



Le cancer du **POUMON** chez la femme est-il différent ?

Le cancer pulmonaire est la première cause de mortalité par cancer dans le monde, favorisée par le tabagisme. Le carcinome pulmonaire non à petites cellules est une maladie hétérogène dont la prévalence augmente chez les femmes. Des facteurs épidémiologiques, pathologiques et hormonaux expliquent les différences tumorales entre hommes et femmes. Ces dernières présentent plus fréquemment des adénocarcinomes, une mutation du gène *EGFR* (*Epidermal growth factor receptor*) et répondent mieux aux traitements oncologiques. Ces dernières décennies, de nombreuses avancées ont été réalisées, permettant de passer d'une caractérisation histologique à une caractérisation moléculaire des tumeurs pulmonaires. Une prise en considération des disparités entre genres permettra de mieux comprendre et d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'un NSCLC (*non-small cell lung cancer*).

Rev Med Suisse 2012; 8: 1108-11

A. Ben Aissa
N. Mach

Drs Assma Ben Aissa et Nicolas Mach
Service d'oncologie
HUG, 1211 Genève 14
assma.benaissa@hcuge.ch
nicolas.mach@hcuge.ch

Is lung cancer in women different?

Lung cancer is the leading cause of cancer death in the world, favored by smoking. Non-small cell lung cancer is a heterogeneous disease whose prevalence is increasing among women. Epidemiological, hormonal and pathological factors explain tumor differences between men and women. Women have more frequently adenocarcinomas, EGFR mutations and respond better to cancer treatments. In recent decades, many advances have been made, allowing us to move from histological to molecular characterization of lung tumors. Further analysis of gender disparities will help us to understand and improve the management of patients with NSCLC.

INTRODUCTION

Le cancer du poumon constitue la première cause de mortalité par tumeur dans les pays industrialisés (Europe, Etats-Unis, Suisse). Il est souvent considéré comme une tumeur survenant principalement chez les hommes. Cependant, les néoplasies pulmonaires sont très nettement la première cause de mortalité chez les femmes. En effet, le nombre de décès liés aux cancers pulmonaires est supérieur à celui des décès liés aux cancers du sein, de l'ovaire et du col de l'utérus combinés. Devant l'augmentation de la prévalence de cette tumeur chez les femmes, cet article tentera, sans discrimination, de décrire les caractéristiques épidémiologiques, tumorales et de réponse thérapeutique qui leur sont propres.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Aux Etats-Unis et en Europe, la mortalité liée au cancer du poumon diminue chez l'homme depuis près de dix ans alors qu'elle est en constante augmentation chez la femme.

Entre 1990 et 2006, le taux de mortalité due au cancer du poumon chez les hommes a diminué de 25% alors que dans le même temps la mortalité par cancer du poumon chez les femmes a augmenté de près de 7%. Parallèlement, la mortalité globale liée aux cancers a diminué de près de 12% dans la population féminine. Ces changements du taux de mortalité sont principalement liés aux caractéristiques épidémiologiques et en premier lieu à la consommation de tabac. Il existe une très bonne corrélation entre la diminution du tabagisme chez l'homme, la baisse de l'incidence puis de la mortalité par cancer du poumon et également une corrélation entre l'augmentation de la consommation de tabac chez la femme et l'accroissement de nombre de cancers du poumon et de décès. L'amélioration des traitements du cancer du poumon a permis de prolonger sensiblement la survie sans progression (PFS) ainsi que la survie globale (OS) à 12 ou 24 mois, mais avec un impact très modeste sur la survie à long terme. En effet, les statistiques



américaines montrent que la survie à cinq ans des cancers du poumon est passée de 13% en 1975 à 16% en 2000.

Le rôle du dépistage du cancer du poumon dans les groupes à risque est controversé. Alors que de nombreuses études n'avaient pas permis d'observer une diminution de la mortalité avec les mesures de prévention testées (radiographie du thorax, cytologies des expectorations), une étude récente¹ a démontré l'utilité potentielle d'une surveillance par scanners thoraciques répétés à intervalle régulier. Actuellement, aucune mesure de dépistage précoce dans les groupes à risque n'a été implémentée ni recommandée par les groupes d'experts.

