

Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules : maladies avancées (métastatiques).

Les recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer Working Party

Treatment of non-small cell lung cancer : advanced (metastatic) disease.

Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party

RESUME

Les présentes recommandations pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules au stade avancé ont été établies par l'European Lung Cancer Working Party (ELCWP) en octobre 2006. Elles visent à répondre aux douze questions suivantes : 1) Quels bénéfices peut-on attendre de la chimiothérapie et quels sont les objectifs du traitement ? 2) Quels sont les agents chimiothérapeutiques pour lesquels une efficacité a été établie ? 3) Quelles sont les associations les plus actives à base de cisplatine ? 4) Quelle doit être la dose de cisplatine ? 5) Le carboplatine peut-il remplacer le cisplatine ? 6) Quel est le nombre optimal de cycles à administrer ? 7) Des schémas sans platine peuvent-ils remplacer ceux à base de platine en première ligne de traitement ? 8) Y a-t-il une indication pour la chimiothérapie séquentielle ? 9) Quelle est l'efficacité de la chimiothérapie de rattrapage et quels médicaments peuvent être proposés dans cette indication ? 10) Quelle est la place des traitements ciblés ? 11) Quelle est la place de la chimiothérapie dans le traitement du patient avec métastases cérébrales ? 12) Quels médicaments peuvent être spécifiquement utilisés en cas de métastases osseuses ?

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 495-511

ABSTRACT

The present guidelines of the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) were formulated by the ELCWP in October 2006. They are designed to answer the following twelve questions : 1) What benefits can be expected from chemotherapy and what are the treatment objectives ? 2) What are the active chemotherapeutic drugs for which efficacy has been shown ? 3) Which are the most effective platinum-based regimens ? 4) Which is the indicated dosage of cisplatin ? 5) Can carboplatin be substituted for cisplatin ? 6) Which is the optimal number of cycles to be administered ? 7) Can non-platinum based regimens be substituted for platinum based chemotherapy as first-line treatment ? 8) Is there an indication for sequential chemotherapy ? 9) What is the efficacy of salvage chemotherapy and which drugs should be used in that indication ? 10) What is the place of targeted therapies ? 11) What is the place of chemotherapy in the management of a patient with brain metastases ? 12) Which specific drugs can be used for the patient with bone metastases ?

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 495-511

Key words : recommendations, guidelines, non-small cell lung cancer

Les recommandations ont été établies et approuvées par les membres suivants de l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) :

- S. Alard, C.H.U. Saint-Pierre, Bruxelles
- C.G. Alexopoulos, Evangelismos General Hospital, Athènes, Grèce
- M.C. Berchier, Hôpital de Hayange, Hayange, France
- T. Berghmans, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- Y. Bonduelle, C.H. Peltzer-La Tourelle, Verviers
- B. Colinet, Clinique St-Joseph, Gilly
- T. Collon, C.H. Intercommunal, Le Raincy-Montfermeil, France
- S. Desurmont, C.H. de Douai, Douai, France
- A. Efremidis, Hellenic Cancer Institut, Sint-Savas Hospital, Athènes, Grèce
- X. Ficherouille, C.H.G, Tourcoing, France
- M.C. Florin, Centre Hospitalier de Douai, Douai, France
- V. Giner, Hospital de Sagunto, Valence, Espagne
- S. Holbrechts, Hôpital Ambroise Paré, Mons
- G. Koumakis, Hellenic Cancer Institut, Sint-Savas Hospital, Athènes, Grèce
- J.J Lafitte, C.H.R.U. de Lille, Hôpital Albert Calmette, Lille, France
- N. Leclercq, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- I. Louviaux, C.H. Peltzer-La Tourelle, Verviers
- E. Markiewicz, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- C. Mascaux, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- A.P. Meert, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- M. Paesmans, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- P. Ravez, R.H.M.S., Hôpital de la Madeleine, Ath
- M. Richez, C.H.R. St Joseph, Warquignies, Boussu
- M. Roelandts, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- J.P. Sculier, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- C. Tulippe, C.H.M., Mouscron
- O. Van Cutsem, Clinique Saint-Luc, Bouge, Namur
- P. Van Houtte, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- M. Vaslamatzis, Evangelismos General Hospital, Athènes, Grèce
- P. Wackenier, Hôpital Ambroise Paré, Mons

INTRODUCTION

Cet article est le troisième d'une série de cinq, consacrés aux recommandations de pratique clinique pour le cancer bronchique, formulées par l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP). Ces articles présentent consécutivement le traitement recommandé pour les stades précoces (résécables) des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)¹, des CBNPC locorégionalement avancés², des CBNPC au stade avancé ou métastatique et des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) de stade limité et étendu. Le rationnel des raisons et la méthodologie utilisée pour ces recommandations ont été précédemment rapportés¹.

TRAITEMENT DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES AU STADE AVANCE (METASTATIQUE) : DOUZE QUESTIONS POUR DES RECOMMANDATIONS

Après une discussion approfondie, un consensus a été atteint parmi les membres du Groupe ELCWP pour formuler les recommandations pour le traitement des stades avancés des cancers bronchiques non à petites cellules en se basant sur douze questions essentielles et prédéfinies : 1) Quels bénéfices peut-on attendre de la chimiothérapie et quels sont les objectifs du traitement ? 2) Quels sont les agents chimiothérapeutiques pour lesquels une efficacité a été établie ? 3) Quelles sont les associations les plus actives à base de cisplatine ? 4) Quelle doit être la dose de cisplatine ? 5) Le carboplatine peut-il remplacer le cisplatine ? 6) Quel est le nombre optimal de cycles à administrer ? 7) Des schémas sans platine peuvent-ils remplacer ceux à base de platine en première ligne de traitement ? 8) Y a-t-il une indication pour la chimiothérapie séquentielle ? 9) Quelle est l'efficacité de la chimiothérapie de rattrapage et quels médicaments peuvent être proposés dans cette indication ? 10) Quelle est la place des traitements ciblés ? 11) Quelle est la place de la chimiothérapie dans le traitement du patient avec métastases cérébrales ? 12) Quels médicaments peuvent être spécifiquement utilisés en cas de métastases osseuses ?

Ces questions ont été discutées en profondeur lors d'une réunion organisée à Bruxelles en avril 2006. Le présent consensus a été définitivement approuvé par le Groupe lors d'une dernière réunion à Ostende en Belgique en octobre 2006.

METHODOLOGIE

Les recommandations ont été établies sur base de différentes données publiées dans la littérature : essais cliniques, revues systématiques et méta-analyses, recommandations de sociétés scientifiques ou de groupes coopérateurs. Cette littérature a été identifiée et analysée par le groupe " médecine factuelle " de l'ELCWP. La qualité des recommandations publiées a été évaluée avec l'instrument AGREE^{3,4}, permettant l'élimination des plus mauvaises et l'utilisation des meilleures pour l'établissement des recommandations que nous proposons.

Les recommandations des sociétés suivantes ont été ainsi sélectionnées : *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)^{5,6}, *British Thoracic Society* (BTS)⁷, *Cancer Care Ontario Practice Guidelines*⁸, *Royal College of Radiologists*⁹, *American College of Chest Physicians* (ACCP)¹⁰ et Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)¹¹. Cette sélection s'est faite sur base de l'évaluation de la littérature réalisée antérieurement par l'ACCP¹² et a été complétée par l'analyse avec l'instrument AGREE d'autres recommandations qui n'avaient pas été prises en compte par l'ACCP¹². Cette approche nous a permis

d'ajouter à la liste, les recommandations établies par la FNCLCC et par l'ACCP.

Question 1 : Quels bénéfices peut-on attendre de la chimiothérapie et quels sont les objectifs du traitement ?

Les essais randomisés ont démontré un bénéfice en termes de palliation, amélioration de la survie, contrôle des symptômes, qualité de vie et coût. Le Tableau 1 résume les 13 essais qui ont évalué l'effet d'une association de chimiothérapie (toutes avec du cisplatine sauf une) par rapport aux seuls soins de soutien¹³⁻²⁵. Une étude n'a inclus que des patients avec un CBNPC au stade III²⁰. Les deux tiers de ces études montrent une amélioration statistiquement significative de la survie avec la chimiothérapie. De plus, quatre essais (Tableau 2) ont comparé la chimiothérapie par un seul agent (un des nouveaux médicaments) aux seuls meilleurs soins de soutien²⁶⁻²⁹. Tous sauf un²⁸ ont obtenu une amélioration statistiquement significative de la survie avec la chimiothérapie.

Cinq méta-analyses³⁰⁻³⁴, publiées dans les années 90, dont une réalisée avec les données individuelles des malades³³, ont confirmé un bénéfice modeste mais significatif de survie avec la

chimiothérapie (Tableau 3). Un contrôle de la symptomatologie est aussi obtenu, comme bien résumé dans les recommandations de l'ACCP³⁵, avec un taux élevé d'amélioration de la toux, des hémoptysies, de la dyspnée, de l'amaigrissement, de l'anorexie et de la fatigue. La qualité de vie a été évaluée dans 8 de ces essais, avec une amélioration démontrée dans tous sauf un (Tableau 4). Finalement, en termes de coût, des auteurs canadiens ont montré, dans leur essai¹⁴, une réduction des dépenses lorsque la chimiothérapie est prescrite par rapport aux seuls soins de soutien³⁶.

