

## **Place de la chimiothérapie dans le traitement du CBNPC.**

### **JM Bréchet, Oncologie médicale, CHU Avicenne**

Il s'agit d'un sujet très vaste puisque la chimiothérapie peut être présente à tous les stades de la prise en charge des CBNPC. En préopératoire, on parle alors de chimiothérapie néo adjuvante, en postopératoire, on parle de chimiothérapie adjuvante ; en induction, de façon concomitante ou en consolidation, associée à une radiothérapie dans les stades III ; elle est palliative dans les stades IV. Seules certaines modalités ou stratégies thérapeutiques seront donc abordées.

#### **La chimiothérapie dans les stades IV.**

Le concept de maladie métastatique et à fortiori la prise en charge des CBNPC de stade IV a beaucoup évolué ces 20 dernières années. La place de la chimiothérapie dans le traitement des CBNPC métastatiques a été clairement établie dès les années 80.

Depuis, l'analyse de la littérature a mis en évidence une incontestable amélioration de la survie mais également de la qualité de vie. Cette amélioration des résultats est en partie due à l'avènement de nouvelles drogues de chimiothérapie, appelées drogues de troisième génération, telles que la vinorelbine, la gemcitabine, les taxanes. On ne peut écarter une amélioration due au phénomène de Will Rogers, par le biais d'un meilleur dépistage des formes métastatiques et notamment pauci-métastatiques.

Enfin, les stratégies de prise en charge ont également évoluées, l'objectif des traitements est avant tout l'obtention d'une amélioration de la survie sans progression. On s'oriente à présent vers l'obtention et la prolongation d'une stabilisation. La « chronicisation » des CBNPC de stade IV est donc maintenant bien une réalité. Le choix d'une première ligne efficace et bien tolérée apparaît donc essentielle pour optimiser la prise en charge thérapeutique dans le but d'améliorer la survie de ces patients tout en conservant une qualité de vie optimale.

- ***Quelle chimiothérapie de première ligne ?***

Une méta-analyse rapportée par Pujol en 2005 a porté sur 11 essais incluant 5943 patients comparant une chimiothérapie à base de platine associée à une drogue de troisième génération à une chimiothérapie sans platine : Gemcitabine/vinorelbine (4), Gemcitabine/taxane (7), Gemcitabine/epidoxorubicine (1), Paclitaxel/vinorelbine (1), Gemcitabine/ifosfamide (1). L'analyse est en faveur des chimiothérapies à base de platine avec une augmentation de la probabilité de réponse ( $p=0,049$ ), une diminution du risque de décès à 1 an ( $p=0,044$ ), au prix d'une augmentation de la toxicité de grade 3/4 sans toutefois augmentation du risque de neutropénie fébrile ni du risque de décès toxique (JL Pujol, IASLC 2005, PD-079 S90).

Un essai portant sur les modalités d'administration de la chimiothérapie associant cisplatine et navelbine a été présenté à Barcelone en 2005. Il comparait une association de cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> J1 + vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup>/sem (J1=J28), schéma classique du SWOG, à une association de cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1 + vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8 (J1=J21). Il n'y a pas de différence en terme de réponse ou de médiane de survie, par contre il y a eu plus de neutropénie dans le bras administré toutes les 4 semaines. Le schéma J1=J21 apparaît donc aussi efficace et moins toxique [1].

### ***Quel est le nombre optimal de cycles de chimiothérapie en première ligne ?***

Plusieurs études de phase III randomisées ont abordé cette question. L'analyse des résultats montre l'absence de bénéfice en termes de survie, avec au contraire une majoration de la toxicité et une altération de la qualité de vie liée à la poursuite au-delà de 6 cycles de la chimiothérapie initiale ou à l'introduction d'une chimiothérapie de maintenance [2-4]

Plus récemment, deux études randomisées de phase III, présentées à Barcelone au congrès de l'IASLC en 2005, ont également posé la question de la durée optimale de la chimiothérapie. Quatre cycles ont été comparés à 6 cycles, avec des doublets classiques avec sel de platine. L'étude portugaise comportait une chimiothérapie associant carboplatine-gemcitabine ; l'étude coréenne, un doublet à base de cisplatine associé à gemcitabine, docetaxel ou paclitaxel. Dans ces deux études, les toxicités étaient globalement comparables. La qualité de vie, bien que la différence ne soit pas significative, semble plutôt être en faveur de 4 cycles. Dans l'étude coréenne, la survie sans progression apparaît meilleure dans le bras 6 cycles, mais dans cette étude il faut noter que près des 2/3 des patients ont reçu une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne.

