

Traitement du cancer bronchique à petites cellules : maladies limitées.

Les recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer Working Party

*Treatment of small cell lung cancer : limited diseases.
Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party*

RESUME

Les présentes recommandations de pratique clinique pour le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) au stade limité ont été formulées par l'European Lung Cancer Working Party en avril 2007. Elles visent à répondre aux sept questions suivantes : 1) Quelle est la définition d'une maladie limitée ? 2) L'irradiation thoracique est-elle nécessaire et quels en sont les bénéfices ? 3) Quels sont le moment et le mode d'administration optimaux de l'irradiation thoracique ? 4) Quels sont les paramètres optimaux de l'irradiation : dose, fractionnement, volume cible ? 5) Quelle est la chimiothérapie optimale pour les CBPC au stade limité ? 6) L'irradiation cérébrale préventive doit-elle être donnée et si oui, quand et à quels patients ? 7) Quel est le rôle complémentaire de la chirurgie thoracique dans le CBPC précoce ?

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 159-67

ABSTRACT

The present guidelines on the management of limited disease small cell lung cancer (SCLC) were formulated by the European Lung Cancer Working Party in April 2007. They are designed to answer the following seven questions : 1) What is the definition of limited disease ? 2) Should chest radiotherapy be provided and what are the benefits ? 3) What is the optimal timing and mode of administration of chest irradiation ? 4) Which are the optimal radiotherapy parameters : dose, fractionation, target volume ? 5) What is the optimal chemotherapy regimen for limited disease SCLC ? 6) Should prophylactic cranial irradiation be provided, when and for which patients ? 7) What is the additional role of thoracic surgery in early SCLC ?

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 159-67

Key words : recommendations, guidelines, small cell lung cancer, limited disease

Les recommandations suivantes ont été rédigées par les membres suivants de l'European Lung Cancer Working Party (ELCWP) :

C. Alexopoulos, Evangelsimos Hospital, Athènes, Grèce
M.C. Berchier, Hôpital de Hayange, Hayange, France
T. Berghmans, Institut Jules Bordet, Bruxelles
Y. Bonduelle, C.H. Peltzer-La Tourelle, Verviers
B. Colinet, Clinique Saint-Joseph, Gilly
X. Ficherouille, C.H.G. de Tourcoing, Tourcoing, France
V. Giner, Hospital de Sagunto, Valence, Espagne
K. Kotsori, Evangelsimos Hospital, Athènes, Grèce
J.J. Lafitte, C.H.R.U. de Lille, Hôpital Albert Calmette, Lille, France
I. Louviaux, C.H. Peltzer-La Tourelle, Verviers
C. Mascaux, Institut Jules Bordet, Bruxelles

A.P. Meert, Institut Jules Bordet, Bruxelles
M. Paesmans, Institut Jules Bordet, Bruxelles
M. Richez, C.H.R. St-Joseph-Warquignies, Boussu
M. Roelandts, Institut Jules Bordet, Bruxelles
A. Scherpereel, C.H.R.U. de Lille, Hôpital Albert Calmette, Lille, France
J.-P. Sculier, Institut Jules Bordet, Bruxelles
P. Van Houtte, Institut Jules Bordet, Bruxelles
P. Wackenier, Hôpital Ambroise Paré, Mons

INTRODUCTION

Cet article est le quatrième d'une série de cinq, rapportant les recommandations de pratique clinique pour le cancer bronchique formulées par l'European

Lung Cancer Working Party (ELCWP). Ces articles présentent consécutivement les traitements recommandés pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) résécables¹, les CBNPC locorégionalement avancés², les CBNPC métastatiques³ et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) de stades limité et étendu. Le rationnel et la méthodologie de ces recommandations ont déjà été décrits⁴.

TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES DE STADE LIMITE : SEPT QUESTIONS POUR DES RECOMMANDATIONS

Après une large discussion, un consensus a été atteint par les membres du Groupe pour formuler des recommandations pour le CBPC de stade limité sur base de sept questions essentielles prédéfinies.

- 1) Quelle est la définition d'une maladie limitée ?
- 2) L'irradiation thoracique est-elle nécessaire et quels en sont les bénéfiques ?
- 3) Quels sont le moment et le mode d'administration optimaux de l'irradiation thoracique ?
- 4) Quels sont les paramètres optimaux de l'irradiation : dose, fractionnement, volume cible ?
- 5) Quelle est la chimiothérapie optimale pour les CBPC au stade limité ?
- 6) L'irradiation cérébrale préventive doit-elle être donnée et si oui, quand et à quels patients ?
- 7) Quel est le rôle complémentaire de la chirurgie thoracique dans le CBPC précoce ?

Ces questions ont été discutées en profondeur pendant une réunion organisée en octobre 2006 à Ostende en Belgique. Le présent consensus a été définitivement approuvé par le Groupe lors d'une dernière réunion tenue à Bruxelles en avril 2007, après une dernière mise à jour des recherches bibliographiques.

