

Actualités dans la prise en charge du cancer du poumon

News for lung cancer care

T. Berghmans

Département des Soins Intensifs et Oncologie Thoracique, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'U.L.B.

RESUME

La stadification et le traitement du cancer bronchique non à petites cellules sont en constante évolution. La tomographie par émission de positrons a modifié l'approche diagnostique et d'évaluation initiale de l'extension tumorale, principalement pour les maladies locorégionales pour lesquelles un traitement à visée curative est disponible. Une modification importante du système de stadification du cancer bronchique a été proposée par l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) sur base d'une étude rétrospective incluant 67.725 patients provenant de 19 pays différents. Cette nouvelle classification internationale sera d'application à partir de 2010. L'abord thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules non métastatiques a lui aussi considérablement évolué. Pour les maladies résécables de stades II et III, l'adjonction d'une chimiothérapie à base de cisplatine à une chirurgie a permis une amélioration significative de la survie tandis que l'administration concomitante d'un traitement de chimio-radiothérapie s'est avérée plus efficace qu'un schéma séquentiel de chimiothérapie suivie de radiothérapie pour les cancers locorégionaux inopérables mais irradiables. Au-delà de la chimiothérapie conventionnelle, certains traitements " ciblés " ont montré leur efficacité dans des populations sélectionnées. Les recherches actuelles dans le cancer bronchique portent maintenant sur la recherche de facteurs prédictifs de la sensibilité à la chimiothérapie, permettant une meilleure sélection des patients susceptibles de bénéficier d'un tel traitement et d'éviter d'administrer des thérapies inefficaces, coûteuses et toxiques.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 287-91

ABSTRACT

The staging and the treatment of non-small cell lung cancer are in constant evolution. Positron emission tomography has modified the diagnostic work-up and the initial evaluation of the tumoural extension, mainly for locoregional disease when a treatment with curative intent is available. An important modification of the international staging system in lung cancer has been proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) on the basis of a retrospective study including 67.725 patients originating from 19 different countries. This new international classification will be implemented in 2010. The therapeutic approach of non metastatic non-small cell lung cancer has also considerably evolved. In resectable stage II and III diseases, cisplatin-based chemotherapy adjuvant to surgery allows a significant survival improvement while concomitant administration of chemo-radiotherapy demonstrated its superiority on a sequential treatment of chemotherapy followed by radiotherapy in locoregional unresectable but irradiable neoplasms. Above conventional chemotherapy, some «targeted» therapies have shown their efficacy in selected populations. Current researches in lung cancer are now dedicated to the search of factors able to predict the sensitivity to chemotherapy, allowing a better selection of the patients susceptible to benefit from this treatment and avoiding the administration of ineffective, expensive and toxic therapies.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 287-91

Key words : lung neoplasms, international staging system, chemoradiotherapy, positron emission tomography, targeted therapy

INTRODUCTION

En Europe, plus de 350.000 nouveaux cas de cancers bronchiques (CB) sont diagnostiqués chaque année¹. 85 à 90 % des patients décéderont des conséquences de leur affection¹. Afin de pallier cette épidémie, plusieurs options peuvent être envisagées : dépistage précoce, méthodes de diagnostic plus performantes, thérapeutiques plus efficaces. Les études concernant le dépistage par radiographie thoracique se sont avérées décevantes, le dépistage n'ayant aucun impact sur la mortalité par CB. Le but de cet article est de passer en revue les principales avancées dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique survenues ces dernières années dans le domaine du CB. Les cancers bronchiques à petites cellules pour lesquels les avancées dans la prise en charge thérapeutique durant cette décennie ont été limitées, ne sont pas évoqués dans cet article.

