

À propos de l'autrice



Nathalie Daaboul, M.D., FRCPC

La D^{re} Nathalie Daaboul a obtenu son diplôme de médecine, puis a suivi une formation en hématologie et en oncologie médicale à l'Université de Montréal. Elle a ensuite effectué un stage postdoctoral de recherche clinique en oncologie thoracique au Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa. Elle exerce actuellement au Centre intégré de cancérologie de la Montérégie, à l'Hôpital Charles-LeMoine, où elle s'intéresse particulièrement aux cancers du poumon et des voies gastro-intestinales supérieures. Elle est également professeure agrégée à l'Université de Sherbrooke.

Affiliations de l'autrice : Centre intégré de Cancérologie de la Montérégie, Hôpital Charles LeMoine, Université de Sherbrooke, Québec

Cancer du poumon à petites cellules : intégration de la radiothérapie et de l'immunothérapie pour tous les stades

Nathalie Daaboul, M.D., FRCPC

Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) est un cancer agressif dont le pronostic est mauvais. De nouveaux paradigmes thérapeutiques ont vu le jour ces dernières années, intégrant de nouvelles thérapies dans le but d'améliorer la survie des patients. Certaines thérapies émergentes incluent l'ajout d'une immunothérapie à la chimiothérapie. Cet article offrira un aperçu pratique des options thérapeutiques actuelles et futures pour le CPPC, tant à un stade limité qu'à un stade étendu, en mettant l'accent sur l'intégration de la radiothérapie et de l'immunothérapie.

Introduction

Épidémiologie et stadification du CPPC

Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) est un sous-type très agressif de tumeurs neuroendocrines, représentant environ 15 % de tous les cas de cancer du poumon¹. Au Canada, on estimait que 32 100 Canadiens recevraient un diagnostic de cancer du poumon en 2024². L'incidence du CPPC diminue lentement, en grande partie grâce à la réduction du tabagisme, car plus

de 95 % des patients diagnostiqués avec un CPPC ont des antécédents de tabagisme^{1,2}.

La stadification du CPPC repose généralement sur la classification du *Veterans Administration Lung Group* (VALG), qui divise la maladie en deux stades. Le stade limité (CPPC-SL) est défini comme un cancer confiné à un hémithorax et aux ganglions lymphatiques régionaux, y compris les ganglions médiastinaux et supraclaviculaires ipsilatéraux, et pouvant être englobé dans un seul champ d'irradiation. Le stade étendu (CPPC-SE), en revanche, est défini comme une maladie qui s'est propagée au-delà de ces

régions, y compris les métastases à distance ou les épanchements pleuraux/péricardiques malins. La classification TNM peut également être utilisée pour stadifier le CPPN.

CPPC est souvent diagnostiqué à un stade avancé de la maladie. Environ 70 % des patients présentent une maladie à un stade avancé, pour laquelle un traitement curatif n'est plus possible. Malheureusement, les symptômes sont généralement difficiles à détecter et le cancer progresse rapidement. Parmi les symptômes qui peuvent apparaître, on trouve des symptômes respiratoires, tels que la dyspnée, la toux, l'hémoptysie, ou des symptômes systémiques, tels que la fatigue et la perte de poids.

Lignes directrices de traitement pour le CPPC de stade limité (CPPC-SL)

Considérations relatives à la chirurgie

La chirurgie reste controversée dans le CPPC-SL, mais peut être envisagée pour les stades très limités de la maladie, en particulier les petites tumeurs sans atteinte ganglionnaire. Souvent, le diagnostic est posé après l'opération, lorsqu'aucune biopsie préopératoire n'a été réalisée. Dans ce cas, une chimiothérapie adjuvante, associée ou non à une radiothérapie, est nécessaire. De nombreux cliniciens préfèrent cependant la chimioradiothérapie (CRT) à la chirurgie. Lorsque la chirurgie est envisagée comme principale modalité de traitement, il est recommandé de présenter le cas du patient à un comité multidisciplinaire spécialisé dans les tumeurs.