METHODOLOGIE

Les recommandations ont été établies sur base de différentes données disponibles dans la littérature : essais cliniques, revues systématiques et méta-analyses, recommandations de sociétés ou de groupes médicaux. La littérature a été identifiée et analysée par le Groupe "médecine factuelle" de l'ELCWP. La qualité des recommandations publiées a été évaluée à l'aide de l'instrument AGREE^{5,6}, ayant permis d'éliminer les plus mauvaises et de conserver les meilleures pour servir de base à l'élaboration de nos propres recommandations. Les recommandations suivantes ont été sélectionnées : ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)^{7,8}, BTS (*British Thoracic Society*)⁹, *Cancer Care Ontario Practice Guidelines* (OCC)^{10,11}, *Royal College of Radiologists* (RCR)¹², *American College of Chest Physicians* (ACCP)¹³ et FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer)¹⁴. Cette sélection s'est basée sur l'évaluation de la littérature préalablement réalisée par l'ACCP¹⁵ et elle a été complétée par l'analyse avec l'instrument AGREE d'autres recommandations qui n'avaient pas été prises en considération par l'ACCP. Cette approche a permis d'ajouter à la liste les

recommandations de la FNCLCC et de l'ACCP.

Concernant spécifiquement le cancer bronchique à petites cellules au stade limité, les seules recommandations disponibles sont celles de l'OCC, du RCR et de l'ACCP.

Question 1 : Quelle est la définition d'une maladie limitée ?

Deux grands systèmes peuvent être utilisés pour définir l'extension de la maladie : le système de *staging* international (ISS) avec le TNM selon la dernière version publiée en 1997 par l'UICC¹⁶ ou le système à deux stades du *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALCSG) (maladie limitée ou étendue)¹⁷. Avec celui-ci, les patients avec une maladie limitée (ML) ont une affection limitée à l'hémithorax, atteinte incorporable dans un champ unique de radiothérapie. L'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC)¹⁸ reprend aussi dans la définition de la maladie limitée la présence de ganglions hilaires contra-latéraux et/ou sus-claviculaires ipsilatéraux et/ou controlatéraux et/ou la présence d'un épanchement péricardique et/ou pleural ipsilatéral, quel que soit le résultat de l'analyse cytologique. Dans les recommandations publiées, le RCR¹² définit la maladie limitée comme confinée à un hémithorax, y compris les ganglions hilaires, médiastinaux et sus-claviculaires ipsilatéraux et/ou contra-latéraux tandis que l'ACCP¹⁹ recommande d'utiliser la définition du VALCSG.

Recommandation de l'ELCWP

La maladie doit être "stadifiée" à la fois selon les définitions ISS 97 et VALCSG. Ces définitions doivent être améliorées, en tenant compte de la taille de la tumeur et du volume qui peut être traité selon des histogrammes dose-volume par les techniques actuelles de radiothérapie avec une toxicité acceptable.

Question 2 : L'irradiation thoracique est-elle nécessaire et quels en sont les bénéfiques ?

L'irradiation thoracique est recommandée par toutes les RPC publiées sur les maladies limitées. Pour le RCR¹², elle doit être donnée en consolidation en cas de réponse complète à la chimiothérapie pour améliorer le contrôle local et la survie. Pour l'OCC¹⁰ et pour l'ACCP²⁰, la radiothérapie est requise pour améliorer le contrôle local et la survie.

Les niveaux de preuve viennent de 15 essais randomisés²¹⁻³⁴ résumés dans le tableau 1. Il faut noter que dans aucun des essais, une technique de radiothérapie moderne et un schéma de chimiothérapie moderne n'ont été utilisés et que l'irradiation thoracique a été administrée selon des modalités variées (schéma concomitant, séquentiel, etc.). Elle n'a été associée à une amélioration significative de la survie que dans un nombre limité d'études. Néanmoins, comme l'attestent deux méta-analyses réalisées sur les données de la littérature^{35,36} et une autre basée sur les données

Tableau 1 : Etudes randomisées comparant irradiation thoracique et chimiothérapie à la seule chimiothérapie pour le cancer bronchique à petites cellules de stade limité.

