

# CANCER DU POUUMON à PETITES CELLULES

# Epidémiologie

- 15% des cancers bronchiques
- 4000 cas par an en France
- 30000 décès par an aux USA
- Presque exclusivement du au tabac
- 32% > 70 ans
- 10% > 80 ans

# Epidémiologie du CPC

- SEER database 1978-1998
- Diminution des CPC
  - 1986 17.4%
  - 1998 13.8%



Year	SCLC % [99% CI]	RR [99% CI] (p)	Year	SCLC % [99% CI]	RR [99% CI] (p)
78	15.6 [14.7 to 16.6]	1	89	17 [16.2 to 17.8]	0.95 [0.94 to 1.01] (p=0.0001)
80	15.6 [14.7 to 16.5]	1.02 [0.99 to 1.06] (p=0.20)	90	16 [15.2 to 16.7]	[0.94 [0.92 to 0.98] (p<0.0001)
81	16.2 [15.3 to 17.1]	1.01 [0.98 to 1.05] (p=0.6)	91	16.7 [15.9 to 17.5]	0.95 [0.91 to 0.98] (p<0.0001)
82	16.8 [16 to 17.7]	1.01 [0.97 to 1.04] (p=0.3)	92	15.2 [14.5 to 15.8]	0.93 [0.9 to 0.96] (p<0.0001)
83	16.8 [15.9 to 17.6]	0.99 [0.95 to 1.02] (p=0.1)	93	14.8 [14.2 to 15.5]	0.93 [0.9 to 0.96] (p<0.0001)
84	16.8 [16 to 17.7]	0.99 [0.95 to 1.02] (p=0.4)	94	14.6 [13.9 to 15.2]	0.92 [0.9 to 0.96] (p<0.0001)
85	16.7 [15.8 to 17.5]	0.98 [0.95 to 1.02] (p=0.06)	95	14.5 [13.9 to 15.2]	0.92 [0.9 to 0.96] (p<0.0001)
86	17.4 [16.6 to 18.2]	0.98 [0.95 to 1.02] (p=0.06)	96	14.3 [13.6 to 14.9]	0.92 [0.89 to 0.95] (p<0.0001)
87	16.3 [15.5 to 17.1]	0.97 [0.94 to 1.01] (p=0.04)	97	14.1 [13.5 to 14.7]	0.92 [0.89 to 0.95] (p<0.0001)
88	17.2 [16.4 to 18]	0.97 [0.94 to 1.01] (p=0.04)	98	13.8 [13.1 to 14.4]	

L'incidence des CPC a diminué de 9% entre 1998 et 2001

# CPC: anatomo-pathologie

- tumeur épithéliale neuro-endocrine peu différenciée:
  - cellules petite taille
  - nécrose massive
  - index mitotique élevé
- IHC: KL1, NSE, chromogranine, synaptophysine, CD56 (20% négatifs pour ces marqueurs)
- TTF1 +

# CPC Biologie

- Pertes chromosomiques (3p puis 5q, 13q, 17q) et très nombreuses anomalies moléculaires (p53, BCL2, Rb, FHIT..)
- C-kit exprimé 60%
- EGFR: non surexprimé
- VEGF et VEGFR surexprimés (valeur pronostique)
- Tumeur agressive, prolifération rapide
- Très sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie mais les rechutes sont habituelles

# CPC extension

- **Sites métastatiques au Dg:**

- Médiastin 80%
- Os 41%
- Surrénales 31%
- Foie 27%
- Cerveau 14%
- Moelle 20%, ADP 7 à 25% T. mous 3 à 11%

- **Sites métastatiques à l'autopsie: 25**

**localisations:** foie 49%, pancréas, surrénales, SNC, ADP périphériques, reins 18%

# CPC: présentation clinique

- Evolution rapide < 3 mois
- Tumeur proximale: toux, hémoptysies, dyspnée, douleur thoracique, dysphonie, syndrome cave supérieur 10%
- Signes généraux
- Symptômes liés aux métastases

# CPC: présentation clinique

- Syndromes para néoplasiques neurologiques:
  - Lambert-Eaton (encéphalopathie limbique) 2%
  - Dégénérescence cérébelleuse
  - Neuropathie sensitive
- Syndromes para néoplasiques endocriniens:
  - SIADH: biologique 10%, clinique 5%
  - Syndrome de Cushing: ACTH élevée 50% des cas, clinique 5%
  - Acromégalie



