



**La chimiothérapie de seconde  
ligne dans les cancers bronchiques  
non à petites cellules localement  
avancés ou métastatiques**

**Second line chemotherapy in  
locally advanced or metastatic  
non-small-cell lung cancer**

## العلاج الكيميائي كخط ثاني لسرطان الرئة ذو الخلايا الغير -صغيرة- المنتشر موضعيا أو الثقيلي

R. Bouchentouf, A. Benjelloune, M A. Ait Benaser

**الملخص :** معظم المرضى المصابون بسرطان الرئة المنتشر موضعيا ذو الخلايا الغير -صغيرة- يواجهون برجة المرض أو تفاقم حالاتهم الصحية، مما يستلزم اللجوء لعلاج كيميائي لخط ثاني. يعتبر الدوسيتاكسيل علاج فعال من حيث نوعية العيش، إذا ما قورن بالعلاج المسكن، ولقد سجلت دراسات عديدة لتقييم الجيمسيتابين، الفينورلبيين والباكليتاكسيل وأظهر البتريمكسيد معدلات ؟؟؟ متكافئة مع تلك الخاصة بالدوسيتاكسيل بأعراض جانبية أقل، ومن جانب آخر مؤخرا شهدت عديد من العلاجات تطورا ملحوظا وخاصة منها المتعلقة بالعلاج الجزيئي المستهدف.

**الكلمات الأساسية :** سرطان الرئة ذو الخلايا الغير -صغيرة- العلاج الكيميائي لخط ثاني.

**Résumé :** Un grand nombre de patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules sont confrontés à une récurrence ou une reprise évolutive de leur maladie justifiant un traitement de seconde ligne. Le docétaxel apporte un bénéfice de survie significatif comparé aux soins palliatifs. Divers essais ont été rapportés avec la gemcitabine, la vinorelbine, et le paclitaxel. Le Pemetrexed montre un bénéfice de survie analogue avec le docétaxel mais avec une meilleure tolérance. D'autres voies d'approche thérapeutique sont en cours d'évaluation en particulier les thérapeutiques ciblées.

**Mots clés :** cancer bronchique non à petites cellules, chimiothérapie

**Abstract :** Most of the patients affected with locally advanced non-small-cell lung cancer have a recurrence or an evolutionary resumption of their disease justifying a second line treatment. The docetaxel gives a significant survival benefit, compared with palliative care. Several trials were reported with gemcitabine, vinorelbine, and paclitaxel. Pemetrexed shows a survival benefit similar to that docetaxel but with less side effects. Many other treatments have been evaluated lately, especially those with targeted molecules.

**Key Words :** Non-small-cell lung cancer, chemotherapy.

**Tiré à part :** R. Bouchentouf. Service de pneumologie Hôpital Militaire Avicenne Marrakech. Maroc .

## Introduction

Le cancer bronchique est un cancer fréquent avec 28000 nouveaux cas par an, il se situe au quatrième rang en France après le cancer du sein (42000 cas), de la prostate (40000 cas) et du côlon (36000 cas). Il représente actuellement la première cause de mortalité par cancer chez l'homme (27000/an). [1, 2]

Le cancer bronchique non à petites cellules représente plus de 80% des cancers bronchiques. Le diagnostic se fait souvent à un stade tardif, 40% des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules sont métastatiques au moment du diagnostic et donc de mauvais pronostic. La survie à 5 ans se situe entre 10 et 20% pour les cancers de stade III ; la médiane de survie chez les patients atteints au stade IV est de 6 à 10 mois.

La chimiothérapie longtemps discutée dans les formes métastatiques, s'est imposée peu à peu ; elle permet d'améliorer la survie et la qualité de vie par rapport aux soins palliatifs simples.

Ainsi, en première ligne une polychimiothérapie à base de sels de platine est recommandée chez les patients de moins de 70 ans et aptes médicalement à la recevoir. Pour les plus âgés, une monothérapie par vinorelbine ou gemcitabine semble plus adaptée.

Cependant, la plupart des patients sont confrontés à une récurrence ou une reprise évolutive justifiant une deuxième ligne de chimiothérapie.

Selon les recommandations des experts de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), une chimiothérapie de seconde ligne est proposée en cas de réponse à un traitement de première ligne chez des sujets en bon état général (PS 0 à 2).

## Quelle chimiothérapie de seconde ligne ?

Le bien fondé de cette seconde ligne de chimiothérapie a été évalué par plusieurs études.

Une revue générale publiée en 2000 rapportant près

de 60 essais de deuxième ligne soit en monothérapie, soit en polychimiothérapie ; les réponses objectives se situaient entre 0 et 21%, les médianes de survie entre 17 et 42 semaines et les survies à un an entre 15 à 45 % [3].

