

Traitement du cancer bronchique à petites cellules : maladies étendues.

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

Treatment of small cell lung cancer : extensive diseases. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party

RESUME

Les présentes recommandations de pratique clinique sur le traitement des cancers bronchiques à petites cellules de stade étendu ont été réalisées par l'European Lung Cancer Working Party (ELCWP) en octobre 2007. Elles visent à répondre aux neuf questions suivantes : 1) Quelle définition pour une maladie étendue ? 2) Quels sont les médicaments actifs ? 3) Quel est le meilleur traitement d'induction ? 4) Y a-t-il un rôle pour la chimiothérapie d'entretien ? 5) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie intensive ? 6) Quel rôle pour les facteurs de croissance hématopoïétiques et le support par des cellules souches ? 7) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie alternée ou séquentielle ? 8) Quel rôle pour les traitements biologiques ? 9) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie de deuxième ligne ?

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 455-70

ABSTRACT

The present guidelines on the management of extensive disease small cell lung cancer (SCLC) were formulated by the European Lung Cancer Working Party (ELCWP) in October 2007. They are designed to answer the following nine questions : 1) What is the definition of extensive disease ? 2) What are the active drugs ? 3) What is the best induction regimen ? 4) Is there a role for maintenance chemotherapy ? 5) Is there a role for dose-intensive chemotherapy ? 6) Is there a role for the use of haematopoietic growth factors and stem cells support ? 7) Is there a role for alternating or sequential chemotherapy ? 8) Is there a role for biological treatments ? 9) Is there a place for second-line chemotherapy ?

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 455-70

Key words : recommendations, guidelines, small cell lung cancer, extensive disease

Les recommandations suivantes ont été rédigées par les membres suivants de l'European Lung Cancer Working Party (ELCWP) :

C. Alexopoulos, Evangelsimos 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 Saint-Joseph, Gilly
 T. Collon, C.H.I. le Raincy-Montfermeil, Montfermeil, France
 M. Dusart, Institut Jules Bordet, Bruxelles
 X. Ficherouille, C.H.G. de Tourcoing, Tourcoing, France
 V. Giner, Hospital de Sagunto, Valence, Espagne
 K. Kotsori, Evangelsimos Hospital, Athènes, Grèce
 J.J. Lafitte, C.H.R.U. de Lille, Hôpital Albert Calmette, Lille, France
 N. Leclercq, Institut Jules Bordet, Bruxelles

J. Lecomte, C.H.U. de Charleroi, Charleroi
 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
 M. Richez, C.H.R. St-Joseph-Warquignies, Boussu
 M. Roelandts, Institut Jules Bordet, Bruxelles
 J.-P. Sculier, Institut Jules Bordet, Bruxelles
 P. Van Houtte, Institut Jules Bordet, Bruxelles
 P. Wackenier, Hôpital Ambroise Paré, Mons

INTRODUCTION

Cet article est le dernier d'une série de cinq, rapportant les recommandations de pratique clinique pour le cancer bronchique formulées par l'European

Lung Cancer Working Party (ELCWP). Ces articles présentent consécutivement les traitements recommandés pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) résécables¹, les CBNPC locorégionalement avancés², les CBNPC métastatiques³, et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) de stades limité et étendu. Le rationnel et la méthodologie de ces recommandations ont déjà été décrits¹.

TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES DE STADE ETENDU : NEUF QUESTIONS POUR DES RECOMMANDATIONS

Après une large discussion, un consensus a été atteint par les membres du Groupe pour formuler des recommandations pour le CBPC de stade étendu sur base de neuf questions essentielles prédéfinies :

- 1) Quelle définition pour une maladie étendue ?
- 2) Quels sont les médicaments actifs ?
- 3) Quel est le meilleur traitement d'induction ?
- 4) Y a-t-il un rôle pour la chimiothérapie d'entretien ?
- 5) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie intensive ?
- 6) Quel rôle pour les facteurs de croissance hématopoïétiques et le support par des cellules souches ?
- 7) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie alternée ou séquentielle ?
- 8) Quel rôle pour les traitements biologiques ?
- 9) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie de deuxième ligne ?

Ces questions ont été discutées en profondeur pendant une réunion organisée en avril 2007 à Bruxelles en Belgique. Le présent consensus a été définitivement approuvé par le Groupe lors d'une dernière réunion tenue à Valence en Espagne en octobre 2007, après une dernière mise à jour des recherches bibliographiques.

METHODOLOGIE

Les recommandations ont été établies sur base de différentes données disponibles dans la littérature : essais cliniques, revues systématiques et méta-analyses, recommandations de sociétés ou de groupes médicaux. La littérature a été identifiée et analysée par le Groupe "médecine factuelle" de l'ELCWP. La qualité des recommandations publiées a été évaluée à l'aide de l'instrument AGREE^{4,5}, ayant permis d'éliminer les plus mauvaises et de conserver les meilleures pour servir de base à l'élaboration de nos propres recommandations. Les recommandations suivantes ont été sélectionnées : ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)^{6,7}, BTS (*British Thoracic Society*)⁸, *Cancer Care Ontario Practice Guidelines* (OCC)^{9,10}, *Royal College of Radiologists* (RCR)¹¹, *American College of Chest Physicians* (ACCP)^{12,13} et FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer)¹⁴. Cette sélection s'est basée sur l'évaluation de la littérature préalablement réalisée par l'ACCP¹⁵ et elle a été complétée par l'analyse avec l'instrument AGREE d'autres recommandations qui n'avaient pas été prises en considération par l'ACCP. Cette approche a permis d'ajouter à la liste les recommandations de la FNCLCC et de l'ACCP.

Concernant spécifiquement le cancer bronchique à petites cellules au stade étendu, les seules recommandations disponibles sont celles de l'OCC, du RCR et de l'ACCP. Des recommandations basées sur les principes de la médecine factuelle ont également été récemment formulées par la revue française *Prescrire*¹⁶.

Question 1 : Quelle définition pour une maladie étendue ?

Deux grands systèmes peuvent être utilisés pour définir l'extension de la maladie : le système de *staging* international (ISS) avec le TNM selon la dernière version publiée en 1997 par l'UICC¹⁷ ou le système à deux stades du *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALCSG) (maladie limitée ou étendue)¹⁸. Par définition, dans les deux systèmes, une maladie étendue est une maladie qui n'est pas limitée. Pour le VALCSG, les patients avec une maladie limitée (ML) ont une affection limitée à l'hémithorax, atteinte incorporable dans un champ unique de radiothérapie. L'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC)¹⁹ reprend aussi dans la définition de la maladie limitée la présence de ganglions hilaires contra-latéraux et/ou sus-claviculaires ipsilatéraux et/ou controlatéraux et/ou la présence d'un épanchement péricardique et/ou pleural ipsilatéral, quel que soit le résultat de l'analyse cytologique.

Dans les recommandations publiées, le RCR¹¹ définit la maladie limitée comme confinée à un hémithorax, y compris les ganglions hilaires, médiastinaux et sus-claviculaires ipsilatéraux et/ou contra-latéraux tandis que l'ACCP²⁰ recommande d'utiliser la définition du VALCSG. Pour l'ELCWP, le stade de la maladie doit être établi à la fois selon les définitions ISS 97 et VALCSG. Ces définitions doivent être améliorées, en tenant compte de la taille de la tumeur et du volume qui peut être traité selon des histogrammes dose-volume par les techniques actuelles de radiothérapie avec une toxicité acceptable.

Recommandation de l'ELCWP

Le stade de la maladie doit être établi à la fois selon les définitions ISS 97 et VALCSG, comme proposé précédemment dans les recommandations de l'ELCWP pour le cancer bronchique à petites cellules de stade limité.

Question 2 : Quels sont les médicaments actifs ?

Les médicaments actifs sur le CBPC ne sont pas définis dans les recommandations disponibles. Seront donc considérés comme actifs ceux proposés par les experts sur base des essais publiés dans la littérature médicale. Ils peuvent être divisés en trois groupes ou générations : la première génération comprend le cyclophosphamide, l'étoposide, le cisplatine, l'adriamycine, la vincristine et le méthotrexate ; la seconde génération comporte l'ifosfamide, le téniposide, le carboplatine, l'épirubicine et la vindé-

sine ; et la troisième génération contient l'irinotecan, le topotecan et le paclitaxel. L'activité de la gemcitabine, du docétaxel, de la vinorelbine et du pémétréxed doit être confirmée par des essais contrôlés.

