



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Pronostic et caractéristiques cliniques des cancers bronchiques à
petites cellules ayant bénéficié d'un traitement local pour une
oligoprogression ou oligorécurrence.**

Présentée et soutenue publiquement le 07/10/2025 à 18h00
au Pôle Formation
par **Adrien MATHIEU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Xavier DHALLUIN

Madame le Docteur Kaoutar LODYGA

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Simon BALDACCI

AVERTISSEMENT

**L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

SOMMAIRE

AVERTISSEMENT	2
REMERCIEMENTS.....	3
SOMMAIRE.....	12
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	15
INTRODUCTION	16
1. Épidémiologie :.....	16
2. Facteurs de risque	18
2.1 Tabac.....	18
2.2 Radon	18
2.3 Pollution	18
2.4 BPCO.....	19
3. Caractéristiques anatomopathologiques et oncogénèse	19
3.1 Oncogénèse.....	19
3.2 Caractéristiques anatomopathologiques.....	21
3.3 Classification moléculaire	22
4. Diagnostic.....	23
4.1 Présentation clinique	23
4.2 Présentation paraclinique	25
4.3 Stadification.....	26
5. Pronostic.....	26
6. Traitement.....	28

6.1 Traitement des CBPC de stade limité (soit I à III de la classification TNM) :.....	28
6.2 Traitement des CBPC de stade étendu (stade IV de la classification TNM, ou stade III non éligible à un traitement curatif) :	31
6.3 Seconde ligne de traitement	35
7. Oligométastase, Oligoprogression et oligoréurrence	37
8. CBPC oligométastatiques et traitements locaux	40
9. Prise en charge de l'oligoprogression et de l'oligoréurrence dans les CBPC	42
10. Objectif de l'étude	43
<i>MATÉRIELS ET MÉTHODES</i>	<i>44</i>
1. Conception et population de l'étude :	44
2. Données collectées	45
3. Analyses statistiques.....	46
4. Cadre réglementaire	47
<i>RÉSULTATS.....</i>	<i>48</i>
1. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude.	48
2. Caractéristiques de la population de l'étude.....	50
3. Oligoprogessions et oligoréurrences traitées dans le cadre d'un CBPC	54
3.1 Oligoprogessions et oligoréurrences traitées dans le cadre d'un CBPC de stade limité ou étendu.....	54
3.2 Oligoprogessions et oligoréurrences traitées dans le cadre d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local à visée curative.	60
3.3 Oligoprogression et oligoréurrence traitées dans le cadre d'un CBPC de stade étendu ou de stade limité non accessible à un traitement local à visée curative	62
<i>DISCUSSION.....</i>	<i>64</i>

CONCLUSION	74
Bibliographie	75
ANNEXES.....	83
Annexe n°1 :	83
Annexe n°2 :	85
Annexe n°3 :	86

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : cancer bronchique à petites cellules

LS-CBPC : cancer bronchique à petites cellules de stade limité

ES-CBPC : cancer bronchique à petites cellules de stade étendu

EBUS : échographie endobronchique avec aspiration à l'aiguille fine

IRM : imagerie par résonance magnétique

TEP-FDG : Tomographie par Émission de Positons au Fluorodésoxyglucose

NFS : numération formule sanguine

CI : contre-indication

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

CAV : Cyclophosphamide, Adriamycine et Vincristine

HR : hazard ratio

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

ICP : irradiation encéphalique in toto prophylactique

RR : risque relatif

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMc : imagerie par résonance magnétique cérébrale

INTRODUCTION

1. Épidémiologie :

Mondialement, le cancer du poumon est le premier cancer toutes localisations confondues en termes d'incidence. Ainsi, en 2022, on comptait 2 480 301 nouveaux patients suivis pour un cancer du poumon. Avec 1 817 172 décès reliés à cette pathologie, soit 18,7% des décès par cancer au niveau mondial, il est également le cancer le plus meurtrier. À titre de comparaison, le cancer du côlon se classe deuxième avec 9,3% des décès par cancer (1). Les cancers pulmonaires sont divisés en deux grands types histologiques : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) majoritaires et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) minoritaires. Ces derniers représentent en effet environ 13% des cancers du poumon dans le monde (2). En 2014, on estimait à environ 250 000 le nombre de nouveaux cas de CBPC et à 200 000 le nombre de décès liés à ce type tumoral (3).

La part des CBPC au sein des cancers pulmonaires tend à diminuer progressivement avec la diminution de la consommation tabagique en France (4). La tendance semble similaire en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord où la consommation tabagique recule (4,5). Ainsi en 2000, les CBPC représentaient 16,5% des cancers pulmonaires, 13,5% en 2010 et 12,6% en 2020 (6). Nous n'avons malheureusement à ce jour pas de données sur la mortalité globale spécifiquement liée au CBPC en France.

Le sex ratio masculin, historiquement positif, semble également évoluer. Aux États-Unis, il est passé de 1,14 en 2000 à 0,93 en 2019 selon la base SEER (7). Cette inversion du sex ratio est le plus probablement rattachable à une diminution plus importante de la consommation tabagique chez les hommes américains que chez les femmes américaines, qui auraient par ailleurs tendance à stopper leur consommation plus tardivement que les

hommes. Selon cette même base, l'âge au diagnostic reste stable depuis 2000 avec une médiane de 69 ans en 2019 (8).

2. Facteurs de risque

2.1 Tabac

Le CBPC est l'un des cancers les plus liés au tabagisme et sa prévalence suit l'évolution de celle de l'intoxication tabagique avec un retard de 30 ans (9). Seuls 2% des CBPC sont diagnostiqués chez des patients non-fumeurs, et dans ce cas, sont associés à un meilleur pronostic (10). La durée d'exposition au tabac ainsi que la précocité de l'exposition, en particulier avant l'âge de 15 ans, constituent les principaux facteurs associés au risque de développer un CBPC (11,12). Le type de cigarette a également un impact sur le risque de survenue de CBPC. En effet, les cigarettes avec filtres sont associées à un risque plus élevé d'adénocarcinome, tandis que celles sans filtres sont associées à un risque plus élevé de carcinome épidermoïde et de CBPC (4).

2.2 Radon

L'exposition résidentielle au radon est considérée comme la première cause de CBPC chez les patients non-fumeurs (13). L'émission de rayonnement alpha de haute énergie lors de la désintégration de celui-ci est responsable de lésions et de mutations au sein des cellules de l'épithélium pulmonaire. Il existe une corrélation linéaire entre l'intensité de l'exposition et le risque de CBPC (14).

2.3 Pollution

Il existe peu d'études évaluant spécifiquement le risque de survenue d'un CBPC en fonction de l'exposition aux polluants atmosphériques. Dans une étude coréenne, l'exposition aux particules en suspension de moins de 10 μm (PM10) et au dioxyde d'azote, rejetés notamment dans les gaz d'échappement des véhicules, était corrélée à une augmentation du risque de CBPC en particulier chez les patients non-fumeurs (15).

2.4 BPCO

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un facteur de risque de CBPC, indépendamment de sa corrélation avec le tabagisme (16). Deux principaux facteurs pourraient expliquer ce constat. Premièrement, l'inflammation chronique retrouvée dans la BPCO entraîne des lésions de l'endothélium bronchique avec libération de radicaux libres, responsables de mutations lors de la régénération des tissus (17). Deuxièmement, l'altération de la fonction muco-ciliaire pourrait limiter l'excrétion des particules toxiques et donc majorer leur exposition (18).

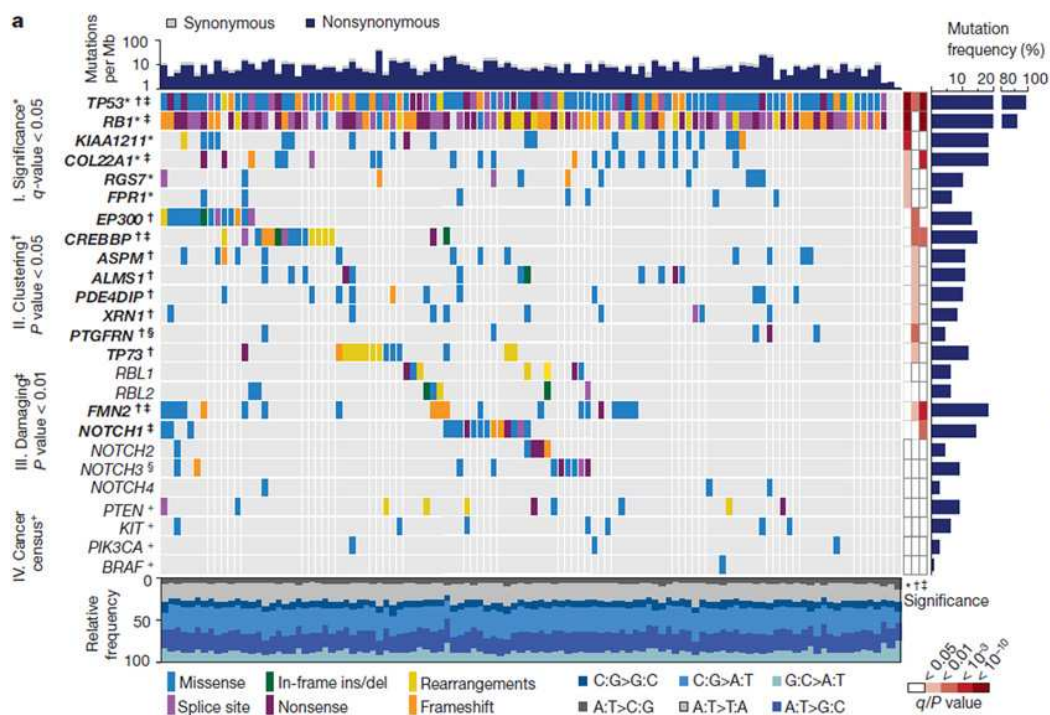
3. Caractéristiques anatomopathologiques et oncogénèse

3.1 Oncogénèse

La compréhension de l'histoire naturelle du CBPC reste limitée en raison de sa rapidité d'évolution. À la différence des CBNPC, aucune lésion précancéreuse à l'origine des CBPC n'a été décrite (19). Il a néanmoins pu être démontré dans des modèles murins que l'inactivation bi-allélique des gènes suppresseurs de tumeurs *TP53* et *RB1* détectée dans plus de 90% des CBPC, était suffisante pour induire ce type de tumeurs au niveau de l'épithélium bronchique (Figure 1) (20). Plusieurs autres altérations moléculaires récurrentes, comme les amplifications des gènes de la famille *MYC* (20% des CBPC) ou les mutations inactivatrices des gènes de la famille *NOTCH* (25% des CBPC) ont également été décrites. Elles sont associées presque systématiquement à l'inactivation des gènes *TP53* et *RB1*, et modulent l'agressivité et le degré de différenciation tumoral. On retient notamment que l'amplification de gènes *MYC* est associée à l'émergence de tumeurs présentant une forte expression du facteur de différenciation neurogène 1 (NeuroD1). Les CBPC présentant cette

forte expression, associée à la perte de fonction de *RB1*, ont un potentiel métastatique ainsi qu'une agressivité plus importante (21,22).

Figure 1 : Altérations génomiques observées dans les CBPC (20)



Le type cellulaire à l'origine des CBPC n'est par ailleurs pas formellement connu. En effet, l'inactivation bi-allélique de *TP53* et de *RB1* peut induire dans des modèles précliniques une transformation en CBPC dans les différents types cellulaires présents au sein de l'épithélium bronchique. Toutefois, l'efficacité de ce processus est plus élevée dans les cellules neuroendocrines de l'épithélium pulmonaire (19).

Enfin, une tumeur cancéreuse pulmonaire peut se transdifférencier en CBPC notamment via l'inactivation de *TP53* et *RB1* (23–25). Ce phénomène est en particulier décrit dans le cadre des résistances aux thérapies ciblées dans les CBNPC *EGFR* mutés, ou *ALK* réarrangés (26).

3.2 Caractéristiques anatomopathologiques

Le CBPC s'intègre dans les néoplasies neuroendocrines pulmonaires, aux côtés des tumeurs carcinoïdes typiques, atypiques et des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules en raison de l'expression dans 90% des cas en immunohistochimie d'au moins un marqueur de différenciation neuroendocrine (synaptophysine, chromogranine A ou CD56) (27,28). La distinction de ces différents types de cancers repose sur la classification de la World Health Organization de 2021. Celle-ci est avant tout histologique et se fonde sur l'étude de la morphologie des cellules (taille, aspect du noyau et du cytoplasme), de leur différenciation, du nombre de mitoses par champ ainsi que de la présence ou non de nécrose sur la pièce analysée (Tableau 1) (29). Cette analyse histologique peut être complétée par une étude immunohistochimique du Ki-67 (reflet de l'activité mitotique des cellules) bien que la place de cette analyse ne soit pas encore formellement définie dans le cadre des néoplasies neuroendocrines pulmonaires (27,28).

Tableau 1 : Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des tumeurs neuroendocrines (27,28,29)

Type histologique	Morphologie	Mitoses /2mm ²	Nécrose	Ki-67	Marqueurs neuroendocrines
Carcinoïde typique	Architecture endocrinoïde (>5mm)	<2	Absente	<5%	>90% Chromogranine A+ Synaptophysine+
Carcinoïde atypique	Architecture endocrinoïde	2-10	Possible mais doit être focale	5-30%	≈80% Chromogranine A+ Synaptophysine+
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC)	Architecture endocrinoïde Cellules ≥3 lymphocytes	>10	Présente et abondante	30-100%	Par définition au moins 1 des 3 marqueurs positifs (le plus souvent 2/3)
Carcinome bronchique à petites cellules (CBPC)	Cellules < 3 lymphocytes Cytoplasme peu abondant	>10	Présente et abondante	60-100%	90% au moins 1 des 3 marqueurs positifs

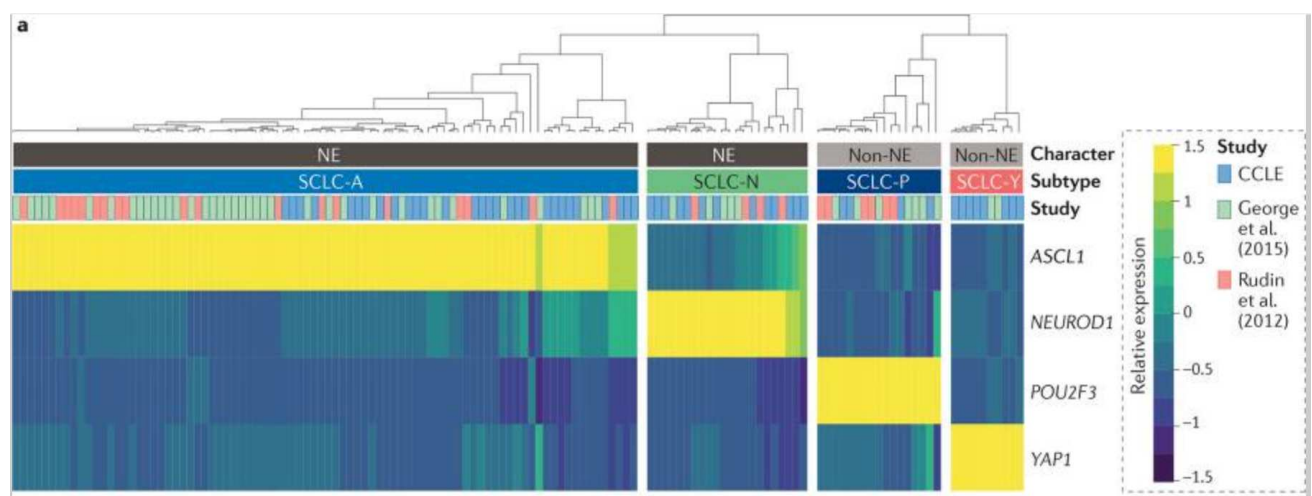
Le CBPC est la tumeur neuroendocrine la plus agressive avec le plus haut potentiel métastatique. Il est à noter que les histologies peuvent être mixtes. En effet, 20% des CBPC sont associés à une autre histologie, principalement le CNEGC (jusqu'à 16% des cas) (29).

3.3 Classification moléculaire

L'analyse transcriptomique d'échantillons tumoraux de patients et de lignées cellulaires de CBPC a permis de définir 4 sous-types de CBPC (Figure 2) (30) : SCLC – A , SCLC – N, SCLC – P, SCLC – I ou Y. Les sous-types A, N et P sont définis par une expression et une activité transcriptionnelle élevée de l'un des facteurs de transcription suivants : ASCL1 pour le SCLC-A, NEUROD1 pour le SCLC-N et POU2F3 pour le SCLC-P. ASCL1 est un facteur de transcription exprimé majoritairement dans le cerveau et la moelle épinière, responsable de la différenciation des cellules neuronales (31). NEUROD1 est responsable

de la différenciation des cellules neuroendocrines notamment du poumon et du pancréas (22). POU2F3 est quant à lui nécessaire à la différenciation des cellules tufts, cellules chémosensorielles de la muqueuse bronchique et de l'intestin (19). Le sous-type SCLC-I se caractérise par une faible expression des gènes codant pour ASCL1, NEUROD1 et POU2F3, ainsi qu'une expression élevée de gènes impliqués dans l'inflammation et du régulateur transcriptionnel YAP1, mais dont l'implication reste débattue (30).