Parmi les différentes molécules, le docétaxel et le pemetrexed ont été les plus étudiées.

### Docétaxel

Le Docétaxel est un taxoïde, extrait de l'if, il est obtenu par hémisynthèse à partir de 10 diacétyl-baccatine III, extraite elle-même des aiguilles des taxus baccatus. Il est essentiellement actif en phase S du cycle cellulaire. En se liant à la tubuline, il favorise sa polymérisation en microtubules. Cette fixation stabilise les microtubules et inhibe leur capacité de dépolymérisation. Ceci conduit à l'interruption de la mitose et donc de la réplication cellulaire.

La toxicité de cette molécule est essentiellement hématologique. Elle est dose-dépendante, et porte sur les leucocytes, en particulier les polynucléaires neutrophiles.

Une réduction des doses s'impose en cas de neutropénie de grade 3 ou 4, de toxicité cutanée ou d'altération du bilan hépatique.

L'efficacité du Docétaxel en deuxième ligne en monothérapie a été évaluée par deux essais randomisés en phase III [4,5].

Shepherd et al ont comparé le Docétaxel au traitement palliatif symptomatique chez 204 patients après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine [4].

La dose de Docétaxel initialement fixée à 100mg/m<sup>2</sup> a été ramenée à 75mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines en raison d'une grande toxicité hématologique.

La survie médiane et la survie à un an étaient significativement meilleures dans le bras docétaxel (7 mois et 29 % versus 4,6 mois et 19%, respectivement).

La deuxième étude coordonnée par Fossella a comparé le Docétaxel 100mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines au Docétaxel à la dose de 75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines et à un traitement par Vinorelbine ou isofosfamide [5]. Trois cents soixante treize patients en rechute de leur cancer bronchi-

que non à petites cellules après une ou plusieurs lignes de chimiothérapie à base de sels de platine, ont été inclus.

Les taux de réponses étaient meilleurs dans les deux bras docétaxel (10,8% et 6,7% versus 0,8%,  $p < 0,05$ ).

Les survies médianes étaient semblables dans les trois bras, mais le taux de survie à 1 an était meilleur dans le bras Docétaxel 75mg/m<sup>2</sup> (32% versus 21% dans le bras 100mg/m<sup>2</sup> et 19% dans le bras Vinorelbine ou isofosfamide ( $p < 0,025$  pour la comparaison 32% versus 19%) le Docétaxel utilisé en combinaison avec la Gemcitabine et la vinorelbine donne un taux de réponse respectivement de 15 et 18% [6, 7]

Suite à la publication de ces résultats, une monothérapie par Docétaxel à la dose de 75mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines a été établie comme le standard thérapeutique de deuxième ligne.

Di Maio et al ont comparé le Docétaxel en monothérapie toutes les 3 semaines et le Docétaxel hebdomadaire.

Sur les 865 patients étudiés, 433 ont été inclus dans le premier bras et 432 dans le second, l'âge moyen des patients était de 62ans (26 à 81ans), et 81% des patients avaient un PS entre 0 et 1.

Il n'a pas été observé de différence de survie dans les deux bras, mais il existait moins de neutropénies fébriles dans le bras traité par Docétaxel hebdomadaire [8].

### **Pemetrexed**

Pemetrexed (alimta) est un antifolate multicible qui agit en inhibant la thymidine synthétase, la déhydrofolate réductase, et la glycinamide ribonucleotidase formyl transférase, diminuant ainsi la synthèse des thymidines et des purines. La supplémentation vitaminique en acide folique et en vitamine B12 permet de réduire significativement la toxicité du pemetrexed sans en diminuer l'efficacité[9].

Hanna et al ont comparé un traitement par Pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup>) associé à une supplémentation vitaminique au traitement standard par Docétaxel dans une large étude randomisée de phase III portant sur 571 patients en progression après une première ligne de chimiothérapie[10]. Il n'ont

pas observé de différence en terme de réponse objective et de survie (survie à un an de 29,7% dans les deux bras).

Toutefois, les effets secondaires étaient moindres dans le bras traité par Pemetrexed : 5,3% de neutropénie grade 3 et 4 vs 40% ; 0% infections vs 3,3% ; 2% neutropénie fébrile vs 12,7%.

### **Autres drogues**

Les autres drogues de chimiothérapie ont été moins étudiées et n'ont pas fait l'objet d'essais de phase III.

