

Rôle de la gémcitabine dans la chimiothérapie des stades avancés du cancer bronchique non à petites cellules : revue des principales études de phase II et III

Gemcitabine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: review of main phase II and III trials

Lucio Crino et F Cappuzzo

Division d'Oncologie Médicale, Hôpital Bellaria, Bologne, Italie.

Marked advances in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) have been made thanks to new agents. Among these agents, gémcitabine appears to be a major compound in advanced stage NSCLC chemotherapy. To start with, several phase III trials (conducted in Europe and in the USA) studied the gémcitabine/cisplatin combination (GC): US study protocols compared GC to cisplatin alone, to the standard treatment (etoposide/cisplatin) or to platinum/taxane doublets; in these studies, as a result of treatment with GC, a higher survival rate was observed. A study conducted in Italy, which is undergoing analysis, observes GC versus paclitaxel/carboplatin versus cisplatin/vinorelbine. In addition, in newer clinical protocols, it was observed that gémcitabine combined with taxanes or with vinorelbine demonstrated efficacy at least equal to that of combinations with platinum analogs. Newer agents acting on epithelial growth factor are also undergoing evaluation.
[© 2001 Lippincott Williams & Wilkins.]

Key words: chemotherapy, gémcitabine, non-small cell lung cancer, platinum analogs.

De nouveaux agents ont permis des progrès notables dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Parmi eux, la gémcitabine apparaît comme un élément majeur de la chimiothérapie des stades avancés du CBNPC. Tout d'abord, plusieurs études de phase III (en Europe et aux Etats-Unis) ont étudié l'association gémcitabine/cisplatine (GC) : des protocoles américains ont comparé GC par rapport au cisplatine seul, au traitement considéré comme standard (étoposide/cisplatine) ou à des doublets platine/taxane et ont mis en évidence un gain en survie grâce au traitement par GC. Une étude italienne en cours d'analyse observe GC versus paclitaxel/carboplatine versus cisplatine/vinorelbine. D'autre part, on constate dans de nouveaux protocoles que la gémcitabine combinée aux taxanes ou à la vinorelbine présente une efficacité au moins égale à celle des associations avec platine. De nouveaux agents agissant sur l'*«epithelial growth factor»* sont également en cours d'évaluation.
[© 2001 Lippincott Williams & Wilkins.]

Mots clés : cancer du poumon non à petites cellules, chimiothérapie, gémcitabine, platine.

Introduction

Aux Etats-Unis, le cancer bronchique est actuellement la première cause de décès par cancer chez l'homme mais aussi chez la femme : 175 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, dont 80 % sont du type non à petites cellules

(CBNPC). On observe une augmentation de l'incidence de ce type de cancer chez la femme et chez les non-fumeurs, en particulier dans la population vérifiant ces deux critères. La prise en charge des stades avancés a fait des progrès ces 20 dernières années, grâce tout d'abord aux sels de platine, mais aussi par la mise à disposition de nouveaux agents associés aux sels de platine dans les protocoles actuels de chimiothérapie. Le taux de survie à 1 an a doublé grâce aux platines : de 10 % avec les soins palliatifs seuls, à 20 % avec les anciens régimes incluant un platine. Un gain de 10–20 % a encore été obtenu

Correspondance : Lucio Crino, Division d'Oncologie Médicale, Hôpital Bellaria, Via Altura, Bologne, Italie.
Tél : (+39) 05 16225605 ; Fax : (+39) 05 166225631 ;
E-mail : lucio.crino@ausl.bo.it

Tableau 1. Etudes de phase III internationales de l'association gencitabine/cisplatine³⁻⁵

Auteur	Agents associés	Taux de RO (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Crino ³	GC	38,1	5	8,6
	MIP	26,3 <i>p</i> = 0,03	4,8	9,6
Sandler ⁴	GC	30,4	5,6	9,1
	C	11,1 <i>p</i> < 0,0001	3,7 <i>p</i> = 0,0013	7,6 <i>p</i> = 0,004
Cardenal ⁵	GC	40,6	6,9	8,7
	EC	21,9 <i>p</i> = 0,02	4,3 <i>p</i> = 0,01	7,2

GC, gencitabine/cisplatine ; MIP, mitomycine/ifosfamide/cisplatine ; EC, étoposide/cisplatine ; C, cisplatine ; RO, réponse objective ; SSP, survie sans progression ; SG, survie globale.

