurées (survie sans progression et survie globale) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. L'étude des facteurs associés à la survie a été réalisée par le test du log-rank. Les résultats sont exprimés en termes d'hazard ratios (HR) et intervalles de confiance à 95%. Des régressions de Cox ont dans un second temps été considérées afin d'ajuster les résultats sur des critères jugés pertinents au vu des résultats univariés.

### **3) RESULTATS**

#### 3.1 Population :

Parmi les 110 patients sélectionnés via notre logiciel de chimiothérapie, ayant bénéficié d'une chimiothérapie par paclitaxel-doxorubicine de janvier 2008 à décembre 2017, 40 répondent à nos critères d'inclusion. Deux patients supplémentaires, dont la progression est à 91 et 93 jours de la dernière cure d'EP, son inclus.

Les caractéristiques des 42 patients sont exposées dans le Tableau 1. L'âge moyen au diagnostic est 59 ans, avec 19% de patients âgés de plus de 65 ans et un patient âgé de plus de 75 ans. Ce sont majoritairement des hommes (71,4%), tabagiques (97,6%), et en bon état général (87,8% de PS <2 et 68,6% de perte de poids < 5% au diagnostic). Trente-six (85,7%) patients sont métastatiques au diagnostic, dont 57% en hépatique, 21% en cérébral et 33% à l'os. Parmi les six patients initialement limités au thorax, cinq ont progressé de manière métastatique après la première ligne par EP.

Le cisplatine-étoposide est utilisé dans 83,3% des cas en première ligne, et le carboplatine-étoposide dans 16,7% des cas, avec une médiane de 6 [6 ; 6] cures. Seuls quatre des patients métastatiques ont reçu moins de 6 cures. Le délai de progression médian est de 60 jours [23 ; 79], avec 90,5% de patients résistants et 9,5% réfractaires.

<b>Tableau 1. Caractéristiques des patients</b>	<b>Total (n=42)</b>
Age (années)	59,2 +/- 7,7
>65 ans	8 (19,1)
>75 ans	1(2,4)
Genre masculin	30 (71,4)
Fumeur	41 (97,6)
Nombre de PA	40 [30 ; 45]
Stade	
Limité au thorax	6 (14,3)
Métastatique	36 (85,7)
Métastases hépatiques	24 (57,1)
Métastases cérébrales	9 (21,4)
Métastases osseuses	14 (33,3)
PS	41/42
0	13 (31,7)
1	23 (56,1)
2	5 (12,2)
Perte de poids >5%	11/35 (31,4)
Syndromes associés	
Syndrome cave	3 (7,1)
Hyponatrémie	8 (19,1)
Hypercorticisme	1 (2,4)
Radiothérapie	
Curative	6 (14,3)
Palliative*	33 (78,6)
IPC	8 (19)
Première ligne	
Cisplatine-étoposide	35 (83,3)
Carboplatine-étoposide	7 (16,7)
Nombre de cures	6 [6 ; 6]
Type de rechute	
Résistante	38(90,5)
Réfractaire	4 (9,5)
Délai de progression	60 [23 ; 79]

*Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [intervalle interquartile]. Abréviations : PA, paquet-année ; PS, performans status ; \*au cours de la prise en charge ; IPC, Irradiation Prophylactique Cérébrale*

### 3.2 Efficacité :

Notre taux de réponse et notre taux de contrôle sont calculés à partir des 42 patients, sept des huit patients non évaluables étant décédés autour de leur date de réévaluation, et par conséquent considérés comme non répondeurs. L'ensemble des résultats est présenté dans le Tableau 2. Seize patients (38%) bénéficient des 6 cures de traitement.

Le taux de réponse est de 26,2%, IC 95% [13,9 ; 42,0], et le taux de contrôle de 45,2%, IC 95% [29,8 ; 61,3]. La durée médiane de réponse est de 2,5 mois [2,2 ; 4,5]. La survie sans progression médiane est de 2,4 mois, IC 95% [1,8 ; 4,0] et le pourcentage de survie sans progression à 6 mois est de 16,7%, IC 95% [7,3 ; 29,3].

