

Chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

F. HADJAM, M. OUKKAL,
Oncologie Médicale,
CHU Issaad Hassani, Béni Messous, Alger.



Résumé

Plus de 80 % des cancers du poumon sont diagnostiqués à un stade avancé ou disséminé allant du stade IIB au stade IV du fait d'une maladie longtemps asymptomatique et de l'absence de dépistage. En absence d'addiction oncogénique, le traitement standard de 1ère ligne des CBNPC associe un sel de platine et un cytotoxique de 3ème génération, avec une efficacité similaire des différents schémas thérapeutiques. Les progrès ont été limités aux carcinomes non-épidermoïdes avec la stratégie de maintenance utilisant la poursuite du pémétréxed en monothérapie et l'adjonction du bevacizumab. La chimiothérapie de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules est un concept récent, puisque les premiers essais de phase III établissant son intérêt datent de 2000. Successivement, le docetaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, puis le pémétréxed est comparé au docetaxel dans une étude de non infériorité à la dose de 500 mg/m² également toutes les 3 semaines avec autant d'efficacité et significativement moins de toxicité que le docetaxel. La stratégie de maintenance consiste à poursuivre un traitement après réponse ou stabilisation de la maladie sous une première ligne de chimiothérapie, ce traitement est soit utilisé lors de l'induction "continuation", soit distinct du traitement d'induction "substitution". Elle est fondée sur : la courte durée du contrôle de la maladie après une première ligne de chimiothérapie, le pémétréxed améliore la survie des patients atteints de cancers non épidermoïdes, en maintenance de continuation ou de substitution. La décision d'adopter une stratégie de maintenance dépend de multiples facteurs, incluant les choix du patient.

>>> Mots-clés :

Cancer bronchique non à petites cellules, chimiothérapie, maintenance.

Abstract

Over 80% of lung cancers are diagnosed at an advanced or disseminated stage ranging from stage IIB to stage IV due to a long asymptomatic disease and the absence of screening. First-line treatment of metastatic NSCLC without oncogenic addiction remains based on chemotherapy regimen combining a platinum salt and a third-generation cytotoxic drug, with similar results for the different available schedules. The improvement of chemotherapy results has been limited to non-squamous carcinoma, deriving from maintenance strategies mainly based on continuation of pemetrexed as a single agent and on addition of bevacizumab to chemotherapy. Second line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer is a recent concept as the first phase III studies demonstrating its efficacy were published in 2000. Docetaxel was the first agent explored and deemed efficient in this setting at the dose of 75 mg/m² every 3 weeks. Then pemetrexed was compared to docetaxel in a non-inferiority randomized trial at the dose of 500 mg/m² every 3 weeks and demonstrated similar efficacy with significantly less toxicity than docetaxel. Maintenance strategy consists of continuing treatment after response or stabilization disease under a first-line chemotherapy. This treatment could be either with an agent already used during induction ("continuation maintenance"), or with the introduction of a different agent ("switch maintenance"). The rationale of maintenance therapy is based on the short duration of disease control after first-line chemotherapy, maintenance therapy with pemetrexed, both in continuation or switch maintenance, improves overall survival for patients with non-squamous cell carcinoma. The individual decision to give a maintenance treatment needs to take several parameters into consideration, including the patient's wishes.

>>> Key-words :

Non-small cell lung cancer, chemotherapy, maintenance.

Introduction

Le cancer bronchique représente un problème majeur de santé publique puisqu'il s'agit de la première cause de décès par cancer dans le monde. Le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) est le type histologique le plus fréquent, représentant près de 80 % de l'ensemble des cas. En absence de dépistage, plus de 50 % des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique ⁽¹⁾. Le traitement du cancer du poumon dépend de plusieurs paramètres en particulier, le stade de la maladie, le type histologique et moléculaire et de l'état du patient (statut de performance, comorbidités et âge du patient).

La classification TNM et son regroupement par stades repose sur la taille de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire (N) et de la présence ou non de métastases (M). Le traitement des formes localisées (stades I, II et IIIA) repose sur la chirurgie plus ou moins chimiothérapie et radiothérapie. Le traitement des formes localement avancées (IIIB) et/ou métastatiques repose sur le traitement systémique.

