



HAL
open science

Efficacité cérébrale de l'association lomustine, cyclophosphamide et étoposide dans le traitement de deuxième ligne et plus des carcinomes neuroendocrines pulmonaires métastatiques

Hubert Curcio

► **To cite this version:**

Hubert Curcio. Efficacité cérébrale de l'association lomustine, cyclophosphamide et étoposide dans le traitement de deuxième ligne et plus des carcinomes neuroendocrines pulmonaires métastatiques. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03596037

HAL Id: dumas-03596037

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03596037v1>

Submitted on 3 Mar 2022

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 de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 26 Octobre 2021

par

M. CURCIO Hubert

Né le 20/11/1991 à Lisieux (14)

TITRE DE LA THÈSE :

Efficacité cérébrale de l'association lomustine, cyclophosphamide et étoposide dans le traitement de deuxième ligne et plus des carcinomes neuroendocrines pulmonaires métastatiques

Président : Madame le Professeur JOLY-LOBBEDEZ Florence

Membres : Monsieur le Professeur BALOSSO Jacques

Monsieur le Professeur CHOUAID Christos

Monsieur le Docteur GERVAIS Radj

Directeur de thèse : Dr GERVAIS Radj

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie

M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie

M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. **HUMBERT Xavier**

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	BANSARD Mathieu	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

- Au Professeur Joly d'avoir accepté de présider ce jury et de me permettre de continuer à pratiquer l'oncologie dans un cadre universitaire au sein du Centre François Baclesse.
- Au Professeur Balosso qui me fait le plaisir de juger ce travail et pour sa disponibilité, veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.
- Au Professeur Chouaid pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de participer au jury de cette thèse et pour la sympathie dont il a fait preuve à mon égard lors de nos rencontres au sein du GFPC.
- Au Docteur Gervais pour avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse et ses précieux conseils. Merci également pour tout le savoir distillé tout au long de mon internat et de m'accueillir dans l'UCP thorax. *Non est discipulus super magistrum; perfectus autem omnis erit, si sit sicut magister eius.*
- A mes parents qui par leur éducation, leurs mots et leurs silences, ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Ils m'ont transmis le virus de la médecine et j'espère pouvoir me targuer d'avoir été aussi compétent qu'eux lorsque l'heure de la retraite sonnera. Je suis fier d'être leur fils et leur serai éternellement redevable.
- A Ségolène, ma sœur, d'avoir insisté pour avoir un petit frère ! Merci de toujours avoir été là pour moi et ce même si nos caractères sont très différents. Je te le dis peu mais je tiens beaucoup à toi et je suis heureux que malgré la distance on réussisse à maintenir cette relation (même si je devrais t'appeler plus souvent, je sais...). PS : on a le même nez, tu ne peux rien y faire !
- A Timeo, mon neveu, tu verras quand tu seras un peu plus grand on va bien se marrer tous les deux ! Mais pour l'instant, je te laisse avec tes parents pour le changement de couches.
- Ai miei nonni, Maria e Giuseppe, per l'amore ricevuto in tutti quegli anni. Il tempo passato con voi, i pranzi, le cene, le partite a scopa rimangono impressi in me tra i più belli ricordi di una gioventù felice. Ovunque siate, adesso potete dire « U' picciriddu dutturi è ! »
- Ai miei zii, Calogero et Valeria, per avermi sempre aperto la porta di casa come se fossi un figlio.
- Ai cugini, Federico, Antonio, Andrea e Silvia, per i momenti passati a ridere, giocare e divertirsi spensierati tutti insieme. Ogni volta che ci rivediamo è come se fosse passato solo un giorno e sono felice di avervi nella famiglia.
- Ad Aia e parrino Saro, per la loro gentilezza.

- Aux amis du collège-lycée, Clément, Hélène, Mathieu, Matthieu, Anaïs, Elodie, Maureen et Baptiste, parce qu'on a fait les 400 coups ensemble et même si maintenant la vie de chacun nous a emmenés dans des directions différentes, nous avons su garder ce lien si particulier qui nous unit.
- A Baptiste « Liza » Delapierre et Florent « Le Doc » Allain, mes 2 comparses de la faculté de médecine de Caen. On n'est peut-être pas les plus malins mais on a bien rigolé ! Je sais que nous serons toujours présents les uns pour les autres.
- A Anaïs, Etienne, Camille et Arnaud pour les longues journées passées à la fac.
- Aux loubards, trop nombreux pour être cités sans en oublier, pour les soirées et les voyages.
- A ma promotion d'oncologie : Clémence, Margaux et Jennifer. Je suis content de vous connaître et de vous compter parmi mes collègues et amis !
- A tous mes co-internes d'oncologie, pour la superbe ambiance qu'il règne entre nous et pour m'avoir supporté comme référent durant toutes ces années.
- Aux co-internes croisés dans les différents stages, l'ambiance entre nous a toujours été géniale, je suis heureux d'avoir pu travailler avec vous.
- A l'intégralité de l'équipe du laboratoire Bioticla pour m'avoir accueilli lors de mon stage de M2 recherche. Une pensée particulière pour Florence qui m'a accompagné dans cette galère sans jamais se départir de sa bonne humeur.
- Agli amici di Torino : Paolo, Chiara, Lucio, Francesco, Daniele, Elena, Valentina, Emanuela, Enrica, Tommaso, Marco per la loro gentilezza e disponibilità. I 6 mesi con voi sono stati una bella esperienza di vita e spero di rivedervi presto.
- A François Rabelais, notre plus illustre prédécesseur.
- A mes camarades faluchards carabins : santé !
- Aux 4 piliers de la faculté de médecine de Caen : Rahan à la polycopie, Marco aux sandwiches, Fredo l'appariteur et Etienne à la scolarité.
- A ce professeur d'histoire-géographie qui en appréciation de 2^{ème} trimestre de Terminale avait mis : « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme ». J'ai mis du temps à le comprendre mais la pratique de la médecine, et en particulier de l'oncologie, m'a permis d'en prendre toute l'ampleur.
- Aux équipes médicales et paramédicales avec lesquelles j'ai pu travailler : le service d'oncologie du CH de Cherbourg, toutes les équipes du Centre François Baclesse de Caen, le service d'hématologie du CHU de Caen, le service d'oncologie thoracique d'Orbassano.
- Aux patients et leurs familles.
- A tous ceux que j'ai oublié, car il y en a sûrement, je m'en excuse.

Abréviations

ATUn : Autorisation temporaire d'utilisation nominative

CAV : Cyclophosphamide, adriamycine, vincristine

CBP : Cancer broncho-pulmonaire

CPC : Carcinome neuroendocrine à petites cellules

CR : Réponse complète

CTCAE : Common terminology criteria for adverse events

EIT : Encéphale en totalité

IPC : Irradiation prophylactique cérébrale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

PD : Progression

PNN : Polynucléaires neutrophiles

Pq : Plaquettes

PR : Réponse partielle

RANO : Response assesment in neuro-oncology

RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors

SD : Stabilité

TNM : Tumor-Node-Metastases

Sommaire

Introduction	p. 1
Matériels et méthodes	p. 8
Résultats	p. 10
Discussion	p. 20
Conclusion	p. 23
Bibliographie	p. 24
Annexes	p. 28

Introduction

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est en France le troisième cancer le plus fréquent avec 46363 nouveaux cas en 2018, avec une prédominance masculine à 67%. Chez l'homme, il est le deuxième cancer le plus fréquent avec une incidence globalement stable depuis 1990 avec une discrète inflexion de son incidence de 0.3% par an depuis 2015, en particulier chez les personnes de moins de 50 ans. Chez la femme, il est le troisième cancer le plus fréquent avec une incidence en augmentation d'environ 5% par an depuis 1990, estimée à 23.2 cas pour 100 000 femmes/an en 2018. Cette modification de l'incidence est probablement à corrélérer à la modification de l'habitus tabagique chez les femmes qui s'est largement démocratisée dans les cinquante dernières années. En ce qui concerne la mortalité, la survie à 5 ans des patients atteints de CBP est de 17%, tous stades et histologies confondus. Il reste donc la première cause de décès par cancer chez l'homme malgré une diminution de la mortalité de 13.5 pour 100 000 patients/an depuis 1990. En revanche chez la femme, la mortalité augmente de 3.5% par an depuis 1990 ce qui en fait la deuxième cause de décès par cancer chez la femme (1).

Le principal facteur de risque de CBP est le tabagisme qui est retrouvé chez 71% des patients. Les autres facteurs de risque identifiés sont les expositions professionnelles dont la plus connue et la plus fréquente est l'exposition aux fibres d'amiante. Il existe également d'autres expositions plus rares telles que celles au cadmium, à l'arsenic, au chrome ou bien encore l'exposition naturelle au radon que l'on retrouve en France principalement en Bretagne et dans le Massif Central (2).

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2015 distingue trois principaux types histologiques tumoraux : les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les tumeurs neuro-endocrines. Ces derniers comprennent les tumeurs neuro-endocrines à petites cellules, qui sont les plus fréquentes dans ce sous-groupe, les tumeurs neuro-endocrines à grandes cellules et enfin les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques (3). Les trois types les plus fréquents sont les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes neuro-endocrines à petites cellules qui représentent respectivement 26.7%, 42.1% et 11.3% des diagnostics chez l'homme et 12.7%, 56.6% et 11.6% des diagnostics chez les femmes sur la période entre 2010 et 2015 (2). Les carcinomes neuro-endocrines à petites cellules (CPC) font partie des tumeurs pulmonaires les plus agressives avec une survie globale à 5 ans inférieure à 10% (4).

Les CPC sont caractérisés sur le plan macroscopique par des masses irrégulières, de couleur blanchâtre, friables avec des zones de nécrose, se présentant préférentiellement dans les zones hilaires ou péri-hilaires. Sur le plan histologique, on retrouve des petites cellules

tumorales avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique, une chromatine fine et granulaire ainsi que l'absence de nucléoles. Les mitoses sont nombreuses, avec en moyenne 40 mitoses par mm² de tumeur. Les marqueurs immunohistochimiques neuro-endocrines comme le CD56, la synaptophysine ou encore la chromogranine A sont positifs, le marquage p40 est négatif. Le marquage positif par le TTF1 permet d'affirmer l'origine pulmonaire de la tumeur neuro-endocrine. L'utilisation d'un marquage pour le Ki67 retrouve une positivité élevée des cellules, généralement entre 70% et 100%, ce qui reflète le caractère fortement prolifératif de ces tumeurs (5).

