

Apport des traitements médicaux associés aux traitements conventionnels dans le cancer bronchique à petites cellules

Bernard LEBEAU

Malgré les progrès réalisés ces vingt dernières années, l'insuffisance des résultats obtenus par les traitements conventionnels (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) dans le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) est criante car les réelles guérisons constatées ne le sont que chez des patients sélectionnés par de rigoureux critères d'inclusion et pour une fraction de cette population privilégiée qui reste toujours inférieure à 20 % lorsque l'on sait se donner le recul du temps. L'ensemble des CBPC reste d'un effroyable pronostic : plus de 50 % de décès à un an, moins de 10 % en vie à 5 ans. Beaucoup de recherches tendent donc actuellement à l'amélioration de ces résultats par l'adjonction aux traitements conventionnels dont les marges de progrès paraissent faibles, de nouveaux traitements médicaux qui pourraient soit augmenter cette marge par optimisation de l'action de la chimiothérapie (facteurs de croissance médullaire), soit ouvrir d'autres voies dans l'approche thérapeutique du CBPC (interférons, interleukines, analogues de la somatostatine, anticoagulants...)

Les facteurs de croissance médullaire

Les aplasies médullaires sont très fréquentes au cours du traitement des CBPC. Les accidents infectieux qui les compliquent, pneumopathies ou septicémies surtout, sont très fréquemment responsables de décès sur ce terrain (1). Il est inacceptable que le nombre de ces décès iatrogènes dépasse 5 % au sein d'une population globale de CBPC (2). Vu la polychimiothérapie lourde utilisée dans le traitement actuel de ces

cancers il était logique qu'ils constituent une des toutes premières indications de l'emploi des facteurs de croissance médullaire, G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) et GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor). Le G-CSF a l'avantage d'être sélectif dans son action sur les cellules médullaires progénitrices du neutrophile mature.

Les essais de phase I-II de Bronchud (3) puis des essais randomisés contre placebo tant aux Etats-Unis (4) qu'en Europe (5) ont confirmé que, pour une chimiothérapie conventionnelle sans cis-platine (ifosfamide ou cyclophosphamide, adriamycine, VP 16), l'administration sous-cutanée de G-CSF de J4 à J14 maximum réduisait de façon significative le nombre et la durée des épisodes fébriles survenant en période d'hypoplasie médullaire (77 % vs 40 % dans l'étude américaine et 58 % vs 37 % dans l'européenne). Le seul effet secondaire immédiat consiste en la survenue de douleurs osseuses modérées à moyennes chez 20 % des patients. La toxicité à long terme de ce type de produit n'est pas encore connue, vu le caractère récent de leur arrivée sur le marché. Aucun cas d'induction leucémique ou tumorale n'a été rapporté in vivo. Le risque d'épuisement médullaire, notamment lors de traitements en rechute chez des patients ayant reçu initialement des facteurs de croissance reste hypothétique. Le GM-CSF n'est pas plus efficace que le G-CSF et la stimulation conjointe des lignées granulocytaires et monocytaires provoque plus d'effets secondaires, fièvre et douleurs quasi-constantes et accidents d'hypotension fréquents en particulier (6,7), rendant son utilisation discutable dans cette indication.

Les bons résultats du G-CSF justifient la poursuite de travaux : le groupe français "Petites Cellules" teste actuellement en phase II l'association cisplatine-cyclophosphamide-doxorubicine-etoposide (PCDE) + G-CSF ; d'autres essayent de réduire les durées d'intercure à 3 voire 2 semaines (8), réduction rendue possible par la plus rapide remontée des neutrophiles ; d'autres étudient les possibilités d'intensification de chimiothérapie avec intensification de doses ou de nombre de drogues, éventuellement associée à une transplantation de moelle osseuse.

Les anticoagulants

Leur mode d'action n'est pas uniforme. Ils optimisent eux aussi l'efficacité de la chimiothérapie de par un meilleur accès des drogues cytotoxiques aux cellules tumorales par levée des barrières

thrombotiques. Ils ont de plus, tout au moins pour certains un effet antimétastatique et vis à vis de certaines tumeurs un rôle d'antifacteur de croissance, bien démontré pour les hépariniques de par leur action antithrombine (10).

