

Le cancer du poumon non à petites cellules : d'hier à aujourd'hui

Nadine Côté, B. Pharm., M.Sc., Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Résumé

Le cancer du poumon est une maladie qui frappe annuellement plus de 20 000 Canadiens. Il demeure la principale cause de décès par cancer au Canada. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNAPC), pour sa part, représente plus de 80 % des nouveaux cas de cancer du poumon nouvellement diagnostiqués. Il s'agit d'une maladie au pronostic sombre puisque plus de 50 % des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (stade IIIb ou IV). En stade précoce (stade I ou II), la résection chirurgicale de la tumeur offre la meilleure chance de guérison complète de la maladie. D'un autre côté, la chimiothérapie à base d'un dérivé des platines s'avère un outil thérapeutique important pour les patients présentant un CPNAPC en stade plus avancé (stade III ou IV).

Nous effectuerons, dans le cadre du présent article, une mise à jour des connaissances que nous possédons sur le cancer du poumon non à petites cellules. Nous y reverrons tout d'abord la classification histologique de ce type de cancer, les symptômes cliniques qui lui sont associés, l'étiologie et les facteurs de risque, le diagnostic, la détermination du stade de la maladie et le pronostic. Ensuite, nous discuterons en détail des diverses modalités de traitement utilisées à l'heure actuelle au niveau des différents stades de la maladie.

Malgré les campagnes de sensibilisation effectuées au cours des dernières décennies concernant l'influence néfaste de l'usage du tabac sur la santé, le cancer du poumon demeure encore un problème de santé majeur au niveau mondial, tant chez l'homme que chez la femme^{1,2}. C'est tout de même dans les pays industrialisés que l'on retrouve la plus forte incidence du cancer du poumon¹. Au Canada, le cancer du poumon s'est avéré être la principale cause de décès par cancer cette année, et ce, autant chez les hommes que chez les femmes^{3,6}. On a estimé qu'en 2001, 21 200 Canadiens auront été diagnostiqués d'un cancer du poumon et que 18 000 seront décédés des suites de cette maladie⁴. Selon les dernières statistiques de la Société canadienne du cancer, le risque pour une femme d'être atteinte d'un cancer du poumon en 2001 est de 1 sur 19 et 1 femme sur 22 risque d'en mourir⁴. Pour l'homme, ce risque est encore plus important. On estime que 1 homme sur 11 risque d'en être atteint et qu'il a 1 chance sur 12 d'en

mourir⁴. Ces statistiques pourraient être réduites dans une proportion de 85 % si les hommes et les femmes évitaient les produits du tabac, ceux-ci étant considérés comme la principale cause du cancer du poumon^{3,5}.

Classification histologique

Différentes formes de cancer peuvent se retrouver au sein d'un même organe. Au niveau du poumon, on distingue deux principaux groupes histologiques de cancer, soit le cancer du poumon à petites cellules (CPAPC) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNAPC)^{1,2,7}. Le cancer du poumon à petites cellules (CPAPC) représente de 15 % à 20 % de tous les cas de cancer du poumon diagnostiqués^{1,2,5}. Il s'agit de la forme la plus agressive de cancer du poumon^{1,2,5,7}. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNAPC), de son côté, représente approximativement 80 % de tous les nouveaux cas diagnostiqués^{1,2,5,7}. Il se subdivise en trois types majeurs de tumeurs : l'adénocarcinome (40 %), le carcinome épidermoïde (30 %) et le carcinome à larges cellules (10 % à 15 %)^{1,2,5,7}. Le CPNAPC présente un pronostic sombre puisque bien qu'il évolue plus lentement que le CPAPC, la majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie^{2,7}. De plus, il est souvent résistant aux diverses modalités de traitement^{2,7}. De façon générale, on estime que la survie à 5 ans pour les patients atteints d'un cancer du poumon est de 14 %^{2,5,7}. Le tableau I décrit les principales caractéristiques des différents types de cancer du poumon. Le présent article mettra l'accent sur le cancer du poumon non à petites cellules (CPNAPC) étant donné sa prévalence importante dans notre société. Nous y reverrons les symptômes cliniques associés à ce type de cancer, les facteurs de risque, le diagnostic, la détermination du stade de la maladie (staging), le pronostic ainsi que les modalités de traitement incluant les derniers ajouts à l'arsenal thérapeutique.

Symptômes cliniques

Les symptômes notés par les personnes atteintes d'un cancer du poumon dépendent de la localisation et de l'étendue de la tumeur^{1,2,7}. Une lésion située dans la section centrale de l'arbre bronchique occasionne des symptômes plus rapidement qu'une lésion périphérique⁷. La toux demeure la manifestation la plus fréquente^{1,2,4,7}. Souvent, cette toux passe inaperçue chez les patients atteints d'un cancer du poumon puisqu'ils l'attribuent à l'irritation de leurs voies respiratoires par

Tableau I : Caractéristiques principales des différents types de cancer du poumon^{1,2,5,7}