Les recommandations publiées proposent le traitement par chimiothérapie. Plus spécifiquement, le *Royal College of Radiologists* recommande des associations à base de cisplatine chez les patients avec un indice de performance (PS pour *performance status*) de 0 à 2 (échelle ECOG) mais dans le contexte d'un essai clinique⁹ ; la FNCLCC recommande la chimiothérapie à base de cisplatine pour les patients de PS 0-1¹¹ ; le *Cancer Care Ontario Program* propose la chimiothérapie à base de cisplatine après une discussion détaillée des bénéfices, limitations et toxicités du traitement⁸ ; l'ASCO recommande une association de deux agents chimiothérapeutiques pour les patients de bon PS (0 et 1 voire 2)⁶ ; l'ACCP propose une chimiothérapie à base de dérivés du platine pour

Tableau 1 : Essais randomisés évaluant la chimiothérapie en combinaison par rapport aux seuls soins de soutien dans les CBNPC avancés.

Référence	Chimiothérapie	Bras traitement		Bras contrôle		P
		n pts (% St IV)	SM (sem)	n pts (% St IV)	SM (sem)	
Cormier, 1982 ¹³	MTX-ADR-CPA-CCNU	20 (50)	30	19 (47)	8	S
Rapp, 1988 ¹⁴	I. CDDP-ADR-CPA II. CDDP-VDS	43 (86) 44 (82)	25 33	50 (90)	17	S
Ganz, 1989 ¹⁵	CDDP-VBL	31 (100)	13	32 (100)	20	NS
Woods, 1990 ¹⁶	CDDP-VDS	97 (74)	27	91 (57)	17	NS
Kaasa, 1991 ¹⁷	CDDP-VP16	44 (100)	36	43 (100)	24	NS
Quoix, 1991 ¹⁸	CDDP-VDS	24 (100)	28	22 (100)	10	S
Cellerino, 1991 ¹⁹	CPA-épirubicine-CDDP ~ MTX- VP16- CCNU	62 (60)	34	61 (57)	21	NS
Leung, 1992 ²⁰	CDDP-VP16 + radiothérapie	42 (0)	50	62 (0)	35	S
Cartei, 1993 ²¹	CDDP-CPA-MMC	52 (100)	36	50 (100)	17	S
Helsing, 1998 ²²	Carboplatine + VP16	22 (91)	29	26 (88)	11	S
Thongprasert, 1999 ²³	I. CDDP-épirubicine-lfo II. CDDP- MMC- VBL	96 (?) 93 (?)	25 35	98 (?)	18	S
Cullen, 1999 ²⁴	MMC-lfo-CDDP	165 (?)	29	177 (?)	21	S
Spiro, 2004 ²⁵	A base de cisplatine (MMC-lfo-CDDP, MMC-VDS-CDDP, CDDP-VDS, CDDP-VNR)	364 (38)	32	361 (39)	23	S

MTX : méthotrexate ; ADR : adriamycine ; CPA : cyclophosphamide ; CDDP : cisplatine ; VDS : vindésine ; VBL : vinblastine ; MMC : mitomycine C ; lfo : ifosfamide ; VNR : vinorelbine ; St : stade ; S : significatif ; NS : non significatif ; SM : survie médiane ; sem : semaine(s).

Tableau 2 : Essais randomisés ayant comparé une monochimiothérapie avec un nouveau médicament par rapport aux seuls soins de soutien dans les CBNPC avancés.

Référence	Bras de traitement	n pts (% stade IV)	RO	Survie		
				SM	1 an	p
Italian Elderly, 1999 ²⁶	1. VNR	76 (74)	20 %	28 s	32 %	0.03
	2. -	78 (72)	-	21 s	14 %	
Ranson, 2000 ²⁷	1. PAC	79 (51)	16 %	6,8 m		0.037
	2. -	78 (54)	-	4,8 m		
Anderson, 2000 ²⁸	1. GEM	150 (41)	18 %	5,7 m	25 %	0.84
	2. -	150 (39)	-	5,9 m	22 %	
Roszkowski, 2000 ²⁹	1. DOC	137 (44)	13 %	6 m	25 %	0.026
	2. -	70 (53)	-	5,7 m	16 %	

VNR : vinorelbine ; PAC : paclitaxel ; GEM : gemcitabine ; DOC : docétaxel ; SM : survie médiane ; s : semaine(s) ; m : mois ; RO : réponse objective ; pts : patients.

Tableau 3 : Méta-analyses évaluant l'effet des associations de chimiothérapie par rapport aux seuls soins de soutien dans les CBNPC avancés.

Référence	Méthodologie	Critères de jugement	Nombre d'essais	Nombre de patients	Résultat
Souquet, 1993 ³⁰	MAI	Survie à 3, 6, 9, 12 et 18 mois	7	706	S
Grilli, 1993 ³¹	MAI	Risque de mortalité	6	635	S
Marino, 1994 ³²	MARSL	Risque de mortalité	8	712	S
Collaborative Group, 1995 ³³	MADI	Survie globale	11	2.334	S
Sculier, 1999 ³⁴	MARSL	Risque de mortalité	6	557	S

MAI : méta-analyse isolée de la littérature ; MARLS : méta-analyse avec revue systématique de littérature ; MADI : méta-analyse basée sur les données individuelles des patients ; S : significatif.

Tableau 4 : Evaluation de l'effet de la chimiothérapie sur la qualité de vie dans les essais comprenant la chimiothérapie aux seuls soins de soutien dans les CBNPC au stade avancé.

Référence	Chimiothérapie	Survie	QV
Rapp, 1988 ¹⁴	I. CDDP-ADR-CPA II. CDDP-VDS	S	S
Elderly Group, 1999 ²⁶	Vinorelbine	S	S
Thongprasert, 1999 ²³	I. CDDP-épirubicine-Ifo II. CDDP- MMC- VBL	S	S
Cullen, 1999 ²⁴	MMC-Ifo-CDDP	S	S
Spiro, 2004 ²⁵	A base de cisplatine (MMC-Ifo-CDDP, MMC-VDS-CDDP, CDDP-VDS, CDDP-VNR)	S	NS
Ranson, 2000 ²⁷	Paclitaxel	S	S
Anderson, 2000 ²⁸	Gemcitabine	NS	S
Roszkowski, 2000 ²⁹	Docétaxel	S	S

ADR : adriamycine ; CPA : cyclophosphamide ; CDDP : cisplatine ; VDS : vindésine ; VBL : vinblastine ; MMC : mitomycine C ; Ifo : ifosfamide ; VNR : vinorelbine ; S : significatif ; NS : non significatif ; QV : qualité de vie.

les patients de PS (0 et 1 voire 2)³⁵.

Recommandation de l'ELCWP

La chimiothérapie est recommandée pour le patient avec un bon PS. Les objectifs du traitement sont l'amélioration de la survie et de la qualité de vie et le contrôle des symptômes. Une chimiothérapie à base de cisplatine avec un des schémas montrés efficaces doit être préférée. Le carboplatine ne sera substitué au cisplatine qu'en cas de contre-indications médicales. La monothérapie avec un médicament démontré efficace par rapport aux seuls soins de soutien pourra être envisagée en cas de mauvais PS et le choix du médicament dépendra de la condition médicale du patient.

Question 2 : Quels sont les agents chimiothérapeutiques pour lesquels une efficacité a été établie ?

Les médicaments utilisés dans les essais publiés peuvent être divisés en trois groupes : inactifs (aussi appelés de première génération), anciens (de seconde génération) et nouveaux (ou modernes ou de troisième génération). Le groupe de deuxième génération a fait

l'objet d'une méta-analyse par notre Groupe³⁷. Il comprend le cisplatine, l'ifosfamide, la mitomycine C, la vindésine et la vinblastine. Les médicaments de troisième génération ont aussi fait l'objet d'une de nos revues systématiques³⁸. Ce sont la gemcitabine, le paclitaxel, le docétaxel et la vinorelbine, tous disponibles en Europe. Dans les essais randomisés résumés dans le Tableau 2, tous ces médicaments, sauf la gemcitabine, ont été démontrés capables d'améliorer la survie par rapport aux seuls soins de soutien.

Recommandation de l'ELCWP

Les combinaisons de chimiothérapie doivent comprendre des médicaments actifs. Les anciens médicaments actifs (deuxième génération) sont le cisplatine, l'ifosfamide, la mitomycine C, la vindésine et la vinblastine. Les nouveaux médicaments actifs (troisième génération) sont la gemcitabine, le paclitaxel, le docétaxel et la vinorelbine.

Question 3 : Quelles sont les associations les plus actives à base de cisplatine ?

Plusieurs associations à base de cisplatine sont utilisées en routine, combinant le cisplatine avec des anciens médicaments comme la vindésine, la mitomycine C et/ou l'ifosfamide ou avec de nouveaux médicaments comme la gemcitabine, le docétaxel, le paclitaxel et la vinorelbine. Notre recommandation est basée sur les données suivantes. Dans leurs recommandations, l'*Ontario Program*⁸ et la FNCLCC¹¹ proposent la chimiothérapie à base de cisplatine, sans précision sur le(s) médicament(s) à lui associer.