En outre, la majorité des cancers survenant chez des non-fumeurs concernent des femmes (environ 70% des cas).² Ces dernières semblent un peu plus à risque que leurs homologues masculins de développer un cancer du poumon alors que cette différence n'est pas observée pour les cancers du poumon se développant chez les fumeurs ou ex-fumeurs.³

Plusieurs études ont également démontré que les femmes ont tendance à être sensiblement plus *jeunes* au moment du diagnostic.^{4,5}

Parmi les autres facteurs épidémiologiques, le rôle de la *substitution hormonale* est régulièrement évalué dans les analyses populationnelles. Alors que plusieurs études de cohortes avec 10 000 à 20 000 participantes se sont révélées négatives,^{6,7} une légère augmentation du risque de cancer du poumon non à petites cellules (*non-small cell lung cancer*: NSCLC) a été observée dans l'étude VITAL, vaste étude épidémiologique sur près de 168 000 individus aux Etats-Unis. Dans cette étude, le risque relatif de développer un cancer du poumon était augmenté d'un facteur de 1,48 uniquement pour les substitutions hormonales combinant œstrogènes et progestatifs mais n'a pas été observé lors de substitution par œstrogènes seuls (RR: 1,04).⁸

Par ailleurs, l'étude suisse de Bouchardy et coll. a montré que des patientes sous antioestrogènes pour un cancer du sein avaient une diminution de la mortalité lors de la survenue d'un cancer pulmonaire, confortant ainsi l'hypothèse que la substitution hormonale modifie le pronostic du cancer pulmonaire.⁹

La relation entre cancer pulmonaire et hormones sexuelles féminines peut être expliquée par la présence de récepteurs hormonaux sur les cellules tumorales (ER β). Dans des modèles expérimentaux murins de xénogreffes, la croissance de tumeurs bronchiques est régulée par l'activation des récepteurs œstrogéniques.¹⁰

Outre l'exposition au tabac et les facteurs hormonaux, d'autres éléments peuvent expliquer la disparité entre le cancer pulmonaire de l'homme et de la femme:

- les femmes ont une diminution de la capacité de *réparation de l'ADN*¹¹ pouvant expliquer une meilleure réponse mais aussi la toxicité à la chimiothérapie à base de sels de platine.
- Les femmes fumeuses ont une augmentation de l'*activité enzymatique CYP1A1* favorisant l'effet carcinogène des produits contenus dans le tabac.
- Les femmes ont une diminution de l'*activité du GTSM1* (glutathione S-transférase M1) entraînant une moindre détoxification des carcinogènes du tabac.¹²

CARACTÉRISTIQUES TUMORALES

Il existe des spécificités pathologiques du cancer du poumon chez la femme.

Histologie

Les NSCLC représentent la très grande majorité des cancers du poumon tant chez l'homme que chez la femme (80%). Ils regroupent les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules.

Ces dernières décennies, on a assisté à une diminution des carcinomes épidermoïdes mais à une augmentation globale des adénocarcinomes, touchant essentiellement la population féminine. Alors que les adénocarcinomes représentent 25-40% des NSCLC chez l'homme, près de 50-65% des femmes souffrant d'un cancer du poumon ont un adénocarcinome.¹³ Il existe par ailleurs des disparités géographiques et ethniques importantes avec une proportion encore plus marquée d'adénocarcinome chez les non-fumeuses sur le continent asiatique.

Mutation *Epidermal growth factor receptor*

L'EGFR (*Epidermal growth factor receptor*) est un récepteur transmembranaire impliqué dans les étapes précoces de la cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à la production de facteur de transcription, modulant en particulier les capacités de prolifération, de survie, d'invasion, de migration et d'angiogenèse. La présence d'une mutation activatrice dans le domaine tyrosine kinase (exons 19 à 21) de la protéine EGFR induit une activation permanente de la voie de signalisation avec des effets oncogéniques. La prévalence d'une mutation activatrice est très variable. En effet, 2% des tumeurs pulmonaires aux Etats-Unis contre 39% à Taiwan portent une telle mutation.^{14,15}

Les corrélations entre les analyses histopathologiques et moléculaires ont révélé que les mutations du gène de l'EGFR n'étaient retrouvées que dans les adénocarcinomes et pas dans les autres sous-types de NSCLC ou dans le carcinome anaplasique à petites cellules.

