

**SOCIETE BELGE DE PNEUMOLOGIE – COMMISSION ONCOLOGIE**  
**DIRECTIVE CONSENSUELLE : LA CHIMIOTHERAPIE ET LE CANCER DU POUMON NON A PETITES**  
**CELLULES DE STADE AVANCE**

**Résumé**

**1. Quel est le groupe cible visé par cette directive ?**

- Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IV, à l'exception de patients sélectionnés présentant une métastase cérébrale isolée ou plusieurs lésions pulmonaires (ex. tumeur avec nodule dans un autre lobe).
- Les patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB, pour lesquels un traitement multimodal (chimiothérapie et radiothérapie) n'est pas recommandé.

**2. Quels patients peuvent suivre une chimiothérapie systémique ?**

- La chimiothérapie est indiquée pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé présentant un indice de performance (IP) OMS 0 ou 1, quel que soit leur âge (*évidence très bonne, bénéfice important, grade de recommandation A*).
- La chimiothérapie peut être indiquée pour des patients sélectionnés atteints de CPNPC de stade avancé avec une comorbidité et/ou un IP OMS 2 (*évidence bonne, bénéfice petit, grade de recommandation C*).

**3. Quelle chimiothérapie a un effet sur la survie de ces patients ?**

- L'addition d'une polychimiothérapie à base de platine au traitement de type « best supportive care » (BSC, traitement symptomatique optimal) améliore de manière significative la survie des patients atteints de CPNPC de stade avancé (*évidence très bonne, bénéfice important, grade de recommandation A*).

**3a. Y a-t-il une différence entre la chimiothérapie à base de cisplatine et la chimiothérapie à base de carboplatine ?**

- Le cisplatine reste l'agent standard pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé mais le carboplatine est également indiqué pour une question de toxicité ou pour des raisons organisationnelles (*évidence bonne, bénéfice petit, grade de recommandation C*).

**3b. Les schémas de 3<sup>e</sup> génération à base de platine améliorent-ils davantage la survie des patients que les schémas de 2<sup>e</sup> génération à base de platine ?**

- L'utilisation de schémas de 3<sup>e</sup> génération à base de platine pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé améliore davantage la survie que l'utilisation de schémas de 2<sup>e</sup> génération à base de platine (*évidence très bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B*).

**3c. Constate-t-on des différences en termes de survie entre les différents doublets de 3<sup>e</sup> génération au platine ?**

- Dans le traitement des patients atteints de CPNPC de stade avancé, les différences en termes de survie entre les différents doublets combinant un dérivé du platine et un agent de 3<sup>e</sup> génération sont réduites (*évidence bonne, bénéfice petit, grade de recommandation C*).

**3d. Les combinaisons de platine avec deux ou plusieurs cytostatiques de 3<sup>e</sup> génération sont-elles supérieures aux combinaisons de platine avec un seul cytostatique de 3<sup>e</sup> génération ?**

- Pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé, la polychimiothérapie ne doit pas associer le platine à plus d'un cytostatique de 3<sup>e</sup> génération (*évidence bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B*).

**3e. Quelle est la durée optimale de la chimiothérapie ?**

- En l'absence de progression prématurée ou de toxicité majeure, la polychimiothérapie à base de platine administrée aux patients atteints de CPNPC de stade avancé doit idéalement comporter 3 ou 4 cycles (*évidence très bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B*).

**4. Quel est le rôle de la monochimiothérapie avec les médicaments de 3<sup>e</sup> génération ?**

- L'addition à un traitement supportif ('best supportive care') d'une monochimiothérapie basée sur un nouvel agent de 3<sup>e</sup> génération améliore la survie des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade avancé (*évidence très bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B*).
- Chez le patient âgé avec CPNPC de stade avancé, la monochimiothérapie basée sur les agents de 3<sup>e</sup> génération est aussi efficace que la combinaison de deux nouveaux agents (*évidence bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B*).
- Cependant, chaque fois que cela est possible, une combinaison associant un dérivé du platine avec un agent de 3<sup>e</sup> génération est recommandée chez les patients atteints de CPNPC de stade avancé (*évidence bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B*).

5. Quelle est la place des combinaisons ne contenant pas de dérivé du platine ?

- Chez les patients atteints de CPNPC de stade avancé, la chimiothérapie contenant du platine montre une meilleure efficacité que les traitements sans platine (*évidence très bonne, bénéfice petit, recommandation C*).

6. Quel est le rôle de la chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne (3<sup>e</sup> ligne) ?

- Pour les patients atteints de CPNPC en progression, il est indiqué de faire suivre le traitement de 1<sup>re</sup> ligne, si l'IP est bon, d'un traitement de 2<sup>e</sup> ligne au docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à progression ou toxicité sévère (*évidence très bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B*).
- Il n'y a pas assez de données concernant la chimiothérapie de 3<sup>e</sup> ligne (*évidence limitée, bénéfice nul, grade de recommandation 0*).
- Il n'y a pas assez de données concernant la thérapie biologique moléculaire (*évidence limitée, bénéfice petit, grade de recommandation 0*).

7. La chimiothérapie peut-elle améliorer la qualité de vie et le contrôle des symptômes ?

- Dans les CPNPC de stade avancé, la chimiothérapie, tant en première qu'en 2<sup>e</sup> ligne, est associée à une amélioration de la qualité de vie avec régression des symptômes liés à la maladie, en dépit des effets secondaires du traitement (*évidence très bonne, bénéfice modéré, recommandation B*).

8. Quel est le rôle des essais cliniques ?

- Compte tenu des nombreuses questions toujours sans réponse et de la possibilité d'améliorer les résultats, la participation de patients atteints de CPNPC de stade avancé à un essai clinique bien structuré est fortement recommandée (*évidence très bonne, bénéfice important, grade de recommandation A*).