# CPC: Diagnostic

- Fibroscopie bronchique
- Biopsie percutanée sous scanner
- Médiastinoscopie
- Biopsie d' une métastase

# CPC: STADES

- Très limité: confinée à un héli thorax sans atteinte ganglionnaire médiastinale visible
- Limité: 70%, un héli thorax y compris N3, adénopathies controlatérales, sus claviculaires (**incluable dans les champs d'irradiation**)
- Etendu: 30%, au delà de ces limites et métastatique

# CPC: bilan d'extension

- Clinique avec PS
- NFS, iono, calcémie, NSE, LDH
- Scanner thoraco-abdominal
- *Scintigraphie osseuse*
- *IRM cérébrale*
- *TEP TDM 10% de changement de stade*
- Et en fonction des symptômes: BOM, ponction pleurale, ponction lombaire, écho cardiaque

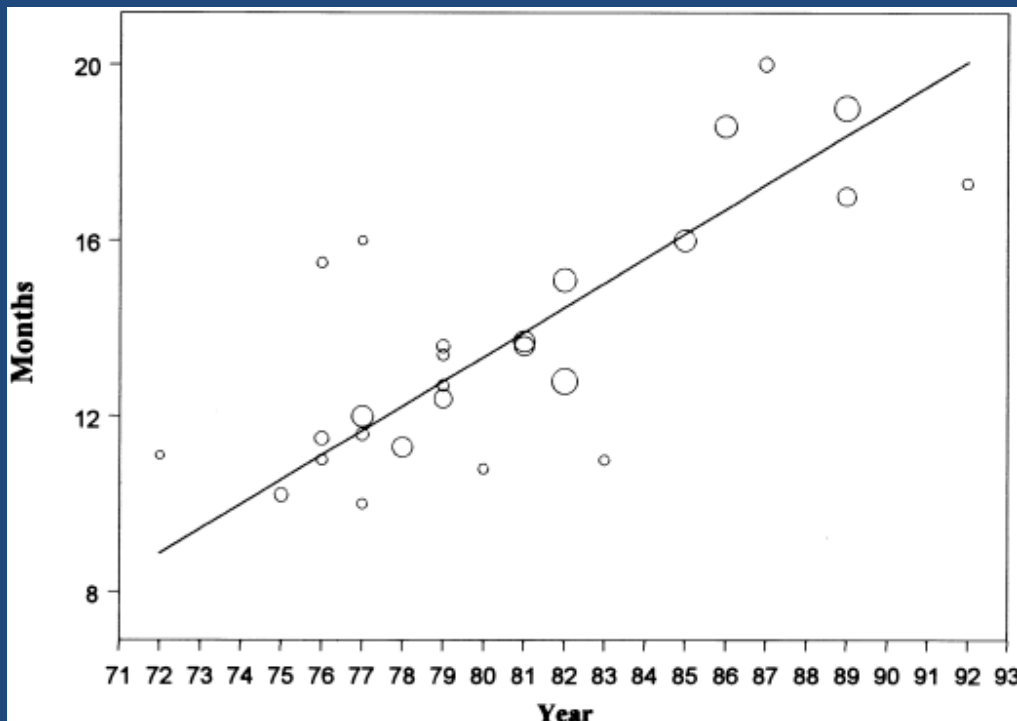
# Facteurs pronostiques pour la survie

- PS
- Perte de poids
- Sexe
  
- Stade
- Polynucléose
- LDH
- Natrémie
- Nombre de sites métastatiques
- Réponse au traitement

