

Implications thérapeutiques des récentes études sur la stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petite cellule

Besma Ourari-Dhahri, Hédi Ben Slima, Jihen Ben Amar, Leila El Gharbi, Mohamed Ali, Baccar Saloua Azzabi, Hichem Aouina, Hend Bouacha

*Service de Pneumologie Allergologie Centre Hospitalo-Universitaire Charles Nicolle, 1006 Bab Saadoun, Tunis, Tunisie
Faculté de médecine de Tunis. Université Tunis El Manar*

B. Ourari-Dhahri, H. Ben Slima, J. Ben Amar, L. El Gharbi, M. Ali, B. Saloua Azzabi, H. Aouina, H. Bouacha

B. Ourari-Dhahri, H. Ben Slima, J. Ben Amar, L. El Gharbi, M. Ali, B. Saloua Azzabi, H. Aouina, H. Bouacha

Implications thérapeutiques des récentes études sur la stratégie de prise en charge des cancers bronchiques non à petite cellule

Management of non small cell lung cancer

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°12) : 847 - 851

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°12) : 847 - 851

R É S U M É

Prérequis : Le cancer broncho pulmonaire est un problème de santé publique majeur dont le pronostic est le plus souvent défavorable. Pendant longtemps, les stratégies de prise en charge de ce cancer ont peu pris en considération le type histologique et peu d'auteurs se sont attardés à l'étude de l'implication du type histologique du cancer sur le devenir des malades atteints.

But : A la lumière des résultats des récentes études, nous nous proposons de revoir les récents aspects épidémiologiques et biologiques des cancers bronchiques puis d'étudier l'impact sur la stratégie thérapeutique.

Méthodes : Revue de la littérature

Résultats : les avancées scientifiques et la découverte de nouveaux mécanismes de cancérogénèse élargissent considérablement les cibles potentielles thérapeutiques et permettent d'adopter une approche plus spécifique de la cellule cancéreuse.

Conclusion : Malgré les progrès observés en cancérologie thoracique, les bénéfices en terme de survie restent modeste l'avènement de nouvelles molécules ciblant spécifiquement une étape de l'oncogenèse permet une meilleure sélectivité thérapeutique et une toxicité moindre.

S U M M A R Y

Background : The broncopulmonary cancer is a major problem of public health whose diagnosis is most of the time unfavorable. For a long time, strategies of management of cancer have not taken into consideration much the histological type and few authors have studied the implication of histological type of cancer on the future of patients having cancer.

Aim: Taking into account the results of recent studies, we propose to review the recent epidemiological and biological aspects of bronchial cancers and then to study the impact on the therapeutic strategy.

Methods: Review of literature

Results: The scientific progress and the discovery of new mechanisms of carcinogenesis considerably enlarge the therapeutic potential targets and enable to adopt a more specific approach of the cancer cell.

Conclusion: Despite the progress observed in thoracic cancerology, the benefits concerning survival remain modest. The oncoming of new molecules specifically targeting a stage of oncogenesis enables a better therapeutic selectivity and a lesser toxicity.

M o t s - c l é s

Cancer broncho pulmonaire, histologie, traitement, évolution

Key - words

Lung cancer, histology, treatment, outcomes

Pendant plusieurs années, les stratégies de prise en charge du cancer bronchique prenaient peu en considération le type histologique. La seule question qui se posait se résumait ; est-ce un cancer à petites cellules ou non ? Jusqu'à une période récente, peu d'auteurs se sont attardés à l'étude de l'implication du type histologique sur le devenir des malades présentant un cancer bronchique surtout pour les stades avancés. Cependant, une revue de la littérature récente suggère une sérieuse implication du type histologique dans l'efficacité du traitement et à fortiori dans le pronostic du patient.

Nous nous proposons de revoir les récents aspects épidémiologiques et biologiques des cancers bronchiques puis d'étudier l'impact sur la stratégie thérapeutique à la lumière des résultats des récentes études.

MÉTHODOLOGIE

Notre recherche bibliographique s'est basée sur les mots clés suivants : cancers bronchiques non à petite cellule, épidémiologie, biologie moléculaire et traitement. Nous avons consulté la base de données Pub Med et nous avons retenu 25 articles pour l'analyse des données relatives aux cancers bronchiques. Les articles retenus comportent des articles originaux, des mises au point, des méta-analyses ainsi que des abstracts.

***Rappel :**

Tableau 1 : Les Standards et les Options

Standards	Un Standard correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.
Options	Des Options correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts. Une Option peut avoir la préférence des experts. Lorsque cela est justifié, une des attitudes cliniques proposées peut être d'inclure le patient dans un essai thérapeutique en cours.