Pour l'ACCP, la chimiothérapie sera à base de platine avec un nouveau médicament actif³⁵. Pour l'ASCO, ce sera une association de deux médicaments⁶ ; des combinaisons sans platine pourront être utilisées en alternative à celles à base de platine. En cas de mauvais PS, l'ASCO recommande une chimiothérapie par un seul agent actif.

Deux types de méta-analyses sont disponibles³⁹. Dans le premier (Tableau 5), les essais sont comparés selon le nombre de médicaments dans le schéma de chimiothérapie. La polychimiothérapie est associée à de meilleurs résultats que la chimiothérapie avec un seul médicament^{40,41}. Les traitements avec deux médicaments sont supérieurs à ceux avec un seul, tant en termes de réponse que de survie ; les combinaisons de trois médicaments ne sont supérieures à celles à deux qu'en termes de réponse⁴². Dans le deuxième type de méta-analyses (Tableau 6), le rôle de médicaments spécifiques a été analysé. L'addition d'une substance à un dérivé du platine est bénéfique en termes de survie⁴³ mais pas celle de la mitomycine C à une association de base⁴⁴. La gemcitabine apparaît associée à de meilleurs résultats dans une méta-analyse de la littérature mais avec beaucoup d'hétérogénéité parmi les essais agrégés⁴⁵. La combinaison du docétaxel au cisplatine ne semble pas améliorer la survie par rapport à d'autres associations à base de cisplatine⁴⁶. Dans des recommandations de pratique clinique sur l'utilisation des taxanes en 2005, les Canadiens proposent la prescription du paclitaxel ou du docétaxel avec le cisplatine comme une parmi les diverses options de chimiothérapie pour les patients avec un bon PS⁴⁷.

Il y a très peu d'essais randomisés ayant directement comparé des associations de cisplatine avec les anciens *versus* les nouveaux médicaments. Pratiquement, la combinaison de cisplatine plus gemcitabine apparaît meilleure que celle de cisplatine avec ifosfamide et mitomycine C en termes de réponse mais non de survie⁴⁸. Cisplatine + vinorelbine n'est pas supérieur à cisplatine + vindésine + mitomycine C⁴⁹. Cisplatine + carboplatine + gemcitabine est équivalent à l'ancienne association avec ifosfamide⁵⁰. Un essai japonais a comparé cisplatine + irinotécan à cisplatine + vindésine, sans trouver de différence⁵¹. Dans une autre étude japonaise, cisplatine + docétaxel s'est avéré supérieur à cisplatine + vindésine, tant pour la réponse que pour la survie⁵², tandis qu'un essai britannique, utilisant le carboplatine avec le docétaxel,

Tableau 5 : Méta-analyses évaluant le nombre de médicaments nécessaires pour la chimiothérapie des CBNPC avancés.					
Référence	Méthodologie	Critères de jugement	Nombre d'essais	Nombre de patients	Résultats
Un agent versus polychimiothérapie					
Marino, 1995 ⁴⁰	MARSL	Risque de mortalité	9	1.493	S
Lilenbaum, 1998 ⁴¹	MAI	Survie à 6 et 12 mois	25	5.156	S
Un versus deux médicaments					
Delbaldo, 2004 ⁴²	MAI	Survie médiane	30	6.022	S
Deux versus trois médicaments					
Delbaldo, 2004 ⁴²	MAI	Survie médiane	30	4.550	NS
MAI : méta-analyse isolée de la littérature ; MARLS : méta-analyse avec revue systématique de littérature ; S : significatif ; NS : non significatif.					

Tableau 6 : Méta-analyses évaluant le rôle de médicaments spécifiques dans la chimiothérapie des CBNPC avancés.

Référence	Méthodologie	Critères de jugement	Nombre d'essais	Nombre de patients	Résultat
Addition d'un médicament à un dérivé du platine					
Hotta, 2004 ⁴³	MARSL	Survie	8	2.374	S
Addition de la mitomycine C à une association de base					
Sculier, 2001 ¹³²	MARSL	Survie globale	10	1.769	NS
Rôle de la chimiothérapie avec gemcitabine par rapport aux autres médicaments					
Le Chevalier, 2005 ⁴⁵	MAI	Survie	13	4.556	S
Cisplatine + docétaxel versus autres associations avec cisplatine					
Sanchez Lerma, 2004 ⁴⁶	MAI	Survie globale	3	1.980	NS
MAI : méta-analyse isolée de la littérature ; MARLS : méta-analyse avec revue systématique de littérature ; S : significatif ; NS : non significatif					

n'a pas obtenu de meilleurs résultats qu'avec les anciennes associations MVP ou MIP⁵³. Il faut noter qu'au début des années 90, une étude italienne a montré la supériorité de ces deux dernières combinaisons sur l'association cisplatine + étoposide⁵⁴.

Recommandation de l'ELCWP

La chimiothérapie doit comprendre du cisplatine au sein d'une association montrée efficace. Si l'autre agent est un des nouveaux médicaments, il n'y a pas de preuve en faveur de l'addition d'une troisième substance ; une telle addition n'est pas souhaitable en dehors du contexte d'un essai clinique. Il n'y a également pas de preuve que les associations avec

les nouveaux médicaments soient supérieures à celles avec les anciens, en termes de survie. Le coût du traitement, incluant également les soins de soutien et la prise en charge des complications, doit être pris en considération dans le choix de la chimiothérapie.

Question 4 : Quelle doit être la dose de cisplatine ?

Cette question n'est pas couverte dans les recommandations publiées. Il y a cinq études randomisées sur le sujet (Tableau 7), toutes réalisées avec les anciens médicaments⁵⁵⁻⁵⁹. Aucune n'a démontré un avantage significatif en faveur des hautes doses de cisplatine (100-120 mg/m²) par rapport à des doses moins fortes (50-60 mg/m²). En fait, l'utilisation

Tableau 7 : Essais randomisés évaluant le rôle de la dose du cisplatine.

Référence	Chimiothérapie	n	(st IV)	% RO	p	SM	p
Gralla, 1981	I. CDDP (120 mg/m ²) + VDS	41		40	NS		NS
	II. CDDP (60 mg/m ²) + VDS	40		46			
Klastersky, 1986	CDDP-VP16				NS		NS
	I. 120 mg/m ²	116	(63)	29		28 s	
	II. 60 mg/m ²	125	(76)	25		33 s	
Shinkai, 1986	I. CDDP (120 mg/m ²) + VDS	24	(19)	39	NS	9 m	
	II. CDDP (80 mg/m ²) + VDS	21	(16)	33		10,8 m	
Gandara, 1993	CDDP				NS		NS
	I. 2 x 100 mg/m ²	108	(108)	14		5,3 m	
	II. 2 x 50 mg/m ²	105	(105)	12		6,9 m	
Sculier, 2000	Ifo – MMC				NS		NS
	I. CDDP 50 mg/m ²	147	(143)	27		28 s	
	II. CDDP 60 mg/m ² + CBDCA (200 mg/m ²)	150	(145)	33		32 s	

CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; VDS : vindésine ; MMC : mitomycine C ; Ifo : ifosfamide ; NS : non significatif ; st : stade ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; s : semaine(s) ; m : mois.

du cisplatine à haute dose est basée sur l'observation de Gralla⁵⁵ selon laquelle les répondeurs à l'association cisplatine + vindésine vivaient plus longtemps lorsqu'ils avaient reçu le cisplatine à 120 mg/m² au lieu de 60 mg/m². Cette différence a été observée dans un petit groupe de malades (35 malades) et l'ELCWP n'a pas pu répliquer ces résultats dans une étude comprenant un beaucoup plus grand nombre de patients⁵⁶. Des doses élevées de cisplatine ont le désavantage d'entraîner des toxicités rénales, auditives et neurologiques accrues⁶⁰.

Recommandation de l'ELCWP

Il n'y a pas de démonstration que des doses élevées de cisplatine (100-120 mg/m²) donnent de meilleurs résultats que des doses standards moindres (50-60 mg/m²) en termes de survie. Les doses standards sont associées à une toxicité réduite et doivent donc être recommandées.

Question 5 : Le carboplatine peut-il remplacer le cisplatine ?

La FNCLCC¹¹ et le *Cancer Care Ontario Program*⁸ recommandent la chimiothérapie à base de cisplatine tandis que les deux sociétés américaines, l'ACCP³⁵ et l'ASCO⁶, proposent la chimiothérapie à base de dérivés du platine.

Le niveau de preuve se base sur dix essais randomisés publiés⁶¹⁻⁷⁰ résumés dans le Tableau 8 et sur une méta-analyse de la littérature⁷¹. Dans les études randomisées, la tendance est en faveur du cisplatine tant en termes de taux de réponse que de survie. La méta-analyse confirme cette impression, les résultats sont statistiquement significatifs en faveur du cisplatine si l'analyse est restreinte aux schémas avec les nouveaux médicaments combinés aux dérivés du platine.