En analyse univariée (Tableau 3), les facteurs améliorant la survie sans progression sont la radiothérapie curative en première ligne, et par conséquent, le stade limité au thorax. Les facteurs diminuant la survie sans progression sont les métastases cérébrales, hépatiques, et la perte de poids. En analyse multivariée, seules restent significatives les métastases hépatiques, HR 3,7, IC 95% [1,5-9,1] ;  $p < 0.004$  et les métastases cérébrales, HR 2,3, IC 95% [1,0-5,2] ;  $p < 0.047$ . Aucun facteur n'est associé au taux de réponse en analyse univariée.

### 3.3 Survie :

La médiane de survie globale est de 4,9 mois IC 95% [3,8 ; 6,8]. La survie globale à 6 mois est de 42,9% IC 95% [27,8 ; 57,1] et à 12 mois de 14,3% IC 95% [5,8 ; 26,5].

La médiane de survie globale à partir du diagnostic est de 10,5 mois IC 95% [9,3 ; 13,5]. 100% des patients sont en vie 6 mois après le diagnostic et 45,2% IC 95% [29,9 ; 59,4], 12 mois après.

En analyse univariée sur la survie globale, les métastases hépatiques, et la perte de poids au diagnostic, sont un facteur pronostic négatif. En revanche, la radiothérapie curative et palliative au cours de la prise en charge, sont un facteur pronostic positif. Aucun facteur n'est associé à la survie globale en analyse multivariée. Aucun facteur n'est associé à la survie globale à partir du diagnostic en analyse univariée.

<b>Tableau 2. Deuxième ligne par paclitaxel-doxorubicine</b>	<b>Total (n=42)</b>
Nombre de cure	3 [3 ; 6]
Type de réponse RECIST	
Partielle	11 (26)
Stabilité	8 (19)
Progression	15 (36)
Non évaluable	8(19)
Taux de réponse, IC 95%	26,2% [13,9 ; 42,0]
Taux de contrôle, IC 95%	45,2% [29,8 ; 61,3]
Durée de réponse (mois)	2,5 [2,2 ; 4,5]
Survie sans progression (mois), IC 95%	2,4 [1,8 ; 4,0]
Survie sans progression à 6 mois	16,7% [7,3 ; 29,3]
Survie globale (mois), IC 95%	4,9 [3,8 ; 6,8]
Survie globale à 6 mois	42,9% [27,8 ; 57,1]
Survie globale à 12 mois	14,3% [5,8 ; 26,5]
Survie globale à partir du diagnostic (mois), IC 95%	10,5 [9,3 ; 13,5]
A 6 mois	100%
A 12 mois	45,2% [29,9 ; 59,4]
Toxicité grade 3 et 4	9/42 (21,4)
Neutropénie	4 (9,5)
Aplasie médullaire fébrile	1/42 (2,4)
Infection	2 (4,8)
Asthénie	1 (2,3)
Nausées	2 (4,8)
Motif arrêt	
Traitement complet	16 (38,1)
Progression	17 (40,5)
Altération de l'état général	5 (11,9)
Décès	1 (2,4)
Non évaluable	3 (7,1)
Nombre de lignes après paclitaxel-doxorubicine	1 [0 ; 1]
Troisième ligne	23/41 (56,1)
Hycamtin	22/23 (95,7)
Carboplatine-VP16	1/23 (4,3)
Quatrième ligne	5/41 (12,2)
Cinquième ligne	3/41 (7,3)

*Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne  $\pm$  écart-type ou de médiane [intervalle interquartile]. Abréviations : RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*