Tableau 2 : Les niveaux de preuve

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

RÉSULTATS

Aspects épidémiologiques

En 2000, le nombre de nouveau cas de cancer était estimé à 1,2 million. D'autre part, 1,1 million de décès étaient attribués au cancer broncho-pulmonaire [1]. L'incidence du cancer bronchique varie suivant le type histologique. Pendant des années, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde se présentait comme le cancer bronchique non à petites cellules le plus fréquent [2, 3]. Aujourd'hui, il est clair que l'adénocarcinome est désormais le type histologique dominant, cette prédominance étant plus marquée chez les femmes [2, 4]. Des facteurs environnementaux, hormonaux et matériels (expansion des cigarettes avec filtre) sont évoqués.

Aspects anatomo-pathologiques et biologiques

1. Aspects anatomo-pathologiques

Les tumeurs bronchiques sont répertoriées selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé [1]. La prise en charge ciblée des cancers broncho-pulmonaires selon leur type histologique implique à la fois la rigueur de l'analyse puis de la transcription des comptes-rendus d'examens anatomopathologiques ceci en conformité avec les recommandations.

La distinction entre cancers épidermoïdes et non épidermoïde se fait assez aisée à l'examen anatomo-pathologique. Par ailleurs, l'immunohistochimie se présente d'un grand apport dans la différenciation entre un adénocarcinome bronchique primitif d'une métastase pulmonaire en cas d'expression du thyroid transcription factor 1 et de la cytokeratine 7.

2. Aspects biologiques

Plusieurs études de recherche se basant sur la biologie moléculaire ont prouvé que, cancers épidermoïdes et non épidermoïdes étaient différents sur le plan biologique [5-9]. Ceci est dû au fait que chacun d'entre eux exprime et à des degrés divers différents gènes codant pour différentes protéines. Sur le plan pratique, c'est sur l'expression d'un marqueur que les stratégies d'individualisation thérapeutiques se basent. Trois principaux gènes ont été isolés, l'ERCC1, l'EGFR, et le K-Ras. La présence d'un gène, sa sur expression ou sa mutation implique des réponses différentes à la chimiothérapie.

Sur le plan biologique il est évident qu'on ne peut plus considérer les différents types de CBNPC comme un seul ensemble. Par voie de conséquence, des stratégies thérapeutiques se basant sur les résultats biologiques sont en cours d'élaboration [10].

3. Implications thérapeutiques

Jusqu'à récemment, les stratégies thérapeutiques développées dans le cancer bronchique visaient exclusivement, à détruire les cellules tumorales par des agents cytotoxiques, chimiques ou physiques. La cible étant le noyau de la cellule et les acides nucléiques. La meilleure connaissance, actuelle, de la cellule cancéreuse, des gènes impliqués dans la transformation maligne

et des interactions de la cellule tumorale avec l'environnement a permis le développement de molécules capables d'atteindre ces nouvelles cibles.

Ces perspectives sont très intéressantes, néanmoins, ces molécules ne vont pas « cibler » la cellule tumorale mais une voie de signalisation. L'index thérapeutique va donc dépendre du rapport d'activation de la voie de signalisation entre la tumeur et les tissus sains.

3.1 Prise en charge des stades précoces

Dans les cancers bronchiques découverts à des stades précoces, plusieurs études rapportent une incidence plus élevée des métastases cérébrales asymptomatiques dans l'adénocarcinome ou en cas d'envahissement médiastinal type N2 [11,12].

La présence d'un CBNPC de type non épidermoïde impose donc un examen neurologique approfondi avec réalisation d'un scanner cérébral au moindre doute pour les stades I et II. Dans les stades III et IV l'imagerie cérébrale doit être systématique. Par contre la prise en charge chirurgicale diffère peu d'un type histologique à un autre (Niveau A).

Dans la prise en charge post opératoire, les Standards Options Recommandations (SOR) ne citent nullement le type histologique [13]. Cependant, plusieurs essais sont en cours de réalisation ou terminés afin de définir la place des différentes molécules comme traitement adjuvant, dessinant ainsi de nouvelles stratégies thérapeutiques non seulement suivant le type histologique mais aussi les marqueurs biologiques prédictifs de l'efficacité des traitements [14]. Actuellement, les recommandations sur la prise en charge des stades précoces sont les suivantes [13]:

Stade IA : bénéfice de la chimiothérapie adjuvante non démontré (niveau de preuve B).

Stade IB : bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à conforter (niveau de preuve C).

Stade II : bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (niveau de preuve A).

L'ajout de la radiothérapie médiastinale à la chirurgie est délétère sur la survie globale (niveau de preuve A).