Référence	Chimiothérapie	RT Gy	N pts	SMCT+ RT	SMCT	p
Fox 1980 ²¹	VAC x 10	séquentielle 40	73	68 s	62 s	ND
Souhami 1984 ²²	VAC ~ CPA-MTX x 12	séquentielle 40	130			ND
Osterlind 1986 ²³	CPA-MTX-VCR-CCNU x 18 m	concomitante 40	145	42 s	52 s	0,05
Ohnoshi 1986 ²⁴	CPA-MTX-VCR-PCZ ~ VP16-ADR x 6	séquentielle 40	50	12 m	15 m	ND
Bunn 1987 ²⁵	CPA-MTX-VCR ~ CDDP-ADR-VCR x 8	concomitante 40	96	15 m	11 m	0,03
Perry 1987 ²⁶	VAC-VP16 x 18 m	concomitante 50	489	14 m	14 m	0,001
Kies 1987 ²⁷	VAC-MTX-VP16 ~ CDDP-VP16 x 6	séquentielle 48	93			0,86
Nou 1988 ²⁸	VAC-MTX ~ CPA-MTX-VCR-CCNU x 24	séquentielle 40	56	15 m	15 m	ND
Birch I 1988 ²⁹	VAC x 6	fractionnée 40	291	54 s	46 s	0,04
Birch II 1988 ²⁹	VAC x 6	fractionnée 45	369	45 s	51 s	0,12
Kraft 1990 ³⁰	VAC x 6	séquentielle 50	91	13 m	10 m	0,02
Carlson 1991 ³¹	CPA-CCNU-VCR-CDDP ~ VP16-ADR-MTX x 7-10	séquentielle 55	48	20 m	19 m	0,91
Johnson 1993 ³²	VAC x 6	concomitante 45	369	14 m	13 m	0,08
Lebeau 1993 ³³	CPA-ADR-CCNU ~ VP16-ADR-CDDP x 8	séquentielle 46	35			0,96
Joss 1994 ³⁴	ADR-VP16-CDDP ou CPA-VP16-ADR ou MTX-VCR-CPA ~ ADR-VP16-CDDP	séquentielle 45	118	363 j	316 j	0,86

RT : radiothérapie ; N : nombre ; pts : patients ; CT : chimiothérapie ; SM : survie médiane ; s : semaine ; m : mois ; j : jour ; ND : non disponible ; NS : non significatif ; VAC : vincristine + adriamycine + cyclophosphamide ; CPA : cyclophosphamide ; MTX : méthotrexate ; VCR : vincristine ; PCZ : procarbazine ; VP16 : étoposide ; ADR : adriamycine ; CDDP : cisplatine.

individuelles des patients inclus dans des essais randomisés³⁷, on constate un bénéfice significatif pour la survie et le contrôle local. Le bénéfice de survie à 3 ans a été estimé à 5,4 %³⁷. Pour le contrôle local, l'OR (*odd ratio*) est de 3,02 en faveur du traitement avec un contrôle de la tumeur thoracique amélioré de 25,3 %³⁵.

Recommandation de l'ELCWP

L'irradiation thoracique doit être administrée au cours du traitement (pour le moment de la radiothérapie : voir question 3) afin d'améliorer à la fois la survie et le contrôle local.

Question 3 : Quels sont le moment et le mode optimaux de l'irradiation thoracique ?

Le moment de l'irradiation a fait l'objet de plusieurs recommandations. Le RCR¹² propose la radiothérapie thoracique en consolidation en cas de réponse complète à la chimiothérapie. L'OCC¹⁰ la recommande aussi mais sans en préciser les modalités en raison des résultats conflictuels des essais comparant irradiations précoce et tardive et administrations concomitante et séquentielle. Quatre méta-analyses ont spécifiquement traité ce problème³⁸⁻⁴². Leurs résultats sont résumés dans le tableau 2. Toutes sont basées sur des articles publiés,

prennent en compte 7 à 8 essais randomisés pour une population totale de plus de 1.500 patients et utilisent des définitions différentes pour les irradiations précoces et tardives. Toutes, sauf une⁴², sont en faveur de l'irradiation précoce, bien que dans l'analyse de De Ruyscher *et al.*, une amélioration de la survie à 5 ans ne soit obtenue pour la radiothérapie précoce que si elle se termine dans les 30 jours suivant le début de la chimiothérapie qui doit être à base de cisplatine⁴¹. Le résultat a été obtenu en analysant quatre essais randomisés⁴⁰. L'irradiation précoce n'était pas associée à un meilleur contrôle local mais à un risque accru d'œsophagite sévère. Dans une méta-analyse basée sur un sous-groupe, Spiro *et al.* ont montré une amélioration de la survie lors de l'irradiation précoce seulement si une pleine dose de chimiothérapie a pu être donnée⁴².

Les essais randomisés publiés^{26,42-48} sont résumés dans les tableaux 3 et 4. Ces études sont fort hétérogènes en termes de design. Pour celles comparant directement irradiations précoce ou tardive (tableau 3), certains auteurs utilisent des traitements concomitants^{26,42-45,48} et d'autres des séquentiels⁴⁶ ; un dernier compare un traitement concomitant précoce à une approche séquentielle tardive⁴⁷. Trois de ces essais sont associés à une survie significativement meilleure avec l'approche concomitante précoce^{44,45,47}. Deux études (tableau 5) ont testé l'alternance de

Tableau 2 : Méta-analyses sur le moment de l'administration de la radiothérapie thoracique.

