

Stratégie thérapeutique de chimiothérapie néoadjuvante du cancer bronchique non à petites cellules : intérêt de la gemcitabine

Non-small cell lung cancer neoadjuvant chemotherapy: the benefits of gemcitabine

Nico Van Zandwijk

Département d'Oncologie Thoracique, Netherlands Cancer Institute, 1066 CX Amsterdam, Pays Bas.

Stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) that are potential candidates for surgical resection have been treated in several ways: surgery alone is curative in only two-thirds of cases and post-operative radiotherapy (RT) provides only weak control of advanced-stage disease. Since metastatic recurrence is due to the presence of micrometastases, chemotherapy (CT) can be envisaged, even at an early stage of the disease—first with the CT/RT induction combination, which improves survival (median survival: 15 months) and the resection rate (70%). Recent studies on neoadjuvant therapy have evaluated the usefulness of different induction CT regimens. Among these, the gemcitabine/cisplatin study protocol (GC), set up in a phase II study for patients with stage IIIA N2 NSCLC, was very effective [objective response (OR): 70.2%; median survival: 19 months] and should be promising for stages IB and II. Other studies involving platinum analogs have shown good OR rates inducing a high resection rate and a reduction in the spread to mediastinal lymph nodes. Major studies are ongoing, one of which compares GC + surgery versus surgery alone (stages IB–IIIA); the other regimen aims to evaluate GC versus paclitaxel/carboplatin as well as two induction strategies. [© 2001 Lippincott Williams & Wilkins.]

Key words: gemcitabine, neoadjuvant chemotherapy, non-small cell lung cancer, platinum-based regimen.

Introduction

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est fréquemment diagnostiqué aux stades avancés de la maladie, inopérables d'emblée : 60 % des cas présentent un

Correspondance : N Van Zandwijk, Kweekduinweg 1, 2051 EK Overveen, Pays Bas.
Tél : (+31) 20 512 2959 ; Fax : (+31) 20 512 25 72 ;
E-mail : zandwijk@nki.nl

Les stades potentiellement résécables du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ont connu plusieurs approches de traitement : la chirurgie seule n'est curative que dans deux tiers des cas, la radiothérapie (RT) post-opératoire n'apporte qu'un faible contrôle des stades avancés. Les rechutes métastatiques étant dues à la présence de micrométastases, la chimiothérapie (CT) est alors envisagée même aux stades précoce. Tout d'abord avec l'association CT/RT d'induction qui améliore la survie (médiane de survie : 15 mois) et le taux de résection (70 %). Des études récentes sur le traitement néoadjuvant ont évalué l'intérêt de différents schémas de CT d'induction. Parmi eux le protocole gemcitabine/cisplatine (GC) mis en place dans une étude de phase II pour des patients aux stade IIIA N2 du CBNPC est très efficace [réponse objective (RO) : 70,2 % ; médiane de survie : 19 mois] et devrait être encourageant pour les stades IB et II. D'autres essais à base de platine ont montré de bons taux de RO induisant un taux de résection élevé et une réduction de l'envahissement des ganglions médiastinaux. Deux études importantes sont en cours dont l'une compare GC + chirurgie versus chirurgie seule (stades IB–IIIA) ; l'autre schéma visant à évaluer GC versus paclitaxel/carboplatin ainsi que deux stratégies d'induction. [© 2001 Lippincott Williams & Wilkins.]

Mots clés : cancer du poumon non à petites cellules, chimiothérapie néoadjuvante, gemcitabine, protocole à base de platine.

stade localement avancé (stade III) ou une forme métastatique (stade IV).¹ Si la chirurgie garde une place dans la prise en charge des stades précoce (stades I et II), elle n'est curative que dans deux tiers des cas. Lors de l'intervention chirurgicale, le stade I clinique n'est confirmé que dans 65 % des cas, expliquant les 40 % de guérison obtenus par la chirurgie dans les stades IB à IIIA. L'envahissement ganglionnaire initial est un facteur pronostique important et

Tableau 1. Survie à 5 ans des stades N2 du cancer bronchique non à petites cellules traités par chirurgie ± radiothérapie²⁻⁷

