

Cancers Broncho-pulmonaires non à petites cellules métastatiques : Etude Tunisienne rétrospective à propos de 100 cas.

Metastatic non-small cell lung cancer: A Tunisian retrospective study about 100 cases.

Achraf Chaari, Sonia Ben Nasr, Soumaya Labidi, Mehdi Afrit, Hammouda Boussem

*Service d'oncologie médicale, Hôpital Abderrahmen Mami Ariana, Tunisie
Université Tunis El Manar. Faculté de Médecine de Tunis.*

RÉSUMÉ

Prérequis : Le cancer bronchique non à petites cellules (CNPC) est la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques et la première cause de décès par cancer dans la population masculine. La moitié des CNPC présente des localisations secondaires au diagnostic.

Objectif : Rapporter le profil épidémiologique, anatomo-clinique, les protocoles thérapeutiques et les résultats d'une série rétrospective de CNPC avec métastases inaugurales.

Méthodes : Notre étude rétrospective a porté sur CNPC histologiquement confirmé avec métastases inaugurales, colligés de janvier 1999 à décembre 2012. Nous avons analysé les données épidémiologiques, anatomo-cliniques (TNM 2009), le protocole de traitement et les résultats en termes de survie globale, médiane et sans maladie.

Résultats : Nous avons colligé 100 patients, ayant un âge moyen de 57 ans (22 à 81) et un sex-ratio de 4,6. 74% des patients avaient un bon état général (PS inférieur ou égale à 2). Le type histologique était adénocarcinome (ADK) dans 81 cas, carcinome épidermoïde dans 16 cas. 34% des lésions étaient classées T4 et 31 % classées N2. Le site des métastases était osseux dans 36 cas, pleural dans 26 cas, pulmonaire controlatérale dans 20 cas, surrenaliennes dans 17 cas et cérébrales dans 13 cas. 82% des malades ont reçu une polychimiothérapie de première ligne à base de sels de platine avec un nombre moyen de 4 cycles. Nous avons observé 4 réponses complètes (RC), 61% de réponses partielles (RP), 20 % de stabilisations (SD) et 15% de progressions (PD). Une irradiation palliative des métastases osseuses et/ou cérébrales a été pratiquée dans 38 % des cas. Avec un recul moyen de 71 mois (12 à 130 mois), la survie médiane était de 11 mois et la survie globale (Kaplan-Meier) à 1,3 et 5 ans de 44, 13 et 0%.

Conclusion : Malgré le progrès thérapeutique dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, le pronostic des formes métastatiques reste réservé avec une survie médiane décrite dans la littérature proche de 12 mois validé par notre série. Ce qui nous incite à pousser les recherches surtout depuis l'avènement des thérapies ciblées qui restent une piste prometteuse dans la prise en charge de ces tumeurs.

Mots-clés

Carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules, métastatique, prise en charge thérapeutique, chimiothérapie, pronostic

SUMMARY

Background: Background : Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common histologic form, leading causes of cancer death among masculine population. Half of CNPC was metastatic at diagnosis.

Aim : To report the epidemiologic, anatomic profile, therapeutic protocols and results of a retrospective study of non-small cell lung cancer (NSCLC) initially metastatic.

Methods : our retrospective study include patients with NSCLC histologically confirmed with inaugural metastasis collected from January 1999 to december 2012. We had analysed epidemiologic, anatomopathologic data (TNM 2009), therapeutic protocols and results in term of overall survival, median survival and event free survival.

Results : 100 case of NSCLC have been collected, mean age was 57 years (22 to 81) and sex-ratio was 4.6. The majority of cases (74%) had a good performance status (PS ≤ 2). Pathologic analysis leads to 81 cases of adenocarcinoma (ADK), 16 epidermoid carcinoma. 34% was stage T4 and 31% N2. Metastasis was located to bone in 36 cases, pleural in 26 cases, contralateral lung 26 cases, adrenal gland 17 cases and brain in 13 cases. 82% of patients underwent polychemotherapy as first line of treatment based on regimens containing platinum with mean number of 4 cycles. We have observed 4% of complete response, 61 of partial response, 20% of stabilisation, and 15% of progression. A palliative radiotherapy of bone or brain metastasis was performed in 38 % of cases. With a median follow-up of 71 months (12 to 130 months), mean survival was 11 months; overall survival (Kaplan-Meier) at 1, 3 and 5 years was respectively 44, 13 and 0 %.