Référence	Méthodologie	Critères	N essais	N pts	Résultat
Fried 2004 ³⁸	Revue systématique	Survie à 2 ans	7	1.524	S en faveur RT précoce
Huncharek 2004 ³⁹	Isolée	Survie à 2 ans	8	1.574	S en faveur RT précoce
De Ruysscher 2006 ^{40,41}	Revue systématique	Survie à 2 ans et à 5 ans	7	1.514	NS*
Spiro 2006 ⁴²	Isolée	Survie globale	8	1.849	NS

N : nombre ; pts : patients ; RT : radiothérapie ; S : significatif ; NS : non significatif. * voir commentaires dans le texte.

Tableau 3 : Essais randomisés comparant irradiation précoce et tardive pour les cancers bronchiques à petites cellules.

Référence	Chimiothérapie	Radiothérapie	Bras	N pts	SM	p
Perry 1987 ^{26,43}	CPA-VCR-ADR/VP16	50 Gy/25 x/5 s	- initial (j 1) concomitant	125	13,1 m	NS
			- tardif (# 4) concomitant	145	14,6 m	
Murray 1993 ⁴⁴	CPA-VCR-ADR ~ CDDP-VP16	40 Gy/15 x/3 s	- initial (s 3) concomitant	155	21,2 m	0,008
			- tardif (> # 6) concomitant	153	16 m	
Jeremic 1997 ⁴⁵	CDDP-VP16	54 Gy (2 x/j) / 36 x/18 j/3,6 s	- initial (j 1) concomitant	52	34 m	0,05
			- tardif (j 6) concomitant	51	26 m	
Work 1997 ⁴⁶	CDDP-VP16 ~ ADR-CPA-VCR	40-45 Gy <i>split</i> 2 x (11 x en 2 s)	- initial (j 1) séquentiel	99	10,5 m	NS
			- tardif (> # 6) séquentiel	100	12 m	
Skarlos 2001 ⁴⁸	Carboplatine - VP16	RTHF 48 Gy/1,8 Gy 2 x/j 15 x	- initial (cycle 1) concomitant	42	17 m	NS
			- tardif (# 4) concomitant	39	17 m	
Takada 2002 ⁴⁷	CDDP-VP16	RTHF 45 Gy/30 x/19 j	- initial (j 2) concomitant	114	27, 2 m	S
			- tardif (j 84) séquentiel	114	19,7 m	
Spiro 2006 ⁴²	CPA-VCR-ADR ~ CDDP-VP16	40 Gy/15 x/2 s	- précoce (# 2) concomitant	159	13,7 m	NS
			- tardif (# 6) concomitant	166	15,1 m	

N : nombre ; pts : patients ; SM : survie médiane ; s : semaine ; m : mois ; j : jour ; NS : non significatif ; S : significatif ; CPA : cyclophosphamide ; VCR : vincristine ; VP16 : étoposide ; ADR : adriamycine ; CDDP : cisplatine ; RTHF : radiothérapie hyperfractionnée ; # : cycle.

chimiothérapie et radiothérapie avec, comme bras contrôle, un traitement séquentiel tardif⁴⁹ ou une approche concomitante pendant le 3^{ème} cycle⁵⁰. Aucune n'obtient de différence significative de survie.

Recommandation de l'ELCWP

La tendance est en faveur d'une chimio-radiothérapie concomitante précoce. Un traitement précoce signifie que la radiothérapie doit être réalisée

dans les 30 jours suivant le début de la chimiothérapie. Cette tendance doit être confirmée par d'autres essais contrôlés.

Question 4 : Quels sont les paramètres optimaux de l'irradiation : dose, fractionnement, volume cible ?

Seules deux sociétés donnent des recommandations à ce sujet. Le RCR¹² recommande une dose biologique équivalente à 45-50 Gy avec un

Tableau 4 : Essais randomisés testant l'alternance de la chimiothérapie et de la radiothérapie pour le cancer bronchique à petites cellules.

Référence	Chimiothérapie	Bras	Radiothérapie	N pts	SM	p
Gregor 1997 ⁴⁹	CPA-ADR-VP16 (x 5)	- alternance	12 Gy (en 5 x) j 15 # 2,3,4,5	169	14 m	NS
		- séquentiel (après CT)	50 Gy/20 x/4 s	165	15 m	
Lebeau 1999 ⁵⁰	CPA-ADR-VP16-VDS	- concomitant	3 ^{ème} cycle : 50 Gy	82	13 m	NS
		- alternance	2 ^{ème} , 3 ^{ème} , 4 ^{ème} cycles : 20, 20 et 15 Gy	74	14 m	

N : nombre ; pts : patients ; SM : survie médiane ; s : semaine ; m : mois ; j : jour ; NS : non significatif ; CPA : cyclophosphamide ; VDS : vindesine ; VP16 : étoposide ; ADR : adriamycine ; CT : chimiothérapie.

