

Les facteurs pronostiques de la chimiothérapie de deuxième ligne du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules métastatique

Prognostic factors for second-line chemotherapy of metastatic non-small-cell lung cancer

Saoussen bacha, Hela cherif, Sonia habibech, Améni sghaier, Sana cheikhrouhou, Hager racil, Naouel chaouch, Mohamed lamine megdiche, Abdellatif Chabbou,

Service de pneumologie pavillon 2 hôpital Abderrahmane mami Ariana

R É S U M É

Introduction : Peu d'études ont été menées sur les déterminants pronostiques de la chimiothérapie de deuxième ligne du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC). Le but de cette étude était de déterminer les facteurs pronostiques de survie chez les patients recevant une chimiothérapie de deuxième ligne pour CBPNPC métastatique.

Méthodes: Etude rétrospective incluant 71 patients ayant un CBPNPC métastatique et qui avaient reçu une chimiothérapie de deuxième ligne entre janvier 2006 et janvier 2013.

Résultats: La moyenne d'âge était de 57 ans. Tous les patients étaient de sexe masculin. Le PS était ≤ 1 dans 90,1% des cas. La chimiothérapie de deuxième ligne était à base de docetaxel dans 31 cas et pemetrexed dans 18 cas. Quatorze patients (19,71%) avaient reçu une troisième ligne de chimiothérapie. La médiane de survie globale était de 13,5 mois. L'analyse univariée avait montré que l'âge ≥ 65 ans ($p=0,025$), un stade T avancé (T4 par rapport T3 et T2; $p=0,01$), un stade N avancé (N3 par rapport N2 et N1; $p=0,001$), une anémie ($p=0,05$) et la progression tumorale à la fin de la chimiothérapie de première ligne ($p = 0,04$) étaient associés à une mauvaise survie globale. Seuls l'âge ≥ 65 ans (HR=2,15; IC 95% [1,26 à 2,44]) et un stade N avancé (HR=2,273; IC 95% [1,26 à 2,44]) étaient des facteurs pronostiques indépendants de mauvaise survie globale.

Conclusion: l'âge ≥ 65 ans et le stade N avancé sont des facteurs de mauvais pronostic chez les patients atteints de CBPNPC recevant une chimiothérapie de deuxième ligne.

M o t s - c l é s

Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, chimiothérapie, deuxième ligne, pronostic

S U M M A R Y

Background: Few studies have been conducted to determine prognostic factors of second-line chemotherapy. The aim of this study was to determine the prognostic factors for survival in patients receiving second-line treatment for advanced NSCLC.

Methods: We retrospectively reviewed the records of 71 patients with metastatic NSCLC who received second-line chemotherapy from January 2006 to January 2013.

Results: The mean age was 57 years. All patients were male. The performance status was 0 or 1 in 90.1% of cases. Sixty-four patients received a first line platinum-based chemotherapy. The second line chemotherapy regimen was docetaxel in 31 cases and pemetrexed in 18 cases. Fourteen patients (19.71%) had received third-line chemotherapy. The median overall survival was 13.5 months. Age older than 65 years ($p=0.025$), advanced T stage (T4 versus T3 and T2; $p=0.01$), advanced N stage (N3 versus N2 and N1; $p=0.001$), lower level hemoglobin ($p=0.05$) and non-responders who showed progression with first-line chemotherapy ($p=0.04$) were significant negative predictors in univariate analysis for overall survival (OS). The multivariate analysis showed that age ≥ 65 years (HR=2.15; 95% CI [1.26-2.44]), advanced N stage (HR=2.273; 95% CI [1.26-2.44]) were independent prognostic factors for OS.

Conclusion: Age and advanced N stage were important factors in predicting the outcome of advanced NSCLC patients who were undergoing second-line chemotherapy.

Key - words

Non-small cell lung cancer, chemotherapy, second line, prognosis

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans le monde. Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) représente plus de 80% de tous les types de cancer du poumon. Le traitement de première intention consiste généralement en une chimiothérapie à base de sel de platine pour les stades IV (1). Cependant, la plupart des patients évolueront inévitablement vers la progression de la maladie après un traitement de première ligne. Un nombre important de ces patients gardent un bon état général, et peuvent être éligible pour un traitement anticancéreux de deuxième ligne dont l'objectif est de contrôler les symptômes, améliorer la qualité de la vie et prolonger la survie (2). Différentes études ont approuvé l'utilisation du pemetrexed et du docétaxel en deuxième ligne dans le traitement du CBPNPC métastatique (3,4). Ces études ont clairement démontré que l'utilisation de ces molécules est associée à une amélioration significative de la survie. En dehors de ces deux agents, vinorelbine, paclitaxel et gemcitabine peuvent également être utilisés en monochimiothérapie. Les thérapies ciblées sont également utilisées en seconde ligne notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) l'erlotinib, le gefitinib et l'afatinib (5-7). Cependant, les facteurs prédictifs de meilleure survie des patients éligibles pour une chimiothérapie de deuxième ligne ne sont pas clairement identifiés. Le but de cette étude est de déterminer les facteurs pronostiques chez les patients ayant reçu une deuxième ligne de chimiothérapie pour CBPNPC métastatique.