Standard de soins : la chimiothérapie et la radiothérapie

Chimiothérapie

Le traitement standard du CPPC-SL consiste en une association de chimiothérapie et de radiothérapie thoracique. Le schéma thérapeutique type comprend quatre cycles d'une combinaison de sels de platine (cisplatine) et d'étoposide. Les principaux effets indésirables du cisplatine sont la myélosuppression, les nausées/vomissements et la toxicité rénale. Le carboplatine peut remplacer le cisplatine chez les patients présentant des comorbidités importantes ou une maladie à un âge avancé^{3,4}.

L'administration concomitante d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie (CRT) est

préférable, car elle s'est avérée supérieure à la chimiothérapie seule dans le traitement du CPPC-SL. La chimiothérapie en monothérapie n'est pas curative et sert principalement à radiosensibiliser, à renforcer l'efficacité de la radiothérapie et à réduire les micrométastases.

Radiothérapie

Les données disponibles suggèrent que plus la radiothérapie est instaurée tôt dans le traitement, meilleur est le contrôle de la maladie. La radiothérapie est souvent amorcée au deuxième cycle de chimiothérapie. La CRT concomitante a également démontré des résultats supérieurs à ceux obtenus avec une administration séquentielle, où la radiothérapie est débutée à la fin de la chimiothérapie^{5,6}.

Il existe une grande variabilité dans l'administration de la radiothérapie thoracique pour le CPPC-SL au Canada et à l'échelle internationale. Certaines études suggèrent que la radiothérapie deux fois par jour pourrait offrir un avantage de survie par rapport aux schémas thérapeutiques une fois par jour⁵. Cependant, aucune différence significative de survie globale n'a été démontrée de manière constante entre ces deux modalités dans les essais cliniques. Le choix du schéma de traitement de radiothérapie dépend souvent de la logistique institutionnelle, de la capacité des centres de cancérologie et de la facilité d'accès pour les patients^{3,4}. Dans de nombreux endroits, en particulier au Canada, la radiothérapie une fois par jour demeure l'approche privilégiée pour des raisons pratiques et pour le confort des patients.

La radiothérapie prophylactique pancrânienne (RPP) peut être envisagée chez les patients qui ont obtenu une bonne réponse à leur CRT d'induction. La RPP est justifiée par le fait qu'elle peut réduire l'incidence des métastases cérébrales. Les recommandations en faveur de la RPP reposent principalement sur une méta-analyse réalisée avant l'ère de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui a démontré une amélioration de 5,4 % de la survie globale à 3 ans chez les patients ayant reçu une RPP par rapport au groupe témoin⁷. Une vaste étude rétrospective a cependant remis en question ces résultats, ne montrant aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de survie pour les patients ayant reçu la RPP par rapport à ceux du groupe d'observation (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,90; $p = 0,29$)⁸. Par conséquent, l'utilisation de la RPP est en déclin dans la pratique au profit des imageries par IRM en série.

L'essai ADRIATIC et le durvalumab en consolidation

Malgré la CRT, le CPPC-SL reste associé à un mauvais pronostic, avec une survie médiane d'environ deux ans et des taux de récurrence élevés. Une survie à long terme est rare, et la plupart des patients développent finalement des métastases à distance, touchant souvent le système nerveux central.

L'essai ADRIATIC est une étude de phase III, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité du durvalumab, associé ou non au trémélimumab, en traitement de consolidation chez des patients atteints d'un CPPC-SL qui n'ont pas progressé après la chimioradiothérapie concomitante⁹. Les patients inclus avaient reçu un traitement de chimiothérapie composé de cisplatine/carboplatine et d'étoposide, et les protocoles de radiothérapie comprenaient un schéma standard à raison d'une fois par jour de 60 à 66 Gy pendant 6 semaines ou une radiothérapie hyperfractionnée à raison de deux fois par jour de 45 Gy pendant 3 semaines. Les patients étaient autorisés à commencer le traitement à l'étude 1 à 42 jours après la fin de la radiothérapie. Le durvalumab (ou un placebo) a été administré en entretien toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant une durée maximale de 24 mois.