Figure 2 : Regroupement hiérarchique de l'expression génétique relative de quatre régulateurs clés de la transcription définissant les sous-types du cancer du poumon à petites cellules (CBPC) humain (30)



Plusieurs études précliniques ont montré que ces 4 sous-types moléculaires sont associés à des profils spécifiques de sensibilité à différentes chimiothérapies ainsi qu'à certaines thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de PARP. Le sous-type SCLC-I pourrait quant à lui être associé à une meilleure efficacité de l'immunothérapie (32).

4. Diagnostic

4.1 Présentation clinique

Une étude espagnole, portant sur 9876 patients suivis pour un cancer du poumon dont 1232 pour un CBPC, a répertorié les symptômes rapportés par ces patients au diagnostic de

leur maladie. Dans le cadre d'un CBPC, les patients pouvaient présenter des symptômes généraux, au premier rang desquels on retrouvait une perte de poids (23,9% des patients), puis une asthénie chez 15,7% des patients et une anorexie chez 9,9%. Sur le plan des symptômes respiratoires, 40,6% des patients présentent une toux, 34,3% une dyspnée et 30,7% des douleurs thoraciques. Les hémoptysies et le syndrome cave supérieur, liés à l'envahissement loco-régional de la tumeur, représentent 11,3% et 2,4% des patients, respectivement. On note que le nombre de symptômes varie en fonction de l'étendue de la maladie et ceux-ci sont en moyenne deux fois plus fréquents dans les stades étendus que dans les stades localisés, majoritairement asymptomatiques (33).

Au diagnostic, 70% des patients présentent une extension métastatique, comprenant des métastases cérébrales dans 15% des cas (34). L'atteinte métastatique peut se révéler de plusieurs manières en fonction de la localisation des lésions secondaires avec par exemple des céphalées ou des déficits neurologiques focaux en cas de métastases cérébrales (9).

Par ailleurs, les syndromes paranéoplasiques peuvent être le mode de découverte des CBPC. Ils sont plus fréquents que dans les CBNPC et sont principalement de deux types (19) :

- Endocrinologiques : en lien avec la sécrétion ectopique par les cellules tumorales d'hormones ou de peptides biologiquement actifs. Les plus fréquents sont le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ou SIADH, touchant 24% des patients au cours de la maladie) et le syndrome de Cushing (2 à 6%) (35).
- Neurologiques : par un mécanisme immunomédié lié soit à une réaction lymphocytaire cytotoxique ou soit à la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes tumoraux, pouvant être analogues à ceux retrouvés dans

le système nerveux. Le plus commun reste le syndrome myasthénique de Lambert Eaton (2 à 3%) (34).

4.2 Présentation paraclinique

Le diagnostic se fait le plus souvent au décours d'une imagerie thoracique (radiographie ou scanner) mettant en évidence un micro/macronodule ou une masse pulmonaire le plus souvent proximale, accompagnée ou non, d'une ou plusieurs adénopathies, ou de métastases. Celle-ci sera complétée par une biopsie de la lésion la plus facilement accessible (34).

Les modalités de biopsie sont diverses : biopsie bronchique par fibroscopie, biopsie transpariétale sous contrôle scanographique, échographie endobronchique avec aspiration à l'aiguille fine.

Le bilan d'imagerie doit comprendre une imagerie cérébrale pour les stades localisés, préférentiellement une imagerie par résonance magnétique (IRM) si disponible (36).

En l'absence de métastase sur le bilan scanographique, une tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) devra être réalisée (ou à défaut une scintigraphie osseuse) pour ne pas méconnaître de lésions à distance qui compromettraient la prise en charge localisée (36).

Dans les stades localisés, si la numération avec formule sanguine (NFS) montre une anomalie des lignées cellulaires, un myélogramme ou une biopsie ostéomédullaire doit être pratiquée pour rechercher un envahissement de la moelle osseuse (36).

4.3 Stadification

Deux classifications sont utilisées pour définir le stade de la maladie dans les CBPC : la classification TNM de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) et la classification du Veterans Administration Lung Study Group (9).

La classification du Veteran Administration Lung Study Group définit deux stades :

- **Maladie de stade limité:** la maladie est confinée dans un hémithorax et peut entrer dans un champ de radiothérapie avec une possibilité d'atteinte des ganglions médiastinaux, hilaires et sus-claviculaires homolatéraux.
- **Maladie de stade étendu:** toute maladie ne répondant pas à la définition d'un CBPC de stade limité (37).

La classification TNM de l'IASLC (annexe n°1) qui repose sur 3 paramètres qui permettent de définir 4 stades :

- **T** : reflet de l'envahissement local de la tumeur principale.
- **N** : extension ganglionnaire locale de la maladie.
- **M** : extension métastatique de la maladie (38).

5. Pronostic

Le pronostic du CBPC est variable en fonction du stade au diagnostic. Il est particulièrement sombre au stade métastatique. Les données épidémiologiques disponibles concernant le pronostic des patients atteints d'un CBPC remontent à 2016. Le taux de survie à 2 ans pour un stade IV était alors de 8%, contre 93% pour un stade IA1 (38). Ces données sous-estiment probablement le pronostic réel des patients actuellement pris en charge. En effet, elles sont antérieures au développement des immunothérapies et de leur implémentation dans le traitement du CBPC.

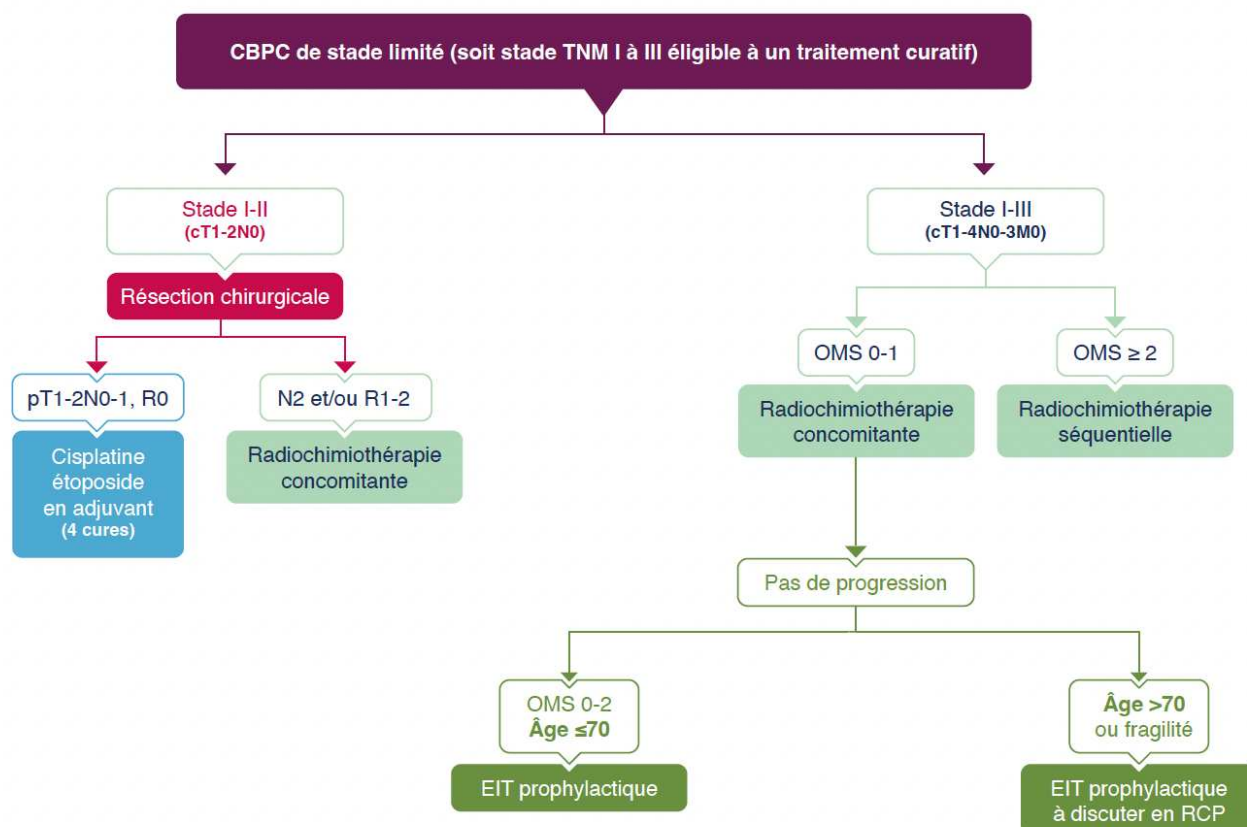
Plusieurs facteurs de mauvais pronostic sont connus. On peut citer : un état général altéré évalué via le score OMS, la perte de poids importante, l'âge avancé, le sexe masculin, des LDH élevés, l'hyponatrémie liée au SIADH ou aux effets secondaires des traitements (36).

Par ailleurs la localisation des métastases semble être un facteur pronostic important. Les lésions hépatiques, les plus fréquentes (55% des patients métastatiques), semblent être aussi les plus péjoratives avec un taux de survie à un an chez les patients présentant ces lésions de seulement 14,5%. Par comparaison, ce taux est de 21,6% pour les patients présentant des métastases cérébrales et de 18,9% chez ceux présentant des métastases osseuses. La gravité de l'atteinte hépatique réside au moins en partie dans le fait qu'elle limite les options thérapeutiques, principalement en lien avec les toxicités des chimiothérapies utilisées dans le CBPC (39).

6. Traitement

6.1 Traitement des CBPC de stade limité (soit I à III de la classification TNM) :

Figure 3 : Algorithme de traitement pour les patients atteints de CBPC de stade limité (soit stade TNM I à III) éligibles à un traitement curatif (adapté des recommandations ESMO 2021)(36)



La radiochimiothérapie est le traitement de référence des CBPC de stade limité (figure

3). Selon l'état général du patient, on distingue les situations suivantes :

- **OMS 0 - 1** : radiochimiothérapie concomitante, où la radiothérapie sera administrée en parallèle des cures de chimiothérapie.
- **OMS > 1** : radiochimiothérapie séquentielle, où la radiothérapie sera administrée au décours des cures de chimiothérapie.

Les protocoles de radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle reposent sur une association cisplatine/étoposide, ou à défaut carboplatine/étoposide, pour une durée de 4 cycles (36). Deux schémas de radiothérapie conformationnelle sont utilisés, 45 Gy en 30 fractions à raison de 2 fractions par jour, ou 66 Gy en 33 fractions à raison d'une fraction par jour. Dans ces deux cas, il conviendra de débiter la radiothérapie le plus rapidement possible après l'initiation de la chimiothérapie (40).

Cette prise en charge est complétée, depuis la parution des résultats de l'essai ADRIATIC en 2024, par une maintenance d'immunothérapie. Dans cet essai, l'ajout d'un traitement de consolidation par durvalumab pendant deux ans après radiochimiothérapie permettait d'améliorer significativement la survie globale des patients atteints de CBPC de stade limité, avec une médiane passant de 33,4 mois sans maintenance seule à 55,9 mois avec la maintenance par immunothérapie (HR décès 0,73 ; IC 98,321% (0,54-0,98), $p=0,01$) (41).

Ce traitement est actuellement disponible en France dans le cadre d'un accès précoce.

En l'absence de progression radiologique selon les critères RECIST 1.1, une irradiation encéphalique in toto prophylactique (ICP) est recommandée après la radiochimiothérapie concomitante chez les patients atteints d'un CBPC stade III, jeunes (<70 ans) et en bon état général ($\text{OMS} \leq 2$). Pour les autres patients, ce traitement sera à discuter individuellement. Cependant, cette stratégie thérapeutique repose sur des essais réalisés à une époque où l'accès à l'IRM était encore limité (42–44). Un essai européen (PRIMA_{lung}), incluant des CBPC de stade limité traité par radiochimiothérapie concomitante, est en cours afin de comparer une ICP associée à une surveillance par IRM à une surveillance par IRM seule, plus précise que le scanner cérébral pour détecter les lésions de petite taille (45).

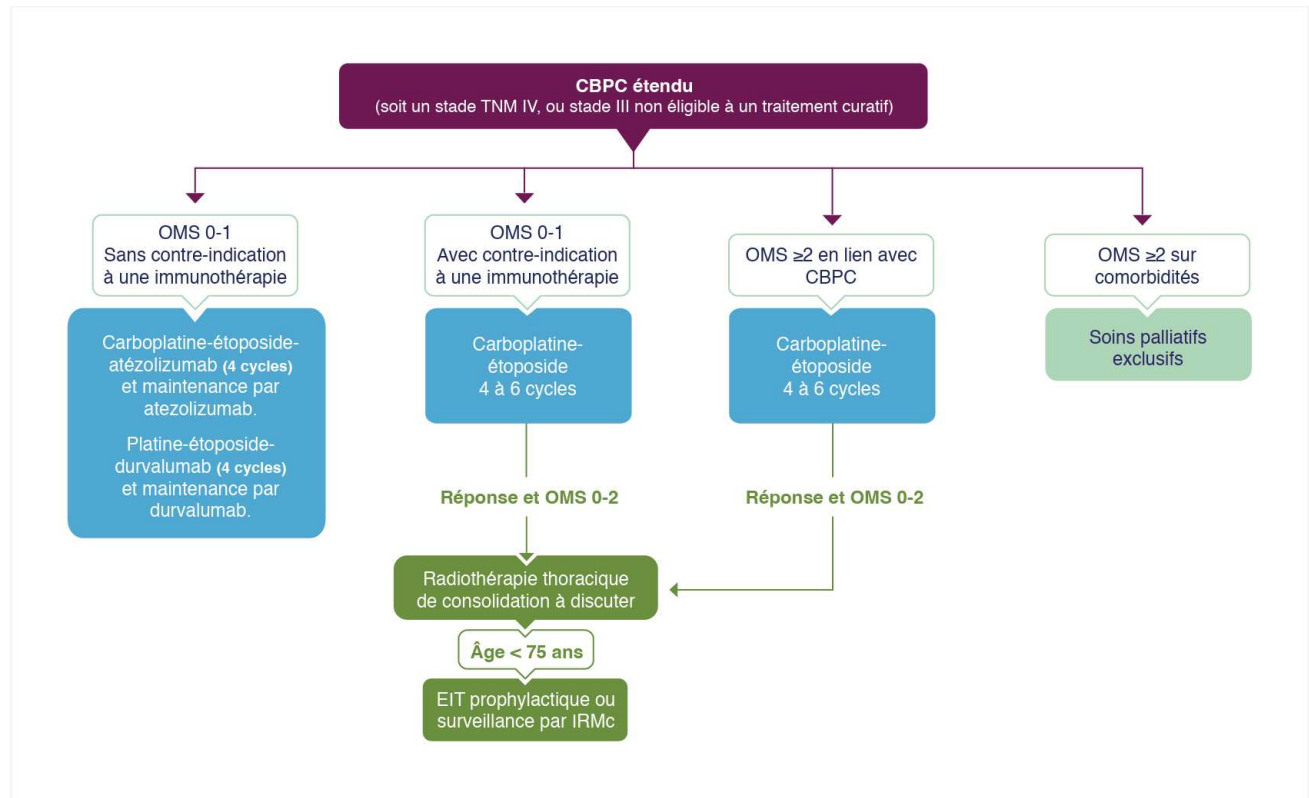
En l'absence d'atteinte ganglionnaire (N0) et avec une maladie limitée localement (T1-2), la prise en charge chirurgicale est possible et relèvera à minima d'une lobectomie associée à un curage ganglionnaire homolatéral. Il conviendra de réaliser un staging ganglionnaire via EBUS afin de ne pas méconnaître une atteinte médiastinale radio-occulte (46). Dans la décision de traitement, il sera primordial de prendre en compte la rapidité d'évolution de cette maladie et le risque de dissémination en cas de délai de prise en charge important.

L'évaluation de la qualité de résection permet ensuite de définir l'indication d'une chimiothérapie adjuvante seule ou le recours à une radiochimiothérapie concomitante complémentaire :

- **R0 (résection complète)** : 4 cycles de cisplatine/étoposide en adjuvant
- **R1 (atteinte microscopique des berges) et R2 (atteinte macroscopique) ou découverte d'une atteinte ganglionnaire** : radiochimiothérapie concomitante complémentaire.

