

Cancer du poumon à petites cellules: prise en charge et nouveautés

Drs KARIM ABDELHAMID^a, ARTEMISIA KAKOUROU^a, NILS DEGRAUWE^a, ASTERIA NIKOLOPOULOU^a, HASNA BOUCHAAB^a, Pr SOLANGE PETERS^a, Drs TU NGUYEN-NGOC^a et NURIA MEDEROS^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1079-85

Le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) est une tumeur récalcitrante avec une survie à 5 ans de moins de 20%. Il est fréquemment découvert à un stade métastatique malgré le nouveau dépistage par *computed tomography scan low-dose*. Le séquençage à haut débit a permis d'approfondir notre compréhension de sa biologie. Bien que le traitement du CPPC localisé ait peu évolué, l'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle a révolutionné la prise en charge de la maladie métastatique. Parallèlement, de nouvelles stratégies impliquant certaines cibles génétiques potentielles sont en cours d'évaluation et pourraient se révéler précieuses à l'avenir. La radiothérapie reste très utile à tous les stades de la maladie. Cet article passe en revue l'épidémiologie, la pathologie moléculaire, la prise en charge et les thérapies novatrices dans le CPPC.

Small-cell lung cancer: management and novelties

Small cell lung cancer is a recalcitrant malignancy with 5-year survival rates of less than 20%. In the majority of cases, patients have metastatic disease at diagnosis despite the new screening method by low-dose CT-scan. The high throughput sequencing has deepened our understanding of its biology. While the treatment of localized disease has changed little, the arrival of immune checkpoint inhibitors have revolutionized the management of extensive disease. At the same time, new strategies involving certain potential genetic targets are being analyzed on a large scale that could become valuable therapeutic alternatives in the future. Radiation therapy remains a very useful therapeutic modality in all stages of the disease. This article aims to review the epidemiology, molecular pathology, management and innovative therapies in small-cell lung cancer.

INTRODUCTION

Le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) reste une des tumeurs malignes les plus difficiles à traiter du fait de son agressivité, sa découverte à un stade le plus souvent avancé dans le contexte d'une métastatisation précoce, son haut taux de rechute malgré une excellente réponse initiale à la chimiothérapie, et sa résistance aux traitements subséquents. Le pronostic reste sombre avec une survie globale tous stades confondus de 6% à 5 ans.^{1,2} Dans cet article, nous détaillons les éléments épidémiologiques, de pathologie moléculaire, de

screening et du traitement aux stades précoce et avancé (figure 1), ainsi que les nouveaux traitements prometteurs.

ÉPIDÉMIOLOGIE

À l'échelle globale, le cancer pulmonaire reste la première cause de mortalité due au cancer chez l'homme et la femme, représentant pratiquement un quart de la mortalité totale de tous les types de tumeurs malignes.³ En incidence, le cancer pulmonaire se classe deuxième, devancé par le cancer du sein chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme.⁴

Le CPPC représente un peu moins de 15% des cancers du poumon diagnostiqués dans le monde chaque année. La proportion de CPPC par rapport aux autres cancers pulmonaires est actuellement en baisse, ce qui est probablement en lien avec des modifications de la consommation tabagique, qui reste le facteur de risque majeur du CPPC – 98% des patients atteints d'un CPPC sont des fumeurs ou des ex-fumeurs,⁵ mais aussi avec les nouveaux critères de diagnostic pathologiques conduisant à la reclassification de certains cancers comme carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. De plus, alors que dans les années 70 le CPPC concernait essentiellement les hommes, le ratio homme/femme est actuellement proche de 1.⁶ Cette légère baisse de l'incidence de la maladie chez l'homme est probablement en lien avec la baisse de la prévalence du tabagisme.

La présentation clinique peut être brutale, avec une tumeur classiquement centrale en regard de l'anatomie pulmonaire et une extension ganglionnaire hilare et médiastinale, le plus souvent volumineuse, pouvant induire toux, dyspnée et compressions locorégionales symptomatiques telles qu'un syndrome de la veine cave supérieure. On retrouve dans la majorité des cas un certain nombre de métastases à distance, avec un tropisme cérébral élevé, parfois très symptomatiques. Les syndromes paranéoplasiques y sont fréquemment associés, comprenant le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), le syndrome de Cushing, le syndrome myasthénique de Lamber-Eaton, l'encephalomyélite ou la neuropathie sensitive.

