

Prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes de type bronchiolo-alvéolaires étendus : chimiothérapie ou inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur de l'épidermal growth factor ?

147

J. Cadranel¹, M. Wislez², V. Gounant¹, A. Lavolé¹,
M. Antoine², B. Milleron¹

¹ Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire,

² Service d'Anatomie Pathologique,

Hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20.

Correspondance : J. Cadranel, à l'adresse ci-dessus.
jacques.cadranel@tnn.aphp.fr

Résumé

Bien que la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1999, revue en 2004, exclue par définition des carcinomes bronchiolo-alvéolaires (CBA) les tumeurs de stades IIIB-IV (car inopérables), le premier « Workshop » international (novembre 2004, New York) consacré à cette tumeur a souligné l'existence d'un continuum entre le CBA de classification OMS et les adénocarcinomes avec composante de type CBA qui partagent les mêmes particularités épidémiologique, biologique, clinique, radiologique, pronostique et thérapeutique. Ces constatations ont fait suggérer de ne pas inclure les ADC-CBA de stade IIIB-IV dans les études destinées aux autres cancers bronchiques non à petites cellules. L'objectif de cette revue est d'analyser les résultats des études prospectives actuellement disponibles concernant le traitement des ADC-CBA de stade IIIB-IV. Il n'y a pas d'étude avec des associations de chimiothérapie à base de platine. Une monothérapie par paclitaxel semble avoir une efficacité similaire à celle des inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur de l'épidermal growth factor (gefitinib et erlotinib) (TKI-EGFR). Le profil de tolérance est en faveur des TKI-EGFR. Il semble que ce ne soit pas les mêmes malades qui répondent au paclitaxel et aux TKI-EGFR. Ces constatations invitent à poursuivre les études de stratégies et la recherche de nouvelles molécules pour le traitement des ADC-CBA étendus.

Mots-clés : Adénocarcinome. Carcinome bronchiolo-alvéolaire. Chimiothérapie. TKI-EGFR.

Summary

Therapeutic management of extensive bronchiolo-alveolar adenocarcinoma: chemotherapy or inhibitors of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase?

Although the 1999 WHO classification, revised in 2004 excludes stage IIIB-IV tumors from the definition of bronchioloalveolar carcinoma (BAC) because they are unresectable, the first international workshop (November 2004, New York) devoted to this tumor emphasized the continuum between the BAC as defined by the WHO and adenocarcinomas with a BAC-like component which presents similar epidemiological, biological, clinical, radiological, prognostic and therapeutic features. These observations led to the suggestion to no include stage IIIB-IV ADC-BAC in studies designed for other non-small-cell lung cancers. The purpose of this review was to analyze the results of prospective studies currently available concerning the treatment of stage IIIB-IV ADC-BAC. No evidence is available with combination regimens using platine. Monotherapy with paclitaxel appears to have efficacy similar to inhibitors of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (gefitinib and erlotinib) (TKI-EGFR). The tolerance profile is in favor of using TKI-EGFR. It would appear that tumors responding to paclitaxel and to TKI-EGFR correspond to different diseases. These observations point out the importance of further studies examining the proper strategy and to search for new compounds for the treatment of extensive ADC-BAC.

Key-words: Adenocarcinoma. Bronchioloalveolar carcinoma. Chemotherapy. TKI-EGFR.

Dans la classification anatomopathologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1999, révisée en 2004, le carcinome bronchiolo-alvéolaire (CBA) a une définition stricte. Le diagnostic ne peut être affirmé que sur une pièce opératoire permettant de démontrer son type histologique CBA pur (c'est-à-dire sans composante d'autre type, par exemple : papillaire ou acineuse) et l'absence de signe histologique d'invasion stromale, pleurale ou vasculaire, sur l'ensemble du prélèvement [1]. Cette définition stricte a été justifiée par la démonstration que les CBA purs, d'une taille inférieure à 2 cm, pouvaient être guéris par la chirurgie seule [2]. Sur le plan cytologique, on distingue trois types : non-mucineux (les plus fréquents), mucineux et mixte (non-mucineux et mucineux). Cette distinction, paraît de plus en plus importante à considérer dans la mesure où le rôle carcinogène du tabac, la biologie tumorale, la présentation radiologique, le risque de récurrence et la sensibilité aux TKI-EGFR seraient différents entre les CBA non-mucineux et mucineux ou mixtes [3].

Dans la classification OMS actuelle, les tumeurs pour lesquelles l'absence d'invasion histologique ne peut être démontrée sont dénommées ADC, leur type histologique devant être précisé (CBA, papillaire, acinaire...). Lorsque plusieurs types histologiques sont associés, ce qui est la situation la plus fréquente, les tumeurs sont dénommées ADC mixte, et les différentes composantes histologiques doivent être précisées, en commençant par la composante majoritaire (CBA-papillaire, papillaire-CBA...) [1].

Le traitement des CBA et des ADC avec composante de type CBA (ADC-CBA) localisés (I-IIIa) est la chirurgie. En l'absence de données concernant l'effet de la chimiothérapie péri-opératoire dans ce sous-groupe, il n'y a pas de raison de modifier les recommandations actuelles dans ce domaine [3].