- La Vinorelbine est un poison antifuseau agissant par inhibition du fuseau mitotique en bloquant la synthèse en phase M, cette inhibition passe par le blocage de la polymérisation de la tubuline. Elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques avec une bonne diffusion tissulaire en particulier au niveau du tissu bronchique sain ou tumoral.

La dose préconisée en monothérapie est de 25 à 30mg/m<sup>2</sup>.

La toxicité est essentiellement hématologique. La neurotoxicité est modérée. Elle semble peu intéressante en seconde ligne avec des taux de réponse quasi nuls.

- La Gemcitabine est un antimétabolite qui agit par inhibition de la synthèse pyrimidique en s'incorporant à l'ADN, elle bloque la réplication et engage la cellule dans la voie de l'apoptose. La dose recommandée est de 1000mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15 reprise toutes les 21 jours. La toxicité limitante est la neutropénie.

Elle a été largement utilisée dans plusieurs essais en phase II en monothérapie avec des taux de réponse entre 10 et 20% et des toxicités acceptables. En bithérapie, des études ont apprécié l'efficacité de l'association Gemcitabine et Vinorelbine avec un taux de réponse de 6 à 25% [11,12].

- Le Paclitaxel est une autre taxane ayant in vitro une activité moindre que le Docétaxel avec une possibilité de résistance croisée.

La neutropénie est la toxicité limitante. A fortes doses, l'apparition de neuropathies périphériques sensitives rarement motrices constitue l'autre toxicité limitante.

La dose maximale tolérable en monochimiothérapie est de 250 mg/m<sup>2</sup>.

Cette molécule a été largement étudiée dans des essais en phase II avec des résultats très variables. Sculier [13] rapporte un taux de réponse de 3% chez 67 patients ayant reçu le Paclitaxel en deuxième ligne à la dose de 225mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours.

Ceresoli[14] a rapporté des résultats meilleurs avec 15% de réponses objectives dont une réponse complète chez 53 patients traités par Paclitaxel en deuxième ligne à la dose de 80mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire.

### Thérapies ciblées

- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor) :

Les récepteurs EGFR sont des glycoprotéines transmembranaires composées de 3 régions :

- une région extramembranaire liant le ligant terminal.
- un segment transmembranaire lipophile.
- un domaine intracellulaire possédant une activité tyrosine-kinase C terminal [15,16] ;

L'activation de l'EGFR entraîne une activation du cycle cellulaire, une activation de l'angiogénèse, une augmentation de l'invasion cellulaire et une diminution de l'apoptose [17].

Des inhibiteurs spécifiques de ces récepteurs ont été développés et sont actuellement en phase d'études cliniques, seuls ou en association avec les produits de chimiothérapie en seconde ou en troisième ligne. Il s'agit de :

#### \*Gefitinib

ZD 1839 (Gefitinib ou Iressa) appartient à la famille des quinazolines, la biodisponibilité est très intéressante par voie orale[18]. Deux études de phase II en monothérapie ont été effectuées dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules avancés.

Les études IDEAL 1 et 2 ont montré que le gefitinib a une bonne efficacité chez les patients en progression après une ou plusieurs lignes de chimiothérapie comportant du platine [19,20].

Dans l'étude IDEAL 1, les 210 patients ont été répartis en 2 bras pour recevoir 250 mg ou 500 mg de Gefitinib par jour [19]. Il n'y avait pas de différence en terme de taux de réponse, de survie sans progression et de survie médiane (18,4%, 2,7 mois et 7,6 mois dans le bras 250 mg/j versus 19%, 2,8 mois et 8 mois dans le bras 500 mg/j. Les toxicités grade 3 et 4 étaient fréquentes dans le bras 500 mg/j.

#### \*Erlotinib

L'OSI-774 (Erlotinib ou Tarceva) est également un inhibiteur puissant sélectif de l'autophosphorylation de EGFR. Ce médicament est administré par voie orale, avec une bonne tolérance et une toxicité réversible représentée essentiellement par des diarrhées et des dermatites acnéiformes.

L'efficacité de l'Erlotinib en deuxième ou troisième ligne de chimiothérapie a été démontrée récemment dans une étude randomisée en phase III , comparant chez des patients en progression après une ou plusieurs lignes de chimiothérapie, un traitement par Erlotinib 150 mg/j à un placebo[21]. La survie était nettement meilleure dans le bras Erlotinib de même que l'amélioration des symptômes liés au cancer et la qualité de vie.

#### \*Herceptin ou Trastuzumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé bloquant l'activation du récepteur HER2 /neu. Il semblerait que son efficacité soit moins intéressante dans le cancer bronchique que dans le cancer du sein.

### - Les inhibiteurs de l'angiogénèse

L'angiogénèse constitue une autre cible thérapeutique.