Type	Sous-type	Caractéristiques principales
CPAPC	—	Localisation centrale avec adénopathie médiastinale Tumeur agressive à croissance rapide Maladie souvent avancée au diagnostic Fortement lié à l'usage du tabac
CPNAPC	Adénocarcinome	Lésions périphériques, souvent sans symptômes Développement précoce des métastases Survient chez les femmes Moins fortement relié au tabagisme
	Carcinome épidermoïde	Lésions centrales, endobronchiques Développement très lent, demeure localisé Apparition tardive des métastases Cancer associé au tabac
	Carcinome à larges cellules	Large masse périphérique Semblable à l'adénocarcinome mais moins différencié Évolution plus rapide Métastase aux ganglions régionaux et à distance

la fumée de cigarette ou à une maladie pulmonaire préexistante^{2,7}. Les autres manifestations pouvant survenir sont : la dyspnée, les sifflements et stridors, les expectorations sanguinolentes, les pneumonies obstructives, l'effusion pleurale et la douleur à la poitrine^{1,2,7}. Des symptômes systémiques sont aussi souvent présents tels l'anorexie, la perte de poids, la fatigue et la faiblesse^{1,7}. Moins fréquemment, des patients se présenteront avec des symptômes reliés à un syndrome paranéoplasique (SIADH, hypercalcémie, syndrome de Cushing et syndrome neurologique)^{1,2,7}.

Le cancer du poumon est enclin à se disséminer à de nombreux endroits^{1,2}. Les os, le foie, le cerveau, le poumon controlatéral et les glandes surrénales sont les principaux sites où l'on retrouve des métastases à distance^{1,2}. Étant donné que la majorité des patients présentant un CPNAPC seront métastatiques au diagnostic, les symptômes associés aux métastases seront souvent présents à l'évaluation initiale^{1,2,7}.

Étiologie et facteurs de risque

L'histoire naturelle du cancer du poumon commence avec l'exposition des cellules à des substances cancérigènes⁷. Il se produit alors une inflammation chronique de ces cellules. Avec le temps, cela entraîne des changements cytologiques et génétiques qui finalement font progresser ces cellules vers le développement d'un carcinome⁷. L'hérédité fait aussi partie des facteurs pouvant jouer un rôle dans le risque d'avoir un cancer du poumon, mais à un degré moindre que dans le cas d'autres types de cancer⁷.

Tabagisme

L'usage de la cigarette constitue la principale cause de cancer du poumon^{1,2,3,7}. Celle-ci est responsable d'au moins 80 % des nouveaux cas chez la femme et de 90 % de ceux diagnostiqués chez l'homme¹. Le risque de développer un cancer du poumon grimpe selon le nombre de cigarettes fumées par jour et encore davantage avec le nombre d'années de consommation^{2,3,7}. On dit qu'un individu qui fume 1 paquet de cigarettes quotidiennement a 20 fois plus de risques de développer un cancer du poumon qu'un non-fumeur². L'abandon de l'usage du tabac diminue donc le risque d'avoir un cancer du poumon mais seulement après au moins 5 ans de cessation^{2,7}. Même après 25 ans de cessation, un ancien fumeur a davantage de risques de développer un cancer du poumon qu'un non-fumeur². Malheureusement, la fumée des cigarettes présente dans l'environnement affecte aussi les non-fumeurs^{2,7}. Les agents cancérigènes pour les humains sont présents dans la fumée de cigarette inhalée par les personnes à proximité du fumeur^{2,3,7}. Un individu vivant sous le même toit qu'un fumeur présente un risque de 30 % plus élevé de développer un cancer du poumon qu'un autre non-fumeur ne vivant pas dans les mêmes conditions².

Facteurs environnementaux

Plusieurs autres polluants que l'on respire sont associés à un risque accru de développer un cancer du poumon. Les expositions professionnelles à l'amianté, à l'arsenic, aux hydrocarbures aromatiques, au chrome, à l'uranium, au nickel ou au radon comptent parmi ceux-

ci^{2,3,7}. Les personnes qui fument et qui sont exposées quotidiennement à l'un ou l'autre de ces agents ont un risque plus élevé de développer un cancer du poumon puisque qu'il se produit une synergie de facteurs de risque⁷.

Alimentation

Certaines études observationnelles ont mentionné que le risque de développer un cancer du poumon pouvait être réduit par la consommation de fruits frais et de légumes contenant du bêta-carotène, du carotène (vitamine A) et de la vitamine E^{3,7}. Cependant, les données se contredisent dans la littérature^{3,6,7}. Une étude randomisée ayant administré du bêta-carotène et de la vitamine E à plus de 29 000 fumeurs a plus récemment démontré une augmentation des nouveaux cas de cancer du poumon dans le groupe traité par le bêta-carotène⁶. D'autres données scientifiques sont donc nécessaires pour confirmer le rôle des aliments dans l'étiologie du cancer du poumon.

Diagnostic

Quand on soupçonne un cancer du poumon chez un patient, plusieurs techniques d'investigation peuvent être exploitées. L'étape du diagnostic débute par les antécédents médicaux complets du patient et par son examen physique^{1,5}. Au niveau des outils diagnostiques, la radiographie des poumons et la tomodensitométrie thoracique assistée par ordinateur (CT scan) sont les outils les plus valables et les plus utiles^{2,5,7}. La radiographie est utilisée pour mesurer la taille de la tumeur, pour établir s'il y a un envahissement au niveau des ganglions lymphatiques et pour visualiser d'autres problèmes reliés au cancer tels l'effusion pleurale, l'envahissement métastatique des côtes ou des épaules, etc.^{2,7} Il est important d'utiliser plusieurs outils diagnostiques puisque certaines lésions centrales peuvent ne pas être mises en évidence à la radiographie mais peuvent apparaître au CT scan². Le CT scan peut donc être utile pour la détection des masses qui sont suspectées à la radiographie, pour l'évaluation des anomalies du parenchyme pulmonaire et pour l'évaluation des ganglions lymphatiques et médiastinaux^{2,7}. Mais, de façon générale, on l'utilise pour préciser l'étendue de la maladie^{2,7}. Des études sont actuellement en cours afin d'évaluer le rôle du PET scan dans l'investigation du CPNAPC.