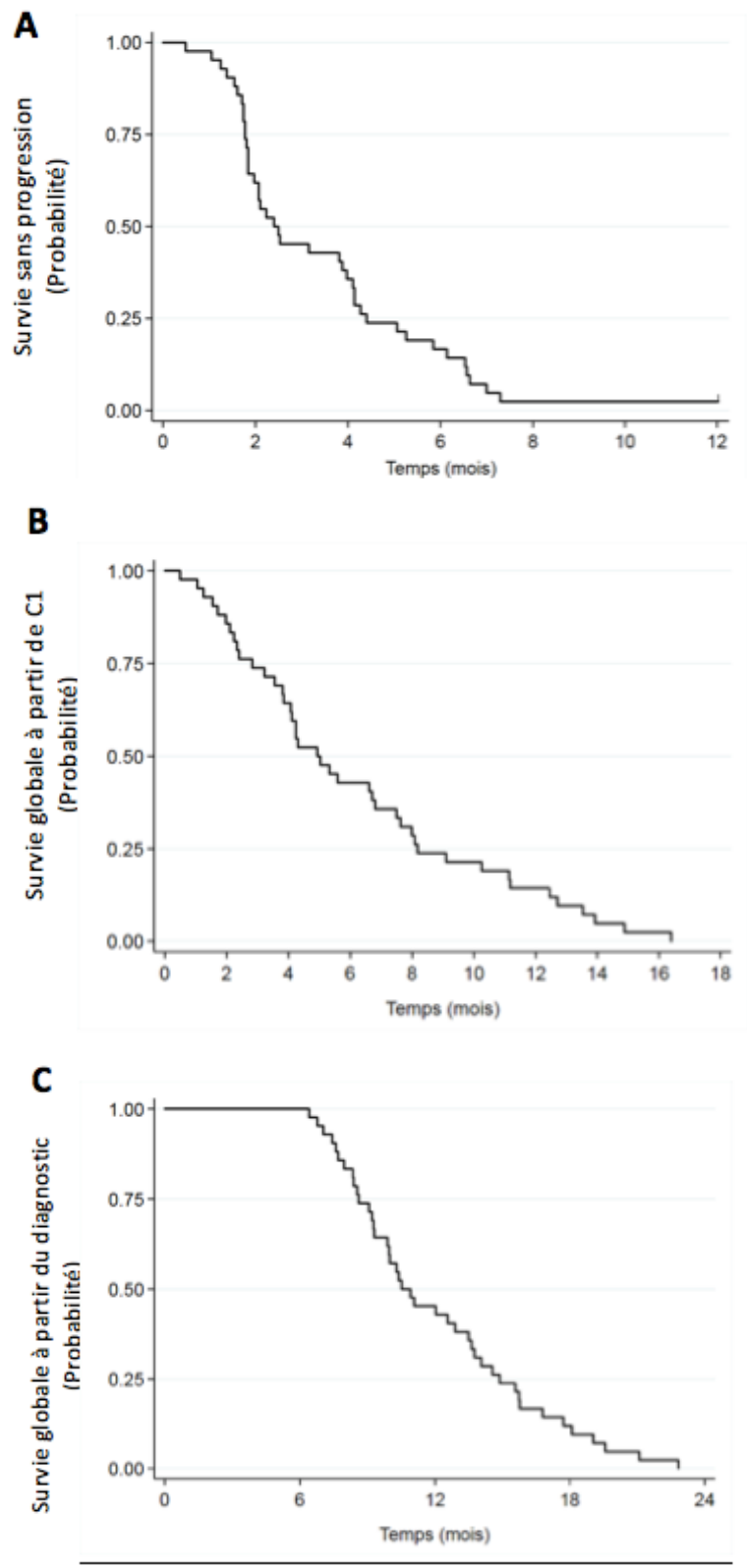


Figure 1. Courbe de survie des CPC réfractaires et résistants sous paclitaxel-doxorubicine en seconde ligne, estimée par la méthode de Kaplan-Meier. (A) Survie sans progression ; (B) Survie globale à partir de la première cure de paclitaxel-doxorubicine ; (C) Survie globale à partir du diagnostic

<b>Tableau 3. Analyses uni et multivariée</b>	<b>HR [IC 95%]</b>	<b>P</b>
<b>Facteurs associés à la survie sans progression</b>		
Analyse univariée		
Stade limité	0,5 [0,2-1,1]	0,097
Métastases cérébrales	2,8 [1,3-6,3]	0,011
Métastases hépatiques	1,9 [0,96-3,4]	0,066
Perte de poids >5%	2,4 [1,1-5,2]	0,034
Radiothérapie curative	0,22 [0,07-0,6]	0,006
Multivariée		
Stade limité	0,9[0,3-2,6]	0,84
Métastases cérébrales	3,7 [1,5-9,1]	0,004
Métastases hépatiques	2,3 [1,0-5,2]	0,047
<b>Facteurs associés à la survie globale</b>		
Analyse univariée		
Métastases hépatiques	1,94 [0,98-3,6]	0,056
Perte de poids >5%	2,23 [1,0-4,5]	0,05
Radiothérapie curative	0,44 [0,19-1,08]	0,074
Radiothérapie palliative	0,44 [0,20-0,98]	0,045
Multivariée		
Métastases hépatiques	1,7 [0,9-3,3]	0,126
Radiothérapie palliative	0,5 [0,20-1,2]	0,121