Recommandation de l'ELCWP

Le cisplatine doit être préféré au carboplatine à

Référence	Chimiothérapie	n	% RO	p	SM	p
Klastersky, 1990 ⁶¹	I. CDDP (120 mg/m ²) + VP16	114	27	0.07	30 s	NS
	II. CBDCA (325 mg/m ²) + VP16	114	16		27 s	
Comella, 1994 ⁶²	I. CDDP (60 mg/m ²) + VP16 + épir.	28	62	NS	?	
	II. CBDCA (300 mg/m ²) + VP16 + épir.	30	59		?	
Jelic, 2001 ⁶³	I. CDDP (120 mg/m ²) + MMC + VDS	112	36	NS		0.008
	II. CBDCA (500 mg/m ²) + MMC + VDS	107	30			
Schiller, 2002 ⁶⁴	I. CDDP (75 mg/m ²) + paclitaxel (135 mg/m ²)	303	21	NS	7,8 m	NS
	II. Carbo (AUC 6) + paclitaxel (225 mg/m ²)	299	17		8,1 m	
Rosell, 2002 ⁶⁵	I. CDDP (80 mg/m ²) + paclitaxel (200 mg/m ²)	309	27	NS	9,8 m	0.02
	II. CBDCA (AUC 6) + paclitaxel (200 mg/m ²)	309	24		8,2 m	
Mazzanti, 2003 ⁶⁶	I. CDDP (80 mg/m ²) + gemcitabine	62	42	NS	10 m	NS
	II. Carboplatine (AUC 5) + gemcitabine	58	31		10,8 m	
Fossella, 2003 ⁶⁷	I. Docetaxel + CDDP (75)	408	32	S	11,3 m	0.044
	II. Docetaxel + carboplatine (AUC 6)	404	24		9,4 m	
	III. CDDP (100) + VNR	404	24,5		10,1 m	
Zatloukal, 2003 ⁶⁸	I. CDDP (80) + gemcitabine	87	41	0.09	8,7 m	0.9
	II. Carboplatin (AUC 5) + gemcitabine	89	29		8 m	
Paccagnella, 2004 ⁶⁹	I. CDDP (100) + MMC + VBL	75	38	NS	7,2 m	0.19
	II. Carboplatine (300) + MMC + VBL	78	43		10 m	
Chen, 2006 ⁷⁰	I. Paclitaxel (160) + CDDP (60)	41	30	NS	10,5 m	
	II. Paclitaxel (160) + Carbo (AUC 6)	40	40		10,3 m	

CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; VDS : vindésine ; VBL : vinblastine ; MMC : mitomycine C ; Ifo : ifosfamide ; VNR : vinorelbine ; épir. : épirubicine ; NS : non significatif ; st : stade ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; s : semaine(s) ; m : mois.

cause d'une meilleure efficacité sur la survie. Le carboplatine ou une association sans dérivés du platine pourra être prescrit si le patient ne peut pas ou ne veut pas avoir du cisplatine.

Question 6 : Quel est le nombre optimal de cycles à administrer ?

L'ACCP recommande des traitements courts avec 3 à 4 cycles³⁵ et l'ASCO une chimiothérapie sans dépasser 6 cycles, limitée à 4 si l'on n'observe pas de réponse⁶. Les autres sociétés scientifiques ne font pas de recommandation sur la durée de la chimiothérapie.

En fait, le niveau de preuve est faible, basé sur un nombre limité d'essais randomisés montrés dans le Tableau 9⁷²⁻⁷⁷. Deux études ont comparé 3 à 6 cycles^{72,76,78} et une autre, 4 cycles à la poursuite du traitement jusqu'à la progression⁷³. Les deux derniers essais testent, après une chimiothérapie d'induction, un traitement d'entretien par paclitaxel⁷⁴ ou vinorelbine⁷⁵ par rapport à la simple observation. Dans aucune de ces études, il n'y a eu de démonstration en faveur d'une chimiothérapie prolongée.

Recommandation de l'ELCWP

La durée optimale de la chimiothérapie dans les CBNPC avancés est mal connue. Un minimum de 4 à 6 cycles est proposé pour les patients répondeurs. La

prolongation du traitement avec un seul médicament est inefficace en termes de survie. L'attitude consistant à continuer le traitement jusqu'à la meilleure réponse mérite plus d'investigations.

Question 7 : Des schémas sans platine peuvent-ils remplacer ceux à base de platine en première ligne de traitement ?

L'ASCO est la seule société scientifique à recommander des chimiothérapies sans platine comme alternative à la chimiothérapie par dérivés du platine en première ligne de traitement des patients atteints d'un CBNPC au stade avancé. Pour toutes les autres sociétés, la chimiothérapie dans cette indication doit être à base de platine.

Les essais randomisés publiés^{50,79-97} sont résumés dans le Tableau 10. En termes de survie, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux approches dans tous les essais sauf un. Barlesi et Pujol⁹⁸ ont réalisé en 2005 une revue systématique des essais de phase III disponibles dans la littérature. Ils ont conclu que cette approche reste discutable quand on recourt à une association de deux nouveaux médicaments. D'Addario *et al.*⁹⁹ ont publié une méta-analyse de la littérature. Lorsque tous les essais sont pris en compte (qu'il s'agisse d'anciens ou de nouveaux médicaments), il y a un avantage significatif en réponse et en survie pour les associations

Tableau 9 : Essais randomisés évaluant la durée de la chimiothérapie dans les CBNPC avancés.

Référence	Chimiothérapie	n	(st IV)	% RO	p	SM	p
Smith, 2001 ⁷²	CDDP (50 mg/m ²) + MMC + VBL				NS		NS
	I. 3 cycles	155	(72)	31		6 m	
	II. 6 cycles	153	(81)	32		7 m	
Socinski, 2002 ⁷³	Carbo (AUC 6) + paclitaxel (200)				NS		NS
	I. 4 cycles	114	(100)	22		6,6 m	
	II. jusqu'à progression	116	(100)	24		8,5 m	
Belani, 2003 ⁷⁷	Carbo + paclitaxel 4 cycles : RC/RP/NC:						NS
	I. paclitaxel 70 mg/m ² /s, 3 s/4	66		72 %		75 s	
	II. observation	65		78 %		60 s	
Westeel, 2005 ⁷⁵	Réponse à MMC + Ifo + CDDP	573					NS
	I. -	90		53 %		12,3 m	
	II VNR 6 mois	91		43 %		12,3 m	
Von Plessen, 2006 ⁷⁶	Carbo + vinorelbine						NS
	I. 3 cycles	150	(113)	ND		28 s	
	II. 6 cycles	147	(113)	ND		32 s	

CDDP : cisplatine ; Carbo : carboplatine ; VBL : vinblastine ; MMC : mitomycine C ; Ifo : ifosfamide ; NS : non significatif ; st : stade ; RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; NC : *no change* (stable) ; SM : survie médiane ; s : semaine(s) ; m : mois ; ND : non disponible.

Tableau 10 : Essais randomisés testant des chimiothérapies à base de platine contre des chimiothérapies sans dérivé du platine dans les CBNPC avancés.

Référence	Chimiothérapie (dosage)	n	(st IV)	% RO	p	SM	p
Georgoulis, 2001 ⁷⁹	I. CDDP (80 mg/m ²) + docétaxel (100 mg/m ²)	205	(129)	35	NS	10 m	NS
	II. Gemci + docétaxel (100 mg/m ²)	201	(130)	33		9,5 m	
Sculier, 2002 ⁵⁰	I. CDDP (50) + CBDCA (200) + Ifo	94	all	23	NS	24 s	NS
	II. CDDP(50) + CBDCA (200) + Gemci	92		29		34 s	
	III. Ifo + gemcitabine	94		25		30 s	
Kosmidis, 2002 ⁸⁰	I. Paclitaxel (200 mg/m ²) + Carbo (AUC 6)	252	(158)	28	0.12	10,4 m	0.32
	II. Paclitaxel (200 mg/m ²) + gemcitabine	257	(148)	35		9,8 m	
Greco, 2002 ⁸¹	I. CBDCA (AUC 5) + paclitaxel (200) + gemci	71	(51)	37	NS	9,2 m	NS
	II. CBDCA (AUC 6)+paclitaxel (200) + VNR	65	(51)	45		8,6 m	
	III. Paclitaxel (200) + gemci	64	(53)	32		8,7 m	
	IV. Gemci + VNR	67	(49)	33		10,7 m	
Chen, 2002 ⁸²	I. Carboplatine (AUC 7) + paclitaxel (175)	45		40		14,1 m	
	II. Paclitaxel (175) + gemci	45		40		12,6 m	
Gebbia, 2003 ⁸³	I. CDDP + gemcitabine	138	(73)	34	0.007	8,2 m	NS
	II. CDDP + vinorelbine	140	(75)	44		9,0 m	
	III. Ifo + gemcitabine then CDDP + VNR	60	(33)	19			
	IV. CDDP + VNR then Ifo + gemcitabine	60	(31)	31			
Gridelli, 2003 ⁸⁴	I. CDDP (80) + VNR	126	80 %		NS		0.08
	II. CDDP (80) + gemcitabine	126	81 %	30		38 s	
	III. VNR + gemcitabine	251	80 %	25		32 s	
Alberola, 2003 ⁸⁵	I. CDDP (100) + gemcitabine	182	77 %	42	S	9,3 m	NS
	II. CDDP (100) + gemcitabine + VNR	188	79 %	41		8,2 m	
	III. Gemci + VNR x 3 puis Ifo + VNR x 3	187	81 %	27		8,1 m	
Smit, 2003 ⁸⁶	I. Paclitaxel (175) + CDDP (80)	159	(130)	32	NS	8,1 m	NS
	II. CDDP (80) + gemci	160	(126)	37		8,9 m	
	III. Paclitaxel (175) + gemci	161	(136)	28		6,7 m	
Wachters, 2004 ⁸⁷	I. CDDP + gemcitabine	119	57 %	46 %	NS	43 s	0.14
	II. Epirubicine + gemcitabine	121	57 %	36 %		36 s	
Yamamoto, 2004 ⁸⁸	I. CDDP (80) + docétaxel (60)	51	(40)	37 %	NS	50 s	NS
	II. Irinotecan + docétaxel (60)	57	(43)	32 %		46s	
Laack, 2004 ⁸⁹	I. CDDP (75 J2) + gemci + VNR	144	(126)	28 %	0.004	32 s	0.73
	II. gemci + VNR	143	(125)	13 %		36 s	
Stathopoulos, 2004 ⁹⁰	I. Paclitaxel (135) + vinorelbine	175	47 %	43 %	NS	10 m	NS
	II. Paclitaxel (175) + carboplatine (AUC 6)	185	49 %	46 %		11 m	
Lilenbaum, 2005 ⁹¹	I. Gemci + VNR	82	82 %	14,6 %		7,8 m	
	II. Paclitaxel + carboplatine	83	81 %	16,9 %		8,6m	
Chen, 2005 ⁹²	I. VNR (20 J1, 8, 15) + gemci (800 J1, 8, 15)	43	77 %	23 %	0.02	9,5 m	NS
	II. Idem + CDDP (60 J15)	43	81 %	46 %		13,1 m	
Pujol, 2005 ⁹³	I. Gemcitabine + docétaxel (85)	155	79 %	31 %	NS	11,1 m	NS
	II. CDDP (100) + vinorelbine	156	86 %	36 %		9,6 m	
Georgoulis, 2005 ⁹⁴	I. Vinorelbine (30 J1 et 8) + CDDP (80 J8)	204	64 %	39 %	0.053	8,6 m	NS
	II. Gemcitabine (1 J1 et 8) + docétaxel (80 J8)	209	62 %	30 %		9,0 m	
Tan, 2005 ⁹⁷	I. Gemcitabine + vinorelbine	157	80 %	28 %	0.15	11,5 m	0.01
	II. Carboplatine (AUC 5) + vinorelbine	159	90 %	21 %		8,5 m	
Katagami, 2006 ⁹⁶	I. Docétaxel (60) + cisplatine (80)	68	73 %	23 %	NS	11,4 m	NS
	II. Docétaxel (60) + gemcitabine	63	75 %	27 %		13,7 m	

CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; Ifo : ifosfamide ; VNR : vinorelbine ; St : stade ; S : significatif ; NS : non significatif ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; s : semaine(s) ; J : jour.

à base de platine. L'augmentation en survie à un an est de 5 %. Quand l'analyse est limitée aux essais réalisés avec des nouveaux médicaments, il n'y a pas de différence significative de survie mais le taux de réponse est significativement meilleur avec les chimiothérapies à base de platine.

Recommandation de l'ELCWP

Des associations sans platine comme première ligne de chimiothérapie pour un CBNPC avancé peuvent être utilisées si la chimiothérapie à base de platine est contre-indiquée. Dans les autres situations, elles ne devraient être prescrites que dans le cadre d'un essai clinique.

Question 8 : Y a-t-il une indication pour la chimiothérapie séquentielle ?

Il n'y a qu'un seul essai randomisé de phase II publié sur le sujet¹⁰⁰. L'ELCWP a terminé une importante étude de phase III où les patients sans progression de leur tumeur après 3 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine étaient randomisés entre la poursuite de ce traitement ou le passage au paclitaxel avec croisement des traitements à la progression. Il n'y a pas eu de différence significative de survie entre les deux approches, avec une tendance en faveur de l'approche non séquentielle.

Recommandation de l'ELCWP

Il n'y a pas d'indication pour la chimiothérapie séquentielle avec des taxanes (ou d'autres médicaments) dans le traitement des CBNPC avancés.

Question 9 : Quelle est l'efficacité de la chimiothérapie de rattrapage et quels médicaments peuvent être proposés dans cette indication ?

Un traitement de deuxième ligne est recommandé par l'ACCP et l'ASCO. Pour la première, il sera proposé aux patients avec un bon PS³⁵. Pour la seconde, il consistera en du docétaxel suivi par le gefitinib⁶.

Il n'y a qu'un seul essai randomisé ayant comparé la chimiothérapie de deuxième ligne (docétaxel) aux seuls soins de soutien dans les CBNPC avancés. La survie a été significativement améliorée pour la chimiothérapie¹⁰¹. D'autres essais (Tableau 11) ont comparé le docétaxel à la vinorelbine ou à l'ifosfamide¹⁰², au paclitaxel¹⁰³, au pémétréxed¹⁰⁴ ou au topotécán donné par voie orale¹⁰⁵. Aucune de ces approches alternatives ne s'est avérée meilleure que le docétaxel en terme de survie ou de taux de réponse. Il y a quelques bénéfices en terme de tolérance avec le pémétréxed. Des études d'implémentation ont rapporté des résultats similaires aux essais randomisés quand le docétaxel est administré en routine^{106,107}. L'administration hebdomadaire du docétaxel n'est pas supérieure¹⁰⁸⁻¹¹² au schéma basé sur une injection toutes les 3 semaines (Tableau 12). Un dosage à 75 mg/m² s'est avéré mieux toléré que 100 mg/m²¹¹³.

Une revue systématique de la littérature a conclu que la chimiothérapie de deuxième ligne apporte un petit bénéfice mais significatif de survie¹¹⁴.

Recommandation de l'ELCWP

La chimiothérapie de deuxième ligne doit être offerte au patient présentant un bon PS, après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Les données sont en faveur du docétaxel (s'il n'a pas été administré en première ligne de traitement) à raison d'une administration de 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Des résultats contrôlés supplémentaires sont nécessaires avant de proposer la substitution du pémétréxed au docétaxel.

Question 10 : Quelle est la place des traitements ciblés ?

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase d'EGF-R (TKI) le gefitinib et l'erlotinib, ont été l'objet d'une recherche clinique intense ces dernières années. L'erlotinib est la première thérapeutique ciblée commercialisée en Europe pour les CBNPC.

Les résultats ont été décevants lorsque les TKI ont été utilisés en première ligne de traitement en association avec la chimiothérapie. Trois grands essais randomisés ont été conduits, deux avec le gefitinib par Giaccone et Herbst^{115,116} et un avec l'erlotinib par Herbst¹¹⁷. Quand ils sont administrés en rattrapage après échec de la chimiothérapie (Tableau 13), les TKI s'avèrent supérieurs à un placebo, avec un avantage de survie statistiquement significatif pour l'erlotinib¹¹⁸. Le bénéfice est moins évident pour le gefitinib¹¹⁹. Les taux de réponse sont bas (inférieurs à 10 %) mais certaines caractéristiques initiales des malades ou de la maladie (sexe féminin, origine raciale asiatique, adénocarcinome, absence de tabagisme actif) sont associées à des taux de réponse significativement meilleurs. Certaines caractéristiques biologiques de la tumeur sont également de bon pronostic. Une immunohistochimie positive pour EGF-R (récepteur du facteur de croissance épidermique) ou une amplification de son gène détectée par FISH sont positivement associées à de meilleurs résultats en termes de réponse et de survie pour les patients traités par erlotinib¹²⁰. La mutation du gène EGF-R n'est pas significativement associée à la réponse mais les données rapportées ont fait l'objet de critiques sur les techniques utilisées^{121,122}. Pour le gefitinib, la mutation du gène EGF-R est associée à de meilleurs taux de réponse¹²³. Des données récentes ont été présentées au dernier congrès de l'ASCO (Atlanta, 2006), résumées dans le Tableau 14. Lorsque les TKI sont administrés à des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et dont la tumeur exprime une mutation d'EGF-R, le taux de réponse est très élevé (de l'ordre de 70 à 80 %). Une publication japonaise récente rapporte un taux de 75 %¹²⁴. Des essais contrôlés sont nécessaires pour établir si les TKI peuvent remplacer la chimiothérapie dans cette situation.

Tableau 11 : Essais randomisés testant la chimiothérapie de rattrapage pour les CBNPC.

Référence	Chimiothérapie	n	% RO	p	SM	p
Shepherd, 2000 ¹⁰¹	I. Docétaxel	104	6		7 m	0.047
	II. BSC	100	-		4,6 m	
Fossella, 2000 ¹⁰²	I. Docétaxel 100 mg/m ²	60	11	0.002		0.025
	II. Docétaxel 75 mg/m ²	59	7			
	III. VNR ou lfo	60	1			
Esteban, 2003 ¹⁰³	I. Docétaxel 26 mg/m ² /s	35	3	NS	105 j	NS
	II. Paclitaxel 80 mg/m ² /s	36	14		184 j	
Hanna, 2004 ¹⁰⁴	I. Pemétréxed 500 mg/m ²	283	9	NS	8,3 m	NS
	II. Docétaxel 75 mg/m ²	288	8		7,9 m	
Ramlau, 2006 ¹⁰⁵	I. Topotecan oral 2,3 mg/m ² j1-5	414	5	NS	28 s	0.057
	II. Docétaxel 75 mg/m ² /3 s	415	5		31 s	

DOC : docétaxel ; lfo : ifosfamide ; VNR : vinorelbine ; NS : non significatif ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; s : semaine(s) ; j : jour(s) ; m : mois.