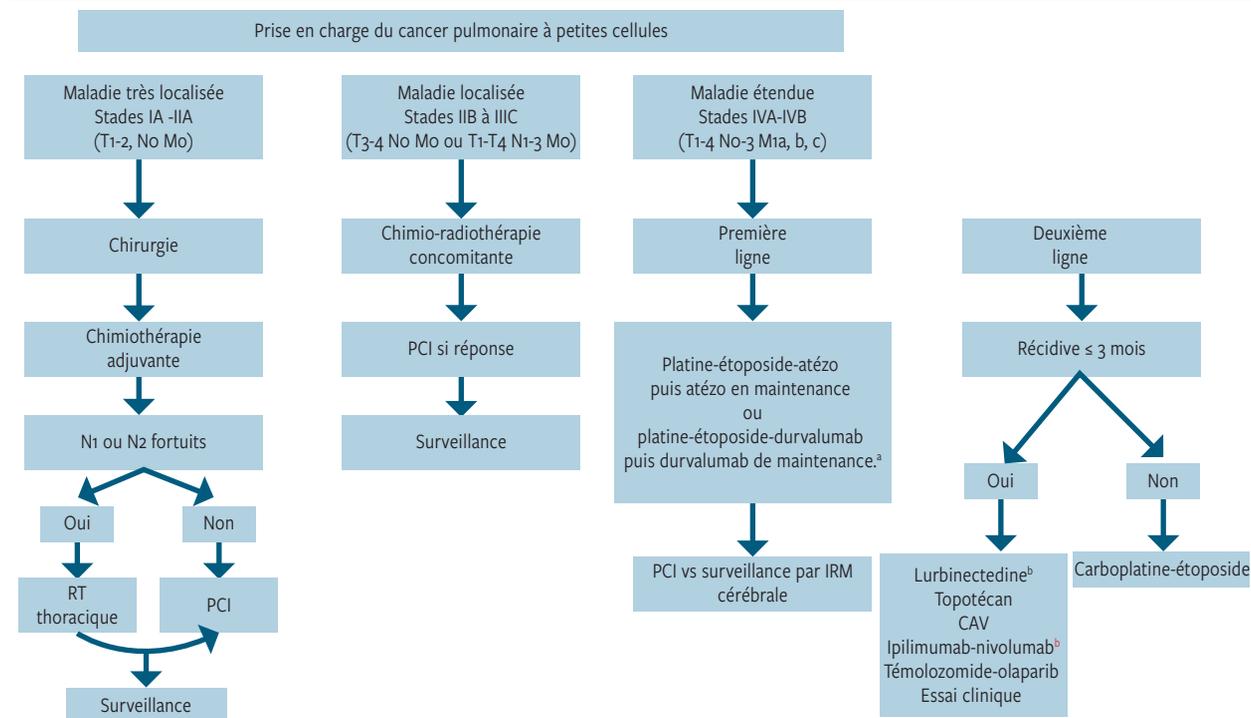
PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE

Le CPPC appartient au groupe de tumeurs d'origine neuroendocrine, qui se divise en bas grade avec les carcinoïdes typique et atypique, et en haut grade avec le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le CPPC.

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne
karim.abdelhamid@chuv.ch | artemisia.kakourou@chuv.ch
nils.degrauwe@chuv.ch | asteria.nikolopoulou@chuv.ch
hasna.bouchaab@chuv.ch | solange.peters@chuv.ch | tu.nguyen-ngoc@chuv.ch
nuria-neisy.mederos-alfonso@chuv.ch

FIG 1 Prise en charge du cancer pulmonaire à petites cellules

CAV: cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine; PCI: irradiation crânienne prophylactique; RT: radiothérapie; T: tumeur; N: Node (adénoopathie régionale); M: métastase à distance. ^a Non approuvé; ^b Programme d'accès élargi (EAP).



Marqueurs tumoraux

Le CPPC est caractérisé par une croissance rapide avec un taux de mitoses élevé, ainsi que l'expression de marqueurs neuroendocrines, dont *Acheate-Scute Homologue 1* (ASCL1, ASH-1), chromogranine A (CgA), synaptophysine (SYP), *Neural Cell Adhesion Molecule 1* (NCAM1, CD56), et *Insulinoma-Associated Protein 1* (INSM1), qui sont utiles pour le diagnostic immunohistochimique.