*Les données sont présentées sous forme d'hazard ratio (HR) et intervalle de confiance (IC) à 95%.*

### 3.3 Tolérance :

Neuf patients (21,4%) ont présenté une toxicité grade 3 ou 4, la plus fréquente étant la neutropénie (9,5%), dont une aplasie médullaire fébrile. Deux cas d'infections sans neutropénie associée (4,8%), ont été relevés. Le reste des toxicités comprend des nausées (4,8%) nécessitant une alimentation artificielle et une asthénie grade 3 (2,3%) entraînant un arrêt de la doxorubicine lors de la dernière cure. Aucun décès toxique n'a été constaté.

### 3.4 Prise en charge des malades après paclitaxel-doxorubicine :

Dix-sept patients (40%) progressent avant la fin du traitement, cinq (12%) l'arrêtent en raison d'une altération de l'état général et pour trois patients (7.1%) la raison de l'arrêt est inconnue. Seul un patient est décédé avant l'arrêt des traitements, sans argument pour une cause toxique.

Vingt-trois patients (54,8%) bénéficient d'une troisième ligne et dans 95,8% des cas le topotécan est utilisé. En médiane, une ligne est réalisée après paclitaxel-doxorubicine. Cinq patients (12.2%) bénéficient d'une quatrième ligne et trois (7.3%) d'un cinquième.

## **4) DISCUSSION**

Seule une étude de phase II (22), une étude pilote (23) et une étude rétrospective (24), ont jusqu'ici été réalisées chez les CPC en rechute réfractaire et résistante, bien qu'il représentent 43% des récurrences. Le reste des données de la littérature est tiré d'analyses en sous-groupe.

Cette étude rétrospective est la première évaluant le paclitaxel-doxorubicine en deuxième ligne chez les cancers à petites cellules en rechute réfractaire et résistante. Elle confirme son efficacité avec un taux de réponse à 26% et une médiane de survie sans progression à 2,4 mois, pour des toxicités de grade 3 et 4 acceptables (21%), sans aucun décès toxique.

Le CAV qui est évoqué comme une des possibilités de traitement par les experts, n'a jamais été étudié dans cette population. Dans la phase III qui le compare au topotécan, les patients sélectionnés présentent un délai de progression à plus de 60 jours de la dernière cure de la première ligne, rendant difficile la comparaison avec notre étude (15).

Le topotécan, autre alternative recommandée par experts, a montré des résultats modestes lors de l'étude de phase II, réalisée en 1997, étudiant en sous-groupe, 47 patients en rechute réfractaire et résistante. Le taux de réponse était de 6,4%, et la médiane de survie globale de 4,7 mois (25). Ces résultats limités du topotécan sont confirmés par une méta-analyse évaluant le topotécan en seconde ligne chez les CPC, qui retrouve en analyse de sous-groupe, chez les rechutes réfractaires et résistantes, un taux de réponse de 5%, et une survie globale à 6 et 12 mois de 37% et 9% respectivement. Les toxicités sont élevées, avec 69% de neutropénies de grade 3 ou 4 et 2% de décès toxiques (26).

L'amrubicine, anthracycline de troisième génération, est utilisée au Japon depuis 2002 dans les rechutes des CPC. Elle a été étudiée à plusieurs reprises, chez les patients résistants et réfractaires, retrouvant des taux de réponse de 17-50%, une médiane de survie sans progression de 2,6-4,1 mois et une médiane de survie globale de 5,3-10,3 mois (22) (24) (27) (28) (29). Un décès toxique a été constaté dans une phase II la comparant au topotécan (28). Cependant, à la suite d'une étude de phase III dans une population caucasienne, en seconde ligne chez les CPC, ne retrouvant pas de supériorité de l'amrubicine par rapport au topotécan sur la survie globale (7,5 vs 7,8 mois), ce traitement n'a pas été validé en Europe. Chez les patients en rechute réfractaire et résistante, l'analyse en sous-groupe montrait une médiane de survie globale de 6,2 versus 5,7 mois ( $p < 0,047$ ) et un taux de réponse de 20,1% versus 9,4% ( $p < 0,024$ ), significativement supérieurs chez les patients traités par amrubicine (30). Les toxicités étaient supérieures dans le groupe topotécan, notamment la neutropénie et la thrombopénie.