LE NOUVEAU SYSTEME DE STADIFICATION

Le premier système T (*tumor*), N (*node*), M (*metastasis*) a été initialement décrit par Denoix, pour être ensuite retenu comme base de classification par le comité de nomenclature et de statistiques de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). La première classification a été publiée en 1968. Ultérieurement, l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) a, sur base du système TNM, développé une classification par stades pour servir de guide dans le choix thérapeutique et l'établissement du pronostic. Durant les années 1970, l'AJCC et l'UICC se sont accordés sur la même définition du système de classification. Le système international de stadification (ISS pour *International Staging System*) pour les CB a, depuis sa première publication, été modifié à quatre reprises, les

deux dernières en 1986 et en 1997 (la 6^{ème} édition n'a abouti à aucun changement pour le CB). C'est la version ISS 1997 qui est actuellement utilisée pour la prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)².

De nombreuses critiques sur les imperfections de l'ISS ont abouti à la mise sur pied de l'*IASLC Staging Project*. Sous l'égide de l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), plusieurs groupes coopérateurs ont collaboré à l'élaboration d'une banque de données rétrospectives incluant plus de 100.000 patients pris en charge pour un CB entre 1990 et 2000. Ceci a permis d'élaborer une nouvelle proposition de stadification pour les CBNPC et à petites cellules, acceptée par l'UICC et l'AJCC et qui sera d'application en 2010 (tableau)^{3,4}. Les principales modifications concernent les subdivisions T en fonction de la taille (< 2 cm, 3-5 cm, 5-7 cm et > 7cm), l'effet sur le T de la présence de nodules multiples dans le même lobe (T3) ou dans un autre lobe ipsilatéral (T4), le passage des épanchements pleuraux malins dans les lésions métastatiques (M1a) et la séparation du descripteur M en M1a (épanchements malins, métastases pulmonaires contralatérales) et M1b (autres sites métastatiques). Aucune modification du descripteur ganglionnaire (N) n'a été apportée.

L'énorme avantage de cette nouvelle classification³ est d'avoir été élaborée grâce à une collaboration internationale comprenant 19 pays et un nombre très important de patients, à la différence des précédentes éditions portant sur un nombre restreint de sujets émanant d'une banque de données américaine unicentrique². Néanmoins, de nouvelles techniques d'imagerie diagnostique et de classification n'ont pas été prises en compte, comme la tomographie

Tableau : Descripteurs T, N, M et répartition par stades de la nouvelle classification internationale, en comparaison avec les descripteurs utilisés dans la 6^{ème} édition³.

| 6 ^{ème} édition Descripteur T/M | 7 ^{ème} édition T/M proposé | N0 | N1 | N2 | N3 |
|--|--------------------------------------|------|------|------|------|
| T1 (≤ 2 cm) | T1a | IA | IIA | IIIA | IIIB |
| T1 (> 2 et ≤ 3 cm) | T1b | IA | IIA | IIIA | IIIB |
| T2 (≤ 5 cm) | T2a | IB | IIA | IIIA | IIIB |
| T2 (> 5 et ≤ 7 cm) | T2b | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| T2 (> 7 cm) | T3 | IIB | IIIA | IIIA | IIIB |
| T3 invasion | T3 | IIB | IIIA | IIIA | IIIB |
| T4 (nodule satellite même lobe) | T3 | IIB | IIIA | IIIA | IIIB |
| T4 (extension) | T4 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB |
| M1 (nodule satellite autre lobe ipsilatéral) | T4 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB |
| T4 (épanchement néoplasique) | M1a | IV | IV | IV | IV |
| M1 (nodule pulmonaire contralatéral) | M1a | IV | IV | IV | IV |
| M1 (métastase extrapulmonaire) | M1b | IV | IV | IV | IV |

T = *tumour* ; N = *node* ; M = *metastasis*.

à émission de positrons (TEP). L'impact de la classification sur la prise en charge des CB, entre autres dans l'interprétation des études randomisées préalablement publiées, reste à évaluer.

LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS

La ^{18}F -FDG-TEP est une technique d'imagerie métabolique qui a modifié l'abord diagnostique du nodule pulmonaire et l'évaluation de l'extension tumorale dans les CBNPC. Dans le contexte des CBNPC, la sensibilité et la spécificité de la TEP se sont avérées fort supérieures à la tomodensitométrie (TDM) pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire médiastinale ($p < 0,0001$)⁵. La TEP a également l'avantage de permettre, dans un seul temps, un bilan à la recherche de métastases extra-thoraciques à l'exclusion du cerveau. L'évolution actuelle est de combiner la TEP à une TDM, améliorant ainsi la résolution spatiale de l'examen.