Tableau 2. Protocoles de l'étude randomisée de phase III de l'Eastern Cooperative Oncology Group⁸

Bras	Traitement	Durée (semaines)
A	paclitaxel (135 mg/m ²) 24 h i.v. ; cisplatine (75 mg/m ²)	3
B	gencitabine (1000 mg/m ²) J1, 8, 15 ; cisplatine (100 mg/m ²)	4
C	docétaxel (75 mg/m ²) 1 h i.v. ; cisplatine (75 mg/m ²)	3
D	paclitaxel (225 mg/m ²) 3 h i.v. ; carboplatine AUC 6	3

avec les nouvelles chimiothérapies à base de sels de platine qui donnent aujourd'hui 30–40 % de survie à 1 an.

La gencitabine (inhibiteur de la ribonucléotide réductase) fait partie de ces nouveaux agents à côté des taxanes (paclitaxel et docétaxel), de la vinorelbine et des camptothécines (irinotécan). De par leurs mécanismes d'action différents mais tous originaux, ces nouveaux agents associés aux sels de platine permettent l'obtention de taux de réponses objectives (RO) élevés dans les études de phase II : de 38 à 65 % de RO avec les combinaisons platine/taxane et environ 30 % de RO avec celle de la vinorelbine/cisplatine.^{1,2} L'association cisplatine/gencitabine permet l'obtention de 38 à 54 % de RO.³

Revue des études de phase III de l'association gencitabine/cisplatine

Un vaste programme d'études randomisées a permis d'évaluer l'apport de l'association gencitabine/cisplatine par comparaison au cisplatine seul, au régime mitomycine/ifosfamide/cisplatine (MIP) ou étoposide/cisplatine (EP), ce dernier régime étant considéré comme un traitement standard en Europe et aux Etats-Unis (Tableau 1).³⁻⁵ Dans l'essai du Dr Sandler, une différence significative en survie médiane a été obtenue en faveur du groupe GC par rapport au cisplatine seul (9,1 versus 7,6 mois, *p* = 0,004 ; *n* = 522 patients).⁴ Les grands groupes coopérateurs internationaux, tels que le Southwest Oncology Group (SWOG), l'European Organisation on Treatment of Cancer Group (EORTC) et l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ont aussi réalisé des études de phase III, comparant leur traitement de référence à ces nouvelles associations.⁶⁻⁸

L'étude de l'ECOG (protocole 1594)⁸

Cette étude randomisée à quatre bras a comparé les groupes de traitement suivants (Tableau 2). On notera que seul le bras B (GC), présente un rythme d'un cycle toutes les 4 semaines, mode usuel d'administration de cette association aux USA. En Europe, le rythme d'un cycle toutes les 3 semaines est plus utilisé et à notre avis plus intéressant en raison de sa meilleure tolérance.

Environ 300 patients de stades III-IV ont été inclus par groupe de traitement dans cette étude. Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 3. On observe que les taux de RO sont comparables (différences non significatives) et de l'ordre de 15 à 21 %. La médiane de survie globale (SG) est d'environ 8 mois dans les quatre bras. La survie sans progression (SSP) est significativement plus prolongée dans le groupe B traité par GC : 4,5 versus 3,5 mois dans le groupe PC (*p* = 0,002). Les taux de survie à 1 an sont comparables, atteignant le chiffre le plus élevé de 36 % dans le groupe B traité par GC.