Plus récemment, le lurbinectédine a obtenu une ATU, à la suite d'une étude de phase II chez 105 malades traités en deuxième ligne pour la rechute de leur CPC. Le taux de réponse est de 35,2% (37/105), la médiane de survie sans progression de 3,5 mois, et la médiane de survie globale de 9,3 mois. Dans le sous-groupe des 45 patients en rechutes résistantes et réfractaires le taux de réponse est de 22,2%, la médiane de survie sans progression de 2,6 mois, et la médiane survie globale de 5 mois. En revanche, 10% des patients ont présenté des toxicités sévères, dont deux entraînant l'arrêt du traitement (19) .

L'efficacité de l'immunothérapie stimulante anti-PD1 et anti-PDL1 a été analysée dans le CPC ces dernières années. Le nivolumab et l'association nivolumab/ipilimumab(anti-CTLA-4) ont été étudiés quelques soit le PDL1 en deuxième et troisième ligne, le taux de réponse est de

10 % en monothérapie et de 19 % en combinaison (31). Les durées de réponse sont élevées, 15,8 mois en monothérapie, et 10 mois en combinaison. Dans cette étude, il n'a pas été trouvé de différence sur le taux de réponse ou la survie selon la positivité ou non du PDL1. Un décès toxique est survenu en monothérapie et trois en combinaison. Le nivolumab +/- ipilimumab est actuellement recommandé en option de traitement en cas de rechute du CPC inférieure à 6 mois par le NCCN (32) .

Le pembrolizumab a été étudié chez des patients PDL1 positifs et quel que soit le PDL1, après deux lignes de traitement (33) . Sur 83 malades, le taux de réponse est de 19,3 %, et la survie sans progression de 2 mois. Pour les 16 malades répondeurs la médiane de durée de réponse n'est pas atteinte, 61 % des répondeurs ont une réponse à 18 mois ou plus. Deux décès toxiques sont survenus.

Deux études randomisées, la première, une étude de phase II comparant l'atézolizumab à la chimiothérapie (34), et la seconde une étude de phase III comparant le nivolumab au topotécan ou à l'amrubicine (35), se sont avérées négatives en seconde ligne, quel que soit le délai de rechute. Néanmoins, en analyse de sous-groupe dans l'étude Checkmate 331 (non publiée), chez les patients résistants et réfractaires, la survie globale est supérieure pour le bras nivolumab, HR 0,71, IC 95% [0.54-0.94].

L'immunothérapie stimulante anti-PD1 ou anti-PDL1 est actuellement clairement positionnée en première ligne chez les CPC métastatiques, après la positivité de deux études de phase III associant l'EP avec l'atézolizumab (7) ou le durvalumab (36).

D'après l'ensemble des résultats de la littérature concernant le traitement des rechutes résistantes et réfractaires des CPC, présentés dans le Tableau 4, le paclitaxel-doxorubicine présente une efficacité supérieure au topotécan et comparable au lurbinectédine et à

l'amrubicine. Selon la méta-analyse de 2015, le taux de réponse du topotécan est de 5%, IC 95% [1-8], significativement inférieur à l'association paclitaxel-doxorubicine, 26,2%, IC 95% [13,9 ; 42,0]. La médiane de survie sans progression sous paclitaxel-doxorubicine (2,4 mois) est semblable à celle du topotécan (2,6 mois), de l'amrubicine (2,8 mois) et du lubinectédine (2,6 mois). L'analyse et la comparaison des données de la survie globale de l'étude sont plus discutables, bien que la survie globale à 6 mois et à 12 mois, 42,9% et 14,3%, semble supérieure, au topotécan, 37% et 9% (26). Contrairement aux études de phase II, dans notre étude, aucune sélection des patients selon un PS<2 (30), la présence de métastases cérébrales (30) (19) ou de comorbidités n'est réalisée. Les toxicités grade 3 et 4 sous paclitaxel-doxorubicine semblent inférieures à celles des autres études, sans aucun décès toxique.

