

## Cas clinique

# Cancer du poumon

Michel Gatineau

Service d'oncologie, Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris

<mgatineau@hpsj.fr>

### L'observation

Madame B., 77 ans, consulte en mars 2008 son médecin traitant, sur l'insistance de ses enfants, pour une toux sèche évoluant depuis 3 mois. L'interrogatoire trouve une dyspnée à l'effort (montée de 3 étages). L'examen clinique est normal avec un excellent état général (IK 90 %), une pression artérielle (PA) à 135/75 mmHg et un poids stable. Madame B. est parfaitement autonome, ainsi que son mari avec lequel elle vit. Cette professeur de physique chimie de lycée en retraite mène une vie sociale riche (association caritative, conseiller municipal). On relève comme principaux antécédents une hypertension artérielle (HTA) traitée par irbesartan, un diabète non insulino-dépendant traité par glibenclamide sans séquelles particulières et un tabagisme ancien sevré depuis 30 ans évalué à 20 paquets-année. La radiographie pulmonaire montre une opacité sus-hilaire droite et un syndrome interstitiel bilatéral. Le bilan réalisé conclut rapidement à un adénocarcinome bronchique (TTF-1+) métastatique au niveau pulmonaire sous forme de lymphangiose carcinomateuse bilatérale, classé cT4N2M1 (pulmonaire). Le scanner cérébral est normal en dehors d'un ostéome crânien ancien. L'échocardiographie et l'ECG sont normaux ainsi que la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault (72 mL/min). Un traitement par carboplatine AUC 2,

paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire 3 semaines sur 4 associé au bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines est entrepris. La tolérance est initialement bonne (aucune toxicité de grade  $\geq 2$ ), avec une réponse partielle après deux cycles et une amélioration de la dyspnée. Une neutropénie de grade 3 au décours de la troisième cure fait introduire un traitement quotidien par facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) pendant 3 jours après chaque injection hebdomadaire de chimiothérapie. Après 4 cures, on ne trouve qu'une neuropathie de grade 2 des doigts de mains et de pieds. Il n'y a aucune toxicité hématologique de grade 3, aucune hypertension (surveillance à domicile quotidienne). On note quelques épisodes de stries de sang au mouchage matinal, un écoulement nasal matinal associé à des croûtes endonasales. L'examen physique reste normal avec un excellent état général et un poids stable. La réponse objective était confirmée et un traitement d'entretien par bevacizumab toutes les 3 semaines (15 mg/kg) était entrepris, traitement qu'elle a toujours trois mois après l'arrêt de l'association carboplatine-paclitaxel.

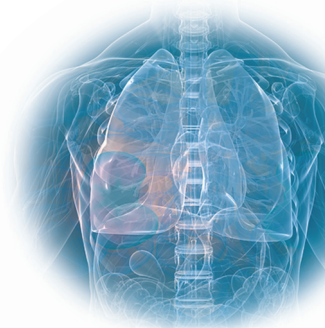
### Commentaire

Selon les recommandations actuelles concernant les sujets âgés atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancés, une monothérapie par vinorelbine ou gemcitabine est un traitement standard, une alternative à base de sels de platine étant

acceptable chez des patients âgés en excellent état général [1]. En fait cette assertion repose sur très peu d'études randomisées dédiées au patient âgé ( $n = 4$ ) et sont très hétérogènes quand à leur recrutement ( $> 65$  ans,  $> 70$  ans) ou leur évaluation (évaluation gériatrique spécialisée ou non) [2].

Près de 50 % des CBNPC sont diagnostiqués chez des patients de plus de 70 ans [3]. Or c'est à partir de cet âge qu'on assiste à une accélération du vieillissement avec modification des fonctions métaboliques induisant des modifications pharmacocinétiques parfois importantes. Cela concerne évidemment tous les médicaments, mais cela est particulièrement critique avec les médicaments à index thérapeutique faible comme les anticancéreux. Par ailleurs, ces modifications pharmacocinétiques et leurs conséquences se font souvent sur un terrain fragile : il y a en effet une augmentation certaine de la fréquence des comorbidités et des traitements s'y associant, posant le problème des interactions pharmacologiques. Ainsi, 24 % des patients de 66-74 ans ont plus de 5 comorbidités et 39 % pour les plus de 75 ans [4]. En France, une étude de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique de 2004 portant sur 1 540 patients de plus de 70 ans retrouvait 53 % de BPCO, 37 % d'hypertension artérielle systématique et 19 % de coronaropathie [5].

L'âge civil n'est évidemment pas le meilleur indice d'évaluation de l'état de santé des



patients âgés : l'évaluation des comorbidités, des polymédications, du statut nutritionnel, de l'autonomie, des fonctions cognitives, du statut socio-économique et de l'entourage sont autant de paramètres à prendre en compte dans le choix d'un traitement. Ceci est au mieux appréhendé par une évaluation gériatrique spécialisée à l'aide de différents scores : Charlson, Activities of Daily Living, Instrumental Activities of Daily Living, Mini Mental Status, etc. Enfin un point fondamental dans la discussion du traitement est l'objectif du traitement : la prolongation de la survie au prix d'effets secondaires modérés.