Les médicaments de seconde génération sont essentiellement des analogues de ceux de première génération. Certains ont été évalués par des essais randomisés : cisplatine contre carboplatine^{21,22}, étoposide contre téniposide²³, adriamycine contre épriubicine²⁴. Les nouveaux médicaments n'ont pas montré une quelconque supériorité dans ces essais ni en terme d'activité, ni en terme de survie.

Plusieurs études randomisées ont visé à déterminer le rôle des médicaments de troisième génération par rapport à des associations avec des substances plus anciennes (tableau 1). Presque toutes n'ont pas montré d'amélioration des résultats, que ce soit avec le paclitaxel²⁵⁻²⁷, l'irinotecan^{28,29} ou le topotecan³⁰.

Recommandation de l'ELCWP

Le traitement doit être basé sur des médicaments démontrés actifs. Les médicaments actifs de première et deuxième générations sont le cyclophosphamide, l'étoposide, le cisplatine, l'adriamycine, la vincristine, le méthotrexate, l'ifosfamide, le téniposide, le carboplatine, l'épirubicine et la vindésine. Les nouveaux agents actifs sont l'irinotecan, le topotecan et le paclitaxel.

Question 3 : Quel est le meilleur traitement d'induction ?

Le RCR¹¹ ne recommande pas une association particulière parmi les chimiothérapies les plus souvent utilisées qui sont : PE (cisplatine + étoposide), CAV (cyclophosphamide + adriamycine + vincristine), CDE (cyclophosphamide + adriamycine + étoposide). L'ACCP²⁰ recommande un schéma à base de platine avec étoposide ou irinotecan¹³ et la revue de médecine factuelle *Prescrire*¹⁶ recommande la combinaison cisplatine plus étoposide.

Le niveau de preuve repose sur deux méta-analyses. Dans la première³¹, le rôle du cisplatine et de l'étoposide a été évalué par une revue systématique de la littérature. Trente-six essais ont été éligibles pour un total de 7.173 patients. La survie globale était significativement améliorée si l'étoposide était administré (*Hazard ratio* ou HR : 0,73 ; intervalle de confiance ou IC 95% : 0,67-0,78 ; 17 essais), si le cisplatine était ajouté à l'étoposide (HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,66-0,83 ; 9 essais) ou si l'association cisplatine plus étoposide était administrée (HR : 0,57 ; IC 95 % : 0,51-0,64 ; 9 essais). Dans la seconde³², comprenant 9 essais avec 1.579 patients évaluables, l'addition du cisplatine améliorerait significativement la survie à 6 mois (*odd ratio* ou OR : 0,87 ; IC 95 % : 0,78-0,98) et à 1 an (OR : 0,80 ; IC 95 % : 0,69-0,93).

Il faut noter qu'il n'y a que deux essais publiés comparant cisplatine et carboplatine, l'un en association avec l'étoposide²¹ et l'autre avec le téniposide et la

Tableau 1 : Etudes randomisées testant le rôle des agents actifs de troisième génération en traitement de première ligne d'un cancer bronchique à petites cellules.

Référence	Population	Bras	N	RO	SM	p
Mavroudis, 2001 ²⁵	1 ^{ère} ligne, tout stade	CDDP 80 +				NS
		I. VP16 80 x 3 + paclitaxel 175	62	50 %	9,5 m	
		II. VP16 120 x 3	71	48 %	10,5 m	
Noda, 2002 ²⁸	1 ^{ère} ligne, ME	I. CDDP 60 + irinotecan 60 x 3	77	85 %	12,8 m	0,002
		II. CDDP 80 + VP16 100 x 3	77	67 %	9,4 m	
Reck, 2003 ²⁶	1 ^{ère} ligne, tout stade	I. Carbo (AUC 5) + VP16 (125) + paclitaxel (175)	305	72 %	12,7 m	0,024
		II. Carbo (AUC 5) + VP16 (150) + VCR (2)	309	69 %	11,7 m	
Niell, 2005 ²⁷	1 ^{ère} ligne, ME	CDDP (80 J1) + VP16 (80 J1-3)	282	65 %	9,9 m	NS
		CDDP (80 J1) + VP16 (80 J1-3) + paclitaxel (175 J1) + G-CSF	283	73 %	10,6 m	
Eckardt, 2006 ³⁰	1 ^{ère} ligne, ME	I. topotecan oral + cisplatine (60)	389	63 %	39,3 s	NS
		II. cisplatine (80) + étoposide	305	69 %	40,3 s	
Hanna, 2006 ²⁹	1 ^{ère} ligne, ME	I. irinotecan + cisplatine (30 x 2)	221	48 %	9,3 m	NS
		II. cisplatine (60) + étoposide	110	44 %	10,2 m	

N : nombre ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; NS : non significatif ; m : mois ; s : semaine ; ME : maladie étendue ; CDDP : cisplatine ; carbo : carboplatine ; VP16 : étoposide ; AUC : aire sous la courbe.

vincristine²². Dans les deux études, il n'y a pas de différence significative entre les deux bras en terme de réponse ou de survie.

Les agents de dernière génération n'ont pas permis jusqu'à présent d'améliorer les résultats de survie obtenus avec l'association du cisplatine et de l'étoposide (tableau 1). L'addition du paclitaxel à cette combinaison n'a pas augmenté la survie^{25,27}. Les associations cisplatine plus topotecan³⁰ ou irinotecan²⁹ ne sont pas meilleures que cisplatine plus étoposide, malgré les résultats préliminaires prometteurs mais non confirmés d'un essai²⁸.

Recommandation de l'ELCWP

L'association cisplatine plus étoposide doit être utilisée en première ligne de chimiothérapie d'induction. Il y a actuellement trop peu de données pour remplacer le cisplatine par le carboplatine. Si le cisplatine ne peut pas être administré, la chimiothérapie devra contenir de l'étoposide.

Question 4 : Y a-t-il un rôle pour la chimiothérapie d'entretien ?

Le RCR¹¹ recommande de ne pas réaliser de traitement d'entretien et d'administrer un maximum de

6 cycles de chimiothérapie. Pour l'ACCP²⁰, la chimiothérapie d'entretien n'a pas d'indication hors contexte d'un essai clinique.

Le niveau de preuve est basé sur 15 essais randomisés (tableau 2), une revue systématique de la littérature et une méta-analyse. Dans la revue systématique réalisée par l'ELCWP³³, les essais randomisés donnaient des résultats apparemment contradictoires. En fait, il y a une grande hétérogénéité entre les études, à la fois dans le schéma (consolidation, entretien ou seulement poursuite de quelques cycles de chimiothérapie ; type de médicaments utilisés) et dans la méthodologie (comme l'absence de définition de l'objectif primaire ou de l'estimation *a priori* de la taille de l'échantillon nécessaire à la réalisation de l'étude). Il en a été conclu que l'agrégation quantitative d'essais aussi hétérogènes n'avait pas de sens. Néanmoins, la revue systématique a dégagé certaines indications en faveur d'une chimiothérapie d'entretien/consolidation comme l'administration, par exemple, de 2 cycles de cisplatine plus étoposide après obtention d'une réponse complète après CAV ou de cycles supplémentaires de cette association si une réponse objective a été obtenue³³. Le problème est que la majorité de ces études ont été conduites avec des chimiothérapies aujourd'hui obsolètes. Toutefois, une équipe turque a réalisé une

Référence	Population randomisée	CT induction	N cycles	CT entretien	N cycles	Nb pts	SSP	Survie
Maurer, 1980 ⁵³	RC	CPA ou CMV	6	Cf. induction	Jusqu'à rechute	47	NS	(S)
Cullen, 1986 ⁵⁴	RO	VAC	6	Cf. induction	8	61	?	(S)
Einhorn, 1988 ⁵⁵	RO	VAC	6	CDDP-VP16	2	151	S	S
MRC, 1989 ⁵⁶	RO	VP16-CPA-MTX-VCR	6	Cf. induction	6	265	?	(S)
Spiro, 1989 ⁵⁷	Initiale	CPA-VCR-VP16	4	Cf. induction	4	610	S	(S)
Byrne, 1989 ⁵⁸	Initiale	CDDP-VP16~CMV	3 x 2	CMV	6	66	NS	NS
Ettinger, 1990 ⁴³	RC	VAC+ /- HMM-VP16-MTX	6-8	Cf. induction	20-22	86	(S)	NS
Mattson, 1992 ⁵⁹	RO	CPA-VCR-VP16 + RT	4	CPA-CDDP-ADR	6	146	?	NS
Lebeau, 1992 ⁶⁰	RC	CCNU-CPA-ADR-VP16	6	Cf. induction	6	79	NS	NS
Giaccone, 1993 ⁶¹	Absence de progression	ADR-VP16-CPA	5	Cf. induction	7	434	S	NS
MRC, 1993 ⁶²	Initiale	VP16-CPA-MTX-VCR	3	Cf. induction	3	309	?	NS
Sculier, 1996 ⁶³	RO	Ifo-VP16-ADR ou epir	6	VP16-VDS	12	91	S	(S)
Beith, 1996 ⁶⁴	RO	CDDP-VP16 + RT	4	VAC	10	129	NS	NS
Schiller, 2001 ³⁵	RO & MS	CDDP-VP16	4	Topotecan	4	223	S	NS
Hanna, 2002 ³⁶	RO & MS	CDDP-VP16 - Ifo	4	VP16 oral	3	144	S	0,07