Chez les patients en bon état général, PS 0 ou 1, on peut donc recommander, en première ligne, une chimiothérapie associant un sel de platine et une drogue de troisième génération. Le choix entre les différentes associations à notre disposition, d'efficacité très proche, reposera sur le profil de tolérance prévisible chez un patient donné. Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne le nombre de cycle, il paraît raisonnable d'envisager la poursuite de traitement jusqu'à 6 cycles en cas de réponse à la chimiothérapie et d'interrompre le traitement à 4 cycles en cas de stabilisation, ceci s'intégrant dans une stratégie globale incluant la perspective d'un traitement de 2<sup>ème</sup>, de 3<sup>ème</sup> ligne... la question de la chimiothérapie de maintenance restant posée et méritant d'être réévaluée.

- ***Quelle chimiothérapie de deuxième ligne ?***

Les recommandations des experts de l'ASCO sont de réserver une chimiothérapie de deuxième voire troisième ligne aux patients en bon état général et qui ont « répondu » à une première ligne de chimiothérapie. Le concept de « réponse » au traitement initial a néanmoins évolué, un « bénéfice clinique » pouvant être noté après réponse objective ou stabilisation et les progrès des chimiothérapies actuelles nous amènent de plus en plus souvent à envisager des traitements de 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ligne voire plus.

L'intérêt du docetaxel en 2<sup>ème</sup> ligne a été établi, sur les données d'une étude de phase III, rapportée par Shepherd, ayant comparé l'administration de docetaxel à des soins de confort après une première ligne de chimiothérapie à base de platine [5]. Plus récemment une étude a comparé l'administration de pemetrexed au docetaxel en deuxième ligne : il n'y avait pas de différence significative en termes de survie, par contre la toxicité était moindre dans le groupe pemetrexed [6].

Un essai présenté à l'IASLC à Barcelone en 2005 a comparé l'administration de docetaxel toutes les 3 semaines à une administration hebdomadaire de ce cytotoxique en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique après une 1<sup>ère</sup> ligne à base de cisplatine : docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines versus 36 mg/m<sup>2</sup>/sem. 6 semaines sur 8. Cette étude a porté sur 252 patients. Il n'y a pas de différence en termes de réponse objective, de survie à 1 an et de survie médiane. La qualité de vie entre les 2 bras est comparable. Il y a eu plus de neutropénies dans le bras 3

semaines, mais l'anémie, les diarrhées et les mucites étaient plus importantes dans le bras « hebdomadaire ». Par contre l'analyse de la survie médiane, chez les patients en bon état général, est significativement supérieure dans le bras « 3 semaines » (10,1 versus 6,4 mois) [7].

La place des biothérapies ciblées reste à définir, elles auront très probablement un rôle important à jouer dans l'avenir. L'erlotinib a obtenu l'AMM suite aux résultats de l'étude de Shepherd parue en 2005. Cette étude de phase III randomisée, en double aveugle, comparant l'erlotinib à un placebo a porté sur 731 patients porteurs d'un CBNPC de stade avancé en échec après une 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie. La survie globale était significativement supérieure dans le groupe erlotinib : 6,7 versus 4,7 mois respectivement ( $P < 0.001$ ) [8]. Une étude de phase II randomisée rapportée par Cufer à Barcelone, a comparé gefitinib 250 mg/j à docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines chez 141 patients porteurs de CBNPC de stade IIIB ou IV progressant sous ou après chimiothérapie de PS entre 0 et 2. L'objectif principal était l'amélioration des symptômes. L'auteur rapporte un contrôle des symptômes et une qualité de vie meilleurs dans le groupe gefitinib, Il n'y avait pas de différence en termes de taux de réponse et de survie entre les deux groupes [9].

L'association des biothérapies et des chimiothérapies fait l'objet de nombreuses études, on peut citer l'essai présenté par Sandler à l'ASCO puis à Barcelone lors du congrès du Lung Cancer en 2005. Cette étude a porté sur 878 patients porteurs de CBNPC, non épidermoïde, de stade avancé (IIIB ou IV), sans métastases cérébrales, de PS 0 ou 1. Les patients étaient randomisés entre un schéma associant carboplatine AUC 6 et paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> et la même chimiothérapie associée à bevacizumab (Avastin®, inhibiteur de VEGF) 15 mg/kg par i.v. jusqu'à progression ou toxicité. Le taux de réponse était significativement supérieur dans le groupe chimiothérapie + bévacizumab avec toutefois une toxicité hématologique supérieure dans ce groupe. Il y a eu également plus d'hémorragies et plus d'HTA dans le groupe Avastin®. Enfin 9 décès toxiques ont été signalés dans ce groupe contre 2 dans le groupe chimiothérapie seule. Néanmoins les auteurs rapportent une survie globale significativement supérieure dans le groupe chimiothérapie- Avastin® [10].