Lorsque le diagnostic de CPC est établi, le bilan d'extension doit comprendre un scanner du thorax et de l'abdomen avec injection de produit de contraste ainsi qu'une imagerie cérébrale avec injection, idéalement une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou à défaut un scanner cérébral. Si une forme localisée de la maladie est suspectée, une tomographie à émission de positons couplée à un scanner avec injection de 18-fluorodésoxyglucose peut-être proposée pour s'en assurer. Sur le plan paraclinique, les fonctions hématologique, hépatique et rénale doivent être évaluées afin d'évaluer les différentes possibilités thérapeutiques. Si une radiothérapie thoracique est envisagée, des épreuves fonctionnelles respiratoires doivent être réalisées car ces patients souvent tabagiques chroniques peuvent présenter des troubles ventilatoires obstructifs et/ou restrictifs (4). Après ces examens, les tumeurs peuvent être classées selon la classification Tumor-Node-Metastases (TNM) (6), en fonction de la taille de la tumeur primitive (T), de l'envahissement des aires ganglionnaires médiastinales et sus-claviculaires (N) et de la présence de métastases (M). Cette classification TNM (présentée en **Annexe 1**), permet de définir des stades allant du stade IA-1 au stade IV (**Tableau 1**).

	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

Tableau 1 : Stadification des cancers neuro-endocrines à petites cellules selon la 8^{ème} classification TNM (6).

En pratique courante, cette classification est peu utilisée et les CPC sont plutôt divisés en deux catégories : les stades localisés avec une atteinte uniquement localisée au thorax et les stades étendus avec une atteinte métastatique en dehors du thorax.

Les métastases cérébrales sont très fréquentes dans le cadre des CPC, que ce soit dans le cadre d'une rechute d'un CPC traité au stade localisé comme dit précédemment ou bien que la maladie soit métastatique d'emblée. Certaines séries rapportent que 15 à 20% des patients ayant un CPC métastatique présentent des métastases cérébrales dès le diagnostic avec pour la moitié d'entre elles une symptomatologie clinique (7-9). Au cours de l'évolution de la maladie, l'incidence cumulative des métastases cérébrales est de 32.4% pour les patients âgés entre 50 et 69 ans atteints d'un CPC (10).

Ces métastases cérébrales posent un double problème pour la prise en charge de ces patients. Tout d'abord celui lié à leur symptomatologie qui peut être secondaire à leur volume global tels que les céphalées, les nausées ou vomissements ou bien encore les troubles de la conscience ou bien en lien avec leur localisation au niveau cérébral, comme des troubles de la coordination ou de l'équilibre si les lésions sont au niveau cérébelleux, des déficits moteurs si elles se situent au niveau du cortex moteur ou bien encore des crises d'épilepsie. Le second problème est celui lié au traitement de la tumeur primitive et des métastases. En effet, l'anatomie même du système nerveux central, avec les 3 couches successives de méninges (de l'extérieur vers l'intérieur : dure-mère, arachnoïde et pie-mère), gênent la pénétration des molécules cytotoxiques utilisées habituellement dans la prise en charge des CPC, par 3 mécanismes principaux :

- la liaison aux protéines du plasma des drogues de chimiothérapie empêche leur passage au niveau de l'encéphale en diminuant leur biodisponibilité (cas du paclitaxel par exemple),
- une barrière physique empêchant les molécules ayant un poids moléculaire supérieur à 180 daltons de traverser la barrière vasculaire (cas de l'étoposide par exemple)
- la présence de protéines type pompes d'efflux (type multi-drug resistance) qui rejettent à l'extérieur du cerveau les molécules ayant pu y pénétrer (cas de la vincristine par exemple) (11).

Lorsqu'un CPC est diagnostiqué au stade localisé, le traitement comporte une association de radiothérapie et de chimiothérapie, idéalement réalisées de manière concomitante si l'état général et les fonctions biologiques du patient le permettent. La chimiothérapie utilisée est une association de cisplatine à la dose de 80mg/m² J1 et d'étoposide à la dose de 100mg/m² J1-2-3 tous les 21 jours pour un total de 4 cycles (12). La radiothérapie doit idéalement être débutée de façon concomitante, cependant si l'état général du patient le nécessite, un cycle

de chimiothérapie seule peut être réalisé pour permettre la mise en place du traitement. Cette radiothérapie dont les critères de qualité pour la délinéation des zones cibles, des organes à risque est bien codifiée (13), doit délivrer une dose équivalente de 45 grays avec des séances biquotidiennes. Si des contraintes organisationnelles rendent ce traitement complexe, elle doit délivrer une dose d'au moins 60 grays par des séances quotidiennes avec une technique récente type radiothérapie par modulation d'intensité (14-15). Ce traitement permet d'obtenir une médiane de survie sans progression de 14 mois environ, ainsi qu'une survie globale à 5 ans de 30%. Au terme de la radio-chimiothérapie, si le patient est en réponse complète ou partielle, une irradiation prophylactique cérébrale (IPC) doit être réalisée afin de prévenir la survenue de métastases cérébrales (16). Le rationnel de ce traitement était de permettre la prise en charge de micro-métastases déjà présentes au niveau cérébral mais non visibles en imagerie et sur lesquelles la chimiothérapie aurait eu peu d'effet à cause des motifs présentés dans le paragraphe précédent. Cette irradiation de l'encéphale en totalité à la dose de 25 grays permet de faire diminuer de façon significative l'incidence des métastases cérébrales (RR=0.46, IC95% : 0.38-.57, $p < 0.001$) à 1 an du traitement.

Lorsque le CPC est à un stade métastatique, que ce soit après le traitement d'un CPC localisé ou d'emblée, le traitement repose uniquement sur des traitements systémiques. Depuis 2018, le traitement repose sur l'association étudiée dans l'essai Impower133, de carboplatine AUC5 au J1, d'étoposide 100mg/m² au J1-2-3 et d'atezolizumab 1200mg J1 (17) toutes les 3 semaines pour 4 cycles suivie d'une maintenance par atezolizumab 1200mg toutes les 3 semaines. L'ajout de l'atezolizumab, un anticorps monoclonal anti-PDL1, a permis d'obtenir une survie globale de 12.3 mois soit un gain de 2 mois environ par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et étoposide qui était le standard depuis près de 30 ans (18) puisqu'aucun autre traitement n'a démontré de gain de survie, que ce soit par l'ajout de chimiothérapie ou de thérapies ciblées type anti-angiogéniques (19). La durée de réponse reste cependant faible puisqu'elle est de 4.3 mois dans le groupe d'immunochimiothérapie et la majorité des patients subit une nouvelle progression tumorale nécessitant une nouvelle ligne de traitement. Des résultats similaires ont été obtenus avec le durvalumab, un autre anticorps monoclonal anti-PDL1, en association avec la chimiothérapie : la survie globale était de 12.9 mois et une durée moyenne de réponse de 28 semaines (20). L'IPC n'est pas recommandée de façon systématique chez les patients métastatiques d'emblée, les données de la littérature sont contradictoires avec une phase 3 européenne montrant un bénéfice en survie globale et en incidence de métastases cérébrales (21) et une phase 3 japonaise arrêtée pour futilité devant l'absence de gain de survie globale (22).

Il n'existe actuellement pas de standard de traitement à partir de la deuxième ligne métastatique et pour ultérieures de traitement métastatique pour les CPC (4, 23). Plusieurs

types de traitement sont possibles et le choix du clinicien se fera en fonction de l'état général du patient, du délai écoulé depuis la dernière injection de platine et du type d'évolution métastatique. Par exemple, une progression isolée d'une seule cible métastatique, appelée oligo-progression, pourra faire choisir un traitement localisé soit par radiothérapie stéréotaxique soit par chirurgie selon la localisation de la lésion.

A l'inverse, dans le cas d'une progression sur plusieurs cibles mais avec un délai de plus de 3 mois depuis la dernière injection de platine, un rechallenge par une chimiothérapie à base de platine est possible (24). D'autres schémas de chimiothérapie ont été étudiés dans des essais de phase 3 randomisés, comme l'association de cyclophosphamide 100mg/m², adriamycine 50mg/m² et vincristine 1.4mg/m² (CAV) par voie intra-veineuse toutes les 3 semaines (25) ou bien le topotecan sous forme intra-veineuse à la dose de 1.5mg/m² pendant 5 jours toutes les 3 semaines ou orale à la dose de 2.3mg/m² pendant 5 jours toutes les 3 semaines (26). Le topotecan est actuellement la seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché en France. Tous ces traitements comportent deux points communs : une faible efficacité avec une survie globale de 5 à 6 mois, ainsi qu'une faible efficacité cérébrale du fait des raisons citées précédemment.

Plus récemment, la lurbinectedine à la posologie de 3.2mg/m² toutes les 3 semaines a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) par les autorités sanitaires françaises sur la base d'un essai de phase 2 ayant permis d'obtenir une survie sans progression de 3.5 mois et une médiane de survie globale de 9.3 mois (27).

Une autre chimiothérapie possible est l'association de lomustine entre 80 et 120mg à J1, de cyclophosphamide 1000mg/j et d'étoposide 75mg/j pendant 6 à 14 jours par voie orale qui a été évaluée dans une phase 2 randomisant 131 patients afin de la comparer avec le protocole CAV (28). Avant la prescription du traitement, un calcul du risque lié à l'utilisation de cette chimiothérapie était réalisé selon des critères cliniques et hématologiques, plaquettes (Pq) et polynucléaires neutrophiles (PNN), présentés dans le **tableau 2**. Plus le score était élevé, plus le patient était considéré à risque. Si le score était supérieur à 6, le patient n'était pas incluable dans l'étude. Les patients bénéficiaient d'une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile par l'administration de G-CSF et pouvaient bénéficier d'érythropoïétine selon la nécessité.

La dose initiale de lomustine ainsi que la durée de prise de la cyclophosphamide et de l'étoposide étaient déterminées selon le score obtenu selon le protocole détaillé dans le **tableau 3**.

Variable	Points attribués		
	0	1	2
Age (ans)	<70	>70	
Performance status	0 ou 1	2	3
Poids (kg)	>70	69-50	<50
Antécédent de neutropénie fébrile	Non	Non	Oui
Résultats biologiques avant le début du traitement	PNN>3000/mm ³ Pq>180000/mm ³	PNN 2-3000/mm ³ Pq 120-180000/mm ³	PNN 1500-2000/mm ³ Pq 100-120000/mm ³

Tableau 2 : Calcul du score pré-thérapeutique évaluant le risque associé à la chimiothérapie orale.