N : nombre ; RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; MS : maladie stable ; SSP : survie sans progression ; NS : non significatif ; S : significatif ; (S) : significatif dans un sous-groupe ; CT : chimiothérapie ; CDDP : cisplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; Ifo : ifosfamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine ; epir : épirubicine ; MTX : méthotrexate ; HMM : hexaméthylmelamine ; RT : radiothérapie ; CMV : CPA-MTX-VCR ; VAC : CPA-ADR-VCR.

méta-analyse³⁴, montrant une amélioration significative de la survie à un an (OR : 0,67 ; IC 95 % : 0,56-0,79 ; 14 essais) et à 2 ans (OR : 0,67 ; IC 95 % : 0,53-0,89) en faveur de la chimiothérapie d'entretien.

Deux essais récemment publiés ont montré une amélioration significative de la survie sans progression si du topotecan oral³⁵ ou de l'étoposide oral³⁶ sont donnés après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine plus étoposide.

Recommandation de l'ELCWP

La chimiothérapie d'entretien donne des résultats contradictoires. Actuellement, il n'y a pas d'indication pour un traitement d'entretien après une chimiothérapie d'induction par cisplatine plus étoposide. Cette chimiothérapie doit comprendre au moins 4 à 6 cycles de traitement d'induction chez les patients répondeurs.

Question 5 : Y a-t-il une place pour la chimiothérapie intensive (sans administration de facteurs de croissance hématopoïétiques) ?

Dans leurs recommandations, le RCR¹¹ et l'ACCP²⁰ considèrent qu'il n'y a pas de place pour la chimiothérapie intensive dans le traitement du CBPC.

Le niveau de preuve vient d'essais randomisés testant différentes modalités de traitements intensifs : augmentation du nombre de médicaments de la chimiothérapie, augmentation de la dose d'un ou de plusieurs des médicaments administrés, administration hebdomadaire de la chimiothérapie, augmentation de la dose-intensité relative (DIR) pour une même dose totale cumulée (concentration), utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (voir question 7).

L'effet de l'addition de un ou plusieurs médicaments à une combinaison de base (tableau 3) a été testé dans 23 essais randomisés. Seuls 4 ont montré un bénéfice en terme de survie et 5 en terme de taux de réponse. En fait, la plupart des études sont biaisées parce que la dose des médicaments a été réduite dans l'association où le nouveau médicament a été ajouté. L'impact de l'augmentation de la dose des médicaments au sein d'une association donnée (tableau 4) a été évalué dans 8 essais randomisés, tous présentant des problèmes méthodologiques ou ayant des objectifs parallèles. La chimiothérapie hebdomadaire (tableau 5) a été investiguée dans 6 essais randomisés, sans montrer d'avantages significatifs en terme de survie ou de réponse. Souvent, la chimiothérapie hebdomadaire est associée à une diminution de la dose-intensité. La chimiothérapie concentrée ("dose-dense") procurant une DIR accrue pour une même dose totale cumulée (tableau 6) a été testée dans deux études randomisées, dont l'une a montré des effets délétères³⁷.

Une chimiothérapie intensive peut être délivrée à l'aide de facteurs de croissance hématopoïétiques. Cet aspect sera discuté dans la prochaine question.

Recommandation de l'ELCWP

Il n'y a pas de rôle établi pour la chimiothérapie intensive, quelle qu'en soit la modalité.

Question 6 : Quel rôle pour les facteurs de croissance hématopoïétiques et le support par des cellules souches ?

Les seules recommandations sur le sujet, faites par l'ACCP²⁰, ne retiennent pas l'utilisation en routine du G-CSF.

Le niveau de preuve vient de multiples essais randomisés et d'une méta-analyse. Les facteurs de croissance hématopoïétiques ont quatre applications : maintien de la dose-intensité par la diminution de la neutropénie, accélération de la chimiothérapie, administration de chimiothérapie concentrée ("dose-dense") et utilisation de mégadoses de chimiothérapie (avec greffe de cellules souches).

Pour le maintien de la dose-intensité, les données viennent de l'analyse d'objectifs secondaires d'études randomisées conduites pour réduire la neutropénie et donc le risque de complications infectieuses (tableau 7). Ces essais n'ont pas montré d'effet significatif sur le taux de réponse et sur la survie malgré l'obtention d'une meilleure dose-intensité délivrée par les facteurs de croissance. Les résultats ont été confirmés par une méta-analyse *ad hoc* de la littérature³⁸ avec un HR de 1,004 pour la survie globale (IC 95 % : 0,89-1,13).

La chimiothérapie accélérée (tableau 8) n'a pas non plus permis d'améliorer la survie sauf dans un essai. La méta-analyse n'a pas démontré d'effet significatif³⁸. Comme mentionné plus haut, la chimiothérapie concentrée, donnée avec l'objectif d'augmenter la DIR pour une même dose totale cumulative, n'a pas donné de meilleurs résultats (tableau 6). Il y a même eu un essai délétère³⁷. La chimiothérapie à mégadose avec support de cellules souches a été l'objet de deux essais randomisés (tableau 9), l'une en consolidation tardive³⁹ et l'autre en chimiothérapie d'induction⁴⁰. Cette modalité n'a pas non plus permis d'améliorer les résultats.

Recommandation de l'ELCWP

Il n'y a pas d'amélioration de survie avec les traitements utilisant les facteurs de croissance hématopoïétiques ou le support de cellules souches, quelle que soit la modalité proposée.

Question 7 : Y a-t-il une place pour la chimiothérapie alternée ou séquentielle ?

La chimiothérapie alternée consiste à administrer les cycles de deux combinaisons A et B selon un schéma ABABAB tandis que dans le mode séquentiel, ils sont donnés successivement selon un schéma AAABBB. Ce concept a été évalué dans de multiples essais randomisés résumés dans le tableau 10. Quand

Tableau 3 : Etudes randomisées testant le nombre d'agents dans une association de chimiothérapie.

Référence	Chimiothérapie	Stade	N pts	RO	P	SM	P
Edmonson, 1976 ⁶⁵	1. CPA 2. + CCNU	tous	118 110	22 % 43 %	ND	17,1 s 11,7 s	ND
Hansen, 1978 ⁶⁶	1. CCNU-CPA-MTX 2. + VCR	ME	52 53	75 % 78 %	NS	176 j 230 j	S
Maurer, 1980 ⁵³	1. CPA-MTX 2. + VCR	ML ME ML ME	41 40 47 33	51 % 23 % 62 % 36 %	ND	9,0 m 5,3 m 9,3 m 5,7 m	NS
Ettinger, 1982 ⁶⁷	1. CCNU-CPA 2. + PCZ	tous	97 95	28 % 46 %	ND	21 s 27 s	NS
Jackson, 1984 ⁶⁸	1. CPA-ADR-VCR 2. + VP16	tous	67 68	64 % 86 %	S	9,5 m 10,6 m	NS
Lowenbraun, 1984 ⁶⁹	1. CPA-ADR-VCR 2. + VP16	ME	148 145	72 % 74 %	NS	42,1 s 42,3 s	NS
Zhiyi, 1984 ⁷⁰	1. CPA-ADR-5FU 2. + PCZ	tous	19 19			68 s 68 s	NS
Messeih, 1987 ⁷¹	1. CPA-ADR-VCR 2. + VP16	tous	49 43	50 % 65 %	NS	36 s 45 s	NS
Jackson, 1988 ⁷²	1. CPA-ADR-VCR 2. + VP16	ME	68 71	46 % 70 %	S	7,8 m 9,4 m	NS
Niiranen, 1989 ⁷³	1. CPA-VCR 2. + MTX-CCNU	ML	29 26	46 % 56 %	NS	12 m 16 m	NS
Jett, 1990 ⁷⁴	1. CPA-ADR-VCR 2. + VP16	ML	113 118	83 % 84 %	NS	12,4 m 15,1 m	NS
Sculier, 1990 ⁷⁵	1. VP16-VDS 2. + CDDP	tous	106 95	55 % 74 %	S	40 s 45 s	NS
Nikkanen, 1990 ⁷⁶	1. CPA-ADR-VCR 2. + VP16	ML	41 39	84 % 75 %	NS	10 m 14 m	NS
Smith, 1991 ⁷⁷	1. VCR-ADR-CPA-VP16 2. + CDDP	tous	48 47	65 % 72 %	NS	47 s 40 s	NS
Miyamoto, 1992 ⁷⁸	1. CDDP-VP16 2. + Ifo	tous	45 47	78 % 74 %	NS	55 s 56 s	NS
Gatzemeier, 1994 ⁷⁹	1. VP16-VCR 2. + CBDCA	ME	173 171	60 % 80 %	S	9 m 10 m	NS
Loehrer, 1995 ⁸⁰	1. CDDP-VP16 2. + Ifo	ME	84 87	67 % 73 %	NS	7,3 m 9,1 m	S
MRC, 1996 ⁸¹	1. VP16-VCR 2. + CPA-MTX	tous	156 154	46 % 40 %	NS	137 j 141 j	NS
Urban, 1999 ⁴⁵	1. CPA-ADR-VP16 2. + CDDP	tous	228 229	52 % 72 %	S	266 j 271 j	NS
Hirsch, 2001 ⁸²	1. Carbo + CDDP + VM26 + VCR puis CPA + épirubicine 2. Idem sans CDDP	tous ML ME tous ML ME	140 67 68 149 74 60	71 % 78 % 67 % 72 % 69 % 75 %		314 j 417 j 232 j 294 j 327 j 233 j	S NS
Pujol, 2001 ⁸³	1. CDDP-VP16 2. Idem + CPA- épirubicine	ME	109 117	61 % 76 %	NS	9,3 m 10,8 m	0,006
Mavroudis, 2001 ²⁵	CDDP 80 + I. VP16 80x3 + PAC 175 II. VP16 120 x 3	tous	62 71	50 % 48 %		9,5 m 10,5 m	NS
De Marinis, 2005 ⁸⁴	CDDP + gemcitabine 1. - 2. + VP16	ME	70 70	57 % 63 %	NS	10 m 9,5 m	NS