On distingue cinq types d'agents anti-angiogéniques selon leur mode d'action :

- \* les anticorps anti-facteur angiogéniques[22].
- \* les inhibiteurs des récepteurs de ces facteurs angiogéniques.

\* les facteurs bloquants la réponse intracellulaire après stimulation des récepteurs angiogéniques.

\* les anticorps anti-intégrines

\* les inhibiteurs spécifiques des métalloprotéinases[23].

## Conclusion

La chimiothérapie de deuxième ligne est recommandée en cas de progression de la maladie chez des patients en bon état général ; une monothérapie par le Docétaxel

75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines reste actuellement le standard thérapeutique.

Le Pemetrexed s'est avéré aussi efficace que le Docétaxel avec un meilleur profil de toxicité.

La thérapie ciblée constitue une autre alternative intéressante dans ce cadre.

La chimiothérapie de deuxième ligne est très coûteuse ; d'où la nécessité d'un diagnostic précoce du cancer bronchique basée sur un dépistage précoce chez les patients à risque, l'amélioration des techniques de diagnostic et surtout la lutte anti-tabac.

## Références

1. Chérié-Challine L, Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J, eds. Données générales. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000; Rapport de l'In VS, Août 2003 :31-2 .
2. Bercelli P, Poumon. Dans : Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J, eds. Evolution de l'incidence de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000; Rapport de l'In VS, Août 2003 :31-2.
3. Souquet PJ. Biological therapy in non small-cell lung cancer (NSCLC). Rev. Pneumol. Clin. 2004. 60. (5 pt 3) S57-S59
4. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, 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 : 2095-2103.
5. Fossella FV, De Vore R, Kerr RN. Randomized phase III trial with Docetaxel versus Vinorelbine or Ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol 2000;18:2354-2362.
6. Androukakis N ; Papadakis E, Bania E et al. Second line treatment with Docetaxel and Gemcitabine in patient with advanced non small cell lung cancer. A multicenter phase II Trial. Proc Am Soc Clin Oncol,1999;18:49a.
7. Hotton KM, Kim K, Larson MC et al. Phase I/II Trial of Docetaxel and Vinorelbine patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol,1999;18:509a.
8. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W, Qouix E Tsai CM, Gridelli C. Individual patient data meta-analysis of Docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007 Apr 10;25:1377-82.
9. Bunn P, Paoletti P et al. Vitamin B12 and folate reduce toxicity of ALIMTA. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20: abstr.300.
10. Hanna N, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of Pemetrexed versus Docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.
11. Herrero CC, Martinez EN, et al. Second line treatment with Gemcitabine and Vinorelbine in non-small-cell lung cancer Cisplatin failures : A pilot study Lung cancer 27;47-53, 2000.
12. Gian V, Hainsworth JD, et al. Combination Gemcitabine and Vinorelbine in the second line treatment of non-small-cell lung cancer : A phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 18 : 505a. 1999.
13. Sculier JP, Berghmans T, Lafitte JJ, et al. ELCWP. A phase II study testing Paclitaxel as second line single agent treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer failing after a first line chemotherapy. Lung cancer 2002, 37 : 73-7.
14. Ceresoli GL, Gregore V, Cordio S, et al. Phase II of weekly paclitaxel as second line therapy in patient with advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer 2004; 44:231-9.
15. Solignac M. Nouvelles cibles de traitement dans le cancer du poumon : rôle des inhibiteurs de la tyrosine -kinase EGFR. Rev. Pneumol. Clin 2000, 3S34-3S56 .
16. Raymond et al. Epidermal growth factor receptor tyrosin kinase as target of anticancer therapy. Drugs 2000, 60 suppl 1 ; 15-23.
17. Wells A. Molecules in focus EGF Receptor. Int. J. Biochem. Cell. Biol. 1999 ; 31 : 637-643.
18. J-M Bréchot. Place des thérapeutiques ciblées : les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinases. Rev. Pneumol. Clin. 2004.60.5-3S68-3S71.
19. Kris MG, Natale RB, Herbst SR, et al. Efficacy of Gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosin-kinases, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer : a randomized trial. JAMA 2003 ; 290 : 2149-58.

20. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD 1839 (Iressa) for patients advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002
21. Bezjak A, Tu D, Seymour L et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with Erlotinib : quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical trials Group Study BR.21. *J. Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3831-3837.
22. O'Byrne KJ et al. Vascular endothelial cell growth factor and angiogenesis in non small cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 2000; 82; 1472-32.
23. Nelson A.R et al. Matrix metalloproteases : biological activity and clinical implications. *J. Clin Oncol* 2000; 18 : 1135-49.