Pathogenèse

La pathogenèse du CPPC n'est pas encore totalement élucidée, mais les études précliniques et les études génomiques complètes suggèrent une origine provenant de cellules souches de l'épithélium respiratoire, ayant acquis une différenciation neuroendocrine après plusieurs étapes préneoplasiques. Cette origine multipotente pourrait expliquer pourquoi les CPPC coexistent parfois avec une fraction de carcinomes non à petites cellules ou de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.⁷ Moins fréquemment, les CPPC peuvent provenir de la transformation de carcinomes non à petites cellules avec mutation de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) devenus résistants aux traitements d'inhibiteur de tyrosine kinase et ayant perdu l'expression du suppresseur de tumeurs du gène 1 du rétinoblastome (*Rb1*).

Altérations génétiques

Les principales altérations génétiques retrouvées dans le CPPC concernent en premier lieu les mutations des gènes suppresseurs de tumeurs *p53* et *Rb1*, décelées dans 75 à 98%

des tumeurs.^{8,9} ainsi que la surexpression d'oncogènes de la famille MYC qui est retrouvée dans plus de 50% des cas; les altérations génétiques concernent également l'inactivation de voies de signalisation comme *Notch*, la perte de *Phosphatase And Tensin Homolog* (*PTEN*) ou l'activation de *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha* (*PIK3CA*). *Delta Like Canonical Notch Ligand 3* (*DLL3*), qui est exprimé avec ASCL1, induit une inactivation de Notch. Certaines molécules de DLL3 présentes à la surface des CPPC sont actuellement la cible de nouvelles thérapies ciblées prometteuses.^{10,11} Récemment, la caractérisation protéomique et transcriptomique du CPPC a permis sa classification en différentes variantes, qui pourraient permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou encore servir de biomarqueur prédictif ou pronostic.¹²

Biomarqueurs immuns

Actuellement, il n'y a malheureusement pas de biomarqueurs prédictifs validés de l'activité de l'immunothérapie chez les patients atteints de CPPC. L'expression tumorale de *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) reste généralement faible, voire indétectable, dans le CPPC (< 20% de CPPC expriment PD-L1 dans > 1% de cellules tumorales) donc ne peut y être utilisée comme biomarqueur prédictif de la réponse au traitement.

Néanmoins, dans l'étude de phase II KEYNOTE-158, où les patients métastatiques traités par plus de deux lignes de traitement ont reçu le pembrolizumab soit pendant 2 ans, soit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité limitante, Chung rapporte une expression de PD-L1 selon un

nouveau score appelé *Combined Positive Score* (CPS). Ce score évalue l'expression de PD-L1 transversalement dans les cellules tumorales, les macrophages et les lymphocytes. Positif chez 39% des patients atteints de CPPC, avec des taux de réponse de 36% chez ces patients versus 6% chez les patients PD-L1 négatif.¹³

D'autre part, même si la charge mutationnelle tumorale (TMB) est systématiquement haute dans cette tumeur (TMB médian ~8 mutations par megabase (mut/Mb)), sa valeur prédictive n'est pas claire. Elle s'est avérée être un marqueur prédictif prometteur dans une analyse rétrospective de l'étude CheckMate 032 évaluant l'association de nivolumab et d'ipilimumab¹⁴ en première ligne, par contre sa valeur n'est pas nette dans l'étude IMpower133 qui ajoute la chimiothérapie à l'immunothérapie anti-PD-L1 d'atézolizumab.¹⁵ De surcroît, l'évaluation de la TMB reste à ce jour à standardiser concernant la plupart des aspects méthodologiques essentiels, et souffre de l'absence de validation prospective formelle.

Parallèlement, des études prospectives ont montré une corrélation positive entre le pronostic et l'infiltration lymphocytaire intratumorale (*Tumour-Infiltrating Lymphocytes* (TIL)).¹⁶

SCREENING

De nombreuses études de dépistage précoce du cancer pulmonaire ont été effectuées, dans le but d'évaluer l'efficacité de méthodes telles que le CT-scan Low Dose (LDCT), la radiographie du thorax ou l'examen cytologique des expectorations sur la réduction de la mortalité.