Tableau 12 : Essais randomisés testant l'administration hebdomadaire du docétaxel comme traitement de rattrapage dans les CBNPC avancés.

Référence	Chimiothérapie	n	% RO	p	SM	p
Gervais, 2005 ¹⁰⁸	I. Docétaxel 75 mg/m ² /3 s	62	4,8		5,8 m	
	II. Docétaxel 40 mg/m ² /s	63	3,2		5,6 m	
Gridelli, 2004 ¹⁰⁹	I. Docétaxel 75 mg/m ² /3 s	110		NS	29 s	NS
	II. Docétaxel 33,3 mg/m ² /s	110			25 s	
Schuette, 2005 ¹¹⁰	I. Docétaxel 75 mg/m ² /3 s	103	12,6	NS	6,3 m	0.07
	II. Docétaxel 35 mg/m ² /s	105	10,5		9,2 m	
Camps, 2006 ¹¹¹	I. Docétaxel 75 mg/m ² /3 s	131	9,3	NS	6,6 m	0.07
	II. Docétaxel 36 mg/m ² /s	128	4,8		5,4 m	
Chen, 2006 ¹¹²	I. Docétaxel 35 mg/m ² j1, 8, 15 toutes les 4 s	64	17,2	NS	8,4 m	NS
	II. Docétaxel 40 mg/m ² j1 et 8 toutes les 3 s	64	10,9		7,2 m	
	III. Docétaxel 75 mg/m ² /3 s	33	6,1		9,5 m	

NS : non significatif ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; s : semaine(s) ; j : jour ; m : mois.

Tableau 13 : Essais randomisés évaluant les inhibiteurs de la tyrosine kinase comme traitement de rattrapage pour les CBNPC.

Référence	Traitement	N	RO	p	SM	p
Sheperd, 2005 ¹¹⁸	I. Erlotinib 150 mg/j	488	8,9	S	6,7 m	< 0.001
	II. Placebo	243	1		4,7 m	
Thatcher, 2005 ¹¹⁹	I. Gefitinib 250 mg/j	1129	8		5,6 m	0.087
	II. Placebo	563			5,1 m	

RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; j : jour(s) ; m : mois.

Tableau 14 : Effets des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) chez les patients présentant une mutation du gène d'EGF-R dans leur tumeur : essais prospectifs (sauf un) présentés au congrès 2006 de l'ASCO.

Auteur	N patients dépistés	Mutations	TKI	N pts	Taux de réponse	SSP	SM
Paz-Ares (# 7020)	1.047	18,7 %	Erlotinib	43	82 % 5RC	13 m	82 % (1 an)
Okamoto (# 7073)	104	27 %	Efitinib	25	75 %		
Takano (# 7075) Rétrospectif	207	41 %	Gefitinib	86	78 %	9,2 m	20 m
Sutani (# 7076)	100	38 %	Gefitinib	38	78 %	9,4 m	15 m
Morikawa (# 7077)	123	37 %	Gefitinib	46	69 %	9,7 m	
Richard (# 7184)	111	17 %	Gefitinib ou erlotinib	7	57 %		

Pts : patients ; SSP : survie sans progression ; SM : survie médiane ; RC : réponse complète ; m : mois.

Recommandation de l'ELCWP

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase d'EGF-R ne doivent pas être utilisés comme traitement initial des CBNPC avancés. L'erlotinib peut être prescrit comme traitement de rattrapage chez les patients dont la tumeur montre des anomalies d'expression d'EGF-R. L'identification de la cible sur la tumeur mérite d'être l'objet de plus d'investigations.

Question 11 : Quelle est la place de la chimiothérapie dans le traitement du patient avec métastases cérébrales ?

Les métastases cérébrales sont habituellement traitées par une approche non systémique comme la chirurgie, l'irradiation cérébrale ou, plus récemment, la radiochirurgie stéréotaxique. Dans l'expérience de l'ELCWP, la présence de métastases cérébrales chez les patients avec un CBNPC de stade IV traité par chimiothérapie n'est pas un facteur de mauvais pronostic en terme de réponse ou de survie¹²⁵⁻¹²⁷.

Il n'y a qu'un seul essai contrôlé publié concernant le moment de l'irradiation cérébrale chez des patients peu symptomatiques. La question posée était de déterminer si la radiothérapie cérébrale devait être administrée précocement ou si elle pouvait être retardée après la fin de la chimiothérapie¹²⁸. Un total de 176 patients avec un CBNPC et des métastases cérébrales inopérables, traités par 6 cycles de la combinaison cisplatine plus vinorelbine, ont été randomisés entre irradiation cérébrale précoce (pendant le 1^{er} cycle) ou tardive (en cas d'absence de réponse des métastases cérébrales à la chimiothérapie ou après la fin de la chimiothérapie). Il n'y a pas eu de différence entre les deux approches en termes de taux de réponse sur la maladie extracrânienne ou des métastases cérébrales et de survie globale.

Recommandation de l'ELCWP

Les patients porteurs de métastases cérébrales peu symptomatiques doivent recevoir une chimiothérapie systémique. L'irradiation cérébrale peut être retardée sans risque à la fin de la chimiothérapie

ou à la documentation d'une absence de réponse des métastases cérébrales à la chimiothérapie.

Question 12 : Quels médicaments peuvent être spécifiquement utilisés en cas de métastases osseuses ?

Si nécessaire, les métastases osseuses peuvent être traitées par un traitement local comprenant l'irradiation, la chirurgie ou la cimentoplastie ou par chimiothérapie systémique. La question posée est de savoir si l'addition de bisphosphonates chez le patient atteint d'un CBNPC avec lésions métastatiques osseuses est une approche utile. Il n'y a pas d'essai testant les bisphosphonates spécifiquement dans les CBNPC. Une étude randomisée a été réalisée avec l'acide zolédronique chez des malades atteints de diverses tumeurs solides^{129,130}. Il y a eu moins d'événements squelettiques survenus sous acide zolédronique que sous placebo. Dans le sous-groupe des patients atteints de cancer pulmonaire, ce taux était significativement réduit mais si l'hypercalcémie n'était pas prise en considération, l'effet observé devenait marginal. Notons que des complications tardives à l'administration de bisphosphonates (nécrose mandibulaire) ont été récemment rapportées¹³¹.

Recommandation de l'ELCWP

Les bisphosphonates sont une option thérapeutique pour les patients porteurs de métastases osseuses non contrôlées malgré un traitement local adéquat et une chimiothérapie systémique. Le risque de nécrose mandibulaire doit être pris en considération.

CONCLUSIONS

Les recommandations de l'ELCWP peuvent se résumer de la façon suivante :

1. La chimiothérapie est recommandée pour le patient avec un bon indice de performance. Les objectifs du traitement sont l'amélioration de la survie et de la qualité de vie et le contrôle des symptômes.
2. Les combinaisons de chimiothérapie doivent comprendre des agents actifs. Les anciens médicaments actifs (deuxième génération) sont le

- cisplatine, l'ifosfamide, la mitomycine C, la vindésine et la vinblastine. Les nouveaux agents actifs (troisième génération) sont la gemcitabine, le paclitaxel, le docétaxel et la vinorelbine.
3. La chimiothérapie doit comprendre du cisplatine au sein d'une association montrée efficace. Si l'autre agent est un des nouveaux médicaments, il n'y a pas de preuve en faveur de l'addition d'un troisième en dehors du contexte d'un essai clinique. Il n'y a pas non plus de preuve que les associations avec les nouveaux médicaments soient supérieures à celles avec les anciens en termes de survie.
 4. Il n'y a pas de démonstration que des doses élevées de cisplatine (100-120 mg/m²) donnent de meilleurs résultats que des doses standards moindres (50-60 mg/m²) en terme de survie. Les doses standards sont associées à une toxicité réduite et doivent donc être recommandées.
 5. Le cisplatine doit être préféré au carboplatine à cause d'une meilleure efficacité sur la survie. Le carboplatine peut être prescrit si le patient ne peut pas ou ne veut pas recevoir du cisplatine.
 6. La dose optimale de la chimiothérapie pour les CBNPC avancés est mal connue. Un minimum de 4 à 6 cycles est proposé pour les patients répondeurs. La prolongation du traitement par un seul médicament est inefficace en terme de survie.
 7. Des associations sans platine comme première ligne de chimiothérapie dans les CBNPC avancés peuvent être utilisées si la chimiothérapie à base de platine est contre-indiquée. Une monochimiothérapie peut être proposée au patient avec un mauvais PS. Le choix des médicaments actifs dépend de la condition médicale du malade.
 8. Il n'y a pas d'indication pour la chimiothérapie séquentielle avec des taxanes (ou d'autres médicaments) dans le traitement des CBNPC avancés.
 9. Une chimiothérapie de deuxième ligne doit être offerte au patient présentant un bon PS, après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Les données sont en faveur du docétaxel (s'il n'a pas été administré en première ligne de traitement) à raison d'une administration de 75 mg/m² toutes les 3 semaines.
 10. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase d'EGF-R ne doivent pas être utilisés comme traitement initial des CBNPC avancés. L'erlotinib peut être prescrit comme traitement de rattrapage chez les patients dont la tumeur montre des anomalies d'expression d'EGF-R.
 11. Les patients porteurs de métastases cérébrales peu symptomatiques doivent recevoir une chimiothérapie systémique. L'irradiation cérébrale peut être retardée sans risque à la fin de la chimiothérapie ou à la documentation d'une absence de réponse des métastases cérébrales à la chimiothérapie.
 12. Les bisphosphonates sont une option thérapeutique pour les patients porteurs de métastases osseuses non contrôlées malgré un traitement local adéquat et une chimiothérapie systémique. Le risque de nécrose mandibulaire doit être pris en considération.