Lors d'une analyse intermédiaire réalisée en 2024, le traitement de consolidation par durvalumab s'est avéré améliorer significativement la survie globale par rapport au placebo. La survie globale médiane (SGm) était de 55,9 mois (durvalumab) contre 33,4 mois (placebo); (RRI : 0,73; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,57 à 0,93). La survie sans progression médiane (SSPm) était de 16,6 mois (durvalumab) contre 9,2 mois (placebo); (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,61 à 0,95). Le traitement évalué dans l'essai ADRIATIC est le premier traitement ayant démontré une amélioration de la survie depuis l'introduction de la CRT et s'impose désormais comme un nouveau standard de soins pour les patients atteints de CPPC-SL qui n'ont pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été signalé, et le durvalumab a été approuvé dans de nombreux endroits pour cette indication.

Lignes directrices de traitement pour le CPPC de stade étendu (CPPC-SE)

Le traitement standard en première ligne du CPPC-SE consiste en une association de chimiothérapie et d'immunothérapie. Le doublet à base d'un sel de platine et d'étoposide constitue le schéma de chimiothérapie de choix, mais il n'offre que des bénéfices limités en termes de survie, le pronostic dépassant rarement un an. L'avènement de l'immunothérapie, sous forme d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI), a changé le paysage thérapeutique. L'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie est désormais considérée comme le traitement standard pour ces patients^{3,4}.

Immunothérapie

Deux essais de phase III, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo – soit IMpower 133 et CASPIAN – justifient l'ajout d'une immunothérapie aux schémas de traitement pour le CPPC-SE^{10,11}. Dans les deux essais, les patients ont reçu une immunothérapie (un IPCI anti-ligand 1 de mort cellulaire programmée [PD-L1]) en association avec un doublet chimiothérapie à base d'un sel de platine pour une durée de 4 cycles, s'ils présentaient un bon état général et aucune contre-indication à l'utilisation de l'immunothérapie. Chez les patients qui ne présentaient pas de progression documentée de la maladie après ce traitement, le traitement par IPCI pouvait être poursuivi en tant que traitement d'entretien.

L'étude IMpower133 a comparé l'atézolizumab + carboplatine + étoposide à un placebo + chimiothérapie (les deux : pour 4 cycles)¹⁰. L'ajout de l'IPCI a amélioré la SGm, avec 12,3 mois pour l'atézolizumab contre 10,3 mois pour le placebo (RRI : 0,70; IC à 95 % : 0,54 à 0,91). L'essai CASPIAN a comparé le durvalumab + cisplatine/carboplatine + étoposide (4 cycles) par rapport à un placebo + chimiothérapie (4 à 6 cycles)¹¹. L'ajout de l'IPCI dans cette étude a également amélioré la SGm à 12,9 mois (durvalumab) contre 10 mois dans le groupe placebo (RRI : 0,71; IC à 95 % : 0,62 à 0,91). L'étude comprenait aussi un troisième groupe ayant reçu le durvalumab + trémélimumab + chimiothérapie, mais sans bénéfice supplémentaire.

Des survivants à long terme ont été observés dans les deux études, certains patients ayant maintenu une réponse durable au-delà de 3 ans. Aucune augmentation significative de la toxicité n'a été rapportée avec l'ajout de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie seule^{10,11}. Les deux essais renforcent l'immunothérapie avec un doublet à base de platine comme standard de soins dans le CPPC-SE^{3,4}.

Entretien à la lurbinectédine

Même avec l'ajout de l'immunothérapie, les résultats chez les patients restent médiocres et d'autres stratégies sont à l'étude pour améliorer la survie. L'une de ces stratégies consiste à ajouter un nouvel agent à la phase d'entretien. Avant que l'immunothérapie ne devienne le traitement standard de première intention, elle a été évaluée dans la phase d'entretien, mais sans succès. Récemment, les données primaires de l'essai IMforte ont été présentées. Cette étude clinique de phase III, randomisée, évalue l'efficacité de la lurbinectédine, un agent alkylant synthétique de chimiothérapie, en association avec l'atézolizumab en tant que traitement d'entretien chez des patients atteints d'un CPPC-SE qui n'ont pas progressé après un traitement d'induction de première ligne.