## Procédure et méthodes

Vu l'importance d'apporter des soins optimaux aux patients atteints d'une tumeur respiratoire, la Société belge de Pneumologie (SBP) a chargé sa Commission Oncologie d'élaborer des directives en la matière. Les membres de cette Commission sont L. Bosquée (LB), F. Duplacquet (FD), D. Galdermans (DG), P. Germonpré (PG), J. Lecomte (JL), V. Ninane (VN), J. Van Meerbeeck (JM) et J. Vansteenkiste (JS, président). J. Vansteenkiste est chargé des comptes rendus relatifs à cet aspect des directives. Seule la SBP a apporté son soutien logistique à cette mission. Toute offre de parrainage commercial a été déclinée.

Le groupe n'entendait pas effectuer une méta-analyse systématique d'études individuelles (comme c'est le cas pour les « evidence-based guidelines ») mais s'est basé sur le principe des directives consensuelles, adapté à la Belgique. A cette fin, le groupe est parti des directives récentes et détaillées de l'*American College of Chest Physicians* [1]. L'examen de la littérature médicale a essentiellement porté sur des études et méta-analyses randomisées prospectives commentées et publiées dans des revues spécialisées (contrôle de la littérature jusqu'à la date de la réunion consensuelle : le 10/10/2003).

Les chimiothérapies sont subdivisées comme suit :

- les médicaments de 2<sup>e</sup> génération : cisplatine (cis), carboplatine (carbo), vindésine (vind), vinblastine, (vinb), étoposide (éto), téniposide (téni), mitomycine C (mito), ifosfamide (ifo),
- les produits de 3<sup>e</sup> génération : gemcitabine (gem), paclitaxel (pacli), docétaxel (docé), irinotécan (irino) et vinorelbine (vino).

En Belgique, outre les médicaments de 2<sup>e</sup> génération, la gemcitabine et la vinorelbine sont remboursées en cas de CPNPC et le docétaxel dans le traitement de 2<sup>e</sup> ligne du CPNPC.

L'évidence existante est surtout présentée dans des tableaux. La survie est le principal objectif. Le temps de survie médian est exprimé en mois et a parfois été converti en fonction des données reprises dans les études (1 mois correspond à 4,3 semaines ou 30,5 jours). Dans les tableaux, la valeur *P* porte toujours sur les résultats en termes de survie, sauf mention contraire.

Les sujets suivants ont été étudiés par 4 sous-groupes (chacun comptant un représentant du Nord et du Sud du pays) :

1. Quels sont les malades visés par cette directive ? (LB, JS)
2. Quels patients peuvent suivre une chimiothérapie systémique ? (LB, JS)
3. Quelle chimiothérapie a un effet sur la survie ? (LB, JS)
  - 3a. Y a-t-il une différence entre cisplatine et carboplatine ? (LB, JS)
  - 3b. Les schémas de 3<sup>e</sup> génération à base de platine sont-ils plus efficaces que les schémas de 2<sup>e</sup> génération à base de platine ? (LB, JS)
  - 3c. Y a-t-il des différences entre les doublets de 3<sup>e</sup> génération à base de platine ? (LB, JS)

- 3d. Les combinaisons de platine avec un seul cytostatique de 3<sup>e</sup> génération sont-elles supérieures aux combinaisons de platine avec deux ou plusieurs cytostatiques de 3<sup>e</sup> génération ? (FD, JM)
- 3e. Quelle est la durée optimale de la chimiothérapie ? (PG, VN)
4. Quel est le rôle de la monothérapie aux agents de 3<sup>e</sup> génération ? (PG, VN)
5. Quelle est la place des combinaisons ne contenant pas de dérivé du platine ? (FD, JM)
6. Quel est le rôle de la chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne (3<sup>e</sup> ligne) ? (DG, JL)
7. La chimiothérapie peut-elle améliorer la qualité de vie et le contrôle des symptômes ? (DG, JL)

Les rapports de chacun de ces sous-groupes ont permis de constituer la première version des directives (v1), qui a fait l'objet d'une discussion lors de la réunion consensuelle du 10/10/2003. La force de l'évidence, le bénéfice de l'intervention et, sur cette base, le grade de recommandation ont été évalués selon le système de la *US Preventive Services Task Force* [2] (Tableaux 1A à 1D).

Lors de la réunion consensuelle, la v1 a été parcourue, modifiée et complétée de manière critique, d'autres données importantes ayant été fournies par les membres. L'approbation d'une directive et ses répartitions proportionnelles ont été effectuées sur la base d'un consensus. Lorsque l'unanimité n'a pas été atteinte, les décisions ont été prises à la majorité des voix. En cas d'égalité de voix, la voix du président était décisive.

Après la réunion consensuelle, une version 2 (v2) a été rédigée par chacun des sous-groupes. Ces parties ont à nouveau été lues par l'ensemble des membres de la Commission Oncologie. Elles ont ensuite été réunies en une troisième version (v3) par le responsable de ce thème.

La v3 a été soumise à l'ensemble des membres de la SBP par le biais d'un envoi peu de temps avant l'assemblée annuelle et d'une présentation orale lors de cette assemblée le 29/11/2003. Chaque membre a eu la possibilité d'y apporter des modifications avant et au cours de la réunion ainsi que pendant le mois qui a suivi.

Après avoir répondu aux questions éventuelles et avoir intégré les changements décidés, la quatrième version a été rédigée dans les deux langues nationales. Cette version a été soumise à l'approbation du Conseil d'administration de la SBP.

Les modifications éventuelles apportées par le Conseil d'administration ont été intégrées dans la version finale v5, qui constitue la directive officielle de la SBP.

## 1. Quel est le groupe cible visé par cette directive ?

Le cancer du poumon est la cause la plus fréquente de décès par cancer en Occident. Le nombre moyen de cas par an s'élève à 200.000 au sein de l'UE et 8.000 en Belgique. Près de 80% de ces patients sont atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Sur la base du système TNM international, ces patients sont versés dans quatre catégories correspondant à quatre stades évalués en fonction de l'extension et du pronostic [3].