MÉTHODES

Identification des patients

Nous avons rétrospectivement recueilli les données de 71 patients consécutifs ayant un CBPNPC métastatique hospitalisés dans deux services de pneumologie de l'hôpital Abderrahmane Mami durant la période allant de Janvier 2006 à Janvier 2013.

Les patients éligibles pour cette étude avaient répondu aux critères suivants:

- Le CBPNPC est confirmé histologiquement, métastatique (stade IV)
- Avaient reçu une chimiothérapie de première ligne avec progression de la maladie
- Avaient reçu une chimiothérapie de deuxième ligne.

L'évaluation de la réponse thérapeutique

Tous les patients avaient reçu une chimiothérapie de deuxième ligne. La réponse thérapeutique radiologique a été évaluée tous les trois cycles de chimiothérapie selon les critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides RECIST (1.1).

Analyse statistique

L'analyse statistique était effectuée à l'aide du logiciel est R version 3.2.2. Les variables étaient comparées en utilisant le test du chi-deux. La survie globale était calculée selon la méthode de Kaplan-Meier et la régression de Cox. Les ratios de risque (RR) avec IC à 95% étaient calculés avec un modèle Cox à risques proportionnels. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Caractéristiques cliniques de la population :

Soixante-onze patients avaient reçu une chimiothérapie de deuxième ligne pour CBPNPC métastatique. La moyenne d'âge des patients était de 57 ans (entre 30 et 77 ans). Quinze patients (21,1%) avaient un âge supérieur à 65 ans. Tous les patients étaient de sexe masculin. Les caractéristiques démographiques et cliniques sont détaillées dans le tableau 1. Le PS était inférieur à 2 chez 64 patients (soit 90,1% des cas). L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (67,6% des cas) suivi par le carcinome épidermoïde (19,7% des cas). Tous les patients avaient reçu une chimiothérapie de 1ère ligne. Les modalités du traitement de la première ligne sont présentées dans le Tableau 2. Le docetaxel était la molécule la plus utilisée en deuxième ligne (Tableau 3). Une chimiothérapie de deuxième ligne à base de sel de platine était utilisée dans 17 cas (23,94%). Une progression et une stabilité tumorale étaient notées dans respectivement 30 cas (42,25%) et 5 cas (7,04%). Quatorze patients (19,71%) avaient reçu une chimiothérapie de 3ème ligne. La survie globale était de 13,5 mois (figure 1).

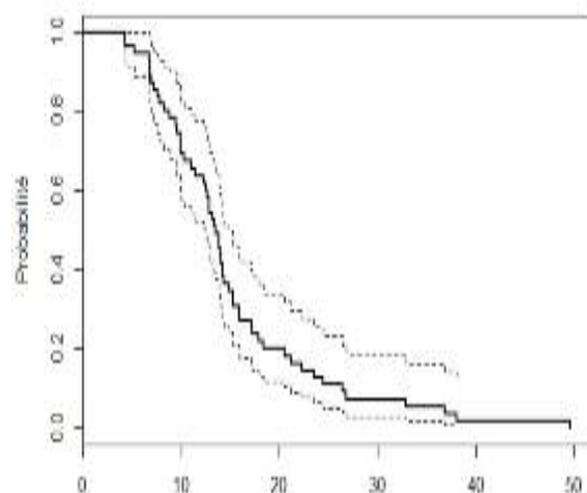


Figure 1: Probabilité de survie de la population et son intervalle de confiance

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients

Variabiles	Nombre (%)
Sexe (M/F)	(71/0)
Age	
Moyenne d'âge	57
≥65ans	15 (21,1%)
Tabagisme	
oui	68 (95,7%)
non	2 (2,81%)
Performance Status	
0-1	64 (90,1%)
2-3	4 (5,63%)
Type histologique	
Adénocarcinome	48 (67,6%)
Epidermoïde	14 (19,7%)
Autres	9 (12,67%)
T (tumeur)	
T4	32 (45,07%)
T3	10 (14,08%)
T2	6 (8,45%)
N (ganglions)	
N 2	25 (35,2%)
N 3	11 (15,49%)
Survie globale (mois)	13,5