Zacharski a été le premier à démontrer par un essai randomisé l'efficacité de la warfarine, une antivitamine K utilisée à doses efficaces, permettant de doubler la médiane de survie des patients du groupe traité par ce produit en plus de la chimiothérapie par rapport à ceux ne recevant que la chimiothérapie seule (11). Cet essai a été confirmé dans un deuxième temps par un travail portant sur plus de 300 CBPC (12). Le groupe français "Petites Cellules" avait d'abord testé l'aspirine, à doses antiagrégantes plaquettaires du fait des interactions connues entre plaquettes et cancérogénèse (13), mais aucun gain de survie n'a été observé dans ce premier essai (14). Le second essai du groupe a comparé une chimiothérapie sans anticoagulant au même traitement associé à cinq semaines initiales de Calciparine® à doses efficaces ; 276 patients ont été inclus et randomisés : les 137 patients recevant le traitement anticoagulant ont obtenu un meilleur taux de réponses complètes (37 % vs 23 %, $p = 0.004$) et une meilleure médiane de survie (316 vs 253 jours, $p = 0.01$) avec maintien de ce bénéfice à long terme (15). Un essai est actuellement en cours pour tester l'hypothèse d'un effet encore plus bénéfique d'une administration non limitée à la phase initiale mais prolongée cinq mois en remplaçant la Calciparine® par une administration quotidienne unique d'héparine à bas poids moléculaire pour éviter le risque métabolique calcique de l'administration prolongée d'une héparine standard. Pour terminer dans ce domaine original de la coagulation signalons les résultats préliminaires encourageants de l'utilisation conjointe de l'urokinase et de la chimiothérapie proposée par des auteurs espagnols (16).

Les interleukines

C'est à partir des premières publications de Rosenberg démontrant l'efficacité de l'interleukine 2 utilisée isolément pour des cancers du rein (17) qu'est réapparue l'idée d'utiliser une immunothérapie non spécifique devant les problèmes posés par la faible originalité de l'antigénicité tumorale par rapport aux caractéristiques d'une cellule normale (ce qui rend improbable l'efficacité d'une immunothérapie spécifique utilisée isolément). Si l'interleukine 2 est maintenant

prescrite dans d'autres indications que le cancer du rein, elle n'a pas démontré son intérêt dans le CBPC.

L'interleukine 3 fait l'objet d'essais en association avec la chimiothérapie (18) mais son rôle se rapproche de celui des CSF puisqu'elle a un triple effet positif sur la récupération des lignées médullaires, rouge, blanche et plaquettaire ; elle a aussi une action proliférante sur de nombreuses cellules matures ce qui limite son usage clinique.

L'interleukine 4 a des propriétés inhibitrices sur la prolifération de sous-populations lymphocytaires B et elle est capable de s'opposer à l'action leucémogène observée in vitro sous l'effet d'autres cytokines (19) ; ce produit est donc également candidat à une administration adjuvante à la chimiothérapie en relais-maintenance plus qu'initialement sur de trop volumineuses masses tumorales, nous semble-t-il, vu son mode d'action.

Les interférons

Plusieurs essais ont été conduits sur des maladies patentes avant ou après chimiothérapie ou radiothérapie avec des interférons alpha ou gamma. Tous sont restés négatifs sauf pour un des 48 patients rapportés dans une revue générale sur ce sujet (20). Il y était alors souligné l'intérêt potentiel de l'interféron alpha en traitement adjuvant du fait de propriétés cellulaires immunostimulantes mais aussi d'éventuelles actions de différenciation ou de cytotoxicité. Depuis, ces hypothèses se sont vues appuyées par les résultats positifs à long terme d'un essai conduit sur 410 patients dont les 237 répondeurs complets ou partiels après 4 cures de chimiothérapie et radiothérapie ont été randomisés entre l'administration de faibles doses d'interféron-gamma, une chimiothérapie de maintenance ou l'abstention thérapeutique. Si aucune différence n'est apparue dans les médianes de survie entre ces trois groupes, les différences sont statistiquement significatives pour les taux de survie à 1, 2 et 5 ans en faveur de l'utilisation de l'interféron (21). Cette étude est d'une grande importance de par sa méthodologie qui met bien en exergue que ces modificateurs du comportement biologique cellulaire n'ont d'intérêt que sur de faibles populations tumorales (apparents répondeurs complets ou très bons répondeurs partiels) et que leur action ne doit pas être appréciée à trop court terme, limitée qu'elle est aux seuls "longs survivants", n'apparaissant donc pas sur le seul critère "médiane de survie".