Auteur	Patients (n)	Radiothérapie post-opératoire	Survie à 5 ans (%)
Rosell ²	30	50 Gy	0
Roth ³	32	66 Gy si T inopérable	18
Sawyer ⁴	136	non (N2 réséqués)	22
Martinis ⁵	151	50-60 Gy	29
Watanabe ⁶	53	oui si résection incomplète	17
Goldstraw ⁷	127	oui si résection incomplète	17,8

son évaluation per-opératoire est primordiale. Dans les stades IIIA, les rechutes après chirurgie se localisent principalement à distance (70 % des cas) mais aussi localement (20 % des cas) et conjointement à ces deux niveaux (10 % des cas). Plusieurs études ont confirmé l'importance du stade N2 comme facteur pronostique de survie : la survie à 5 ans après chirurgie et radiothérapie (RT) post-opératoire est de l'ordre de 25 % (Tableau 1).²⁻⁷

La RT post-opératoire ne permet pas d'améliorer le contrôle à distance des stades IIIA et B avec 25 % de rechutes métastatiques et 40 % de rechutes mixtes (locales et métastatiques), les récidives purement locales représentant 35 % des cas. Le pronostic sombre du CBNPC semble donc intimement lié à la présence initiale d'un envahissement ganglionnaire mais aussi à la présence de micro-métastases : une étude allemande fait état d'une réaction positive de la cytokératine 18 au niveau de la moelle osseuse obtenue au moment de l'acte chirurgical chez 60 % des 139 patients étudiés.⁸ La positivité de ce marqueur au niveau médullaire sur scullement 2 à 3 % des cellules serait un facteur pronostique indépendant, d'impact défavorable sur la survie.

La RT reste le traitement de référence des stades avancés du CBNPC mais la survie médiane n'excède pas 1 an après RT seule et le taux de survie à 5 ans est ≤ 5 %. Elle apporte cependant une amélioration symptomatique à la majorité des patients. Des doses inférieures à la dose seuil de 65 Gy entraînent une rechute locale dans 75 % des cas.

Les résultats actuels obtenus avec la chirurgie et la RT laisse une marge importante à l'amélioration de la survie des patients et ce quel que soit le stade initial. La chimiothérapie (CT) dont le rationnel d'utilisation repose sur l'existence d'embolie de micro-métastases, expliquant le pourcentage important de rechutes métastatiques, semble justifiée même aux stades précoces. Une approche pluridisciplinaire couplant CT, RT et chirurgie semble être retenue par les grandes équipes internationales.

Historique du traitement d'induction dans le CBNPC

Dès les années 60, dans les stades considérés comme «potentiellement résécables», ce concept thérapeutique apparaît sous le nom de traitement néoadjuvant : il se

définit par l'étape thérapeutique initiale visant à réduire le volume tumoral avant tout geste chirurgical locorégional : la radiothérapie d'induction sera alors évaluée. Au cours des années 80, l'association CT/RT sera étudiée dans les stades IIIA et B. Enfin, la CT première sera considérée dès la fin des années 80 dans les stades N2. Les résultats de deux études princeps d'association CT/RT marquent un tournant décisif dans ce domaine.

La publication de l'étude du Southwest Oncology Group (SWOG) en 1995 montre que dans les stades IIIA/B (n = 126 patients), deux cycles de cisplatine/étoposide associés à une RT de 45 Gy permettent d'obtenir un taux de résection de 70 %, une médiane de survie de 15 mois et un taux de survie à 3 ans de 29 %.⁹ Le taux de réponse objective (RO) sur le volume tumoral initial (tumeur primitive et ganglions locaux) atteint 59 %. Cette étude démontre l'importance de la stérilisation des ganglions médiastinaux par la CT, ce paramètre étant un facteur pronostique favorable pour la survie.

L'équipe canadienne de Toronto teste l'association mitomycine/vindésine/cisplatine (MVP) dans des stades IIIA, N2 (n = 39 patients).¹⁰ Le taux de RO est important (64 %) mais la toxicité de cette CT réduit la survie en raison d'un taux de mortalité initial élevé.

Plusieurs études randomisées de phase III ont alors comparé l'association CT/RT initiale suivie de chirurgie versus chirurgie seule dans les stades IIIA (Tableau 2).^{2,3,11,12} Bien que réalisés sur des effectifs faibles de patients, les résultats de ces travaux sont concordants : le traitement d'induction incluant 2 à 3 cycles de CT à base de cisplatine améliore la survie.