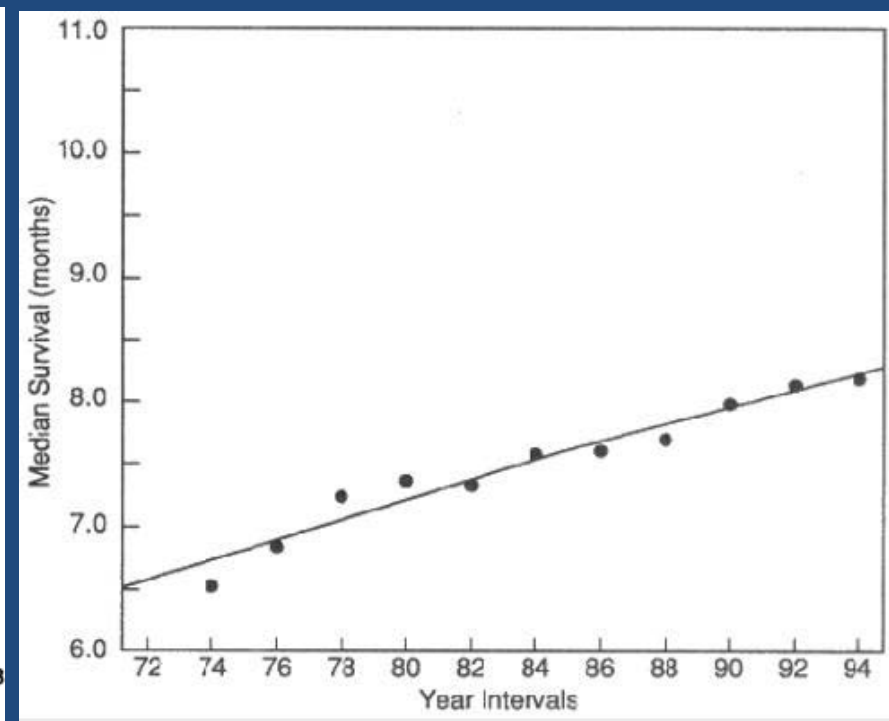
# CPC: SURVIE

## Amélioration marginale en 20 ans

Survie médiane SEER database



Stades limités (Janne et al. Cancer 2002)



Stades étendus (Chute et al. J Clin Oncol 1999)

# CPC: survies médianes

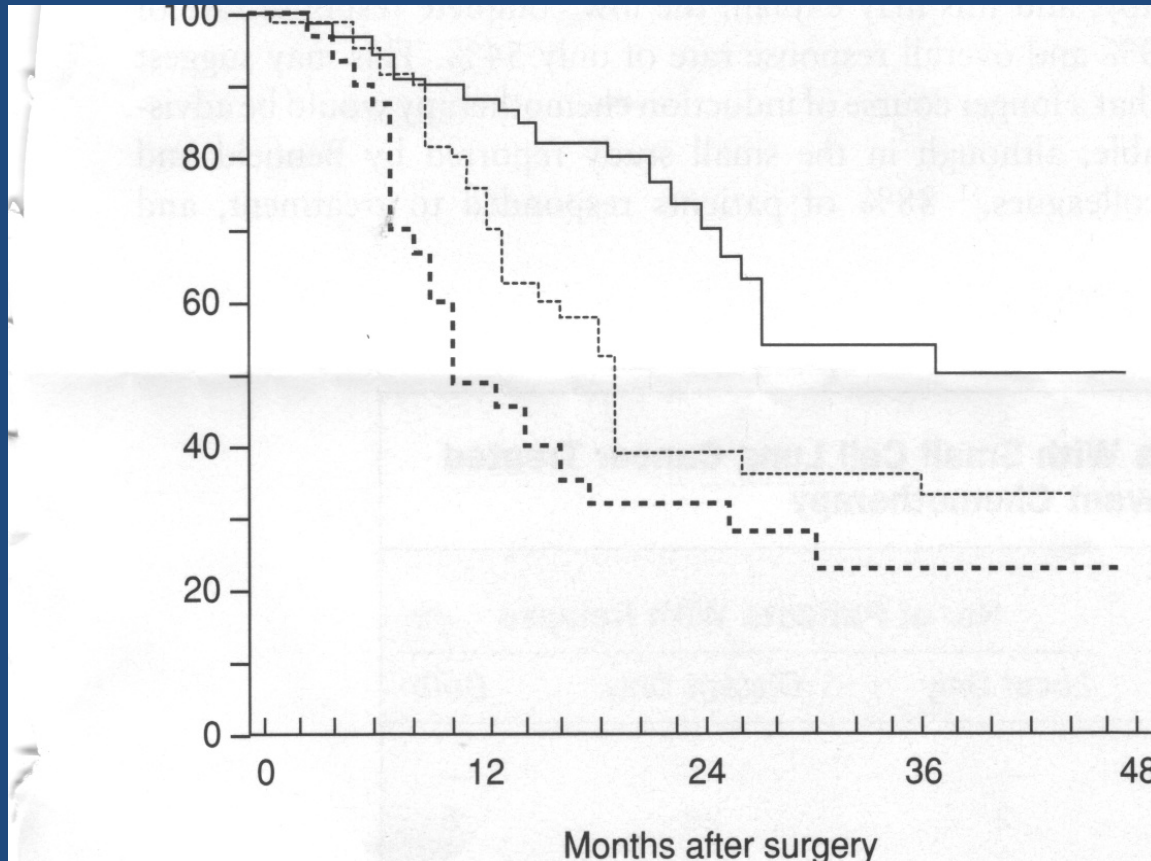
- **Stade très limité** ~5 ans
- **Stade limité** 18-24 mois
- **Stade étendu** 10 mois
  