	Score pré-thérapeutique					
	0	1	2	3	4	5
Dose de lomustine à J1	120	120	80	80	80	80
Durée de la cyclophosphamide et de l'étoposide	14	12	12	10	8	6

Tableau 3 : Doses et durées des traitements pour le premier cycle selon le score pré-thérapeutique.

Les doses étaient ensuite adaptées selon les résultats des nadirs des plaquettes et des PNN effectués après les cycles de traitement selon le protocole détaillé dans le **tableau 4**.

Résultat biologique	Action
Nadir Pq>150 000/mm ³	Majoration lomustine de 40mg sans dépasser 120mg
Nadir PNN>2000/mm ³	Majoration durée de cyclophosphamide et d'étoposide de 2j sans dépasser 14j
Nadir Pq<30 000/mm ³	Diminution lomustine de 40mg
Nadir PNN 500-1000/mm ³	Diminution durée de cyclophosphamide et d'étoposide de 2j sans être inférieur à 6j
Nadir PNN<500/mm ³	Majoration durée de cyclophosphamide et d'étoposide de 4j sans être inférieur à 6j

Tableau 4: Stadification des cancers neuro-endocrines à petites cellules selon la 8^{ème} classification TNM (6).

L'objectif principal de cette étude était de démontrer une amélioration de la survie globale d'au moins 2 mois avec la chimiothérapie orale par rapport au traitement CAV de référence. Cette étude s'est révélée négative puisque les 2 traitements ont présenté une survie globale similaire de 6.1 mois et 5.8 mois de survie globale pour le traitement à l'essai et le protocole CAV respectivement. En ce qui concerne les objectifs secondaires, la survie sans progression, le taux de réponse objective ainsi que la proportion de toxicités graves étaient également identiques entre les 2 groupes. En revanche le taux de stabilisation de la maladie était plus élevé dans le bras du protocole à l'essai par rapport au bras CAV (32.3% vs 21.2%), cependant sans atteindre la significativité sur le plan statistique.

Cette polychimiothérapie orale pourrait être une candidate à la prise en charge des patients avec des métastases cérébrales car la lomustine qui en constitue la base est une des molécules de choix pour le traitement des tumeurs primitives du système nerveux central (29).

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'efficacité cérébrale de l'association de lomustine, de cyclophosphamide et d'étoposide dans le traitement de seconde ligne et plus des tumeurs pulmonaires neuro-endocrines de grade élevé au stade métastatique. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité globale du traitement par la réponse globale, la survie globale, la survie sans progression, la durée de réponse au traitement, la toxicité du traitement selon les grades du CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ainsi que comparer le nombre d'hospitalisations pendant les traitements de deuxième ligne ou plus.

Matériel et méthodes

Pour cette étude rétrospective, monocentrique, les patients suivis au sein du Centre Francois Baclesse de Caen (France) pour un carcinome neuroendocrine de grade élevé et traités par l'association de lomustine, cyclophosphamide et étoposide entre Décembre 2009 et Janvier 2021 ont été recensés. Les patients inclus devaient être majeurs, présenter des métastases cérébrales au début du traitement ainsi qu'une imagerie cérébrale pré thérapeutique et ne pas avoir signalé de refus à la collecte de données dans leurs dossiers médicaux.

Les données de chaque patient ont ensuite été recueillies de façon anonymisée afin d'être analysées. Les données recueillies dans le dossier informatique étaient les suivantes :

- Caractéristiques globales : âge, sexe, date de naissance, tabagisme, exposition professionnelle, date de décès ou des dernières nouvelles le cas échéant,
- Caractéristiques liées à la maladie : date du diagnostic, histologie, stade au diagnostic, localisations métastatiques initiales et au début du traitement par lomustine, cyclophosphamide, étoposide),
- Caractéristique du traitement de première ligne : dates de début et fin de traitement, type de traitement réalisé, toxicités observées,
- Caractéristiques du traitement par lomustine, cyclophosphamide, étoposide : dates de début et de fin, ligne thérapeutique, nombre de cycles réalisés, toxicité, réponse cérébrale, réponse globale, dates de ces réponses, date de progression le cas échéant, motif d'arrêt du traitement, nombre et causes des hospitalisations en cours de traitement.,
- Caractéristiques des autres traitements de deuxième ligne ou de lignes ultérieures : dates de début et de fin, ligne thérapeutique, nombre de cycles réalisés, toxicité, date de progression le cas échéant, motif d'arrêt du traitement, nombre et causes des hospitalisations en cours de traitement.

La réponse cérébrale a été évaluée par une relecture des imageries cérébrales du patient avant traitement et lors des évaluations successives en cours de traitement. Les critères RANO (Response Assesment in Neuro-Oncology) ont été utilisés pour l'évaluation des métastases cérébrales (30). Brièvement, ces critères associent d'une part une mesure des lésions cibles cérébrales de plus de 10 mm et d'autre part une évaluation clinique. L'évaluation clinique tient compte notamment de l'examen neurologique, et de la dose de corticothérapie prise par le patient. Quatre types de réponses sont possibles : la réponse complète (CR), la réponse partielle (PR), la stabilité (SD) et la progression (PD). Les critères permettant de

qualifier la réponse sont présentés en **annexe 2**. Une autre analyse incluant toutes les métastases cérébrales, y compris celles inférieures à 10mm, a été réalisée en gardant les mêmes bornes d'efficacité.

La réponse globale a été évaluée par relecture des imageries pré thérapeutiques et lors des évaluations successives en cours de traitement selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) pour les lésions extra-cérébrales (31). Les différentes catégories de réponse sont identiques aux critères RANO cependant, contrairement aux critères RANO, les critères RECIST 1.1 ne prennent en compte que la mesure des lésions cibles pour définir la réponse. Les critères permettant de qualifier la réponse sont présentés en **annexe 2**. Toutes les mesures des lésions cérébrales et extra-cérébrales ont été réalisées par le même opérateur.

Sur le plan statistique, les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne et écart-type. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont comparées par le test de Student si elles suivent une loi normale ou par le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney si elles ne suivent pas une loi normale. Pour les variables qualitatives, le test utilisé pour les comparer est un test du Chi², ou bien un test de Fisher si l'effectif d'au moins un des groupes est inférieur à 5. Le risque α permettant de déterminer la significativité statistique d'un test est fixé à 5%. Les courbes de survie ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Toutes les analyses ont été effectuées via le logiciel R version 4.0.2.

Résultats

De Décembre 2009 à Janvier 2021, 90 patients ont été traités par l'association lomustine, cyclophosphamide, étoposide pour un carcinome neuroendocrine au sein du Centre Francois Baclesse. Parmi ceux-ci, 4 ne disposaient pas d'imagerie cérébrale pré thérapeutique et 20 ne présentaient pas de métastases cérébrales au moment du traitement. Au total, 66 patients ont été inclus pour l'analyse. La **figure 1** représente le processus de sélection des dossiers.

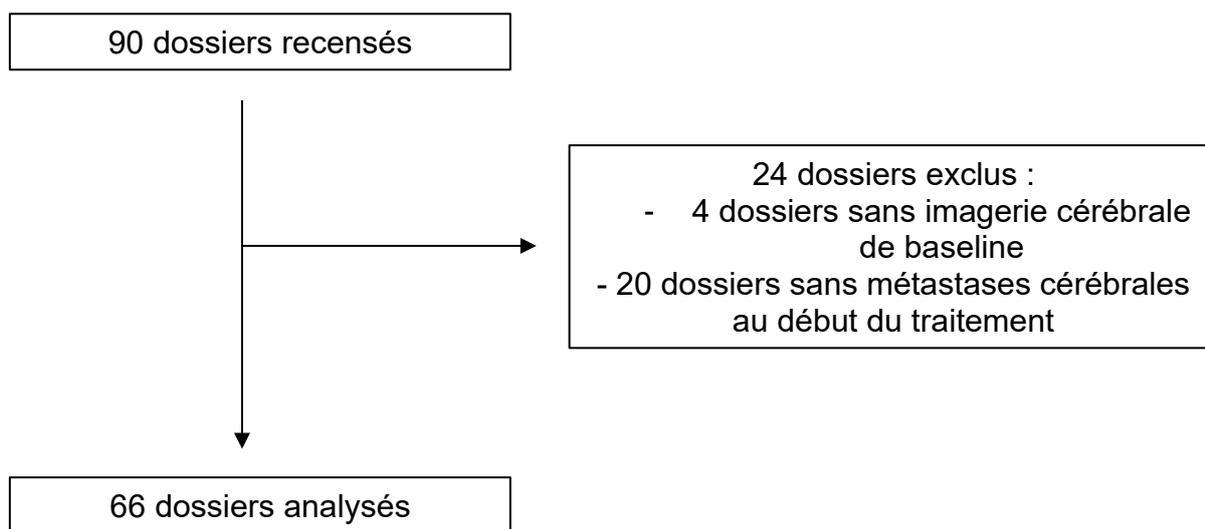


Figure 1 : Flowchart de sélection des patients.

Dans la cohorte, 72.7% des patients étaient des hommes dont l'âge médian au diagnostic du CPC était de 62.5 ans. Les patients avaient un état général conservé avec un score OMS à 0 pour 28.1% d'entre eux, un score OMS à 1 pour 65.6% d'entre eux et un état général altéré avec un OMS à 2 pour uniquement 6.2%. Tous les patients sauf un présentaient un antécédent de tabagisme chronique, sévère ou non, avec une médiane de 40 paquets-années. 18.8% des patients présentaient une exposition professionnelle à un carcinogène connu pour favoriser les tumeurs pulmonaires, qui était l'amiante pour la totalité d'entre eux. 77.3% des CPC ont été diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée, les autres ont été diagnostiqués au stade localisé puis ont eu une évolution métastatique par la suite. Sur le plan de l'histologie, les carcinomes neuroendocrines à petites cellules représentaient 95.5% des cas. Ont également été retrouvés 2 carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules et un carcinome mixte épidermoïde/neuroendocrine à petites cellules. Au moment du recueil, seuls 2 patients étaient encore en vie, les autres sont tous décédés de l'évolution métastatique du CPC, sauf 1 patient qui est décédé à la suite d'un syndrome coronarien aigu. Le **tableau 5** résume les caractéristiques du patient et de la maladie au diagnostic.

Caractéristique	Valeur
Age (années)	62.5 [35-80]
Score OMS	
0	18 (28.1%)
1	42 (65.6%)
2	4 (6.2%)
Tabagisme chronique	64 (98.5%)
Exposition professionnelle	12 (18.8%)
Stade au diagnostic	
Localisé	15 (22.7%)
Métastatique	51 (77.3%)
Histologie au diagnostic	
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	63 (95.5%)
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	2 (3%)
Mixte (CPC+épidermoïde)	1 (1.5%)

Tableau 5 : Caractéristiques des patients au diagnostic.