L'analyse univariée et multivariée confirme, en accord avec la littérature, le stade métastatique et notamment la présence de lésions cérébrales et secondaires hépatiques, comme facteurs prédictif négatifs de la survie sans progression. En revanche, si l'analyse univariée, retrouve un impact favorable de la radiothérapie palliative au cours de la prise en charge, celui-ci n'est pas confirmé par l'analyse multivariée.

Les biais de notre étude sont liés à son caractère rétrospectif et unicentrique, entraînant des données manquantes, et un effectif réduit. En raison du bras unique, aucune comparaison directe avec d'autres molécules n'est possible. Cependant, bien que notre population étudiée soit restreinte, elle reste comparable en terme d'effectif, à celles des études sus-citées, permettant la comparaison indirecte de nos résultats.

**Tableau 4. Etudes en rechute résistante et réfractaire des CPC bronchiques**

	Paclitaxel- doxorubicine	Paclitaxel- doxorubicine, Sondpavde et al, 2000*	Topotécan, Von Pawel et al, 2014*	Toptécan, Horita et al, 2015*+	Amrubicine, Ettinger et al, 2010	Amrubicine, Von Pawel et al, 2014*	Lurbinéctéidine, Trigo et al, 2020*
Taux de réponse, IC 95%	26,2% [13,9-42,0]	14%	9,4%	5% [1-8]	21,3% [12,7-32,3]	20,1%	22,2% [11,2-37,1]
Taux de contrôle, IC 95%	45,2% [29,8-61,3]	21%	-	29% [16-42]	52% [40,9-62,9]	-	51,1% [35,8-66,3]
Survie sans progression, mois, IC 95%	2,4 [1,8 ; 4,0]	-	2,6 [1,8-3,3]	-	3,2 [2,4-4,0]	2,8 [2,8-3,4]	2,6 [1,3-3,9]
Survie globale, mois, IC 95%	4,9 [3,8 ; 6,8]	-	5,7 [4,1-7]	-	6 [4,8-7,1]	6,2 [5,5-6,7]	5,0 [4,1-6,3]
Survie globale à 6 mois, IC 95%	42,9% [27,8-57,1]	-	-	37% [28-46]	48% [36,7-59,3]	-	45,8% [30,4-61,3]
Survie globale à 12 mois, IC 95%	14,3% [5,8-26,5]	-	-	9% [5-13]	15,7% [7,3-24,1]	-	15,9% [3,6-28,2]
Comparaison du taux de réponse, p	-	-	0,01	-	0,55	0,38	0,67

\*analyse en sous-groupe ; +méta-analyse

Nous avons effectué une comparaison de notre taux de réponse à ceux de la littérature par un test du Chi2



## **5) CONCLUSION**

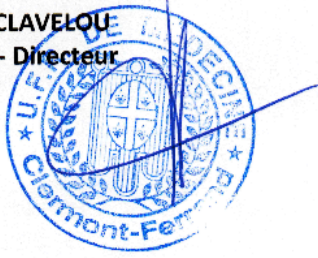
Le traitement des CPC en rechute réfractaire et résistante a jusqu'à ce jour très peu été exploré, bien qu'ils représentent 43% des récurrences (12). Le pronostic de ces patients reste défavorable avec une médiane de survie globale à 5,45 mois (37). Le topotécan est actuellement la seule molécule à bénéficier de l'AMM en rechute, malgré des résultats limités et une toxicité parfois importante dans cette population. Dans cette étude, la chimiothérapie par paclitaxel-doxorubicine a montré un taux de réponse supérieur à celui du topotécan, avec des toxicités acceptables.

Certaines molécules, dont l'amrubicine (30) et le lurbinectédine (19) ont également montré en analyse de sous-groupe, des taux de réponse supérieurs au topotécan, chez les patients en rechute réfractaire et résistante. L'immunothérapie stimulante anti-PD1 ou anti-PDL1 n'améliore pas le taux de réponse de ces malades, mais semble augmenter significativement la durée de réponse, sans surtoxicité (31) (38). L'association immunothérapie stimulante anti-PD1 ou PDL1 et chimiothérapie cytotoxique est possible avec une toxicité acceptable comme montré dans les deux études de phase III en première ligne des CPC métastatiques (7) (36).