La somatostatine et ses analogues

Il est fréquent de retrouver des récepteurs à la somatostatine au niveau de CBPC alors qu'ils sont absents dans les cancers non à petites cellules (22). Une synthèse de somatostatine par les cellules cancéreuses elles-mêmes est rapportée dans 25 à 40 % des CBPC (23). Des études expérimentales ont bien démontré que la somatostatine, avait un effet inhibiteur sur la croissance de lignées cellulaires de CBPC tant *in vitro* qu'*in vivo* après transplantation chez des souris "nude" athymiques (24). L'effet antitumoral est considérablement amplifié lorsque cet analogue est appliqué par voie locale (25). Ces résultats ont bien sûr débouché tout récemment sur la mise en place d'essais cliniques. Il était logique de débiter par des tumeurs carcinoïdes métastatiques : les signes fonctionnels (diarrhée, flush syndrome) ont été améliorés de façon quasi-constante chez les 25 patients traités et une réponse partielle objective était observée sur 5 des 13 tumeurs mesurales (26). Un essai récent a porté sur 20 CBPC et aucune réponse n'y a été relevée mais il s'agissait de formes évoluées ; une diminution des taux circulants d'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) était notée par rapport aux taux sériques préthérapeutiques (27). Nous avons personnellement pu utiliser la somatuline en perfusion sous-cutanée à la pompe sur 5 CBPC et si ce produit est resté sans effet apparent chez 4 patients à formes disséminées, le cinquième dont la masse tumorale était minime mais qui ne pouvait plus recevoir de chimiothérapie du fait d'une insuffisance ostéo-médullaire majeure a bénéficié d'une réponse complète qui se maintient sans aucun traitement plus de cinq ans après le diagnostic initial, plus de quatre ans après l'institution du traitement par somatuline qui avait été poursuivi pendant 18 mois (obs. non publiée). Ces traitements ont très peu d'effets secondaires, limités à de rares stéatorrhées, nausées ou douleurs aux points d'injection ; de possibles lithiases vésiculaires ont été décrites à long terme. Pour ce produit encore, des essais randomisés de traitements adjuvants après chimiothérapie efficace devraient être rapidement instaurés.

La créativité est de mise dans une affection dont le pronostic reste aussi effroyable. Il faut savoir sortir des sentiers battus de la seule chimiothérapie, tout en gardant une méthodologie rigoureuse pour tester ces idées nouvelles.

Références.

1. TALCOTT JA, FINBERG R, MAYER RJ, GOLDMAN L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia : clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*,1988;148:2561-8.
2. FELD R, ABELOFF MD, BALL DL, et al. Toxicity and supportive care in small cell lung cancer : a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:146-51.
3. BRONCHUD MH, SCARFFE JH, THATCHER N, et al. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987;56:809-13.
4. CRAWFORD J, OZER H, STOLLER R, et al. Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J. Med* 1991;325:164-70.
5. GREEN JA, TRILLET VN, MANEGOLD C. For the European G-CSF Lung Cancer Study Group : R-metHu G-CSF with CDE-chemotherapy in small cell lung cancer : interim results for a randomized placebo controlled trial. *Proc ASCO* 1991;10:832.
6. SHEPHERD F, RUSTHOVEN J, GOSS P, EISENHAUER E. Phase I/II trial of high-dose cisplatin, etoposide and GM-CSF for small cell lung cancer. *Proc. ASCO* 1991;10:251.
7. ANDERSON H, GURNEY H, RADFORD J, et al. A phase I/II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 1990;62:528-32.
8. FISCHER JR, KLAUSMANN M, WOLF M, et al. Accelerated hematopoietic reconstitution induced by GM-CSF allows short-term high dose chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:194-8.
9. SHERIDAN WP, MORSTYN G, WOLF M, DODDS A, LUSK J. Granulocyte-colony stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1989;2:891-4.
10. ROSENBAUM J, TOBELEM G, MOLHO P, BARZU R, CAEN JP. Modulation of endothelial cells growth induced by heparin. *Cell Bio Int Rep* 1986;10:437-45.
11. ZACHARSKI LR, HENDERSON WG, RICKLES FR, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck and prostate. Final report of VA cooperative study # 75. *Cancer* 1984;53:2046-52.
12. CHAHINIAN AP, WARE JH, ZIMMER B, et al. Update on anticoagulation with warfarin and on alternating chemotherapy in extensive small cell cancer of the lung. *Proc ASCO* 1985;4:191.
13. MEHTA P. Potential role of platelets in the pathogenesis of tumor metastasis. *Blood* 1984;63 :55-63.