En ce qui concerne le traitement des patients diagnostiqués à un stade localisé, 93.3% ont eu un traitement par radio-chimiothérapie ; 53.3% de façon concomitante et 40% de façon séquentielle. Un patient a été traité par une chimiothérapie néo-adjuvante puis une chirurgie. La chimiothérapie utilisée était un doublet à base platine associé à l'étoposide, le platine était le cisplatine dans 40% des cas et le carboplatine dans 53.3% des cas. Un patient a eu un traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique associant cisplatine, étoposide et AMG102 (rilotumumab), un anticorps monoclonal ciblant l'hépatocyte growth factor (HGF). La dose médiane reçue au niveau tumoral de radiothérapie était de 57.6 grays. Au terme de ce traitement au stade localisé, 33.3% des patients ont eu une réponse complète tumorale, 60% une réponse partielle et 6.7% une progression de la maladie. Neuf des 14 patients ayant présenté une réponse objective au traitement par radiochimiothérapie ont bénéficié d'une irradiation prophylactique cérébrale à la dose de 25 grays. Le délai médian avant récurrence métastatique était de 198 jours avec dans 60% (n=9) des cas l'apparition de métastases au niveau cérébral. Parmi ceux-ci, 4 avaient bénéficié de l'IPC au terme du traitement au stade localisé. Le **tableau 6** résume les différents traitements utilisés au stade localisé.

Traitement réalisé	Radiochimiothérapie concomitante	8 (53.3%)
	Radiochimiothérapie séquentielle	6 (40%)
	Chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie	1 (6.7%)
Chimiothérapie	Cisplatine-Étoposide	6 (40%)
	Carboplatine-Étoposide	8 (53.3%)
	Cisplatine-Étoposide-AMG102	1 (6.7%)
Radiothérapie	Dose (Gray)	57.6 [54-66]
	Réalisation d'une irradiation prophylactique cérébrale	9 (60%)

Tableau 6 : Modalités de traitement des patients diagnostiqués au stade localisé

En ce qui concerne les 51 patients diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée, 47.1% avaient des métastases cérébrales dès la première ligne de traitement. Sur le plan thérapeutique, la majorité des patients a été traitée par l'association carboplatine-étoposide (64.7%) ou cisplatine-étoposide (23.5%). Les autres traitements comprenaient une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel pour un patient, une chimiothérapie intensifiée type PAVEP (Cisplatine, adriamycine, vepeside et cyclophosphamide) pour 2 patients, un essai clinique par cisplatine-irinotecan pour 2 patients et un autre essai clinique par cisplatine, étoposide et AMG479, un anticorps monoclonal ciblant l'insuline-like growth factor (IGF), avec une maintenance par ce même produit ensuite, pour un patient. En ce qui concerne l'utilisation de l'immunothérapie, 2 patients ont pu bénéficier de l'atezolizumab dans le cadre de l'ATUn, 4 patients ont bénéficié du pembrolizumab, anticorps monoclonal ciblant le PD1, dans le cadre d'un essai clinique et enfin 2 patients ont été inclus dans l'essai comparant l'atezolizumab à un placebo. En l'absence de levée d'aveugle dans le cadre de cet essai, il n'est pas possible de savoir dans quel bras étaient randomisés ces deux patients. 74.5% des patients sont allés au terme de la première ligne de traitement, 21.6% ont eu une progression avant la fin et 3.9% ont eu des toxicités imposant l'arrêt du traitement. Le nombre médian de cycle réalisés est de 6. Tous les patients susceptibles de bénéficier d'une maintenance par immunothérapie en ont bénéficié avec une médiane de 3.5 cycles. Cette maintenance a été interrompue en raison d'une progression de la maladie dans 87.5% des cas et à cause d'une toxicité pour les 12.5% restant. La meilleure réponse au traitement de première ligne a été une réponse complète pour 2 patients, une réponse partielle pour 48 patients et une progression de la maladie pour 1 patient. Le **tableau 7** résume les différents traitements utilisés, que ce soit en première ligne métastatique ou bien au stade localisé.

Traitement réalisé	Carboplatine-Étoposide	33 (64.7%)
	Cisplatine-Étoposide	12 (23.5%)
	PEVEP	2 (3.9%)
	Cisplatine-Irinotecan	2 (3.9%)
	Carboplatine-Paclitaxel	1 (2%)
	Cisplatine-Étoposide-AMG479	1 (2%)
	Ajout d'une immunothérapie	8 (15.7%)
Immunothérapie	Pembrolizumab	4 (50%)
	Atezolizumab	2 (25%)
	Atezolizumab/Placebo	2 (25%)
	Réalisation d'une maintenance	8 (100%)

Tableau 7 : Modalités de traitement de première ligne des patients diagnostiqués au stade métastatique

Concernant l'irradiation encéphalique, 43 patients en ont bénéficié au cours de leur suivi. Parmi eux, 21 ont eu un traitement avant la ligne de traitement oral par lomustine, cyclophosphamide et étoposide : 9 IPC, 11 irradiations de l'encéphale en totalité (EIT ou IET) et 1 une IPC puis une radiothérapie stéréotaxique ; 2 l'ont été en cours de traitement oral (suspension du traitement le temps de l'irradiation) : 1 EIT et une stéréotaxie suivie d'un EIT ; et 20 ont été irradiés après le traitement oral : 19 EIT et 1 stéréotaxie suivie d'un EIT.

Au moment du traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide, les patients avaient un état général conservé avec un OMS 0 pour 13.8%, un OMS 1 pour 72.3% et OMS 2 pour 13.8% d'entre eux. Ce protocole a été utilisé majoritairement en deuxième ligne de traitement métastatique (69.7%) ou en troisième ligne de traitement (19.7%). Il a plus rarement été utilisé en première (1.5%), quatrième (7.6%) et cinquième (1.5%) ligne de traitement métastatique. Tous les patients avaient des métastases cérébrales au début du traitement dont 97% étaient progressives au terme de la ligne de traitement précédente et 27.3% des patients avaient uniquement des métastases cérébrales. Outre les métastases cérébrales, 43.9% des patients avaient des métastases hépatiques, 21.2% des métastases osseuses, 15.2% des métastases ganglionnaires (en dehors des ganglions médiastinaux et sus-claviculaires), 9.1% une atteinte pleurale, 30.3% des métastases surrenaliennes, 6.1% des métastases pulmonaires, 4.5% des métastases péritonéales, 7.6% des métastases des parties molles (muscles et/ou cutanées), 1.5% des métastases rénales et 3.1% des métastases pancréatiques. Les patients ont reçu en moyenne 2.74 (± 1.82) cycles de traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide.

Cinquante-cinq patients avaient des métastases cérébrales d'une taille au moins égale à 10mm pour être évaluables selon les critères RANO. La meilleure réponse sur les métastases cérébrales est de 11 réponses complètes, 20 réponses partielles, 14 stabilités et 10 progressions selon les critères RANO. Deux patients n'ont pas été évalués sur le plan cérébral à cause d'une dégradation rapide de leur état général en cours de traitement justifiant une prise en charge palliative exclusive. Ces résultats sont exposés dans le **tableau 8** en y associant également les réponses des 11 patients ayant des métastases inférieures à 10mm. Le taux de réponse cérébrale (CR+PR) à la chimiothérapie par lomustine, cyclophosphamide, étoposide est de 56.3% selon RANO et de 59.3% lorsque tous les patients sont pris en compte. Le taux de contrôle de la maladie cérébrale (CR+PR+SD) selon RANO est de 81.7% et de 79.6% en considérant tous les patients.

Type de réponse	Selon RANO (Taille>10 mm, n=55)	Toutes métastases (Toutes tailles, n=64)
Réponse complète	11 (20%)	15 (23.4%)
Réponse partielle	20 (36.3%)	23 (35.9%)
Stabilité	14 (25.4%)	13 (20.3%)
Progression	10 (18.2%)	13 (20.3%)

Tableau 8 : Meilleure réponse cérébrale lors du traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide.

Concernant la meilleure réponse globale, 1 patient (1.5%) présentait une réponse complète, 33 patients (50.8%) une réponse partielle, 9 patients (13.8%) une stabilité de la maladie et 22 patients (33.8%) une progression de la maladie métastatique. La **figure 2** représente la profondeur de réponse sur les métastases cérébrales selon les critères RANO et sur toutes les lésions cérébrales mesurables. Sept patients n'ont pas eu d'évaluation des lésions extra-cérébrales à cause soit d'une dégradation de leur état général soit de la constatation de la progression des lésions cérébrales nécessitant un changement de traitement systémique rapide.

La durée de réponse cérébrale moyenne chez les patients en réponse est de 3.28 (± 2.76) mois (**Figure 3**).