Initialement, le LDCT a montré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité, comme démontré dans l'étude randomisée *National Lung Screening Trial* (NLST), publiée en 2011, où le bénéfice sur la réduction de la mortalité due au cancer pulmonaire a été estimé à 20% en faveur du groupe LDCT avec une réduction de la mortalité globale de 6,7%.¹⁷ Ces résultats ont été confirmés par l'étude NELSON publiée en février 2020, plus fine dans le suivi des nodules pulmonaires et des critères d'intervention, qui montre une diminution de la mortalité liée au cancer du poumon estimée à 24% chez les hommes et 33% chez les femmes.¹⁸

Le dépistage précoce spécifique du CPPC par LDCT n'a pas été formellement analysé et s'avère potentiellement moins utile face à l'agressivité de la maladie. Dans l'étude NLST, 143 CPPC ont pu être détectés par LDCT; cependant le contexte de maladie était déjà à un stade avancé, même chez les patients avec des nodules pulmonaires de petite taille, confirmant l'inefficacité probable du dépistage précoce dans cette histologie.^{19,20}

Il reste donc nécessaire de trouver des moyens diagnostiques moins invasifs et capables de diagnostiquer le CPPC avant l'apparition des nodules pulmonaires détectables au LDCT. En ce sens, Oxnard et al. ont initié l'étude *Atlas Genome Study Screening* (CCGA), afin de mener le dépistage du cancer pulmonaire au stade précoce *via* une prise de sang, grâce à l'analyse génomique de l'ADN tumoral circulant.²¹ Cette analyse de l'ADN libre circulant (ou «biopsie liquide») est déjà utilisée pour la recherche de mutations traitables par les

inhibiteurs de tyrosine kinase, par exemple la recherche de la mutation du gène *EGFR*. 127 patients récemment diagnostiqués pour un cancer pulmonaire et jamais traités ont été inclus. Trois différents tests de séquençage ont été déployés afin de détecter les signaux indicatifs de cancer, tels que les mutations et autres changements génomiques spécifiques. Dans l'analyse préliminaire, les trois méthodes semblent avoir une sensibilité similaire pour plusieurs sous-types histologiques (adénocarcinome, carcinome épidermoïde et CPPC) avec un taux de faux positifs considérablement bas. Une optimisation de l'analyse est en cours pour une validation a posteriori des résultats à large échelle.⁶ Son application aux maladies très précoces, dans le contexte d'un dépistage, notamment en termes de sensibilité et spécificité, reste à démontrer.

TRAITEMENT

Maladie limitée au thorax (*limited disease* – LD)

Approximativement, 20% des patients se présentent avec une maladie limitée, avec un taux de réponse au traitement de 70 à 90% et une survie à 5 ans d'environ 30% selon des essais cliniques récents.²²

Le *staging* doit se faire selon la 8^e classification *Tumour, Node, Metastasis* (TNM) du carcinome pulmonaire, identiquement à celle du cancer non à petites cellules, complétée par l'ancienne dénomination des années 90 – qui définissait le stade «limité» comme confiné à un hémithorax avec les ganglions locorégionaux incluant les hiles, le médiastin, les régions supraclaviculaires bilatéralement, soit un stade I-IIIB, T1-4 N0-3 Mo. Les tumeurs T1-2 N0 Mo (stades IA à IIA) ont été renommées «*very limited*» et sont associées à un meilleur pronostic. Le bilan doit inclure une imagerie cérébrale et du tronc. Les résultats du FDG-PET susceptibles de modifier la prise en charge doivent être confirmés histologiquement en cas de doute.

Les patients avec une maladie *very limited* sont éligibles pour une chirurgie. La résection devrait être suivie d'une chimiothérapie adjuvante de 4 à 6 cycles de doublet platine-étoposide (**figure 1**). À noter qu'il n'existe pas de différence significative entre le cisplatine et le carboplatine en ce qui concerne le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale, d'après plusieurs essais cliniques randomisés et méta-analyses.²³

Une radiothérapie postopératoire séquentielle est à considérer en cas de stade pathologique N1 ou N2 fortuit ou encore chez les patients n'ayant pas subi une dissection ganglionnaire systématique (**figure 1**).

Tous les autres patients atteints de tumeurs T3-4 N0 Mo ou T1-T4 N1-3 Mo (stades IIB à IIIC) qui présentent un bon état général doivent être traités avec combinaison de chimiothérapie par 4 à 6 cycles de doublet platine-étoposide et radiothérapie thoracique (**figure 1**).²⁴

La radiothérapie thoracique a démontré un bénéfice en termes de contrôle locorégional de 25 à 30% et de 5 à 7% pour la survie à 2 ans.