13. Le coût du traitement, y compris les soins de soutien et la prise en charge des complications, doit être pris en considération dans le choix de la chimiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules et résecables. Recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer working Party. Rev Med Brux 2006 ; 27 : 29-38
2. Management of resectable non-small cell lung cancer. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party. Rev Med Brux 2006 ; 27 : 29-38
3. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines : the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003 ; 12 : 18-23
4. Burgers JS, Fervers B, Haugh M *et al.* : International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2000-7
5. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2996-3018
6. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG *et al.* : American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : update 2003. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 330-53
7. BTS guidelines : guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001 ; 56 : 89-108
8. Levine M, Browman G, Newman T, Cowan DH : The Ontario Cancer Treatment Practice Guidelines Initiative. Oncology (Huntingt) 1996 ; 10 (Suppl 11) : 19-22
9. The Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network : Guidelines on the non-surgical management of lung cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999 ; 11 : S1-S53
10. Alberts WM : Lung Cancer Guidelines. Introduction. Chest 2003 ; 123 : 1S-2S
11. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al.* : Standards, options et recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). Bull Cancer 2003 ; 90 : 151-66
12. McCrory DC, Colice GL, Lewis SZ, Alberts WM, Parker S : Overview of methodology for lung cancer evidence review and guideline development. Chest 2003 ; 123 (Suppl 1) : 3S-6S
13. Cormier Y, Bergeron D, La Forge J *et al.* : Benefits of polychemotherapy in advanced non-small-cell bronchogenic carcinoma. Cancer 1982 ; 50 : 845-9
14. Rapp E, Pater JL, Willan A *et al.* : Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer : report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol 1988 ; 6 : 633-41
15. Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM, La Soto N, Siau J : Supportive care *versus* supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Does chemotherapy make a difference ? Cancer 1989 ; 63 : 1271-8
16. Woods RL, Williams CJ, Levi J *et al.* : A randomised trial of cisplatin and vindesine *versus* supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 1990 ; 61 : 608-11
17. Kaasa S, Lund E, Thorud E, Hatlevoll R, Host H : Symptomatic treatment *versus* combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. Cancer 1991 ; 67 : 2443-7
18. Quoix E, Dietemann A, Charbonneau J *et al.* : La chimiothérapie comportant du cisplatine est-elle utile dans le cancer bronchique non microcellulaire au stade IV ? Résultats d'une étude randomisée. Bull Cancer 1991 ; 78 : 341-6

19. Cellerino R, Tummarello D, Guidi F *et al.* : A randomized trial of alternating chemotherapy *versus* best supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1453-61
20. Leung WT, Shiu WC, Pang JC *et al.* : Combined chemotherapy and radiotherapy *versus* best supportive care in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1992 ; 49 : 321-6
21. Cartei G, Cartei F, Cantone A *et al.* : Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care *versus* supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 794-800
22. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U : Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. Joint Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 1036-44
23. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J : Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer : best supportive care (BSC) *versus* BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999 ; 24 : 17-24
24. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM *et al.* : Mitomycin, ifosfamide, and Cisplatin in Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer : Effects on Survival and Quality of Life. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3188-94
25. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL *et al.* : Chemotherapy *versus* supportive care in advanced non-small cell lung cancer : improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004 ; 59 : 828-36
26. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 66-72
27. Ranson M, Davidson N, Nicolson M *et al.* : Randomized Trial of Paclitaxel Plus Supportive Care *Versus* Supportive Care for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1074-80
28. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ *et al.* : Gemcitabine plus best supportive care (BSC) *vs* BSC in inoperable non-small cell lung cancer : a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer*. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 447-53
29. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M *et al.* : A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care *versus* best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC) [In Process Citation]. *Lung Cancer* 2000 ; 27 : 145-57
30. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP *et al.* : Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lancet* 1993 ; 342 : 19-21
31. Grilli R, Oxman AD, Julian JA : Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer : how much benefit is enough ? *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1866-72
32. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F : Chemotherapy *vs* supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994 ; 106 : 861-5
33. 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 clinical trials. *BMJ* 1995 ; 311 : 899-909
34. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne A *et al.* : Best supportive care or chemotherapy for stage IV non small cell lung cancer. In : Van Houtte P, Klastersky J, Rocmans P, eds. *Progress and perspectives in lung cancer*. Berlin, Springer-Verlag, 1999 : 199-207
35. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R : Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (Suppl 1) : 226S-43S
36. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, Warde P, Murray N, Rapp E : Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1301-9
37. Donnadieu N, Paesmans M, Sculier JP : Chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules. Méta-analyse de la littérature en fonction de l'extension de la maladie. *Rev Mal Respir* 1991 ; 8 : 197-204
38. Meert AP, Berghmans T, Branle F *et al.* : Phase II and III studies with new drugs for non-small cell lung cancer : a systematic review of the literature with a methodology quality assessment. *Anticancer Res* 1999 ; 19 (5C) : 4379-90
39. Sculier JP : Treatment of thoracic malignancy—results of meta-analyses. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 (6 Pt 2) : 8S81-9
40. Marino P, Preatoni A, Cantoni A, Buccheri G : Single-agent chemotherapy *versus* combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a quality and meta-analysis study. *Lung Cancer* 1995 ; 13 : 1-12
41. Lilenbaum RC, Langenberg P, Dickersin K : Single agent *versus* combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma : a meta-analysis of response, toxicity, and survival. *Cancer* 1998 ; 82 : 116-26
42. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP : Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. *JAMA* 2004 ; 292 : 470-84
43. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M : Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer : a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1782-9
44. Sculier JP, Ghisdal L, Berghmans T *et al.* : The role of mitomycin in the treatment of non-small cell lung cancer : a systematic review with meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 1150-5
45. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R *et al.* : Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005 ; 47 : 69-80
46. Sanchez LB, Penuelas S, I, Guillen GF : Docetaxel en combinacion con cisplatino para el tratamiento en primera linea del cancer del pulmon no microcitico metastasico o localmente avanzado : metaanalysis de ensayos clinicos aleatorizados y controlados. *Med Clin (Barc)* 2004 ; 122 : 281-7
47. Chu Q, Vincent M, Logan D, Mackay JA, Evans WK : Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer : a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2005 ; 50 : 355-74
48. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S *et al.* : Gemcitabine 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
49. Gebbia V, Galetta D, Riccardi F *et al.* : Norelbine plus cisplatin *versus* cisplatin plus vindesine and mitomycin C in stage IIIB-IV non-small cell lung carcinoma : a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2002 ; 37 : 179-87
50. Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J *et al.* : A three-arm phase III randomised trial comparing combinations of platinum derivatives, ifosfamide and/or gemcitabine in stage IV non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 874-82
51. Negoro S, Masuda N, Takada Y *et al.* : Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 335-41
52. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H *et al.* : Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin *versus* vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer : the Japanese