L'avènement des drogues à base de sels de platine a ouvert une nouvelle ère dans le traitement médical des cancers bronchiques, ces drogues restent à la base de la plupart des protocoles de chimiothérapie actuels qui associent un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à une drogue de nouvelle génération (pémétréxed, gemcitabine, vinorelbine ou une taxane), on parle alors de doublets à base de platine.

Malgré les progrès de la biologie moléculaire avec l'individualisation d'altérations moléculaires (mutation activatrice de l'EGFR, réarrangement de ALK) impliquées dans la genèse des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et utilisées comme cibles thérapeutiques, le traitement de la majorité des patients repose sur une stratégie fondée sur plusieurs lignes de chimiothérapie cytotoxique ; et la survie après un traitement à base de sels platines (cisplatine ou carboplatine) est de 8 à 10 mois.

Chimiothérapie de première ligne

La chimiothérapie associée à une combinaison de platines et d'un autre agent cytotoxique (paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine ou pémétréxed) pendant quatre à six cycles reste le traitement standard pour les patients ayant un bon statut de performance (ECOG 0 ou 1) et absence d'addiction oncogénique (récepteur EGFR inconnu ou non muté). Il est établi qu'une chimiothérapie associée à une combinaison de deux

agents de chimiothérapie (un doublet) est supérieure à une monothérapie ⁽²⁾.

L'étude de Schiller et collaborateurs ⁽³⁾ a comparé quatre de ces combinaisons de chimiothérapie pour le traitement de première intention d'un CBNPC localement avancé ou métastatique. La survie médiane obtenue était de 7,8 mois avec la cisplatine et le paclitaxel ; de 8,1 mois avec la cisplatine et le gemcitabine ; de 7,4 mois avec la cisplatine et le docetaxel et de 8,1 mois avec la carboplatine et le paclitaxel. L'efficacité des quatre protocoles et la tolérance des patients étaient donc semblables.

Dans cette étude, les patients ayant un statut de performance de 0 à 1 avaient une meilleure survie médiane (respectivement de 10,8 mois et de 7,1 mois) comparativement aux patients ayant un statut de performance de 2 (3,9 mois) lors d'un traitement de chimiothérapie.

L'étude de Scagliotti et collaborateurs ⁽⁴⁾ a également conclu à une efficacité semblable entre une chimiothérapie à base de cisplatine et de vinorelbine, de cisplatine et de gemcitabine et de paclitaxel/carboplatine. L'avènement du pémétréxed a ajouté une autre réflexion. En fait, l'histologie a pris une place importante après la publication de l'étude de Scagliotti et collaborateurs ⁽⁵⁾ comparant l'association pémétréxed/cisplatine à l'association gemcitabine/cisplatine dans le traitement de première ligne des CBNPC localement avancés et/ou métastatiques.

La survie médiane des patients ayant un adénocarcinome était meilleure avec la combinaison de cisplatine et de pémétréxed (12,6 mois comparativement à 10,9 mois avec la gemcitabine combiné à la cisplatine, $p=0,03$), et elle était meilleure aussi pour les patients ayant un carcinome à cellules larges (10,4 mois versus 6,7 mois avec la cisplatine combiné à la gemcitabine, ($p=0,03$).

L'association de la gemcitabine avec la cisplatine était cependant supérieure pour les patients avec une histologie épidermoïde, qui obtenaient une survie médiane de 10,8 mois comparativement à 9,4 mois avec la combinaison de pémétréxed et de cisplatine ($p=0,05$). Comme le statut de performance est un facteur prédictif de la survie après une chimiothérapie, une question se posait sur l'utilisation de la chimiothérapie pour les patients dont l'état général était moins favorable, soit les patients avec un statut de performance de 2, qui tolèrent moins la chimiothérapie, l'avantage sur la survie d'une combinaison avec une platine restait à démontrer.