N : nombre ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; ND : non disponible ; NS : non significatif ; S : significatif ; m : mois ; s : semaine ; j : jours ; ME : maladie étendue ; ML : maladie limitée ; CT : chimiothérapie ; CDDP : cisplatine ; carbo ou CBDCA : carboplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; Ifo : ifosfamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine ; VDS : vindésine ; 5FU : 5-fluorouracile ; MTX : méthotrexate ; PCZ : procarbazine ; PAC : paclitaxel.

Tableau 4 : Etudes randomisées testant la dose des médicaments.

Référence	Chimiothérapie avec dosage (mg/m ²)	Stage	N pts	RO	P	SM	P
Cohen, 1977 ⁸⁵	CCNU / MTX / CPA 1. 100 / 15 / 1.000 2. 50 / 10 / 500	tous	23 9	96 % 45 %	ND		ND
Figueredo, 1985 ⁸⁶	ADR / VCR / CPA 1. 60 / 1 / 1.500-2.000 2. 50 / 1 / 1.000	tous	52 51	71 % 61 %	NS		NS
O'Donnell, 1985 ⁸⁷	CPA / VCR / meCCNU 1. 2.000 / 2 / 100 2. 750 / 2 / 75	tous	14 14	43 % 72 %	NS	43 s 36 s	NS
Wolf, 1986 ⁸⁸	VP16 - J1-3 1. 100 2. 200 3. 300	tous prétraités	26 27 26	4 % 7 % 4 %	NS	12,6 s 20,0 s 22,5 s	NS
Johnson, 1987 ⁸⁹	CPA / ADR / VCR 1. 1.200 / 70 / 1 2. 1.000 / 40 / 1	ME	101 146	64 % 53 %	S	29,3 s 34,7 s	NS
Arriagada, 1993 ⁹⁰	CPA / CDDP / ADR / VP16 (! 1 ^{er} cycle seulement) 1. 1.200 / 100 / 40 / 225 2. 900 / 80 / 40 / 225	ML	51 48	67 % 54 %	NS	2 ans 43 % 26 %	S
Ihde, 1994 ⁹¹	CDDP / VP16 1. 135 / 400 2. 80 / 240	ME	44 46	86 % 83 %	NS	11 m 10 m	NS
Pujol, 1997 ³⁷	CPA / Epir / VP16 / CDDP 1. 1.800 / 60 / 330 / 120 2. 1.200 / 40 / 225 / 100	ME	65 60	87 % 74 %	NS	8,9 m 11 m	S

N : nombre ; RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; SM : survie médiane ; ND : non disponible ; NS : non significatif ; S : significatif ; m : mois ; s : semaine ; ME : maladie étendue ; ML : maladie limitée ; CT : chimiothérapie ; CDDP : cisplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine ; MTX : méthotrexate ; epir : épirubicine.

Tableau 5 : Etudes randomisées testant la chimiothérapie hebdomadaire.

Référence	Chimiothérapie	Stade	N pts	RO	P	SM	P	DIR
Sculier, 1993 ⁹²	1. ADR-VP16-CPA ~ CDDP-VDS-MTX-VCR	tous	107	69 %	NS	49 s	NS	71 %
	2. ADR-CPA-VP16		108	61 %		43 s		85 %
Souhami, 1994 ⁹³	1. CDDP-VP16 ~ Ifo-ADR	tous	221	82 %	NS	11 m	NS	73 %
	2. CDDP-VP16-VAC		217	81 %		11 m		93 %
James, 1996 ⁹⁴	1. CDDP-VP16 ~ VAC	tous	78	59 %	NS	6 m	NS	87 %
	2. CDDP-VP16 ~ VAC		89	45 %		6 m		90 %
Furuse, 1998 ⁹⁵	1. CDDP-VP16 ~ VAC	ME	113	76 %	NS	11 m	NS	82 %
	2. CODE + G-CSF (CDDP-ADR-VP16-VCR)		114	85 %		12 m		72 %
Murray, 1999 ⁹⁶	1. CODE	ME	110	87 %	S	0,98 an	NS	
	2. CAV ~ CDDP-VP16		109	70 %		0,91 an		
Sekine, 2003 ⁹⁷	CDDP-VP16-Irinotecan	ED						
	1. hebdomadaire 2. mensuel		30 30	80 % 67 %		8,9 m 12,9 m		

N : nombre ; RO : réponse objective ; DIR : dose-intensité relative ; SM : survie médiane ; ND : non disponible ; NS : non significatif ; S : significatif ; m : mois ; s : semaine ; ME : maladie étendue ; CT : chimiothérapie ; CDDP : cisplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; Ifo : ifosfamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine ; VDS : vindésine ; MTX : méthotrexate ; VAC : CPA-ADR-VCR ; CODE : CDDP + VCR + ADR + VP16.

des résultats meilleurs sont obtenus, ils peuvent être aisément expliqués par l'utilisation de médicaments plus efficaces dans le bras amélioré, comme le cisplatine et l'étoposide⁴¹⁻⁴⁵.

Recommandation de l'ELCWP

Il n'y a pas de données pour supporter l'utilisation de schémas alternés ou séquentiels de chimiothérapie.

Tableau 6 : Etudes randomisées testant la chimiothérapie de concentration.

Référence	Chimiothérapie (mg/m ²)	Stade	N pts	RO	P	SM	P
Pujol, 1997 ³⁷	CPA / Epir / VP16 / CDDP	ME			NS		S
	1. 1.800 / 60 / 330 / 120 + GM		65	87 %		8,9 m	
	2. 1.200 / 40 / 225 / 100		60	74 %		11 m	
Ardizzoni, 2002 ⁹⁸	CPA / ADR / VP16	tous			NS		NS
	1. 1 / 45 / 300		119	79 %		54 s	
	2. 1,2 / 55 / 375 + G		125	84 %		52 s	

N : nombre ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; NS : non significatif ; S : significatif ; m : mois ; s : semaine ; ME : maladie étendue ; CDDP : cisplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; ADR : adriamycine ; Epir : épiburicine.

Tableau 7 : Etudes randomisées testant le maintien de la dose-intensité à l'aide de facteurs de croissance hématopoïétiques.

