

Chimiothérapie Adjuvante des Cancers Bronchopulmonaires Non A Petites Cellules Opérés : Résultats Préliminaires à propos de 8 Cas

Leila El Fekih, Soraya Fenniche, Hela Hassene, Dalenda Belhabib, Hajer Ben Abdelghaffar, Tarek Kilani, Faouzi El Mezni, Mohamed Lamine Megdiche.

Service de pneumologie Ibn Nafiss. Hôpital Abderrhmane MAMI de L'ARIANA

L. El Fekih, S. Fenniche, H. Hassene, D. Belhabib, H. Ben Abdelghaffar, T. Kilani, F. El Mezni, M. L. Megdiche.

L. El Fekih, S. Fenniche, H. Hassene, D. Belhabib, H. Ben Abdelghaffar, T. Kilani, F. El Mezni, M. L. Megdiche.

Chimiothérapie Adjuvante Des Cancers Bronchopulmonaires Non A Petites Cellules Opérés : Résultats Préliminaires A Propos De 8 Cas

Adjuvant chemotherapy in resected non small cell lung cancer: preliminary results about 8 cases.

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°07) : 478 - 481

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°07) : 478 - 481

RÉSUMÉ

But : Rapporter les résultats préliminaires de la chimiothérapie adjuvante chez des malades ayant un carcinome bronchique non à **Méthodes :** Notre étude prospective a porté sur 12 malades opérés entre janvier 2005 et décembre 2007 dont 8 ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Le protocole prévoyait 4 cycles de traitement à base de cisplatine

Résultats : Nos 8 patients, tous de sexe masculin, ayant un âge moyen de 59 ans et un Performans Status égal à 1, avaient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après chirurgie à visée curative.

Six patients, classés stade II B, ont bénéficié d'emblée d'un traitement chirurgical. Le protocole de chimiothérapie adjuvante était à base de Cisplatine et Vinorelbine (5 cas) et Cisplatine et Gemcitabine (1 cas). Ces 4 cycles ont pu être administrés sans toxicité limitante sauf pour un malade qui a reçu 2 cycles seulement de CDDP- GEM en raison de la sévérité des troubles digestifs. Deux patients classés stade III B, ont pu être opérés après une chimiothérapie néo adjuvante par Cisplatine et Vinorelbine. La réponse histologique à la chimiothérapie était complète pour les 2 malades. Ce même protocole a été arrêté à 2 cycles du fait de la sévérité des effets secondaires hématologiques. Parmi nos 8 patients, deux sont décédés à 4 et 15 mois de progression tumorale. Les 6 autres sont en vie avec un recul moyen de 33 mois.

Conclusion : La chimiothérapie adjuvante post opératoire est devenu un standard thérapeutique pour les stades II A et II B et probablement les stades I B. Pour les stades non opérables d'emblée (IIIA et certains III B), l'articulation de la chimiothérapie avec la chirurgie reste à préciser.

SUMMARY

Aim: Report the preliminary results of adjuvant chemotherapy in patients surgically treated for non small lung cancer.

Methods : It's a prospective study about 12 patients surgically treated between January 2005 and December 2007. 8 patients had benefit of adjuvant chemotherapy. The protocol had been based at 4 cycles of Cisplatin

Results: Our 8 men patients, aged for the mean of 59 years with a Performans Status at 1, had benefit of adjuvant chemotherapy after curative surgery. Six patients considered as II B stage, had benefit immediately for surgically treatment. Adjuvant chemotherapy protocol had been based of Cisplatin and Vinorelbine (5 patients) and Cisplatin and Gemcitabine (1 patient). The 4 cycles can be administered without any limiting toxicity only for one patient who's received 2 cycles of Cisplatin and Gemcitabine in front of the severity of digestive side effects. Two patients considered as IIIB stage, had been surgically treated after neo adjuvant chemotherapy based at Cisplatin and Vinorelbine. Histological response was complete for twice of them. The same chemotherapy was stopped after 2 cycles as adjuvant, in front of haematological side effects. Two patients died at 4 and 15 months of neoplastic progression. The six other patients had been still on life with a mean back of 33 months.