Tableau 2: caractéristiques de la première ligne de chimiothérapie

Nombre moyen de cycle de L1	3,71 (2-6)
Type de chimiothérapie	
Sel de platine+ gemcitabine	28
Sel de platine+ vinorelbine	24
Sel de platine+ docetaxel	3
Sel de platine + pemetrexed	10
Sels de platine+ taxol	2
Monothérapie	4
Sel de platine utilisé	
Cisplatine	58
Carboplatine	9

L1: première ligne

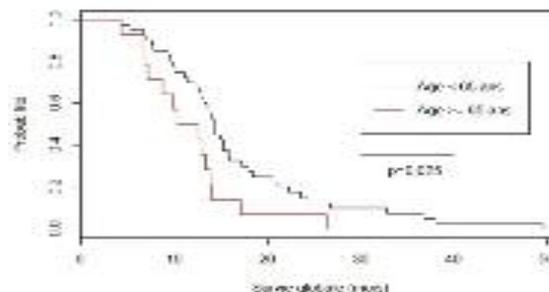
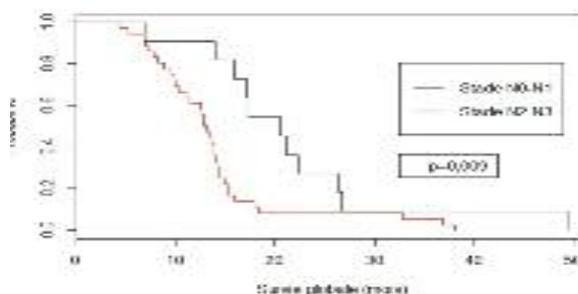
Tableau 3: Caractéristiques de la deuxième ligne de chimiothérapie

Nombre moyen de cycles de L2	2,8 (1-6)
Type de chimiothérapie de 2ème ligne	
Double à base de sel de platine	17(23,94%)
Docetaxel	31 (43,66%)
Gemcitabine	5 (7,04%)
Pemetrexed	18 (25,35%)

L2: deuxième ligne

Analyse des facteurs pronostiques

En analyse univariée, les facteurs associés de façon significative à une mauvaise survie globale étaient l'âge avancé (Age ≥65 ans vs <65 ans, 11,4 mois vs 14,2 mois, $p = 0,025$), l'anémie profonde (Hb < 13 g/dl vs Hb >13 g/dl, 11,8 mois vs 13,8 mois, $p=0,05$), la présence d'un T avancé (T4 vs T3+T2, 12,6 mois vs 17,2 mois pour T2 et T3 confondus, $p=0,005$), une atteinte ganglionnaire N3 ou N2 (N2+N3 vs N0+N1, 13 mois vs 20,5 mois, $p=0,009$) et les non répondeurs (progression ou stabilité tumorale à la fin de première ligne de chimiothérapie versus réponse partielle, 13,5 mois vs 26,8 mois; $p=0,04$). En analyse multivariée, l'âge ≥65 ans (HR=2,15; Intervalle de confiance IC 95% [1,26-2,44]) (figure 2), et la présence d'une atteinte ganglionnaire évoluée (HR=2,273; IC 95% [1,26-2,44]) (figure 3) étaient les seuls facteurs retenus comme facteurs indépendants de mauvaise survie.

**Figure 2:** Médiane de survie selon l'âge**Figure 3:** Médiane de survie selon le statut ganglionnaire**DISCUSSION**

Dans cette étude, l'âge ≥ 65 ans et le stade N avancé étaient des facteurs associés à une mauvaise survie globale chez les patients atteints de CBPNPC stade IV recevant une chimiothérapie de deuxième ligne. Bien qu'il existe dans la littérature des indicateurs fiables pour