Pour les patients à un stade précoce (I et II), la résection chirurgicale reste le traitement standard mais l'utilité des thérapies néoadjuvantes et adjuvantes continue de faire l'objet de recherches intensives. Les patients en bonne forme montrant une extension tumorale locorégionale (stades IIIA et IIIB) suivent un traitement à la fois systémique et local.

Les patients atteints de métastases (surtout au niveau des glandes surrénales, des os, du cerveau, du foie ou du poumon controlatéral) correspondent au stade IV et ne présentent généralement plus aucune chance de guérison. Dans la classification TNM la plus récente, les patients qui présentent une métastase pulmonaire isolée dans un autre lobe que la tumeur primitive sont également considérés comme métastatiques, bien qu'il puisse en principe s'agir d'une seconde tumeur pulmonaire primitive. Dans ce sous-groupe comme pour les patients atteints d'une métastase cérébrale isolée, des études non randomisées [4-8] ont prouvé qu'une approche chirurgicale combinée pouvait déboucher sur un taux de survie à 5 ans compris entre 20 et 30%. Dans tous les autres cas, la chimiothérapie constitue la pierre angulaire du traitement.

Pour les patients de stade IIIB avec une atteinte maligne de la plèvre ou du péricarde, le traitement multimodal n'a plus la moindre utilité. D'autres patients IIIB ne sont pas suffisamment en forme pour supporter un tel traitement. Cet état peut s'expliquer par un affaiblissement général (exprimé sous la forme d'un indice de performance (IP), soit de l'OMS [9] (Tableau 1E) soit de Karnofsky [10]). En termes de pronostic et de choix du traitement, ces patients atteints d'une « mauvaise maladie IIIB » correspondent aux patients de stade IV. Des études réunissant des patients de stade IV et « IIIB mauvais » ont apporté leur lot d'évidence en ce sens. Cependant, lorsque l'on interprète ces études, il convient de tenir compte du fait que les patients atteints d'une « mauvaise maladie IIIB » présentent une survie légèrement meilleure que les patients de stade IV [3, 11], de sorte que ces études mettront en exergue de meilleurs résultats en termes de survie que les études consacrées à une population homogène de patients de stade IV.

- **Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IV, à l'exception de patients sélectionnés présentant une métastase cérébrale isolée ou plusieurs lésions pulmonaires (ex. tumeur avec nodule dans un autre lobe).**
- **Les patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB, pour lesquels un traitement multimodal (chimiothérapie et radiothérapie) n'est pas recommandé.**

## 2. Quels patients peuvent suivre une chimiothérapie systémique ?

Puisque l'avantage de survie apporté par la chimiothérapie est modeste (voir plus loin) dans le cas de patients atteints de CPNPC de stade avancé et que les effets secondaires peuvent être importants, il convient de déterminer quels patients ont les meilleures chances de tirer profit du traitement.

Le facteur le mieux étudié est l'indice de performance (IP, Tableau 1E). Les patients avec un IP OMS  $\geq 2$  ont des chances de survie beaucoup plus limitées et supportent moins bien la chimiothérapie à base de platine [12-17]. Toutefois, la chimiothérapie sous forme de monothérapie à l'aide d'un nouvel agent qui entraîne moins d'effets secondaires (gemcitabine, vinorelbine, docétaxel, paclitaxel) peut être utile en cas d'IP OMS 2 (cf. § sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie).

Le plus grand âge ne peut être invoqué comme raison pour ne pas traiter des patients atteints de CPNPC. Dans ce groupe, il convient cependant de tenir compte de la comorbidité, qui peut compromettre le pronostic et les possibilités de traitement [18,19]. En l'absence de comorbidité, l'âge en tant que tel n'est pas une raison suffisante pour refuser de traiter ces patients par chimiothérapie standard [20]. L'efficacité de la chimiothérapie est identique mais le risque d'effets secondaires, leucopénie et neuropathie incluses [19], peut augmenter chez certains patients.

- **La chimiothérapie est indiquée pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé présentant un indice de performance (IP) OMS 0 ou 1, quel que soit leur âge (évidence très bonne, bénéfice important, grade de recommandation A).**
- **La chimiothérapie peut être indiquée pour des patients sélectionnés atteints de CPNPC de stade avancé avec une comorbidité et/ou un IP OMS 2 (évidence bonne, bénéfice petit, grade de recommandation C).**

## 3. Quelle chimiothérapie a un effet sur la survie de ces patients ?

L'évolution naturelle du CPNPC de stade avancé se reflète dans les bras « best supportive care » (BSC) des études randomisées historiques [21-30]. Par BSC, on entend le traitement des symptômes par les médicaments (antitussifs, analgésiques, etc.) et par la radiothérapie palliative. La survie médiane générée par le BSC a atteint 3,6 mois en moyenne (de 2,4 à 4,9 mois) avec un taux de survie à un an de 10 à 15%.

Différentes études randomisées ont comparé la survie entre la chimiothérapie à base de platine et le BSC [21-30]. Chacune a mis en lumière une meilleure survie chez les patients traités, soit une médiane de survie de 6,5 mois en moyenne (de 4,7 à 8,5 mois). La différence est significative dans 6 études sur les 10 [21, 22, 27-30].

Quatre méta-analyses utilisant une méthode différente (Tableau 2) sont néanmoins parvenues à la même conclusion selon laquelle la combinaison BSC et chimiothérapie à base de platine améliore la survie de manière significative par rapport au seul BSC [31-34]. L'analyse effectuée par le *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group* est la plus importante de toutes puisqu'elle a réuni l'historique complet de près de 1200 patients [34]. Cette méta-analyse indique que le traitement par chimiothérapie alcalinisante (sans platine) nuit à la survie tandis que la chimiothérapie à base de platine donne un gain de survie de 27% ( $P < 0.0001$ ).

L'importance de l'avantage de survie peut être exprimée par une règle simple à retenir : pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé à évolution spontanée, la survie médiane atteint 15 semaines et le taux de survie à un an s'élève à 15%. En cas de traitement par doublet platine + agent de 2<sup>e</sup> génération, la survie médiane atteint 25 semaines et le taux de survie à un an s'élève à 25%.