Référence	Chimiothérapie	N pts	RO	P	SM	P
Crawford, 1991 ⁹⁹	ACE	199	80 %	NS	12 m	NS
	Idem + G		72 %		11 m	
Trillet, 1993 ^{100,101}	ACE	130	87 %	NS	12 m	0,27
	Idem + G		79 %		11 m	
Hamm, 1994 ¹⁰²	ACE	233	86 %	NS		0,8
	Idem + GM		75 %			
Bunn, 1995 ¹⁰³	CDDP-VP16	230	86 %	NS	17 m	0,15
	Idem + GM		73 %		14 m	
Steward, 1998 ¹⁰⁴	VICE	98	77 %	NS		
	Idem + GM		78 %			
Fukuoka, 1997 ¹⁰⁵	CODE	63	84 %	0,07	8 m	0,004
	Idem + G		97 %		15 m	
Gatzemeier, 2000 ¹⁰⁶	ACE	280	79 %	NS	10 m	NS
	Idem + G		76 %		11 m	

N : nombre ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; NS : non significatif ; m : mois ; CDDP : cisplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine ; G : G-CSF ; GM : GM-CSF ; CODE : CDDP + VCR + ADR + VP16 ; ACE : CPA + ADR + VP16 ; VICE : VCR + ifosfamide + CDDP + VP16.

Question 8 : Quel rôle pour les traitements biologiques ?

Des essais randomisés ont évalué le rôle des interférons, des anticoagulants / antiagrégants et des inhibiteurs de métalloprotéinase.

Les interférons, qu'ils soient administrés en entretien ou en induction avec la chimiothérapie, n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (tableau 11). En outre, ils sont associés à une toxicité accrue.

Les anticoagulants (héparine, warfarine) et les antiagrégants (aspirine) (tableau 12) ont été associés à des résultats potentiellement intéressants dans un

essai où de l'héparine a été donnée pendant les 5 premières semaines de la chimiothérapie d'induction⁴⁶.

Le marimastat, un inhibiteur de métalloprotéinase, donné en consolidation après obtention d'une rémission par de la chimiothérapie, n'a pas amélioré la survie⁴⁷.

Recommandation de l'ELCWP

Il n'y a pas de données pour utiliser les traitements biologiques en routine. Les anticoagulants méritent d'être l'objet de plus amples investigations.

Tableau 8 : Etudes randomisées évaluant la chimiothérapie accélérée.

Référence	Chimiothérapie	Stade	N pts	RO %	P	SM	P	DIR %	P
Miles, 1994 ¹⁰⁷	CDDP-VP16 ~ lfo-ADR	tous			NS				NS
	1. accéléré - CSF		23	74		?		84	
	2. accéléré		17	71		?		82	
Woll, 1995 ¹⁰⁸	VCR-lfo-CBDCA-VP16	tous			NS		NS		S
	1. accéléré +G-CSF		34	94		69 s		134	
	2. accéléré		31	93		64 s		117	
Steward, 1998 ¹⁰⁴	CBDCA-VP16-lfo-VCR	tous			NS		S		ND
	1. accéléré +/- GM-CSF (q3 s)		147	90		443 j		126	
	2. non accéléré +/- GM-CSF (q4s)		153	77		351 j		100	
Thatcher, 2000 ¹⁰⁹	CPA – ADR – VP16	tous			NS		0,04		
	1. q2s + G-CSF		201	79				95	
	2. q3s		202	78				85	
Woll, 2001 ¹¹⁰	lfo + Carbo + VP16	tous	50		NS		0,89		
	1. standard			76		12 m			
	2. accéléré + G-CSF			80		12 m			
Sculier, 2001 ¹¹¹	lfo + VDS + épirubicine	ME			0,04		0,86		< 0,001
	1. standard		78	59		286 j		93	
	2. accéléré + GM-CSF		78	76		264 j		90	
	3. accéléré + cotrimoxazole		77	70		264 j		65	

N : nombre ; RO : réponse objective ; DIR : dose-intensité relative ; SM : survie médiane ; ND : non disponible ; NS : non significatif ; S : significatif ; m : mois ; s : semaine ; j : jour ; ME : maladie étendue ; CDDP : cisplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; lfo : ifosfamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine ; VDS : vindésine ; CBDCA ou carbo : carboplatine.

Tableau 9 : Essais randomisés testant les mégadoses de chimiothérapie.

Référence	Chimiothérapie	N pts	RO %	P	SM	P
Humblet, 1987 ³⁹	1. Standard	22			55 s	NS
	2. Intensification tardive avec autogreffe de moelle	23			68 s	
Lorigan, 2005 ⁴⁰	1. Standard : lfo (5) – Carbo (300) – VP16 (180 x 2) q4 wks	159	88	0,09	13,9 m	NS
	1. Intensifié : lfo (5) – Carbo (300) – VP16 (180 x 2) q2 s avec filgrastine et PBC	159	89		14,4 m	

N : nombre ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; NS : non significatif ; m : mois ; s : semaine ; VP16 : étoposide ; carbo : carboplatine ; PBC : cellules souches circulantes.

Question 9 : Y a-t-il une place pour la chimiothérapie de deuxième ligne ?

Pour l'ACCP²⁰, la chimiothérapie de deuxième ligne dépendra de l'absence de réponse à la chimiothérapie de première ligne (maladie sensible ou réfractaire) ou de la durée de la réponse à la chimiothérapie de première ligne. Pour l'*Ontario Cancer Care Programme*⁴⁸, la sélection des patients dépendra de l'intervalle libre (sans traitement), de l'importance de la réponse à la chimiothérapie de première ligne, de la toxicité résiduelle à cette chimiothérapie de première ligne et de l'indice de performance du patient. Il n'y a pas assez de données pour recommander un schéma

spécifique de chimiothérapie. Selon *Prescrire*¹⁶, il n'y a pas de schéma particulier de chimiothérapie à recommander.

Il n'y a qu'une seule étude randomisée comparant les seuls soins de soutien à la chimiothérapie, à savoir le topotecan oral⁴⁹. La survie a été significativement améliorée par le traitement actif (tableau 13). Dans un autre essai⁵⁰, ce médicament ne s'est pas montré supérieur à la combinaison VAC (vincristine + adriamycine + cyclophosphamide). Il y a encore deux autres petits essais randomisés publiés sur la chimiothérapie de rattrapage^{51,52}.

Tableau 10 : Essais randomisés testant les modes alterné ou séquentiel de chimiothérapie.

Référence	Chimiothérapie	Bras	Stade	N pts	RO %	SM	P
Chak, 1982 ¹¹²	A : PCZ-VCR-CPA-CCNU	A	tous	85			NS
	B : VP16-ADR-MTX	B~A		76			
Osterlind, 1983 ¹¹³	A : BCNU-CPA-VCR-MTX	A	ME	76	68	36 s	NS
	B : ADR-VP16	A~B		70	72	38 s	
Daniels, 1984 ¹¹⁴	A : CPA-VCR-PCZ-CCNU	A	tous	84	53		NS
	B : VP16-ADR-MTX	Ax3~B		78	63		
Livingston, 1984 ¹¹⁵	A : VCR-MTX-VP16	A	ME	146	58	28 s	NS
	B : VAC	B		155	60	31 s	
		A~B		144	64	33 s	
Maurer, 1985 ¹¹⁶	A : MTX-ADR-CPA-CCNU	A	ML	157	74	12 m	NS
	B : CCNU-CPA-VCR / C : ADR-VCR	B~C		150	72	12 m	
Havemann, 1987 ⁴¹	A : CCNU-ADR-VCR	A	tous	152	59	10 m	S
	B : VP16-VDS-Ifo / C : CPA-MTX-CCNU	A~B~C		150	70	11 m	
Evans, 1987 ⁴²	A : VAC	A	ME	144	63	8 m	S
	B : CDDP-VP16	A~B		145	80	10 m	
Feld, 1987 ¹¹⁷	A : VAC	A~B	ML	154	82	62 s	NS
	B : CDDP-VP16	3A→3B		146	77	60 s	
Chahinian, 1989 ¹¹⁸	A : MTX-ADR-CPA-CCNU	A	ME	86	51	8 m	NS
	B : MMC-VP16-CDDP-HMM	A~B		105	48	8 m	
Havemann, 1989 ¹¹⁹	A : Ifo-VP16	A	tous	161	75	10 m	NS
	B : VAC	A~B		165	59	10 m	
Goodman, 1990 ¹²⁰	A : VP16-CPA-ADR-VCR	A	ML	199	68	15 m	NS
	B : CDDP-VP16 / C : VAC	B~C		201	72	17 m	
Ettinger, 1990 ⁴³	A : VAC	A	ME	294	61	43 s	S
	B : HMM-VP16-MTX	A~B		283	64	46 s	
Fukuoka, 1991 ⁴⁴	A : VAC	A	tous	97	55	10 m	(S)
	B : CDDP-VP16	B		97	78	10 m	
		A~B		94	76	12 m	
Wolf, 1991 ¹²¹	A : Ifo-VP16	A	tous	162	77	11 m	NS
	B : VAC	A~B		159	70	10 m	
Wampler, 1991 ¹²²	A : VAC	A	ME	79	54	7 m	NS
	B : MTX-CDDP-VP16	B~A		82	53	9 m	
Roth, 1992 ¹²³	A : CDDP-VP16	A	ME	148	61	9 m	NS
	B : VAC	B		146	51	8 m	
		A~B		143	60	8 m	
Joss, 1994 ¹²⁴	A : ADR-CDDP-VP16	A	tous	92	80	319 j	NS
	B : CPA-VP16-ADR	B		86	56	265 j	
	C : MTX-VCR-CPA	C~A		88	88	288 j	
Joss, 1995 ¹²⁵	A : CDDP-ADR-VP16	A~B	tous	202	88	339 j	(S)
	B : CPA-MTX-VCR-CCNU	3A→3B		204	87	371 j	
Postmus, 1996 ¹²⁶	A : CPA-ADR-VP16	A	ME	75	68	8 m	NS
	B : VCR-CBDCA-Ifo	A~B		73	70	9 m	
Urban, 1999 ⁴⁵	A : CCNU-CPA-ADR-VP16	A x 6	tous	223	78	306 j	0,08
	B : CCNU-ADR ~ CDDP-VDS-VP16	B 3x2		191	64	272 j	