Les carcinomes bronchioloalvéolaires de stades IIIB-IV existent ils ?

Bien que la classification OMS 1999, revue en 2004 exclue par définition des CBA les tumeurs de stades IIIB-IV (car inopérable), le premier « Workshop » international (New-York, novembre 2004) consacré à cette tumeur, a souligné l'existence d'un continuum entre le CBA selon la classification OMS et les ADC-CBA qui partagent les mêmes particularités épidémiologique, biologique, clinique, radiologique, pronostique et théra-

peutique. Ces constatations ont fait suggérer de ne pas inclure les ADC-CBA de stade IIIB-IV dans les études destinées aux autres CBNPC.

Parmi ces particularités, ont été soulignées [3-6] :

- la prédominance chez la femme et les non fumeurs ;
- l'importance de la progression tumorale lépidique et aérogène pouvant expliquer une présentation clinique parfois particulière (diffuse, pneumonique ou multifocale) et la très grande fréquence des récurrences pulmonaires et des métastases intra-pulmonaires ;
- le caractère hautement spécifique des images élémentaires en TDM-HR à type de nodule en verre dépoli ou sub-solide ou de foyer alvéolaire avec bronchogramme aérien et angiogramme ;
- un meilleur pronostic par rapport aux autres CBNPC ;
- l'intérêt potentiel des thérapeutiques ciblant les voies de signalisation des récepteurs de la famille erb-B ;
- la difficulté d'apprécier la réponse thérapeutique au cours de ces tumeurs du fait de leur présentation radiologique volontiers non mesurables (formes diffuse, pneumonique ou multifocale) et leur relative lenteur évolutive ;
- une évolution fatale, plus souvent liée à la diffusion pulmonaire bilatérale responsable d'une insuffisance respiratoire qu'à la survenue de métastases extra-thoraciques.

Le diagnostic d'ADC-CBA de stade IIIB-IV repose sur une présentation clinique et radiologique compatible (lésion radiologique pulmonaire périphérique en verre dépoli ou subsolide), l'absence de lésion endobronchique et une histologie de type ADC-CBA sur un prélèvement biopsique pulmonaire obtenu par chirurgie, vidéo-thoroscopie, ponction guidée par TDM ou biopsie transbronchique per-endoscopique [5]. Le diagnostic cytologique (examen des crachats, fibro-aspiration, lavage bronchiolo-alvéolaire, ponction cytologique guidée par TDM) peut être considéré comme suffisant en cas de récurrence d'une tumeur antérieurement opérée ou si la présentation radiologique est celle d'une atteinte diffuse ou à type de foyer alvéolaire unique ou multiple (adénocarcinome de forme pneumonique). La relecture centralisée des prélèvements chirurgicaux des malades présentant un ADC à forme pneumonique et inclus dans l'étude IFCT-0401 a confirmé qu'il s'agissait de CBA selon la classification OMS ou d'ADC-CBA dans 73 % des cas ; dans les autres cas, il s'agissait d'ADC ayant le plus souvent une composante papillaire avec progression tumorale de type aérogène [7] ; des résultats similaires avaient été rapportés par notre groupe sur une série rétrospective de 52 ADC à forme pneumonique [8].

Facteurs pronostiques liés aux ADC-CBA de stade IIIB-IV

Certaines caractéristiques spécifiques aux ADC-CBA doivent être prises en compte dans la réalisation des essais thérapeutiques dédiées à ces tumeurs et l'interprétation de leurs résultats. En effet, certaines d'entre elles faciles à recueillir au moment du diagnostic constituent des facteurs pronostiques ou de réponse aux TKI-EGFR et à la chimiothérapie (cf paragraphes correspondants).

Le sexe féminin et l'absence de tabagisme semblent avoir un rôle pronostique favorable [3, 4]. L'aspect radiologique doit également être pris en compte. Les tumeurs ayant une présentation à type de nodules multiples sont de meilleur pronostic que celles ayant une présentation pulmonique unique ou multifocale, ou diffuse (Tx) [3, 5]. La présence d'une bronchorrhée ou de crépitants à l'auscultation pulmonaire seraient quant à elle de pronostic défavorable [3, 8]. Les présentations pulmonique ou diffuse, de même que la présence d'une bronchorrhée seraient plus fréquemment associées aux types cytologiques mucineux et mixtes [3]. Au sein des stades IIIB, il serait nécessaire de distinguer les tumeurs classées T4 par atteinte multiple au sein d'un même lobe qui ont un meilleur pronostic que les tumeurs avec atteinte pleurale ou ganglionnaire N3 [4]. De même, les tumeurs classés M1 par atteinte pulmonaire touchant plus d'un lobe ont un meilleur pronostic que les malades classés M1 du fait d'une métastase extra-thoracique [4] ; par ailleurs, les malades ayant une atteinte de plusieurs lobes au sein du même poumon (atteinte unilatérale) ont un meilleur pronostic que les malades ayant une atteinte des deux poumons (atteinte bilatérale) [4].