### **La chimiothérapie péri-opératoire**

De nombreuses études de phase II de chimiothérapie préopératoire ont été rapportées durant les années 1990 démontrant sa faisabilité avec des taux de réponse très intéressants. Ultérieurement deux études de phase III dans des CBNPC de stades III-N2 ont conclu à son efficacité. Il s'agit des études de Rosell et Roth qui bien que portant sur de petits effectifs et étant par certains points critiquables, ont permis le développement de cette approche thérapeutique [11, 12].

Depuis, de nombreuses études ont été publiées ou rapportées permettant de conforter cette attitude.

L'étude MIP 91, publiée en 2002, a comparé dans des CBNPC de stades I (sauf T1N0), II et IIIA, un bras chirurgie seule à un bras chimiothérapie à base de platine puis chirurgie. On note une différence en faveur du bras chimiothérapie-chirurgie qui n'est cependant pas significative. La survie à 2 et 3 ans est augmentée d'environ 10 %. Ce bénéfice est d'autant plus net dans les stades précoces [13].

D'autre part il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de toxicité entre les deux groupes.

A l'heure actuelle, les résultats de plusieurs études de chimiothérapie adjuvante ont été publiés ou rapportés. Une étude européenne (ALPI) ayant porté sur plus de 1000 malades a étudié la place d'une chimiothérapie à base de platine en post-opératoire, elle est négative néanmoins l'analyse des résultats est plutôt en faveur du bras chimiothérapie.

Une étude anglaise, le Big Lung Trial, a randomisé environ 300 malades porteurs de CBNPC opérés, entre surveillance et chimiothérapie comportant plusieurs schémas à base de platine ; il n'y a pas de différence significative, cependant dans le bras chimiothérapie, seuls 64 % des patients ont reçu le schéma prévu et 16 % des patients n'ont pas reçu de chimiothérapie.

L'étude IALT, rapportée à l'ASCO 2003 et publiée en 2004, a porté sur 1867 patients porteurs de CBNPC de stade I, II et III, randomisés entre 1995 et 2001. Les résultats montrent un bénéfice en terme de survie de l'ordre de 5 % en faveur du groupe chimiothérapie [14].

A l'ASCO 2003 avait également été rapportés les résultats d'un essai de phase III ayant porté sur des adénocarcinomes de stade I comparant une chirurgie seule à chirurgie puis chimiothérapie par UFT pendant deux ans. Cette étude montre un bénéfice en terme de survie essentiellement pour le sous groupe T2N0.

Plus récemment, à l'ASCO 2004, ont été rapportés les résultats de plusieurs études de chimiothérapie post opératoire. L'étude du CALGB 9633, a porté sur des CBNPC de stade T2N0M0 (IB) et a comparé une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel à une chirurgie seule : les résultats sont en faveur du bras chimiothérapie avec une augmentation de la survie de 12 % à 4 ans et une réduction de la mortalité spécifique de 49 %. Aucun décès toxique n'a été rapporté. L'actualisation des résultats rapportés à l'ASCO 2006, ne retrouve pas de bénéfice en terme de survie à 5 ans pour le groupe chimiothérapie.[15].

Une autre étude américaine et canadienne a porté sur des CBNPC de stade T2N0, T1N1 et T2N1. Au total, 482 patients ont été randomisés. La chimiothérapie était une association de vinorelbine et cisplatine. La toxicité de la chimiothérapie est restée là encore tout à fait acceptable. Les résultats en terme de survie sont en faveur du groupe chimiothérapie avec un gain de 15 % ( $p=0,0022$ ) [16].

Enfin, les résultats d'une méta analyse portant sur des études de chimiothérapie adjuvante par UFT oral montrent un bénéfice significatif en faveur de ce traitement [17].

*Tableau de la diapo n°29.*

En pratique, on peut retenir que la chimiothérapie post opératoire est un standard dans les II et IIIA réséqués, avec un doublet à base de platine, chaque fois que l'âge et l'état général du patient le permettent.

### ***Faut-il faire un traitement pré ou post opératoire ?***

Un certain nombre d'avantages et d'inconvénients peuvent être signalés : l'évaluation pTNM n'est pas établie de façon précise avec la chimiothérapie pré opératoire, par contre elle permet de tester la chimiosensibilité de la tumeur, ce qui n'est pas possible avec la chimiothérapie adjuvante, elle permettrait également la destruction précoce des micro métastases.