14. LEBEAU B, CHASTANG CL, MUIR JF, VINCENT J, MASSIN F, FABRE C and the "Petites cellules" Group. No effect of an antiaggregant treatment with aspirin in small cell lung treated with CCAVP 16 chemotherapy : results from a randomized clinical trial of 303 patients. *Cancer* 1993;71:1741-5.
15. LEBEAU B, CHASTANG CL, BRECHOT JM. for the "Petites Cellules" Group : Subcutaneous heparin treatment increases complete response rate and overall survival in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1991;7-(S):129 .
16. CALVO F, FERNANDEZ-HIDALGO O, GONZALES F, et al. Urokinase-chemotherapy phase II trial in small carcinoma of lung. *Proc. ASCO* 1990;9:237.
17. ROSENBERG S, LOTZE M, MUUL L, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and Interleukine-2 or high dose interleukine-2 alone. *New Engl J Med* 1987;316:889-97.
18. POSTMUS PE, GIETEMA JA, DAMSMA O, et al. Phase I trial of RH-interleukine 3 (IL-3. SC. in patients with relapse of small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Proc ASCO* 1991;10:851.
19. KARRAU S, DEFRANCE T, MERLE-BERAL H, et al. Interleukine-4 counteracts the interleukin-2 induced proliferation of monoclonal B cells. *J Exp Med* 1988;168:85-94.
20. JETT JR. Is there a role for interferon in the treatment of small cell lung cancer ? *Lung Cancer* 1989;5:281-6.
21. MATTSON K, NIIRANEN A, HOLSTI LR, et al. Natural alpha interferon as maintenance therapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1991;7(S):127.
22. SAGMAN U, MULLEN JB, KOVACS K, KERBEL R, GINSBERG R, REUBI JC. Identification of somatostatin receptors in human small cell lung carcinoma. *Cancer* 1990;66;2129-34.
23. RUSSEL PJ, O'MARA SM, RAGHAVAN D. Ectopic hormone production by small cell undifferentiated carcinomas. *Mal. Cell Endocrinol* 1990;71:1-9.
24. TAYLOR JE, BOGDEN AE, MOREAU JP, COY DH. In vitro and in vivo inhibition of human small cell lung carcinoma (NCI-H 69. growth by a somatostatin analogue. *Biochem. Biophys Res Commun* 1988;153:81-6.
25. BOGDEN AE, TAYLOR JE, MOREAU JP, COY DH, LEAPAGE DJ. Response of human lung tumor xenografts to treatment with a somatostatin analogue (somatuline). *Cancer Res* 1990;50 :4360-5.
26. KVOLS LK, MOERTEL CG, O'CONNELL MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-6.
27. MACAULAY VM, SMITH IE, EVERARD MJ, et al. Experimental and clinical studies with somatostatin analogue octreotide in small cell lung cancer. *Br J Cancer*, in press.

Achévé d'imprimer en mai 1993
sur les presses de l'imprimerie Laballery
58500 Clamecy

Dépôt légal : mai 1993
Numéro d'impression : 302015



SCIENTES EN MARCHÉ

Universités francophones est la collection de l'Université des Réseaux d'Expressions Françaises (UREF). Cette dernière, qui fonctionne au sein de l'AUFELF comme une Université sans murs, a été choisie par le Sommet des Chefs d'État et de Gouvernement des pays ayant en commun l'usage du français comme l'opérateur privilégié du Sommet en matière d'enseignement supérieur et de recherche. Cette collection de manuels universitaires et d'ouvrages de référence s'adresse à tous les étudiants francophones. Elle est appelée à constituer une bibliothèque universitaire en langue française dont les ouvrages sont proposés à des prix modérés.

Prix public : 180 FF
Prix préférentiel UREF (Afrique, Asie, Amérique du Sud et Haïti) : 50 FF

59.4374.1