3.2 Prise en charge des stades localement avancés

Dans la prise en charge des stades localement avancés, deux études suggèrent que la chimiothérapie d'induction avant radiothérapie ou chimio-radiothérapie présente un avantage en terme de survie dans les CBNPC de type non épidermoïde alors qu'elle semble sans bénéfice dans le carcinome épidermoïde [15, 16]. Cependant dès que la tumeur atteint des stades inopérables (stade IIIA ou stade IIIB), les études récentes rapportent que le type histologique n'a pas d'influence sur l'efficacité du traitement. Actuellement, les recommandations préconisent la prise en charge suivante du stade IIIA [13] :

bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (niveau de preuve A)

l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas démontrée, bien qu'une tendance en faveur de la chimiothérapie soit observée (niveau de preuve C).

L'efficacité ou l'effet délétère de la radiothérapie médiastinale ne peuvent être mis en évidence (niveau de preuve B). De nouvelles études sont souhaitables

3.3 Prise en charge des stades métastatiques

3.3.1 Traitement de 1^{ère} ligne

a- Chimiothérapie

Jusqu'à une période récente, le standard thérapeutique reposait sur un doublet de chimiothérapie basé sur les sels de platine (Niveau de preuve A). Dans une étude parue en 2007 comparant les traitements de première ligne des CBNPC stade IIIB /IV, Scagliotti rapporte une efficacité en terme de survie de l'association cisplatine- premetrexed par rapport à cisplatine –gemcitabine chez les malades porteurs d'un carcinome non épidermoïde [17]. Le premetrexed est la drogue de choix chez ces patients.

b- Thérapies ciblées

Dans le traitement par thérapie ciblée, émergent actuellement le traitement anti-angiogénique (bevacizumab) ainsi que les anticorps anti EGFR.

Le bevacizumab représente le premier traitement anti-angiogénique développé en oncologie thoracique. Son efficacité a été prouvée dès un premier essai randomisé en phase II (carboplatine- paclitaxel vs même chimiothérapie plus bevacizumab) [18].

Cependant six malades dont quatre présentant un carcinome épidermoïde avaient présenté une hémoptysie de grande abondance. Il en découla que le bevacizumab fut restreint aux carcinomes non épidermoïdes pour des raisons de tolérance.

Deux essais ont par la suite confirmé le bénéfice du bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine en termes de réponse et de survie sans progression et de survie globale [19, 20,21].

Les anticorps anti EGFR ont par ailleurs été développés en particulier le cétuximab.

Dans une étude de phase III parue en 2008 (étude FLEX) comparant l'association cisplatine-vinorelbine seule et associée au cétuximab [22]. La survie sans progression était similaire dans les groupes mais les taux de réponse et de survie globale étaient meilleurs dans le groupe bénéficiant d'une chimiothérapie associée au cétuximab indépendamment du sous type histologique.

Le bevacizumab et le cétuximab se présenteraient comme des molécules d'avenir dans les thérapies ciblées dans le traitement de 1^{ère} ligne des CBNPC non épidermoïdes. En conséquence, des résultats obtenus dans les différents essais, des propositions d'arbres décisionnels ont été établies dans le traitement futur de 1^{ère} ligne CBNPC non épidermoïde métastatique, incluant les marqueurs biologiques, le type histologique et l'état général du patient.

3.3.2 Traitement de maintenance

Dans le traitement de maintenance des carcinomes non épidermoïdes, la poursuite d'une association de chimiothérapie au bevacizumab reste le standard.

Quelques essais en cours pourraient mener vers l'individualisation du traitement de maintenance en fonction du type histologique.

3.3.3 Traitement de 2ème ligne

En seconde ligne, actuellement le premetrexed et l'erlotinib se présentent comme molécules de choix du traitement du carcinome non épidermoïde [23, 24]. Cependant, les stratégies thérapeutiques sont non établies. La réalisation de nouveaux essais thérapeutiques avec inclusion de malades reste une nécessité.

DISCUSSION

Le cancer broncho-pulmonaire est l'un des cancers les plus fréquents. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans et le facteur de risque majeur de ce cancer est le tabagisme.

Près de 85 % de ces cancers sont des formes dites « non à petites cellules » et représentent ainsi l'histologie prédominante. La survie de ce cancer est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge. Tous stades confondus, la survie relative à 5 ans est estimée à environ 14 % [25]. Pour les cancers diagnostiqués à un stade localisé, le plus souvent accessibles à un traitement chirurgical, la survie à 5 ans peut atteindre 50 %.

Pendant longtemps, les stratégies de prise en charge de ce cancer ne prenaient en compte que le stade de la maladie ; le type histologique était peu pris en considération. Néanmoins ces dernières années, la recherche sur le cancer du poumon particulièrement celui non à petites cellules a ouvert la voie à de

nouvelles perspectives thérapeutiques avec l'arrivée de nouvelles techniques et de nouvelles molécules.