identifier les patients atteints de CBPNPC métastatique recevant une chimiothérapie de première ligne, très peu de données sont disponibles sur les facteurs pronostiques chez les patients chez qui une chimiothérapie de deuxième ligne est envisagée. L'impact de l'âge sur la survie globale chez les patients recevant une deuxième ligne de chimiothérapie reste controversé. Plusieurs études (8-10) n'avaient pas rapportée de différence significative dans la réponse, le temps de progression et la survie globale chez les patients âgés par rapport aux plus jeunes recevant une chimiothérapie de deuxième ligne. Toutefois, Seok et al (11) avait noté un risque plus élevé de décès chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant une chimiothérapie de deuxième ligne, ceci est en concordance avec notre étude. Le stade clinique initial de la maladie pourrait affecter le succès de la chimiothérapie de deuxième ligne (2,3,12). Très peu de données de la littérature avaient souligné l'effet du statut ganglionnaire initial sur la survie globale des patients recevant une deuxième ligne de chimiothérapie. Toutefois, d'autres études avaient considéré que c'est plutôt le stade T de la maladie qui avait plus d'influence sur la survie (11,13). L'analyse univariée dans notre étude a montré que le stade T4 et le statut ganglionnaire N3 constituaient des facteurs liés à une survie moindre. L'analyse multivariée avait retenu uniquement le statut ganglionnaire N3 comme un facteur indépendant de mauvais pronostic de survie après une chimiothérapie de deuxième ligne. La nature de la réponse à un traitement de première ligne n'était pas clairement identifiée comme un facteur pronostique indépendant de survie globale chez les patients recevant une deuxième ligne de traitement. En effet, Maio et al (2) sur la base des données de neuf études randomisées incluant 1239

patients ainsi que deux autres études prospectives (9,12) avaient rapporté que la réponse objective à une chimiothérapie antérieure avait une valeur prédictive de meilleure survie des CBPNPC aux stades avancés recevant une chimiothérapie de deuxième ligne. Toutefois, certaines études comme la nôtre n'avaient pas mis en évidence de relation significative entre la réponse à un traitement antérieur et la survie globale (14-16). Sur le plan biologique, Odabas H et al avait noté que l'anémie (Hb<12 g/dL) a un impact péjoratif sur la survie chez les patients recevant une deuxième ligne de chimiothérapie pour CBPNPC métastatique (13).

Notre étude comporte des limites inhérentes essentiellement à son caractère rétrospectif et son faible effectif. Toutefois, c'est la première étude tunisienne à notre connaissance évaluant les facteurs pronostiques des patients recevant une chimiothérapie de deuxième ligne dans le CBPNPC métastatique. En tenant compte de ces facteurs pronostiques, une meilleure évaluation des données relatives aux patients et à la maladie permet de guider le choix thérapeutique chez ces patients.

CONCLUSION

L'âge supérieur à 65 ans et le stade N avancé sont des facteurs de mauvais pronostic chez les patients atteints de CBPNPC recevant une chimiothérapie de deuxième ligne. À la lumière de ces résultats, l'identification soigneuse des paramètres liés aux patients et à la maladie avant le traitement de deuxième ligne peut être utile dans la sélection des patients pour le traitement de deuxième ligne.

Références

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.
- Di Maio M, Lama N, Morabito A, Smit EF, Georgoulas V, Takeda K, et al. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: A prognostic score from individual data of nine randomised trials. *Eur J Cancer* 2010;46(4):735-43.
- Hanna N, Shepherd F, Fossella F. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-97.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, 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):2095-103.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366(9496):1527-37.
- Cullen M, Thatcher N. Gefitinib or docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2008; 372:1785-6.
- Hensing TA, Schell MJ, Lee J, Socinski MA. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47(2):253-9.
- Di Maio M, Krzakowski M, Fougerey R, Kowalski DM, Gridelli C. Prognostic score for second-line chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer: External validation in a phase III trial comparing vinflunine with docetaxel. *Lung Cancer* 2012;77(1):116-20.
- Wu C-H, Fan W-C, Chen Y-M, Chou K-T, Shih J-F, Tsai C-M, et al. Second-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy is as effective as for younger patients. *J Thorac Oncol* 2010;5(3):376-9.
- Lee SJ, Kang HJ, Kim SW, Ryu YJ, Ph D, Lee H, et al. Outcomes of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in One Institution. *Tuberc Respir Dis* 2014;77(1):13-7.

12. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, Perry M, Stahel R, Barata F, et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007;18(3):453-60.
13. Odabas H, Ulas A, Aydin K, Inanc M, Aksoy A, Yazililas D, et al. Is second-line systemic chemotherapy beneficial in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)? A multicenter data evaluation by the Anatolian Society of Medical Oncology. *Tumor Biol* 2015;36(12):9641-8.
14. Wataya H, Okamoto T, Maruyama R, Seto T, Yamazaki K, Tagawa T, et al. Prognostic factors in previously treated non-small cell lung cancer patients with and without a positive response to the subsequent treatment with gefitinib. *Lung Cancer* 2009;64(3):341-5.
15. Scartozzi M, Mazzanti P, Giampieri R, Berardi R, Galizia E, Gasparini S, et al. Clinical predictive factors for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving third-line therapy: Selecting the unselectable? *Lung Cancer* 2010;68(3):433-7.
16. Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first, second, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73(1):70-7.