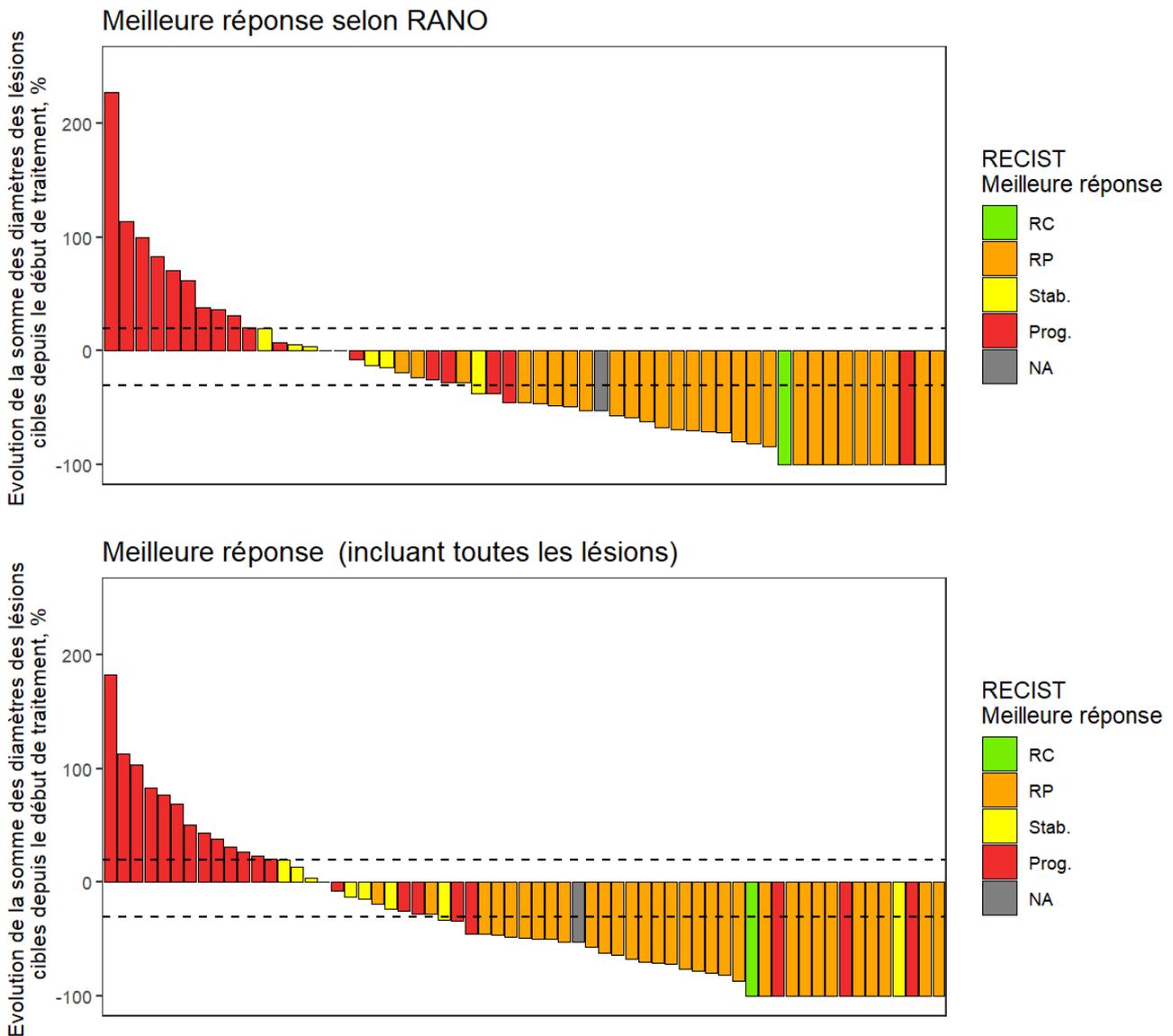


Figure 2 : Profondeur de réponse des lésions cérébrales selon RANO et en prenant en compte toutes les métastases. La couleur des histogrammes représente la réponse globale selon RECIST 1.1.

En ce qui concerne les lésions extra-cérébrales, 3 réponses complètes, 9 réponses partielles, 27 stabilités et 17 progressions ont été observées en utilisant les critères RECIST 1.1. En considérant toutes les lésions, 4 réponses complètes, 10 réponses partielles, 30 stabilités et 15 progressions ont été observées (**Figure 4**).

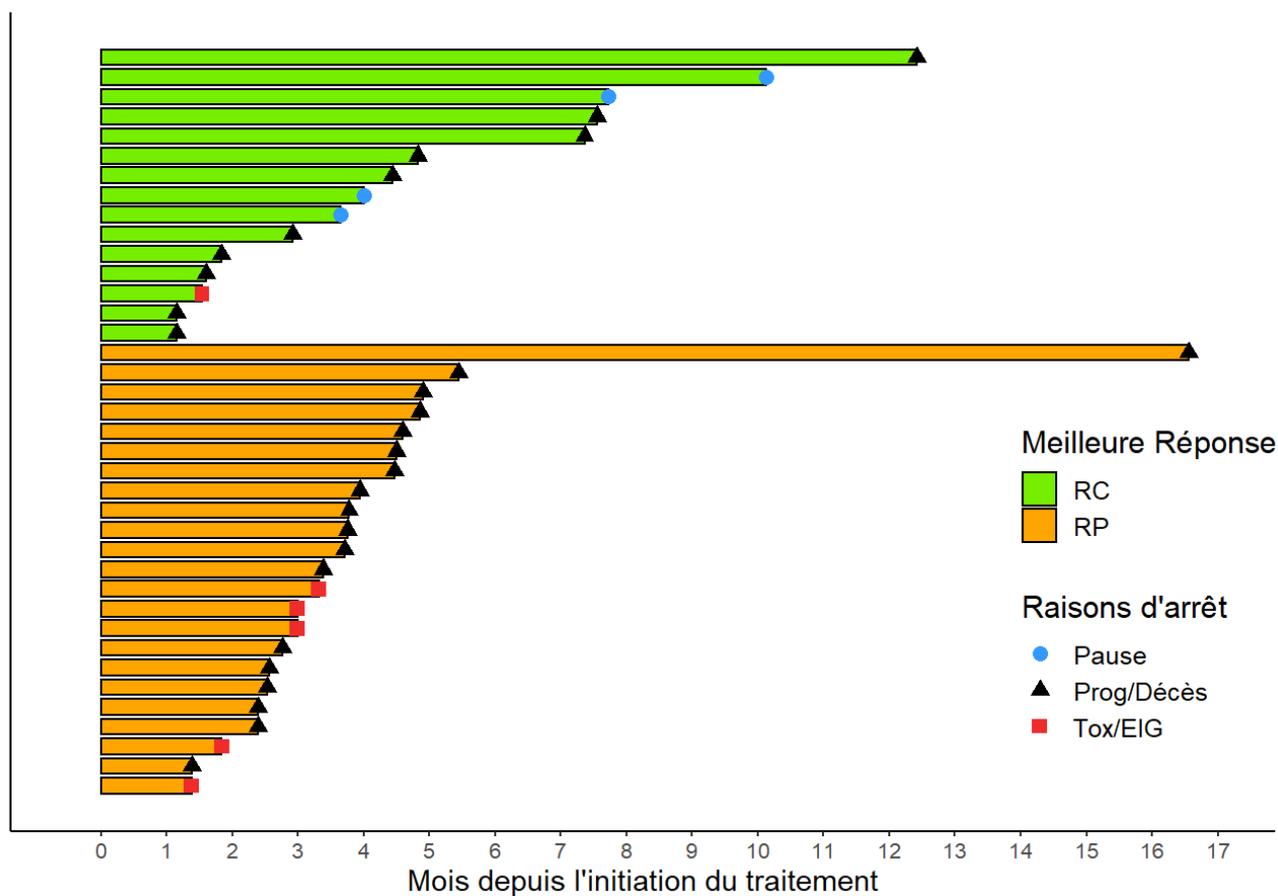


Figure 3 : Durée de réponse au traitement par lomustine, cyclophosphamide, étoposide et motifs d'arrêt du traitement. (EIG : effet indésirable grave)

Aucun paramètre parmi l'âge, le sexe, le type histologique, le stade initial (localisé vs métastatique), le statut OMS, la localisation des métastases, la réalisation ou non d'une irradiation cérébrale, et ce quelle que soit sa temporalité par rapport au traitement, la ligne thérapeutique du traitement oral (1-2 vs 3 et plus) n'est associée à la réponse cérébrale ou à la réponse globale au traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide.

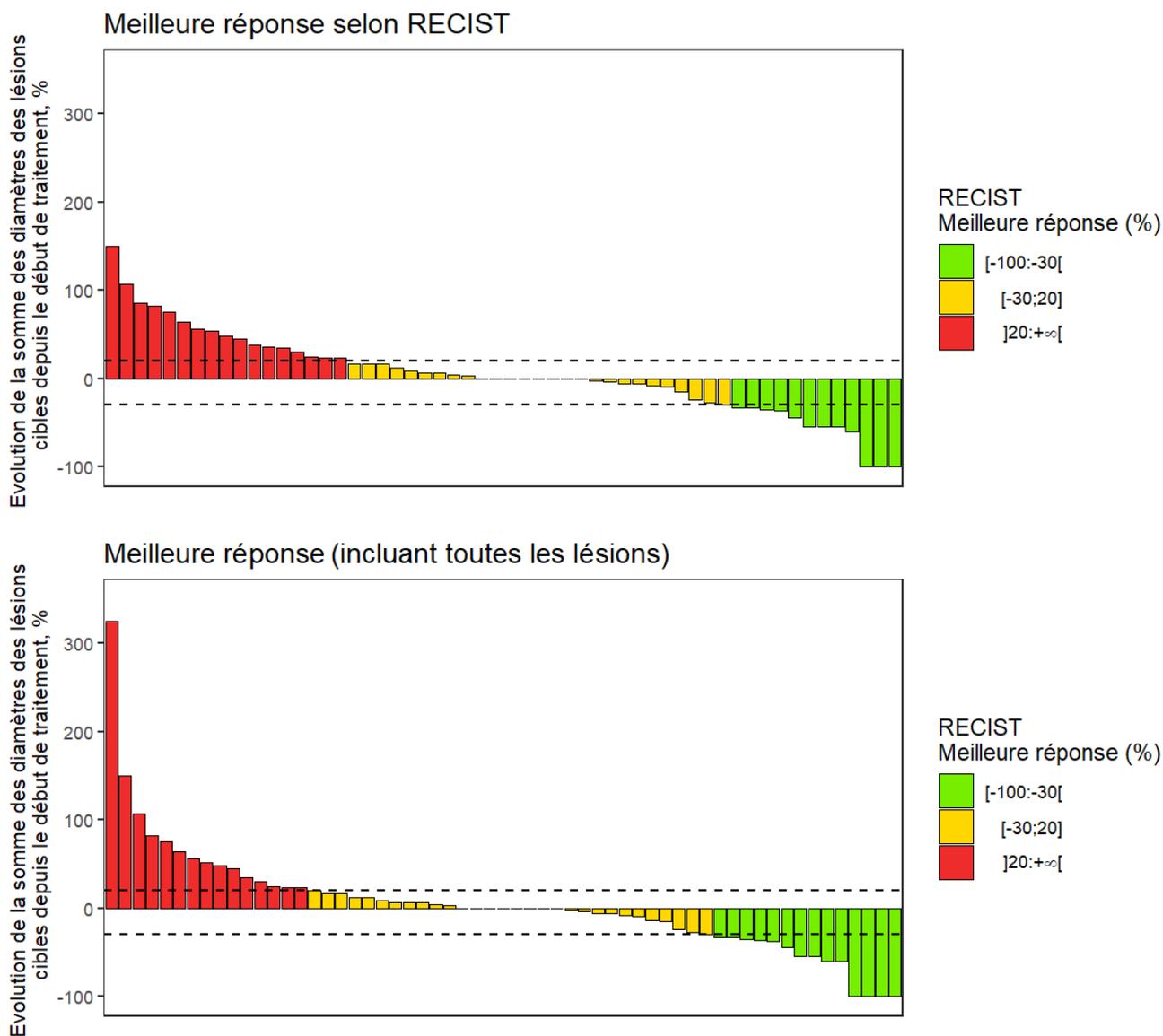


Figure 4 : Profondeur de réponse des lésions extra-cérébrales selon RECIST 1.1 et en prenant en compte toutes les métastases extra-cérébrales.