- **L'addition d'une polychimiothérapie à base de platine au traitement de type « best supportive care » (BSC, traitement symptomatique optimal) améliore de manière significative la survie des patients atteints de CPNPC de stade avancé (évidence très bonne, bénéfice important, grade de recommandation A).**

### **3a. Y a-t-il une différence entre la chimiothérapie à base de cisplatine et la chimiothérapie à base de carboplatine ?**

En Belgique, deux dérivés du platine sont disponibles pour le traitement du CPNPC : le cisplatine et le carboplatine. Le cisplatine a été le plus utilisé dans les études randomisées et a fait l'objet de méta-analyses [31-34]. Toutefois, les études récentes font de plus en plus appel au carboplatine. Le cisplatine entraîne une plus grande toxicité non hématologique (nausées, vomissements, neuropathie, détérioration de la fonction rénale) que le carboplatine tandis que ce dernier est associé à une toxicité hématologique plus importante.

Trois études randomisées prospectives se sont penchées directement sur la question [35-37] et deux autres l'ont fait de manière moins directe [17, 38] (Tableau 3A). Deux des trois études qui se sont directement intéressées à la toxicité ont porté sur un nombre relativement faible de patients [35, 36]. La première étude a indiqué une tendance à une meilleure réponse après traitement au cisplatine, sans toutefois révéler une différence significative en termes de survie [35]. La deuxième étude a permis d'identifier une réponse comparable, avec un avantage de survie pour le carboplatine [36]. Il convient cependant de souligner que cette étude comportait d'importantes faiblesses méthodologiques, de sorte que l'on peut tout au plus la considérer comme une étude exploratoire : l'IP moyen était nettement meilleur pour le bras carboplatine, aucun plan statistique n'avait été défini au préalable, des analyses intermédiaires non prévues avaient été effectuées et aucune information n'avait été transmise concernant le traitement de 2<sup>e</sup> ligne. La troisième étude, plus récente et plus importante, a montré un



avantage de survie significatif pour le cisplatine par rapport au carboplatine en combinaison avec du paclitaxel [37].

En ce qui concerne deux autres études importantes de phase III, l'une [17] n'a pas identifié de différence entre la combinaison cisplatine-paclitaxel et la combinaison carboplatine-paclitaxel tandis que la seconde [38] a indiqué une survie nettement meilleure avec la combinaison cisplatine-docétaxel qu'avec la combinaison carboplatine-docétaxel. Aucune valeur significative n'a été calculée pour cette dernière étude puisqu'il s'agissait d'une étude à 3 bras qui ne visait pas essentiellement à comparer les 2 bras cités.

Le choix reste dès lors un point controversé. Le cisplatine demeure le choix standard sur la base de plusieurs études, de méta-analyses et de la plus grande étude randomisée de bonne qualité [37]. Pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé, le carboplatine constitue une solution de rechange, notamment pour le traitement des patients qui présentent une altération préalable de la fonction rénale ou une neurotoxicité, des patients chez qui le cisplatine entraîne des nausées trop gênantes ou pour des raisons organisationnelles (ex. : pas assez de temps ou de place pour des schémas plus longs, notamment la pré- et la posthydratation en cas d'utilisation de cisplatine).

*Le dosage recommandé pour le cisplatine est d'au moins 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine. La dose AUC (« area under the curve » = surface sous la courbe) de carboplatine doit atteindre au minimum 5 pour un cycle de 3 semaines.*

- **Le cisplatine reste l'agent standard pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé mais le carboplatine est également indiqué pour une question de toxicité ou pour des raisons organisationnelles (évidence bonne, bénéfice petit, grade de recommandation C).**

### **3b. Les schémas de 3<sup>e</sup> génération à base de platine améliorent-ils davantage la survie des patients que les schémas de 2<sup>e</sup> génération à base de platine ?**

Ces 10 dernières années ont vu l'introduction d'agents chimiothérapeutiques de 3<sup>e</sup> génération qui, en monothérapie, donnent tous une réponse d'au moins 20% dans des études de phase II portant sur des CPNPC de stade avancé qui n'ont jamais été traités auparavant : gemcitabine, docétaxel, irinotécan, paclitaxel et vinorelbine. En Belgique, un remboursement est prévu pour le docétaxel (2<sup>e</sup> ligne), la gemcitabine et la vinorelbine.

En règle générale, les agents chimiothérapeutiques de 3<sup>e</sup> génération présentent une toxicité moindre que leurs prédécesseurs. Leur efficacité en association avec le platine a fait l'objet d'études approfondies [39-46] (Tableau 3B). Dans trois de ces études, le nouveau bras a montré de meilleurs résultats en termes de survie [39, 43, 45].

Dans une première étude à 3 bras (cisplatine-vindésine, cisplatine-vinorelbine, vinorelbine-monothérapie), le nouveau doublet contenant du platine a enregistré des résultats significativement

meilleurs que l'ancien ( $P = 0,04$ ) [39]. Dans une deuxième étude, également à 3 bras (cisplatine-étoposide, cisplatine-paclitaxel à faible dose, cisplatine-paclitaxel à forte dose avec G-CSF), le résultat global des deux nouveaux bras était significativement meilleur que l'ancien ( $P = 0,048$ ) [43]. Dans une dernière étude, qui a toutefois connu de nombreux problèmes méthodologiques, la survie après traitement carboplatine-gemcitabine s'est avérée meilleure qu'après traitement cisplatine-vinblastine ( $P = 0,001$ ) [45].

Bien que la majorité des études indiquent une toxicité moindre avec les derniers schémas, cet aspect ne se traduit que très discrètement dans les différences en termes de qualité de vie (QoL : quality of life). Sur les quatre études qui ont analysé la QoL, seule une a enregistré une amélioration des résultats après 6 semaines de traitement [40].

Une seule méta-analyse a été réalisée à ce sujet [47]. Si l'on se base sur les résultats de 3296 patients, qui semblaient comparables, les schémas de 3<sup>e</sup> génération améliorent la réponse de 13% et le taux de survie à un an de 4% ( $P = 0,04$ ).