Conclusion: Post operative adjuvant chemotherapy is the standard treatment for the II A and II B stages and probably for IB stage. For none immediately operative patients (IIIA and some III B), articulation of chemotherapy with surgery must be clarified.

Mots-clés

Cancer bronchopulmonaire-chirurgie-chimiothérapie.

Key - words

Lung cancer -surgery-chemotherapy

العلاج الكيميائي التكميلي لسرطان الرئة والقضبات الذي خضع للجراحة : النتائج الأولية حول 8 حالات

الباحثون : ل. الفقيه، ث. فنيش، ه. حسان، د. بالحبيب، ه. بن عبد الغفار، ط. الكيلاني، ف. المازني، م. لمكديش

الكلمات الأساسية : سرطان الرئة والقضبات - جراحة - علاج كيميائي

Le cancer broncho pulmonaire est le premier cancer de l'homme dans le monde et, en 2002, on dénombrait 1,35 millions de nouveaux cas représentant 12,4% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers (1).

En Tunisie, et d'après le registre du nord de 2006, on estime le nombre de cas annuels à 1500, cependant 70 à 75% des cancers sont diagnostiqués à des stades tardifs dans la plupart des séries Tunisiennes (2, 3,4) rendant la chirurgie, seul traitement véritablement curatif à ce jour, mais possible chez très peu de malades.

Ces malades même opérés ont cependant un taux de récurrence locale et métastatique élevé avec un taux de survie à 5 ans ne dépassant pas 50%. Ceci explique le développement ces dernières années d'autres voies thérapeutiques complémentaires à la chirurgie.

La chimiothérapie adjuvante post opératoire est devenu un standard thérapeutique pour les stades II A et II B, les stades I B pourrait également en bénéficier. Pour les stades non opérables d'emblée (IIIA et certains III B), l'articulation de la chimiothérapie avec la chirurgie reste à préciser. Nous rapportons les résultats préliminaires de la prise en charge par chimiothérapie adjuvante des malades opérés d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

MATERIEL ET METHODES

De Janvier 2005 à Décembre 2007, une étude prospective a été menée concernant les malades porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules opérés d'emblée ou après traitement néo adjuvant et chez qui l'indication d'une chimiothérapie adjuvante a été posée. La prise en charge a été faite dans le service Ibn Nafiss de l'hôpital Abderrahmen Mami de l'Ariana et l'exérèse chirurgicale était jugée complète et curative dans tous les cas.

La chimiothérapie adjuvante a été démarrée dans un délai inférieur à 8 semaines après la chirurgie pour un total de 4 cycles à base de cisplatine et vinorelbine ou cisplatine et gemcitabine.

RESULTATS

12 malades soit 5,8% de l'ensemble des malades atteints de CBNPC pris en charge dans notre service, ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Tous sont des hommes avec un âge moyen de 59 ans. Parmi eux, 8 malades ayant un Performans Status (PS) égal à 1, ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Quatre malades classés stade IIB en post opératoire, n'ont pas bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante pour diverses raisons : terrain (âge de 76 ans et antécédents cardio vasculaires), infection nosocomiale pulmonaire à pyocyanique traînante au-delà de 2 mois post opératoire, altération de l'état général après chirurgie et pour le dernier malade, l'absence de couverture sociale n'a pas permis l'obtention des médicaments.