La confirmation pathologique de la présence d'un cancer doit éventuellement être faite^{2,7}. Le diagnostic tissulaire précis est essentiel. Au niveau du cancer du poumon, on doit principalement faire la distinction entre le CPAPC et le CPNAPC^{1,5}. La bronchoscopie, l'analyse cytologique des crachats, la biopsie transthoracique à l'aiguille et, enfin, la biopsie directe des pou-

mons (thoracotomie) sont les techniques utilisées à cette fin^{1,2,5,7}. La médiastinoscopie peut aider à établir le diagnostic chez certains patients en ajoutant des indices sur l'étendue de la tumeur^{1,2}. D'autres techniques complémentaires peuvent être nécessaires pour les patients chez lesquels on suspecte la présence de métastases au diagnostic^{1,2,5,7}.

Détermination du stade de la maladie (staging)

La détermination du stade ou de l'étendue de la tumeur est nécessaire pour permettre de choisir la meilleure option thérapeutique pour le patient et pour déterminer son pronostic². C'est l'American Joint Committee for Cancer qui a établi la classification basée sur la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence ou l'absence de métastases à distance (M)^{7,8}. Le tableau II présente ce système de classification^{2,7,8}.

Tableau II : Classification TNM (tumeur, ganglions, métastases) du cancer du poumon non à petites cellules (CPNAPC)^{1,2,7,8}

Tumeur primaire (T)	
Tx	Tumeur prouvée par l'existence de cellules malignes dans les sécrétions bronchiques mais non visualisée par l'imagerie ou la bronchoscopie
T1	T ≤ 3 cm entourée par le parenchyme pulmonaire ou la plèvre viscérale, sans signe bronchoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire
T2	T ≥ 3 cm, envahissant la bronche souche, la plèvre viscérale, avec atélectasie ou pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare mais pas à tout le poumon
T3	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique, au diaphragme, à la plèvre médiastinale, au péricarde pariétal; ou tumeur de la bronche souche située à moins de 2 cm de la carène mais ne l'atteignant pas
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe au médiastin, au cœur, aux gros vaisseaux, à la trachée, à l'oesophage et à la carène; ou plusieurs lésions tumorales dans le même lobe; ou tumeur avec effusion pleurale maligne
Ganglions lymphatiques (N)	
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathies régionales métastatiques ipsilatérales péri-bronchiques et/ou ipsilatérales hilaires, y compris une extension directe
N2	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s) homolatérale(s) et/ou sous-carénaire(s)
N3	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s) contralatérale(s), scalénique(s) homolatérale(s) ou contralatérale(s) ou sus-claviculaire(s)

Métastases à distance (M)

M0 Pas de métastases à distance

M1 Métastases à distance présentes à des sites spécifiques

À partir de cette classification, on a développé les stades de la maladie. Au niveau du CPNAPC, on y retrouve les stades Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb et IV^{2,7,8}. Les stades I et II indiquent la présence d'un cancer localisé au poumon⁷. Les stades III et IV représentent respectivement un cancer localement avancé avec adénopathies et un cancer métastatique⁷. Le tableau III présente les différents stades du CPNAPC^{1,2,7,8}.

Tableau III : Stades du cancer du poumon non à petites cellules^{1,2,7,8}

Stade	Sous-ensemble du TNM	Caractéristiques
Ia	T1 N0 M0	Cancer localisé et opérable
Ib	T2 N0 M0	
IIa	T1 N1 M0	
IIb	T2 N1 M0 T3 N0 M0	
IIIa	T1-3 N2 M0 T3 N1 M0	Cancer localement ou régionalement avancé, souvent opérable
IIIb	T4 N0-2 M0 T1-4 N3 M0	Cancer localement ou régionalement avancé, inopérable
IV	T1-4 N0-2 M1	Cancer métastatique

Pronostic

Le pronostic des patients atteints d'un CPNAPC est déterminé à partir de plusieurs facteurs^{2,5}. Au niveau du patient, le statut de performance et l'âge sont des facteurs importants. Selon l'échelle établie par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), les patients qui sont ambulatoires (ECOG 0) ont une survie plus longue que ceux qui sont confinés à leur lit (ECOG 4)^{2,5}. Les patients ayant perdu plus de 5 % de leur poids dans les six mois précédant leur diagnostic ont aussi un moins bon pronostic que ceux ayant réussi à conserver leur poids². De plus, les femmes auraient un léger avantage quant au pronostic comparativement aux hommes⁵. Au niveau de la tumeur, le stade de la maladie est le facteur le plus important^{2,8}. L'espérance de vie à 5 ans varie beaucoup selon le stade du cancer⁸. Pour chacun des stades, la survie à 5 ans est estimée comme suit : I = 38 %-61 %, II = 24 %-34 %, III = 3 %-7 % et IV = 1%^{8,9}.