L'association de la lurbinectédine et de l'atézolizumab a démontré des améliorations statistiquement significatives de la SSPm de 5,4 mois contre 2,1 mois (RRI : 0,54; IC à 95 % : 0,43 à 0,67) et de la SGm (13,2 mois vs 10,6 mois ; RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,57 à 0,95) par rapport à l'atézolizumab seul. L'ajout de la lurbinectédine constitue donc une nouvelle option thérapeutique, mais elle s'accompagne d'effets indésirables supplémentaires, principalement des cytopénies et de la neutropénie fébrile. D'autres stratégies d'immunothérapie d'entretien sont à l'étude, telles que celles qui incluent l'ajout d'agents activateurs des lymphocytes T et de vaccins.

Radiothérapie

Comme évoqué précédemment, le traitement principal du CPPC-SE est la chimiothérapie associée à une immunothérapie, mais la radiothérapie peut être envisagée dans certaines circonstances spécifiques.

La radiothérapie thoracique (RTT) a été étudiée dans l'essai CREST chez des patients atteints de CPPC-SE ayant répondu à une chimiothérapie initiale¹³. L'essai n'a pas atteint son paramètre d'évaluation principal, à savoir l'amélioration de la survie globale à 1 an, mais a montré un signe d'une amélioration de la survie à 2 ans. La RTT a cependant réduit le risque de récurrence intrathoracique, en particulier chez les patients présentant une faible charge tumorale résiduelle, une très bonne réponse à la chimiothérapie et une maladie thoracique persistante. Il est intéressant de noter que la RTT a été exclue des essais IMpower133 et CASPIAN. Les données qui pourraient justifier son utilisation de routine et assurer son innocuité font défaut. La RTT peut donc être envisagée au cas par cas, après une discussion approfondie, idéalement au sein d'un comité multidisciplinaire spécialisé dans les tumeurs^{3,4}.

La radiothérapie prophylactique pancréatique (RPP) a été étudiée dans l'essai EORTC 2007, dans lequel les patients ont été randomisés entre une RPP et une observation¹⁴. Dans cette étude, la RPP a réduit l'incidence des métastases cérébrales symptomatiques avec une SGm de 6,7 mois contre 5,4 mois pour le groupe d'observation. Une des faiblesses de cet essai était l'absence d'IRM cérébrale obligatoire avant la radiothérapie prophylactique pancréatique. Un essai japonais de phase III réalisé en 2017 a également comparé la RPP à l'observation, mais incluait une IRM cérébrale¹⁵. Cette étude n'a révélé aucun bénéfice en termes de SG, ce qui a conduit à la conclusion que la RPP n'est pas nécessaire en routine si une surveillance par IRM est disponible. Les lignes directrices de traitement indiquent que la RPP peut être envisagée chez les patients atteints de CPPC-SE qui ont bien répondu à la chimiothérapie et ne présentent pas de métastases cérébrales. Dans la pratique, la plupart des cliniciens semblent cependant privilégier la surveillance par IRM cérébrale, car la RPP peut ne pas améliorer la survie, mais entraîner des effets toxiques, notamment une neurotoxicité et des effets cognitifs^{3,4}.

Thérapies émergentes

Le traitement de deuxième intention le plus couramment utilisé pour le CPPC-SE est le topotécan, qui présente un léger bénéfice par rapport aux soins de soutien¹⁶ et une efficacité similaire à celle du protocole CAV (cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine)¹⁷. La SGM obtenue avec ce traitement a été estimée à 25 semaines. En 2025, l'essai de phase III DeLLphi-304, une étude randomisée et ouverte, a montré une amélioration de la survie avec le tarlatamab par rapport au topotécan¹⁸. Le tarlatamab est une molécule bispécifique mobilisatrice des lymphocytes T ciblant le ligand DLL3 (*delta-like 3*) et l'antigène CD3. Il a montré une activité intéressante en troisième ligne ou plus dans l'étude DeLLphi-301, avec une SSPm de 4,9 mois et une SGM de 14,3 mois¹⁹. Dans l'essai DeLLphi-304, le tarlatamab en 2^e ligne de traitement a été comparé à une chimiothérapie standard chez des patients dont la maladie avait progressé après une chimiothérapie antérieure à base de platine (avec immunothérapie le cas échéant). La SGM s'est améliorée à 13,6 mois avec le tarlatamab contre 8,3 mois avec la chimiothérapie (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,47 à 0,77). Ces données ont conduit à l'adoption de ce traitement comme nouveau standard de soins en deuxième intention. Le profil de toxicité du tarlatamab diffère de celui de la chimiothérapie, car des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC) ou de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) ont été rapportés, bien que la plupart aient été de grade 1–2¹⁸.