Certaines caractéristiques cytologiques et anatomopathologiques auraient probablement une valeur pronostique mais leur recueil systématique au moment du diagnostic est plus difficile à obtenir et leur interprétation nécessite la confirmation par une relecture centralisée des prélèvements histologiques. La présence de cellules tumorales dans les prélèvements des sécrétions respiratoires, de même que l'estimation au sein d'un prélèvement biopsique de l'intensité de la progression aérogène et de la réaction inflammatoire associée à la tumeur seraient de mauvais pronostic [8-10]. Le type cytologique non-mucineux, associé à une forte expression du TTF1 par les cellules tumorales seraient de meilleur pronostic que les types cytologiques mucineux ou mixte [3, 11, 12]. Pour finir, un certain nombre de marqueurs biologiques tumoraux ont été étudiés quant à leur valeur pronostique sur de courtes séries rétrospectives [3]. Leur place mérite d'être confirmée sur des séries prospectives portant sur

un nombre suffisant de tumeurs et confrontée à celle des facteurs pronostiques classiques. Enfin, leur faisabilité doit également être évaluée avant que ces marqueurs puissent être introduits comme facteurs pronostiques dans le cadre d'essais thérapeutiques prospectifs [3].

Données actuelles concernant le traitement des ADC-CBA de stade IIIB-IV

Comme pour les CBNPC en général, la prise en charge thérapeutique des ADC-CBA étendus repose essentiellement sur les traitements systémiques : chimiothérapie et thérapeutiques ciblées [3, 13, 14]. La radiothérapie n'a qu'une place très restreinte dans le traitement des ADC-CBA [3, 13, 14]. En effet, les ADC-CBA de stade IIIB sont rarement associés à une atteinte ganglionnaire (< 25 % des cas) [3] et les stades IV pulmonaires ne sont le plus souvent pas irradiables du fait de l'étendue des lésions pulmonaires (bilatérale dans environ 75 % des cas) [4, 15]. En revanche, la place de la chirurgie a été remise en question, y compris dans les formes multilobaires et bilatérales, du fait de son impact favorable sur le pronostic [3, 4, 15]. Enfin, la chimiothérapie après avoir été mise de côté a fait l'objet de deux essais thérapeutiques de phase II récemment publiés avec le paclitaxel [16, 17] dont les résultats ne sont pas très différents de ceux rapportés avec les TKI-EGFR mais pour la plupart toujours non publiés [18-24].

Place de la chirurgie

Le traitement de référence est la chirurgie lorsqu'elle est possible (revue in [3]). En effet, seule la lobectomie semble carcinologiquement efficace, mais les récidives sont fréquentes. Les résections atypiques exposent à une récidive dans le même lobe et les pneumonectomies à une récidive controlatérale. Dans les formes diffuses, la bi-pneumonectomie avec transplantation pulmonaire a été proposée, mais expose dans la plupart des cas à une rechute tumorale sur le greffon provenant des cellules tumorales du receveur [25]. Dans de très rares cas, une lobectomie palliative a été réalisée pour traiter une hypoxémie réfractaire secondaire à un shunt intra-tumoral chez des malades présentant un ADC-CBA de forme pulmonique très asymétrique [26, 27].

Cependant, plusieurs équipes ont récemment suggéré l'intérêt de la chirurgie pour le traitement des ADC-CBA de stades IIIB-IV (revue in [3]). Ces équipes proposent une approche chirurgicale non seulement à l'occasion de

rechutes successives pulmonaires unilatérales, mais aussi d'emblée en cas d'atteintes multi-lobaires unilatérales mais aussi bilatérales. Ainsi, dans l'étude épidémiologique de Zell et al. [4] on constate que 46 des 138 malades (33 %) présentant des lésions multiples uni-lobaires (T4) ou multi-lobaires uni- ou bi-latérales (M1 pulmonaires) ont bénéficié d'un traitement chirurgical. De plus, dans une autre étude du même groupe [15] portant sur plus de 800 ADC-CBA de stades IIIB-IV, les malades opérés bénéficiaient d'une meilleure survie que les autres, y compris après ajustement sur l'étendue uni-lobaire ou multi-lobaire et uni-latérale ou bi-latérale de l'atteinte pulmonaire. Cette attitude chirurgicale ne repose néanmoins que sur les données de séries rétrospectives qui n'ont pas été confirmées par d'autres groupes (revue in [3]). Elle ne se conçoit que chez des malades présentant des lésions de type nodulaire, sans atteinte ganglionnaire, ni pleurale identifiées et ayant des fonctions respiratoires compatibles. Elle paraît contre-indiquée dans les formes pneumoniques multi-focales ou diffuses [3].