6.2 Traitement des CBPC de stade étendu (stade IV de la classification TNM, ou stade III non éligible à un traitement curatif) :

Figure 4 : Algorithme de traitement des patients atteints de CBPC étendus (soit un stade TNM IV, ou III non éligible à un traitement curatif) (36)



Depuis les années 2000 et jusqu'en 2018, la chimiothérapie à base de sels de platine associés à l'étoposide s'est imposée comme la pierre angulaire du traitement du CBPC métastatique (47). Une méta-analyse parue en 2000, a montré la supériorité d'un doublet comprenant le cisplatine et l'étoposide par rapport aux autres protocoles usuels de l'époque, notamment utilisant la combinaison cyclophosphamide, adriamycine et vincristine (CAV) (48). En 2012, une étude contrôlée randomisée n'a pas permis de montrer de différence en termes de survie entre un doublet à base de cisplatine et un doublet à base de carboplatine. Seuls les profils de toxicité différaient avec une toxicité hématologique plus importante pour le carboplatine et des toxicités neurologiques et rénales plus marquées pour le cisplatine (49).

A partir de 2018, deux grands essais internationaux de phase III sont venus modifier ces pratiques en montrant la pertinence de l'adjonction d'une immunothérapie ciblant le PD-L1 dans les protocoles déjà établis :

- **IMpower133** qui a comparé 4 cycles de carboplatine étoposide atezolizumab, puis maintenance par atezolizumab jusqu'à progression à un traitement par 4 cycles de carboplatine étoposide et un placebo. L'ajout d'une immunothérapie permettait une augmentation significative de la survie globale médiane, passant de 10,3 mois à 12,3 mois.
- **CASPIAN** qui a comparé 4 cycles de cisplatine ou carboplatine avec étoposide et atezolizumab, puis maintenance jusqu'à progression par durvalumab à un traitement par 4 à 6 cycles de cisplatine ou carboplatine avec étoposide. Les résultats confortaient ceux de IMpower133 avec une amélioration significative de la survie globale médiane, passant de 10,5 mois à 12,9 mois avec l'immunothérapie.

Tableau 2 : résumé des caractéristiques et résultats des essais IMpower133 et CASPIAN, IC 95% = intervalle de confiance à 95%, SG = survie globale, SSP = survie sans progression, HR = hazard ratio, AMM = autorisation de mise sur le marché (50,51)

Phase III	IMpower 133		CASPIAN	
Traitements	Carboplatine Etoposide Atézolizumab	Carboplatine Etoposide Placebo	Platine Etoposide Durvalumab	Platine Etoposide
Nombre de cycles de CT	4		4	4 à 6
Maintenance IO	Oui jusqu'à progression	Non	Oui jusqu'à progression	Non
OMS	0-1		0-1	
Critère de jugement principal	SG et SSP		SG	
SG médiane en mois (IC 95%)	12,3 (10,8-15,8)	10,3 (9,3-11,3)	12,9 (11,3-14,7)	10,5 (9,3-11,2)
Hazard Ratio (HR) SG (IC 95%)	0,76 (0,6-0,95), p=0,007 s		0,75 (0,62-0,91), p=0,0032 s	
SSP médiane en mois (IC 95%)	5,2 (4,4-5,6)	4,3 (4,2-4,5)	5,1(4,7-6,2)	5,4 (4,8-6,2)
HR SSP (IC 95%)	0,77 (0,62-0,95), p= 0,02		0,80 (0,66-0,96)	

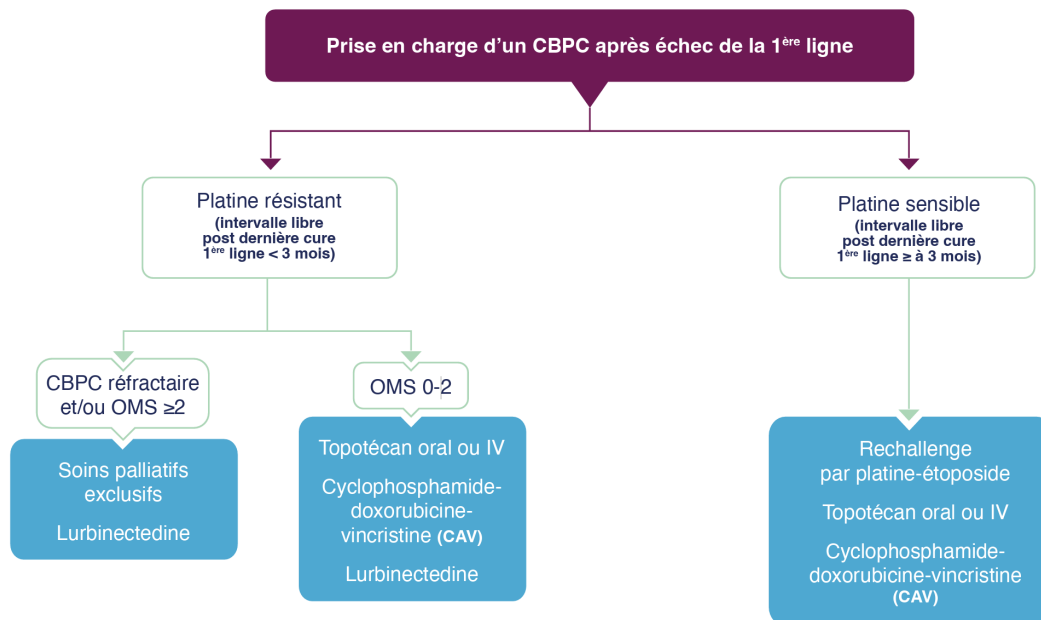
À la suite des résultats de ces études, l'algorithme de prise en charge des CBPC de stade étendu a évolué de la manière suivante (figure 4) (52).

- **OMS 0-1 sans CI à l'immunothérapie** : chimiothérapie par carboplatine-étoposide associée à une immunothérapie par atezolizumab ou une chimiothérapie par cisplatine ou carboplatine-étoposide associée à une immunothérapie par durvalumab pendant 4 cycles, puis maintenance par durvalumab jusqu'à progression.
- **OMS 0-1 avec CI à l'immunothérapie** : cisplatine ou carboplatine/étoposide pendant 4 à 6 cycles en première intention.
- **OMS ≥ 2 lié au CBPC** : carboplatine/étoposide pendant 4 à 6 cycles en première intention. En effet, les patients OMS 2 ou plus ont été exclus des essais pivots IMpower133 et CASPIAN, expliquant l'absence d'indication à une immunothérapie dans cette population. Cependant des études observationnelles prospectives et rétrospectives récentes suggèrent un intérêt de l'immunothérapie chez ces patients (53–55).
- **OMS ≥ 2 lié aux comorbidités** : soins palliatifs exclusifs.

L'ICP est actuellement conseillée en l'absence de possibilité de surveillance par IRM cérébrale (IRMc). En effet, deux essais avec des résultats contradictoires sur la place de l'ICP dans les CBPC de stade étendu ont été publiés. Le premier montrait une amélioration de la survie globale, de la survie sans progression et une diminution de l'incidence des symptômes liés aux métastases cérébrales après une ICP, mais le suivi n'était pas assuré systématiquement par IRMc. Le second, plus récent, comparait une ICP avec surveillance par IRMc contre une surveillance par IRMc seule. Celui-ci a dû être arrêté pour futilité, ne montrant pas d'amélioration de la survie globale dans le bras comprenant l'ICP (44,56).

6.3 Seconde ligne de traitement

Figure 5 : algorithme de traitement des patients atteints d'un CBPC après échec d'une première ligne de traitement (36)



Les recommandations concernant la prise en charge des CBPC étendu après échec de la première ligne se basent sur l'intervalle libre entre la dernière cure de chimiothérapie et la première progression post traitement (critères RECIST 1.1) (Figure 5). On définit ainsi :

- Les patients dits « **platine sensibles** » c'est à dire ne présentant pas de progression pendant plus de 3 mois après la fin de la chimiothérapie par sels de platine/étoposide.
- Les patients dits « **platine résistants** », c'est à dire présentant une progression dans les 3 mois suivant la fin de la chimiothérapie sels de platine/étoposide.

Cette distinction a été adoptée du fait des résultats d'une méta-analyse publiée en 2012 par Owonikoko *et al.*, montrant une différence significative en termes de taux de réponse à une

deuxième ligne (RR platine résistant 14,8% contre 27,7% pour platine sensible) ainsi qu'en termes de survie globale (SG médiane platine résistant 5,4 mois contre 7,7 mois pour platine sensible) (57). Un essai de phase III a par la suite montré un bénéfice en termes de SSP d'un « rechallenge » par carboplatine/étoposide chez les patients « platine sensibles » par rapport à une deuxième ligne par topotecan oral (SSP médiane 4,7 mois vs 2,7 mois ; HR 0,57, IC 90% (0,41-0,73), $p = 0,0041$) (58).

Le choix du traitement de deuxième ligne dépend donc de la sensibilité des patients aux sels de platine en première ligne :

- **Patients « platine sensibles »** : en première intention, un rechallenge par carboplatine étoposide peut être proposé. En cas de contre-indication, peut être administré :
 - Le topotecan qui a démontré dans un essai de phase III sa supériorité en termes de survie globale, chez les patients OMS 0 à 2, comparativement aux soins palliatifs seuls (SG médiane topotecan 23,3 semaines contre 13,2 semaines pour les soins palliatifs seuls)
 - CAV en cas de contre-indication au topotecan. Le protocole CAV a été comparé dans un essai de phase III randomisé chez les patients atteints d'un CBPC récidivant au moins 60 jours après la fin de la première ligne. Il n'était pas observé de différence en termes de taux de réponse, de SSP ou de SG. En revanche, les profils de toxicités différaient, avec une part de neutropénie de grade IV plus importante pour le CAV (51,4% contre 37,8% pour topotecan) et des thrombopénies et anémies grade IV plus fréquentes pour le topotecan (9,8% et 17,7% respectivement pour le topotecan contre 1,4% et 7,2% pour le CAV) (59).

- **Patients « Platine résistants » :**

- OMS 0-2 : en première intention, un traitement par topotecan IV ou oral est indiqué. En cas de contre-indication, un traitement par CAV ou par lurbinectedine peut être proposé. L'indication de la lurbinectedine repose actuellement sur un essai de phase II non randomisé rapportant un taux de réponse de 35.2%, une médiane de SSP de 3.5 mois et une médiane de SG de 9.3 mois (60,61).
- OMS > 2 : soins palliatifs exclusifs.

La stratégie de prise en charge en 2^e ligne des CBPC est amenée à évoluer à court terme. En effet, l'essai DELPHI-304 qui comparait l'efficacité en 2^{ème} ligne du tarlatamab, anticorps bispécifique, par rapport à la chimiothérapie de 2^e ligne (principalement du topotecan) a démontré un gain en survie globale en faveur du tarlatamab (médiane à 13,6 mois vs 8,3 mois, HR décès 0,60 avec IC 95% (0,47-0,77) ; $p < 0,001$) mais aussi de la survie sans progression (temps de survie moyen restreint à 1 an pour le tarlatamab = 5,3 mois contre 4,3 mois pour la chimiothérapie), du taux de réponse (taux de réponse objective tarlatamab 35% contre 20% pour la chimiothérapie ; HR 1,73, IC 95% (1,29-1,33)), et cela, avec un meilleur profil de tolérance (taux événements indésirables de grade ≥ 3 = 54% sous tarlatamab contre 80% sous chimiothérapie) (62). Cette molécule est donc appelée à devenir le nouveau standard en deuxième ligne.

7. Oligométastase, Oligoprogression et oligorécurrence

Le concept de maladie oligométastatique, décrit comme un stade intermédiaire entre une maladie localisée et maladie polymétastatique, s'est progressivement développé pour rendre compte de différences pronostique et pour permettre d'affiner les choix des

thérapeutiques proposées à chaque patient. La possibilité d'utiliser un traitement local, comme stratégie curative chez des patients présentant des cancers avec une faible extension métastatique a été évoquée dès les années 60 (63). On doit cependant attendre 1995 pour que le terme « oligométastase » soit utilisé pour la première fois, afin de définir cet état intermédiaire entre la maladie localisée et la maladie disséminée, où un traitement local radical de la tumeur primitive et des autres lésions métastatiques pourrait avoir un objectif curatif (64). Par la suite plusieurs définitions ont été utilisées pour caractériser le concept de maladie oligo-métastatiques avec des nombreuses variations selon les études. En effet, une hétérogénéité importante est observée dans la façon de déterminer l'extension métastatique ainsi que le nombre maximal de métastases acceptés (65).

En 2020, afin de mieux définir le concept de maladie oligométastatique, l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) et l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) ont établi un consensus concernant point suivants (66) :

- La définition du caractère oligométastatique est indépendante de la tumeur primitive, des localisations des métastases et de la présence ou non d'une période où le patient serait indemne de la maladie après traitement (intervalle libre).
- Il n'existe pas de biomarqueurs permettant de définir le caractère oligométastatique ou diffus d'une maladie.
- Le nombre de métastases maximales et le volume total maximal des métastases sont définis par la possibilité de pouvoir délivrer, pour toutes les lésions, une dose curatrice de manière sécurisée.
- Il est possible de passer d'une maladie diffuse à une maladie oligo-métastatique au décours d'un traitement efficace.

L'ESTRO et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ont par ailleurs proposé un système de classification de la maladie oligométastatique selon le moment où celle-ci survient dans l'histoire du patient (67).

Cette classification distingue notamment les situations suivantes :

- **La maladie oligométastatique *de novo***, caractérisée par la mise en évidence de la maladie oligométastatique dès le premier diagnostic de maladie métastatique. La maladie oligométastatique *de novo* peut être synchrone ou métachrone selon que les métastases sont mises en évidence au moment du diagnostic de la tumeur primitive ou à distance de celui-ci.
- **La maladie oligométastatique récidivante**, caractérisée par le diagnostic de maladie oligométastatique survenant après traitement d'une maladie déjà oligométastatique, sans historique de maladie polymétastatique préalable.
- **La maladie oligométastatique induite**, caractérisée par le diagnostic de maladie oligométastatique survenant après traitement d'une maladie polymétastatique.
- **L'oligoprogression** définie comme une situation de maladie oligométastatique en progression au cours d'un traitement anti-cancéreux.
- **L'oligoréurrence** définie comme une maladie oligométastatique en progression après avoir bénéficiée d'un traitement anti-cancéreux mais actuellement sans traitement actif.
- **L'oligopersistance** définie comme une persistance d'une maladie oligométastatique non progressive sous traitement.

8. CBPC oligométastatiques et traitements locaux

Il n'existe que très peu de données décrivant les caractéristiques, le pronostic ou la stratégie de prise en charge de patients atteints de CBPC oligométastatiques.

Une étude japonaise de 2019 a toutefois montré que les patients considérés comme atteints d'un CBPC oligométastatique synchrone, défini par la présence de 5 métastases ou moins dans un seul organe au diagnostic, présentaient une meilleure survie globale que ceux atteints d'une maladie considérée comme diffuse (16 mois contre 6,9 mois, $p < 0,001$) (68). Une étude chinoise rétrospective a également comparé le pronostic de 78 patients atteints de CBPC oligométastatiques à celui de 192 patients présentant un CBPC diffus (69). Pour être considérés comme oligométastatiques dans cette étude, les patients devaient présenter des métastases dans uniquement un organe et celles-ci devaient être accessibles à un traitement par radiothérapie comprenant un seul volume d'irradiation. Les patients oligométastatiques avaient une meilleure SG à 2 ans que les patients métastatiques diffus (22,8 % vs 4,5 %, $p < 0,001$) et une meilleure SSP à 2 ans au cours de la première ligne de chimiothérapie par sels de platine–étoposide (12 % vs 3,8 %, $p < 0,001$). Par ailleurs, cette étude rapportait un bénéfice en termes de SG à 2 ans en cas d'utilisation d'une radiothérapie thoracique non stéréotaxique après la chimiothérapie de première ligne, à la fois chez les patients oligométastatiques et chez les patients métastatiques diffus (HR 2,9 ; IC 95 % (1,4–6,0) et 1,7 ; IC 95 % (1,2–2,3) respectivement). Si ces résultats suggèrent une place pour un traitement local en cas de CBPC oligométastatique, l'efficacité et les modalités de ce type d'approche sont encore mal connues.

En 2017, l'essai de phase II japonais randomisé, RTOG-0937, a étudié, chez 97 patients présentant un CBPC étendu, sans atteinte cérébrale, avec 1 à 4 métastases extracrâniennes et en réponse au moins partielle après 4 à 6 cures de chimiothérapie à base de sels de platine, l'intérêt d'une irradiation par radiothérapie conformationnelle de la tumeur

primitive et des métastases résiduelles. Les patients étaient répartis aléatoirement entre un bras expérimental où ils recevaient la radiothérapie consolidatrice associée à une radiothérapie encéphalique prophylactique et un bras contrôle où ils ne bénéficiaient que de la radiothérapie encéphalique prophylactique. L'étude a été arrêtée prématurément pour futilité. Elle n'a pu démontrer de différence significative en termes de SG à 1 an, critère de jugement principal de l'essai (50,1 % dans le bras expérimental contre 60,1 % dans le bras contrôle, $p=0,21$). La durée jusqu'à progression tumorale était néanmoins augmentée chez les patients ayant reçu la radiothérapie consolidatrice par rapport à ceux du groupe contrôle, suggérant que cette stratégie pourrait retarder l'évolution de la maladie (HR = 0,53, IC 95% (0,32–0,87)) (70).