Conclusion: Despite therapeutic progress in management of NSCLC, the prognosis of metastatic forms still reserved with a poor mean survival reported in literature (12 years) validated in our study. This pushes us to improve research mainly since advent of targeted therapy which still a promising way in the management of these tumors.

Key-words

Non-small cell bronchopulmonary carcinoma, metastatic, Management, chemotherapy, prognosis

Le CNPC est la tumeur maligne bronchique la plus fréquente chez l'homme dans le monde et en Tunisie, représentant la première cause de mortalité par cancer (18%) [1, 2]. L'absence de dépistage efficace fait que la majorité des CNPC restent diagnostiqués à un stade localement avancé inopérable et/ou métastatique en particulier en Tunisie (86%) [3]. Dans les stades IV, la chimiothérapie (CT) reste un traitement encore palliatif ayant pour but d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie médiane autant que possible. Notre étude se propose de rapporter le profil épidémiologique, anatomo-clinique, les protocoles thérapeutiques et les résultats d'une série rétrospective de CNPC stade IV avec métastases inaugurales.

MÉTHODES

Notre étude rétrospective a concerné des cas de patients ayant un CNPC histologiquement confirmé avec métastases inaugurales, colligés de janvier 1999 à décembre 2012 dans un département d'oncologie médicale en Tunisie. Le bilan initial avait comporté : anamnèse, examen clinique, appréciation de l'état général (PS), radio thorax, TDM thoraco-abdominal, TDM et/ou IRM cérébrale en cas d'ADK, marqueurs tumoraux sériques, fibroscopie bronchique avec biopsies, scintigraphie osseuse et classification TNM 2009. La chimiothérapie de première ligne (CTPL) était à base de sels de platine et une molécule de 3ème génération (Gemcitabine, Vinorelbine, Docetaxel ou Paclitaxel) associé à une irradiation palliative a été utilisée en cas de localisation symptomatique et/ou menaçante. Nous avons calculé les survies médiane et actuarielle globale à 1,3 et 5 ans.

RÉSULTATS

Nous avons colligé 100 patients, ayant un âge moyen de 57 ans (22 à 81) et un sex-ratio de 4,6. 5% de nos patients avaient un tabagisme actif dans 47% des cas avec une moyenne de 38 paquets /années et passif dans 6% des cas. Une intoxication alcoolique était associée dans 13 % des cas. Le délai moyen de consultation était de 3,9 mois (2 jours à 36 mois), pour altération de l'état général (30%), douleurs thoraciques ou osseuses dans 39% des cas, toux chronique dans 34% cas, dyspnée dans 20% cas, hémoptysie dans 9% des cas ou plus rarement dysphonie ou dysphagie dans 1% des cas. La majorité des patients (74%) avaient un bon état général avec un PS \leq 2. La confirmation histologique a été établie obtenue par fibroscopie bronchique dans 78% des cas, biopsie chirurgicale dans 10% cas et scanno-guidée dans 12% des cas. Il s'agissait d'un adénocarcinome (ADK) dans 81 cas et carcinome épidermoïde dans 16 cas avec des lésions classés T3-T4 dans 85% des cas, N2 dans 45% des cas ou plus rarement N1 (25% des cas). Ces métastases étaient osseuses dans 36 cas, pulmonaires dans 20 cas, surrenaliennes dans 17 cas et cérébrales dans 13 cas. 82% des malades ont reçu une chimiothérapie de première ligne (CTPL) par Gemcitabine-cisplatine ou carboplatine dans 58% des cas, gemcitabine en monothérapie dans 2%, Pemetrexed-cisplatine dans 20% des cas, vinorelbine-cisplatine chez 15% des patients, docetaxel-cisplatine ou carboplatine dans 4% des cas, avec un nombre moyen de 4 cycles. Nous avons observé 4 réponses complètes(RC), 61% de réponses partielles(RP), 20 % de stabilisations(SD) et 15% de progressions (PD).