En ce qui concerne la tolérance hématologique, une plus grande incidence de thrombopénies et d'anémies de grades 3-4 est observée dans le groupe traité par GC (*p* < 0,05 versus le groupe A). Ceci est sans doute la conséquence de l'administration au rythme d'un cycle toutes les 4 semaines. En revanche, les neutropénies fébriles de grades 3-4 sont moins fréquentes dans le bras B traité par GC (1 %/3 %) ou D sous paclitaxel/carboplatine (0 %/4 %) par rapport au groupe A traité par paclitaxel/cisplatine (2 %/14 %, *p* < 0,05). La tolérance extra-hématologique est bonne hormis un cas de toxicité rénale de grade 5 observé chez un patient du groupe GC : la dose

Tableau 3. Résultats d'efficacité de l'étude randomisée de phase III de l'Eastern Cooperative Oncology Group⁸

Groupe de traitement	Patients (<i>n</i>)	Taux de RO (%)	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)	Taux de survie à 1 an (%)
A : PC	292	21,3	7,8	3,5	31
B : GC	288	21	8,1	4,5 (<i>p</i> = 0,002)	36
C : DC	293	17,3	7,4	3,6	31
D : PCb	290	15,3	8,2	3,3	35

PC, paclitaxel/cisplatine ; GC, gémcitabine/cisplatine ; DC, docétaxel/cisplatine ; PCb, paclitaxel/carboplatine ; RO, réponse objective ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression.

Tableau 4. Toxicités de grades 3–4 des trois groupes de traitement dans l'essai randomisé de l'Italian Lung Cancer Project

	Cycles (%)		
	Cisplatine + gémcitabine	Carboplatine + paclitaxel	Cisplatine + vinorelbine
Neutropénie	17	35	45
Thrombopénie	16	3	1
Anémie	5	2,5	7
Neuropathies (grades ≥2)	1	16	4
Nausées-vomissements	2	0	5
Nombre de décès précoces	5	8	5

élevée de cisplatine dans ce protocole (100 mg/m²) peut expliquer ce phénomène.

Cet essai confirme l'intérêt de l'association GC par rapport aux régimes associant taxane et sels de platine.

Les études de phase III italiennes

Le groupe coopérateur de l'Italian Lung Cancer Project (ILCP) a réalisé une étude similaire à celle de l'ECOG. L'association GC avec un cycle toutes les 3 semaines (gémcitabine 1250 mg/m² à J1 et J8, cisplatine 75 mg/m² à J1) a été comparée à deux autres associations : PCb (paclitaxel 225 mg/m² à J1, carboplatine AUC 6 à J1) avec un cycle toutes les 3 semaines et CV (cisplatine 100 mg/m² à J1, vinorelbine 25 mg/m²/hebdomadaire) pendant 8 semaines puis toutes les 4 semaines. On notera que l'association GC est administrée toutes les 3 semaines et que la dose de cisplatine est plus faible que dans l'étude de l'ECOG. Une population de 612 patients (âge médian de 60 ans) dont 81 % des cas étaient des stades IV et 93 % en bon état général (performance status [PS] 0–1) a été incluse. Seuls les résultats de toxicité sont actuellement disponibles. L'association GC donne moins de neutropénies de grades 3–4 que les autres traitements mais plus de thrombopénies. Cependant, l'incidence des thrombopénies est plus faible avec une administration toutes les 3 semaines que dans l'étude de l'ECOG. Le groupe traité par PCb se distingue par une incidence élevée de neuropathies périphériques de grades ≥2 (Tableau 4). Aucun cas de néphrotoxicité de grades supérieurs à 3 n'est observé dans cette étude utilisant la dose de 75 mg/m² de cisplatine. Les résultats concernant

l'efficacité sont en cours d'analyse et devraient être présentés au congrès de l'American Society of Clinical Oncology cette année.