Tableau 5 : Essais randomisés testant la radiothérapie hyperfractionnée pour le cancer bronchique à petites cellules.

Référence	Chimiothérapie	Bras	Radiothérapie	N pts	RO	SM (survie à 5ans)	p
Turrisi 1999 ⁵¹	CDDP-VP16 (x 4) concomitant précoce	- standard	45 Gy/ 1,8 Gy par j en 5 s	206	87 %	19 m (16 %)	0,04
		- bifractionné	45 Gy/ 2 x/j/ 30 x en 3 s	211	87 %	23 m (26 %)	
Bonner 1999 ⁵²	CDDP-VP16 (x 6) concomitant tardif	- standard (cycles 4-5)	50,4 Gy 1,8/j en 28 x	132		20,6 m (21 %)	NS
		- bifractionné (cycles 4-5)	48 Gy en 32 x avec <i>split</i>	130		20,6 m (22 %)	

N : nombre ; CT : chimiothérapie ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; s : semaine ; j : jour ; NS : non significatif ; VP16 : étoposide ; CDDP : cisplatine.

fractionnement de 2 Gy par jour et l'utilisation d'une planification de la radiothérapie par TDM avec correction pulmonaire ; l'OCC¹⁰ propose une irradiation thoracique d'au moins 40 Gy en 15 fractions en 3 semaines sans hyperfractionnement.

Il n'y a pas de méta-analyse mais seulement quelques essais contrôlés disponibles. Deux études (tableau 5) ont testé la radiothérapie hyperfractionnée, l'une en abord concomitant précoce⁵¹ et l'autre en concomitant tardif⁵². Seul l'essai de Turrisi a obtenu des résultats significatifs mais il y a un problème lié à des doses d'irradiation dans les deux bras qui ne sont pas biologiquement équivalentes. Dans l'étude de Bonner, le bras hyperfractionné recourt à un schéma de type " *split* ". Il n'y a qu'une étude randomisée ayant spécifiquement testé la dose de radiothérapie thoracique⁵³ dans une approche séquentielle tardive et avec de faibles doses d'irradiation. Les patients ont reçu 25 Gy en 10 fractions en 3 semaines ou 37,5 Gy en 15 fractions en 3 semaines. Malgré l'inclusion de 168 patients, aucun bénéfice n'a été observé en termes de survie.

Recommandation de l'ELCWP

La dose d'irradiation thoracique doit être d'au moins 45 Gy en utilisant un fractionnement conventionnel ou une dose biologiquement équivalente. Les recommandations du Groupe Radiothérapie de l'EORTC⁵⁴ doivent être respectées pour la planification et l'exécution du traitement, comme proposé par

l'ELCWP dans ses recommandations pour les cancers bronchiques non à petites cellules non métastatiques non résécables².

Question 5 : Quelle est la chimiothérapie optimale pour les CBPC au stade limité ?

Seul l'OCC propose des recommandations spécifiques pour la chimiothérapie dans les CBPC de stade limité¹¹. Le schéma doit être cisplatine + étoposide ou, comme alternative, la même association alternant avec le VAC (vincristine + adriamycine + cyclophosphamide). Il ne faut pas administrer d'anthracycline pendant l'irradiation thoracique. Un dosage standard doit être utilisé selon les schémas habituels résumés dans un tableau de la publication. L'étoposide doit être donné en 3 à 5 jours. La durée optimale de la chimiothérapie n'est pas établie mais ne dépassera pas 6 cycles.

Une méta-analyse réalisée par notre Groupe⁵⁵ a montré que pour tout stade de CBPC, le schéma cisplatine + étoposide est associé à une survie significativement meilleure que les associations avec d'autres médicaments ou avec le seul étoposide. Dans une analyse de sous-groupe d'un essai randomisé de radio-chimiothérapie concomitante⁵⁶, la survie était significativement meilleure pour les maladies limitées si la chimiothérapie consistait en cisplatine + étoposide plutôt qu'en épirubicine + cyclophosphamide + vincristine, avec des survies médianes respectivement de 14,5 et 9,7 mois (214 patients ; p = 0,001).

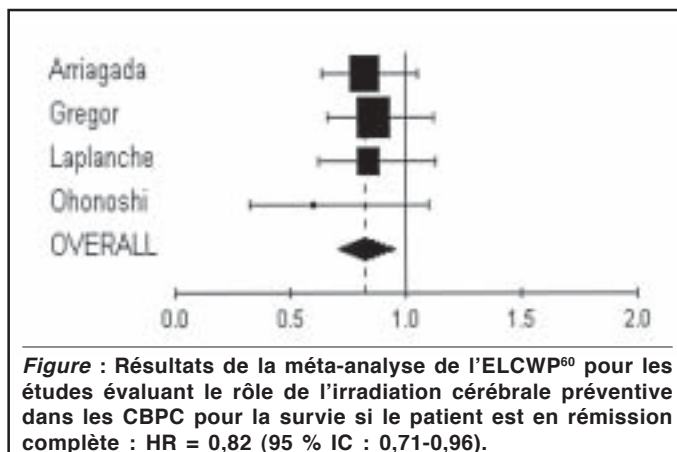
Une association de cisplatine et d'étoposide est recommandée en association avec une irradiation thoracique pour le traitement du CBPC au stade limité car cette chimiothérapie est associée à une meilleure survie, son administration concomitante à la radiothérapie n'est pas contre-indiquée en termes de toxicité et elle a été utilisée dans la plupart des essais récents significatifs.