Place de la chimiothérapie

Les ADC-CBA étaient encore récemment réputés chimio-résistants et le plus souvent exclus des essais thérapeutiques de chimiothérapie des CBNPC. Cette attitude était également justifiée par la difficulté à mesurer la réponse thérapeutique objective selon les critères habituels de l'OMS ou du RECIST, en particulier dans les formes de présentation pneumonique ou diffuse [5, 6]. Deux études rétrospectives ont montré une absence de réponse à la chimiothérapie (revue in [3]), y compris lorsqu'elle comportait un sel de platine (revue in [3]). Trois autres études rétrospectives de type cas-contrôle (revue in [3]) ont montré des taux de réponse à une chimiothérapie comportant ou non un sel de platine inférieurs ou égal à ceux d'ADC non CBA, bien que la survie ait été meilleure. Ces conclusions ont été récemment remises en question par la publication des résultats de deux essais thérapeutiques prospectifs de phase II évaluant en première ligne de traitement le paclitaxel en monothérapie [16, 17]. Il n'y a pas d'étude avec des associations de chimiothérapie à base de platine.

Étude du SWOG

L'étude nord-américaine du SWOG (S9714) de West H et al. [16] a évalué l'effet anti-tumoral du paclitaxel (6 cycles de 35 mg/m² en perfusion continue de J1 à J4 tous les 21 jours) administré en monothérapie, en première ligne de traitement d'un ADC-CBA histologiquement

prouvé de stade IIIB (pleural) ou IV, à des malades de PS ≤ 2. Le critère de jugement principal était la médiane de survie sans progression et l'effectif a été déterminé sur la base d'une amélioration attendue de 9 à 12 mois de cette médiane. La réponse était évaluée selon les critères OMS, après l'administration de 4 cycles de chimiothérapie.

Trente huit (66 %) des 58 malades éligibles (sur 60 inclus en 3 ans) étaient des femmes et l'âge médian était de 68 ans (35-83 ans) ; les habitudes tabagiques n'étaient pas précisées. Le PS était ≤ 1 chez 51 malades (88 %) et 51 malades étaient de stade IV (88 %), sans précision quant à l'existence de métastases extra-thoraciques. La relecture centralisée des biopsies a été possible dans 37 cas (64 %) et retrouvait : 16 ADC-CBA mucineux (43 %), 13 ADC-CBA non-mucineux (35 %), 5 ADC mixte avec composante de type CBA (14 %) et 3 ADC sans composante de type CBA (8 %).

Un contrôle de la maladie a été observé chez 31 patients (53 %) (RC = 0 ; RP = 14 % dont 9 % de RP confirmée ; MS = 40 %), une progression chez 15 (26 %), un décès chez 6 (10 %), alors que la réponse n'était pas évaluable chez 6 autres patients (10 %). La médiane de survie sans progression était de 5 mois (3-6 mois), la médiane de survie globale de 12 mois (9-12 mois) et le taux de survie à 3 ans de 13 % (de 50 % à 1 an et 30 % à 2 ans, estimés sur la courbe de survie). Les auteurs soulignent que la médiane de survie était meilleure chez les malades présentant un ADC-CBA mucineux (18 mois) ou un ADC mixte avec composante de type CBA (17 mois) par rapport aux ADC-CBA non-mucineux (9 mois) et les seuls répondeurs à la chimiothérapie.

Vingt sept des 58 malades (47 %) ont reçu les 6 cycles de chimiothérapie prévus, le traitement ayant été interrompu pour progression (29 %), toxicité inacceptable (16 %) et décès (9 %). Une toxicité de grade ≥ 3 était observée chez 38 malades (66 %) dont 5 fatales, avec par ordre de fréquence décroissante : neutropénie (43 %) (dont 13 % de neutropénie fébrile), infection (22 %), diarrhée (10 %), stomatite (10 %), asthénie profonde (7 %) et nausées (5 %).

Étude de l'EORTC

L'étude européenne (EORTC) de Scagliotti GV et al. [17] a évalué l'effet anti-tumoral du paclitaxel (6 cycles de 200 mg/m² en perfusion de 3 heures à J1 tous les 21 jours) administré en monothérapie, en première ligne de traitement d'un ADC-CBA histologiquement prouvé de stade IIIB (pleural) ou IV, à des malades de PS ≤ 2. Le critère de jugement principal était la réponse objective et l'effectif a été déterminé sur la base d'un taux de

réponse attendu de 30 % contre 10 % habituellement. La réponse était évaluée selon les critères OMS, après l'administration de 2 cycles de chimiothérapie.

Neuf (47 %) des 19 malades éligibles (sur 20 inclus en 3 ans) étaient des femmes et l'âge médian était de 64 ans (42-73 ans) ; les habitudes tabagiques n'étaient pas précisées. Le PS était ≤ 1 chez 14 malades (73,6 %). Aucune précision n'était donnée quant à la proportion de stades IV, ni quant à l'existence de métastases extra-thoraciques. Douze malades avaient des ADC-CBA mucineux (63,2 %) et 7 des ADC-CBA non-mucineux (36,8 %), mais il n'y a pas eu de relecture centralisée des histologies.

Un contrôle de la maladie a été observé chez 11 patients (57,8 %) (RC = 0 ; RP = 5,2 % et 10 % de RP confirmée ; MS = 50 %), une progression chez 3 (16,7 %), un décès chez 1 (5,2 %), alors que la réponse n'était pas évaluable chez 4 autres patients (21 %). La médiane de survie sans progression était de 2,2 mois (1,5-6 mois), la médiane de survie de 8,6 mois (5,8-14,5 mois) et le taux de survie à 1 an de 35 %.