Les essais en cours de réalisation dessinent de nouvelles stratégies thérapeutiques non seulement suivant le type histologique mais aussi selon les marqueurs biologiques prédictifs de l'efficacité des traitements, ouvrant la voie à un traitement individualisé des cancers broncho-pulmonaires. Les résultats primaires de ces études montrent un bénéfice sensible sur la morbi-mortalité.

Par ailleurs, les récentes avancées thérapeutiques ont écarté l'âge du patient comme paramètre de prise en charge. Même si chez les sujets les plus âgés, une évaluation gériatrique prenant compte des antécédents et des co-morbidités reste nécessaire et permet d'établir les possibilités ou non d'une chirurgie. Malheureusement, ces nouvelles stratégies thérapeutiques se trouvent confrontées au coût - des techniques d'investigation anatomo-pathologiques de biologie moléculaire et des nouveaux traitements- qui reste élevé.

CONCLUSION

Le cancer broncho pulmonaire reste un problème de santé publique majeur dont le pronostic est le plus souvent défavorable. Son polymorphisme non seulement clinique, mais aussi histologique, et biologique implique l'étude de stratégies de prise en charge thérapeutique individualisées.

Références

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2004.
2. Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care Lung Cancer 2007;57:253-60
3. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male, female differences diminishing adenocarcinoma rising. Int J Cancer 2005 ;117:294-9.
4. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, et al. Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers. Rev Mal Resp 2002;19 :727-34
5. Mc Donels Sivers AL, Nimri CF, Stoner GD, et al. Differential gene expression in human lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. Clin Cancer Res 2002; 8:1127-38.
6. Mc Donels Sivers AL, Stoner GD, Lubet RA, et al. Differential expression of critical cellular genes in human lung carcinomas and squamous cell carcinomas in comparison to normal lung tissues. Neoplasia 2002; 4:141-50
7. Wang T, Hopkins D, Schmidt C, et al. Identification of genes differentially over-expressed in lung squamous cell carcinoma using combination of c DNA subtraction and microarray analysis. Oncogene 2000;19:1519-28
8. Liu Y, Sun W, Zhang K et al. Identification of genes differentially expressed in human primary lung squamous cell carcinoma. Lung Cancer 2007;56:307-17
9. Weir BA, Woo MS, Getz G, et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. Nature 2007; 450:893-98.
10. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Non-small-Cell Lung Cancer Working group. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non Small Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. J Clin Oncol 2008; 26: 983-94.
11. Salvatierra A, Biamonde C, Llamas JM et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1990;97: 1052-58.
12. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial Computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non small cell lung cancer. Chest 1994; 106: 1025-29.
13. French National Federation of Cancer Centers (FNCLCC). Standards Options on Recommendations (SOR) for the perioperative treatment of patients with resectable non-small cell lung cancer. Rev Mal Respir 2007; 24: 1049-64.
14. Barlesi F, Barrau K, Doddoli C, et al. Phase III randomized trial of chemotherapy with cisplatin plus gemcitabine in resected non-small cell bronchial carcinoma with quality of life as the primary objective. Rev Mal Respir 2006; 23:489-96.
15. Kim TY, Yang SH, Lee SH, et al. A phase III randomized trial of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced non-small lung cancer Am J Clin Oncol 2002 ;25:238-43.
16. Huang EH, Liao Z, Cox JD et al. Comparison of Outcomes for

- patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer treated with induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation vs. concurrent chemoradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68: 779-85.
17. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus premetrexed in chemotherapy-naïve patients with –advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
 18. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus premetrexed and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 2184-91.
 19. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355: 2542-50.
 20. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al. BO17704(AVAIL): A Phase III Randomised Study Of First-Line Bevacizumab Combined With Cisplatin/Gemcitabine (Cg) In Patients (Pts) With Advanced Or Recurrent Non-Squamous, Non –Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2008;19(Supplement 8):vii1-vii4.
 21. Sonia JC. Discussion LBA1, ESMO congress, Stockholm 2008.
 22. Pirker R, Szczesna A, Von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/Vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008; ASCO Annual Meeting Proceeding 26: Abstract 3.
 23. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of premetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009. 14(3):253-63.
 24. Clark GM, Zborowski D, Santabarbara P, et al. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR21. *Clin Cancer Res* 2006;7:389-94.
 25. Bossard N, Velten M, Remontet L, et al. Survie des patients atteints de cancer en France: principaux résultats de la première étude du réseau des registres français des cancers (Francim). *Oncologie* .2007; 9: 574-80.