LA CHIMIOThERAPIE (NEO)ADJUVANTE DES CBNPC RESECABLES

La chirurgie est le traitement curatif de référence des CBNPC de stades I et II et peut être envisagée pour certains stades III. Le taux de guérison après résection chirurgicale reste cependant décevant. La survie à 5 ans est de l'ordre de 60-70 % pour les stades I, diminue à 40-45 % pour les stades II et s'effondre à 10-15 % pour les stades III. Ceci peut être expliqué par un défaut de contrôle local et par la survenue de métastases à distance. Afin d'améliorer ces résultats et d'augmenter le taux de guérison, de nombreux auteurs ont évalué, dans des études randomisées, le rôle de la chimiothérapie administrée avant (induction) ou après (adjuvant) la chirurgie dans les CBNPC résecables. Il n'est cependant pas possible de comparer directement ces deux approches thérapeutiques.

La majorité des résultats proviennent des essais de chimiothérapie adjuvante. Plus de 25 études randomisées ont été publiées sur ce sujet. Plusieurs méta-analyses ont montré que cette approche permet d'améliorer la survie des patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine ou de tegafur uracil (UFT) après résection complète de la tumeur. L'augmentation de survie à 5 ans est estimée à 3-5 %⁶. Ces résultats sont probants pour les stades II et III. Le rôle de la chimiothérapie dans les stades très précoces (IA) n'est pas démontré, à l'exception de l'UFT. Son rôle dans les populations européennes reste à évaluer, les études démontrant son efficacité n'ayant été réalisées que dans des populations asiatiques. Dans les stades IB, une chimiothérapie à base de dérivés du platine semble associée à une prolongation de la survie. Cependant, les données de ces études devront être réévaluées dans la pratique future en tenant compte des modifications de la nouvelle classification internationale³.

Le nombre d'études publiées sur la

chimiothérapie d'induction est plus limité. Son rôle a essentiellement été étudié dans les CBNPC de stade III, les données disponibles dans les stades plus précoces étant moins importantes. De plus, au vu des résultats des études randomisées avec la chimiothérapie adjuvante, plusieurs essais randomisés de chimiothérapie d'induction ont été prématurément interrompus. Dans trois méta-analyses, un effet favorable sur la survie du traitement combiné a été observé.

L'ABORD MULTIMODAL DES CBNPC NON RESECABLES, NON METASTATIQUES

Les CBNPC non résecables, non métastatiques correspondent aux stades III de la classification internationale. Le sujet relatif aux patients atteints de CBNPC de petit stade, non opérable pour raisons fonctionnelles, ne sera pas abordé.

Le traitement des CBNPC de stade III est fonction de l'extension locorégionale de la tumeur, conditionnant la possibilité d'un traitement radical, chirurgie ou radiothérapie, en combinaison avec de la chimiothérapie. Deux études randomisées récentes n'ont pas permis de déterminer si la chirurgie permettait d'obtenir des résultats supérieurs à la radiothérapie après une chimiothérapie ou une chimio-radiothérapie (CT-RT) en induction, que la tumeur soit considérée initialement comme résecable⁷ ou non⁸. La radiothérapie reste, à l'heure actuelle, le traitement à visée curative de référence des CBNPC de stade III.

Un traitement combinant chimiothérapie et radiothérapie est plus efficace qu'une radiothérapie seule pour les tumeurs de stade III non résecables. Plusieurs méta-analyses ont montré un impact favorable sur la survie de l'addition d'une chimiothérapie à la radiothérapie, que ces traitements soient administrés séquentiellement (chimiothérapie puis radiothérapie) ou concomitamment. Dans une méta-analyse⁹, nous avons observé que les rapports des risques instantanés de décès (ou *hazard ratio* [HR]) étaient respectivement de 0,78 (intervalle de confiance [IC] 95 % 0,71 - 0,86) et de 0,79 (IC 95 % 0,70 - 0,89) pour la CT-RT par rapport à la radiothérapie seule. Il faut cependant préciser que les études de CT-RT concomitante sélectionnées dans ces essais ont utilisé les propriétés radiosensibilisatrices des dérivés du platine plutôt que l'effet systémique de la chimiothérapie.