Modalités de traitement

Stades I et II

Parmi tous les cas de CPNAPC diagnostiqués, environ 25 % à 30 % auront une maladie localisée (stades I et II)^{8,9,10}. Pour ces patients, la meilleure option de traite-

ment demeure la résection chirurgicale du lobe pulmonaire contenant la tumeur^{1,2,5,7,8,10,11}. Si la tumeur ne s'est pas disséminée plus loin que les ganglions bronchopulmonaires, il est possible d'enlever complètement cette tumeur par la chirurgie et d'espérer une guérison complète de la maladie⁵. On estime que plus de 60 % des patients atteints d'un cancer de stade I et que plus de 25 % à 55 % des patients atteints d'un cancer de stade II survivront pendant au moins 5 ans^{1,2,7,8,11}.

À la lumière de ces résultats, on pourrait penser que le dépistage du cancer du poumon en stade localisé chez les personnes à haut risque devrait être implanté. Cependant, des études randomisées effectuées dans les années 80 n'ont démontré aucune amélioration de la mortalité en pratiquant des analyses de crachats et des radiologies de contrôle de façon sérieuse¹¹.

Malgré le fait que plusieurs patients auront une récidive de leur cancer après résection chirurgicale, le rôle de la chimiothérapie et de la radiothérapie en tant que thérapie adjuvante des cancers du poumon en stade localisé n'est pas encore prouvé^{1,2,11}. Une méta-analyse de neuf études randomisées suggère d'ailleurs que l'ajout de la radiothérapie après la chirurgie a un effet néfaste sur la survie des patients ayant un cancer en stade I et II¹². À ces stades, la radiothérapie sera considérée comme thérapie primaire seulement chez les patients médicalement non admissibles à la chirurgie^{1,7}. Elle sera aussi envisagée dans les cas où la tumeur est fixée à un vaisseau sanguin important, empêchant ainsi la résection chirurgicale⁷.

Cependant, le concept de la thérapie néoadjuvante est actuellement à l'étude pour le CPNAPC en stade II et III^{10,13}. Cette approche consiste à traiter le patient avec une chimiothérapie seule ou en combinaison avec la radiothérapie avant la chirurgie thoracique^{10,13}. Le but est alors de faire régresser la maladie à un niveau inférieur (stade III vers II), de stabiliser les adénopathies médiastinales et d'accroître ainsi la survie des patients. Malheureusement, le désavantage de cette approche est que l'on augmente la morbidité et la mortalité. Des études pilotes de phase II et de petites études randomisées confirment la faisabilité de la thérapie néoadjuvante et semblent effectivement démontrer un gain quant à la survie. Nous devons donc attendre le résultat des études intergroupes actuelles avant que cette thérapie devienne une norme de pratique.

Stade IIIa

Environ 10 % à 20 % des patients atteints d'un CPNAPC se présenteront avec un cancer de stade IIIa au diagnostic⁷. Les CPNAPC de stade IIIa sont composés de patients ayant un envahissement des ganglions

homolatéraux et/ou sous-carénaires (N2)^{1,11}. Ils sont considérés comme étant localement avancés¹. Dans plusieurs cas, les patients ayant un cancer de ce stade pourront avoir une résection chirurgicale de leur cancer et espérer obtenir une guérison complète¹⁰. Après la chirurgie, la survie à 5 ans chez ces patients est de 10 % à 30 %^{2,11,13}.

Comme pour les stades précédents, malgré une résection chirurgicale complète, plusieurs patients auront une récurrence de leur cancer et mourront éventuellement d'une maladie métastatique¹⁰. Les recommandations concernant le traitement des patients ayant un cancer de stade IIIa résecable ne sont pas bien définies^{1,11}. Traditionnellement, ces patients étaient traités par la chirurgie, par la radiothérapie ou par une combinaison de ces deux modalités¹. Les thérapies adjuvantes après la chirurgie n'ont pas démontré de bénéfices majeurs chez les patients ayant un cancer de stade IIIa^{11,12}. Quelques études concernant la radiothérapie postopératoire ont démontré qu'elle amenait une diminution des récurrences locales mais qu'elle n'améliorait pas significativement la survie des patients^{5,11,12}. De façon similaire, l'administration de chimiothérapie adjuvante à la chirurgie n'a pas donné de résultats impressionnants^{2,5,11}.

Dans l'espoir d'améliorer le contrôle de la dissémination microscopique du cancer, l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante est ici aussi devenue une des options thérapeutiques offertes aux patients ayant un cancer de stade IIIa^{1,2,13}. En effet, des études randomisées effectuées dans les années 90 ont illustré les avantages de la chimiothérapie néoadjuvante à ce stade^{14,15}. Le plus important, c'est que ces études ont montré une amélioration significative de la survie chez les patients ayant reçu une chimiothérapie avant la résection de leur cancer^{14,15}.

Stade IIIb localisé mais non résecable

Au moment du diagnostic, plus de 60 % des patients qui ont un CPNAPC sont à un stade avancé (IIIb ou IV)^{1,9}. Le stade IIIb comprend les patients qui ont une grosse tumeur (T4) et un envahissement ganglionnaire important (N2-3)^{1,2,11}. Souvent, des micro-métastases sont présentes mais elles ne sont pas encore cliniquement détectables¹. Les patients ayant atteint ce stade ne sont donc pas admissibles à la résection chirurgicale¹.