Enfin, l'essai de phase III CREST a évalué l'intérêt d'une radiothérapie thoracique consolidatrice chez des patients atteints d'un CBPC étendu en réponse après une première ligne par sels de platine–étoposide et une irradiation encéphalique prophylactique (71). Si l'essai était négatif sur son critère de jugement principal, la survie à 1 an, des analyses exploratoires ont mis en évidence que les patients présentant deux métastases ou moins avaient une amélioration significative de leur SSP grâce à la radiothérapie (HR 2,02, IC 95% (1,24–3,28)), à l'inverse des patients présentant trois métastases ou plus (HR 1,25, IC 95% (0,93–1,66)). Ces résultats pourraient indiquer un bénéfice des traitements locaux chez les patients présentant une charge tumorale limitée.

L'ensemble de ces données, obtenues avant l'avènement de l'immunothérapie, suggère qu'il pourrait exister une place pour les traitements locaux chez des patients atteints de CBPC oligométastatiques. Néanmoins, il apparaît aujourd'hui indispensable de conduire de nouvelles études afin de préciser de manière prospective l'efficacité et la tolérance de ces approches dans le contexte actuel de prise en charge par chimio-immunothérapie en première ligne.

9. Prise en charge de l'oligoprogression et de l'oligorécurrence dans les CBPC

L'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique en cas d'oligoprogression a été récemment démontré dans les cancers bronchiques non à petites cellules par l'essai randomisé de phase II CURB, qui a mis en évidence un bénéfice significatif en survie sans progression lorsqu'elle était associée au traitement systémique standard (72). En revanche, dans les CBPC, la place des traitements locaux en cas d'oligoprogression ou d'oligorécurrence reste beaucoup plus difficile à définir, les données disponibles étant extrêmement parcellaires. En effet, à notre connaissance, seules deux études rétrospectives ont décrit l'efficacité d'un traitement local dans ce type de situation. La première étude, conduite en France par Levy *et al.*, a inclus 20 patients traités par radiothérapie stéréotaxique dans le cadre d'une oligoprogression (n=6) ou d'une oligorécurrence extracrânienne (n=14) (73). La majorité des lésions irradiées étaient pulmonaires (71 %). Après un suivi médian de 2,9 ans, aucune récurrence locale sur les sites traités n'a été observée, mais une récurrence à distance était survenue chez 15 patients. La survie sans progression médiane était de 4,5 mois, et la survie globale médiane de 17,2 mois. Le seul facteur pronostique associé à un meilleur contrôle à distance était une présentation initiale limitée (HR 0,3 ; IC 95% (0–0,88) ; p=0,03). Ces résultats, bien que encourageants, sont limités par le faible effectif de l'étude, l'absence de TEP et de documentation histologique systématique lors de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence, ainsi que par l'hétérogénéité des scénarios inclus dans l'analyse (oligorécurrence, oligoprogression, patients de stade étendu et limité, et hétérogénéité des lignes de traitement systémiques). Enfin, seul un patient de stade étendu avait reçu une chimio immunothérapie.

La seconde étude est cohorte rétrospective multicentrique italienne (SAMOS), incluant 93 patients traités par radiothérapie stéréotaxique pour un CBPC oligométastatique. Les métastases irradiées étaient principalement cérébrales (41%) et 38 patients étaient en

situation d'oligoprogression (74). Dans ce sous-groupe, la survie globale médiane était de 14 mois, avec un délai moyen avant changement de ligne de 7,5 mois. Les facteurs pronostiques défavorables identifiés étaient la multiplicité des lésions (>1) et leur localisation cérébrale. Enfin, les données de toxicité liée à la radiothérapie n'étaient pas rapportées.

Les résultats de ces deux études suggèrent que la radiothérapie stéréotaxique pourrait représenter une option thérapeutique pertinente chez certains patients atteints de CBPC en situation d'oligoprogression ou d'oligorécurrence. Néanmoins, la portée de ces données reste limitée par la taille restreinte des cohortes et l'hétérogénéité des populations étudiées. Il apparaît nécessaire de conduire de nouvelles études, spécifiquement dédiées à ces situations cliniques, afin d'en préciser la fréquence, d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance des traitements locaux, et d'identifier les profils de patients les plus susceptibles d'en tirer bénéfice.

10. Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est de caractériser, en vie réelle, les modalités de prise en charge et le pronostic des patients atteints de CBPC traités localement pour une oligoprogression ou une oligorécurrence.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Conception et population de l'étude :

Nous avons conduit une étude rétrospective, multicentrique et observationnelle dans deux centres français : le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille et le CHU de Strasbourg. Ont été inclus dans l'étude les patients présentant un CBPC, confirmé histologiquement ou cytologiquement, ayant bénéficié d'un traitement anti-cancéreux systémique entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 mars 2024, pour lesquels un traitement local dans le cadre d'une oligoprogression ou d'une oligoréurrence a été proposé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de cette période. L'oligoprogression et l'oligoréurrence étaient définies comme des progressions radiologiques, selon les critères RECIST 1.1, pour lesquelles un traitement local, chirurgie ou radiothérapie, de l'ensemble des lésions évolutives devait avoir été validé en RCP afin de contrôler la progression du CBPC. L'oligoprogression correspondait une progression tumorale survenant au cours d'un traitement systémique, tandis que l'oligoréurrence désignait une progression apparaissant après la fin d'un traitement systémique. Étaient exclus les patients de moins de 18 ans et ceux présentant : une histologie mixte (CBPC associé à une autre tumeur neuroendocrine ou à un CBNPC), une autre néoplasie concomitante nécessitant un traitement actif depuis moins de deux ans, ou encore une transformation de CBNPC en CBPC. Les patients inclus dans un essai thérapeutique sans levée d'aveugle, ceux dont l'oligoprogression ou l'oligoréurrence avait été définie en RCP uniquement sur des critères cliniques et non radiologiques, ainsi que ceux ayant reçu un traitement local à visée exclusivement symptomatique, ont également été exclus. Les patients éligibles ont été identifiés à partir de la liste des malades de chaque centre ayant reçu un traitement systémique pour un CBPC durant la période de l'étude, établie en utilisant comme mots-clés de recherche dans le

logiciel Chimioweb les différents protocoles de traitement systémique anti-cancéreux décrits en annexe 2.

2. Données collectées

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux électroniques de chaque centre (logiciel Sillage pour le CHU de Lille et logiciel DxCare pour le CHU de Strasbourg).

Les informations recueillies comprenaient :

- les caractéristiques des patients (sexe, âge au diagnostic et au moment de l'oligoprogression/oligoréurrence, statut tabagique, consommation tabagique, performance status au diagnostic initial de CBPC et lors de la RCP ayant caractérisé l'oligoprogression ou l'oligoréurrence).
- les caractéristiques du CBPC (date du diagnostic de CBPC, expression tumorale des marqueurs neuroendocrines et stade TNM), l'historique des traitements systémiques reçus (type de molécule utilisée, numéro de la ligne de traitement, date de début et de fin de traitement, meilleure réponse selon RECIST 1.1, cause d'arrêt, date de progression tumorale, apparition de nouvelles lésions lors de la progression, localisation des lésions évolutives).
- les caractéristiques de l'oligoprogression/oligoréurrence et des traitements locaux entrepris (date de la RCP ayant validé l'indication de traitement local pour oligoprogression/réurrence, réalisation d'une TEP et/ou d'une IRM cérébrale au moment de l'oligoprogression/oligoréurrence, type de traitement local proposé, date de début et de fin du traitement local, dose et fractionnement utilisés en cas de radiothérapie, nombre de métastases et d'organes atteints par le CBPC au moment du traitement local, nombre et site des lésions traitées pour

l'oligoprogression/récurrence, documentation histologique, effets indésirables rapportés au traitement local).

- Le suivi des patients après la réalisation du traitement local (date de décès ou dates des dernières nouvelles, date de progression après réalisation du traitement local pour oligoprogression ou oligorécurrence, apparition de nouvelles lésions tumorales et/ou progression des lésions traitées localement après réalisation du traitement local pour oligoprogression ou oligorécurrence)

Le nombre de métastases et le nombre d'organes atteints au moment du traitement étaient déterminés de la manière suivante :

- Le nombre de métastases était défini par le nombre de lésions distinctes, comprenant la tumeur primitive et les ganglions médiastinaux au moment du traitement local.
- Le nombre d'organes atteints était défini par le nombre de parties du corps humain remplissant une fonction déterminée, présentant une ou plusieurs métastases. Par exemple, 2 métastases cutanées ne sont rattachées qu'à un seul organe (liste des organes identifiés en annexe n°3).

3. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et leurs valeurs extrêmes, et les variables qualitatives par leurs effectifs et pourcentages. Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), définie comme le délai entre le premier jour du premier traitement local réalisé dans le cadre d'une oligoprogression ou d'une oligorécurrence et la date de décès quel qu'en soit la cause. Le critère secondaire était la survie sans progression (SSP), mesurée à partir de la date du premier jour du premier traitement local jusqu'à la date

de progression selon les critères RECIST 1.1 ou de décès. Les courbes de SG et de SSP ont été estimées selon la méthode de Kaplan–Meier. Les comparaisons entre courbes de survie ont été effectuées par le test du log-rank. Les hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés en analyse univariée selon la méthode de Mantel–Haenszel. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism (version 10.4.2). La toxicité rapportée au traitement local a été cotée selon les informations issues des comptes rendus cliniques, en utilisant le NCI-CTCAE v5.0.

4. Cadre réglementaire

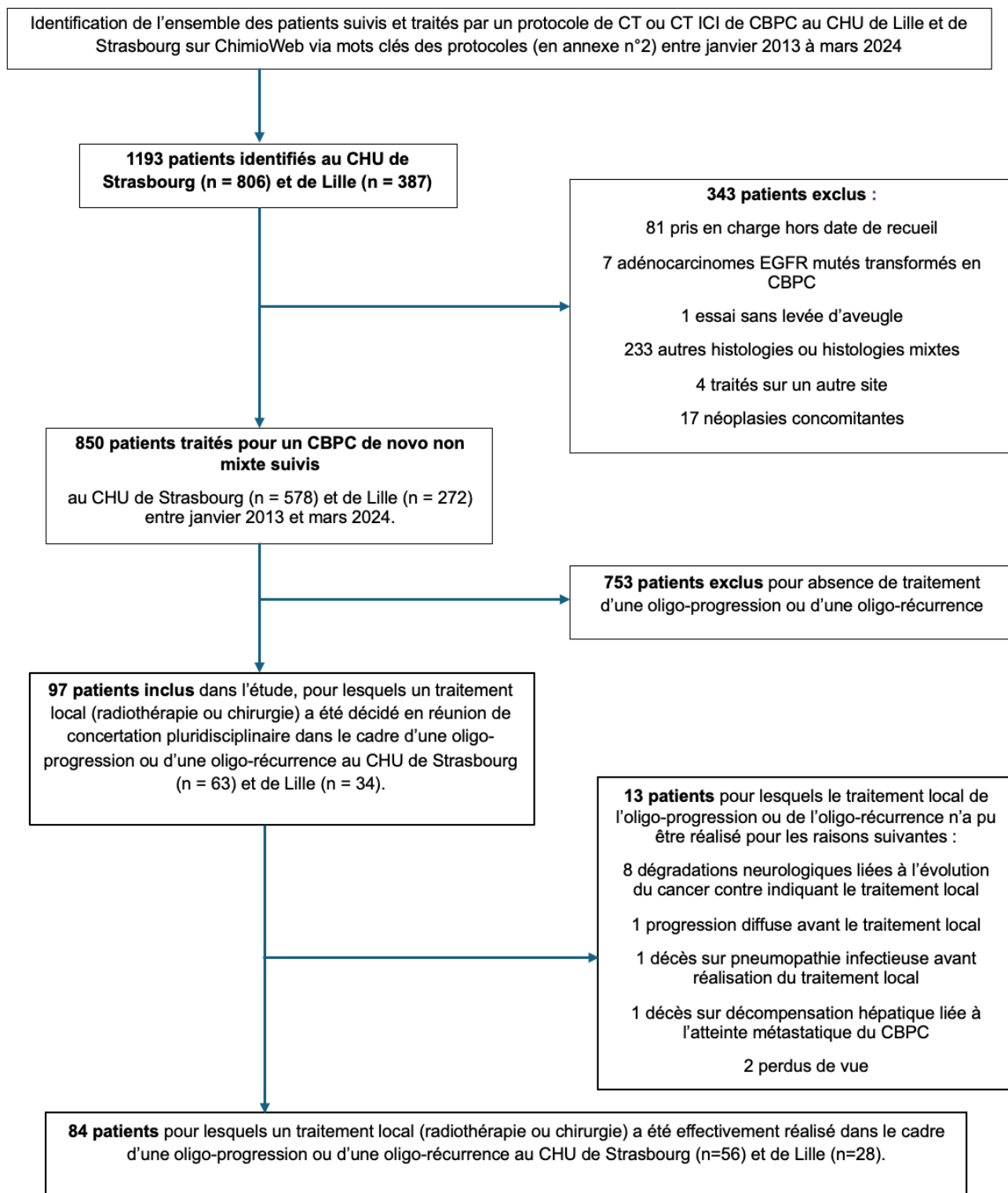
Cette étude rétrospective sur données a été réalisée conformément au Règlement Général de Protection des Données (RGPD) et à la loi informatique et libertés de 1978 (Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Le traitement de données a été réalisé conformément à la Méthodologie de Référence MR-004 de la CNIL. Une déclaration de traitement de données a été réalisée auprès du Data Protection Officer (DPO) du GHT Lille Métropole Flandre Intérieure sous le numéro DEC24-041. Les patients ont reçu une information spécifique et la possibilité de s'opposer à une participation. Les éventuelles oppositions au traitement de données ont également été recherchées au sein des dossiers médicaux. Toutes les données ont été pseudonymisées avant leur recueil, stockage et traitement analytique. Aucun financement support n'est à déclarer dans le cadre de cette étude.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude.

Au total, 1193 patients ayant reçu un traitement systémique correspondant à un traitement utilisé dans les CBPC, ont été identifiés entre janvier 2013 et mars 2024 (Figure 1). Parmi eux, 850 présentaient un CBPC *de novo*, non mixte, pris en charge au CHU de Lille ou de Strasbourg, sans antécédent de néoplasie concomitante active au cours des deux années précédentes. Un traitement local pour une oligoprogression ou une oligorécurrence a été validé en RCP chez 97 patients, qui ont été inclus dans l'étude. Parmi ces derniers, 13 n'ont finalement pas reçu le traitement local prévu, principalement en raison d'une dégradation neurologique liée à l'évolution de la maladie.

Figure 1 : Diagramme de flux. CT : chimiothérapie, ICI : immunothérapie, CHU : centre hospitalier universitaire, CBPC : cancer bronchique à petites cellules.