Question 6 : L'irradiation cérébrale préventive doit-elle être donnée et si oui, quand et à quels patients ?

Trois sociétés proposent, dans leurs recommandations, l'irradiation cérébrale préventive (ICP) en cas de réponse complète au traitement^{12,57,58}.

Deux méta-analyses des essais randomisés réalisés dans les années 80 et 90 sur l'ICP sont publiées^{59,60}. Comme le montre le tableau 6, toutes deux ont montré un bénéfice de survie si l'ICP est donnée aux patients en réponse complète à la chimio (radio)thérapie. Il y a aussi un bénéfice en termes de prévention des métastases cérébrales. La figure montre les résultats obtenus dans notre méta-analyse pour les essais où les données permettaient l'agrégation de la survie.

Cinq des essais publiés ont été réalisés chez des répondeurs complets⁶¹⁻⁶⁵. La définition de la réponse complète n'est donnée que dans deux articles. Elle est définie dans un essai⁶¹, comme la disparition de tout symptôme et signe de maladie, y compris la normalisation des biomarqueurs anormaux pendant un minimum de 30 jours avec un bilan reprenant les tests initialement perturbés et dans l'autre⁶³, comme la disparition de la tumeur sur la radiographie du thorax et la normalisation des prélèvements biopsiques



réalisés par voie bronchique, avec un bilan comprenant une TDM cérébrale et la répétition de tous les tests initialement suspects.

Recommandation de l'ELCWP

L'irradiation cérébrale préventive doit être proposée au patient avec un CBPC de stade limité en cas de réponse complète au traitement si l'évaluation de la réponse et du bilan sont similaires à ceux décrits dans les essais pertinents et si une même définition de la réponse complète a été utilisée.

Question 7 : Quel est le rôle complémentaire de la chirurgie thoracique dans le CBPC précoce ?

Pour le RCR¹², la chirurgie thoracique ne doit pas être proposée en routine comme traitement initial. En cas d'excision-biopsique d'un nodule périphérique, une chimiothérapie doit être donnée. Pour l'ACCP⁶⁶, la chirurgie peut être réalisée en cas de maladie très limitée (stades T1-2 N0) et doit être suivie d'une chimiothérapie à base de cisplatine.

Tableau 6 : Méta-analyses réalisées sur le rôle de l'irradiation cérébrale préventive pour les CBPC.

Référence	Méthodologie	Critère de jugement	N essais	N pts	Résultats de survie
Auperin 1999 ⁵⁹	Données individuelles des patients	Survie globale	6 (RC)	987	S en faveur ICP
Meert 2001 ⁶⁰	Revue systématique	Survie globale	11 (global)	1.518	NS
			6 (RC)	865	S en faveur ICP

N : nombre ; pts : patients ; RC : réponse complète ; ICP : irradiation cérébrale préventive ; S : significatif ; NS : non significatif.

Tableau 7 : Essais randomisés testant la chirurgie thoracique pour les CBPC au stade limité.

Référence	Bras	Design	N pts	RO	SM	p
Fox 1973 ⁶⁷	- chirurgie	Minimum 30 Gy	82	48 %	199 j	
	- radiothérapie		84		300 j	
Lad 1994 ⁶⁸	- chirurgie	5 cycles de chimiothérapie d'induction avec CPA + VCR + ADR	70	83 %		NS
	- non chirurgie		74			

N : nombre ; pts : patients ; SM : survie médiane ; j : jour ; NS : non significatif ; CPA : cyclophosphamide ; VCR : vincristine ; ADR : adriamycine ; RO : réponse objective.

Deux essais contrôlés anciens sont disponibles (tableau 7), l'un comparant la radiothérapie à la chirurgie⁶⁷ et l'autre testant le rôle de la chirurgie après chimiothérapie d'induction⁶⁸. Tous deux ont été réalisés chez des malades avec des CBPC massifs et aucun n'a montré de bénéfice en faveur de l'approche chirurgicale. De nombreuses petites séries rapportent des résultats encourageants avec la chirurgie⁶⁹. Deux indications se dégagent : le nodule pulmonaire solitaire⁷⁰⁻⁷² et la maladie centrale très limitée (N0 ou N1)^{71,73}. La chirurgie peut aussi être proposée comme traitement de rattrapage dans les rares cas de maladie résiduelle due à une composante non à petites cellules dans le contexte d'une tumeur d'histologie mixte⁷⁴.