La survie globale médiane des patients de cette cohorte depuis le diagnostic initial de carcinome neuroendocrine est de 15.5 mois [IC 95% : 14.1-17.8] et la survie globale médiane à partir de l'instauration du traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide est de 5.5mois [IC 95% : 4.53-6.80]. La survie sans progression cérébrale médiane en cours de traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide est de 4.44 mois [IC 95% : 3.38-5.45] (**Figure 5**). Pour calculer cette survie, les patients ont été considérés comme ayant un évènement lors de la progression cérébrale et censurés lors de la progression extra-cérébrale, du décès ou de l'arrêt du traitement pour pause thérapeutique.

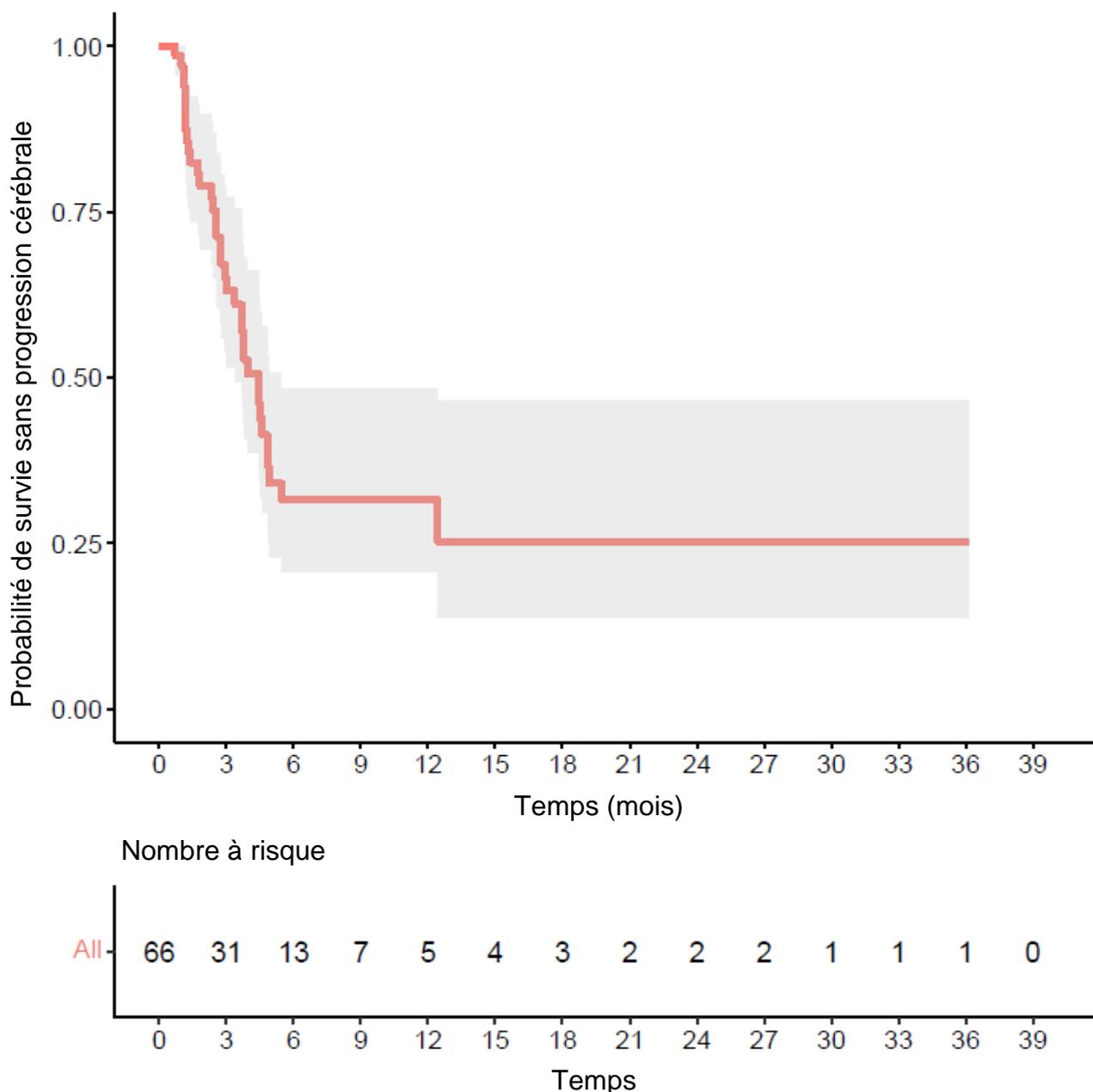


Figure 5 : Survie sans progression cérébrale en cours de traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide.

Enfin en ce qui concerne la tolérance du traitement, celle-ci est acceptable avec 10 événements de grade 3 ou 4 parmi lesquels on retrouve 3 anémies de grade 3, 3 thrombopénies de grade 3 et 1 de grade 4, 1 neutropénie de grade 3 et 1 de grade 4 ainsi qu'une pneumopathie interstitielle diffuse de grade 3 ayant nécessité une hospitalisation et résolutive à l'arrêt du traitement (**Tableau 9**). Aucune toxicité de grade 5 n'a été observée.

Pendant la durée du traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide, 24 hospitalisations ont été nécessaires parmi lesquelles 8 étaient programmées, soit pour transfusion (n=5), soit pour soins de support (n=3). Dans les hospitalisations non programmées, la majorité était pour altération de l'état général (n=10), les autres motifs étaient des syndromes infectieux (n=3), une fracture sur métastases osseuse (n=1), un syndrome de

sécrétion inappropriée de sécrétion d'hormone antidiurétique (n=1) et une pneumopathie interstitielle (n=1). Pendant les autres lignes de traitement (détaillées en **Annexe 3**), chaque patient a été hospitalisé en moyenne 4.82 fois. Les motifs d'hospitalisation non programmées étaient une altération de l'état général (n=3), un syndrome infectieux (n=6), une prise en charge antalgique (n=1) et une insuffisance rénale aiguë (n=2). Les autres hospitalisations étaient pour l'administration du traitement par voie intra-veineuse, avec en moyenne 4.53 hospitalisations par patient par ligne de traitement. Les patients avaient statistiquement moins d'hospitalisations lors du traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide que lors des autres lignes de traitement (0 vs 2.06 en médiane, $p < 0.001$). Cette différence est observée à cause des hospitalisations programmées pour administration de traitements par voie intra-veineuse (0 vs 1.98, $p < 0.001$), et il n'y pas de différence lorsque l'on considère les hospitalisations non programmées (0 vs 0 en médiane, $p = 0.67$), traduisant l'absence d'une éventuelle sur toxicité du traitement oral par rapport au traitement intra-veineux.

Toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anémie	24 (38.7%)	5 (8.1%)	3 (4.8%)	0
Thrombopénie	15 (24.2%)	2 (3.2%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)
Neutropénie	1 (1.6%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Pneumopathie interstitielle	0	0	1 (1.6%)	0
Asthénie	2 (3.2%)	0	0	0
Nausées	11 (17.7%)	5 (8.1%)	0	0
Vomissements	2 (3.2%)	0	0	0
Neuropathie périphérique	1 (1.6%)	0	0	0

Tableau 9 : Toxicités observées au cours du traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide gradées selon le CTCAE v5.0.

Discussion

Avec un taux de réponse objective cérébrale de 56.3% et un taux de contrôle de la maladie intra-cérébrale de 81.7% selon RANO dans cette cohorte rétrospective, le traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide semble être un traitement efficace dans le traitement des patients avec carcinomes neuroendocrines avec métastases cérébrales à partir de la seconde ligne de traitement métastatique. Ceci est confirmé par les taux de réponse objective cérébrale (59.3%) et de contrôle de la maladie cérébrale (79.6%) lorsque l'on considère toutes les lésions cérébrales et non plus seulement celles évaluables par les critères RANO. En effet, les lésions cérébrales peuvent effectivement être symptomatiques du fait de leur taille, mais également par leur nombre important ou bien par leur localisation, et ce même si elles sont de taille inférieure à 10mm. La principale limite de ce recueil consiste en son caractère rétrospectif, ce qui ne nous a pas permis d'obtenir des informations sur l'examen clinique neurologique qui fait partie des critères RANO. La toxicité de cette chimiothérapie orale est également acceptable avec uniquement 10 évènements de grade 3-4 selon le CTCAE dont 9 étaient de type hématologique. Il faudra s'assurer qu'avec l'utilisation plus fréquente de l'immunothérapie pour traiter ces patients en première ligne, il n'y aura pas une augmentation des effets indésirables comme c'est par exemple le cas avec les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR (32).

Dans la littérature, quelques autres chimiothérapies ont été évaluées sur leur efficacité cérébrale. C'est le cas de l'étoposide seul à la dose de 250mg/m² par voie intra-veineuse pendant 5j toutes les 3 semaines : l'équipe de Kleisbauer (33) l'a utilisé chez 19 patients avec cancer bronchique dont 5 CPC parmi lesquels 2 ont répondu (40%) avec cependant une toxicité importante puisque 7 décès toxiques (36.8%) sont rapportés. Postmus *et al.* (34) obtiennent des résultats similaires chez 23 patients avec CPC : taux de réponse de 43% avec 5 décès toxiques. Une autre molécule étudiée est le téniposide, molécule similaire à l'étoposide (35) qui n'est actuellement plus utilisée en clinique. La dose utilisée était de 120mg/m² en intra-veineuse 1 jour sur 2, 3 injections toutes les 3 semaines. Une première série de 8 patients avec CPC rapporte 3 (37.5%) réponses objectives ainsi que 4 stabilités (50%) avec une durée moyenne de réponse de 8.2 mois (36). Cependant, à la différence de notre série, 75% des patients n'avaient que des métastases cérébrales lors du traitement ce qui peut expliquer la différence de durée de réponse avec notre série. L'autre série décrit un taux de réponse cérébrale de 33% chez 80 patients avec CPC, avec une toxicité importante puisque 10% des patients ont eu une toxicité de grade 5 (37). Groen *et al.* rapportent les résultats de 20 patients traités par carboplatine 400mg/m² par voie intraveineuse toutes les 4

semaines avec un taux de réponse de 40%, une toxicité acceptable et une durée moyenne de réponse de 8 semaines (38). Enfin, une série de 30 patients traités par topotecan 1.5mg/m² par voie intraveineuse pendant 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines montre un taux de réponse de 33% d'une durée moyenne de 3 mois avec cependant une toxicité importante puisque 50% des patients présentaient une leucopénie de grade 3-4, responsable d'infection dans 17% des cas, et 28% présentaient une thrombopénie de grade 3-4 (39).