2. Caractéristiques de la population de l'étude

La population des patients inclus présente un sex-ratio équilibré (0,98) et un âge médian au diagnostic de CBPC de 65 ans (40–95) (Tableau 1). La majorité des patients était fumeurs actifs (64,9 %) ou ex-fumeurs (28,9 %), avec une consommation tabagique médiane de 54,5 paquets-années (30–120). Au diagnostic, 88,6 % des patients présentaient un état général conservé avec un OMS < 2. La maladie était d'emblée métastatique (stade IV) au diagnostic dans 68 % des cas. Le site de biopsie diagnostique était le plus souvent pulmonaire (75,3 %) et l'expression d'au moins un marqueur neuroendocrine était rapportée dans 89,7 % des cas en immunohistochimie. Lors de la première RCP validant un traitement local pour une oligoprogression ou une oligoréurrence, l'âge médian était de 66 ans (42–95) et 69,1 % des patients présentaient un OMS < 2. Le traitement local a été effectivement réalisé chez 84 patients (86,6 %).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et pathologiques des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	n=97(%)
Sexe	
Homme	48 (49,5)
Femme	49 (50,5)
Âge médian au diagnostic CBPC (années, valeurs extrêmes)	65 (40-95)
Statut tabagique	
Fumeurs	63 (64,9)
Ex-fumeurs	28 (28,9)
Non-fumeurs	4 (4,1)
Non connu	2 (2,1)
Consommation tabagique médiane en paquets-années	54,5 (30-120)
OMS au diagnostic	
0	36 (37,1)
1	50 (51,5)
2	8 (8,2)
3	2 (2,1)
4	1 (1,0)
Stade TNM au diagnostic	
I	2 (2,1)
II	4 (4,1)
III	25 (25,8)
IVa	17 (17,5)
IVb	49 (50,5)
Site biopsie diagnostique	
Poumon	73 (75,3)
Ganglion	12 (12,4)
Os	2 (2,1)
Foie	4 (4,1)
Peau	3 (3,1)
Rein	2 (2,1)
Sein	1 (1,0)
Détection d'au moins un marqueur neuroendocrine en immunohistochimie	
Oui	87 (89,7)
Non	0 (0)
Non connu	10 (10,3)
Âge à la 1 ^{ère} RCP actant un traitement local pour oligoprogression/récurrence	66 (42-95)
OMS à la 1 ^{ère} RCP actant un traitement local pour oligoprogression/récurrence	
0	17 (17,5)
1	50 (51,5)
2	22 (22,7)
3	7 (7,2)
4	1 (1,0)
Traitement local pour oligoprogression/récurrence effectivement réalisé	
Oui	84 (86,6)
Non	13 (13,4)

Au moment de la première oligoprogression ou oligoréurrence, la majorité des patients (82,5%) était pris en charge pour un CBPC de stade étendu ou de stade limité non éligible à un traitement local curatif (Tableau 2). Parmi eux, 47 étaient en situation d'oligoprogression, dont 40 (85,1%) ont reçu le traitement local prévu, et 33 en situation d'oligoréurrence, dont 29 (87,9%) ont effectivement bénéficié du traitement local. À l'inverse, une proportion plus réduite de patients (n=17, 17,5%) était prise en charge au moment de l'oligoprogression ou de l'oligoréurrence pour un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local curatif associé à un traitement systémique. Dans ce sous-groupe, 9 cas correspondaient à une oligoprogression, dont 7 (77,8%) ont reçu le traitement complet, et 8 à une oligoréurrence, toutes prises en charge par un traitement local. Nous avons analysé les caractéristiques et la prise en charge de l'ensemble des patients ayant présenté une oligoprogression ou une oligoréurrence dans le cadre d'un CBPC. Dans un second temps, nous avons analysé séparément les patients présentant une oligoprogression ou une oligoréurrence dans le cadre d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local, d'une part, et dans le cadre d'un CBPC de stade étendu ou d'un stade limité non éligible à un traitement local curatif, d'autre part.

Tableau 2 : Situations cliniques au moment de la RCP actant le premier traitement local pour une oligoprogression ou oligoréurrence

Situation clinique à la 1 ^{ère} RCP actant un traitement local sur toutes les lésions progressives		n = 97 (%)
9 patients présentant une oligoprogression dans le cadre d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local associé à un traitement systémique	Traitement local pour une oligoprogression réalisé	7 (7,2)
	Traitement local pour une oligoprogression non réalisé	2 (2,1)
8 patients présentant une oligoréurrence dans le cadre d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié traitement local associé à un traitement systémique	Traitement local pour une oligoréurrence réalisé	8 (8,2)
	Traitement local pour une oligoréurrence non réalisé	0
47 patients présentant une oligoprogression dans le cadre d'un CBPC de stade étendu, ou, limité non accessible à un traitement local, ayant bénéficié d'un traitement systémique	Traitement local pour une oligoprogression réalisé	40 (41,2)
	Traitement local pour une oligoprogression non réalisé	7 (7,2)
33 patients présentant une oligoréurrence dans le cadre d'un CBPC de stade étendu, ou, limité non accessible à un traitement local, ayant bénéficié d'un traitement systémique	Traitement local pour une oligoréurrence réalisé	29 (29,9)
	Traitement local pour une oligoréurrence non réalisé	4 (4,1)

3. Oligoprogressions et oligorécurrences traitées dans le cadre d'un CBPC

3.1 Oligoprogressions et oligorécurrences traitées dans le cadre d'un CBPC de stade limité ou étendu.

Dans cette étude, 47 patients suivis pour un CBPC ont bénéficié d'un traitement local pour une oligoprogression, 37 pour une oligorécurrence, au sein des 84 patients effectivement traités. La majorité des patients recevait ce traitement au cours de leur première ligne de traitement systémique (65,5%), 25% lors de leur deuxième ligne et 9,5% au cours d'une ligne ultérieure (Tableau 3). Le doublet par sels de platine-étoposide était le protocole le plus fréquemment utilisé au moment de ces traitements (67,9%). Seul 8 patients bénéficiaient d'une immunothérapie anti-PD-L1 en association au carboplatine et à l'étoposide au moment de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence (9,5%). L'état général des patients au moment du traitement local était majoritairement préservé avec 76,1% de score OMS <2. Les oligoprogressions ou oligorécurrences étaient principalement liées à l'apparition d'au moins une nouvelle lésion sans progression de lésion déjà connue (67,9%). Les bilans d'imagerie réalisés comprenaient, en plus d'un scanner systématique, une TEP FDG (50%) et/ou une IRM cérébrale (53,6%). La documentation histologique n'était que très rarement réalisée en dehors des prises en charge chirurgicales avec seulement deux patients traités par radiothérapie ayant bénéficié d'une biopsie. Le cerveau était le site prédominant des traitements locaux d'oligoprogression ou d'oligorécurrence (71,4%). Les patients présentaient majoritairement une atteinte diffuse de leur maladie au moment du traitement local avec 51,2% des patients présentant plus de 3 organes touchés. Le traitement local ciblait assez fréquemment plus de 5 lésions (35,7%).

Tableau 3 : Caractéristiques des oligoprogressions ou des oligorécurrences traitées dans le cadre d'un CBPC

Caractéristiques	Oligoprogression ou Oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC tout stade confondu. N=84 (%)	Oligoprogression ou oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local à visée curative. N=15 (%)	Oligoprogression ou Oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC de stade étendu ou de stade limité non accessible à un traitement local. N=69 (%)
Ligne de traitement systémique au moment du traitement local			
1	55 (65,5)	15 (100)	40 (58,0)
2	21 (25,0)	0 (0)	21 (30,4)
≥3	8 (9,5)	0 (0)	8 (11,6)
Type de traitement systémique au moment du traitement local			
Carboplatine Etoposide	42 (50)	8 (53,3)	34 (49,3)
Carboplatine Etoposide Atezolizumab	7 (8,3)	0 (0)	7 (10,1)
Cisplatine étoposide	15 (17,9)	7 (46,7)	8 (11,6)
Topotecan	4 (4,8)	0 (0)	4 (5,8)
Cyclophosphamide Adriamycine Vincristine	4 (4,8)	0 (0)	4 (5,8)
Lubectedin	2 (2,4)	0 (0)	2 (2,9)
Carboplatine Etoposide Durvalumab	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,4)
Autres*	9 (10,7)	0 (0)	9 (13)
OMS au moment du traitement local			
0	16 (19,0)	5 (33,3)	11 (15,9)
1	48 (57,1)	6 (40,0)	42 (60,9)
≥2	20 (23,8)	4 (26,7)	16 (23,1)
Type d'oligoprogression/oligorécurrence			
- Progression de lésion(s) existante(s) sans apparition de nouvelles lésion(s)	18 (21,4)	1 (6,7)	17 (24,6)
- Apparition de nouvelle(s) lésion(s) sans progression de lésion(s) existante(s)	57 (67,9)	13 (86,7)	44 (63,8)
- Évolution de lésion(s) existante(s) et apparition de nouvelle(s) lésion(s)	8 (9,5)	1 (6,7)	7 (10,1)
- Non connu	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,4)
TEP FDG réalisée lors du diagnostic d'oligoprogression/oligorécurrence	42 (50)	11 (73,3)	31 (44,9)
IRM cérébrale réalisée lors du diagnostic d'oligoprogression/oligorécurrence	45 (53,6)	6 (40,0)	39 (56,5)
Documentation histologique de l'oligoprogression/oligorécurrence	4 (4,8)	1 (6,7)	3 (4,3)
Site métastatique du traitement de l'oligoprogression/oligorécurrence			
Surrénale	2 (2,4)	0 (0)	2 (2,9)
Os	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,4)
Cerveau	60 (71,4)	10 (66,7)	50 (72,5)
Poumon	14 (16,7)	3 (20,0)	11 (15,9)
Ganglion	6 (7,1)	2 (13,3)	4 (5,8)
Peau	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,4)
Nombre d'organes métastatiques			
1	15 (17,9)	5 (33,3)	10 (14,5)
2	26 (31,0)	6 (40,0)	20 (29,0)
3	23 (27,4)	4 (26,7)	19 (27,5)
4 ou plus	20 (23,8)	0 (0)	20 (29,0)
Nombre de métastases au moment du traitement local			
1	18 (21,4)	5 (33,3)	13 (18,8)
2 à 5	24 (28,6)	4 (26,7)	20 (30,0)
Plus de 5	42 (50,0)	6 (40,0)	36 (52,2)
Nombre de lésions tumorales ciblées par le traitement local			
1	30 (35,7)	5 (33,3)	25 (36,2)
2 à 5	24 (28,6)	4 (26,7)	20 (29,0)
Plus de 5	30 (35,7)	6 (40,0)	24 (34,8)
Types de progression			
Oligoprogression	47 (56,0)	7 (46,7)	40 (58,0)
Oligorécurrence	37 (44,0)	8 (53,3)	29 (42,0)

* Autre : taxol hebdomadaire, ifosfamide épirubicine étoposide, carboplatine étoposide rovalpituzumab tesirine, vincristine adriamycine cyclophosphamide valproate, cisplatine adriamycine étoposide cyclophosphamide.

La radiothérapie conformationnelle était le traitement réalisé le plus fréquemment dans le cadre des oligoprogressions et des oligorécurrences (66,7%), suivi de la radiothérapie stéréotaxique (31%) et enfin la chirurgie (2,4%) (Tableau 4). Le temps médian de prise en charge après décision en RCP est de 35 jours. Les doses de radiothérapie délivrées allaient de 20 à 66 Gy, avec une médiane de 30 Gy, pendant une durée médiane de 14 jours. Seuls deux évènements indésirables de grade ≥ 3 ont été rapportés. La quasi-totalité des patients présentaient après le traitement local de oligoprogression ou de l'oligorécurrence une nouvelle progression authentifiée par une imagerie local (94%), majoritairement par l'apparition d'au moins une nouvelle lésion, avec ou sans progression de lésion(s) déjà connue(s) (68,8%). Une progression des lésions traitées était par ailleurs observée chez 21,4% des patients.

Tableau 4 : Caractéristiques des traitements réalisés pour des oligoprogessions ou des oligorécurrences dans le cadre d'un CBPC

Caractéristiques	Oligoprogession ou Oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC tout stade confondu. N=84 (%)	Oligoprogession ou oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local à visée curative. N=15 (%)	Oligoprogession ou Oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC de stade étendu ou de stade limité non accessible à un traitement local. N=69 (%)
Type de traitement local décidé en RCP Radiothérapie conformationnelle Radiothérapie stéréotaxique Chirurgie et radiothérapie conformationnelle	56 (66,7) 26 (31,0) 2 (2,4)	10 (66,7) 4 (26,7) 1 (6,7)	46 (66,7) 22 (31,9) 1 (1,4)
Temps médian entre la date de RCP actant le traitement local et le traitement (jours, valeurs extrêmes)	35 (0-70)	35 (11-54)	34 (0-70)
Dose totale médiane délivrée par la radiothérapie (Gy, valeurs extrêmes)	30 (20-66)	30 (20-66)	30 (20-66)
Fractionnement de la radiothérapie en nombre de séances* 1 3 5 8 10 15 30 33 Non connu	4 (4,9) 13 (15,9) 4 (4,9) 5 (6,1) 38 (46,3) 6 (7,3) 5 (6,1) 2 (2,4) 5 (6,1)	1 (6,7) 0 (0) 0 (0) 3 (20,0) 8 (53,3) 0 (0) 0 (0) 1 (6,7) 1 (6,7)	3 (4,4) 13 (19,1) 4 (5,9) 2 (2,9) 30 (44,1) 6 (8,8) 5 (7,4) 1 (1,5) 4 (5,9)
Durée médiane de la radiothérapie (jours, valeurs extrêmes)	14 (1-53)	14 (1-53)	14 (1-48)
Toxicité de grade ≥3 liée au traitement local (CTCAEv5)	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,9)
Évolution après un traitement local Oui Non Non connu	79 (94,0) 4 (4,8) 1 (1,2)	13 (86,7) 2 (13,3) 0 (0)	66 (95,7) 2 (2,9) 1 (1,4)
Progression des lésions traitées localement Oui Non Non connu	18 (21,4) 64 (76,2) 2 (2,4)	3 (20,0) 12 (80,0) 0 (0)	15 (21,7) 52 (75,4) 2 (2,9)
Type de progression après traitement local[#] Progression par évolution de lésion(s) connue(s) Progression par l'apparition de nouvelle(s) lésion(s) sans évolution de lésion(s) connue(s) Progression par évolution de lésion(s) connue(s) et apparition de nouvelle(s) lésion(s) Non connu	23 (28,8) 29 (36,3) 26 (32,5) 2 (2,5)	4 (30,8) 7 (53,8) 2 (15,4) 0 (0)	19 (28,4) 22 (32,8) 24 (35,8) 2 (3,0)

Les médianes de suivi, de SG et de SSP mesurées à partir de la date de début du traitement local de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrente étaient respectivement de 11,9 IC 95% (9,0-15,4), 12,4 mois IC 95% (10,7-18,9) et 3,4 mois IC 95% (2,4-4,5) (Figure 2).

Nous avons analysé l'impact, sur la SG et la SSP, de différents paramètres : statut oligoprogressif ou oligorécurrent, stade du CBPC, nombre de métastases au moment du traitement local, nombre de métastases évolutives traitées, type de radiothérapie utilisée, état général du patient au moment de l'événement, ligne de traitement en cours, apparition éventuelle de nouvelles lésions tumorales et localisation cérébrale de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrente (Tableau 5).

Le seul facteur significativement associé à une meilleure survie globale était un bon état général, avec une SG médiane pour un OMS 0-1 de 16,3 mois contre 7,25 mois pour un $\text{OMS} \geq 2$ (HR 0,50, IC 95% (0,26-0,97), p 0,018).

La survie sans progression était significativement augmentée chez les patients présentant un CBPC de stade limité, avec une SSP médiane de 5,2 mois contre 3,1 mois pour les stades étendus (HR = 0,52 ; IC 95% : 0,31–0,89 ; $p=0,016$). La SSP était aussi améliorée par un nombre réduit de métastases au moment de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrente (SSP médiane ≤ 5 métastases = 4,5 mois vs SSP > 5 métastases = 2,5 mois ; HR = 0,59 ; IC 95% : 0,37–0,94 ; $p=0,038$).

Figure 2 : courbes de survie globale et de survie sans progression des patients traités pour une oligoprogression ou une oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC. SG : survie globale, SSP : survie sans progression.

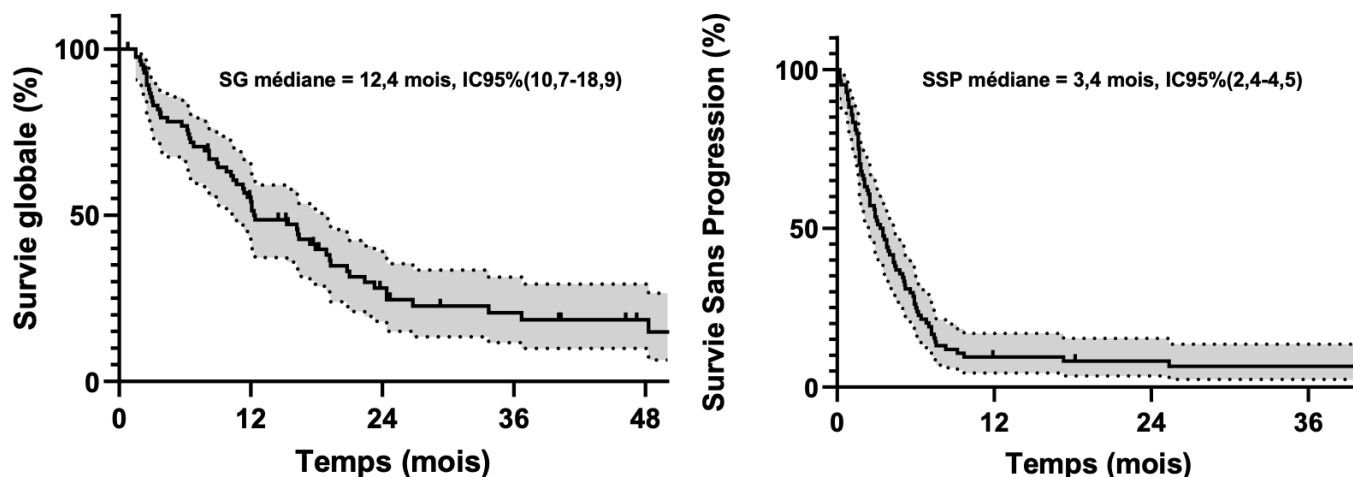


Tableau 5 : analyses univariées en sous-groupes des données de survie globale et de survie sans progression chez les patients traités dans le cadre d'un CBPC.