Une radiofréquence des nodules pulmonaires a été pratiquée dans 1 cas après stabilisation des lésions bronchiques par 6 cures de chimiothérapie et irradiation des métastases osseuses. La chimiothérapie de maintenance a été utilisée dans 7% des cas chez des patients en réponse partielle ou stable par Gemcitabine dans 6 cas et Pemetrexed dans 1 cas. Une chimiothérapie de deuxième ligne (CTDL) a été utilisée dans 12% des cas après progression (8 cas) ou stabilité (1 cas) et a permis l'obtention d'une réponse partielle dans 10%, stabilité 40% et progression dans 10% des cas. Une chimiothérapie de troisième ligne (CTTL) à base de gemcitabine monothérapie a été administrée dans 1 seul cas d'adénocarcinome traité par CTPL de type Pemetrexed-cisplatine puis CTDL par Docetaxel avec stabilité de la maladie (Tableau 1). Une radiothérapie (RT) a été indiquée dans 38% des cas de métastases osseuses ou cérébrales. Des soins de supports seuls ont été associés dans 18% des cas après échec de la CT. Avec un recul médian de 71 mois (12 à 130 mois), la survie médiane était de 11 mois et les survies globales (selon l'estimateur statistique de Kaplan-Meier) à 1,3 et 5 ans de 44, 13 et 0%. (Figure 1). La survie moyenne sans événement était de 6 mois, la survie sans événements (SSE) à 1, 3 et 5 ans de 37, 10 et 0 % (Figure 2).

Tableau 1: Caractéristiques des patients et protocoles utilisées

Sexe	Nombre	Pourcentage (%)
Hommes	82	82
Femmes	18	18
Âge		
≤ 60 ans	59	59
> 60 ans	41	41
Délai diagnostic		
≤ 1 mois	25	29
1 à 3 mois	37	43
< 3 mois	24	28
Type histologique		
Adénocarcinome	81	81
Carcinome épidermoïde	16	16
Carcinoïde	2	2
Carcinome anaplasique	1	1
TNM		
T1	1	1
T2	15	15
T3	20	20
T4	34	34
Tx	30	30
N0	8	8
N1	19	19
N2	31	31
N3	13	13
Nx	29	29
CT première ligne	82	82
Gemcitabine-Cisplatine	44	54
Gemcitabine-Carboplatine	3	4
Gemcitabine Monothérapie	1	2
Pemetrexed-Cisplatine	17	20
Vinorelbine- Cisplatine	12	15
Docetaxel- Cisplatine	2	2
Docetaxel-Carboplatine	2	2
Vépeside- Cisplatine	1	1

Figure 1 : Courbe de survie globale

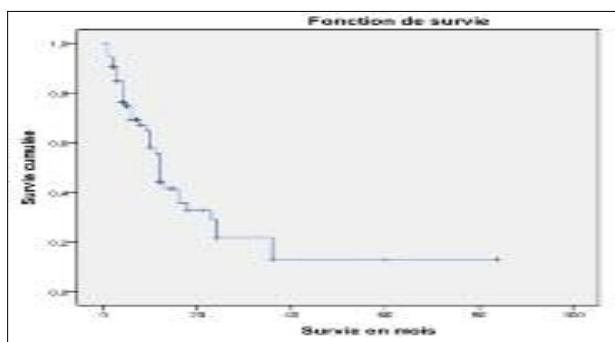
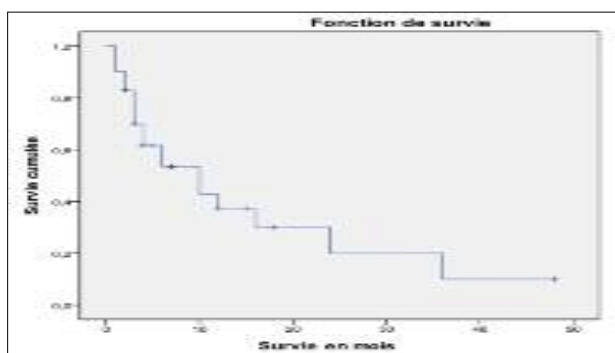