Les essais évaluant les protocoles utilisés actuellement ne présentent pas de résultats spécifiquement sur l'efficacité cérébrale de ceux-ci (24-26) ou bien encore n'incluaient pas de patients présentant des métastases cérébrales non traitées (27).

La principale alternative aux traitements systémiques pour les métastases cérébrales est constituée par la radiothérapie de l'encéphale. L'équipe de Postmus rapporte les résultats de 22 patients ayant une maladie métastatique uniquement cérébrale qui ont reçu une irradiation type EIT à la dose de 30 grays. Le taux de réponse était de 50% avec une durée moyenne de réponse de 5.4 mois (40). La plus grosse série rapportée comporte 59 patients avec CPC ayant une irradiation encéphalique dont 36 ont une évolution cérébrale secondairement à un premier traitement. Parmi ces 36 patients, un taux de réponse de 55.6% est observé, dont la moitié de réponses complètes. Cependant, 33.3% des patients sont décédés de façon précoce, c'est-à-dire dans les 8 semaines suivant la radiothérapie. Les auteurs ont tenté de corrélérer la survie à la dose reçue par le patient : les patients recevant une dose inférieure à 30 grays avaient une survie de 1 mois, ceux recevant une dose entre 30 et 39.9 grays une survie de 2 mois et ceux recevant une dose de 40 grays une survie de 6 mois (41). Aucun test statistique n'a cependant été réalisé pour établir si ces différences étaient significatives.

Il est également possible d'associer un traitement systémique à la radiothérapie cérébrale. Un essai de phase 3 a comparé l'utilisation du téniposide aux doses décrites précédemment avec ou sans l'irradiation de l'encéphale en totalité à la dose de 30 grays en 10 fractions. Le taux de réponse cérébrale du téniposide était de 22% alors que celui-ci du traitement combiné était de 57% ($p < 0.001$). La durée de réponse ainsi que la survie globale étaient similaires entre les deux groupes. La toxicité était celle attendue du téniposide avec une forte toxicité hématologique sans décès. Le bras de traitement combiné retrouvait 11% de nausées/vomissements de grade 3-4 alors que le bras téniposide seul en avait 5% (42). Dans notre série, le traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide reste efficace qu'il soit utilisé avant ou après une irradiation encéphalique. Le problème principal lié à l'irradiation encéphalique est le fait qu'elle impose la suspension du traitement systémique par molécules cytotoxiques, ce qui peut parfois être délétère pour le patient. De plus, le traitement oral permet de s'affranchir des contraintes liées à l'organisation de la radiothérapie : il peut

être mis en œuvre dès la consultation constatant la progression, ne nécessite pas d'aller-retour entre un centre hospitalier et le domicile du patient.

Sur le plan global, le taux de réponse est de 52.3%, le taux de contrôle de la maladie est de 66.1% et la survie globale à partir de l'instauration du traitement est de 5.5 mois. Ces données sont cohérentes avec celles de la littérature puisque l'on retrouve un taux de contrôle de la maladie de 61.6% et une survie globale de 6.1 mois dans l'essai de phase 2 ayant évalué cette chimiothérapie (28), et ce alors même que nous évaluons un sous-groupe de patients avec métastases cérébrales donc de moins bon pronostic.

Ces taux sont similaires à ceux que l'on retrouve avec certains des protocoles utilisés en 2^{ème} ligne comme le CAV : taux de contrôle de 45.5% et survie globale de 5.8 mois (23). Ils sont même parfois meilleurs que ceux d'autres protocoles de 2^{ème} ligne comme le topotecan intra-veineux : taux de réponse de 24.3% et survie globale de 24.7 mois (17), le topotecan oral : taux de réponse de 18.3% et survie globale de 33 semaines (18). Ils sont toutefois un peu moins bons que ceux obtenus avec la lurbinectedine qui retrouve un taux de réponse de 35.2% ainsi qu'un taux de contrôle de la maladie de 68.6% avec une survie globale de 9.3 mois (19). Cette différence peut être liée au fait que les patients inclus dans l'étude de la lurbinectedine n'avaient pas de métastases cérébrales, dont la présence est un facteur de mauvais pronostic (43). On pourra également évoquer l'irinotecan qui a montré chez les patients asiatiques un taux de réponse de 22.2%, un taux de contrôle de la maladie de 66.7% et une survie globale de 19 mois (44). Ces résultats ne sont cependant pas extrapolables à la population caucasienne étant données les différences de métabolisme de l'irinotecan liées aux polymorphismes génétiques différents entre les deux populations (45).

Enfin, ce traitement comporte également un avantage pour les patients. En effet, le fait que la prise de traitement soit uniquement orale est un point fortement apprécié par les patients. Une revue de la littérature de 2016 s'intéressant à la préférence des patients sur la voie d'administration des traitements (orale vs intraveineuse), relève que 84.6% des articles s'intéressant à ce sujet montrent une préférence pour la voie orale (46). Plus spécifiquement dans le cas des cancers pulmonaires, une étude de préférence entre traitement oral et intraveineux montre que 80.7% des patients préfèrent prendre des comprimés à leur domicile plutôt que de venir faire un traitement par voie intraveineuse à l'hôpital (47). Etant donnée la survie médiane faible de ces patients (5.5 mois), il est important que le traitement qui leur est proposé soit le plus acceptable possible.

Conclusion

Notre analyse rétrospective de 66 patients atteints de carcinomes neuroendocrine pulmonaires métastatiques au niveau cérébral traités par l'association de lomustine, cyclophosphamide et étoposide en deuxième ligne ou plus a montré une réponse objective cérébrale de 56.3% et un taux de contrôle de la maladie cérébrale de 80.7% selon les critères radiologiques RANO. L'efficacité globale est également satisfaisante avec une réponse objective dans 52.3% des cas et un taux de contrôle de la maladie de 66.1%. Aucun critère prédictif de la réponse cérébrale ou globale n'a été retrouvé. La survie globale médiane des patients inclus était de 5.5 mois avec une durée de réponse au traitement de 3.28 mois en moyenne. La tolérance du traitement est également acceptable avec 10% d'événements grade 3, résolus après prise en charge spécifique.

En l'absence de traitement de référence en deuxième ligne et au-delà des cancers bronchiques neuroendocrines de haut grade, ce traitement semble être une option pour la prise en charge des patients présentant des métastases cérébrales. Un suivi prospectif des patients pris en charge avec ce protocole pourrait être utile afin de consolider les arguments en faveur de cette prise en charge. Ce suivi pourrait également permettre d'effectuer une analyse médico-économique avec évaluation du rapport coût-efficacité de ce traitement par rapport aux autres lignes utilisées, ainsi que d'évaluer les préférences des patients quant aux modalités d'administration des traitements.

Enfin, il pourrait également être intéressant de s'intéresser à la temporalité de ce traitement par rapport à l'irradiation encéphalique : un éventuel essai pourrait par exemple comparer l'association d'emblée de ces 2 traitements à leur utilisation consécutive sur l'efficacité et la durée de réponse cérébrale.

Bibliographie

1. Pujol J-L, Thomas P-A, Giraud P, et al. Lung Cancer in France. *Journal of Thoracic Oncology* 2021;16(1):21–9.
2. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health* 2019;85(1):8.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology* 2015;10(9):1243–60.
4. Dingemans A-MC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2021;32(7):839–53.
5. Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba II. Pathology and Classification of SCLC. *Cancers* 2021;13(4):820.
6. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2016;11(3):300–11.
7. Seute T, Leffers P, Wilmink JT, ten Velde GPM, Twijnstra A. Response of Asymptomatic Brain Metastases From Small-Cell Lung Cancer to Systemic First-Line Chemotherapy. *JCO* 2006;24(13):2079–83.
8. Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: Consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer* 2008;112(8):1827–34.
9. Kromer C, Xu J, Ostrom QT, et al. Estimating the annual frequency of synchronous brain metastasis in the United States 2010–2013: a population-based study. *J Neurooncol* 2017;134(1):55–64.
10. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94(10):2698–705.
11. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy Delivery Issues in Central Nervous System Malignancy: A Reality Check. *JCO* 2007;25(16):2295–305.
12. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of étoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30(1):23–36.
13. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S147–56.

14. Turrisi AT, Livingston RB, Johnson DH. Twice-Daily Compared with Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited Small-Cell Lung Cancer Treated Concurrently with Cisplatin and Étoposide. *The New England Journal of Medicine* 1999;7.
15. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, 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. *The Lancet Oncology* 2017;18(8):1116–25.
16. Aupérin A, Gregor A, Ueoka H. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *The New England Journal of Medicine* 1999;9.
17. Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–9.
18. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus étoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. :10.
19. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(1):69–79.
20. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–étoposide versus platinum–étoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021;22(1):51–65.
21. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2007;357(7):664–72.
22. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18(5):663–71.
23. Chouaïd C, Baize N, Monnet I. Second-line therapy for disseminated small-cell lung cancer: optimal management remains to be defined. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(5):1732–5.
24. Postmus PE, Berendsen HH, Zandwijk NV, Splinter TAW. Retreatment with the Induction Regimen in Small Cell Lung Cancer Relapsing after an Initial Response to Short Term Chemotherapy. :3.
25. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 1999;17(2):658–658.

26. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol J-L, et al. Phase III Study of Oral Compared With Intravenous Topotecan As Second-Line Therapy in Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2007;25(15):2086–92.
27. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *The Lancet Oncology* 2020;21(5):645–54.
28. Gervais R, Le Caer H, Monnet I, et al. Second-Line Oral Chemotherapy (Lomustine, Cyclophosphamide, Étoposide) Versus Intravenous Therapy (Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine) in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer: A Randomized Phase II Study of GFPC 0501. *Clinical Lung Cancer* 2015;16(2):100–5.
29. Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treatment Reviews* 2020;87:102029.
30. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncology* 2019;8(1):CNS28.
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009;45(2):228–47.
32. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Annals of Oncology* 2019;30(5):839–44.
33. Kleisbauer P, Vesco D, Orehek J, et al. Treatment of Brain Metastases of Lung Cancer with High Doses of Étoposide (VP&2 13). Cooperative Study from the Groupe Français Pneumo-Cancérologie. :4.
34. Postmus P, Haaxma-Reiche H, Sleijfer Dt, Kirkpatrick A, McVie J, Kleisbauer J. High dose étoposide for brain metastases of small cell lung cancer. A phase II study. *Br J Cancer* 1989;59(2):254–6.
35. Holthuis JJM. Étoposide and téniposide: Bioanalysis, metabolism and clinical pharmacokinetics. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition* 1988;10(3):101–16.
36. Giaccone G, Donadio M, Bonardi GM, Testore F, Calciati A. Téniposide (VM26): An effective treatment for brain metastases of small cell carcinoma of the lung. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1988;24(4):629–31.
37. Postmus PE, Smit EF, Haaxma-Reiche H, et al. Téniposide for brain metastases of small-cell lung cancer: a phase II study. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *JCO* 1995;13(3):660–5.

38. Groen HJM, Smit EF, Haaxma-Reiche H, Postmus PE. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 1993;29(12):1696–9.
39. Korfel A, Oehm C, Kaubitsch S, Thiel E. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation: a multicentre phase II study. *European Journal of Cancer* 2002;6.
40. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A, et al. Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study. *Radiotherapy and Oncology* 1998;46(1):29–32.
41. Carmichael J, Crane JM, Bunn PA, Glatstein E, Ihde DC. Results of therapeutic cranial irradiation in small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 1988;14(3):455–9.
42. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of Brain Metastases of Small-Cell Lung Cancer: Comparing Téniposide and Téniposide With Whole-Brain Radiotherapy—A Phase III Study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *JCO* 2000;18(19):3400–8.
43. Reddy SP, Dowell JE, Pan E. Predictors of prognosis of synchronous brain metastases in small-cell lung cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2020;37(4):531–9.
44. Zhao Y, Wan B, Zhang T, et al. Irinotecan, topotecan, paclitaxel or docetaxel for second-line treatment of small cell lung cancer: a single-center retrospective study of efficiency comparison and prognosis analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(6):829–37.
45. Chen S, Sutiman N, Zhang CZ, et al. Pharmacogenetics of irinotecan, doxorubicin and docetaxel transporters in Asian and Caucasian cancer patients: a comparative review. *Drug Metabolism Reviews* 2016;48(4):502–40.
46. Krohe M, Eek D, Mazar I, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *PPA* 2016;Volume 10:1609–21.
47. Ciruelos EM, Díaz MN, Isla MD, et al. Patient preference for oral chemotherapy in the treatment of metastatic breast and lung cancer. *Eur J Cancer Care [Internet]* 2019 [cited 2021 Sep 30];28(6).

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM des tumeurs neuroendocrines pulmonaires à petites cellules

T (Tumor) :

Tx : Tumeur primaire non connue ou non repérée sur les examens d'imagerie ou endoscopique mais prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires.

T0 : Absence de tumeur identifiable

Tis : Carcinome *in situ*

T1 : Tumeur de 3cm ou moins sans invasion des bronches souches

T1a(mi) : Tumeur minimement invasive

T1a : $\leq 1\text{cm}$

T1b : $>1\text{cm}$ et $\leq 2\text{cm}$

T1c : $>2\text{cm}$ et $\leq 3\text{cm}$

T2 : Tumeur de plus de 3cm et de moins de 5cm ou avec envahissement d'une bronche souche, de la plèvre viscérale ou existence d'une atélectasie.

T2a : $>3\text{cm}$ et $\leq 4\text{cm}$

T2b : $>4\text{cm}$ et $\leq 5\text{cm}$

T3 : Tumeur de plus de 5cm et de moins de 7cm ou associée à des nodules tumoraux dans le même lobe ou avec envahissement de la paroi thoracique, du nerf phrénique, de la plèvre pariétale ou du péricarde pariétal

T4 : Tumeur de plus de 7cm ou associée à des nodules tumoraux d'un lobe différent du même poumon ou avec envahissement du médiastin, du cœur, de la trachée, du diaphragme, du nerf récurrent, de l'œsophage, d'un corps vertébral.

N (Nodes) :

Nx : Envahissement locorégional inconnu

N0 : Absence de métastases ganglionnaire régionale

N1 : Envahissement ganglionnaire péri-bronchique et/ou hilair homolatéral

N2 : Envahissement ganglionnaire médiastinal homolatéral et/ou sous-carénaire

N3 : Envahissement ganglionnaire médiastinal et/ou hilair controlatéral, scalénique, sus-claviculaire

M (Metastases) :

M0 : Pas de métastases à distance

M1 : Existence de métastases

M1a : Nodules tumoraux dans un lobe controlatéral, nodules pleuraux, pleurésie maligne ou péricardite maligne

M1b : Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe

M1c : Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un ou plusieurs organes

Annexe 2 : Critères de réponse

Réponse intra-cérébrale (Critères RANO) : Adapté de (27).

Critère	CR	PR	SD	PD
Lésions cibles	Aucune	Diminution $\geq 30\%$	Diminution $< 30\%$ et majoration $< 20\%$	Majoration $\geq 20\%$ par rapport au nadir
Lésions non-cibles	Aucune	Stable ou améliorées	Stable ou améliorées	Progression
Nouvelles lésions	Aucune	Aucune	Aucune	Présence
Corticothérapie	Aucune	Stable ou diminuée	Stable ou diminuée	NA
Clinique	Stable ou améliorée	Stable ou améliorée	Stable ou améliorée	Dégradée
Nombre de critères nécessaires	Tous	Tous	Tous	Au moins un critère

NA : non applicable

Réponse extra-cérébrale (Critères RECIST 1.1) : Adapté de (28).

Critère	CR	PR	SD	PD
Lésions cibles	Aucune	Diminution $\geq 30\%$	Diminution $< 30\%$ et majoration $< 20\%$	Majoration $\geq 20\%$ par rapport au nadir
Lésions non-cibles	Absence de progression	Absence de progression	Absence de progression	Progression
Nouvelles lésions	Aucune	Aucune	Aucune	Présence
Nombre de critères nécessaires	Tous	Tous	Tous	Au moins un critère

Annexe 3 : Autres lignes thérapeutiques utilisées

- CAV : n=22
 - 2^{ème} ligne : n=11
 - 3^{ème} ligne : n=9
 - 4^{ème} ligne : n=2

- Carboplatine-Étoposide : n=10
 - 1^{ère} ligne : n=3
 - 2^{ème} ligne : n=3
 - 3^{ème} ligne : n=4

- Cisplatine-Étoposide : n=1
 - 3^{ème} ligne : n=1

- Lurbinectedine : n=3
 - 3^{ème} ligne : n=3

- Rovalpituzumab : n=1
 - 1^{ère} ligne : n=1

- Paclitaxel : n=2
 - 2^{ème} ligne : n=1
 - 3^{ème} ligne : n=1

- Paclitaxel-Gemcitabine : n=17
 - 1^{ère} ligne : n=1
 - 2^{ème} ligne : n=7
 - 3^{ème} ligne : n=7
 - 4^{ème} ligne : n=2

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : CURCIO Hubert

TITRE DE LA THESE :

Efficacité cérébrale de l'association lomustine, cyclophosphamide et étoposide dans le traitement de deuxième ligne et plus des carcinomes neuroendocrines pulmonaires métastatiques

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Les cancers pulmonaires sont les troisièmes par incidence et la première cause de décès par cancer en France. Les cancers neuroendocrines pulmonaires font partie de ceux de moins bon pronostic avec une survie à 5 ans inférieure à 10% tous stades confondus. La première ligne de traitement pour ces cancers est bien définie avec l'association d'une molécule de platine et d'étoposide à la radiothérapie en cas de maladie localisée ou à l'atezolizumab en cas de maladie métastatique. Il n'existe pas de traitement de référence pour les patients en deuxième ligne métastatique ou plus. Le choix se fait donc sur des caractéristiques cliniques comme la présence de métastases cérébrales, qui sont présentes jusque dans 30% des cas de ce type de cancers. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'efficacité cérébrale de l'association de lomustine, de cyclophosphamide et d'étoposide dans le traitement de ces patients en deuxième ligne ou plus. 66 patients ont été évalués de manière rétrospective. Le taux de réponse intracérébrale était de 56.3% et le taux de contrôle de la maladie intra-cérébrale de 81.7% selon les critères RANO avec une durée de réponse intracérébrale moyenne de 3.28 mois. La survie globale des patients de la cohorte était de 6.1 mois. La tolérance de ce traitement était acceptable avec uniquement 10 événements de toxicité de grade 3 ou 4 selon le CTCAE et seulement 2 arrêts de traitement pour toxicité. Le traitement par lomustine, cyclophosphamide et étoposide semble, au vu de son efficacité et de sa tolérance, le traitement de choix dans le traitement de seconde ligne ou plus des carcinomes neuroendocrines bronchiques au stade métastatique cérébral.

MOTS CLES : Carcinome neuroendocrine pulmonaire, métastases cérébrales, lomustine, cyclophosphamide, étoposide.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : **Cerebral efficacy of lomustine, cyclophosphamide and étoposide in second line of treatment and further for metastatic lung neuroendocrine carcinomas**

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Lung cancers are the third most common cancer in France and the leading cause of cancer deaths. Neuroendocrine lung cancers have a poor prognosis with a 5-year survival rate of less than 10% for all stages combined. First line of treatment for these cancers is well defined with the combination of platinum and étoposide with radiotherapy in case of localized disease or with atezolizumab in case of metastatic disease. In contrast, there is no gold standard for patients in second-line or more metastatic setting. The choice is therefore made on the basis of clinical characteristics such as the presence of brain metastases, which are present in up to 30% of cases of this cancer type. The main objective of this work is to evaluate the cerebral efficacy of the combination of lomustine, cyclophosphamide and étoposide in the treatment of these patients in second line or more. 66 patients were retrospectively evaluated. The intracerebral response rate was 56.3% and the intracerebral disease control rate was 81.7% according to RANO criterias with a mean intracerebral response time of 3.28 months. The overall survival of the patients in the cohort was 6.1 months. The safety of this treatment was acceptable with only 10 CTCAE grade 3 or 4 toxicity events and only 2 treatment discontinuations for toxicity. Lomustine, cyclophosphamide, and étoposide treatment appears to be the treatment of choice for second-line or higher treatment of brain metastatic pulmonary neuroendocrine carcinoma, given its efficacy and safety.

KEY WORDS : Neuroendocrine lung carcinomas, cerebral metastases, lomustine, cyclophosphamide, étoposide.