Auparavant, la survie des patients ayant un cancer de stade IIIb était faible^{9,11}. Lorsqu'ils étaient traités par la radiothérapie seule, la survie à 5 ans était de 4 % à 8 % étant donné que la radiothérapie aidait seulement au contrôle local de la maladie^{1,9}. De nouvelles études utilisant des modalités de traitement combinées (chimiothérapie suivie de radiothérapie) ont

amené des améliorations modestes mais prometteuses des taux de survie^{16,17}. Dans une étude, la survie fut accrue par l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie, passant de 10 à 14 mois et la survie à 5 ans augmentant de 6 % à 17 %¹⁷. Cela signifie que, selon cette étude, la probabilité de survie à 5 ans est 2,8 fois plus élevée chez les patients ayant reçu la thérapie combinée¹⁷. Une récente méta-analyse d'études randomisées effectuée en 1995 a comparé la radiothérapie seule à la radiothérapie complétée par une chimiothérapie à base de cisplatine¹⁶. L'ajout de la chimiothérapie a amené une réduction globale de 13 % du risque de décès et un avantage quant à la survie à 2 ans de 4 %¹⁶.

La thérapie combinée (chémoradiation) est donc devenue le traitement standard pour les patients ayant un CPNAPC localisé mais non résecable (stade IIIb)^{1,2,5,9}. La séquence optimale de chimiothérapie et de radiothérapie (séquentielle vs concomitante) n'est pas encore clairement établie⁹. De façon générale, la chémoradiation séquentielle est l'approche la plus utilisée². On administre tout d'abord la chimiothérapie pour une durée cinq semaines (cisplatine 100 mg/m², jour 1 et 29 ainsi que vinblastine 5 mg/m², jour 1, 8, 15, 22 et 29)^{2,17}. Ensuite, la radiothérapie est administrée quotidiennement pour une période de 4 à 7 semaines^{2,17}. En ce qui a trait à la sélection des patients, ce sont ceux ayant un bon statut de performance (ECOG 0-2) qui sont les meilleurs candidats pour la thérapie combinée⁹. Ils réagiront davantage aux traitements, auront moins de toxicité associée et auront un meilleur taux de survie⁹. Il est important de débiter le traitement le plus tôt possible après le diagnostic afin d'éviter que le statut de performance du patient diminue ou qu'il y ait une trop grande perte de poids (> 5 %)⁹.

Cependant, la chémoradiation administrée de façon concomitante semblerait significativement plus efficace, surtout au niveau du contrôle local de la maladie¹⁸. La chimiothérapie augmentant la sensibilité des cellules cancéreuses pour la radiothérapie, cela accroîtrait les effets de la radiothérapie¹⁸. Une étude conduite par le West Japan Lung Cancer Group a démontré des taux de réponse supérieurs avec l'approche concomitante par rapport à l'approche séquentielle (84 % vs 66 %, p = 0,0002 %)¹⁹. La supériorité de l'approche concomitante fut aussi évidente en ce qui concerne la survie à 5 ans (16 % vs 9 %, p = 0,04)¹⁹. Malheureusement, bien que plus efficace, la chémoradiation concomitante est beaucoup plus toxique pour le patient¹⁹. On la réserve donc aux patients jeunes (< 60 ans) ayant un bon statut de performance (ECOG 0-1). D'autres études sont actuellement en cours afin de confirmer cette approche.

Stades IIIb et IV : traitement palliatif

Malheureusement, tel que nous l'avons mentionné précédemment, plus de la moitié des patients ayant un CPNAPC seront diagnostiqués tardivement et auront déjà atteint le stade avancé de la maladie^{1,7,8,20,21}. Pour les patients qui en sont au stade IIIb, c'est la présence d'une effusion pleurale importante qui rend leur pronostic plus sombre⁸. La survie médiane de ces patients est de 3 à 6 mois⁸. La radiothérapie ne pouvant pas être administrée à ces patients, la chimiothérapie palliative demeure la seule modalité de traitement possible⁸. Pour les patients ayant un cancer de stade IV, c'est la présence de métastases extra-thoraciques (os, cerveau, poumon controlatéral, foie, glandes surrénales) qui rend leur maladie incurable^{7,8}. La survie médiane à ce stade est alors de quelques semaines à quelques mois⁸.

Au stade avancé, les buts du traitement changent. On administre la chimiothérapie pour accroître la survie mais surtout pour atténuer les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients⁸. Concernant la chimiothérapie, quels sont les agents les plus efficaces dans le traitement du CPNAPC en stade avancé? Une revue des chimiothérapies utilisées dans le cancer du poumon effectuée en 1992 a établi que les agents actifs étaient la cisplatine, la mitomycine, l'ifosfamide, l'étoposide, la vinblastine et la vindésine²⁰. Les taux de réponse des agents simples étaient d'approximativement 20 % et ceux des combinaisons de 20 % à 50 %²⁰. Cependant, l'auteur n'avait pas pu émettre de recommandations claires puisque le bénéfice quant à la survie n'était pas significatif²⁰.