Deux patients, âgés respectivement de 55 et 60 ans, ayant un PS égal à 0 et classés initialement stade III B (T4 N2 M0 et T4 N0

M0), ont pu être opérés après une chimiothérapie néo adjuvante faite de 4 cycles de cisplatine et vinorelbine pour l'un et 4 cycles de carboplatine et gemcitabine pour l'autre en raison d'une angioplastie dans ses antécédents. Cette chimiothérapie a été réalisée dans un délai respectif de 34 et 59 jours par rapport au diagnostic de CBNPC. L'évaluation tomodensitométrie après chimiothérapie néo adjuvante a montré une réponse objective partielle respectivement de 60 et 45 %. La résection chirurgicale a eu lieu 12 et 45 jours après la fin de la chimiothérapie, et a consisté en une lobectomie supérieure. La réponse histologique était jugée complète avec un stade p TONOMO pour les 2 malades. La même chimiothérapie a été poursuivie durant 2 cycles en adjuvant, avec des effets secondaires à type de neutropénie grade 3 pour les deux patients en plus d'une constipation et d'une neuropathie périphérique grade 1 pour le plus jeune. Les 2 malades sont encore en vie à ce jour avec un recul respectif de 22 et 43 mois.

Six patients, d'un âge moyen de 56 ans, classés initialement stade II B ont été opérés. L'intervention chirurgicale a consisté en une lobectomie pour 4 malades associée à une pariéctomie pour 2 d'entre eux, une pneumonectomie gauche pour le cinquième et une pneumonectomie droite pour le dernier. La classification post opératoire était la suivante : pT3N0M0 pour 2 malades et p T3N1M0 pour les 4 autres. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée dans un délai moyen de 50 jours, à base de cisplatine et vinorelbine pour 5 malades ; dans le dernier cas, le protocole était à base de cisplatine et gemcitabine en raison d'antécédents de tumeur vésicale classée pT1, opéré initialement puis traité par BCG thérapie lors de la récurrence.

Tous les malades ont pu terminer leur 4 cures malgré des troubles digestifs de grade 2 pour quatre d'entre eux et grade 3 pour un malade. Le patient recevant une chimiothérapie à base de cisplatine et gemcitabine n'a pu terminer ses 2 dernières cures en raison de vomissements grade 3. Une toxicité hématologique à type de neutropénie grade 3 est survenue chez les 2 malades les plus âgés sans autres incidents. Par ailleurs, une radiothérapie post opératoire a été indiquée pour les 2 malades ayant subi une pariéctomie, mais non réalisée en raison des délais d'attente prolongés. Deux patients sont décédés respectivement à 4 mois (métastases cérébrales avec hypertension intracrânienne) et 15 mois (volumineuse métastase surrénalienne pour le malade ayant des antécédents de tumeur vésicale) après la fin de la chimiothérapie. Les autres sont encore en vie avec un recul moyen égal à 22 mois (extrêmes de 19 et 39 mois).

DISCUSSION

Le cancer broncho pulmonaire reste le premier cancer de l'homme dans le monde et en Tunisie avec une progression dans les pays en voie d'émergence tel que la Chine et l'Inde (5). Dans une étude rétrospective Japonaise, portant sur 4600 cas de cancer bronchique et menée entre 1984 et 1998, 87% des femmes étaient non fumeuses contre 8,6% des hommes (5). Le pronostic de ce cancer reste, malgré les avancées thérapeutiques, réservé avec une mortalité spécifique égale à

l'incidence (6) du fait que la plupart des cancers sont diagnostiqués à des stades tardifs soit de 70 à 75% des patients dans les études Tunisiennes (2,3,4). La chirurgie, seul traitement véritablement curatif à ce jour, ne peut ainsi être proposée qu'à très peu de malades et de plus, les CBNPC même opérés présentent un taux de récurrence locale et métastatique élevé et le taux de survie à 5 ans ne dépasse pas 50% (5,7). Ce mauvais pronostic explique le développement ces dernières années d'autres voies thérapeutiques complémentaires à la chirurgie en particulier la chimiothérapie qui montre un effet bénéfique lorsqu'elle est basée sur un sel de platine associé à une drogue de 3ème génération (5,7).

Plusieurs essais randomisés ont été menés dans cet objectif (Tableau 1).