Dans les études internationales, la fréquence était d'environ 50% chez les patients asiatiques alors qu'elle n'est que d'environ 10% chez les Caucasiens.

La présence d'une mutation du gène de l'EGFR est particulièrement élevée chez les jeunes femmes asiatiques non fumeuses souffrant d'adénocarcinomes.

La présence d'une mutation dans un sous-groupe distinct doit faire évoquer des mécanismes oncogéniques différents, possiblement l'exposition à des carcinogènes ou des facteurs environnementaux, ou encore des déficits dans certains processus de réparation d'accidents génétiques.

La détection d'une mutation activatrice dans le domaine tyrosine kinase du gène de l'EGFR est particulièrement importante car un traitement spécifique peut être proposé.

Mutation *K-RAS*

Une mutation du gène *K-RAS* a pu être mise en évidence dans près de 20% des adénocarcinomes pulmonaires. De façon similaire aux mutations observées dans le gène de l'EGFR, celle-ci est plus fréquente chez la femme (26% vs 17% chez l'homme). Il n'y a actuellement aucun traitement disponible pour cette cible moléculaire.



Translocation *EML4-ALK*

La présence d'une translocation intéressant les gènes *EML4* (*echinoderm microtubule associated protein-like 4*) et *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) est aussi retrouvée dans les adénocarcinomes pulmonaires (moins de 4% des NSCLC).

Les patients présentant cette mutation sont souvent jeunes, non ou peu fumeurs, plutôt de sexe masculin et avec un sous-type histologique d'adénocarcinome papillaire.

La recherche de cette anomalie est utile car il existe un inhibiteur spécifique (crizotinib) de cette protéine de fusion qui a démontré un effet clinique indéniable pour les rares patients dont la tumeur possède cette translocation.¹⁶

RÉPONSE AUX TRAITEMENTS

Lorsqu'on analyse les différentes données de survie dans les études, les femmes ont une survie supérieure aux hommes indépendamment de l'âge, du stade, de l'histologie et des modalités thérapeutiques.

De plus, des études chez les patientes âgées ont également révélé une meilleure survie chez la femme en l'absence de traitement, laissant entrevoir des différences dans la biologie des cancers pulmonaires et pas seulement une susceptibilité différente aux traitements.¹⁷

Stade précoce

Chirurgie

Plusieurs études analysant la prise en charge chirurgicale de cancers pulmonaires localisés ont démontré une meilleure survie dans la population féminine. Une étude rétrospective effectuée en Suisse romande sur un collectif de patients opérés pour une néoplasie pulmonaire avait permis de constater cette différence.¹⁸ Plusieurs autres études ont confirmé ces résultats.¹⁹

L'application de traitements plus agressifs, combinant chirurgie et chimiothérapie adjuvante, a permis d'améliorer la survie des maladies localisées tant chez l'homme que chez la femme. Une méta-analyse des études de chimiothérapie adjuvante n'a pas retrouvé de différence de bénéfice entre les genres.²⁰

Radiothérapie

Les femmes ont une meilleure réponse au traitement de radiothérapie, qu'il soit administré seul ou en association avec de la chimiothérapie (11,4 vs 9,9 mois).²¹

Stade avancé

La plupart des patients atteints d'un NSCLC vont se présenter avec une maladie avancée et une grande proportion de maladies localisées deviendra métastatique.

Malgré des progrès dans les options thérapeutiques entraînant une prolongation de la survie, la prise en charge du cancer pulmonaire métastatique reste palliative (chimiothérapie, thérapie ciblée).

Chimiothérapie

La pierre angulaire du traitement de première ligne consiste en une chimiothérapie à base de platine.

Une étude rétrospective récente²² a évalué l'effet de

l'âge et du genre sur la réponse aux traitements. On constate que les femmes de plus de 60 ans ont une meilleure réponse à la chimiothérapie avec une survie supérieure aux hommes de tout âge (11,6 vs 7,4 mois) et aux femmes de moins de 60 ans (11,6 vs 9 mois).

Dans les études associant une chimiothérapie à des anticorps monoclonaux (anti-VEGF ou anti-EGFR), un gain de survie a pu être observé dans le bras investigationnel.