Plusieurs méta-analyses ont montré que la radiothérapie doit commencer précocement (avec le premier ou deuxième cycle de chimiothérapie) et être délivrée en concomitance avec la chimiothérapie.^{25,26} Une étude de phase III plus récente (CONVERT) a montré qu'il n'existe pas de différence en termes de survie globale entre la radiothérapie standard délivrée une fois par jour à une dose totale de 66 Gy pendant 6 semaines et celle délivrée 2 fois par jour à une dose totale de 45 Gy pendant 3 semaines, toutes les deux en concomitance avec la chimiothérapie par doublet platine-étoposide.²⁷ Ainsi, ces deux modalités sont acceptées.

La radiothérapie stéréotaxique (*Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT)) a également été évaluée chez les patients inopérables ou qui refusent la chirurgie avec stades I-IIA, s'avérant plus efficace lorsqu'elle est suivie par une chimiothérapie adjuvante.^{28,29}

Tous les patients avec maladie localisée doivent être considérés pour une irradiation crânienne prophylactique (PCI) s'ils ont répondu au traitement initial, tenant en compte que plus de 50% de patients vont développer des métastases cérébrales (**figure 1**). La PCI peut diminuer et même éviter l'apparition de métastases cérébrales, augmentant également la survie globale.³⁰

Suite aux résultats prometteurs atteints par l'immunothérapie chez les patients avec carcinome pulmonaire non à petites cellules, plusieurs essais cliniques randomisés ont été initiés afin d'extrapoler ces résultats chez les patients atteints de CPPC: *NRG Oncology & Alliance* (atézolizumab plus chimio-radiothérapie concomitante, suivie d'une monothérapie de maintenance); *ADRIATIC* (consolidation par durvalumab ou durvalumab/trémélimumab vs placebo); et *STIMULI* (nivolumab et ipilimumab de consolidation).³¹

Maladie étendue (*extensive disease* – ED)

Près de 80% des CPPC diagnostiqués sont métastatiques. De prime abord, ce type de tumeur est très chimiosensible, avec des taux de réponse de l'ordre de 70%. Cependant, la survie globale demeure de 10 à 12 mois (**tableau 1**).

Première ligne

Le régime de chimiothérapie standard reconnu depuis les années 80 associe l'étoposide à un sel de platine. En effet, une méta-analyse basée sur 19 études a démontré une prolongation de la survie globale des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie à base de platine. Une méta-analyse plus récente suggère une efficacité identique entre le cisplatine et le carboplatine tant en termes de survie globale qu'en ce qui concerne la survie sans progression; le carboplatine demeurant moins toxique.³²

Avec l'avènement de l'immunothérapie, qui a redéfini la prise en charge des tumeurs non à petites cellules ainsi que de multiples autres cancers, de nombreuses études ont vu le jour pour évaluer ses traitements pour les CPPC.

Ainsi, en 2016, l'association de l'ipilimumab au doublet platine-étoposide s'est avérée infructueuse,³³ ainsi que la maintenance après chimiothérapie par nivolumab ou nivolumab et ipilimumab explorée dans l'étude de phase III CheckMate 451, résultats présentés par Owinokoko à l'*European Lung Cancer Congress* (ELCC) 2019.³⁴ Hélas, aucune amélioration significative de la survie globale ni de la survie sans progression n'a pu être constatée dans ces deux études.

Tenant en compte, en théorie, que la chimiosensibilité est associée à une mort cellulaire tumorale massive et à une possible libération consécutive de néoantigènes, des études

TABEAU 1 Traitements de 1^{er} et 2^e lignes de la maladie étendue

TMB: charge mutationnelle tumorale; HR: Hazard Ratio; ASCO: American Society of Clinical Oncology.

Ligne	Étude	Traitement	Survie globale médiane (mois)	Survie médiane sans progression (mois)
1 ^{er} ligne	Méta-analyse COCIS	Carboplatine/étoposide vs cisplatine/étoposide	9,41 vs 9,64 (HR: 1,08)	5,33 vs 5,46 (HR: 1,10)
	IMpower133	Carboplatine/étoposide/atézolizumab puis atézolizumab en maintenance vs carboplatine/étoposide/placebo puis placebo en maintenance	12,3 vs 10,3 (HR: 0,70)	5,2 vs 4,3 (HR: 0,77)
	CASPIAN	Carboplatine ou cisplatine/étoposide/durvalumab vs carboplatine ou cisplatine/étoposide	13 vs 10,3	Pas significatif en raison du design de l'étude
2 ^e ligne	Genestreti et al. Clin Lung Cancer 2015	Nouvelle administration (rechallenge) carboplatine/cisplatine + étoposide	7,9	5,5
	O'Brien et al, J Clin Oncol 2006	Topotecan vs soins de support	7,5 vs 3,5	Non déterminée
	Farago et al. Cancer Discov 2019	Olaparib + témozolomide	8,5	4,2
	Paz Ares, ASCO 2019	Lurbinectedine	9,3	3,9
	ChekMate 331	Nivolumab vs chimiothérapie (topotécan ou amrubicine)	7,5 vs 8,4 (HR: 0,86)	1,5 vs 3,8 (HR: 1,41)
	CheckMate 032	Nivolumab vs ipilimumab/nivolumab puis nivolumab en maintenance	Indépendamment de la TMB	4,7 vs 5,7
TMB élevée			5,4 vs 22	1,4 vs 7,8