Sept des 19 malades (35 %) ont reçu les 6 cycles de chimiothérapie prévus, le traitement n'ayant jamais été interrompu du fait d'une toxicité inacceptable. Le type de toxicité de grade ≥ 3 observée était par ordre de fréquence décroissante : alopecie (36,8 %), neutropénie/leucopénie (26,4 %), asthénie profonde (15,8 %), neuropathie périphérique (10,5 %), infection (5,3 %), anémie (5,3 %) et céphalées (5,3 %).

Place des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR

Plusieurs constatations faites dans le développement des TKI-EGFR ont rapidement conduit à évaluer leur intérêt dans le traitement des ADC-CBA étendus. Des études précliniques réalisées avec des lignées tumorales d'ADC-CBA d'origine humaine (lignée A549) ont démontré un effet antiprolifératif des TKI-EGFR *in vitro* et sur un modèle de xénogreffe chez la souris nude [28, 29]. Les essais de phase II, réalisés avec les TKI-EGFR en 2^e et 3^e ligne ont montré des taux de réponse très intéressants, et ce, plus particulièrement dans le groupe histologique des ADC [30-32] ; ces résultats ayant été confirmés en terme de survie dans un essai de phase III avec l'erlotinib [33]. Au cours de ces différentes études, l'origine asiatique des malades, le sexe féminin et l'absence de tabagisme – caractéristiques particulières des ADC-CBA –, de même que la présence d'une composante histologique de type CBA ont été associés à la réponse aux TKI-EGFR [19, 30-32]. Enfin, quelques cas de réponse clinique spectaculaire ont été rapportés

chez des malades porteurs d'ADC-CBA étendus [34, 35]. Ainsi, trois études prospectives de phase II ont été conduites avec le gefitinib et l'erlotinib et les résultats rapportés et pour l'une publiés [18, 20-24].

Études de Miller VA et al.

Entre 2003 et 2005, le groupe de Miller et al. ont publiés et rapportés des résultats [18, 19, 21, 24] concernant l'effet antitumoral de l'erlotinib (150 mg/j) administré en monothérapie, en première ligne de traitement ou en rechute d'un ADC-CBA de stade IIIB-IV histologiquement prouvé après relecture centralisée. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective évalué après au moins 4 semaines de traitement, sans précision quant aux critères d'évaluation de la réponse (OMS ou RECIST).

Les études comportaient entre 56 [18], 69 [21] et 94 [24] malades éligibles. Les données épidémiologiques ou les caractéristiques histologiques n'étaient pas précisées. L'étude rapportée par Kris et al. [21] incluait 69 ADC-CBA dont 25 % de CBA. L'âge médian des malades était de 65 ans (33-85 ans), 64 % étaient des femmes, 29 % des non fumeurs et l'indice de Karnowski était ≥ 80 dans 91 % des cas ; 26 % des malades avaient reçu une ligne de chimiothérapie. Sur 59 malades évaluable, le taux de réponse objective était de 25 % (15-38 %), la médiane de survie n'était pas atteinte et le taux de survie à un 1 an était de 58 % (44-76 %). Le taux de réponse objective était plus important chez les non fumeurs (37 %) et les fumeurs ≤ 5 pa (43 %) et chez les malades présentant un ADC-CBA (30 %) plutôt qu'un CBA (7 %). L'étude rapportée par Sandler et al. [24], incluait 94 malades avec un ADC-CBA pour lesquelles aucune information épidémiologique n'était disponible. Sur les 84 malades évaluable, le taux de réponse objective était de 24 % (16-34 % ; 29,4 % chez les patients naïfs et 22,4 % chez ceux prétraités) dans la population globale, 40 % chez les non fumeurs et 19 % chez les fumeurs. La médiane de temps avant progression était de 3,9 mois, la médiane de survie de 17 mois et la survie à 1 an de 71 % (61-81 %). Une réponse objective était observée chez 9/9 des malades ayant une mutation de l'EGFR, mais 2 patients répondeurs n'avaient pas de mutation. Aucune réponse n'était observée chez les 4 malades présentant une mutation de K-ras.

Étude du SWOG

L'étude du SWOG (S0126) [20] a évalué l'effet antitumoral du gefitinib (500 mg/j) administré en monothérapie, en première ligne de traitement ou en rechute d'un

ADC-CBA histologiquement prouvé de stade IIIB-IV, à des malades de PS ≤ 2 . Le critère de jugement principal était la survie et l'analyse de la réponse n'était pas exigée. La réponse était évaluée selon les critères RECIST par TDM, après 8 semaines de traitement. Selon l'hypothèse d'une survie attendue à 1 an comprise entre 40 et 60 % pour les malades naïfs et 25 à 50 % pour les malades prétraités, il était prévu d'inclure 55 malades naïfs et 35 prétraités en 2 ans.