La méta-analyse effectuée en 1995 a démontré pour sa part que l'ajout de la chimiothérapie à base de cisplatine apporte une amélioration importante de la survie, soit une augmentation de la survie médiane de 4 à 10 semaines¹⁶. Ces résultats sont venus appuyer l'idée que la cisplatine joue un rôle important dans le traitement du CPNAPC^{9,16,21}. Les recommandations sont donc d'utiliser une chimiothérapie à base de cisplatine pour les patients ayant un CPNAPC en stade avancé^{9,16,21}. Par contre, il n'est pas clairement établi quelle combinaison comprenant la cisplatine est la meilleure^{9,21}.

Bien que la cisplatine améliore la survie des patients, elle demeure une chimiothérapie ayant un profil de toxicité important²¹. Un analogue de la cisplatine, la carboplatine, est souvent utilisé en remplacement étant donné son efficacité comparable et sa toxicité beaucoup moins importante, notamment au niveau rénal^{9,21,22}. En effet, l'étude effectuée par la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a comparé la combinaison cisplatine-étoposide à la combinaison carboplatine-étoposide²². Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative, pour ce qui est de la survie, entre les deux traitements, mais que les patients avaient moins d'épisodes de neutropénies, de nausées et de vomissements avec la combinaison carboplatine-étoposide²².

Pendant longtemps, on a utilisé les combinaisons cisplatine-étoposide et cisplatine-vinblastine comme traitement standard du CPNAPC en stade avancé⁹. Mais durant les années 90, plusieurs nouvelles molécules

Tableau IV : Résultats des principales études de phase III ayant évalué les nouveaux agents utilisés dans le traitement du CPNAPC²³⁻³³

Chimiothérapie et auteurs	Références	Nombre de patients	Taux de réponse global (%)	Survie médiane (mois)	Survie à 1 an (%)
Cisplatine + paclitaxel					
Bonomi et coll. 2000	23	381	26	9,9	39
Gatzemeier et coll. 2000	24	207	26	8,1	30
Giaccone et coll. 1998	25	155	40	9,7	43
Schiller et coll. 2000	26	282	21	7,8	31
Carboplatine + paclitaxel					
Kelly et coll. 1999	27	184	27	8,0	36
Schiller et coll. 2000	26	272	15	8,3	34
Bellani et coll. 1998	28	190	21,6	9,1	35
Cisplatine + gemcitabine					
Sandler et coll. 2000	29	260	30	9,1	39
Schiller et coll. 2000	26	274	21	8,1	36
Crino et coll. 1999	30	N.D.	38	N.D.	33
Cardenal et coll. 1999	31	69	40,6	8,7	32
Cisplatine + docétaxel					
Schiller et coll. 2000	26	278	7	7,4	31
Cisplatine + vinorelbine					
LeChevalier et coll. 2001	32	206	30	9,9	38
Wozniak et coll. 1998	33	206	26	8,0	36

démontrant une bonne efficacité ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique du CPNAPC. Les nouveaux agents disponibles sont les taxanes (paclitaxel, docétaxel), la gemcitabine et la vinorelbine²¹. Le tableau IV présente les résultats de diverses études ayant évalué les nouveaux agents²³⁻³³. Nous y retrouverons les taux de réponse, la survie médiane ainsi que la survie à 1 an obtenus dans chacune de ces études.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de régimes de chimiothérapie standard pour le traitement du CPNAPC en stade avancé^{1,2,21}. La combinaison d'un dérivé des platines (cisplatine ou carboplatine) associé au paclitaxel constitue un régime parmi les plus utilisés pour tous les stades du CPNAPC². Cependant, en stade avancé, on opte souvent pour la combinaison de la carboplatine

qu'en tire le patient, surtout au niveau de sa qualité de vie⁹. Étant donné qu'une importante composante des soins administrés aux patients ayant un CPNAPC a pour objectif le soulagement des symptômes associés à la maladie, la radiothérapie à visée palliative peut être utilisée^{1,9}. Effectivement, les symptômes reliés aux métastases peuvent être soulagés par la radiothérapie locale^{1,9}. Ce sont les patients ayant des métastases cérébrales, osseuses ou intra-thoraciques qui en bénéficieront le plus⁹.

Chimiothérapie de deuxième ligne

En raison du grand rôle que joue la chimiothérapie dans le traitement du CPNAPC en stade avancé, les patients présentant une récurrence de leur cancer après avoir reçu une chimiothérapie à base de cisplatine ont main-

Tableau V : Régimes de chimiothérapie actuellement utilisés dans le CPNAPC en stade avancé

Régimes utilisés	Dose et jour d'administration	Fréquence
Cisplatine et étoposide	Cisplatine 75-100 mg/m ² IV, jour 1 ou 25-30 mg/m ² IV, jour 1, 2, 3 Étoposide 100 mg/m ² IV, jour 1, 2, 3	Cycles répétés aux 3 semaines
Cisplatine et vinorelbine	Cisplatine 75-100 mg/m ² IV, jour 1 Vinorelbine 25 mg/m ² IV, q semaine	Cycles répétés aux 4 semaines
Paclitaxel et carboplatine	Paclitaxel 225 mg/m ² IV, jour 1 Carboplatine IV (AUC 6), jour 1	Cycles répétés aux 3 semaines
Cisplatine et gemcitabine	Cisplatine 80 mg/m ² IV, jour 1 Gemcitabine 1 250 mg/m ² IV, jour 1 et 8	Cycles répétés aux 3 semaines
Carboplatine et gemcitabine	Carboplatine IV (AUC 5) Gemcitabine 1 000 mg/m ² IV, jour 1 et 8	Cycles répétés aux 3 semaines
Vinorelbine	Vinorelbine 30 mg/m ² IV, jour 1 et 8	Cycles répétés aux 3 semaines
Docétaxel	Docétaxel 75 mg/m ² IV, jour 1	Cycles répétés aux 3 semaines