Durant la dernière décennie, la question a été de déterminer la meilleure approche dans l'administration des deux traitements, séquentielle ou concomitante. Sept études randomisées ont été publiées comparant les deux approches. Une augmentation statistiquement significative de la survie a été observée dans deux essais en faveur du traitement concomitant. Dans une méta-analyse du groupe *Cochrane* de trois essais randomisés, le risque de décès a été significativement réduit à 2 ans avec l'approche concomitante (RR 0,86 ; IC 95 % 0,78-0,95 ; $p = 0,003$)¹⁰. Dans une méta-analyse de données individuelles incluant

six essais randomisés, la survie globale a été améliorée dans le bras concomitant (HR 0,84 ; IC 95 % CI 0,74-0,95 ; $p = 0,004$)¹¹. En conclusion, une CT-RT concomitante est statistiquement plus efficace qu'un traitement séquentiel, pour autant que les patients soient aptes à la tolérer. La question actuelle est de déterminer le moment le plus adéquat pour administrer la CT-RT concomitante, en induction avant une chimiothérapie seule ou la séquence inverse.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES " CIBLES " ET PREDICTION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

La chimiothérapie conventionnelle n'est efficace que chez un nombre limité de patients. Afin de limiter l'administration de traitements toxiques aux patients les plus à même d'en bénéficier, deux approches ont été envisagées.

En premier lieu, une meilleure connaissance de la biologie tumorale a permis de développer de nouvelles molécules agissant plus spécifiquement sur des cibles thérapeutiques plus ou moins spécifiques.

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase d'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Une amélioration significative de la survie des patients atteints de CBNPC a été observée dans une étude randomisée en deuxième et troisième lignes de traitement par rapport à ceux ayant reçu des soins de confort uniquement, 6,7 mois *versus* 4,7 mois ($p = 0,01$)¹². Les facteurs prédictifs d'obtention d'une réponse objective à l'erlotinib sont les suivants : le sexe féminin, être non fumeur, d'origine asiatique, avoir une tumeur présentant une mutation/amplification d'EGFR et/ou un adénocarcinome.

Deux autres molécules ont montré des résultats intéressants en première ligne de traitement. Un anticorps monoclonal anti-EGFR, le cétuximab, a été testé en première ligne de traitement en association avec une chimiothérapie combinant cisplatine et vinorelbine contre la même chimiothérapie seule (étude FLEX) chez des patients ayant un CBNPC de stade IIIB/IV exprimant EGFR¹³. Une augmentation de la survie médiane a été observée dans le groupe cétuximab, 11,3 mois *versus* 10,1 mois ($p = 0,04$). Un second anticorps, le bévécizumab, bloquant la liaison du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) à son récepteur, et ainsi l'angiogenèse tumorale, a été étudié dans deux essais randomisés, testant la combinaison de l'anticorps et d'une chimiothérapie à base de dérivés du platine contre la même chimiothérapie seule. Une amélioration significative de la survie médiane n'a été observée que dans un essai¹⁴, mais des effets secondaires sérieux ont été rapportés avec le bévécizumab : saignements significatifs, morts toxiques plus fréquentes, hypertension artérielle et protéinurie.