Une étude de phase II chez les malades en rechute résistante ou réfractaire d'un CPC, associant une chimiothérapie autre que le topotécan et présentant un meilleur taux de réponse (paclitaxel-doxorubicine ; amrubicine ; lurbinectédine) et une immunothérapie stimulante anti-PD1 ou anti-PDL1 (nivolumab, pembrolizumab) permettant une durée de réponse prolongée chez les malades répondeurs peut être considérée.

Clermont-Ferrand, le 3/09/2022

Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Vu, le Président du Jury de Thèse  
(Date et Signature)  
CHU CLAVELOU - CLERMONT-FERRAND  
Service d'Hématologie, Clinique Adultes  
et de Thérapie Cellulaire  
Professeur des Universités Olivier BAY  
Chef de Service  
N° A.D.E.L.I. : 62 124253 8  
N° RPPS : 1000367512  
Tél : 04.73.750.874 - Fax : 04.73.750.081

## **Bibliographie**

1. CIRC. Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018. 12 sept 2018;
2. curie.fr. Cancer du poumon : les données épidémiologiques. 5 juin 2019;
3. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique, 16 ème édition: Cancers bronchiques à petites cellules.
4. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. nov 1985;3(11):1471-7.
5. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 3 déc 1992;327(23):1618-24.
6. Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *N Engl J Med*. 12 août 1999;341(7):476-84.
7. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 6 déc 2018;379(23):2220-9.
8. 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.
9. Okuno SH, Jett JR. Small Cell Lung Cancer: Current Therapy and Promising New Regimens. *The Oncologist*. juin 2002;7(3):234-8.
10. 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.
11. Foster NR, Qi Y, Shi Q, Krook JE, Kugler JW, Jett JR, et al. Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: Findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 15 mars 2011;117(6):1262-71.
12. Okuma HS, Horinouchi H, Kitahara S, Asao T, Sunami K, Goto Y, et al. Comparison of Amrubicin and Weekly Cisplatin/Etoposide/Irinotecan in Patients With Relapsed Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. mars 2017;18(2):234-240.e2.
13. Früh M, Panje C, 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 survey amongst European lung cancer experts. *Lung Cancer*. mars 2020;S0169500220303548.
14. 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.
15. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. févr 1999;17(2):658-658.
16. O'Brien MER, Ciuleanu T-E, Tsekov H, Shparyk Y, Čučević B, Juhasz G, et al. Phase III Trial Comparing Supportive Care Alone With Supportive Care With Oral

- Topotecan in Patients With Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1 déc 2006;24(34):5441-7.
17. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol J-L, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III Study of Oral Compared With Intravenous Topotecan As Second-Line Therapy in Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 mai 2007;25(15):2086-92.
  18. Paz-Ares LG, Trigo Perez JM, Besse B, Moreno V, Lopez R, Sala MA, et al. Efficacy and safety profile of lurbinectedin in second-line SCLC patients: Results from a phase II single-agent trial. *J Clin Oncol.* 20 mai 2019;37(15\_suppl):8506-8506.
  19. 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.
  20. Sonpavde G, Ansari R, Walker P, Sciortino DF, Gabrys GT, Murdock A, et al. Phase II Study of Doxorubicin and Paclitaxel as Second-Line Chemotherapy of Small-Cell Lung Cancer: A Hoosier Oncology Group Trial. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* févr 2000;23(1):68-70.
  21. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5 [Internet]. Disponible sur: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)
  22. Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P, Gupta V, Garbo L, Alemany C, et al. Phase II Study of Amrubicin As Second-Line Therapy in Patients With Platinum-Refractory Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 mai 2010;28(15):2598-603.
  23. Park SH, Cho EK, Kim Y, Kyung SY, An CH, Lee SP, et al. Salvage treatment with topotecan in patients with irinotecan-refractory small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* nov 2008;62(6):1009-14.
  24. Wakuda K, Kobayashi H, Omori S, Nakashima K, Ono A, Kenmotsu H, et al. Efficacy of second-line chemotherapy in poor-risk patients with refractory-relapsed small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1 sept 2018;48(9):822-6.
  25. 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.* mai 1997;15(5):2090-6.
  26. Horita N, Yamamoto M, Sato T, Tsukahara T, Nagakura H, Tashiro K, et al. Topotecan for Relapsed Small-cell Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 1347 Patients. *Sci Rep.* déc 2015;5(1):15437.
  27. Onoda S, Masuda N, Seto T, Eguchi K, Takiguchi Y, Isobe H, et al. Phase II Trial of Amrubicin for Treatment of Refractory or Relapsed Small-Cell Lung Cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol.* 1 déc 2006;24(34):5448-53.
  28. Jotte R, Conkling P, Reynolds C, Galsky MD, Klein L, Fitzgibbons JF, et al. Randomized Phase II Trial of Single-Agent Amrubicin or Topotecan as Second-Line Treatment in Patients With Small-Cell Lung Cancer Sensitive to First-Line Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 20 janv 2011;29(3):287-93.
  29. Murakami H, Yamamoto N, Shibata T, Takeda K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. A single-arm confirmatory study of amrubicin therapy in patients with refractory small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0901). *Lung Cancer.* avr 2014;84(1):67-72.