Cent quarante-cinq malades ont finalement été inclus pendant la période de l'étude, dont 136 étaient éligibles. Soixante-neuf (51 %) étaient des femmes, 39 étaient des non-fumeurs (29 %) et l'âge médian était de 68 ans (34-89 ans). Le PS était ≤ 1 chez 121 patients (89 %). Quatre-vingt-treize % étaient de stade IV, sans précision quant à l'existence de métastases extra-thoraciques et 67 % avaient une lésion mesurable. Cent un patients étaient naïfs de traitement (74 %) et 36 avaient reçu un traitement préalable, sans autre précision. La relecture centralisée des biopsies a été réalisée pour 99 malades (73 %) dont 37 % de CBA non-mucineux, 17 % de CBA mucineux, 34 % d'ADC-CBA et de 11 % d'ADC.

Dans l'ensemble de la population, une réponse objective a été observée chez 17 % des 69 malades naïfs mesurables (dont 6 % de réponse complète) et 10 % des 21 malades prétraités mesurables (dont aucune RC) [20]. La médiane de survie sans progression était de 4 mois chez les malades naïfs et 3 mois chez les prétraités. La médiane de survie était de 13 mois dans le groupe naïf et 12 mois dans le groupe prétraité, avec un taux de survie à 1 an, d'environ 50 %. Trois toxicités pulmonaires limitantes étaient signalées. Aucun décès toxique n'était observé. Une meilleure survie était observée de manière indépendante chez les femmes (19 vs 8 mois, $p = 0,025$), les malades avec un PS ≤ 1 (15 vs 5 mois, $p = 0,023$) et chez ceux présentant une éruption cutanée (15 vs 5 mois, $p = 0,003$). Seule la survenue d'une éruption cutanée était associée à la réponse (19 % vs 0 %, $p = 0,036$).

Les données épidémiologiques ne différaient pas dans le groupe des malades pour lesquelles une relecture anatomopathologique centralisée était réalisée [22]. Dans ce groupe, le taux de malades stabilisés était de 31 %, avec un taux de réponse objective de 16 % et un temps avant progression de 4 mois (2-6 mois). La survie médiane était de 14 mois (8-19 mois) et le taux de survie à un 1 an de 54 % (43-65 %). Le taux de contrôle de la maladie était de 25 % pour les ADC et 63 % pour les ADC avec une composante histologique de type CBA. Au sein des ADC-CBA, le taux de contrôle de la maladie était de 70 % pour les ADC-CBA de type non-mucineux et de 0 % pour les ADC-CBA de type mucineux. Par ailleurs, la présence d'une polysomie du gène de l'EGFR

était associée à une médiane de survie significativement supérieure [20]. En analyse multivariée le tabagisme (HR = 3,72), le type ADC (HR = 4,86), un PS = 2 (HR = 4,24), un ADC-CBA de type mucineux (HR = 2,86) et l'absence de polysomie du gène de l'EGFR étaient associés à une moins bonne survie.

Étude de l'IFCT

L'étude de l'IFCT-0401 (IFCT-0401) [23] a évalué l'effet anti-tumoral du gefitinib (250 mg/j) administré en monothérapie, en première ligne de traitement d'un ADC-CBA cyto/histologiquement prouvé non résécable à des malades de PS ≤ 3 . Le critère de jugement principal était le taux de contrôle de la maladie à 3 mois et l'effectif a été déterminé sur la base d'un taux de réponse objectif attendu supérieur à 10 %. La réponse était évaluée à 3 mois de traitement, selon les critères OMS adaptés à l'étude des ADC de type pneumonique [8].

Quarante-huit (54,5 %) des 88 malades éligibles étaient des femmes, 38 étaient des non-fumeurs (43,2 %) et l'âge médian était de 64 ans (27-84 ans). Le PS était ≤ 1 chez 72 patients (81,8 %) et tous étaient de stade IV, dont 11 % avec métastases extra-thoraciques. L'ADC était histologiquement prouvé chez 75 malades (85 %), dont 24 % d'ADC-CBA non-mucineux, 43 % d'ADC-CBA mucineux/mixtes, 7 % d'ADC-CBA et 11 % d'ADC non CBA. Un contrôle de la maladie a été observé à 3 mois chez 25 des 85 patients évaluables (29,3 %) (RC = 0 ; RP = 13 % ; MS = 16,5 %). Le temps avant progression était de 2,9 mois (2,4-3,2 mois). La médiane de survie était de 13,3 mois (10,1-21,8). Aucun décès toxique n'était observé. Le contrôle de la maladie était associé au sexe féminin, au type cytologique non-mucineux et à l'absence de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire ; l'absence de tabagisme n'étant associé que à la réponse objective [23].

Sur le plan biologique, le contrôle de la maladie était associé à une forte expression du TTF1 et de l'EGFR ou à la présence d'une mutation ou d'une polysomie du gène de l'EGFR ; la progression tumorale semblait associée à la présence d'une mutation de K-ras [7]. Pour finir, on peut souligner que parmi les malades progressifs sous gefitinib, 12 des 23 malades ayant reçu du paclitaxel et seulement 2 des 11 ayant reçu de la gemcitabine ont été contrôlés.