avec la gemcitabine étant donné qu'elle entraîne moins d'effets secondaires pour le patient². Il est important de mentionner que le choix d'un régime thérapeutique parmi les options disponibles est parfois difficile puisqu'il y a peu de différence entre eux pour ce qui est de la survie^{2,21}. De façon générale, les régimes de chimiothérapie disponibles peuvent améliorer la survie médiane des patients d'environ 9 mois et la survie à 1 an de 35 % à 40 % (tableau IV). La décision d'utiliser un régime par rapport à un autre dépendra de l'efficacité du traitement mais aussi du profil d'effets secondaires et de l'expérience de l'oncologue à l'égard des divers régimes disponibles². Le tableau V présente les régimes de chimiothérapie actuellement utilisés dans le CPNAPC en stade avancé.

La chimiothérapie devra commencer le plus tôt possible, avant que le statut de performance du patient diminue⁹. La durée de la chimiothérapie est habituellement de 4 à 6 cycles selon la réponse et le bénéfice

tenant la possibilité de recevoir un agent de deuxième ligne^{1,2,21}. Le docétaxel est l'agent qui a été le plus étudié en thérapie de deuxième ligne^{1,2,11,21}. Les résultats obtenus lui ont d'ailleurs permis d'être approuvé pour cette indication. Dans la première étude conduite par le TAX 320 Non Small-Cell Lung Cancer Study Group, les patients étaient randomisés dans trois groupes différents : docétaxel 175 mg/m² (D75), docétaxel 100 mg/m² (D100), contrôle (vinorelbine 30 mg/m² ou ifosfamide 2 g/m²)³⁴. Les taux de réponse furent de 7,9 % dans le groupe D100, de 12,2 % dans le groupe D75 et de 2 % dans le groupe contrôle³⁴. Bien que la survie soit similaire dans les trois groupes, un bénéfice quant à la survie à 1 an fut démontré en faveur du groupe D75 par rapport au groupe contrôle (32 % vs 19 %, p = 0,025)³⁴. De plus, il y avait eu beaucoup de décès par toxicité dans le groupe D100³⁴. Cette étude a donc conclu que les patients ayant un bon statut fonctionnel et qui ont eu une récurrence après un traitement à base de cisplatine ont avantage, au niveau de la survie et de la qualité de

vie, à être traités par le docétaxel à une dose de 75 mg/m² 21, 34. Une autre étude a comparé le docétaxel aux soins de confort et a démontré une augmentation importante de la survie (7,0 vs 4,6 mois, p = 0,047) mais surtout du temps avant progression (10,6 vs 6,7 mois) dans le groupe ayant reçu le docétaxel³⁵. Ici aussi, c'est à la dose de 75 mg/m² de docétaxel que les bénéfices dépassent les risques pour le patient³⁵.

La gemcitabine a aussi été étudiée en tant qu'agent de deuxième ligne chez les patients présentant une récurrence après une chimiothérapie à base de cisplatine³⁶. Une récente étude de phase II a démontré un taux de réponse de 19,3 %, une survie de 72 semaines et une toxicité jugée modérée par un traitement à la gemcitabine à 1 000 mg/m² au jour 1, 8, 15 et 22³⁶. Cependant, il reste à voir si réellement la gemcitabine apporte un avantage par rapport aux soins de confort ou au docétaxel en ce qui a trait à la survie et à la qualité de vie³⁶.

Conclusion

Durant les dernières années, le traitement du CPNAPC a progressé légèrement. La chimiothérapie s'est avérée un outil thérapeutique important au niveau du traitement des stades avancés de la maladie (stades IIIb et IV), surtout pour les patients conservant un bon statut de performance (ECOG 0-1). En plus d'augmenter la survie des patients, elle permet souvent d'améliorer considérablement leur qualité de vie. Les régimes dans lesquels on associe un dérivé des platines (cisplatine ou carboplatine) à un autre agent tel que le paclitaxel, la gemcitabine ou la vinorelbine sont à privilégier. La carboplatine est souvent préférée à la cisplatine étant donné sa meilleure tolérance pour le patient et sa plus grande facilité d'administration. De plus, les agents non dérivés des platines (vinorelbine, gemcitabine) demeurent une solution de rechange intéressante, en agent seul ou en combinaison, pour les patients ayant un moins bon statut de performance. Bien qu'ils soient légèrement moins efficaces, ces agents offrent l'avantage d'être très bien tolérés par les patients.

Malgré tout, la majorité des patients mourront éventuellement par suite de la progression de leur cancer. Le besoin criant de nouveaux agents afin d'améliorer le pronostic des patients atteints d'un CPNAPC est toujours présent. Plusieurs agents sont actuellement à l'étude pour le traitement des tumeurs solides, dont le cancer du poumon. Le développement de l'oncologie moléculaire et des thérapies géniques croît de façon importante. Les nouveaux agents incluent les inhibiteurs du signal de transduction au niveau de la biologie cellulaire comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ZD 1839, Iressa), les inhibiteurs de l'angiogénèse et les anticorps monoclonaux (C225, anti-EGF, trastuzumab). On

étudie aussi des agents pouvant augmenter l'apoptose des cellules néoplasiques. Les chercheurs tentent d'ailleurs de voir si la combinaison de ces nouveaux agents avec des agents de chimiothérapie standard n'entraînerait pas une synergie en ce qui a trait à l'augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses. Beaucoup d'oncologistes croient que les meilleures chances d'améliorer le traitement du cancer reposent sur ces combinaisons d'agents.