Comparaison	SG (HR, IC 95%, p)	SSP (HR, IC 95%, p)
Oligoprogression vs oligorécurrence	1,09 (0,66–1,81), p=0,73	0,97 (0,62–1,53), p=0,88
Stade limité vs stade étendu ou limité non accessible à un traitement local	1,15 (0,59–2,23), p=0,68	0,52 (0,31–0,89), p=0,016*
≤5 lésions évolutives traitées vs >5 lésions	0,80 (0,47–1,34), p=0,39	0,68 (0,41–1,11), p=0,086
Radiothérapie conformationnelle vs radiothérapie stéréotaxique	1,41 (0,84–2,39), p=0,20	1,30 (0,81–2,09), p=0,28
≤5 métastases au moment du traitement de l'oligoprogression/oligorécurrence vs >5	0,79 (0,47–1,30), p=0,35	0,59 (0,37–0,94), p=0,038*
OMS 0–1 vs OMS ≥2 au moment de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence	0,50 (0,26–0,97), p=0,018*	0,74 (0,42–1,29), p=0,28
1ère ligne vs ≥2e lignes	0,85 (0,49–1,48), p=0,57	0,83 (0,52–1,35), p=0,46
Oligoprogression/oligorécurrence avec vs sans nouvelles lésions	1,01 (0,55–1,88), p=0,97	1,00 (0,58–1,76), p=0,99
Oligoprogression/oligorécurrence cérébrale vs extra-cérébrale	1,24 (0,72–2,13), p=0,44	1,43 (0,90–2,28), p=0,13

3.2 Oligoprogressions et oligorécurrences traitées dans le cadre d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local à visée curative.

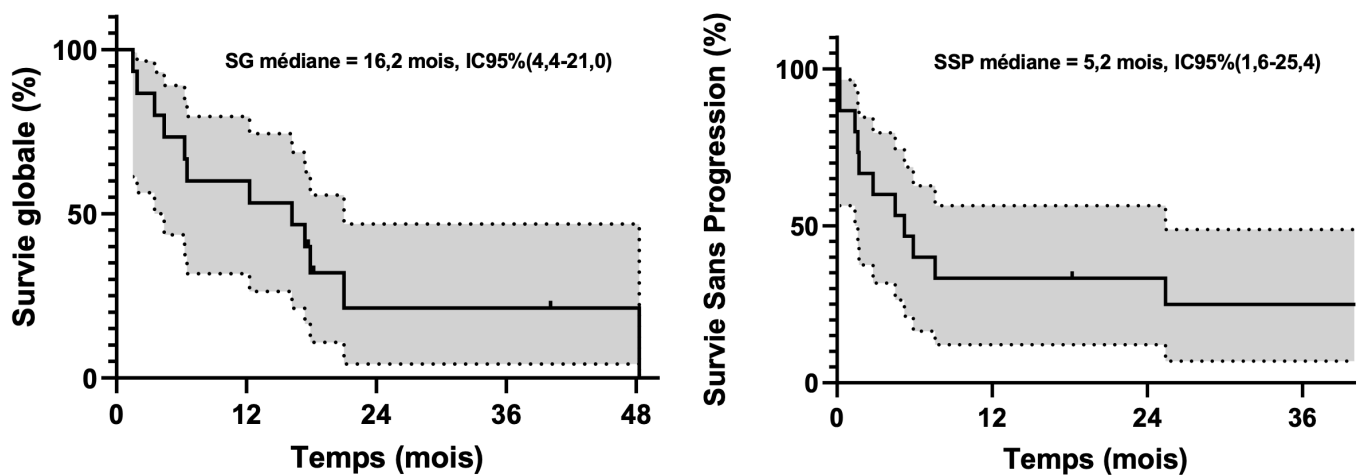
Parmi les 15 patients atteints d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local curatif, 7 présentaient une oligoprogression et 8 une oligorécurrence. Tous avaient reçu une première ligne de chimiothérapie par sel de platine - étoposide. Au moment du traitement local, 73,3% des patients avaient un OMS < 2 (Tableau 3). L'évaluation radiologique initiale reposait systématiquement sur un scanner, complété par une TEP-FDG dans 73,3% des cas et une IRM cérébrale dans 40%. L'oligoprogression ou l'oligorécurrence correspondait majoritairement à l'apparition de nouvelles lésions sans progression des sites existants (86,7%). Le cerveau constituait le site métastatique prédominant (66,7%), suivi du poumon (20%) et des ganglions (13,3%). Une charge tumorale importante était observée chez une proportion importante de patients : 40% présentaient plus de 5 métastases et 26,7% une atteinte d'au moins trois organes distincts.

Le traitement local consistait principalement en une radiothérapie conformationnelle (68,7%) tandis que la radiothérapie stéréotaxique n'était utilisée que chez 26,7% des patients et la chirurgie chez un seul patient (Tableau 4). La médiane du délai entre la RCP et l'initiation du traitement local était de 35 jours. La dose totale médiane délivrée par radiothérapie était de 30 Gy, avec une durée médiane de traitement de 14 jours. Quarante pour cent des patients ont été traités sur plus de cinq lésions tumorales. Aucun événement indésirable de grade 3 ou plus relié au traitement local de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence n'a été rapporté.

Après traitement, 86,7% des patients ont présenté une progression. Celle-ci correspondait à 75% des cas à l'apparition de nouvelles lésions, tandis que dans 30,8% des cas il existait une progression sur des lésions préexistantes et dans 15,4% des cas une

progression mixte (lésion connue et nouvelle lésion). La médiane de SG et SSP mesurée à partir de la date de début du traitement local de l'oligoprogression ou de l'oligoréccurrence étaient respectivement de 16,2 mois IC 95% (4,4-21,0) et 5,2 mois IC 95% (1,6-25,4) (Figure 3).

Figure 3 : courbes de survie globale et de survie sans progression des patients traités pour une oligoprogression ou une oligoréccurrence dans le cadre d'un CBPC de stade limité ayant bénéficié d'un traitement local à visée curative. SG : survie globale, SSP : survie sans progression.



3.3 Oligoprogression et oligorécurrence traitées dans le cadre d'un CBPC de stade étendu ou de stade limité non accessible à un traitement local à visée curative

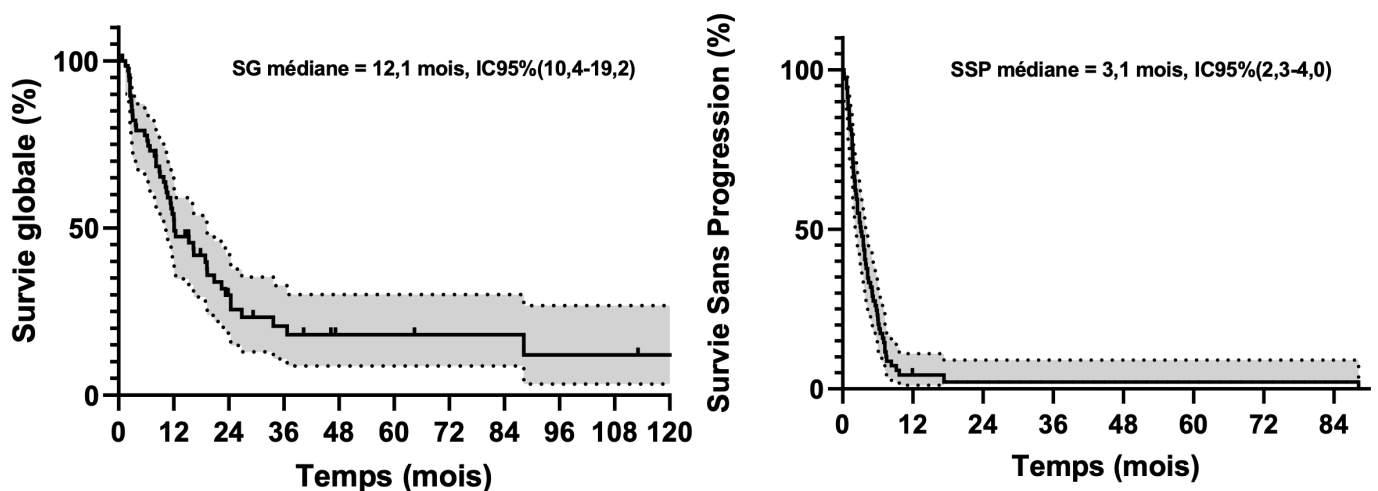
Parmi les 69 patients atteints d'un CBPC de stade étendu ou de stade limité non accessible à un traitement local à visée curative, traités pour une oligoprogression ou une oligorécurrence, la majorité était en première ligne systémique (58%), 30,4 % en deuxième ligne et 11,6 % en troisième ligne ou plus (Tableau 3). Au moment du traitement local, l'état général était relativement conservé, avec 76,9% des patients présentant un OMS < 2. L'évolution tumorale lors de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence était majoritairement due à l'apparition de nouvelles lésions sans progression des lésions préexistantes (63,8%), tandis que 24,6% des patients présentaient une progression sur des lésions déjà connues sans apparition de nouvelle lésion. Le cerveau constituait à nouveau le site d'oligoprogression ou d'oligorécurrence prédominant (72,5%), devant le poumon (15,9%) et les ganglions (5,8%). La charge tumorale était importante : 52,2% présentaient plus de cinq métastases au moment de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence tandis que 56,5% des patients avaient une atteinte d'au moins trois organes distincts. L'extension métastatique supérieure à 5 métastases était principalement observée chez les patients présentant une oligoprogression (65%) alors qu'elle était moins fréquente chez les patients présentant une oligorécurrence (35,5%).

Le délai médian entre la décision en RCP et la réalisation du traitement était de 34 jours (Tableau 4). Le traitement local consistait principalement en une radiothérapie conformationnelle (66,7%), suivie d'une radiothérapie stéréotaxique (31,9%) et d'une chirurgie combinée à une radiothérapie conformationnelle (1,4%) (tableau 6). La dose médiane délivrée par radiothérapie était de 30 Gy et la durée médiane du traitement était de 14 jours. Plus de la moitié des patients (54,4%) ont été traités sur deux lésions ou moins,

tandis que 35% ont reçu un traitement sur plus de cinq lésions. Après traitement, la quasi-totalité des patients a présenté une progression (97,1%). Celle-ci concernait principalement l'apparition de nouvelles lésions (32,8%) ou une progression mixte associant des lésions connues et nouvelles (35,8%). Une progression locale sur les sites traités a été observée chez 21,7% des patients. Deux événements indésirables de grade ≥ 3 (2,9%) reliés au traitement local ont été rapportés, correspondant à une pneumopathie radique sévère et à des troubles cognitifs après irradiation cérébrale.

Les médianes de suivi, de SG et de SSP mesurées à partir de la date de début du traitement local de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence étaient respectivement de 11,7 mois IC 95% (8,9-15,3), 12,1 mois IC 95% (10,4-19,2) et 3,1 mois IC 95% (2,3-4,0) (Figure 4).

Figure 4 : courbes de survie globale et de survie sans progression des patients traités pour une oligoprogression ou une oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC étendu ou d'un CBPC non éligible à un traitement local curatif, ayant bénéficié d'un traitement systémique. SG : survie globale, SSP : survie sans progression.



DISCUSSION

Bien qu'il n'existe que très peu de données publiées sur la prise en charge des oligorécurrences et des oligoprogressions dans les CBPC, notre étude montre qu'il s'agit d'une situation qui n'est pas exceptionnelle en routine clinique. En effet, un traitement local a été proposé en RCP dans le cadre d'une oligoprogression ou une oligorécurrence pour 97 patients soit 11% des patients suivis pour un CBPC au CHU de Lille et de Strasbourg sur les 10 dernières années. On note qu'au sein de ces 97 patients, 13 patients n'ont pu bénéficier du traitement indiqué, et ce principalement sur une progression de leur maladie. Cette rapidité d'évolution du CBPC est à mettre en regard du délai d'accès médian au traitement local de plus d'un mois.

Malgré cela, dans notre étude, les patients traités localement pour une oligoprogression/oligorécurrence présentent une SG médiane de 12,4 mois, soit une valeur bien supérieure à ce qui est connu chez les autres patients suivis pour un CBPC en échec de première ligne dont la SG médiane est plutôt estimée entre 5 à 7 mois (75). Bien que ce résultat soit prometteur, il pourrait être lié à une évolution plus indolente ainsi qu'une diffusion métastatique plus restreinte des CBPC oligoprogressifs ou oligorécurrents qu'à un contrôle de la maladie par le traitement local. En effet, la SSP médiane après traitement local, n'est que de 3,4 mois pour l'ensemble des patients traités pour une oligoprogression ou une oligorécurrence. La majorité des patients présentent une progression rapide de leur maladie au décours du traitement local, et ce par apparition de nouvelle(s) lésion(s) dans 68,8% des cas. Les profils de progression peuvent nous orienter sur les limites des stratégies thérapeutiques proposées. Ces résultats suggèrent que chez une proportion importante de patients, un envahissement microscopique et radio occulte de la maladie est probablement à l'œuvre en plus des lésions progressives visibles. En opposition, dans les CBNPC, les

progressions diffuses n'apparaissent pas comme le type de progression prédominant après un traitement local pour une oligoprogression. En effet, dans l'essai CURB, seulement 37% des patients traités localement pour une oligoprogression dans le cadre d'un CBNPC, présentaient de nouvelles lésions à progression. Cette différence pourrait être expliquée par le haut potentiel métastatique des CBPC, entraînant une progression diffuse plus rapide que dans les autres cancers du poumon. Dans ce cadre, le traitement local semble insuffisant pour assurer un contrôle global de la maladie et une prise en charge efficace des patients.

On retrouve dans nos résultats des données concordantes avec celles décrites dans les études déjà menées. Premièrement, bien que l'étude de Shirasawa *et al.* (68) ne s'intéresse pas à des oligoprogressions ou oligorécurrences mais à des patients présentant une maladie oligométastatique de novo synchrone, ses résultats confortent l'idée que les patients oligométastatiques (définis dans l'étude comme ≤ 5 métastases dans un seul organe) présentent une meilleure SG que les patients polymétastatiques. Ainsi, elle appuie la supposition que la SG médiane de notre étude est plus expliquée par un meilleur pronostic intrinsèque à la maladie de nos patients que par un hypothétique contrôle de la maladie par les traitements locaux. Ensuite, la SG médiane post traitement local de nos patients reste plutôt proche, quoiqu'inférieure, aux données décrites dans le sous-groupe d'oligoprogressions de l'étude SAMOS (SG médiane 14 mois) (74), et dans l'étude de Levy *et al.* (SG médiane 17,2 mois) (73) comprenant des oligoprogressions et des oligorécurrences. Pour rappel, SAMOS intégrait des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique dans le cadre de CBPC oligométastatiques synchrones (23,7%), métachrones (35,5%) et oligoprogressifs (40,8%), quand l'étude de Levy *et al.* s'intéressait à des patients atteints de CBPC et présentant des oligoprogressions (30%) ou des oligorécurrences (70%) strictement extra cérébrales, là aussi traitées par radiothérapie stéréotaxique. L'infériorité de la SG de notre étude comparativement aux deux précédentes,

pourrait s'expliquer par notre part plus importante de patients non accessibles à un traitement de première ligne à visée curative, combinant traitement local et systémique, sous-tendant une dissémination initiale des maladies de nos patients en moyenne plus importante, et donc avec un pronostic plus péjoratif. Dans notre étude, 82,1% des patients étaient dans ce cas de figure contre 58% dans l'étude SAMOS et 40% dans l'étude de Levy *et al.*. Par ailleurs, ce constat peut aussi s'expliquer par le fait que la majorité de nos patients ont été traités par une radiothérapie conformationnelle et non une technique de radiothérapie stéréotaxique connue pour être plus efficace au niveau du contrôle local, notamment dans le CBNPC. On peut notamment citer l'étude CHISEL, contrôlée, randomisée, ayant comparé l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique face à celle conformationnelle dans le traitement des CBNPC stade 1 non opérable. Elle montrait un meilleur contrôle local avec la radiothérapie stéréotaxique (14% de progression des lésions traitées vs 31% pour la radiothérapie conformationnelle, HR 0,32, IC 95% 0,13-0,77, $p = 0,0077$) (76). Bien qu'aucun essai prospectif n'ait été réalisé dans le CBPC, les données disponibles ne semblent pas montrer que la radiothérapie stéréotaxique serait moins efficace que la radiothérapie conformationnelle, notamment au niveau cérébral (77,78). Cette part importante de radiothérapie conformationnelle s'explique par le nombre d'EIT recueillis dans notre étude (44 patients soit 50,6%). Les modes de progression ne sont malheureusement pas explicités clairement dans les études SAMOS et de Levy *et al.* mais, dans cette dernière, on apprend qu'aucun des patients n'a progressé en regard des lésions traitées. Notre étude rapporte un taux de 21,4% de lésions traitées localement qui progresseront au décours du traitement, pouvant être une des explications à notre SG médiane inférieure.