N : nombre ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; NS : non significatif ; S : significatif ; (S) : significatif dans une analyse de sous-groupe ; m : mois ; s : semaine ; j : jour ; ME : maladie étendue ; ML : maladie limitée ; CDDP : cisplatine ; carbo ou CBDCA : carboplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; Ifo : ifosfamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine ; VDS : vindésine ; MMC : mitomycine C ; HMM : hexaméthylmelamine ; MTX : méthotrexate ; PCZ : procarbazine ; VAC : CPA-ADR-VCR ; RT : radiothérapie.

Tableau 11 : Essais randomisés testant les interférons.

Référence	Chimiothérapie	IFN	Modalité	Stade	N pts	SM CT	SM CT + IFN	P
Mattson, 1992 ⁵⁹	CPA-VCR-VP16	α 6 m	entretien	tous	237	11 m	11 m	NS
Jett, 1994 ¹²⁷	CDDP-VP16	γ 6 m	entretien RC	tous	100	19 m	13 m	NS
Kelly, 1995 ¹²⁸	CDDP-VP16 + RT	α 2 ans	entretien RO	ML	133	10 m	9 m	NS
Zarogoulidis, 1996 ¹²⁹	CBDCA-Ifo-VP16	α CT	induction 6-8 m	tous	45	11 m	10 m	NS
van Zandwijk, 1997 ¹³⁰	divers	γ 4 m	entretien RC	tous	120	10 m	9 m	NS
Prior, 1997 ¹³¹	VAC-CDDP-VP16	α 6 m	induction 6 m	tous	77	9 m	11 m	0,02
Ruotsalainen, 1999 ¹³²	CDDP-VP16	I. α croix-Rouge II. α Roche	induction	tous	219	10 m	10 m 10 m	NS

N : nombre ; RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; SM : survie médiane ; NS : non significatif ; m : mois ; ML : maladie limitée ; CT : chimiothérapie ; IFN : interféron ; CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; Ifo : ifosfamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine ; VAC : CPA-ADR-VCR.

Tableau 12 : Essais randomisés testant les anticoagulants/ antiagrégants.

Référence	Chimiothérapie	Anticoagulant/ antiagrégant	Modalité	Stade	N pts	SM CT	SM CT+ anti	P
Chahinian, 1989 ¹¹⁸	MTX-ADR-CPA-CCNU	warfarine	induction	ME	189	8 m	9 m	NS
Lebeau, 1993 ¹³³	CPA-CCNU-ADR-VP16	aspirine	induction 18 m	tous	303	285 j	282 j	NS
Lebeau, 1994 ⁴⁶	CPA-ADR-VP16-CCNU	héparine SC	induction 5 s	sem	277	261 j	317 j	0,01
Maurer, 1997 ¹³⁴	ADR-CPA-VP16	warfarine	induction 6 m	ML	369	19 m	21 m	NS

N : nombre ; SM : survie médiane ; S : significatif ; NS : non significatif ; m : mois ; s : semaine ; j : jour ; ME : maladie étendue ; ML : maladie limitée ; CT : chimiothérapie ; anti : anticoagulants/antiagrégants ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; ADR : adriamycine ; MTX : méthotrexate.

Tableau 13 : Essais randomisés testant la chimiothérapie de rattrapage.

Référence	Population	Bras	N pts	RO	SM	P
von Pawel, 1999 ⁵⁰		I. Topotecan	107	24 %	25 s	NS
		II. VCR-ADR-CPA	104	18 %	25 s	
Von Pawel, 2001 ⁵¹	chimiosensible (IL > 3m)	Topotecan				NS
		I. 2,3 mg/m ² po J1-5	52	23 %	32 s	
		II. 1,5 mg/m ² IV J1-5	54	15 %	25 s	
Sculier, 2002 ⁵²		CDDP (60 mg/m ²) + VP16				NS
		I. –	31	29 %	4,3 m	
		II. Carboplatine (200 mg/m ²)	34	47 %	7,6 m	
O'Brien, 2006 ⁴⁹		Topotecan oral	71	7 %	25,9 s	0,01
		Soins de soutien	70		13,9 s	

N : nombre ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; NS : non significatif ; m : mois ; s : semaine ; IL : intervalle libre ; CDDP : cisplatine ; VP16 : étoposide ; CPA : cyclophosphamide ; ADR : adriamycine ; VCR : vincristine.

La chimiothérapie de deuxième ligne est associée à un petit gain de survie. Si la rechute survient après une réponse à une chimiothérapie de première ligne avec un intervalle libre de plus de trois mois, la tumeur peut être considérée comme toujours sensible. Dans les autres situations, la seule association efficace décrite est cisplatine plus étoposide si le patient n'a pas été exposé préalablement à ces substances. Aucune autre chimiothérapie ne peut être spécifiquement recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Lung Cancer Working Party : Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules et résécables. Recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer working Party. Rev Med Brux 2006 ; 27 : 29-38
2. European Lung Cancer Working Party : Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules, non métastatiques et non résécables : les recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer Working Party. Rev Med Brux 2006 ; 27 : 152-61
3. European Lung Cancer Working Party : Les recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer Working Party. Cancers bronchiques non à petites cellules : Maladies avancées (métastatiques). Rev Med Brux 2007 ; 28 : 495-511
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. BTS guidelines : Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001 ; 56 : 89-108
9. Levine M, Browman G, Newman T, Cowan DH : The Ontario Cancer Treatment Practice Guidelines Initiative. Oncology (Huntingt) 1996 ; 10 (Suppl 11) : 19-22
10. Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay JA, Evans WK : Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. Lung Cancer 2004 ; 43 : 223-40
11. 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 : S1-53
12. Alberts WM : Lung Cancer Guidelines. Introduction. Chest 2003 ; 123 : 1S-2S
13. Simon GR, Turrisi A : Management of small cell lung cancer : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 ; 132 (Suppl 3) : 324S-39
14. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al.* : Standards, Options and Recommendations for the management of non-small cell lung carcinoma patients. Br J Cancer 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-49
15. McCrory DC, Colice GL, Lewis SZ, Alberts WM, Parker S : Overview of methodology for lung cancer evidence review and guideline development. Chest 2003 ; 123 (1 Suppl) : 3S-6
16. Cancer du poumon à petites cellules. Chimiothérapie + radiothérapie mais beaucoup de rechutes. Rev Prescrire 2007 ; 27 : 289-91
17. Mountain CF : Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997 ; 111 : 1710-7
18. Zelen M : Keynote address on biostatistics and data retrieval. Cancer Chemother Rep 1973 ; 4 : 31-42
19. Stahel R, Aisner J, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch F, Ihde DC : Staging and prognostic factors in small cell lung carcinoma. Consensus report. In : Hansen HH, Kristjansen PE, eds. Management of small cell lung cancer. Amsterdam, Elsevier, 1989 : 1-8
20. Simon GR, Wagner H : Small cell lung cancer. Chest 2003 ; 123 (1 Suppl) : 259S-71
21. Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilias G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D : Cisplatin/etoposide *versus* carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer : a randomized phase III study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. Semin Oncol 1994 ; 21 (3 Suppl 6) : 23-30
22. Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K *et al.* : Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. Ann Oncol 1996 ; 7 : 365-71
23. Tummarello D, Graziano F, Mari D *et al.* : Small cell lung cancer (SCLC) : a randomized trial of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine plus etoposide (CAV-E) or teniposide (CAV-T) as induction treatment, followed in complete responders by alpha-interferon or no treatment, as maintenance therapy. Anticancer Res 1994 ; 14 (5B) : 2221-7
24. Sculier JP, Bureau G, Giner V *et al.* : Induction chemotherapy with ifosfamide, etoposide, and anthracycline for small cell lung cancer : experience of the European Lung Cancer Working Party. Semin Oncol 1995 ; 22 (1 Suppl 2) : 18-22
25. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M *et al.* : A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide *versus* cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. Ann Oncol 2001 ; 12 : 463-70
26. Reck M, von Pawel J, Macha HN *et al.* : Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin *versus* carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 1118-27
27. Niell HB, Herndon JE, Miller AA *et al.* : Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer : Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 3752-9
28. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M *et al.* : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002 ; 346 : 85-91
29. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C *et al.* : Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2038-43