- **CPC sans traitement** < 3 mois

# CPC très limité

- Situation exceptionnelle
- 1 nodule isolé      CPC = 0,03%

Chirurgie suivie de chimiothérapie adjuvante

# CPC très limités: Survie des patients en fonction de l'atteinte ganglionnaire



pN0M0 (n=63)

pN1M0 (n=51)

pN2M0 (n=32)

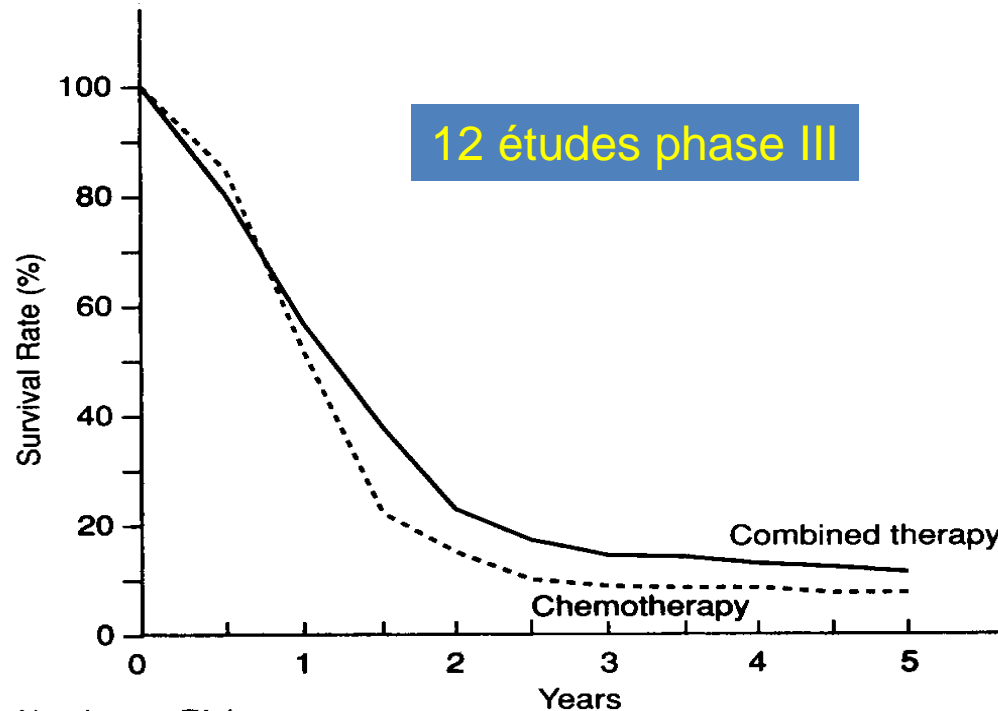
50% de longs survivants



# CPC limité au thorax

- Traitement curatif: etoposide + cisplatine (ou carboplatine) + Radiothérapie thoracique
- La radiothérapie au mieux en bifractionnement mais plus toxique
- survie à 2 ans: 40 à 50%    à 5 ans: 15 à 25 %
- RO 80 à 100%                      RC    50 à 90%
- L'irradiation prophylactique de l'encéphale des pts en RC améliore la survie à 5 ans de 4 à 5% (Auperin et col.)

# CPC limités: méta-analyse de la RT thoracique



Number at Risk		0	1	2	3	4	5
Chemotherapy	992	475	138	78	63	47	
Combined therapy	1111	575	236	143	110	81	