Conclusion

Le traitement du CPPC a évolué au cours des dernières années. Dans le CPPC-SL, le traitement repose sur la chimioradiothérapie, administrée de manière concomitante si possible. L'ajout du durvalumab en traitement de consolidation a considérablement augmenté la survie et est devenu le nouveau standard de soins. Dans le CPPC-SE la combinaison d'une immunothérapie (atézolizumab ou durvalumab) et d'un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est couramment utilisée. La radiothérapie thoracique ou radiothérapie prophylactique pancrânienne peut être envisagée au cas par cas. De nouvelles stratégies ont également démontré leur efficacité pour améliorer la survie, notamment l'ajout de lurbinectéidine en entretien ou la modification du traitement de deuxième ligne ou au-delà avec des agents activateurs de lymphocytes T, tels que le tarlatamab. Les soins multidisciplinaires et de soutien restent essentiels dans le traitement du CPPC afin d'améliorer les résultats et d'aider à maintenir la qualité de vie des patients.

Autrice correspondante

Nathalie Daaboul, M.D., FRCPC

Courriel : nathalie.daaboul@usherbrooke.ca

Divulgations des liens financiers

N.D.: Aucune déclarée.

Références

1. Lung Cancer Canada. 2024 Faces of lung cancer report [Internet]. Toronto (ON): Lung Cancer Canada; 2024 [cited Jun 22 2025].
2. Statistics Canada. Lung cancer is the leading cause of cancer death in Canada [Internet]. Ottawa (ON): Statistics Canada; 2022 Jan 4 [cited Jun 22 2025].
3. Früh M, Garassino MC, Dziadziuszko R, Peters S. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(Suppl 2):ii102–ii115.
4. Kalemkerian GP, Loo BW Jr, Akerley W, Attia A, Bumber Y, Decker RH, et al. Therapy for stage IV small-cell lung cancer: ASCO living clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):3315–30.
5. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340(4):265–71.
6. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: JCOG 9104. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3054–60.
7. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476–84.
8. Chen, Y., Wang, Y., Ren, F. et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus active surveillance in patients with limited-stage small cell lung cancer: a retrospective, multicentre study. *Respir Res* 23, 274 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02196-2>.
9. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, Zenke Y, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1313–1327. doi:10.1056/NEJMoa2404873.
10. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220–9. doi:10.1056/NEJMoa1809064.
11. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929–39. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
12. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Stencel K, et al. Lurbinectedin plus atezolizumab as first-line maintenance therapy in extensive-stage small-cell lung cancer: primary results from the phase 3 IMforte trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(Suppl 15):LBA8500. Presented at: ASCO Annual Meeting; 2025 Jun 2–6; Chicago, IL.
13. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneegens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):36–42. doi:10.1016/S0140-6736(14)61085-0.
14. Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer GWPM, Rankin EM, Sneek M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(7):664–72. doi:10.1056/NEJMoa071780.
15. 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(5):663–71. doi:10.1016/S1470-2045(17)30110-1.
16. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviă B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral or intravenous topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Lancet*. 2004;364(9441):192–9. doi:10.1016/S0140-6736(04)16684-0.
17. 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(2):658–67.
18. Rudin CM, Mountzios G, Sun L, Cho BC, Demirci U, Baka S, et al. Tarlatamab versus chemotherapy as second-line treatment for small cell lung cancer: primary analysis of the phase 3 DeLLphi-304 trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(Suppl 17):LBA8008. doi:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA8008.
19. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063–75. doi:10.1056/NEJMoa2307980.