Tableau 1 : Essais randomisés de chimiothérapie adjuvante dans les CNPC et méta-analyses

Essai	Nb	CT	RR	p	Bénéfice à 5ans %
Méta 95	1394	CIS/	0,87(0,74-1,02)	0,08	5
ALPI	1209	MVP	0,96(0,81-1,13)	0,58	NP
BLT	381	CIS/	1,02(0,77-1,35)	0,90	NP
IALT	1867	CIS/...VNR	0,86(0,76-0,98)	0,03	4,1
JBR10	482	CIS/VNR	0,69(0,52-0,91)	0,04	15
CALGB 06	344	CBDAC/TXL	0,80(0,60-1,07)	0,1	NP
ANITA	840	CIS/VNR	0,79(0,66-0,95)	0,01	8,6
Méta 06	4584	CIS	0,89(0,82-0,96)	0,004	4,2

CIS,cisplatine ; MVP,mitomycine-vindésine-platine ; VNR,vinorelbine ; CBDCA,carboplatine ;TXL,paclitaxel ; RR, risque relatif de décès,NP non précisé.

La chimiothérapie adjuvante ne semble cependant pas indiquée pour tous les malades ; en effet pour les sujets âgés de 75 ans et plus, l'effet semble délétère (9,10) ; c'est le cas d'un de nos malades non retenu pour un traitement complémentaire. Le bénéfice de la chimiothérapie post opératoire est démontré avec un niveau de preuve élevé pour les patients de stades II et IIIA (11). C'est le cas de tous nos malades inclus. Les patients de stade IA n'en tirent pas de bénéfice alors que les résultats des malades répondant à un stade IB restent controversés et plus d'études sont nécessaires pour dégager une attitude tranchée (12,13).

Les malades classés IIIA -N1 rejoignent dans leurs modalités de prise en charge les stades II alors que l'articulation de la chimiothérapie avec la chirurgie et/ou la radiothérapie reste à préciser pour les stades IIIA -N2 (14,15,16). Le positionnement de cette chimiothérapie pour les malades d'emblée opérables est difficile à préciser car peu d'études s'y sont consacrés et leur

recul est encore insuffisant (15).

Les modalités de cette chimiothérapie qui doit intervenir dans les 2 mois qui suivent la chirurgie, sont précisées dans les standards, options, recommandations mises à jour par la fédération nationale française des centres de lutte contre le cancer (17).

Dans notre courte expérience, le délai d'administration de la chimiothérapie n'a jamais excédé 60 jours. L'indication de 4 cycles a été respectée pour 7 malades. Un seul malade recevant une chimiothérapie à base de cisplatine –gemcitabine n'a pas été adhérent et n'a eu que 2 cures en raison de vomissements grade 3. La compliance à la chimiothérapie post opératoire semble un autre obstacle à cette modalité thérapeutique complémentaire ; elle est moindre que pour l'administration pré opératoire de la chimiothérapie dans la plupart des essais comparatifs (6,15). Il en est tout autrement des malades classés stades IIIA et certains IIIB, chez qui la tumeur est potentiellement résectable et qui tirent un bénéfice certains lorsqu'ils sont bon répondeurs. C'est le cas de 2 de nos malades, classés initialement T4 ayant eu une réponse objective partielle après 4 cures de chimiothérapie néo adjuvante et opérés avec une réponse complète sur la pièce opératoire. La même chimiothérapie a été poursuivie pour 2 cycles en adjuvant mais avec une dose cumulée de 75% pour la vinorelbine en raison d'une neutropénie grade 3.

Notre série est trop restreinte et manque de recul pour conclure à un bénéfice en terme de survie. Cependant 2 malades parmi les 8 sont déjà décédés : un, ayant des antécédents de cancer vésical et n'ayant reçu que 2 cures en post opératoire, a récidivé au niveau abdomino pelvien et le deuxième a développé rapidement des métastases cérébrales multiples probablement pré existantes à l'intervention posant de nouveau, le problème du bilan initial nécessaire au staging du cancer bronchique.

Ce bénéfice, même s'il existe doit être analysé en tenant compte des coûts directs et indirects inhérents à la prise en charge du cancer bronchopulmonaire dans notre pays. Dans le futur, les malades tirant réellement bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pourrait être mieux cernés grâce aux avancées de la pharmacogénomie (18,19) mais ces investigations sont elles-mêmes génératrices de surcoût pour les systèmes de santé.