Figure 2 : Courbe de survie globale sans événement



DISCUSSION

Nôtre série Tunisienne de 100 patients ayant des CNPC métastatiques a été colligée parmi 441 cas de CNPC traités lors de la même période ce qui représentait 22,6 % des cas ce qui est une constante des CNPC dans le monde et en Tunisie représentant 51-60% des cas [4]. Le long délai à la consultation et au diagnostic

Références

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
2. Quoix E, Lemarie E. Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011; 28: 1048-58.
3. Fajraoui N, Charfi MR, Khouani H and al. Clinical epidemiology of primary lung cancer in Tunisia. 100 cases. *Tunis Med* 2007; 85: 766-72.
4. Fenniche S, El Fekih L, Ben Abdelghaffar H and al. Palliative chemotherapy of non-small lung cancer in Tunisia. Prospective study of the cost and impact on the quality of life. *La Tunisie Medicale* 2011;89:539-43.
5. Chandra S, Mohan A, Guleria R, Singh V, Yadav P. Delays during the diagnostic evaluation and treatment of lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:453-6.
6. Paliogiannis P, Attene F, Cossu A and al. Lung cancer epidemiology in North Sardinia, Italy. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:45.
7. Cheong K, Spicer J, Chowdhury S, Harper P. Combination therapy versus single agent chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1693-700
8. Schuette W, Tesch H, Buttner H and al. Second-line treatment of stage III/IV

explique en grande partie cette majorité de formes de mauvais pronostic, le plus souvent inopérables et relevant de ce fait du seul traitement médical palliatif [5]. L'âge moyen relativement jeune de nos patients Tunisiens est décalé de 5-10 ans par rapport aux séries occidentales, avec des tumeurs souvent plus agressives inopérables et à haut potentiel métastatique [6]. La plupart de nos patients avaient des tumeurs localement avancées (T4, N2-3) symptomatiques au niveau thoracique, et retentissant sur l'état général témoignant du stade évolué/métastatique. La CT utilisée dans les stades IV de notre série était conforme aux standards internationaux, basée sur les sels de platine, associés à des molécules de 2ème-3ème génération tel que la Gemcitabine le plus souvent ou plus rarement la Vinorelbine ou le Docetaxel [7]. Le Pemetrexed était indiqué en Europe et aux Etats Unies d'Amérique comme CTPL en 2008 [8], il a été utilisé plus récemment chez nos patients après son obtention d'AMM en Tunisie comme CTPL en 2010. Le taux de réponse modeste, évalué sur l'imagerie, reste inférieur à ceux rapportés dans la littérature, probablement du fait du gros volume tumoral de nos patients et de la multifocalité des métastases [9]. La RT était associée au traitement palliatif dans 58% selon quelques études [10]. Dans notre série, la RT a été associée dans 38% des cas (dans la plupart des cas palliative pour des localisations osseuses ou cérébrales symptomatiques). Du fait de la fréquence élevée de facteurs de mauvais pronostic péjoratifs identifiés dans la littérature pour les stades IV [11], la survie moyenne dans notre série était de 11 mois et sans-événement de 6 mois comparable aux données de la littérature (survie moyenne entre 8,7 et 13,1 mois) [12,13].

CONCLUSION

Malgré le progrès thérapeutique dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, le pronostic des formes métastatiques reste réservé avec une survie médiane décrite dans la littérature proche de 12 mois validé par notre série. Ce qui nous incite à pousser les recherches surtout depuis l'avènement des thérapies ciblées qui restent une piste prometteuse dans la prise en charge de ces tumeurs.

9. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB and al. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a metaanalysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 845-53.
10. Hayman JA, Abrahamse PH, Lakhani I and al. Use of palliative radiotherapy among patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69: 1001-7.
11. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M and al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2013.
12. Reinmuth N, Payer N, Muley T and al. Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res* 2013;14:139.
13. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P and al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804-1809.