L'étude de Zukin et collaborateurs ⁽⁶⁾ a évalué l'utilisation du pémétréxed seul en le comparant à l'association de carboplatine et de pémétréxed en première intention

pour le traitement d'un CBNPC localement avancé ou métastatique chez 217 patients ayant un statut de performance de 2. La survie médiane était de 5,3 mois avec le pémétréxed seul et de 9,3 mois avec l'association pémétréxed et carboplatine ($p=0,001$), le taux de réponse était de 10,5 % avec le pémétréxed seul versus 24 % avec la combinaison ($p=0,032$). La toxicité hématologique était plus importante avec la combinaison, sans différence entre les deux groupes quant à l'incidence de thrombocytopenie et de neutropénie fébrile. Quatre décès secondaires à l'association de chimiothérapie (par insuffisance rénale, septicémie, pneumonie et thrombocytopenie) ont été rapportés dans cette étude.

Traitement de maintenance

Le traitement d'entretien se définit comme la poursuite de la chimiothérapie immédiatement après quatre à six cycles d'une chimiothérapie de première ligne lors de l'obtention d'une réponse partielle ou d'une stabilisation de la maladie. Il s'administre jusqu'à la progression de la maladie. La poursuite du traitement peut se faire avec le même agent de chimiothérapie utilisé en première ligne (continuation) ou un agent différent (switch maintenance). Les médicaments évalués en continuation sont le pémétréxed, la gemcitabine, le paclitaxel et le bevacizumab et ceux évalués en switch maintenance sont le docetaxel, le pémétréxed et l'erlotinib.

Les essais de continuation maintenance

L'étude de Sandler et collaborateurs ⁽⁷⁾, telle qu'elle a été décrite précédemment a démontré une survie prolongée de deux mois avec le bevacizumab en induction et en continuation, mais le groupe comparateur comportait la chimiothérapie seule en induction et le placebo en continuation. L'étude n'a donc pas évalué le seul effet d'entretien du bevacizumab.

L'étude Paramount de Paz-Ares et collaborateurs ⁽⁸⁾ a évalué quant à elle l'effet du pémétréxed comparé au placebo en continuation après une chimiothérapie à base de cisplatine et de pémétréxed sur quatre cycles auprès de patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, en raison de l'efficacité du pémétréxed en présence de ce type histologique. La survie médiane obtenue était de 13,9 mois avec le pémétréxed versus 11 mois dans le groupe placebo ($p = 0,019$).

Les essais de switch maintenance

Pour ce qui est de l'entretien avec un agent modifié, l'étude de Cielineau ⁽⁹⁾ a montré que la survie était statistiquement meilleure avec le pémétréxed en entretien

avec une survie médiane de 13,4 mois comparativement à 10,6 mois avec le placebo, ($p=0,012$). Le pémétréxed était administré après une induction avec une chimiothérapie combinant une platine et un autre agent cytotoxique approuvé en première ligne à l'exception du pémétréxed dans l'étude d'entretien portant précisément sur cette molécule.

Dans l'étude de Shepherd (10), le docetaxel en entretien a amélioré la survie sans progression de la maladie (5,7 mois versus 2,7 mois, $p<0,001$), sans avantage statistiquement significatif sur la survie globale, car contrairement aux deux autres médicaments, l'objectif de l'étude consistait à évaluer l'efficacité du docetaxel en entretien ou en deuxième ligne, le groupe comparateur était donc le docetaxel en deuxième ligne. Cette stratégie prolonge significativement la SSP et la survie globale au prix d'une toxicité additionnelle acceptable, sans détérioration de la qualité de vie des patients.

Chimiothérapie de deuxième ligne

Le docetaxel a été le premier médicament approuvé en deuxième ligne pour le traitement du cancer du poumon lors d'une progression faisant suite à un traitement de chimiothérapie à base de platine.

Deux études de phase III, ont mené à l'approbation du docetaxel en 2^{ème} ligne de traitement des CBNPC.

La première étude, TAX 317 ⁽¹¹⁾, a comparé deux doses de docetaxel, soit 75 mg/m² et 100 mg/m² intraveineux toutes les trois semaines, au placebo en deuxième ligne. Seule une dose de docetaxel de 75 mg/m² a démontré un avantage sur la survie médiane, soit 7,5 mois comparativement à 4,6 mois avec le placebo ($p=0,01$).