30. Eckardt JR, von PJ, Papai Z *et al.* : Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin *versus* etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2044-51
31. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T *et al.* : A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000 ; 30 : 23-36
32. Pujol JL, Carestia L, Daures JP : Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer ? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen *versus* a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 8-15
33. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C *et al.* : Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer : a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998 ; 19 : 141-51
34. Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M, Savas B : Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC) ? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer* 2005 ; 104 : 2650-7
35. Schiller JH, Adak S, Cella D, DeVore RF, III, Johnson DH : Topotecan *versus* observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer : E7593 : a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2114-22
36. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr *et al.* : Maintenance daily oral etoposide *versus* no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer : a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 95-102
37. Pujol JL, Douillard JY, Riviere A *et al.* : Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer : a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2082-9
38. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Sculier JP : Role of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the treatment of small-cell lung cancer : a systematic review of the literature with methodological assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 37 : 115-23
39. Humblet Y, Symann M, Bosly A *et al.* : Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung : a randomized study. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1864-73
40. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N : Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 666-74
41. Havemann K, Wolf M, Holle R *et al.* : Alternating *versus* sequential chemotherapy in small cell lung cancer. A randomized German multicenter trial. *Cancer* 1987 ; 59 : 1072-82
42. Evans WK, Feld R, Murray N *et al.* : Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. A multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 496]. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 451-8
43. Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD, Ruckdeschel JC, Aisner SC, Eggleston JC : A randomized comparison of standard chemotherapy *versus* alternating chemotherapy and maintenance *versus* no maintenance therapy for extensive-stage small-cell lung cancer : a phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 230-40
44. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N *et al.* : Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine *versus* cisplatin and etoposide *versus* alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83 : 855-61
45. Urban T, Chastang C, Lebas FX *et al.* : The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small cell lung carcinoma : A randomized study of 457 patients. «Petites Cellules» Group. *Cancer* 1999 ; 86 : 2238-45
46. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM *et al.* : Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. «Petites Cellules» Group. *Cancer* 1994 ; 74 : 38-45
47. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L *et al.* : Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer : a trial of the National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4434-9
48. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA : Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer : a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 348-54
49. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H *et al.* : Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5441-7
50. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA *et al.* : Topotecan *versus* cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 658-67
51. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL *et al.* : Phase II comparator study of oral *versus* intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1743-9
52. Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J *et al.* : A phase II randomised trial comparing the cisplatin-etoposide combination chemotherapy with or without carboplatin as second-line therapy for small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 1454-9
53. Maurer LH, Tulloh M, Weiss RB *et al.* : A randomized combined modality trial in small cell carcinoma of the lung : comparison of combination chemotherapy-radiation therapy *versus* cyclophosphamide-radiation therapy effects of maintenance chemotherapy and prophylactic whole brain irradiation. *Cancer* 1980 ; 45 : 30-9
54. Cullen M, Morgan D, Gregory W *et al.* : Maintenance chemotherapy for anaplastic small cell carcinoma of the bronchus : a randomised, controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986 ; 17 : 157-60
55. Einhorn LH, Crawford J, Birch R, Omura G, Johnson DH, Greco FA : Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 451-6
56. Controlled trial of twelve *versus* six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1989 ; 59 : 584-90
57. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM *et al.* : Duration of chemotherapy in small cell lung cancer : a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989 ; 59 : 578-83

58. Byrne MJ, van Hazel G, Trotter J *et al.* : Maintenance chemotherapy in limited small cell lung cancer : a randomised controlled clinical trial. *Br J Cancer* 1989 ; 60 : 413-8
59. Mattson K, Niiranen A, Pyrhonen S *et al.* : Natural interferon alfa as maintenance therapy for small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1992 ; 28A (8-9) : 1387-91
60. Lebeau B, Chastang C, Allard P, Miguères J, Boita F, Fichet D : Six vs twelve cycles for complete responders to chemotherapy in small cell lung cancer : definitive results of a randomized clinical trial. The «Petites Cellules» Group. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 286-90
61. Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ *et al.* : Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer : long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1230-40
62. Bleehen NM, Girling DJ, Machin D, Stephens RJ : A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I : Survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1993 ; 68 : 1150-6
63. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G *et al.* : Randomized trial comparing induction chemotherapy *versus* induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2337-44
64. Beith JM, Clarke SJ, Woods RL, Bell DR, Levi JA : Long-term follow-up of a randomised trial of combined chemoradiotherapy induction treatment, with and without maintenance chemotherapy in patients with small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1996 ; 32A : 438-43
65. Edmonson JH, Lagakos SW, Selawry OS *et al.* : Cyclophosphamide and CCNU in the treatment of inoperable small cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1976 ; 60 : 925-32
66. Hansen HH, Dombernowsky P, Hansen M, Hirsch F : Chemotherapy of advanced small-cell anaplastic carcinoma. Superiority of a four-drug combination to a three-drug combination. *Ann Intern Med* 1978 ; 89 : 177-81
67. Ettinger DS, Lagakos S : Phase III study of CCNU, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and VP-16 in small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982 ; 49 : 1544-54
68. Jackson DVJ, Zekan PJ, Caldwell RD *et al.* : VP-16-213 in combination chemotherapy with chest irradiation for small-cell lung cancer : a randomized trial of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol* 1984 ; 2 : 1343-51
69. Lowenbraun S, Birch R, Buchanan R *et al.* : Combination chemotherapy in small cell lung carcinoma. A randomized study of two intensive regimens. *Cancer* 1984 ; 54 : 2344-50
70. Zhiyi Z, Shenzhong W, Xiafang Z : Small cell carcinoma of the lung ; results of a combination chemotherapy and radiation therapy (COF vs COFP randomized analyzed). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 ; 10 : 2139-43
71. Messeih AA, Schweitzer JM, Lipton A *et al.* : Addition of etoposide to cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for remission induction and survival in patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987 ; 71 : 61-6
72. Jackson DVJ, Case LD, Zekan PJ *et al.* : Improvement of long-term survival in extensive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1161-9
73. Niiranen A, Holsti P, Salmo M : Treatment of small cell lung cancer. Two-drug *versus* four-drug chemotherapy and loco-regional irradiation with or without prophylactic cranial irradiation. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 501-5
74. Jett JR, Everson L, Therneau TM *et al.* : Treatment of limited-stage small-cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with or without etoposide : a randomized trial of the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 33-8
75. Sculier JP, Klastersky J, Libert P *et al.* : A randomized study comparing etoposide and vindesine with or without cisplatin as induction therapy for small cell lung cancer. EORTC Lung Cancer Working Party. *Ann Oncol* 1990 ; 1 : 128-33
76. Nikkanen V, Liippo K, Ojala A *et al.* : Vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide with and without etoposide in limited small cell lung cancer. *Acta Oncol* 1990 ; 29 : 421-4
77. Smith AP, Anderson G, Chappell G, Bowen DR : Does the substitution of cisplatin in a standard four drug regimen improve survival in small cell carcinoma of the lung ? A comparison of two chemotherapy regimens. *Thorax* 1991 ; 46 : 172-4
78. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H *et al.* : A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 1992 ; 49 : 431-5
79. Gatzemeier U, Pawel JV, Laumen R, Hossfeld DK, Neuhaus R : Etoposide/vincristine-based chemotherapy with or without carboplatin in extensive-stage small cell lung cancer : a prospective randomized phase III trial. *Semin Oncol* 1994 ; 21 (Suppl 6) : 31-5
80. Loehrer PJS, Ansari R, Gonin R *et al.* : Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer : a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2594-9
81. Randomised trial of four-drug *vs* less intensive two-drug chemotherapy in the palliative treatment of patients with small-cell lung cancer (SCLC) and poor prognosis. Medical Research Council Lung Cancer Working Party [published erratum appears in *Br J Cancer* 1996 ; 74 : 997]. *Br J Cancer* 1996 ; 73 : 406-13
82. Hirsch FR, Osterlind K, Jeppesen N *et al.* : Superiority of high-dose platinum (cisplatin and carboplatin) compared to carboplatin alone in combination chemotherapy for small-cell lung carcinoma : a prospective randomised trial of 280 consecutive patients. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 647-53
83. Pujol JL, Daures JP, Riviere A *et al.* : Etoposide Plus Cisplatin With or Without the Combination of 4'-Epidoxorubicin Plus Cyclophosphamide in Treatment of Extensive Small-Cell Lung Cancer : a French Federation of Cancer Institutes Multicenter Phase III Randomized Study. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 300-8
84. De Marinis F, Nelli F, Lombardo M *et al.* : A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005 ; 103 : 772-9
85. Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BEJ *et al.* : Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977 ; 61 : 349-54
86. Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I, Frank G, Rendell S : Co-trimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985 ; 3 : 54-64
87. O'Donnell MR, Ruckdeschel JC, Baxter D, McKneally MF, Caradonna R, Horton J : Intensive induction chemotherapy for small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1985 ; 69 : 571-5