Une autre étude italienne est à mentionner bien que ses résultats soient critiquables. L'essai du Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) a comparé la même association GC que celle utilisée dans l'étude de l'ECOG : gémcitabine (G) 1000 mg/m² à J1, 8 et 15 et cisplatine (C) 100 mg/m² à J1, un cycle toutes les 4 semaines, à deux autres triples associations : G 1000 mg/m² à J1 J8, C 50 mg/m² à J1 J8 avec, soit de la vinorelbine (V 25 mg/m² à J1 J8), soit du paclitaxel (P 125 mg/m² à J1 J8) à la fréquence d'un cycle toutes les 3 semaines.⁹ Ces nouveaux schémas d'administration à trois drogues (CGV ou CGP) avec administration du cisplatine sur 2 jours et la particularité de la forte proportion de stades IIIB inclus dans cet essai (50 % des cas), sont des éléments à prendre en compte dans l'évaluation critique des résultats. De plus à notre avis, cet essai est à considérer comme une étude de phase II randomisée et manque de puissance pour une analyse de la survie. En effet, la médiane de SG semble plus longue dans le groupe traité par les triples associations (51 versus 38 semaines : *p* = 0,045 CGV versus GC et *p* = 0,039 CGP versus GC, analyse de Cox). Cet avantage subsisterait dans le groupe des stades IV. Les taux de survie à 1 et 2 ans seraient aussi plus importants (Tableau 5).

La fréquence des stades IIIB dans cette population (50 % des cas) et le type de traitement loco-régional reçu mais non détaillé dans cet essai pourraient expliquer ces résultats particulièrement provocateurs. Cependant, si l'on considère les taux de RO obtenus dans cette étude avec les

Tableau 5. Résultats de l'essai 97.01 du Southern Italy Cooperative Oncology Group⁹

Groupe de traitement	SG médiane (semaines) population totale/ stades IV	Taux de survie à 1 an (%)	Taux de survie à 2 ans (%)	<i>p</i>
A : CGV	51/49	47	15	A versus B: 0,045
B : GC	38/31	39	9	B versus C: 0,039
C : CGP	51/50	46	15	A + C versus B: 0,009

CGV, cisplatine/gemcitabine/vinorelbine ; GC, gemcitabine/cisplatine ; CGP, cisplatine/gemcitabine/paclitaxel ; SG, survie globale.

Tableau 6. Taux de réponse objective et médiane de survie globale dans les triplets à base de gemcitabine + paclitaxel avec cisplatine ou carboplatine¹⁰⁻¹²

Auteur	Agents associés	Patients (<i>n</i>)	Stade IV (%)	Taux de RO (%)	SG (médiane)
Greco ¹⁰	gemcitabine + paclitaxel + carboplatine (x3 semaines)	77	73	48	9,7 mois
Sorensen ¹¹	gemcitabine + paclitaxel + cisplatine (x2 semaines)	43	65	54	46 semaines
Paccagnella ¹²	gemcitabine + paclitaxel + carboplatine (x3 semaines)	45	38	60	17 mois

RO, réponse objective ; SG, survie globale.

Tableau 7. Associations de gemcitabine sans platine : taux de réponse objective et de neutropénie grade 4

Type d'association	Etudes (<i>n</i>)	Patients (<i>n</i>)	Taux de RO (%)	Incidence de neutropénie de grade 4 (%)
Gemcitabine + docétaxel				
x4 semaines	2	41	34	20-40
x3 semaines	7	326	37	10
Gemcitabine + paclitaxel				
x4 semaines	3	68	47	10
x3 semaines	6	280	39	8
Gemcitabine + vinorelbine				
x4 semaines	7	228	25	10-20
x3 semaines	9	419	31	5-10

RO, réponse objective.

triples associations (44 % sous CGV et 48 % sous CGP), ils sont bons et du même ordre (48 à 60 %) que ceux obtenus par d'autres équipes avec d'autres types de triples associations. Les médianes de SG varient en fonction de la proportion de stade IIIB/IV entre 9, 7 et 17 mois (Tableau 6).¹⁰⁻¹²