La toxicité hématologique était néanmoins plus importante avec la dose de 100 mg/m², car 85,7 % des patients de ce groupe ont développé une neutropénie de grade 3 ou 4, tel qu'évaluée par l'échelle de toxicité du National Cancer Institute, et 22,4 % une neutropénie fébrile comparativement à respectivement 67,3 % et 1,8 % des patients ayant reçu une dose de 75 mg/m².

La 2^{ème} étude, la TAX 320 ⁽¹²⁾, a comparé en deuxième ligne de traitement le docetaxel à la dose de 75 mg/m² ou 100 mg/m² avec la vinorelbine ou l'ifosfamide au choix de l'investigateur et le résultat a confirmé les données obtenues par l'étude TAX 317, c'est -à- dire une survie à un an significativement améliorée avec le docetaxel à 75 mg/m² (32 % versus 19 %, $p = 0,025$). Ainsi, le docetaxel s'administre à une dose intraveineuse de 75 mg/m², toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie. Le pémétréxed à 500 mg/m² intraveineux toutes les trois semaines a également été comparé au

docetaxel dans l'étude de Hanna et collaborateurs⁽¹³⁾ et a démontré une non-infériorité. La survie globale était de 8,3 mois dans le groupe pémétréxed comparativement à 7,9 mois dans le groupe docetaxel ($p=0,226$). L'incidence d'effets secondaires était moindre dans le groupe pémétréxed comparativement au groupe docetaxel en ce qui concerne : la neutropénie de grade 3 ou 4 (40,2 % vs 5,3 % ; $p<0,001$), la neutropénie fébrile (12,7 % vs 1,9 % ; $p<0,001$), la neutropénie avec infections (3,3 % vs 0 % ; $p=0,004$), l'hospitalisation pour neutropénie fébrile (13,4 % vs 1,5 % ; $p<0,001$) et l'hospitalisation pour autres effets (10,5 % vs 6,4 % ; $p=0,092$).

Effets secondaires de la chimiothérapie⁽¹⁴⁾

La chimiothérapie présente des effets secondaires peu spécifiques. Ainsi, la toxicité hématologique est un effet commun aux chimiothérapies. L'incidence de neutropénie et de neutropénie fébrile est particulièrement plus élevée lors d'un traitement au docetaxel, c'est-à-dire une incidence des neutropénies de grade 3 ou 4 variant de 60 à 70 %, ce qui justifie l'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF), soit le filgrastim ou le pegfilgrastim, pour les patients sélectionnés.

Cette incidence est de 27 à 52 % avec le paclitaxel (et 2 % de neutropénie fébrile) et moindre avec les autres molécules. L'anémie de grade 3 ou 4 apparaît avec une incidence de 8 % sous gemcitabine, de 6 à 16 % sous paclitaxel, de 9 % sous docetaxel et de 4 % sous pémétréxed. La thrombocytopénie de grade 3 ou 4 est plus prévalente sous l'effet de la carboplatine (25 %).

Les nausées et vomissements sont deux effets potentiels des platines. La cisplatine en cause plus que la carboplatine. Pour ce qui est des autres effets non hématologiques des platines, les effets secondaires de la carboplatine sont plus tolérables. Ainsi, une néphrotoxicité et une ototoxicité peuvent survenir sous l'effet de la cisplatine, ce qui justifie la modification du traitement en faveur de la carboplatine. Des neuropathies périphériques sensorielles peuvent également survenir, mais avec une fréquence moindre comparativement aux taxanes et aux alcaloïdes de la vinca.