Recommandation de l'ELCWP

Le rôle additionnel de la chirurgie pour les CBPC au stade limité est controversé. Elle a néanmoins certaines indications potentielles ; comme le nodule périphérique, le stade I (T1N0, T2N0) appelé maladie très limitée ou une maladie résiduelle après chimio(radio)thérapie d'induction en cas de tumeur d'histologie mixte. La chirurgie doit suivre les mêmes recommandations que pour les cancers non à petites cellules. Si elle est réalisée initialement, une chimiothérapie adjuvante doit être administrée. Pour les CBPC de localisation centrale, la chirurgie ne devrait être proposée que dans le contexte d'un essai clinique.

BIBLIOGRAPHIE

- Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules et résecables. Recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer working Party. *Rev Med Brux* 2006 ; 27 : 29-38
- Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules : stades non métastatiques non résecables. Recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer working Party. *Rev Med Brux* 2006 ; 27 : 29-38
- Les recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer Working Party. Cancers bronchiques non à petites cellules : maladies avancées (métastatiques). *Rev Med Brux* 2007 ; 28 : 495-511
- Alexopoulos CG, Berghmans T, Berchier MC *et al.* : European Lung Cancer Working Party clinical practice guidelines. Non-small cell lung cancer : I. Early stages. *Hospital Chronicles* 2006 ; 1 : 52-61
- Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines : the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003 ; 12 : 18-23
- Burgers JS, Fervers B, Haugh M *et al.* : International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2000-7
- Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2996-3018
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG *et al.* : American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : update 2003. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 330-53
- BTS guidelines : guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001 ; 56 : 89-108
- Levine M, Browman G, Newman T, Cowan DH : The Ontario Cancer Treatment Practice Guidelines Initiative. *Oncology (Huntingt)* 1996 ; 10 (Suppl 11) : 19-22
- Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay JA, Evans WK : Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 223-40
- The Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network. Guidelines on the non-surgical management of lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999 ; 11 : S1-53
- Alberts WM : Lung Cancer Guidelines. Introduction. *Chest* 2003 ; 123 : 1S-2
- Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al.* : Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with non-small-cell lung carcinoma (2000). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-49
- McCrary DC, Colice GL, Lewis SZ, Alberts WM, Parker S : Overview of methodology for lung cancer evidence review and guideline development. *Chest* 2003 ; 123 (Suppl 1) : 3S-6
- Mountain CF : Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 ; 111 : 1710-7
- Zelen M : Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973 ; 4 : 31-42
- Stahel R, Aisner J, Ginsberg R *et al.* : Staging and prognostic factors in small cell lung carcinoma. Consensus report. In : Hansen HH, Kristjansen PE, eds. *Management of small cell lung cancer*. Amsterdam, Elsevier, 1989 : 1-8
- Simon GR, Wagner H : Small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (Suppl 1) : 259S-71
- Simon GR, Wagner H : Small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (Suppl 1) : 259S-71
- Fox RM, Woods RL, Brodie GN, Tattersall MH : A randomized study : small cell anaplastic lung cancer treated by combination chemotherapy and adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 ; 6 : 1083-5
- Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG *et al.* : Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy : a controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 ; 288 : 1643-6
- Osterlind K, Hansen HH, Hansen HS, Dombernowsky P, Hansen M, Rorth M : Chemotherapy *versus* chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Results of a controlled trial with 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1986 ; 54 : 7-17
- Ohnoshi T, Hiraki S, Kawahara S *et al.* : Randomized trial comparing chemotherapy alone and chemotherapy plus chest irradiation in limited stage small cell lung cancer : a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 1986 ; 16 : 271-7
- Bunn PAJ, Lichter AS, Makuch RW *et al.* : Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 655-62
- Perry MC, Eaton WL, Propert KJ *et al.* : Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 912-8
- Kies MS, Mira JG, Crowley JJ *et al.* : Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer : a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders ; and with wide-field *versus* reduced-field radiation in partial responders : a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 592-600