30. 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*. 10 déc 2014;32(35):4012-9.
31. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):883-95.
32. Journal of the National Comprehensive Cancer Network *J Natl Compr Canc Netw* 16, 10; 10.6004/jnccn.2018.0079.
33. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol*. avr 2020;15(4):618-27.
34. 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*. mai 2019;14(5):903-13.
35. CheckMate 331: An open-label, randomized phase III trial of nivolumab versus chemotherapy in patients (pts) with relapsed small cell lung cancer (SCLC) after first-line platinum-based chemotherapy (PT-DC). Disponible sur: <https://www.ascopost.com/News/59597>
36. 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. *The Lancet*. nov 2019;394(10212):1929-39.
37. 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*. mai 2012;7(5):866-72.
38. Ready N, Farago AF, de Braud F, Atmaca A, Hellmann MD, Schneider JG, et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol*. févr 2019;14(2):237-44.



**(Conseil national de l'ordre des médecins)**

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature



## RESUME

### **Objectifs :**

L'efficacité d'une chimiothérapie par paclitaxel-doxorubicine a été étudiée dans une étude de phase II, chez les patients atteints d'un cancer à petites cellules en rechute. Dans une analyse de sous-groupe de malades en rechute résistante ou réfractaire, cette chimiothérapie a montré un taux de réponse intéressant de 14%.

En l'absence de traitement standard actuellement, en cas de rechute résistante ou réfractaire, nous avons cherché à confirmer ces résultats de manière rétrospective, en étudiant l'efficacité et la tolérance de ce doublet dans cette population par rapport au topotécan, seule molécule à bénéficier de l'AMM en rechute.

### **Méthodes :**

Nous avons repris les dossiers de 42 patients atteints d'un cancer à petites cellules en rechute réfractaire ou résistante traités par paclitaxel-doxorubicine de janvier 2008 à décembre 2017, après une première ligne par sel de platine- étoposide. Notre critère de jugement principal est le taux de réponse. Les critères de jugement secondaires sont la durée de réponse, le taux de contrôle, la survie sans progression et la survie globale.

### **Résultats :**

Le taux de réponse est de 26,2%, IC 95% [13,9-42,0] et le taux de contrôle de 45,2%, IC 95% [29,8-61,3]. La médiane de survie sans progression est de 2,4 mois, IC 95% [1,8 ; 4,0] et la médiane de durée de réponse est de 2,5 mois [2,2 ; 4,5]. La médiane de survie globale est de 4,9 mois, IC 95% [3,8 ; 6,8]. 21,4% des patients présentent une toxicité grade 3 ou 4; neutropénie (9,5%) dont une aplasie médullaire fébrile, infection (4,8%), nausées (4,8%) et asthénie (2,3%). Aucun décès toxique n'est survenu.

### **Conclusion :**

La chimiothérapie par paclitaxel-doxorubicine améliore le taux de réponse des patients atteints d'un cancer à petites cellules en rechute réfractaire ou résistante par rapport au topotécan selon les données d'une méta-analyse de 2015 (taux de réponse de 5%, IC 95% [1-8]), avec une toxicité acceptable. Aucune différence ne semble exister sur la survie sans progression et la survie globale.

**MOTS CLÉS:** (MESH term), cancer bronchique à petites cellules, rechute résistante et réfractaire, paclitaxel-doxorubicine, seconde ligne, topotécan