- Taxotere Lung Cancer Study Group.
J Clin Oncol 2004 ; 22 : 254-61
53. Borton R, Lorigan P, Anderson H *et al.* : A phase III trial of docetaxel/carboplatin *versus* mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer : a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1).
Ann Oncol 2006 ; 17 : 1111-9
 54. Crino L, Tonato M, Darwish S *et al.* : A randomized trial fo three cisplatin-containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : a study of the Umbrian Lung Cancer Group.
Cancer Chemother Pharmacol 1990 ; 26 : 52-6
 55. Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP *et al.* : Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung : A randomized trial investigating two dosage schedules.
Ann Intern Med 1981 ; 95 : 414-20
 56. Klastersky J, Sculier JP, Ravez P *et al.* : A randomized study comparing a high and a standard dose of cisplatin in combination with etoposide in the treatment of advanced non-small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 1986 ; 4 : 1780-6
 57. Shinkai T, Saijo N, Eguchi K *et al.* : Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for non-small cell lung cancer : a randomized trial comparing two dosages of cisplatin.
Jpn J Cancer Res 1986 ; 77 : 782-9
 58. Gandara DR, Crowley J, Livingston RB *et al.* : Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer : a phase III study of the Southwest Oncology Group.
J Clin Oncol 1993 ; 11 : 873-8
 59. Sculier JP, Lafitte JJ, Paesmans M *et al.* : Phase III randomized trial comparing moderate-dose cisplatin to combined cisplatin and carboplatin in addition to mitomycin and ifosfamide in patients with stage IV non-small-cell lung cancer.
Br J Cancer 2000 ; 83 : 1128-35
 60. Sculier JP, Klastersky J, Giner V *et al.* : Phase II randomized trial comparing high-dose cisplatin with moderate dose cisplatin and carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party.
J Clin Oncol 1994 ; 12 : 353-9
 61. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H *et al.* : A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer : European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861.
J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1556-62
 62. Comella P, Scoppa G, Daponte A *et al.* : Alternated approach with local irradiation and combination chemotherapy including cisplatin or carboplatin plus epirubicin and etoposide in intermediate stage non-small cell lung cancer.
Cancer 1994 ; 74 : 1874-81
 63. Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D *et al.* : Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for stage IIIB and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma : a randomized phase III study.
Lung Cancer 2001 ; 34 : 1-13
 64. Schiller JH, Harrington D, Belani CP *et al.* : Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002 ; 346 : 92-8
 65. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC *et al.* : Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer : a cooperative multinational trial. Ann Oncol 2002 ; 13 : 1539-49
 66. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MB *et al.* : Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin *versus* gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003 ; 41 : 81-9
 67. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J *et al.* : Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations *versus* vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer : the TAX 326 study group.
J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3016-24
 68. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M *et al.* : Gemcitabine plus cisplatin *vs* gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer : a phase III randomized trial.
Lung Cancer 2003 ; 41 : 321-31
 69. Paccagnella A, Favaretto A, Oniga F *et al.* : Cisplatin *versus* carboplatin in combination with mitomycin and vinblastine in advanced non small cell lung cancer. A multicenter, randomized phase III trial. Lung Cancer 2004 ; 43 : 83-91
 70. Chen YM, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J : A phase II study of paclitaxel plus carboplatin or cisplatin against chemo-naive inoperable non-small cell lung cancer in the elderly.
J Thorac Oncol 2006 ; 1 : 141-5
 71. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M : Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3852-9
 72. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC *et al.* : Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : a randomized trial of three *versus* six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1336-43
 73. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A *et al.* : Phase III Trial Comparing a Defined Duration of Therapy *Versus* Continuous Therapy Followed by Second-Line Therapy in Advanced-Stage IIIB/IV Non—Small-Cell Lung Cancer.
J Clin Oncol 2002 ; 20 : 1335-43
 74. Belani CP, Barstis J, Perry MC *et al.* : Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 2933-9
 75. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D *et al.* : Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 : 499-506
 76. von PC, Bergman B, Andresen O *et al.* : Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer.
Br J Cancer 2006 ; 95 : 966-73
 77. Belani CP, Barstis J, Perry MC *et al.* : Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 2933-9
 78. von PC, Bergman B, Andresen O *et al.* : Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer.
Br J Cancer 2006 ; 95 : 966-73
 79. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A *et al.* : Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : a randomised multicentre trial.
Lancet 2001 ; 357 : 1478-84
 80. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C *et al.* : Paclitaxel plus carboplatin *versus* gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III randomized trial.
J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3578-85
 81. Greco FA, Gray JR, Jr, Thompson DS *et al.* : Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma : a minnie pearl cancer research network trial. Cancer 2002 ; 95 : 1279-85
 82. Chen YM, Perng RP, Lee YC *et al.* : Paclitaxel plus carboplatin, compared with paclitaxel plus gemcitabine, shows similar efficacy while more cost-effective : a randomized phase II study of combination chemotherapy against inoperable non-small-cell lung cancer previously untreated. Ann Oncol 2002 ; 13 : 108-15
 83. Gebbia V, Galetta D, Caruso M *et al.* : Gemcitabine and cisplatin *versus* vinorelbine and cisplatin *versus* ifosfamide + gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin *versus* vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non small cell lung carcinoma : a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale.
Lung Cancer 2003 ; 39 : 179-89

84. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA *et al.* : Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3025-34
85. Alberola V, Camps C, Provencio M *et al.* : Cisplatin plus gemcitabine *versus* a cisplatin-based triplet *versus* nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer : a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3207-13
86. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P *et al.* : Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group. EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3909-17
87. Wachters FM, Van Putten JW, Kramer H *et al.* : First-line gemcitabine with cisplatin or epirubicin in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1192-9
88. Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro SI *et al.* : Randomised phase II study of docetaxel/cisplatin *vs* docetaxel/irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer : a West Japan Thoracic Oncology Group Study (WJTOG9803). *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 87-92
89. Laack E, Dickgreber N, Muller T *et al.* : Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine *versus* gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer : from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2348-56
90. Stathopoulos GP, Veslemes M, Georgatou N *et al.* : Front-line paclitaxel-vinorelbine *versus* paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer : a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1048-55
91. Lilenbaum RC, Chen CS, Chidiac T *et al.* : Phase II randomized trial of vinorelbine and gemcitabine *versus* carboplatin and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 97-101
92. Chen YM, Perng RP, Shih JF, Tsai CM, Whang-Peng J : A randomized phase II study of vinorelbine plus gemcitabine with/without cisplatin against inoperable non-small-cell lung cancer previously untreated. *Lung Cancer* 2005 ; 47 : 373-80
93. Pujol JL, Breton JL, Gervais R *et al.* : Gemcitabine-docetaxel *versus* cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer : a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 602-10
94. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X *et al.* : Vinorelbine plus cisplatin *versus* docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2937-45
95. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M *et al.* : Randomized study of vinorelbine - gemcitabine *versus* vinorelbine - carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005 ; 49 : 233-40
96. Katagami N, Takiguchi Y, Yoshimori K *et al.* : Docetaxel in combination with either cisplatin or gemcitabine in unresectable non-small cell lung carcinoma : a randomized phase II study by the Japan Lung Cancer Cooperative Clinical Study Group. *J Thorac Oncol* 2006 ; 1 : 447-53
97. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M *et al.* : Randomized study of vinorelbine - gemcitabine *versus* vinorelbine - carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005 ; 49 : 233-40
98. Barlesi F, Pujol JL : Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer : a systematic review of phase III trials. *Lung Cancer* 2005 ; 49 : 289-98
99. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA : Platinum-Based *Versus* Non-Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : A Meta-Analysis of the Published Literature. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2926-36
100. Edelman MJ, Clark JI, Chansky K *et al.* : Randomized phase II trial of sequential chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (SWOG 9806) : carboplatin/gemcitabine followed by paclitaxel or cisplatin/vinorelbine followed by docetaxel. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 5022-6
101. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R *et al.* : Prospective randomized trial of docetaxel *versus* best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2095-103
102. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN *et al.* : Randomized phase III trial of docetaxel *versus* vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens [In Process Citation]. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2354-62
103. Esteban E, Gonzalez DS, Fernandez Y *et al.* : Prospective randomised phase II study of docetaxel *versus* paclitaxel administered weekly in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 1640-7
104. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *et al.* : Randomized phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1589-97
105. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M *et al.* : Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2800-7
106. Sumpster K, Harper-Wynne C, Yeoh C *et al.* : Is the second line data on the use of docetaxel in non-small cell lung cancer reproducible ? *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 369-70
107. Mascaux C, Iannino N, Berghmans T, Meert AP, Sculier JP : Le docétaxel comme traitement de rattrapage pour les cancers bronchiques non à petites cellules : étude d'implémentation. *Rev Med Brux* 2005 ; 26 : 153-8
108. Gervais R, Ducolone A, Breton JL *et al.* : Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 90-6
109. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M *et al.* : A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly *vs* 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 1996-2004
110. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T *et al.* : Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8389-95
111. Camps C, Massuti B, Jimenez A *et al.* : Randomized phase III study of 3-weekly *versus* weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer : a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 467-72
112. Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J : A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest* 2006 ; 129 : 1031-8
113. Quoix E, Lebeau B, Depierre A *et al.* : Randomised, multicentre phase II study assessing two doses of docetaxel (75 or 100 mg/m²) as second-line monotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 38-44
114. Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL : Second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer : a systematic review. *Lung Cancer* 2006 ; 51 : 159-72
115. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C *et al.* : Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 777-84

116. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH *et al.* : Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 785-94
117. Herbst RS, Prager D, Hermann R *et al.* : TRIBUTE : a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5892-9
118. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T *et al.* : Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 123-32
119. Thatcher N, Chang A, Parikh P *et al.* : Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer : results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005 ; 366 : 1527-37
120. 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
121. Marchetti A, Felicioni L, Buttitta F : Assessing EGFR mutations. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 526-8
122. 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 implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 857-65
123. Giaccone G, Rodriguez JA : EGFR inhibitors : what have we learned from the treatment of lung cancer ? *Nat Clin Pract Oncol* 2005 ; 2 : 554-61
124. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T *et al.* : Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3340-6
125. Paesmans M, Sculier JP, Libert P *et al.* : Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer : univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1221-30
126. Paesmans M, Sculier JP, Libert P *et al.* : Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer : 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 2326-32
127. Sculier JP, Paesmans M, Libert P *et al.* : Long-term survival after chemotherapy containing platinum derivatives in patients with advanced unresectable non-small cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A : 1342-7
128. Robinet G, Thomas P, Breton JL *et al.* : Results of a phase III study of early *versus* delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer : Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 59-67
129. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S *et al.* : Zoledronic acid *versus* placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors : a phase III, double-blind, randomized trial - the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3150-7
130. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS *et al.* : Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors : a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 ; 100 : 2613-21
131. Van den WT, Huizing MT, Vermorken JB : Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw : cause and effect or a post hoc fallacy ? *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 1197-204
132. Sculier JP, Ghisdal L, Berghmans T *et al.* : The role of mitomycin in the treatment of non-small cell lung cancer : a systematic review with meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 1150-5

Correspondance et tirés à part :

J.-P. SCULIER
 Institut Jules Bordet
 Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles
 Service des Soins Intensifs et d'Oncologie Thoracique
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : sculier@bordet.be

Travail reçu le 21 décembre 2006 ; accepté dans sa version définitive le 20 avril 2007.