28. Nou E, Brodin O, Bergh J : A randomized study of radiation treatment in small cell bronchial carcinoma treated with two types of four-drug chemotherapy regimens. *Cancer* 1988 ; 62 : 1079-90
29. Birch R, Omura GA, Greco FA, Perez CA : Patterns of failure in combined chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer : Southeastern Cancer Study Group experience. *NCI Monogr* 1988 ; 6 : 265-70
30. Kraft A, Arnold H, Zwingers T *et al.* : Role of thoracic radiotherapy combined with chemotherapy in limited stage small cell lung cancer (SCLC). A randomized multicenter phase III trial. *Onkologie* 1990 ; 13 : 253-8
31. Carlson RW, Sikic BI, Gandara DR *et al.* : Late consolidative radiation therapy in the treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 1991 ; 68 : 948-58
32. Johnson DH, Bass D, Einhorn LH *et al.* : Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer : a randomized trial of the Southeastern Cancer Study Group [see comments]. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1223-9
33. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F : A randomized trial of delayed thoracic radiotherapy in complete responder patients with small-cell lung cancer. *Petites Cellules Group* [see comments]. *Chest* 1993 ; 104 : 726-33
34. Joss RA, Alberto P, Bleher EA *et al.* : Combined-modality treatment of small-cell lung cancer : randomized comparison of three induction chemotherapies followed by maintenance chemotherapy with or without radiotherapy to the chest. *Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)*. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 921-8
35. Warde P, Payne D : Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung ? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 890-5
36. Luce S, Paesmans M, Berghmans T *et al.* : Revue critique des études randomisées évaluant le rôle de la radiothérapie thoracique adjuvante à la chimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules au stade limité. *Rev Mal Respir* 1998 ; 15 : 633-41
37. 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
38. 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 : 4785-93
39. Huncharek M, McGarry R : A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist* 2004 ; 9 : 665-72
40. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM *et al.* : Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1057-63
41. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P : Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 543-52
42. Spiro SG, James LE, Rudd RM *et al.* : Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer : a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3823-30
43. Perry MC, Herndon JE, Eaton WL, Green MR : Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer : an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2466-7
44. Murray N, Coy P, Pater JL *et al.* : Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 336-44
45. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S : Initial *versus* delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer : a randomized study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 893-900
46. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T : Randomized study of initial *versus* late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Aarhus Lung Cancer Group*. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 3030-7
47. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M *et al.* : Phase III Study of Concurrent *Versus* Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Cisplatin and Etoposide for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer : Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3054-60
48. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E *et al.* : Randomized comparison of early *versus* late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer : a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 1231-8
49. Gregor A, Drings P, Burghouts J *et al.* : Randomized trial of alternating *versus* sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer : an European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2840-9
50. Lebeau B, Urban T, Brechot JM *et al.* : A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. «Petites Cellules» Group. *Cancer* 1999 ; 86 : 1480-7
51. Turrisi AT, Kim K, Blum R *et al.* : Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 265-71
52. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG *et al.* : Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation *versus* once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2681
53. Coy P, Hodson I, Payne DG *et al.* : The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 219-26
54. Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V : Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004 ; 71 : 139-46
55. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T *et al.* : A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000 ; 30 : 23-36
56. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S *et al.* : Cisplatin and Etoposide Regimen Is Superior to Cyclophosphamide, Epirubicin, and Vincristine Regimen in Small-Cell Lung Cancer : Results From a Randomized Phase III Trial With 5 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4665-72
57. Simon GR, Wagner H : Small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (Suppl 1) : 259S-71
58. Kotalik J, Yu E, Markman BR, Evans WK : Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 50 : 309-16

59. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP *et al.* : 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
60. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T *et al.* : Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer : a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001 ; 1 : 5
61. Aisner J, Whitacre M, Van Echo DA, Wiernik PH : Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung : continuous *versus* alternating non-cross-resistant combinations. *Cancer Treat Rep* 1982 ; 66 : 221-30
62. Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S *et al.* : Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response : a long-term follow-up result. *Lung Cancer* 1993 ; 10 : 47-54
63. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F *et al.* : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 183-90
64. Gregor A, Cull A, Stephens RJ *et al.* : Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer : results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 1752-8
65. Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA *et al.* : Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer* 1998 ; 21 : 193-201
66. Simon GR, Wagner H : Small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (Suppl 1) : 259S-71
67. Fox W, Scadding JG : Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973 ; 2 : 63-5
68. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G : A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994 ; 106 (Suppl 6) : 320S-3
69. Sculier JP, Lothaire P, Bosschaerts T, Ninane V : Surgery for small cell lung cancer. In : Sculier JP, Fry W, eds. *Malignant tumors of the lung*. Berlin, Springer, 2004 : 303-5
70. Shields TW, Higgins GAJ, Matthews MJ, Keehn RJ : Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982 ; 84 : 481-8
71. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T *et al.* : Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 70 : 1615-9
72. Shah SS, Thompson J, Goldstraw P : Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992 ; 54 : 498-501
73. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, Evans WK, Feld R : A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989 ; 97 : 177-86
74. Hage R, Elbers JR, Brutel dR, van den Bosch JM : Surgery for combined type small cell lung carcinoma. *Thorax* 1998 ; 53 : 450-3

Correspondance et tirés à part :

J.-P. SCULIER
 Institut Jules Bordet
 Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles
 Service des Soins Intensifs et d'Oncologie Thoracique
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : sculier@bordet.be

Travail reçu le 22 juin 2007 ; accepté dans sa version définitive le 9 juillet 2007.