A l'aube du troisième millénaire, on peut dire que le concept du traitement d'induction du CBNPC est devenu consensuel :

- Il est réalisable car sa tolérance est acceptable avec actuellement des taux faibles de mortalité alors que 90 % des doses prescrites sont administrées.
- Il permet d'obtenir des taux de RO compris entre 40 et 70 % avec une survie à 5 ans de l'ordre de 25 %.
- Il peut rendre résécable de façon complète une tumeur jugée initialement comme limite sur le plan chirurgical et rendre résécable une tumeur considérée comme inopérable d'embolie.

Tableau 2. Survie des stades IIIA dans les études randomisées ayant comparé la chirurgie seule à la séquence chimiothérapie/radiothérapie suivie de chirurgie^{2,3,11,12}

Auteurs	Patients (n)	Type de CT	Dose de RT (Gy)	Survie (% ou médiane)
Roth ³	28	cisplatine /Cy/VP16 (x3)	66	40 %
	32		66	18 % (à 5 ans)
Rosell ²	30	cisplatine /Ifos/Mito (x3)	50	13 %
	30		50	0 % (à 5 ans)
Pass ¹¹	13	cisplatine /VP16 (x2 ^a)		46 %
	14		50	21 % (à 2 ans)
Elias ¹²	23	cisplatine /VP16 (x2 ^b)	54–60 post-op	19 mois
	24		40 pré-op/20 post-op	23 mois

Cy, cyclophosphamide ; VP16, étoposide ; Ifos, ifosfamide ; Mito, mitomycine C ; post-op, post-opératoire ; pré-op, pré-opératoire ; CT, chimiothérapie ; RT, radiothérapie.

^aPlus 4 cycles post-opératoires.

^bPlus 2 cycles post-opératoires.

- Il assure une réduction de l'envahissement des ganglions médiastinaux («downstaging» médiastinal), facteur pronostique majeur influençant la survie : le taux de survie à 4 ans est de 47 % chez les N0–1 après traitement d'induction et de 15 % seulement pour les N2–3 persistants.
- Il prend d'emblée en compte l'existence des micrométastases.

Il n'en reste pas moins vrai que plusieurs questions restent en attente de réponses :

- Quel traitement de référence après traitement d'induction : chirurgie ou RT ?
- Quel type de traitement d'induction : CT ou CT/RT ?
- Quelle association de CT choisir ?
- Quelle place pour la chirurgie en cas de N2 résiduel après traitement d'induction ?

Plusieurs études publiées ces dernières années ou en cours tentent de répondre à ces interrogations.

Résultats des études récentes dans le traitement d'induction

Intérêt de l'association gémcitabine/cisplatine (GC) : l'étude de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC ; protocole 08955) dans les stades IIIA¹³

L'EORTC a une large expérience sur l'association GC, acquise au cours de précédentes études. Cet essai ouvert de phase II a évalué l'association GC sur deux objectifs principaux chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IIIA : le taux de RO chez des patients vierges de tout traitement par CT et le profil de toxicité de cette association. Les deux principaux critères d'inclusion comprennent : la preuve histologique d'un stade N2, un bon état général initial permettant de tolérer la CT et une chirurgie de type lobectomie ou pneumectomie (performance status [PS] ≤1). Les

autres critères sont classiques tels que l'existence d'au moins une lésion mesurable en deux dimensions, l'absence de traitement antérieur par RT ou CT ou d'infection active en cours et l'obtention du consentement éclairé du patient. Le protocole GC comporte trois cycles intraveineux (i.v.), à 28 jours d'intervalle de gémcitabine (1000 mg/m²) à J1, J8 et J15, le cisplatine étant administré à J2 à la dose de 100 mg/m².

Les 47 patients inclus dans cette étude ont un âge médian de 58 ans et sont pour 70 % d'entre eux des hommes. En terme de stade, tous sont des N2 M0, avec 85 % présentant un T2, 9 % un T3 et 6 % un T1. La répartition histologique est classique avec un taux d'adénocarcinome de 21 %, une majorité de formes épidermoïdes (43%), 32 % de formes indifférenciées et 4 % de carcinomes à grandes cellules. Le statut de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des performances est dans 60 % des cas excellent, (de grade 0) ou très bon (40 % de grade 1).

En terme de toxicité, cette étude démontre que l'association GC n'engendre pas de complications péri-opératoires. Les toxicités en rapport avec le cisplatine sont celles usuellement rencontrées. La gémcitabine est fréquemment administrée à dose réduite en raison du schéma d'administration J1, J8 et J15 et de la survenue de thrombopénie sans répercussion clinique. Les résultats sur le critère principal de jugement (taux de RO) sont très encourageants (Tableau 3) : 70,2 % sur la population éligible (n = 47) et 84,6 % sur celle évaluable (n = 39).