Association entre réponse et mutations de l'EGFR et K-ras

Un certain nombre de résultats ont été accumulés quant à l'association entre la réponse des ADC-CBA aux

TKI-EGFR et la présence de mutations de l'EGFR et de K-ras ; ces mutations étant rarement associées dans la même tumeur [36]. Les mutations de l'EGFR sont plus fréquemment retrouvées dans les ADC-CBA que dans les CBA et chez les non fumeurs [19, 21, 37, 38]. Environ un quart des ADC-CBA répondeurs aux TKI-EGFR ont une mutation de l'EGFR [39] et 65 à 100 % des malades présentant une mutation de l'EGFR ont répondu à un TKI-EGFR [37, 38, 40, 41], ainsi une mutation de l'EGFR n'est pas détectée chez tous les ADC-CBA répondeurs majeurs aux TKI-EGFR [37, 38]. Par ailleurs, une réponse au gefitinib semble associée à la présence d'une polysomie/amplification du gène de l'EGFR (FISH positive), indépendamment de la présence ou non d'une mutation du gène [22]. Enfin, la présence d'une mutation de K-ras semble associée à une résistance aux TKI-EGFR, particulièrement dans les ADC-CBA de type mucineux et chez les fumeurs [42, 43].

Autres traitements en cours d'évaluation

En dehors des études mentionnées plus haut, plusieurs études de phase II (incluant plus de 50 malades) dédiées aux ADC-CBA sont en cours de réalisation dans le monde. Elles évaluent soit en première ligne de traitement le cetuximab, une association erlotinib et bevacizumab et le pemetrexed, soit en échec d'un TKI-EGFR et d'une chimiothérapie le bortezomib [3, 13, 14].

Conclusions

Les résultats obtenus avec les TKI-EGFR dans le traitement des ADC-CBA sont loin d'être aussi bons que ceux que l'on aurait pu espérer et le paclitaxel en monothérapie semble donné des résultats similaires en terme de taux de réponse objective (TKI-EGFR : 10-25 % vs paclitaxel : 9-14 %), temps avant progression (TKI-EGFR : 2,9-4 mois vs paclitaxel : 2,2-5 mois) et survie à un an (TKI-EGFR : 50-71 % vs paclitaxel : 35-50 %) [14-22]. Toutefois, le profil de toxicité est en faveur des TKI-EGFR. Par ailleurs, il est évident qu'il existe une hétérogénéité de réponse tumorale aux TKI-EGFR et au paclitaxel au sein des malades atteints d'ADC-CBA. Ainsi, certains malades ont une réponse majeure aux TKI-EGFR ou sont longtemps stabilisés, mais d'autres à l'inverse progressent très rapidement dès la fin du premier mois et semblent mieux contrôlés par une chimiothérapie. Malheureusement, les facteurs épidémiologiques ou biologiques qui pourraient permettre de prédire une réponse en première ligne à l'un ou l'autre des traitements restent encore à élucider. Ainsi,

ni les TKI-EGFR, ni le paclitaxel ne peuvent actuellement prétendre au statut de traitement de référence des ADC-CBA et aucun critère simple ne permet de choisir en première ligne le meilleur de ces deux traitements à proposer pour un malade donné.

C'est sur la base de ces constatations que l'IFCT a mis en place un nouvel essai (IFCT-0504). Il s'agit d'une étude pragmatique randomisée de phase II, à deux bras parallèles (erlotinib et carboplatine-paclitaxel), avec possibilité d'une permutation thérapeutique précoce. L'hypothèse testée dans l'essai IFCT-0504, est que l'on puisse contrôler une proportion plus importante de malades (> 50 %) et de manière plus prolongée (temps avant progression \geq 6 mois) en proposant une permutation précoce (premier mois) en cas de non contrôle sous l'un des deux traitements (TKI-EGFR ou chimiothérapie à base de paclitaxel), permettant d'obtenir un nouveau contrôle de la maladie, avant la progression clinique.

Références

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon : IARC Press, 2004.
2. Noguchi M. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844-52.
3. Garfield D, Cadranet J, Wislez M, et al. The bronchioalveolar carcinoma and peripheral adenocarcinoma spectrum of diseases. *J Thoracic Oncol* 2006;1:344-59.
4. Zell JA, Ou S-H I, Ziogas A, et al. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 WHO classification of lung tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:8396-405.
5. Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3279-87.
6. Miller VA, Hirsch FR, Johnson DH. Systemic therapy of advanced bronchioloalveolar carcinoma: challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 2005;23:3288-93.
7. Cadranet J, Wislez M, Coulet F, et al. IFCT0401-bio trial: Pathological and EGFR molecular analysis of tumor-biopsy samples from patients with non-resectable, pneumonic-type adenocarcinoma treated by gefitinib. Preliminary results from surgical specimens. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:7185 (abstr).
8. Wislez M, Philippe C, Antoine M, et al. Clinical characteristics of pneumonic-type adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2003;123:1868-77.
9. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, et al. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer* 2000;29:179-88.
10. Makimoto Y, Nabeshima K, Iwasaki H, et al. Micropapillary pattern: a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma (\leq 20 mm) with mixed bronchioloalveolar and invasive subtypes (Noguchi's type C tumours). *Histopathology* 2005;46:677-84.