Certaines questions ne sont pas encore résolues, notamment la place de la chimiothérapie dans les stades IA, le type de drogue à utiliser, le schéma optimal d'administration, la place des thérapeutiques ciblées, les modalités optimales de radio-chimiothérapie dans les stades IIIA ? Ceci justifie la poursuite des essais thérapeutiques afin de confirmer l'intérêt des ces approches thérapeutiques et de tenter d'améliorer les résultats.

L'on attend actuellement les résultats d'une étude de l'IFCT portant sur les modalités de la chimiothérapie pré-opératoire dans les CBNPC de stade I et II qui vient de se terminer. Cette étude a comparé 2 schémas de chimiothérapie : cisplatine-gemcitabine versus carboplatine-paclitaxel 2 cycles avec en cas de réponse objective, 2 cycles supplémentaires en pré-opératoire versus 2 cycles supplémentaires en post-opératoire.

### **Stratégie thérapeutique dans les stades III non opérables**

La prise en charge à ce stade doit répondre à 2 objectifs : le contrôle local et celui de la maladie micrométastatique.

Le traitement de référence, à ce stade, est une association de radiothérapie et de chimiothérapie à base de platine. Plusieurs essais de phase III et les résultats de la méta-analyse du Medical Research Cancer ont, en effet, mis en évidence un bénéfice en terme de survie en faveur des groupes associant radiothérapie-chimiothérapie comparativement à radiothérapie seule [18-21].

#### ***Quelles sont les modalités optimales de l'association radiothérapie et chimiothérapie ?***

L'association peut se faire selon le mode séquentiel, chimiothérapie suivie de la radiothérapie, ou selon le mode concomitant. L'intérêt de cette approche est d'une part la précocité d'administration des 2 traitements, et d'autre part un effet additif voire synergique.

Plusieurs essais ont comparé ces 2 modalités avec dans tous les cas, significatifs ou non, des résultats en faveur du groupe concomitant. L'association sur le mode concomitant donne de meilleurs résultats au prix cependant d'une toxicité accrue, notamment digestive [22-24].

De nombreuses questions sont encore sans réponse, quel schéma de chimiothérapie ? Chimiothérapie d'induction ? de consolidation ? Fractionnement de la radiothérapie ? Des essais sont actuellement en cours afin de tenter de répondre au mieux à ces interrogations.

1. Gebbia, V. in *WCLC*. 2005. Barcelone.
2. Depierre, A., *Maintenance chemotherapy in advanced non small cell lung cancer (NCSLC): a randomized study of vinorelbine versus observation in patients responding to induction therapy*. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001. **20**: p. 309a.

3. Socinski, M.A., et al., *Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1335-43.
4. Smith, I.E., et al., *Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin*. J Clin Oncol, 2001. **19**(5): p. 1336-43.
5. Shepherd, F.A., et al., *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**(10): p. 2095-103.
6. Hanna, N., *A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non small cell lung cancer who were previously treated with platinum-based chemotherapy*. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003. **22**: p. 2503.
7. Camps, C. in *WCLC*. 2005. Barcelone.
8. Shepherd, F.A., et al., *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(2): p. 123-32.
9. Cufer, T. in *WCLC*. 2005. Barcelone.
10. Sandler, A. in *WCLC*. 2005. Barcelone.
11. Rosell, R., et al., *A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 1994. **330**(3): p. 153-8.
12. Roth, J.A., et al., *A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(9): p. 673-80.
13. Depierre, A., et al., *Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(1): p. 247-53.
14. Arriagada, R., et al., *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(4): p. 351-60.
15. Strauss, G.M., *Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633*. J Clin Oncol, 2006. **24**(18S).
16. Winton, T., et al., *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2005. **352**(25): p. 2589-97.
17. Kato, H., et al., *Postoperative adjuvant therapy for completely resected early-stage non-small cell lung cancer*. Int J Clin Oncol, 2005. **10**(3): p. 157-64.
18. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*. Bmj, 1995. **311**(7010): p. 899-909.
19. Dillman, R.O., et al., *A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 1990. **323**(14): p. 940-5.
20. Le Chevalier, T., et al., *Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma*. Lung Cancer, 1994. **10 Suppl 1**: p. S239-44.
21. Sause, W.T., et al., *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(3): p. 198-205.

22. Fournel, P., et al., *Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(25): p. 5910-7.
23. Furuse, K., et al., *Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2692-9.
24. Sause, W., et al., *Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group*. Chest, 2000. **117**(2): p. 358-64.