Associations de gemcitabine sans sels de platine

La gemcitabine présente sur les modèles pré-cliniques une synergie d'action «séquence-dépendante» avec les taxanes.¹³ De nombreux travaux ont étudié l'association de la gemcitabine dans des protocoles sans sels de platine. Ce sont principalement les taxanes et la vinorelbine qui ont été étudiées avec la gemcitabine. La principale toxicité de ces associations est la neutropénie de grade 4 dont la fréquence varie entre 5 et 40 % en fonction de l'agent associé à la gemcitabine. Il est important de remarquer que les taux de

RO (de l'ordre de 40 %) sont concordants entre les différentes études. Ils sont de plus comparables à ceux des régimes à base de cisplatine (Tableau 7). La mise à disposition de ces nouveaux agents pourrait ébranler le dogme de l'utilisation incontournable des sels de platine dans cette pathologie. Les associations à base de gemcitabine mais sans sels de platine tendent vers une efficacité au moins équivalente.

Enfin, il faut citer les nouveaux agents comme le trastuzumab et le ZD 1839 qui présentent l'intérêt d'agir sur la voie de la transduction du signal via l'«epithelial growth factor» (EGF). Dans le cancer du sein, le trastuzumab (anticorps anti Her2/neu) donne des résultats très intéressants en association avec la chimiothérapie (paclitaxel ou anthracyclines).¹⁴ Le ZD 1839 (inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGF receptor) présente en préclinique une synergie d'action avec les sels de platine ou les taxanes et est actif dans le CBNPC.¹⁵ Ces nouvelles molécules font déjà l'objet d'études randomisées de

phase II-III en association avec GC selon un schéma d'administration toutes les 3 semaines.

Conclusions

Une large expérience internationale d'essais randomisés, en Europe et aux Etats Unis, place la gémcitabine comme étant un des agents majeurs dans la chimiothérapie des CBNPC de stades avancés ou métastatiques. En pratique quotidienne aujourd'hui, son utilisation est large des deux côtés de l'Atlantique. Les associations gémcitabine + taxanes ou vinorelbine sont d'efficacité comparable à celles incluant un sel de platine dans les études de phase II et III. En situation néoadjuvante pour les stades localement avancés, l'association GC est très prometteuse. Cette association est en cours d'évaluation avec les nouvelles molécules agissant sur la voie de récepteur de l'EGF.

Références

- Bonomi P, Kim KM, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 623.
- Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a european multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
- Crino L, Scagliotti G, Ricci S, et al. Gémcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-30.
- Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gémcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122-30.
- Cardenal F, Lopez-Cabrero MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gémcitabine-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-8.
- Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a Southwest Oncology Group (SWOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 461a (abstr 1777).
- Gatzemeier U, Von Pawel J, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-9.
- Schiller JH, Harrington D, Sandler A, et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1a (abstr 2).
- Comella G, Comella P, Frasci G, et al. Cisplatin-gémcitabine, vs cisplatin-gémcitabine-vinorelbine, vs cisplatin-gémcitabine-paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. First-stage analysis of a Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 494a (abstr 1933).
- Greco FA, Burris HA, Hainsworth JD. Gémcitabine, paclitaxel and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Oncology* 2000; 14(suppl 4): 31-4.
- Sorensen SB, Stenbygaard LE, Dombernowsky P, et al. Paclitaxel, gémcitabine, and cisplatin in non-resectable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 1043-9.
- Favaretto A, Ceresoli GL, Paccagnella A, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination with gémcitabine: a phase I-II trial in patients with advanced non-small cell lung cancer. Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (GSTPV). *Ann Oncol* 2000; 11: 1421-6.
- Kroep JR, Giaccone G, Voorn DA, et al. Gémcitabine and paclitaxel: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2190-7.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
- Ciardello F, Caputo R, Bianco, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2053-63.