Dans l'étude de phase III FLEX,²³ l'adjonction de cétuximab (anticorps anti-EGFR) révèle que les femmes ont une meilleure réponse que les hommes (HR 0,73 vs 0,95). Une telle différence n'a pas été retrouvée dans les études associant la chimiothérapie au bévécizumab (anticorps anti-VEGF).²⁴

Thérapie ciblée

Comme mentionné précédemment, une mutation du gène *EGFR* peut se rencontrer dans environ 10% des NSCLC dans la population caucasienne. Cette mutation se retrouve surtout chez les femmes, les adénocarcinomes et les non-fumeurs. Les femmes sont donc le groupe qui bénéficie le plus des thérapies ciblées anti-EGFR (inhibiteur de tyrosine kinase: TKI).

Des études récentes ont démontré un avantage de PFS par un traitement initial par TKI (erlotinib, géfitinib) pour les patients présentant une mutation *EGFR* tant dans la population asiatique²⁵ que caucasienne.²⁶

Les patients porteurs d'une mutation *EGFR* ont un taux de réponses très élevé aux TKI (environ 80%), indépendamment du genre.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le carcinome pulmonaire non à petites cellules est une maladie hétérogène dont les femmes constituent un sous-groupe distinct, en augmentation. Des variations dans l'expression et le taux de mutation dans plusieurs voies de signalisation, des capacités de réparation de l'ADN moindre ainsi que des effets hormonaux sont des facteurs pouvant expliquer les disparités observées entre hommes et femmes face au NSCLC. Globalement, les femmes présentent des cancers pulmonaires avec un profil plus favorable ainsi qu'un taux de réponses aux traitements classiques (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) meilleur que les hommes. Ces distinctions biologiques et leur impact sur la survie rendent indispensable la stratification par genre dans les études cliniques. En effet, une meilleure compréhension des différences moléculaires des tumeurs pulmonaires chez l'homme et la femme permettra d'ouvrir de nouvelles voies de recherche et de développer des prises en charge plus personnalisées afin d'améliorer le pronostic de patients atteints d'un NSCLC. ■



Implications pratiques

- > Les cancers pulmonaires sont responsables de la majorité des décès par cancer chez l'homme et la femme dans les pays industrialisés
- > Le tabac reste la première cause de cancers pulmonaires
- > La femme non fumeuse est plus à risque que l'homme de développer une néoplasie pulmonaire
- > Le cancer du poumon chez la femme a un profil différent de l'homme (adénocarcinome, mutation EGFR (*Epidermal growth factor receptor*))
- > Les femmes répondent globalement mieux que les hommes aux traitements habituels (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie)
- > Les femmes bénéficient majoritairement des nouvelles thérapies ciblées

Bibliographie

- 1 Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- 2 Gorlova OY, Zhang Y, Schabath MB, et al. Never smokers and lung cancer risk: A case-control study of epidemiological factors. *Int J Cancer* 2006;118:1798-804.
- 3 Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: Analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:649-56.
- 4 * Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, et al. Gender differences in non-small cell lung cancer survival: An analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004;78:209-15; discussion 215.
- 5 Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: Age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Ann Oncol* 2002;13:1087-93.
- 6 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- 7 Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): A post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-51.
- 8 Slatore CG, Chien JW, Au DH, et al. Lung cancer and hormone replacement therapy: Association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2010;28:1540-6.
- 9 Bouchardy C, Benhamou S, Schaffar R, et al. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer* 2011;117:1288-95.
- 10 Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002;62:2141-50.
- 11 Wei Q, Cheng L, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: A molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1764-72.
- 12 * Dresler CM, Fratelli C, Babb J, et al. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000;30:153-60.
- 13 Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;23:137-45.
- 14 Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-44.
- 15 Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res* 2004;10:8195-203.
- 16 Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
- 17 Wisnivesky JP, Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: Do tumors behave differently in elderly women? *J Clin Oncol* 2007;25:1705-12.
- 18 de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, et al. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:21-6.
- 19 Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796-802.
- 20 Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
- 21 ** Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, et al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (LA-NSCLC): Identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1475-82.
- 22 Wakelee HA, Dahlberg SE, Brahmer JR, et al. Differential effect of age on survival in advanced NSCLC in women versus men: Analysis of recent Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) studies, with and without bevacizumab. *Lung Cancer* 2012; epub ahead of print.
- 23 Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): An open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
- 24 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
- 25 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- 26 Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.

* à lire
** à lire absolument