L'ensemble des résultats indique une amélioration réelle quoique discrète du traitement par chimiothérapie depuis l'ajout d'agents de 3<sup>e</sup> génération au platine. Pour simplifier, disons que les doublets classiques atteignent une médiane de survie de 25 semaines et un taux de survie à un an de 25% contre 33 semaines et 33% pour les nouveaux schémas de traitement.

- **L'utilisation de schémas de 3<sup>e</sup> génération à base de platine pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé améliore davantage la survie que l'utilisation de schémas de 2<sup>e</sup> génération au platine (évidence très bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B).**

### **3c. Constate-t-on des différences en termes de survie entre les différents doublets de 3<sup>e</sup> génération au platine ?**

Quatre grandes études randomisées récentes ont comparé différents nouveaux doublets contenant du platine [17, 38, 48, 49] (Tableau 3C). Au total, 3417 patients ont participé à ces études. La conclusion générale est qu'il y a peu de différences entre les différents schémas : la réponse varie entre 20 et 30% tandis que la médiane de survie fluctue entre 8 et 10 mois dans chacun des bras étudiés. Seule l'étude la plus importante, qui regroupait plus de 400 patients par bras, a permis d'identifier une différence significative quoique restreinte en termes de survie avec le doublet cisplatine-docétaxel par rapport au doublet cisplatine-vinorelbine ( $P = 0,044$ ) [38]. Dans une autre étude réunissant près de 1200 patients, le temps jusqu'à progression de la maladie était significativement plus long pour le traitement cisplatine-gemcitabine que pour le traitement cisplatine-paclitaxel ( $P = 0,001$ ), mais aucune différence n'a été constatée en termes de survie [17]. En ce qui concerne la toxicité, le doublet cisplatine-vinorelbine a entraîné davantage de nausées et de problèmes hématologiques alors que les schémas

comprenant du paclitaxel sont surtout susceptibles de causer une alopecie et une neuropathie parfois sévère. Les problèmes de thrombopénie, sans hémorragie, ont été plus fréquents pour le doublet cisplatine-gemcitabine.

- **Dans le traitement des patients atteints de CPNPC de stade avancé, les différences en termes de survie entre les différents doublets combinant platine et un agent de 3<sup>e</sup> génération sont réduites (évidence bonne, bénéfice petit, grade de recommandation C).**

### **3d. Les combinaisons de platine avec deux ou plusieurs cytostatiques de 3<sup>e</sup> génération sont-elles supérieures aux combinaisons de platine avec un seul cytostatique de 3<sup>e</sup> génération ?**

Les chapitres précédents ont permis d'observer que les combinaisons de platine avec un cytostatique de 3<sup>e</sup> génération sont supérieures aux combinaisons de platine avec un ou plusieurs cytostatiques de 2<sup>e</sup> génération et qu'il n'y a qu'une faible différence d'activité entre les différentes combinaisons de platine avec un cytostatique de 3<sup>e</sup> génération.

On peut également se demander si le platine associé à deux cytostatiques de 3<sup>e</sup> génération est meilleur que les combinaisons de platine avec un seul cytostatique de 3<sup>e</sup> génération. L'hypothèse sous-jacente en la matière est que la combinaison de (nouveaux) cytostatiques pourrait avoir une activité additive ou synergique.

Dans ce chapitre, ce point a été vérifié à l'aide d'un examen systématique des études randomisées, publiées dans les revues PubMed et CurrentContents, portant sur des patients atteints de CPNPC de stade avancé, avec la réponse et la survie pour objectifs. Seuls les manuscrits publiés ont été pris en considération.

Quatorze études randomisées ont été retrouvées, dont à peine quatre ont été publiées. Deux d'entre elles présentent un bras comparatif avec une combinaison de cytostatiques de 2<sup>e</sup> génération. Le Tableau 3D [50, 51] résume deux études de phase III à trois bras dont un bras combine cisplatine et deux cytostatiques de 3<sup>e</sup> génération.

Comella et al. ont publié l'analyse intermédiaire d'une étude dans laquelle la réponse et la survie dans le bras cisplatine-vinorelbine sont significativement inférieures à la réponse et à la survie dans le bras cisplatine-gemcitabine-vinorelbine [52]. Le bras cisplatine-vinorelbine a dès lors été arrêté. L'étude poursuit en comparant le doublet cisplatine-gemcitabine au triplet précité. Compte tenu notamment du nombre restreint de patients, aucune conclusion formelle n'a pu être tirée de cette étude.

Alberola et al. ont publié les résultats complets d'une étude au cours de laquelle les patients se sont vu administrer l'un des traitements suivants : cisplatine-gemcitabine, cisplatine-gemcitabine-vinorelbine ou 3 cures gemcitabine-vinorelbine associées à 3 cures vinorelbine-ifosfamide [51]. Ce dernier bras est discuté dans le paragraphe 5. Les auteurs n'ont pas mentionné de différence au niveau des objectifs

de réponse et de survie. La combinaison de 3 cytostatiques a toutefois entraîné une toxicité hématologique plus forte et des vomissements sévères.

- **Pour les patients atteints de CPNPC de stade avancé, la polychimiothérapie ne doit pas associer le platine à plus d'un seul cytostatique de 3<sup>e</sup> génération (évidence bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B).**

### **3e. Quelle est la durée optimale de la chimiothérapie ?**

Dans la plupart des études, il est prévu d'administrer six cures de chimiothérapie aux patients. Le nombre moyen de cycles effectivement donnés dans ces études est généralement de quatre. Par analogie avec le cancer du poumon à petites cellules et d'autres sortes de tumeurs, l'on s'interroge sur le nombre optimal de cycles de chimiothérapie. Trois études randomisées se sont penchées sur la question mais seuls les résultats de deux d'entre elles ont été publiés à ce jour (cf. Tableau 3E).