Dans notre étude, nous retrouvons comme facteur pronostique de survie prolongée l'état général au diagnostic d'oligoprogression ou d'oligorécurrence (SG OMS 0-1 = 16,3 mois vs SG OMS ≥ 2 = 7,25 mois ; HR 0,50, IC 95% (0,26-0,97), $p = 0,018$), ce qui semble en

accord avec les données concernant l'ensemble de la cohorte SAMOS (oligométastatiques synchrones, métachrones et oligoprogressifs) présentant une SG médiane pour un OMS = 0 de 18 mois contre 11 mois pour un OMS > 0, mais sans test statistique réalisé. L'étude de Levy *et al.* montrait, quant à elle, un bénéfice de survie globale en cas de maladie initialement localisée avant l'oligoprogression ou l'oligoréurrence (HR 0,2, IC 95% (0-0,7), p = 0,006), d'oligoréurrence plutôt que d'oligoprogression (HR 0,3, IC 95% (0-0,9), p = 0,02), de métastases pulmonaires ou cérébrales plutôt que d'autres localisations (HR 0,3, IC 95% (0-0,95), p = 0,04) et si le diagnostic initial de CBPC remontait à plus d'un an avant l'oligoprogression/oligoréurrence (HR 0,1 IC 95% (0,1-1,2), p= 0,1). Pour notre part, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence en termes de survie globale dans les sous-groupes que nous avons étudiés qui étaient fonction de si la maladie était limitée ou diffuse avant traitement, du nombre de lésion au moment du traitement local (≤ 5 métastases contre > 5), du nombre de lésions évolutives traitées (≤ 5 lésions contre > 5), du type de maladie oligométastatique (oligoréurrence contre oligoprogression), du pattern d'oligoprogression/réurrence (apparition de nouvelle(s) lésion(s) contre progression de lésion déjà connue), de la localisation de la progression (cérébrale contre extra-cérébrale), de la ligne de traitement en cours (1^{ère} ligne contre les lignes ultérieures) et du type de radiothérapie réalisée (conformationnelle contre stéréotaxique). Seul un bon état général des patients au moment du diagnostic d'oligoprogression/réurrence permettait d'assurer une meilleure SG. Il conviendra évidemment de tempérer les résultats des études précédentes au vu de la multiplicité des tests réalisés dans chacune d'elles et des faibles effectifs de ces études (SAMOS : 38 oligoprogressions/0 oligoréurrences ; Levy *et al.* : 6 oligoprogressions/14 oligoréurrences).

Ensuite, concernant la SSP, notre étude montre que 2 facteurs semblent prédictifs d'une réponse prolongée au traitement local : le caractère limité de la maladie initiale

(médiane de SSP CBPC de stade limité 5,2 mois vs CBPC de stade étendu 3,1 mois ; HR 1,15, IC 95% (0,31-0,89), $p = 0,016$) et un nombre de lésions limitées (≤ 5 métastases) au moment du traitement local (médiane de SSP ≤ 5 métastases = 4,5 mois vs SSP > 5 métastases = 2,5 mois ; HR 0,59, IC 95% (0,37-0,94), $p = 0,038$). Nous ne pourrions comparer à l'étude SAMOS en l'absence d'analyse de sous-groupe sur la SSP, mais nos résultats semblent correspondre à l'étude de Levy *et al.* qui retrouvait une différence significative de SSP chez les patients présentant une maladie limitée plutôt que diffuse (HR 0,3, IC 95% (0-0,9), $p = 0,03$). La SSP médiane chez Levy *et al.* était proche de celle retrouvée dans notre étude à 4,5 mois. La cohorte SAMOS semble présenter de meilleurs résultats avec un temps moyen avant nouveau traitement de 7,5 mois (range : 0-59) mais qui n'est pas exactement superposable à la SSP médiane, notamment en lien avec le fait que les moyennes sont sensibles aux valeurs extrêmes ce qui n'est pas le cas de la médiane. Par ailleurs, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les traitements réalisés par radiothérapie conformationnelle plutôt que par radiothérapie stéréotaxique, bien qu'une tendance semble exister en faveur de la radiothérapie stéréotaxique (conformationnelle vs stéréotaxique HR 1,30, IC 95% (0,81-2,09), $p = 0,28$). Les deux études précédemment citées (SAMOS et Levy *et al.*) ne portaient que sur des patients ayant bénéficié de radiothérapie stéréotaxique et ne peuvent donc réaliser ce type de comparaison. L'étude CURB dans le CBNPC montre des résultats en faveur d'un meilleur contrôle de la maladie oligométastatique avec un traitement par radiothérapie stéréotaxique (médiane SSP radiothérapie stéréotaxique 10 mois vs 2,2 mois pour la radiothérapie conformationnelle, $p = 0,004$). Nos résultats sont aussi corroborés par une autre étude, rétrospective cette fois, portant sur les traitements locaux par radiothérapie dans le cadre d'oligoprogression dans le CBNPC, réalisée par Friedes *et al.* (79), retrouvant une amélioration de la PFS chez les patients montrant une charge tumorale modérée (< 4 métastases, HR 0,57, IC 95% (0,34-0,96), $p =$

0,03). Cette étude montrait aussi une amélioration de la PFS chez les patients présentant un meilleur état général, un nombre de site progressif plus faible au moment du traitement local et un traitement réalisé précocement dans les lignes thérapeutiques de la maladie. Bien que ces critères aient été évalués dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative.

Dans notre étude, nous avons distingué les oligorécurrences des oligoprogessions, en raison de la différence retenue par le consensus de l'ESTRO/EORTC. Une étude rétrospective s'intéressant aux traitements par radiothérapie stéréotaxique d'oligométastases, oligoprogessions, oligorécurrences et oligopersistances dans le CBNPC a suggéré que le caractère oligoprogressif de la maladie était le plus péjoratif de ces différents scénarios (80). Une étude taiwanaise, s'étant attachée à estimer la valeur pronostic de la classification ESTRO/EORTC pour des patients suivis pour un cancer du poumon oligométastatique traité par radiothérapie, va aussi en ce sens. 30 patients ont été recueillis, chacun classé parmi 6 catégories de la classification et les SG ont été estimées pour chaque groupe (81). Le hazard ratio pour les décès toute cause était de 4,8 (IC 95% (1,4-6,2), $p = 0,01$) pour les oligoprogessions induites contre tous les autres scénarios (comprenant des oligorécurrences). On note que cette distinction entre oligoprogression et oligorécurrence semble aussi pertinente dans d'autres types de cancer. Une étude suisse rétrospective ayant analysé et classé rétrospectivement, selon les recommandations ESTRO/EORTC, 385 patients atteints de cancers divers, rapporte que les patients présentant une oligoprogression avaient la SG et la SSP la plus faible de leur étude (82). L'hypothèse qui expliquerait cette différence de pronostic serait que l'oligoprogression signe une sélection clonale sous la pression d'un traitement systémique, avec une maladie possiblement plus agressive et plus à même d'échapper au traitement, tandis que l'oligorécurrence intéresse des populations ayant évolué hors traitement, probablement avec des cellules tumorales moins sélectionnées

et moins agressives. Malgré tous ces éléments, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence en termes de SG ou de SSP en fonction de si les patients présentaient une oligoprogression ou une oligorécurrence dans le cadre d'un CBPC.

Notre étude présente plusieurs limites qu'il est nécessaire de prendre en compte. Son caractère rétrospectif en premier lieu entraîne plusieurs biais inhérents à une analyse à posteriori (biais de classement, données manquantes...). La population étudiée, quoiqu'exhaustive, n'en est pas moins très hétérogène avec des patients présentant des CBPC de stades différents au moment du diagnostic d'oligoprogression ou d'oligorécurrence, des lignes systémiques variables et ayant bénéficié de techniques de radiothérapie distinctes voir même de chirurgie, pouvant entraîner une dilution de l'effet du traitement et des facteurs de confusion potentiels. La différence de PFS mise en évidence entre CBPC de stades limités et de stades étendus est à tempérer par le faible effectif de patients suivis pour un stade limité (n=15 patients) et la multiplicité des tests réalisés. Par ailleurs, seulement une faible proportion de patients (11.5%), avec un CBPC de stade étendu inclus dans l'étude, a bénéficié d'un traitement de première ligne par sel de platine étoposide et immunothérapie au moment de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence. En effet, la majorité des patients inclus ont été pris en charge avant l'avènement de l'immunothérapie. Ces résultats sont donc à analyser avec précaution, n'étant pas le reflet des pratiques actuelles en termes de thérapie systémique en 1^{ere} ligne. Ensuite, il est important de souligner qu'une proportion non négligeable des patients de notre étude n'a pas bénéficié d'un bilan exhaustif au moment de l'oligoprogression/oligorécurrence, comprenant TEP-FDG et IRM cérébrale, pouvant donc amener à méconnaître une progression plus diffuse de la maladie. Enfin, seulement 4 patients ont pu bénéficier de biopsie des lésions progressives pour attester de la progression de leur CBPC, nous poussant potentiellement à diagnostiquer à tort une oligoprogression/oligorécurrence, avec par exemple, l'émergence d'une néoplasie

concomitante plus indolente, sans progression du CBPC. Ce scénario paraît cependant peu probable étant donnée l'évolution rapide et diffuse après le traitement de l'oligoprogression ou de l'oligorécurrence des patients inclus dans l'étude.

Malgré toutes ces constatations, il convient de reconnaître que cette étude apporte de nombreuses données jusque-là manquantes dans la littérature. Ce travail reste le seul à avoir recueilli l'ensemble des patients pris en charge pour une oligoprogression ou une oligorécurrence dans le CBPC, et ce, quel que soit le traitement local ou la localisation des lésions évolutives. Il permet de rendre compte de la fréquence de ces situations, et des difficultés à proposer des prises en charge standardisées. A notre connaissance, il n'existe aucune autre étude parue à ce jour ayant pu réunir un tel effectif de patients, dans le cadre d'une étude spécifique sur l'oligoprogression/oligorécurrence dans le CBPC. Elle permet aussi de rendre compte des prises en charge réalisées en vie réelle sur 2 centres universitaires français, et de faire un état des lieux des pratiques actuelles quant aux prises en charge localisées proposées dans le CBPC. Par ailleurs, prendre en compte la décision de la RCP plutôt que de s'attacher au traitement effectivement réalisé, permet de mettre en évidence certains échecs liés à l'évolution rapide du cancer, pouvant être méconnus par une analyse limitée aux patients ayant effectivement reçu le traitement. De plus, la description des différents profils de progression montre les difficultés rencontrées dans cette maladie, notamment en lien avec son fort potentiel de dissémination, rendant le traitement local probablement moins efficace que ce qui pourrait être retrouvé dans le CBNPC. Enfin, elle est à ce jour la seule étude à décrire l'efficacité de la radiothérapie conformationnelle dans le cadre des oligoprogessions/oligorécurrences des CBPC, alors même qu'elle est le traitement le plus utilisé dans ce cadre.

Dans notre étude, le profil de récurrence marqué par l'apparition de nouvelles lésions, associé à l'évolution rapide de la maladie après traitement local, soulève la question de la

pertinence du concept même d'oligoprogression ou d'oligoréurrence dans les CBPC. Ces situations reposant sur une évaluation radiologique de l'évolution sous traitement du cancer, ce qui ne prend pas en compte la diffusion à l'échelle microscopique du CBPC, non détectée par l'imagerie et non contrôlée par le traitement systémique. Des techniques comme l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) ainsi que des cellules tumorales circulantes sont des pistes d'avancée pour mieux appréhender la maladie au-delà de l'imagerie (83,84). Dans un essai randomisé de phase 2 évaluant l'addition de la radiothérapie au traitement de référence chez des patients atteints d'un CBNPC oligométastatique synchrone, des analyses exploratoires ont par exemple montré chez un nombre de patients limité que le ctDNA diminuait lors du suivi précoce des patients ayant reçu la RT comparé à ceux n'en ayant pas reçu. On constatait aussi qu'une majoration de ctDNA lors du suivi précédait de 6,7 mois la progression radiologique, ce qui pourrait en faire un marqueur précoce de progression encore radio-occulte. Cependant, l'étude n'a pas retrouvé d'association entre le taux initial de ctDNA et la survie globale ou la survie sans progression (85).

Le traitement local des oligoprogressions/oligoréurrences des CBPC s'intègre par ailleurs dans un contexte où les options thérapeutiques sont réduites, et ce d'autant plus après échec d'une première ligne. Il est donc possible que ce traitement soit actuellement proposé par défaut, faute de thérapeutique systémique efficace, notamment devant les progressions cérébrales. Les avancées thérapeutiques actuelles dans le traitement du CBPC sont en passe d'élargir notre arsenal thérapeutique. Dans les stades localisés, l'adjonction d'une immunothérapie de consolidation post radiochimiothérapie devient le nouveau standard avec les résultats de l'essai ADRIATIC (41). En deuxième ligne, on rapportera les résultats probants du tarlatamab dans l'essai DELPHI304 (62). Enfin, la première ligne de traitement métastatique pourrait être améliorée avec les résultats de l'essai IMForte testant l'adjonction de lurbinectedine à la maintenance par atezolizumab dans les stades étendus

(86). Cette stratégie montre une amélioration de la survie globale (SG lurbinedine/atezolizumab 13,2 mois contre 10,6 mois pour l'atezolizumab seul ; HR 0,73, IC 95% (0,57-0,95), $p = 0,017$) ainsi que de la survie sans progression (SSP lurbinedine/atezolizumab = 5,4 mois contre 2,1 mois pour l'atezolizumab seul ; HR 0,54, IC 95% (0,43-0,67), $p < 0,0001$). L'amélioration de l'efficacité des traitements systémiques pourrait donc se traduire par des échappements plus localisés de la maladie, rendant les patients plus susceptibles de bénéficier d'une prise en charge par chirurgie ou radiothérapie sur les lésions évolutives. De nouvelles études sont nécessaires pour préciser la place de ces traitements locaux en association avec ces stratégies systémiques émergentes, dans l'objectif de prolonger le contrôle de la maladie.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective multicentrique en conditions de vie réelle dresse un état des lieux de la prise en charge par un traitement local des oligoprogressions et des oligorécurrences dans les CBPC. Cette approche apparaît comme faisable et peu toxique. Elle met en évidence la fréquence non négligeable de ces situations en pratique clinique courante, l'importance des localisations cérébrales et le recours prédominant à la radiothérapie conformationnelle. Malgré une SG relativement favorable, y compris chez des patients initialement de stade étendu, la SSP reste limitée, avec une ré-évolution tumorale le plus souvent observée à distance des sites traités. Nos résultats confirment par ailleurs l'impact de l'extension métastatique au moment de l'oligoprogression ou de l'oligoréccurrence sur le risque de progression ou de décès, soulignant ainsi la nécessité d'une sélection rigoureuse des patients éligibles à ce type de stratégies. À l'ère de la chimio-immunothérapie et de l'émergence du tarlatamab, des études prospectives sont désormais indispensables pour préciser la place des traitements locaux en situation d'oligoprogression ou d'oligoréccurrence, et pour évaluer des stratégies intégrées combinant une sélection clinico-radiologique et l'utilisation de biomarqueurs circulants, afin de mieux appréhender la charge tumorale et l'activité de la maladie.

Bibliographie

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
2. Lung Cancer Statistics | How Common is Lung Cancer? [Internet]. [cité 16 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html>
3. D F, F B, DH B, C GM, B K, M P, et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume X [Internet]. [cité 16 juill 2025]. Disponible sur: <http://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-X-2014>
4. Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, Memeo L, Wang X, Kong CY, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol*. janv 2023;18(1):31-46.
5. Wells LE, Cohen S, Brennan B, Banerjee M, Kalemkerian GP. Epidemiology of SCLC in the United States From 2000 to 2019: A Study Utilizing the Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry. *JTO Clin Res Rep*. 20 janv 2025;6(4):100799.
6. Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Templement-Grangerat D, Meyer N, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health Eur*. 29 août 2022;22:100492.
7. Cohen S, Brennan B, Banerjee M, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the U.S. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. *JCO*. juin 2023;41(16_suppl):e20641-e20641.
8. Cittolin-Santos GF, Knapp B, Ganesh B, Gao F, Waqar S, Stinchcombe TE, et al. The changing landscape of small cell lung cancer. *Cancer*. 2024;130(14):2453-61.
9. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 14 janv 2021;7(1):3.
10. Varghese AM, Zakowski MF, Yu HA, Won HH, Riely GJ, Krug LM, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J Thorac Oncol*. juin 2014;9(6):892-6.
11. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. mars 2006;15(3):517-23.
12. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 1 sept 2012;131(5):1210-9.