Concernant notre patiente, sa parfaite autonomie, son excellent état général et la présence de deux comorbidités correctement prises en charge sans retentissement fonctionnel nous ont fait préférer une chimiothérapie à base de sels de platine. Dans notre expérience, cette association hebdomadaire est très bien tolérée avec une efficacité démontrée [6].

Par ailleurs, deux études ont démontré l'intérêt du bevacizumab en association avec la chimiothérapie dans les CBNPC en augmentant le taux de réponse, la survie sans progression et pour l'une d'entre elles la survie globale au prix d'effets secondaires modérément augmentés [7, 8]. Dans l'étude E4599 de Sandler, l'adjonction de bevacizumab au doublet carboplatine/paclitaxel permettait d'augmenter significativement le taux de réponse de 15 % à 35 %, la médiane de survie sans progression de 4,5 à 6,2 mois et la médiane survie globale de 10,3 à 12,3 mois. Cet effet semblait bénéficier à tous les patients, qu'ils aient plus de 65 ans ou moins. Il était donc logique d'associer le bevacizumab au carboplatine/paclitaxel hebdomadaire puisqu'il n'existait aucune contre-indication particulière à ce traite-

ment, le bevacizumab possédant un excellent profil de tolérance.

Cependant, une analyse rétrospective et non prévue des patients âgés (> 70 ans) de l'étude E4599 semble indiquer que l'addition du bevacizumab à la chimiothérapie n'améliore pas la survie globale [9], ni le taux de réponse ou la survie sans maladie. On note cependant que les taux de réponses et la survie sans progression affichaient une forte tendance en faveur du bevacizumab (respectivement 29 % vs 17 %,  $p = 0,067$  ; 5,9 vs 4,9 mois,  $p = 0,063$ ). À 2 ans la survie globale était de 24 % pour le groupe avec bevacizumab contre 14 % dans le groupe sans, quasiment identique aux survies globales publiées dans l'étude princeps de toute la cohorte (respectivement 25 % et 15 % [7]). La nature rétrospective de l'étude et donc la faible puissance expliquent peut-être le manque de signification statistique.

Finalement, les toxicités étaient plus importantes avec le triplet que pour le doublet avec plus de neutropénie, d'hémorragie, de nausée, de protéinurie et d'hypertension. Chez les patients de plus de 70 ans, il semble qu'il y ait plus de toxicités avec le triplet carboplatine, paclitaxel et bevacizumab, mais l'amplitude de cette majoration semble équivalente à celle des patients plus jeunes. Il faut remarquer que les deux groupes de patients n'étaient pas tout à fait équivalents avec un peu plus de femmes, de patients PS1 et de patients de plus de 75 ans dans le groupe bevacizumab, 3 facteurs pronostiques péjoratifs dans l'étude princeps [7]. Enfin, il n'est fait aucune mention de l'évaluation gériatrique des patients de plus de 70 ans dans cette étude : l'hétérogénéité des deux groupes est donc peut-être encore plus importante que celle décrite.

Ces données suffisent-elles à exclure les patients de plus de 70 ans à l'accès au bevacizumab ?

Non, bien sûr et les auteurs ne le disent pas mais recommandent des études dédiées aux patients de plus de 70 ans. On peut d'ailleurs remarquer que dans une analyse exploratoire de l'étude princeps, le bevacizumab semblait bénéficier à tous les sous-groupes étudiés y compris les patients de plus de 65 ans (à l'exception notable des femmes !).

Ce dossier illustre bien à mon sens la problématique du sujet âgé atteint de cancer bronchique : évaluation de l'âge physiologique (évaluation gériatrique), prise en compte des spécificités liées à l'âge, appréciation du statut social et de l'autonomie, discussion avec le patient des objectifs de la chimiothérapie, surveillance accrue avec correction ou prévention des effets secondaires des chimiothérapies.

L'âge en soi ne doit pas constituer une non indication à la chimiothérapie conventionnelle ni aux thérapeutiques anti-angiogéniques : des études complémentaires dédiées semblent absolument nécessaires afin d'améliorer la prise en charge des patients âgés et très âgés atteints de cancer bronchique.

### Références

1. Pfister DG, et al. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 330-53.
2. Gridelli C, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : vii 109-13.
3. Havlik RJ, et al. *Cancer* 1994 ; 74 : 2101-6.
4. Yancik R, et al. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1147-51.
5. Lebitasy MP. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 8163.
6. Schuette W, et al. *Clin Lung Cancer* 2006 ; 7 : 338-43.
7. Sandler A, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-50. Erratum in : *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 318.
8. Manegold J, et al. *Proceedings Part 1* 2007 ; 25 : 18S : LBA7514
9. Ramalingam SS, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 60-5.