L'étude de Smith et al. a comparé 3 cycles et 6 cycles de la combinaison MVP (mitomycine, vinblastine et cisplatine) [53]. Dans les deux bras de l'étude, plus de 70% des patients ont suivi 3 cycles de chimiothérapie. A peine 31% des patients randomisés dans le bras à 6 cycles ont réellement reçu 6 cycles. La principale raison pour justifier l'arrêt prématuré du traitement était la progression de la maladie. Aucune différence significative n'a pu être trouvée en termes de survie, de contrôle des symptômes ou de qualité de vie.

L'autre étude de Socinski et al. s'est intéressée à la durée optimale de la combinaison carboplatine-paclitaxel [54]. Quatre cycles ont été comparés avec la poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie. Dans les deux bras de l'étude, plus de 55% des patients ont bénéficié de 4 cycles de chimiothérapie. Parmi les patients du bras avec traitement d'entretien, 42% ont reçu au moins 5 cycles de chimiothérapie. Le traitement a essentiellement été arrêté pour cause de progression de la maladie et sur décision du patient/médecin. A l'instar de l'étude précitée, aucune différence significative n'a pu être trouvée en termes de survie, de toxicité (excepté pour la neuropathie) ou de qualité de vie.

Belani et al. ont récemment publié une étude regroupant trois schémas différents de carboplatine avec paclitaxel hebdomadaire suivis d'un traitement d'entretien de paclitaxel hebdomadaire ou d'une simple observation [55]. L'objectif de cette étude était de déterminer la meilleure combinaison de carboplatine avec une dose hebdomadaire de paclitaxel. Par ailleurs, pour cause de double randomisation, cette étude ne nous permet pas de tirer la moindre conclusion sur la durée optimale du traitement ou sur l'utilité d'une chimiothérapie d'entretien. C'est pourquoi cette étude ne figure pas dans notre tableau.

- **En l'absence de progression prématurée ou de toxicité majeure, la polychimiothérapie à base de platine administrée aux patients atteints de CPNPC de stade avancé doit**

**idéalement comporter 3 ou 4 cycles (évidence très bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B).**

#### **4. Quel est le rôle de la monochimiothérapie avec les médicaments de 3<sup>e</sup> génération ?**

Quelques nouveaux médicaments ont démontré une activité en monothérapie dans des études de phase II et comprennent la gemcitabine, la vinorelbine, des dérivés des taxanes comme le paclitaxel et le docétaxel, et des camptothécines comme l'irinotécan. En Belgique, seuls la gemcitabine, la vinorelbine et le docétaxel (pour ce dernier médicament, en 2<sup>e</sup> ligne seulement) sont remboursés dans l'indication CBNPC. Pour préciser leur rôle en monochimiothérapie, il faut essayer de répondre aux questions suivantes :

- Quel est l'effet sur la survie d'une monochimiothérapie avec un médicament de 3<sup>e</sup> génération en comparaison avec un traitement purement symptomatique (best supportive care ou BSC) ?
- L'effet d'un nouveau médicament en monothérapie sur la survie est-il comparable à celui de son association avec un dérivé du platine ou à celui d'une association entre dérivé du platine et agents de 2<sup>e</sup> génération ?
- Est-ce qu'une polychimiothérapie à base de médicaments de 3<sup>e</sup> génération est supérieure à une monochimiothérapie utilisant un médicament de 3<sup>e</sup> génération ?

##### *Monochimiothérapie comparée au BSC*

Trois études de phase III ont comparé l'effet sur la survie d'une monochimiothérapie à base d'un médicament de 3<sup>e</sup> génération avec celui d'un traitement purement palliatif et les drogues testées étaient la vinorelbine, le paclitaxel et le docétaxel [56-58]. Deux autres études ont été exclues volontairement de cette analyse, la première parce que l'objectif primaire était la palliation plutôt que la survie [59] et la seconde parce que le bras contrôle comprenait du fluorouracil et du leucovorin plutôt qu'un traitement supportif seul [60].

Le « Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group » a comparé une monochimiothérapie à base de vinorelbine au BSC chez des patients âgés (âge  $\geq 70$ ) [56]. La vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>) était administrée en intraveineux les jours 1 et 8 d'un cycle de traitement de 21 jours, avec un total de six cycles et montrait un avantage de survie par rapport au BSC (Tableau 4A).

La survie était également supérieure avec le paclitaxel et le docétaxel en comparaison avec le traitement supportif seul dans les deux études évaluant les taxanes [57,58] (table II). Dans l'étude de Ranson, le paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) était administré en 3 h par voie intraveineuse toutes les trois semaines et la réponse évaluée tous les deux cycles déterminait la suite du traitement [57]. Dans l'étude de Roszkowski, le docétaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) était administré en 1 heure par voie intraveineuse, tous les 21 jours jusqu'à progression, bénéfice maximal ou effets secondaires inacceptables [58].

**Comme l'illustre le tableau, dans ces trois études, le bénéfice de survie lié à l'adjonction d'une monochimiothérapie avec un nouvel agent au traitement supportif (BSC) était d'une importance comparable à celui que procurent les associations de médicaments basées sur les dérivés du platine.**

*Monochimiothérapie avec un agent de 3<sup>e</sup> génération vs. polychimiothérapie associant cisplatine et un agent de 2<sup>e</sup> génération*

Les nouveaux médicaments en monothérapie ont également été comparés à des combinaisons doubles associant cisplatine aux « anciens » agents de 2<sup>e</sup> génération comme la vindesine ou l'étoposide. La monochimiothérapie avec la gemcitabine [61,62], la vinorelbine [39], et l'irinotécan [46] administrée chez les patients avec CBNPC à un stade avancé donnait des résultats similaires en terme de survie que les associations cisplatine-étoposide or cisplatine-vindésine (Tableau 4B).

Toutefois, la monochimiothérapie avec ces agents de troisième génération était associée à un profil de toxicité moins important que les anciennes combinaisons à base de cisplatine.