combinant la chimiothérapie et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont vu le jour.

En effet, l'étude IMpower 133 définit un nouveau standard de traitement de première ligne avec l'association de l'atézolizumab à la chimiothérapie standard, suivie d'une maintenance par atézolizumab, qui a permis un gain modeste en termes de survie globale (12,3 vs 10,3 mois) comparativement à la chimiothérapie seule (**figure 1**).³⁵

Les résultats de l'étude CASPIAN combinant le durvalumab à la chimiothérapie standard (sels de platine plus étoposide) s'avèrent du même calibre, avec une survie globale de l'ordre de 13 mois dans le groupe ayant bénéficié du durvalumab et de 10,3 mois dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie standard.³⁶

Radiothérapie thoracique

Le rôle de la radiothérapie thoracique chez les patients métastatiques avec maladie résiduelle thoracique post-chimiothérapie et faible charge métastatique extrathoracique est discutable. Un bénéfice en termes de contrôle local de la maladie peut certainement être escompté.^{37,38}

Radiothérapie cérébrale

Peu d'études ont été réalisées au sujet de la PCI chez les patients métastatiques ayant répondu à la première ligne palliative. Une étude de phase III randomisée a révélé une diminution de l'incidence de métastases cérébrales symptomatiques ainsi qu'une amélioration de la survie globale (HR: 0,68). Néanmoins, l'étude est critiquée par l'absence d'imagerie cérébrale obligatoire à l'inclusion, ainsi que de standardisation de la dose et du fractionnement de la radiothérapie.³⁹ Une étude de phase III japonaise plus récente a, quant à elle, montré un bénéfice de la PCI en termes de diminution de l'incidence de métastases cérébrales, cependant la survie globale a été réduite chez les patients traités par PCI.⁴⁰ Suite à cette publication, les recommandations comprenant une surveillance trimestrielle par IRM cérébrale ont été adoptées par beaucoup d'institutions. D'autres études sont nécessaires pour définir une attitude personnalisée. Néanmoins, les deux alternatives, traitement ou surveillance cérébrale, sont possibles et leur indication chez les patients avec une bonne réponse à la première ligne palliative doit être individualisée, prenant en compte plusieurs facteurs tels que l'âge, la fonction neurocognitive et l'état général du patient, suivant également une discussion des risques et bénéfices de ce traitement avec le patient (**figure 1**).

L'irradiation holocrânienne est recommandée pour les patients atteints de métastases cérébrales.⁴¹ Néanmoins, la radiothérapie stéréotaxique a été évaluée dans quelques études rétrospectives, mettant en évidence des résultats intéressants.⁴² Des études prospectives sont nécessaires pour définir le traitement optimal des métastases cérébrales dans cette maladie souvent disséminée. En cas de récurrence de métastases cérébrales après la PCI, une radiothérapie stéréotaxique ou une irradiation holocrânienne pourrait être discutée.

Deuxième ligne

Malgré les excellents taux de réponse initiaux, la plupart des patients récidivent avec une sensibilité réduite à la chimiothérapie. La maladie est considérée comme chimiosensible si

3 mois se sont écoulés depuis la fin du traitement de première ligne, comme résistante si la récurrence survient après moins de 3 mois et réfractaire si la progression a lieu pendant la chimiothérapie. Une deuxième ligne palliative se traduit par une survie globale de 5 à 6 mois.⁴³

Chez les patients en bon état général avec maladie sensible, une nouvelle administration (rechallenge) du même traitement de chimiothérapie sans atézolizumab (si administré initialement) est alors envisageable (**figure 1**).