CONCLUSION

Les CBNPC même réséqués semblent devoir bénéficier d'un traitement complémentaire. La meilleure stratégie reste à préciser : selon les stades, le positionnement par rapport à l'acte chirurgical mais aussi la pharmacogénomie qui permettra de mieux identifier les sujets pouvant bénéficier de tel ou tel médicaments voire même des thérapies ciblées.

Références

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P :Global cancer statistics,2002;CA cancer J Clin 2005;55:74-108.
2. Hsairi M, Fakhfakh R, Ben Abdallah M , Jelidi R, Sellami A, Nacef T. Assessment of cancer in Tunisia 1993-1997.Tunis Med

2002 ; 80 : 57-64

3. El Mezni F, Mrabet N, Ismaïl O. Pathological profile of lung carcinoma in Tunisia about 869 cases. Tunis Med 2005; 83: 157-62

4. Fajraoui N, Charfi MR, Khouini H, Annabi H, Bouhaouala MH, Boussen MH. Clinical epidemiology of primary lung cancer in Tunisia .100 cases. *Tunis Med* 2007; 85: 766-72
5. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H, Tsubota N :lung cancer in women :sex associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000;118 :1603-9 .
6. Milleron B, Gounant V, Giroux-Leprieur E, Lavolé A : La chimiothérapie postopératoire des cancers bronchiques non à petites cellules. *Rev. Mal. Resp.* 2007 ; 24 : 6S64-68
7. Westeel V : La chimiothérapie péri opératoire ces carcinomes bronchiques non à petites cellules. En pratique. *Rev. Mal. Resp.* Octobre Vol 24 2007 cahier 2 n°8: 6S69-72
8. Barlesi F. *Rev Mal Respir* 2006 ;23 :16S47-16S53.
9. Hamada C , Tanaka F, Ohata M, Fujimura S , Kodama K, Imaizumi M: Meta-analysis of post operative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4999-5006
10. Pepe C, Hasan B, Winton T, Seymour L, Pater J, Livingston R; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials: Adjuvant chemotherapy in elderly patients : an analysis of national Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Intergroup BR.10. *J Clin Oncol* 2006; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2006; 24 (185) : 7009
11. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non small lung cancer (Adjuvant Navelbine International trialist association (ANITA)) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
12. Depierre A, Westeel V. La chimiothérapie préopératoire dans les cancers bronchiques non à petites cellules. *Rev. Mal. Resp* 2007 ; 24 : 6S59-63
13. Pignon J, Tribodi H, Scagliotti G, Douillard J, Shepherd F, Stephens R, le chevalier T: Lung adjuvant cisplatin Evaluation (LAEC): a pooled analysis of five randomised clinical trials including 4,584 patients. *J. Clin Oncol* 2006; 24: 2008.
14. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J: cisplatin –based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
15. Milleron B, Quoix E, Westeel V, Puyraveau M, Braun D, Breton JL, Bigay-Gamel, Pujol JL, Morin F, Depierre A : IFCT0002 phase III study comparing a preoperative (PRE) and a perioperative (PERI) chemotherapy with two different CT regimens in resectable non small cell lung cancer (NSCLC) : early results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: Abst 7519
16. Albin KS, Swann RS, Rusch VW et al: Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT / RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage III A (pN2) non small cell lung cancer: out comes update of North American inter group 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl): 7014.
17. Standards Options et Recommandations pour le traitement périopératoire des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable d'emblée opérables (mise à jour). *Rev Mal Respir* 2007 ;24 :1049-64.
18. Seve P, Issac S, Tredan O, Souquet PJ, Patcheco Y, Perol M et al: Expression of class III (beta) –tubulin is predictive of patient outcome in patients with non small cell lung cancer receiving vinorelbine- based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5481-6.
19. Tsao MS, Aviel- Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N , Sakurada A et al : Prognostic and predictive importance of p 53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5240-7