*Monochimiothérapie avec un agent de 3<sup>e</sup> génération vs. polychimiothérapie associant cet agent et un dérivé du platine*

Trois études seulement ont exploré cette problématique, deux avec la vinorelbine [39,63] et une avec l'irinotécan [46]. Dans les trois études, la combinaison du cisplatine avec le nouvel agent augmentait toujours de manière significative le taux de réponse par rapport au traitement avec le nouvel agent seul. Dans l'étude de Le Chevalier [39], l'augmentation du taux de réponse avec la combinaison était associée à un gain de survie (Tableau 4C). Dans une analyse de sous-groupe de l'étude japonaise [46], l'association cisplatine + irinotécan comme la monochimiothérapie à l'irinotécan chez les patients en stade IV donnaient un gain de survie par rapport à l'association cisplatine + vindesine (mais la comparaison n'a pas été faite entre cisplatine + irinotécan et irinotécan en monothérapie).

*Monochimiothérapie avec un agent de 3<sup>e</sup> génération vs. combinaison de deux agents de 3<sup>e</sup> génération*

Deux études ont étudié l'effet sur la survie d'une association de nouveaux agents par rapport à leur administration en monothérapie chez le sujet âgé (âge  $\geq 70$ ) [64,65]. Dans l'étude de Frasci [64], la vinorelbine a été comparée à l'association vinorelbine + gemcitabine; l'essai devait incorporer 120 patients par bras mais l'analyse interim de survie planifiée montrait un avantage en terme de survie pour la combinaison (Tableau 4D). Dans un large essai de phase III, ouvert, multicentrique, Gridelli et al ont comparé l'efficacité et la toxicité de la combinaison de vinorelbine plus gemcitabine avec celles de chacune des deux drogues administrées seules dans le CBNPC au stade avancé [65]. Toutes les drogues étaient administrées aux jours 1 et 8 toutes les trois semaines pendant un maximum de six cycles avec la survie comme objectif primaire. La vinorelbine associée à la gemcitabine ne s'est pas révélée plus efficace que la monochimiothérapie à base de vinorelbine ou de gemcitabine chez le patient âgé avec un CBNPC au stade avancé.

- **L'addition à un traitement supportif ('best supportive care') d'une monochimiothérapie basée sur un nouvel agent de 3<sup>e</sup> génération améliore la survie des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade avancé (évidence très bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B).**
- **Chez le patient âgé avec CPNPC de stade avancé, la monochimiothérapie basée sur les agents de 3<sup>e</sup> génération est aussi efficace que la combinaison de deux nouveaux agents (évidence bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B).**
- **Cependant, chaque fois que cela est possible, une combinaison associant un dérivé du platine avec un agent de 3<sup>e</sup> génération est recommandée chez les patients atteints de CPNPC de stade avancé (évidence bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B).**

##### **5. Quelle est la place des combinaisons ne contenant pas de dérivé du platine ?**

La méta-analyse réalisée par le *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group* a révélé que la chimiothérapie contenant du cisplatine était supérieure à la chimiothérapie sans cisplatine en cas de cancer du poumon de stade avancé [34]. L'administration de cisplatine peut toutefois s'accompagner d'une toxicité non négligeable. Etant donné que les cytostatiques de 3<sup>e</sup> génération en monothérapie présentent une activité supérieure au cisplatine ou au carboplatine en monothérapie, on peut se demander si une combinaison de 2 ou de plusieurs cytostatiques de 3<sup>e</sup> génération offrirait une meilleure activité que les combinaisons de dérivés du platine (Tableau 5).

Georgoulis et al. ont comparé une chimiothérapie cisplatine-docetaxel avec une chimiothérapie sans platine gemcitabine-docetaxel [66]. La médiane de survie était de 10 versus 9,5 mois et le temps de progression médian de 8 versus 9 mois avec un taux de réponse objective de 35% versus 33%, les analyses statistiques ne montraient aucun avantage significatif en faveur de l'une ou l'autre association. Les vomissements et la diarrhée étaient significativement supérieurs dans le groupe ayant reçu du cisplatine (P=0.0001).

Kosmidis et al. ont publié une étude comparant carboplatine-paclitaxel avec gemcitabine-paclitaxel [67]. Comme dans l'étude précédente le taux de réponse objective, la survie médiane et le temps de progression médian n'étaient pas différents, 28% versus 35% (P=0,12), 10,4 versus 9,8 mois (P=0,32) et 6,3 versus 6,1 mois (P=0,36). Les deux bras ont été bien tolérés, le profil de toxicité hématologique des deux chimiothérapies étant similaire.

Chen et collaborateurs, dans une étude utilisant les mêmes associations que Kosmidis, ont retrouvé les mêmes résultats avec respectivement 40% versus 40%, 14,1 versus 12,6 mois, et 5,7 versus 6,2 mois [68]. Toutes les toxicités étaient peu sévères et réversibles à l'exception de la neuropathie.

Gridelli et ses co-auteurs, dans une étude comprenant 2 bras (cisplatine-vinorelbine ou cisplatine-gemcitabine versus gemcitabine-vinorelbine) ont montré ce qu'il qualifie lui-même de discret avantage non significatif en faveur des chimiothérapies comprenant du cisplatine, le temps de survie médian était de 9 versus 8,2 mois, la survie à 1 an 38% versus 32% ( $P=0,08$ ) et le temps de progression médian de 23 versus 17 semaines ( $P=0,004$ ) [69].

Une autre méthode d'investigation des régimes de chimiothérapie sans platine a été utilisée par Greco et collègues [70]. Il comparait une trichimiothérapie associant deux cytostatiques de 3<sup>e</sup> génération et un dérivé du platine (carboplatine-paclitaxel-gemcitabine, carboplatine-paclitaxel-vinorelbine) à un doublet sans platine (gemcitabine-paclitaxel et gemcitabine-vinorelbine). Cette étude ne montrait pas de différence significative entre les combinaisons avec ou sans platine, le taux de survie médian était équivalent ( $P=0,187$ ). La trichimiothérapie avait une myélotoxicité supérieure mais non significative sur le plan statistique.