Enfin, étant donné les faibles taux de survie obtenus actuellement avec les thérapies standard, l'amélioration des traitements palliatifs et les efforts investis dans les soins de confort aux patients en fin de vie doivent demeurer des objectifs importants à atteindre.

Abstract

Lung cancer is a disease that affects more than 20,000 Canadians each year. It is still the primary cause of death by cancer in Canada. First off, non small-cell lung cancer (NSCLC) is accountable for more than 80% of the newly-diagnosed cases. It is a disease with a very dark prognosis because more than 50% of patients are being diagnosed at a later stage (Stage IIIb or IV). In earlier stages (I or II), the surgical resection of the tumour offers the best chance of total recovery.

From another perspective, chemotherapy based on a movement of plates proves to be a very important therapeutic tool for patients stricken by an advanced-stage of NSCLC (Stage IIIb or IV).

In the course of this article, we will bring you up to date as to what we know about non small-cell lung cancer. First, once again, we will take a good look at the histological classification of this type of cancer, the related-clinical symptoms, the etiology and the risk factors, the diagnosis, the stage determination of the disease and the prognosis. Then, we will elaborate on the various treatment methods currently used throughout the different stages of the disease.

Bibliographie

1. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes E. Lung cancer. *The Lancet* 2000; vol 355: 479-485.
2. Lee LS, McKenna RJ, Movsas B et coll. Non-small cell lung cancer, mesothelioma and thymoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ et coll. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, fifth edition. PRR, Melville, N.Y. 2001.
3. Direction générale de la santé de la population et de la santé publique (anciennement LLCM). *Actualités sur le cancer : Le cancer du poumon au Canada*. 9 pages. www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bc.
4. Statistiques canadiennes sur le cancer 2001 produites par la Société canadienne du cancer. Septembre 2001. www.cancer.ca.
5. Schiller JH. Current standards of care in small-cell and non-small cell lung cancer. *Oncology* 2001;61(suppl 1): 3-13.

6. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
7. Finley RS. Lung cancer. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et coll. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, third edition. Stamford, Connecticut. Appleton and Lange, 1996: 2499-2512.
8. Park BJ, Louie O, Altorki N. Lung cancer: staging and the surgical management of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(3): 545-561.
9. Ihde DC, Pfister DG, Baker S et coll. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2996-3018.
10. Pisters KMW. Adjuvant and neoadjuvant therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(4) (suppl 14): 23-28.
11. Moore T, Ready N. Update in non-small cell lung cancer. *Medecine Health* 2002; 85(1): 7-9.
12. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-263.
13. Pisters KMW, Ginsberg RJ, Giroux DJ et coll. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel. *J Thor Cardiovasc Surg* 2000; 119(3): 429-437.
14. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et coll. Presectional chemotherapy in stage IIIa non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 47: 7-14.
15. Roth AJ, Atkinson EN, Fossella F et coll. Long-term follow-up of patient enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1-6.
16. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
17. Dillman RO, Herdon J, Seagren SL et coll. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven years follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(17): 1210-1215.
18. Thomas M, Broermann P, Droegge C et coll. Development of treatment strategies in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33(suppl 1): s91-s97.
19. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et coll. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2692-2699.
20. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(20): 1434-1441.
21. Haura EC. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A review of current randomised clinical trials and examination of emerging therapies. *Cancer Control* 2001; 8(4): 326-336.
22. Klastersky J, Scullier JP, Lacroix H et coll. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1556-1562.
23. Bonomi P, Kim K, Fairclough D et coll. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Result of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 623-631.
24. Gatzemeier U, Von Pawel J, Gottfried M et coll. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-3399.
25. Giaccone G, Splinter TAW, Debruyne C et coll. (for the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Lung Cancer Group Cooperative Group). Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2133-2141.
26. Schiller JH, Harrington D, Sandler A et coll. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19; 1a (abstract 2).
27. Kelly K, Crowley J, Bunn PA et coll. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:461a (abstract 1777).
28. Belani CP, Natale RB, Lee JS et coll. Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 455a (abstract 1751).
29. Sandler AB, Nemuraitis J, Denham CH et coll. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122-130.
30. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S et coll. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-3530.
31. Cardenal F, Lopez-Cabrero NP, Anton A et coll. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-18.
32. LeChevalier T, Brisgand D, Soria JC et coll. Long-term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2001; 6(suppl 1); 8-11.
33. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP et coll. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2459-2465.
34. Fossella FV, De Vore R, Kerr RN et coll. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens: The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
35. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et coll. 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: 2095-2103.
36. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G et coll. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2081-2085.

Pour toute correspondance :
 Nadine Côté, pharmacienne
 Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 5415, boulevard de l'Assomption
 Montréal (Québec) H1T 2M4
 Courriel : ncote.hmr@ssss.gouv.qc.ca