13. Rodríguez-Martínez Á, Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett.* 10 juill 2018;426:57-62.
14. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio M, Parente-Lamelas I, Vidal-García I, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 13 févr 2021;S0300-2896(21)00052-1.
15. Lamichhane DK, Kim HC, Choi CM, Shin MH, Shim YM, Leem JH, et al. Lung Cancer Risk and Residential Exposure to Air Pollution: A Korean Population-Based Case-Control Study. *Yonsei Med J.* nov 2017;58(6):1111-8.
16. Huang R, Wei Y, Hung RJ, Liu G, Su L, Zhang R, et al. Associated Links Among Smoking, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis in the International Lung Cancer Consortium. *EBioMedicine.* nov 2015;2(11):1677-85.
17. Ballaz S, Mulshine JL. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. *Clin Lung Cancer.* juill 2003;5(1):46-62.
18. Zhai R, Yu X, Shafer A, Wain JC, Christiani DC. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. *Chest.* févr 2014;145(2):346-53.
19. Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, Pirker R, Ostoros G, Heeke S, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(6):620-52.
20. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature.* 6 août 2015;524(7563):47-53.
21. Mollaoglu G, Guthrie MR, Böhm S, Brägelmann J, Can I, Ballieu PM, et al. MYC Drives Progression of Small Cell Lung Cancer to a Variant Neuroendocrine Subtype with Vulnerability to Aurora Kinase Inhibition. *Cancer Cell.* 13 févr 2017;31(2):270-85.
22. Pavlinkova G, Smolik O. NEUROD1: transcriptional and epigenetic regulator of human and mouse neuronal and endocrine cell lineage programs. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1435546.
23. Quintanal-Villalonga Á, Chan JM, Yu HA, Pe'er D, Sawyers CL, Sen T, et al. Lineage plasticity in cancer: a shared pathway of therapeutic resistance. *Nat Rev Clin Oncol.* juin 2020;17(6):360-71.
24. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, Mermel CH, Lockerman EL, Garcia AR, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 11 mars 2015;6:6377.
25. Gazeu A, Aubert M, Pissaloux D, Lantuejoul S, Pérol M, Ikhlef N, et al. Small-Cell Lung Cancer Transformation as a Mechanism of Resistance to Pralsetinib in RET-Rearranged Lung Adenocarcinoma: A Case Report. *Clin Lung Cancer.* janv 2023;24(1):72-5.

26. Piper-Vallillo AJ, Sequist LV, Piotrowska Z. Emerging Treatment Paradigms for EGFR-Mutant Lung Cancers Progressing on Osimertinib: A Review. *JCO*. sept 2020;38(25):2926-36.
27. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 sept 2015;10(9):1243-60.
28. Diagnostic criteria and evolving molecular characterisation of pulmonary neuroendocrine carcinomas - Williams - 2022 - *Histopathology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 août 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/his.14714>
29. Vocino Trucco G, Righi L, Volante M, Papotti M. Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification. *Histopathology*. janv 2024;84(1):67-85.
30. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer*. mai 2019;19(5):289-97.
31. ASCL1 - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/ascl1>
32. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell*. 8 mars 2021;39(3):346-360.e7.
33. Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. *ESMO Open*. nov 2020;5(6):e001021.
34. Kim SY, Park HS, Chiang AC. Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA*. 3 juin 2025;333(21):1906-17.
35. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. juill 2006;4(6):631-8.
36. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 1 juill 2021;32(7):839-53.
37. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 déc 2007;2(12):1067-77.
38. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project:

Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 mars 2016;11(3):300-11.

39. Wu Y, Zhang J, Zhou W, Yuan Z, Wang H. Prognostic factors in extensive-stage small cell lung cancer patients with organ-specific metastasis: unveiling commonalities and disparities. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2 févr 2024;150(2):74.
40. De Ruyscher D, Lueza B, Le Péchoux C, Johnson DH, O'Brien M, Murray N, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis†. *Annals of Oncology*. 1 oct 2016;27(10):1818-28.
41. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 oct 2024;391(14):1313-27.
42. Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(3):158-73.
43. Aupérin 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. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 12 août 1999;341(7):476-84.
44. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 16 août 2007;357(7):664-72.
45. Levy A, Berghmans T, Koller M, Fournier B, Mauer M, Andratschke N, et al. PRIMALung (EORTC-1901): PRophylactic cerebral irradiation (PCI) or active brain MAgnetic resonance imaging (MRI) surveillance in small-cell lung cancer (SCLC) patients. *Lung Cancer*. 1 déc 2024;198:107993.
46. Stinchcombe TE. Current Treatments for Surgically Resectable, Limited-Stage, and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 1 déc 2017;22(12):1510-7.
47. Felip E, Pavlidis N, Stahel RA, ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 1:i30-31.
48. Pujol JL, Carestia L, Daurès 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*. juill 2000;83(1):8-15.
49. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, 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*. 10 mai 2012;30(14):1692-8.

50. 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*. 6 déc 2018;379(23):2220-9.
51. 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*. 23 nov 2019;394(10212):1929-39.
52. Florou V, Puri S, Garrido-Laguna I, Wilky BA. Considerations for immunotherapy in patients with cancer and comorbid immune dysfunction. *Ann Transl Med*. juin 2021;9(12):1035.
53. Miyauchi E, Nishio M, Ohashi K, Osoegawa A, Kikuchi E, Kimura H, et al. J-TAIL-2: A Prospective, Observational Study of Atezolizumab Combined With Carboplatin and Etoposide in Patients With Extensive-Stage SCLC in Japan. *JTO Clin Res Rep*. mars 2025;6(3):100783.
54. Agarwal M, Liu A, Langlais BT, Leventakos K, Yu NY, Almquist D, et al. Chemoimmunotherapy as the First-Line Treatment for Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer and an ECOG Performance Status 2 or 3. *Clin Lung Cancer*. nov 2023;24(7):591-7.
55. Falchero L, Guisier F, Darrason M, Boyer A, Dayen C, Cousin S, et al. Long-term effectiveness and treatment sequences in patients with extensive stage small cell lung cancer receiving atezolizumab plus chemotherapy: Results of the IFCT-1905 CLINATEZO real-world study. *Lung Cancer*. nov 2023;185:107379.
56. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, 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*. mai 2017;18(5):663-71.
57. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, Bhimani C, Curran WJ, Khuri FR, et al. A systematic analysis of efficacy of second line chemotherapy in sensitive and refractory small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. mai 2012;7(5):866-72.
58. Baize N, Monnet I, Greillier L, Geier M, Lena H, Janicot H, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 sept 2020;21(9):1224-33.
59. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysos NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. févr 1999;17(2):658-67.
60. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *The Lancet Oncology*. 1 mai 2020;21(5):645-54.

61. Niho S. Treatment of small cell lung cancer; advances and future prospects. *Respiratory Investigation*. 1 juill 2025;63(4):680-5.
62. Mountzios G, Sun L, Cho BC, Demirci U, Baka S, Gümüş M, et al. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. *N Engl J Med*. 24 juill 2025;393(4):349-61.
63. Nguyen KT, Sakthivel G, Milano MT, Qiu H, Singh DP. Oligoprogression in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis*. déc 2022;14(12):4998-5011.
64. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *JCO*. janv 1995;13(1):8-10.
65. Dingemans AMC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 déc 2019;14(12):2109-19.
66. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. juill 2020;148:157-66.
67. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *The Lancet Oncology*. 1 janv 2020;21(1):e18-28.
68. Shirasawa M, Fukui T, Kusuhaara S, Harada S, Nishinarita N, Hiyoshi Y, et al. Prognostic differences between oligometastatic and polymetastatic extensive disease-small cell lung cancer. *PLoS One*. 19 avr 2019;14(4):e0214599.
69. Xu LM, Cheng C, Kang M, Luo J, Gong LL, Pang QS, et al. Thoracic radiotherapy (TRT) improved survival in both oligo- and polymetastatic extensive stage small cell lung cancer. *Sci Rep*. 23 août 2017;7:9255.
70. Gore EM, Hu C, Sun AY, Grimm DF, Ramalingam SS, Dunlap NE, et al. Randomized Phase II Study Comparing Prophylactic Cranial Irradiation Alone to Prophylactic Cranial Irradiation and Consolidative Extracranial Irradiation for Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer (ED SCLC): NRG Oncology RTOG 0937. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 oct 2017;12(10):1561-70.
71. Slotman BJ, Faivre-Finn C, Tinteren H van, Keijser A, Praag J, Kneijens J, et al. Which patients with ES-SCLC are most likely to benefit from more aggressive radiotherapy: A secondary analysis of the Phase III CREST trial. *Lung Cancer*. 1 juin 2017;108:150-3.
72. Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, Patel J, Shepherd AF, Eng J, et al. Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) Oligoprogression - Randomised Study of Standard-of-Care Systemic Therapy with or without Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Oligoprogressive Cancers of the Breast and Lung. *Lancet*. 13 janv 2024;403(10422):171-82.

73. Levy A, Khalifa J, Martin E, Botticella A, Quevrin C, Lavaud P, et al. Stereotactic body radiotherapy for extra-cranial oligoprogressive or oligorecurrent small-cell lung cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 3 mai 2023;41:100637.
74. Borghetti P, Facheris G, Ciammella P, Galaverni M, Granello L, Scotti V, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy in a Multicentric Series of Oligometastatic SCLC: The SAMOS Cohort. *Clin Lung Cancer*. mars 2024;25(2):151-8.
75. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. avr 2007;2(4):348-54.
76. Li C, Wang L, Wu Q, Zhao J, Yi F, Xu J, et al. A meta-analysis comparing stereotactic body radiotherapy vs conventional radiotherapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Medicine*. 21 août 2020;99(34):e21715.
77. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, et al. Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol*. 1 juill 2020;6(7):1028-37.
78. Gaebe K, Li AY, Park A, Parmar A, Lok BH, Sahgal A, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy in patients with intracranial metastatic disease and small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. juill 2022;23(7):931-9.
79. Friedes C, Mai N, Fu W, Hu C, Hazell SZ, Han P, et al. Isolated progression of metastatic lung cancer: Clinical outcomes associated with definitive radiotherapy. *Cancer*. 15 oct 2020;126(20):4572-83.
80. Kissel M, Martel-Lafay I, Lequesne J, Faivre JC, Le Péchoux C, Stefan D, et al. Stereotactic ablative radiotherapy and systemic treatments for extracerebral oligometastases, oligorecurrence, oligopersistence and oligoprogression from lung cancer. *BMC Cancer*. 19 déc 2019;19(1):1237.
81. Chen HJ, Tu CY, Hsia TC, Fang HY, Chen CH, Chen SC, et al. Prognostic Significance of Oligometastatic Disease Classification by the ESTRO/EORTC of Cancer for Patients With Lung Cancer Treated With Definitive Radical Radiotherapy. *Anticancer Research*. 1 oct 2020;40(10):5895-9.
82. Willmann J, Badra EV, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, Timmeren JE van, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiotherapy and Oncology*. 1 mars 2022;168:256-64.
83. Mondelo-Macia P, García-González J, Abalo A, Mosquera-Presedo M, Aguin S, Mateos M, et al. Plasma cell-free DNA and circulating tumor cells as prognostic biomarkers in small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. oct 2022;11(10):1995-2009.

84. Welsch E, Holzer B, Schuster E, Fabikan H, Weinlinger C, Hauptmann-Repitz E, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells and tumor related transcripts in small cell lung cancer: A step further to clinical implementation. *Int J Cancer*. 15 juin 2024;154(12):2189-99.
85. Tang C, Lee WC, Reuben A, Chang L, Tran H, Little L, et al. Immune and Circulating Tumor DNA Profiling After Radiation Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Translational Correlatives from a Mature Randomized Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2020;106(2):349-57.
86. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Stencel K, et al. Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 14 juin 2025;405(10495):2129-43.
87. Classification TNM 8ème édition – AURA. Accessed August 5, 2025. <https://referentiels-aristot.com/160-cancer-a-petites-cellules/162-classification-tnm-8-eme-edition-iaslc-2015/>

ANNEXES

Annexe n°1 : Classification TNM de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), extrait du référentiel Aura (87)

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Annexe n°2 : Liste des protocoles de chimiothérapie recherchés dans ChimioWeb au moment de l'inclusion des patients.

- Carboplatine Etoposide
- Carboplatine Etoposide Atezolizumab
- Cisplatine Etoposide
- Cisplatine Etoposide Atezolizumab
- Carboplatine Etoposide Durvalumab
- Cisplatine Etoposide Durvalumab
- Topotécan
- PAVEP (Cisplatine Etoposide Cyclophosphamide Doxorubicine/Epirubicine)
- CAV (Cyclophosphamide, Adriamycine et Vincristine)
- Carboplatine Paclitaxel
- Lurbinectédine (AAC)
- DDriver
- Dotatate

Annexe n°3 : Liste des organes métastatiques identifiés lors du recueil des patients

- Surrénales
- Os
- Cerveau
- Foie
- Poumon
- Ganglions lymphatiques
- Plèvre
- Péricarde
- Peau
- Sein
- Pancréas
- Rein
- Péritoine
- Moelle épinière
- Ovaire

AUTEUR : Nom : MATHIEU **Prénom : Adrien**
Date de soutenance : le mardi 7 octobre 2025
Titre de la thèse : Pronostic et caractéristiques cliniques des cancers bronchiques à petites cellules ayant bénéficié d'un traitement local pour une oligoprogression ou oligoréurrence.
Thèse - Médecine - Lille 2025
Cadre de classement : pneumologie
DES + FST/option : DES Pneumologie + FST cancérologie
Mots-clés : cancer bronchique non à petite cellules – oligoprogression – oligoréurrence – immunothérapie – chimiothérapie – radiothérapie

Résumé :

Contexte : La place des traitements locaux, tels que la chirurgie ou la radiothérapie, dans les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) en situation d'oligoprogression ou d'oligoréurrence reste mal définie. L'objectif de notre étude était de décrire en situation de vie réelle, les caractéristiques cliniques et le pronostic des patients atteints d'un CBPC traité localement pour une oligoprogression ou une oligoréurrence.

Méthodes : tous les patients consécutifs suivis pour un CBPC au CHU de Lille et au CHU de Strasbourg, pour lesquels un traitement local a été validé en RCP dans le cadre d'une oligoprogression ou oligoréurrence entre janvier 2013 et mars 2024 ont été inclus. Les données cliniques et les caractéristiques des traitements locaux utilisés ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux électroniques.

Résultats : Parmi les 850 patients traités pour CBPC durant la période de l'étude, 97 patients ont pu être inclus et 84 ont effectivement bénéficié d'un traitement local pour une oligoprogression (n=47) ou d'une oligoréurrence (n=37). Au moment de l'oligoprogression ou de l'oligoréurrence, 82,1% des patients étaient pris en charge pour une maladie de stade étendu ou de stade limité non accessible à un traitement local curatif. Le cerveau représentait le site prédominant d'oligoprogression ou d'oligoréurrence (71%). La radiothérapie conformationnelle était le traitement local le plus utilisé (66,7%), suivie de la radiothérapie stéréotaxique (31%) et de la chirurgie (2,4%). Des effets indésirables de grade ≥ 3 n'ont été observés que chez 2,4% des patients traités.

Après un suivi médian de 11,9 mois, la survie globale (SG) médiane et la survie sans progression (SSP) médiane, mesurées à partir de la date de début du traitement local étaient respectivement de 12,4 mois, IC 95%(10,7-18,9 mois), et 3,4 mois, IC 95%(2,4-4,5 mois). Un état général conservé (PS 0–1) était associé à une meilleure SG (HR 0,50 ; IC 95 % : 0,26–0,97 ; p = 0,018). La SSP était significativement plus longue chez les patients traités pour un CBPC de stade limité (HR 0,52 ; IC 95 % : 0,31–0,89 ; p = 0,016) ou présentant cinq métastases ou moins (HR 0,59 ; IC 95 % : 0,37–0,94 ; p = 0,038). La majorité des progressions observées après traitement local survenait à distance des sites traités (94 %).

Conclusions : Cette étude montre que l'utilisation de traitements locaux pour contrôler une oligoprogression ou une oligoréurrence dans les CBPC n'est pas une situation exceptionnelle en routine clinique. Si cette stratégie est globalement bien tolérée, son efficacité demeure limitée. De nouvelles études sont cependant nécessaires pour préciser sa place à l'ère de l'immunothérapie et du développement du tarlatamab.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseeurs :

- **Monsieur le Docteur Xavier DHALLUIN**
- **Madame le Docteur Kaoutar LODYGA**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Simon BALDACCI