Parmi les autres effets possibles de la gemcitabine, on peut noter : le syndrome pseudo-grippal et l'éruption cutanée. Ce médicament est considéré comme faiblement émetisant. Les deux taxanes, soit le docetaxel et le paclitaxel, peuvent quant à eux causer des neuropathies périphériques. Pour ce qui est des autres effets plus fréquents, le docetaxel provoque de la rétention hydrique, nécessitant également une prémédication avec la dexaméthasone, il cause aussi l'onycholyse, l'alopécie totale,

des arthralgies et des myalgies. Le pémétréxed s'administre avec une prémédication particulière servant à diminuer l'apparition des effets secondaires hématologiques et non hématologiques. Les effets fréquents, autres qu'hématologiques, sont des diarrhées, de la mucosité et une éruption cutanée. Bien qu'elle soit moins fréquente, la néphrotoxicité est à surveiller.

La prémédication habituellement utilisée consiste en de l'acide folique à une dose de 0,4 à 1 mg par voie orale, une fois par jour, de 7 à 14 jours avant le début de l'administration du pémétréxed et pendant toute la durée des traitements, la vitamine B12 (cyanocobalamine) à raison de 1000 mcg par voie intramusculaire, une à deux semaines avant la première administration de pémétréxed puis toutes les neuf semaines jusqu'à l'arrêt du pémétréxed et finalement, pour prévenir l'éruption cutanée, la dexaméthasone doit être administrée à une dose de 4 mg deux fois par jour par voie orale pendant trois jours, la première dose devant être débutée la veille de la chimiothérapie.

La vinorelbine, alcaloïde de vinca, peut causer des toxicités non hématologiques, telles que des neuropathies périphériques qui sont cumulatives au fil des traitements et ne sont que lentement réversibles. Mentionnons aussi un ralentissement de la motilité gastro-intestinale menant à des crampes intestinales et à de la constipation.

Conclusion

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR, le traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC avancé mais conservant un bon état général ($PS\leq 1$) repose sur un doublet comportant un sel de platine et un cytotoxique de troisième génération, auxquels peut être ajouté un anticorps anti-angiogénique chez les patients éligibles à ce type de traitement. La chimiothérapie est interrompue au terme de 4 à 6 cycles pour les patients dont la maladie est contrôlée (réponse objective au traitement ou stabilisation de la maladie).

La stratégie de maintenance constitue une voie majeure d'optimisation de la première ligne de traitement des CBNPC avancés pour les patients dont la maladie est contrôlée, avec un impact cliniquement significatif sur la survie et une tolérance acceptable avec le pémétréxed.

Le changement des pratiques cliniques imposé par cette nouvelle stratégie au profit de séquences thérapeutiques plus longues est loin d'être négligeable, ne serait-ce que parce que la durée indéfinie du traitement qu'implique la maintenance confronte très tôt le patient à l'incurabilité de sa maladie.

Date de soumission

21 Octobre 2020

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Courèche-Guillaume Kaderbhai. Évaluation du doublet de chimiothérapie sel de platine-docetaxel hebdomadaire en concomitant de la radiothérapie thoracique dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules non opérables de stade III. Livre, 2018
2. V. Bunel, T. Berghmans. Traitement de 1ere ligne. Revue des Maladies Respiratoires Actualités Volume 6, Issue 2, May 2014, Pages 121-125
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et coll. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
4. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S. Et coll. Phase III randomized trial comparing three platinum-bases doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-91.
5. Scagliotti GV, Parikh O, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkist J, Manegold C et coll. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-51.
6. Zukin M, Barrios CH, Rodrigues Pereira J, De Albuquerque Ribeiro R, De Mendonca Beato CA, Do Nascimento YN et coll. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013. [en ligne] <http://jco.ascopubs.org/content/early/2013/06/17/JCO.2012.48.1911.full.pdf+html> (visit. le 20 juin 2013).
7. Sandler AB, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH et coll. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50
8. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et coll. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT trial): a double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:247-55.
9. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-40.
10. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M. Et coll. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
11. Fossella FV, Docetaxel in second line treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002 May;3 Suppl 2:S23-8.
12. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et coll. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354-62.
13. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J et coll. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-97.
14. Bc Cancer Agency. Monographie des produits: Docetaxel; Paclitaxel; Carboplatin; Cisplatin; Gemcitabine; Vinorelbine; Vinblastine et pemetrexed. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Drug-Data-base/Drug-Index-Pro/default.htm> (visit. le 25 juin 2013).



Prochain dossier

BPCO