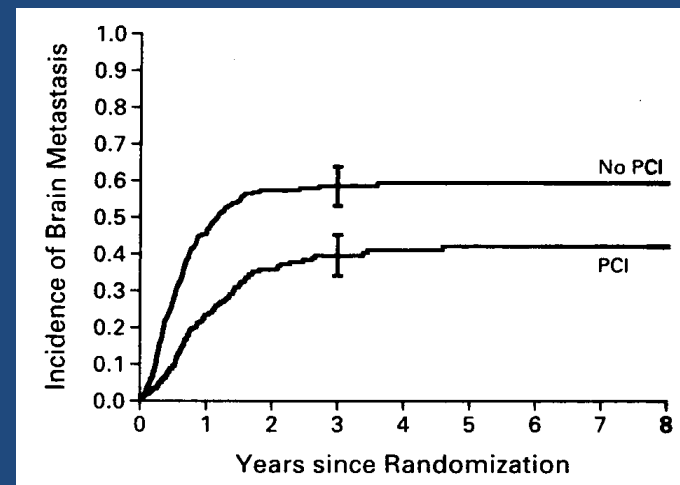
**FIGURE 54.1.** Survival curves for the Combined Therapy Group and the Chemotherapy Group. The three-year survival rates were  $14.3\% \pm 1.1\%$  in the combined-therapy group and  $8.9\% \pm 0.9\%$  in the chemotherapy group (for a difference of  $5.4\% \pm 1.4\%$ ;  $p = 0.001$  by stratified log rank test).

# Méta-analyse: Irradiation prophylactique de l'encéphale

## 7 essais randomisés IPE vs non-IPE

Patients	987 (140 patients had ED-SCLC)
Chimio & RT schéma	divers
bénéfice survie globale	+5% (95% CI: 1 -10%)
survie à 3 ans	20 vs 15%
Incidence métas cérébrales	33 vs 59%

*Auperin et al. NEJM 1999*



# CT-RT thoracique: toxicités

- RT 1/J: <5% oesophagite aiguë Grade 3-4
- chimio-RT concomitante: 25-52% oesophagite aiguë G3-4
- Risque d'oesophagite aiguë de haut grade lié à >10 cm d'oesophage irradié
- Anorexie, déshydratation, douleurs
- Risque de toxicité tardive

risques accrus chez le sujet âgé (pts sélectionnés ++)  
prévoir les soins de support (parentérale..)

*Choi 99; Hirota 01; Rusch 01; Senan 02; Vokes 02)*

# CPC localisés > 80 ans

Owonikoko, SEER data base 1998-2003. 48000 pts.

Ludbrook, Int J Radiat Oncol, 2003

- Survie à 5 ans inférieure si > 80 ans ou > 75 ans
- 47% des patients n'ont pas reçu de radiothérapie
- 40% ne reçoivent pas la chimiothérapie concomitante
- la chimiothérapie est moins intensive et les pts reçoivent moins de cycles
- Les pts qui reçoivent le traitement combiné ont le même pronostic que les patients plus jeunes

# Chimiothérapies

- EP etoposide, cisplatine

Cisplatine ou Carboplatine ?

# CPC étendus: traitement standard

- Cisplatine plus Etoposide EP

– RO	60 à 100%
– RC	15 à 40%
– Médiane survie	8 à 12 mois
– Survie à 2 ans	5 à 15%
– Survie à 5 ans	1 à 2%

- Le cisplatine confère un avantage en survie, au prix d'une toxicité préoccupante chez les patients âgés

# Chimiothérapies moins toxiques

- Carboplatine AUC5 + Etoposide 80 J1-3 X 4 + G
- Cisplatine 25 + Etoposide 80 J1-3
- Phase III randomisée pts âgés ou PS > 2
- Toxicités grade III-IV comparables
- Plus de thrombopénies /moins de toxicité extra hématologique acceptable chez les + de 70 ans  
RO 60%  
survie médiane 8 à 9 mois [Okimoto Br J Cancer 2007](#)
- **MAIS** Gridelli et Larive rapportent des taux de réponse décevants avec toxicité hématologique pour le carbo
- Ardizzoni (JCO 2005) compare pleines doses et doses réduites de EP + G-CSF chez 95 pts > 70 ans. Taux de réponse et survie sont en faveur du bras pleines doses avec tox gr III-IV 14% vs 0



# Chimiothérapies moins toxiques

- Carboplatine seul
- Etoposide oral monothérapie continue  
en 1ère ligne RO 71% **MAIS**

2 études randomisées:

Moins efficace en taux de réponse et en survie

Moins bonne qualité de vie et moindre  
palliation des symptômes

# CPC 2ème ligne thérapeutique

- Distinguer les réfractaires:
  - Progression sous traitement ou rechute < 3 mois de l'arrêt de la CT
  - Réponse en 2ème ligne < 15%
- Des sensibles:
  - Réponse initiale ou intervalle libre > 3 mois
  - Réponse en 2ème ligne: 15 à 60%

Si réévolution tardive: EP ou ECarbo

TOPOTECAN ORAL (diarrhées)  
ou TOPOTECAN IV (neutropénies)