Chez les patients résistants ou réfractaires, seul le topotécan (IV ou *per os*) démontrait initialement une prolongation de la survie par rapport aux soins de confort exclusifs⁹ et par rapport à un régime à base de cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine (CAV).⁴⁴ Le régime CAV constitue une alternative chez les patients avec un état général conservé si le topotécan n'est pas envisagé (**figure 1**). D'autres cytotoxiques tels que paclitaxel, docétaxel et irinotécan ont été évalués dans des essais cliniques de phase II ne démontrant pas d'excellents résultats.

La lurbinectedine, un agent alkylant dérivé des tétrahydroisoquinolines, s'est illustrée en 2019 dans un essai clinique de phase II par son efficacité en seconde ligne, indépendamment du caractère réfractaire de la maladie, avec des taux de réponse de 35,2% et une survie globale médiane de 9,3 mois (11,9 mois chez les patients chimiosensibles).⁴⁵ Une étude de phase III, en combinaison avec la doxorubicine, est en cours (**figure 1**).

D'autres thérapies prometteuses ont également été présentées en 2019, évaluées dans des essais cliniques de phase I/II; c'est notamment le cas de la combinaison de témozolomide (agent alkylant) et d'olaparib (inhibiteur de la PARP), qui pourrait être considérée à l'avenir comme une alternative potentielle au topotécan en seconde ligne en raison d'une efficacité tant en termes de survie sans progression (médiane de 4,2 mois) que de survie globale (médiane de 8,5 mois).⁴⁶

L'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a été évaluée avec un certain succès. Une étude de phase I/II comparant la combinaison ipilimumab et nivolumab au nivolumab en monothérapie avait montré initialement des taux de survie à 1 année de respectivement 42 et 30%. Aucune corrélation n'a pu être établie entre l'expression de PD-L1 et la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. L'efficacité a été limitée au sous-groupe de patients avec TMB élevée comme mentionné précédemment.^{14,47} L'étude de phase III CheckMate 331 n'a cependant pas démontré un bénéfice du nivolumab, en termes de survie globale par rapport à une chimiothérapie par topotécan ou amrubicine, mais l'immunothérapie a été largement mieux tolérée. Le pembrolizumab a été également évalué dans des essais cliniques de phase II après deux lignes palliatives ou plus, montrant une survie globale moyenne de 7,7 mois.⁴⁸

SURVEILLANCE

La récurrence oncologique survient principalement 14 à 15 mois post-traitement pour les stades précoces et après environ 5 à 6 mois pour les stades avancés. L'objectif principal du suivi

régulier est de détecter précocement les récurrences, alors que le patient est toujours en bon état général.

Malgré l'absence d'études cliniques évaluant les avantages d'un suivi régulier, un examen radiologique par CT-scan thoracoabdominal tous les 2 à 3 mois est recommandé chez les patients atteints d'une maladie métastatique qui peuvent bénéficier de traitements ultérieurs, selon les recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO).⁴⁹ Les patients atteints d'une maladie localisée devraient bénéficier d'un CT-scan tous les 3 à 6 mois pendant deux ans avec un allongement des intervalles par la suite.

Sur le plan cérébral, chez les patients ayant bénéficié d'un traitement à visée curative du CPPC (stades I-III) et qui n'ont pas reçu une irradiation cérébrale prophylactique, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est proposée tous les 3 mois pendant la première année et tous les 6 mois durant la deuxième année de surveillance.⁵⁰ Le même rythme de surveillance peut également être proposé pour les patients ayant reçu une irradiation prophylactique. Après deux ans de suivi sans évidence de récurrence oncologique, surtout chez les patients asymptomatiques, la poursuite des contrôles cérébraux par IRM n'est pas globalement recommandée.

CONCLUSION

Le traitement du CPPC localisé n'a pas beaucoup évolué ces dernières années. La chimiothérapie à base de sels de platine

associés à l'étoposide, en concomitance avec la radiothérapie thoracique, reste le traitement standard. L'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans ce contexte n'a pas montré de résultats encourageants, bien que des études soient actuellement menées afin de définir le rôle de l'immunothérapie dans ce contexte. Des avancées prometteuses ont vu le jour pour les stades métastatiques, avec l'avènement de l'immunothérapie qui, en association avec la chimiothérapie standard, est devenue le traitement de choix en première ligne. Des études sont en cours afin de définir les biomarqueurs prédictifs de réponse ainsi que pour mettre en place d'autres thérapies visant certaines cibles génétiques qui se sont avérées efficaces dans des études de phase II.