Une seconde approche consiste à sélectionner, sur base de caractères tumoraux prédictifs de la sensibilité à la chimiothérapie, le traitement le plus efficace pour un patient considéré. Citons pour exemple

deux études rétrospectives ayant évalué l'intérêt de plusieurs marqueurs biologiques pour prédire la réponse ou la résistance à certains agents cytotoxiques dans des analyses *a posteriori* d'essais randomisés de chimiothérapie adjuvante à la chirurgie. Dans l'essai IALT (*International Adjuvant Lung cancer Trial*), les auteurs¹⁵ ont objectivé que les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine et dont la tumeur n'exprimait pas ERCC1 (*Excision Repair Cross-Complementing 1*), une protéine impliquée dans les mécanismes de réparation de l'ADN, après exposition aux dérivés du platine, avaient une survie prolongée par rapport au groupe de patients traités par chirurgie seule (HR 0,65 ; IC 95 % 0,50-0,86 ; $p = 0,002$). Aucune différence significative entre les groupes chimiothérapie et observation n'était trouvée si la tumeur exprimait ERCC1. Dans l'essai randomisé JBR10¹⁶, les patients dont la tumeur était p53 positive avaient un pronostic plus sombre ($p = 0,03$). Cependant, un effet bénéfique sur la survie de la chimiothérapie adjuvante était objectivé pour les patients dont la tumeur était p53 positive (HR 0,54 ; IC 95 % 0,32-0,92 ; $p = 0,02$).

Ce concept de traitement " personnalisé " a été testé dans une étude randomisée incluant des patients atteints de CBNPC de stade IIIB-IV¹⁷, randomisés entre une chimiothérapie par cisplatine et docétaxel ou un traitement basé sur l'analyse génotypique de ERCC1. Le taux de réponse objective s'est avéré significativement plus élevé dans le bras " génotypique " (51,2 % *versus* 39,3 %, $p = 0,02$) sans retentissement sur les taux de survie. Ces différentes études démontrent la faisabilité d'une approche thérapeutique ciblée dans les CBNPC en sélectionnant les patients sur base de caractéristiques propres à la tumeur ou au patient. Il reste néanmoins à déterminer quels seront les marqueurs biologiques les plus efficaces et à standardiser leurs techniques de mesure. De nouvelles études sont en cours pour essayer de répondre à ces questions.

CONCLUSION

Ces dernières années ont vu une évolution s'amorcer dans la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique. Un nouveau système international de classification sera d'application en 2010. L'abord thérapeutique multimodal s'est imposé pour les CBNPC opérables et irradiables, avec un impact certain sur la survie des patients. L'avenir est dans une meilleure sélection des traitements qui pourront être donnés " à la carte ", évitant l'administration inutile de thérapeutiques lourdes, toxiques et onéreuses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boyle P, Ferlay J : Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 481-8
2. Mountain CF : Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 ; 111 : 1710-7

3. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K *et al.* : The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 706-14
4. Shepherd FA, Crowley J, Van HP *et al.* : The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project : proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 1067-77
5. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ : Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 79 : 375-82
6. Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H *et al.* : Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer : meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2009 ; 63 : 50-7
7. Albain KS, Swann RS, Rusch V *et al.* : Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) nonsmall cell lung cancer : Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG-9309). *J Clin Oncol* 2005 ; 23
8. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE *et al.* : Randomized controlled trial of resection *versus* radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 442-50
9. Sculier JP, Berghmans T, Paesmans M, Branle F, Lemaitre F, Mascaux C : La place de la chimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non métastatiques. *Rev Med Brux* 2001 ; 22 : 477-87
10. Rowell NP, O'rouke NP : Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; CD002140
11. Auperin A, Rolland E, Curran WJ *et al.* : Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) *versus* sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007 ; 2
12. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T *et al.* : Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 123-32
13. Pirker R, Szczesna A, VonPawel J *et al.* : FLEX : a randomised, 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 ; 26
14. 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
15. Olausson KA, Dunant A, Fouret P *et al.* : DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 983-91
16. Tsao MS, Viel-Ronen S, Ding K *et al.* : Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5240-7
17. Cobo M, Isla D, Massuti B *et al.* : Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression : a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2747-54

Correspondance et tirés à part :

T. BERGHMANS
 Institut Jules Bordet
 Département des Soins Intensifs et Oncologie Thoracique
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : thierry.berghmans@bordet.be

Travail reçu le 21 avril 2009 ; accepté dans sa version définitive le 11 mai 2009.