L'impact de cette association GC sur le statut T et N est aussi important comme l'atteste la réévaluation du stade après le traitement d'induction au cours de la chirurgie (Tableau 4) : l'efficacité de la CT est démontrée par l'obtention d'une part d'une réduction du volume de la tumeur initiale et d'autre part, par le passage du stade N2 clinique à des stades N0–1 histologiques dans un nombre non négligeable de cas. Cette amélioration conjointe du stade T et N se traduit par une survie médiane de 19 mois (suivi médian de 19 mois) et par un taux de survie à 1 an, très favorable, de 69 % (IC 95 % de 56–82 %).

Tableau 3. Taux de réponse objective obtenus dans l'étude de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (protocole 08955) avec l'association gemcitabine/cisplatin¹³

	<i>n</i>	%
Réponses complètes (RC)	3	
Réponses partielles (RP)	30	
Stabilisation (S)	3	
Progression (P)	3	
Sorties précoces d'étude	8	
poursuite de la CT autre que gemcitabine	3 (RP)	
toxicité et seconde tumeur	5	
Taux de RO (IC 95 %)		
population éligible (<i>n</i> = 47)	33	70,2 (55,1–82,7)
population évaluée (<i>n</i> = 39)	33	84,6 (69,5–94,1)

CT, chimiothérapie ; RO, réponse objective ; IC, intervalle de confiance.

Les conclusions de cette étude sont : l'association GC est un traitement d'induction très efficace dans les stades IIIA du CBNPC. Le schéma d'administration de la gemcitabine toutes les 3 semaines est celui qui est réalisé en pratique : la suppression de l'injection de J15 dans cette étude est quasi constante. Ce nouveau schéma est très prometteur et mérite d'être étudié dans les stades précoce IB et II. Ces résultats sont confirmés par d'autres travaux présentés au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2000.^{14,15} Ces études réalisées dans les stades IIIA/B avec des doses de gemcitabine de 1000 à 1250 mg/m² à J1 et J8 et de cisplatin de 70–100 mg/m² administrées toutes les 3 semaines trouvent des taux de RO de 67 et 60 % respectivement. On notera que dans l'étude de Crino, il n'existe aucun cas de progression des lésions.¹⁴

Autres études de chimiothérapie d'induction

D'autres équipes ont évalué l'intérêt de la CT d'induction à base de cisplatine. Au congrès de Tokyo en septembre 2000, les résultats du groupe coopérateur suisse le SAKK ont été présentés.¹⁶ Sur une population de 59 patients de stade IIIA N2, traités par trois cures de docétaxel/cisplatine, un taux de RO de 68 % a été obtenu sur la population évaluée. En intention de traitement, ce taux devrait se situer aux environ

de 60 %. Le taux de résection complète est de 77 % et la réduction de l'envahissement des ganglions médiastinaux atteint 47 %. Les données de survie ne sont pas encore matures et n'ont pas été présentées.

En France, l'équipe de Depierre a évalué l'association mitomycine/ifosfamide/cisplatine (MIP) dans les stades I, II et IIIA dans une étude randomisée comparant CT d'induction + chirurgie suivie de CT/RT post-opératoire, à la chirurgie seule.¹⁷ Le taux de RO est de 64 % mais la toxicité péri-opératoire est importante. C'est sans doute la raison pour laquelle le bénéfice du traitement combiné sur la survie n'apparaît pas sur la population totale et ne s'exprime que dans le sous-groupe des N1.

L'équipe du Biomodality Lung Oncology Team a étudié l'association paclitaxel-carboplatine (deux cycles en pré-opératoire et trois cycles en post-opératoire) dans 94 cas de stades précoce.¹⁸ Le taux de RO de 54 % semble décevant alors que le taux de résections complètes est bon (82 %). La mortalité de cette association n'est pas négligeable avec un décès en phase d'induction et deux en phase post-opératoire.