11. Shah RM, Balsara G, Webster M, et al. Bronchioloalveolar cell carcinoma. *J Thorac Imaging* 2000;15:180-6.
12. Saad RS, Liu YL, Han H, et al. Prognostic significance of thyroid transcription factor-1 expression in both early-stage conventional adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Hum Pathol* 2004;35:3-7.
13. Kris MG. How today's developments in the treatment of non small cell lung cancer will change tomorrow's standards of care. *Oncologist* 2005;10(suppl 2):22-9.
14. West H. Emerging approaches to advanced bronchioloalveolar carcinoma. *Curr Treat Options Pharmacol* 2007;7:769-76.
15. Zell JA, Ou SH, Ziogas A, et al. Long-term survival differences for bronchiolo-alveolar carcinoma with ipsilateral intrapulmonary metastasis at diagnosis. *Ann Oncol* 2006;17:1255-62.
16. West HL, Crowley JJ, Vance RB, et al. Advanced bronchioloalveolar carcinoma: a phase II trial of paclitaxel by 96-hour infusion (SWOG 9714): A Southwest Oncology Group Study. *Ann Oncol* 2005;16:1076-80.
17. Scagliotti GV, Smit E, Bosquee L, et al. A phase II study of paclitaxel in advanced bronchioloalveolar carcinoma (EORTC trial 08956). *Lung Cancer* 2005;50:91-6.
18. Patel J, Miller VA, Kris MG, et al. Encouraging activity and durable responses demonstrated by the EGFR-tyrosine kinase inhibitors, Erlotinib (Tarceva®), in patients with advanced bronchioloalveolar cell (BAC) carcinoma. *Lung Cancer* 2003;41:S46, O188 (abstr).
19. Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1103-9.
20. West HL, Franklin WA, McCoy J, et al. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. *J Clin Oncol* 2006;24:1807-13.
21. Kris MG, Sandler A, Miller V, et al. Cigarette smoking predicts sensitivity to erlotinib: Results of a phase II trial in patients with bronchioloalveolar carcinoma (BAC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:631S.
22. Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J, et al. Increased EGFR gene copy number detected by FISH associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes. *J Clin Oncol* 2005;23:6838-45.
23. Cadranet J, Debove P, Quoix E, et al. IFCT0401 trial: Phase II study of gefitinib (IRESSA) administered as first line treatment in non-resectable pneumonic-type adenocarcinoma (P-ADC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:7186 (abstr).
24. Sandler A, Kris M, Miller V, et al. Phase II trial of erlotinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma. *Lung Cancer* 2005;49:S38, 0-109 (abstr).
25. De Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004;22:4351-6.
26. Barlesi F, Doddoli C, Thomas P, et al. Bilateral bronchioloalveolar lung carcinoma: Is there a place for palliative pneumonectomy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1113-6.
27. Chetty KG, Dick C, McGovern J, et al. Refractory hypoxemia due to intrapulmonary shunting associated with bronchioloalveolar carcinoma. *Chest* 1997;111:1120-1.
28. Higgins B, Kolinsky K, Smith M, et al. Antitumor activity of erlotinib (OSI-774, Tarceva) alone or in combination in human non-small cell lung cancer tumor xenograft models. *Anticancer Drugs* 2004;15:503-12.
29. She Y, Lee F, Chen J, et al. The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 selectively potentiates radiation response of human tumors in nude mice, with a marked improvement in therapeutic index. *Clin Cancer Res* 2003;9:3773-8.
30. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase III trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
31. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-58.
32. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3238-47.
33. Shepherd FA, Rodrigues-Pereira J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
34. Yano S, Kanematsu T, Miki T, et al. A report of two bronchioloalveolar carcinoma cases which were rapidly improved by treatment with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 ("Iressa"). *Cancer Sci* 2003;94:453-8.
35. Chang GC, Yang TY, Wang NS, et al. Successful treatment of multifocal bronchioloalveolar cell carcinoma with ZD1839 (Iressa) in two patients. *J Formos Med Assoc* 2003;102:407-11.
36. Gumerlock PH, Holland WS, Chen H, et al. Mutational analysis of K-RAS and EGFR implicates K-ras as a resistance marker in the Southwest Oncology Group (SWOG) trial S1026 of bronchioloalveolar carcinoma (BAC) patients (pts) treated with gefitinib. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:7008 (abstr).
37. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancers to gefitinib. *N Eng J Med* 2004;350:2129-39.
38. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers", and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *PNAS* 2004;101:13306-11.
39. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implication on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:857-65.
40. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23:2513-20.
41. Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:2493-501.
42. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Medicine* 2005;2:225-35.
43. Miller V, Zakowski M, Rieley GJ, et al. EGFR mutation and copy number, EGFR protein expression and KRAS mutation as predictor of outcome with erlotinib in bronchioloalveolar carcinoma. Results of a prospective phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:7003 (abstr).