Conflit d'intérêts: Dr Hasna Bouchaab a participé à des comités consultatifs de Takeda. Pr Solange Peters: a reçu des fonds éducatifs, travaillé comme consultante indépendante, et/ou a participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biocartis, Bioinvent, Blueprint Medicines, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Clovis, Daiichi Sankyo, Debiopharm, Eli Lilly, F. Hoffmann-La Roche, Foundation Medicine, Illumina, Incyte, Janssen, Merck Sharp and Dohme, Merck Serono, Merrimack, Novartis, Pharma Mar, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Seattle Genetics and Takeda, de qui elle a reçu des honoraires. Dr Tu Nguyen-Ngoc a travaillé comme consultant indépendant et/ou a participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, F. Hoffmann-La Roche et Merck, Sharp and Dohme, de qui il a reçu des honoraires. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 Gazdar AF, Minna JD. Developing New, Rational Therapies for Recalcitrant Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:1-3.

2 seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019.

3 Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinical Chest Medicine* 2011;32:605.

4 *Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-87.

5 ReportLinker website. EpicastReport: Small Cell Lung Cancer-Epidemiology Forecast to 2024. <https://store.globaldata.com/report/gdher107-15--epicast-report-small-cell-lung-cancer-epidemiology-forecast-to-2024/>

6 Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539-44.

7 *Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.

8 D'Amico D, Carbone D, Mitsudomi T, et al. High frequency of somatically acquired p53 mutations in small-cell lung cancer cell lines and tumors. *Oncogene* 1992;7:339-46.

9 Helin K, Holm K, Niebuhr A, et al. Loss

of the retinoblastoma protein-related p130 protein in small cell lung carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:6933-8.

10 *Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl.4):3-13.

11 *George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524:47-53.

12 *Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* 2019;19:289-297.

13 **Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, 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* 2020;15:618-27.

14 **Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell* 2018;33:853-61.e4.

15 **Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-929.

16 *Iams WT, Shiuian E, Meador CB, et al. Improved prognosis and increased tumor-infiltrating lymphocytes in patients who have SCLC with neurologic paraneoplastic syndromes. *J Thorac Oncol* 2019;14:1970-81.

17 **National Lung Screening Trial

Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.

18 **Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48-56.

19 *Cuffe S, Moua T, Summerfield R, et al. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. *J Thorac Oncol* 2011;6:818-22.

20 **Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, Pinski P. Characteristics and outcomes of Small Cell Lung Cancer Detected by CT Screening. *Chest* 2018;154:1284-90.

21 *The ASCO Post, 2018 ASCO: Blood Test Shows Potential as a Detection Tool for Early-Stage Lung Cancer- The Circulating Cell-free Genome Atlas Study (CCGA).

22 **Favre-Finn C, Sneek 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. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-25.

23 *Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692-8.

24 Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.

25 *Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-45.

26 Sun JM, Ahn YC, Choi EK, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2088-92.

27 **Favre-Finn C, Sneek 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. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-25.

28 *Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533033818783904.

29 *Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer* 2017;18:675-81.e1.

30 Auþérin A, Arriagada R, Pignon JP.

- Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
- 31 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03811002), (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03703297), (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03540420).
- 32 Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000;83:8-15.
- 33 *Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3740-8.
- 34 **Owonikoko TK, et al. LBA1_PRNivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L) platinum-based chemotherapy (chemo): Results from the double-blind, randomized phase III CheckMate 451 study. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.2).
- 35 **Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9.
- 36 **Paz-Ares L, Goldman JW, Garassino MC, et al. LBA89PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: results from CASPIAN. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5).
- 37 Jeremic, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-mortality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-9.
- 38 *Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:234-8.
- 39 *Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
- 40 *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. *Lancet Oncol* 2017;18:663-71.
- 41 Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869.
- 42 *Robin TP, Jones BL, Amini A, et al. Radiosurgery alone is associated with favourable outcomes for brain metastases from small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018;120:88-90.
- 43 Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:866-72.
- 44 Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
- 45 **Paz-Ares LG, Perez JMT, Besse B, et al. Efficacy and safety profile of lurbinectedin in second-line SCLC patients: Results from a phase II single-agent trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:8506.
- 46 **Farago AF, Yeap BY, Stanzione M, et al. Combination olaparib and temozolomide in relapsed small-cell lung cancer. *Cancer Discov* 2019;9:1372-87.
- 47 **Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol* 2020;15:426-35.
- 48 **Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martín J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of prior therapy in patients with advanced small-cell lung cancer: Results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. *J Thorac Oncol* 2020;15:618-27.
- 49 **Früh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl.6):vi99-105.
- 50 Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, et al. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:753-66.

* à lire
** à lire absolument