Deux essais importants sont en cours, l'un en Italie (étude Chest) et l'autre en France (étude de l'Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique [IFCT]). L'étude randomisée italienne évaluera la survie sans rechute de deux stratégies thérapeutiques (chirurgie seule versus CT d'induction par l'association GC + chirurgie) dans les stades IB, II et certains IIIA. Les survies globales seront aussi comparées ainsi que les sites des récidives. Les hypothèses sur lesquelles ont été calculés les effectifs de patients à inclure (*n* = 606–712 sur une période de 3 ans) ont pris en compte les résultats de l'étude ALPI (survie sans rechute à 3 ans de 45–55 %) et ceux de la méta-analyse publiée.¹⁹

Le schéma de l'étude française de l'IFCT aborde l'importante question du nombre de cycles en induction et celle du régime optimal. Il teste, d'une part, deux stratégies de traitement par CT d'induction chez les patients répondeurs : quatre cycles de CT d'induction versus deux cycles d'induction plus deux cycles après l'acte chirurgical et, d'autre part, deux régimes de CT néoadjuvante, l'association GC versus paclitaxel/carboplatine. L'objectif principal concernant la stratégie thérapeutique sera la survie globale alors qu'en ce qui concerne les deux protocoles de CT, les objectifs seront le taux de RO, la qualité de vie et la toxicité.

Tableau 4. Stades T et N à l'inclusion (clinique) et après traitement par chimiothérapie d'induction, évaluation au cours de la chirurgie (histologique)¹³

	Stade T histologique au temps chirurgical (après chimiothérapie d'induction) [<i>n</i> (%)]				
Stade T clinique à l'inclusion	T0	T1	T2	T3	Tx
T2 (<i>n</i> = 16)	1	5 (31 %)	8	1	1
T3 (<i>n</i> = 1)	0	0	0	1	0
Stade N clinique à l'inclusion	N0		N1		N2
N2 (<i>n</i> = 17)	5 (29 %)		4 (24 %)		8

Conclusion

La stratégie de traitement néoadjuvant du CBNPC est basée sur un rationnel solide, fort d'une expérience acquise par de nombreuses équipes internationales. La CT d'induction est aujourd'hui réalisable dans de bonnes conditions de sécurité. Pour les stades IIIA/B, la CT d'induction améliore sûrement la survie globale par rapport à la chirurgie seule. Dans les stades plus précoce (I-II), elle semble apporter un bénéfice. Le type de CT est un facteur important car le taux de RO obtenu avec la CT d'induction est un paramètre influençant les résultats du traitement ultérieur chirurgical (résécabilité complète ou non) et la survie (stérilisation des ganglions médiastinaux). Dans ce contexte, l'association GC est un excellent candidat pour des études dans les stades IB et II.

Références

- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; **111**: 1710-7.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; **330**: 153-8.
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 673-80.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of post-operative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997; **64**: 1402-7.
- Martini N, Kris MG, Flehinger BJ et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; **55**: 1365-73.
- Watana Y, Hayashi Y, Shimizu J, et al. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest* 1991; **100**: 422-8.
- Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **107**: 19-27.
- Passlick B, Kubuschok B, Izbicki JR, et al. Isolated tumor cells in bone marrow predict reduced survival in node-negative non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 2053-8.
- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: Mature results of South-west Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 1880-92.
- Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 580-6.
- Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; **53**: 992-8.
- Elias AD, Herndon J, Kumar P, et al. For the Cancer & Leukemia Group B. A phase III comparison of 'best loco-regional therapy' with or without chemotherapy (CT) for stage IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; **16**: 448a (abstr 1611).
- Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer: a phase II study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08995). *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2658-64.
- Crino L, De Marinis F, Scagliotti G, et al. Gemcitabine-cisplatin chemotherapy followed by radiotherapy in locally advanced NSCLC: a phase II retrospective analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; **19**: 535a (abstr 2104).
- Rubio I, Abon G, Munoz A, et al. Preoperative chemotherapy (CHT) with cisplatin and gemcitabine in locally advanced (LA) unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; **19**: 539a (abstr 2122).
- Betticher DC, Hsu Schmitz, Gauthier Y, et al. Neadjuvant therapy with docetaxel (TAX) and cisplatin (CIS) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIA, N2 is highly active with few toxicities. In *Proc 9th World Conf on Lung Cancer*, Tokyo 2000 (abstr 324).
- Depierre A, Milleron B, Moro D, et al. Phase III trial neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer: the French experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: 465a (abstr 1712).
- Pisters KMV, Ginsberg RJ, Putman JB, et al. Induction paclitaxel and carboplatin in early stage non-small cell lung cancer: early results of a completed phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: 467a (abstr 1800).
- 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 randomised trial. *Br J Med* 1995; **311**: 899-909.