88. Wolff SN, Birch R, Sarma P, Greco FA : Randomized dose-response evaluation of etoposide in small cell carcinoma of the lung : a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 583-7
89. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R *et al.* : A randomized comparison of high-dose *versus* conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive-stage small-cell lung cancer : a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1731-8
90. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP *et al.* : Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1848-52
91. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS *et al.* : Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2022-34
92. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G *et al.* : Multiple-drug weekly chemotherapy *versus* standard combination regimen in small-cell lung cancer : a phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1858-65
93. Souhami RL, Rudd R, Ruiz dEM *et al.* : Randomized trial comparing weekly *versus* 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer : a Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1806-13
94. James LE, Gower NH, Rudd RM *et al.* : A randomised trial of low-dose/high-frequency chemotherapy as palliative treatment of poor-prognosis small-cell lung cancer : a Cancer research Campaign trial. *Br J Cancer* 1996 ; 73 : 1563-8
95. Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y *et al.* : Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor *versus* standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2126-32
96. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA *et al.* : Randomized study of CODE *versus* alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer : an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2300-8
97. Sekine I, Nishiwaki Y, Noda K *et al.* : Randomized phase II study of cisplatin, irinotecan and etoposide combinations administered weekly or every 4 weeks for extensive small-cell lung cancer (JCOG9902-DI). *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 709-14
98. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE *et al.* : Standard *Versus* Intensified Chemotherapy With Granulocyte Colony-Stimulating Factor Support in Small-Cell Lung Cancer : A Prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3947-55
99. Crawford J, Ozer H, Stoller R *et al.* : Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 164-70
100. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C *et al.* : Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A : 319-24
101. Trillet-Lenoir V, Green JA, Manegold C *et al.* : Recombinant granulocyte colony stimulating factor in the treatment of small cell lung cancer : a long-term follow-up [letter]. *Eur J Cancer* 1995 ; 31A : 2115-6
102. Hamm J, Schiller JH, Cuffie C *et al.* : Dose-ranging study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2667-76
103. Bunn PAJ, Crowley J, Kelly K *et al.* : Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer : a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2860]. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1632-41
104. Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U *et al.* : Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer : a prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 642-50
105. Fukuoka M, Masuda N, Negoro S *et al.* : CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997 ; 75 : 306-9
106. Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P *et al.* : Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer : a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol* 2000 ; 23 : 393-400
107. Miles DW, Fogarty O, Ash CM *et al.* : Received dose-intensity : a randomized trial of weekly chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 77-82
108. Woll PJ, Hodgetts J, Lomax L, Bildet F, Cour-Chabernaud V, Thatcher N : Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor ? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 652-9
109. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ : Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support : results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 395-404
110. Woll PJ, Thatcher N, Lomax L *et al.* : Use of hematopoietic progenitors in whole blood to support dose-dense chemotherapy : a randomized phase II trial in small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 712-9
111. Sculier JP, Paesmans M, Lecomte J *et al.* : A three-arm phase III randomised trial assessing, in patients with extensive-disease small-cell lung cancer, accelerated chemotherapy with support of haematological growth factor or oral antibiotics. *Br J Cancer* 2001 ; 85 : 1444-51
112. Chak LY, Daniels JR, Sikic BI, Torti FM, Lockbaum P, Carter SK : Patterns of failure in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982 ; 50 : 1857-63
113. Osterlind K, Sorenson S, Hansen HH *et al.* : Continuous *versus* alternating combination chemotherapy for advanced small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1983 ; 43 (12 Pt 1) : 6085-9
114. Daniels JR, Chak LY, Sikic BI *et al.* : Chemotherapy of small-cell carcinoma of lung : a randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs. *J Clin Oncol* 1984 ; 2 : 1192-9
115. Livingston RB, Mira JG, Chen TT, McGavran M, Costanzi JJ, Samson M : Combined modality treatment of extensive small cell lung cancer : a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1984 ; 2 : 585-90
116. Maurer LH, Pajak T, Eaton W *et al.* : Combined modality therapy with radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in limited small-cell carcinoma of the lung : a Phase III cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1985 ; 3 : 969-76

117. Feld R, Evans WK, Coy P *et al.* : Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1401-9
118. Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH *et al.* : A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B [see comments]. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 993-1002
119. Havemann K, Wolf M, Drings P *et al.* : Experience of a German multicenter study group with ifosfamide in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1989 ; 16 (1 Suppl 3) : 9-18
120. Goodman GE, Crowley JJ, Blasko JC *et al.* : Treatment of limited small-cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide *versus* concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide and chest radiotherapy : a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 39-47
121. Wolf M, Pritsch M, Drings P *et al.* : Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer : a German multicenter randomized trial of 321 patients [see comments]. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 614-24
122. Wampler GL, Heim WJ, Ellison NM, Ahlgren JD, Fryer JG : Comparison of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with an alternating regimen of methotrexate, etoposide, and cisplatin/cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in the treatment of extensive-disease small-cell lung carcinoma : a Mid- Atlantic Oncology Program study. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1438-45
123. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH *et al.* : Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine *versus* etoposide and cisplatin *versus* alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer : a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 282-91
124. Joss RA, Alberto P, Bleher EA *et al.* : Combined-modality treatment of small-cell lung cancer: randomized comparison of three induction chemotherapies followed by maintenance chemotherapy with or without radiotherapy to the chest. *Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)*. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 921-8
125. Joss RA, Bacchi M, Hurny C *et al.* : Early *versus* late alternating chemotherapy in small-cell lung cancer. *Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)*. *Ann Oncol* 1995 ; 6 : 157-66
126. Postmus PE, Scagliotti G, Groen HJ *et al.* : Standard *versus* alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer : an EORTC Phase III trial. *Eur J Cancer* 1996 ; 32A(9) : 1498-503
127. Jett JR, Maksymiuk AW, Su JQ *et al.* : Phase III trial of recombinant interferon gamma in complete responders with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2321-6
128. Kelly K, Crowley JJ, Bunn PAJ *et al.* : Role of recombinant interferon alfa-2a maintenance in patients with limited-stage small-cell lung cancer responding to concurrent chemoradiation : a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2924-30
129. Zarogoulidis K, Ziogas E, Papagiannis A *et al.* : Interferon alpha-2a and combined chemotherapy as first line treatment in SCLC patients : a randomized trial. *Lung Cancer* 1996 ; 15 : 197-205
130. van Zandwijk N, Groen HJ, Postmus PE *et al.* : Role of recombinant interferon-gamma maintenance in responding patients with small cell lung cancer. A randomised phase III study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group [see comments]. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 1759-66
131. Prior C, Oroszy S, Oberaigner W *et al.* : Adjunctive interferon-alpha-2c in stage IIIB/IV small-cell lung cancer : a phase III trial [published erratum appears in *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 963]. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 392-6
132. Ruotsalainen TM, Halme M, Tamminen K *et al.* : Concomitant chemotherapy and IFN-alpha for small cell lung cancer : a randomized multicenter phase III study. *J Interferon Cytokine Res* 1999 ; 19 : 253-9
133. Lebeau B, Chastang C, Muir JF, Vincent J, Massin F, Fabre C : No effect of an antiaggregant treatment with aspirin in small cell lung cancer treated with CCAVP16 chemotherapy. Results from a randomized clinical trial of 303 patients. The «Petites Cellules» Group. *Cancer* 1993 ; 71 : 1741-5
134. Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR *et al.* : Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer : a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 3378-87

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 11 février 2008 ; accepté dans sa version définitive le 15 février 2008.