Deux autres auteurs, Gebbia [71] et Sculier [72], ont inclu dans leur chimiothérapie une vieille molécule efficace dans le cancer du poumon non à petites cellules, l'ifosfamide. Gebbia et al. comparaient un traitement séquentiel gemcitabine-ifosfamide suivi par cisplatine-vinorelbine, ou cisplatine-vinorelbine suivi par gemcitabine-ifosfamide, ou cisplatine-gemcitabine, ou cisplatine-vinorelbine [71]. Ils ont trouvé une différence en taux terme de réponse objective en faveur du bras commençant par le régime contenant du platine (32% versus 19%). Sculier et al. ont montré un taux significativement inférieur de thrombocytopenie dans le bras recevant de l'ifosfamide et de la gemcitabine ( $P<0,001$ ) mais un taux supérieur de leucopénie dans ce même régime ( $p=0,002$ ) [72]. Il n'y avait pas de différence en termes d'efficacité.

Récemment, Alberola et collaborateurs ont comparé, dans une étude incluant 557 patients répartis dans trois bras comparant gemcitabine-vinorelbine suivis par un doublet inhabituel vinorelbine-ifosfamide, ou une trichimiothérapie cisplatine-gemcitabine-vinorelbine, ou cisplatine-gemcitabine [51]. Le taux de réponse était significativement inférieur dans le bras sans platine (27%, 41%, 42%,  $P=0,0003$ ), le taux de survie médian et le temps sans progression médian étaient équivalents.

Dans aucune de ces études le taux de décès rapporté au type de chimiothérapie n'est significativement différent. Il ressort de ces études que les chimiothérapies sans platine sont moins toxiques mais cela n'est pas corrélé avec une amélioration de la qualité de vie.

Sur base de ces études, le doublet contenant du cisplatine reste le traitement standard de première ligne chez les patients ayant un CPNCP de stade avancé.

- **Chez les patients atteints de CPNPC de stade avancé, la chimiothérapie contenant du platine montre une meilleure efficacité que les traitements sans platine (évidence très bonne, bénéfice petit, recommandation C).**



## 6. Quel est le rôle de la chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne (3<sup>e</sup> ligne) ?

En cas de progression du CPNPC après la chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne, la médiane de survie ne dépasse pas 3 à 4 mois. Le nombre de patients qui se voient administrer une chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne reste probablement inférieur à 50% des patients traités en 1<sup>re</sup> ligne.

A ce jour, une évidence tirée d'études randomisées est uniquement disponible pour la chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne avec docétaxel. Dans les études de phase II, le docétaxel a montré une activité antitumorale chez cette population de patients. La plupart des patients ont suivi une chimiothérapie de première ligne à base de platine, ont affiché un bon indice de performance (OMS 0-1) et avait un CBNPC au stade IV [73]. Les deux études randomisées de phase III publiées incluaient des patients affichant une progression après traitement par chimiothérapie contenant du platine (Tableau 6) [74, 75].

La première étude a montré un avantage de survie significatif pour les patients traités au docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> par rapport au BSC [74]. Dans la mesure où le docétaxel à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> était associé à une mortalité élevée, atteignant 6% pendant la thérapie, la dose a été ramenée à 75 mg/m<sup>2</sup> pendant l'étude. Dans la seconde étude, la médiane de survie était identique dans les trois bras mais le taux de survie à un an était nettement meilleur pour le docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> [75]. En cas de réponse, le groupe docétaxel s'est vu administrer jusqu'à 10 cycles. Cette dernière étude a également démontré que la vinorelbine et l'ifosfamide n'avaient que peu d'effet en chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne.

Seules des études de phase II ont été réalisées avec la gemcitabine en 2<sup>e</sup> ligne [76-80].

La littérature n'aborde pas les différents groupes de patients qui entrent en considération pour un traitement après une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne. Par analogie avec le cancer du poumon à petites cellules, nous pouvons distinguer les groupes suivants : 1/ les patients avec une « *récidive sensible* » : réponse objective au traitement de 1<sup>re</sup> ligne avec intervalle d'au moins 3 mois entre la dernière administration du traitement précédent et la progression tumorale ; 2/ les patients avec une « *récidive réfractaire* » : progression pendant la chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne ou dans les 3 mois après l'arrêt du premier traitement.

Nous ne disposons encore d'aucune réponse quant à savoir si cette distinction se traduit par une différence dans l'activité d'une chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne mais dans la plupart des cas, les patients de la première catégorie reçoivent plus volontiers un traitement de 2<sup>e</sup> ligne. Par ailleurs, en cas de « *récidive sensible* », il semble intéressant de reprendre le traitement de 1<sup>re</sup> ligne mais aucune étude randomisée n'a été réalisée dans ce domaine.

Aucune étude randomisée n'a non plus exploré l'intérêt de la chimiothérapie de 3<sup>e</sup> ligne.

*Note : thérapie biologique moléculaire et CPNPC (« targeted therapy »).*

Le cancer du poumon est associé à un nombre considérable d'anomalies moléculaires. Il s'agit notamment d'anomalies au niveau de la transduction intracellulaire des signaux, de l'expression de certains gènes, de l'apoptose (mort cellulaire programmée) ou de l'angiogenèse (néovascularisation

tumorale). Tout progrès dans les connaissances de ces troubles biologiques moléculaires ouvre potentiellement la voie à de nouveaux agents anticancéreux.

En ce qui concerne le CPNPC, la plupart des études ont été consacrées aux inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) comme le gefitinib (Iressa) ou l'erlotinib (Tarceva), aux inhibiteurs des métalloprotéinases comme le marimastat ou le batimastat, ou aux inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) comme la thalidomide. Cependant, aucune étude randomisée de grande ampleur n'a encore été publiée.

Le gefitinib est l'un des agents les plus étudiés. En cas de CPNPC, on constate souvent une surexpression d'EGFR, qui s'accompagne d'un mauvais pronostic. La stimulation d'EGFR entraîne l'apparition d'une cascade de signaux intracellulaires qui débouche sur la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et l'arrêt de l'apoptose. Deux grandes études de phase II ont été réalisées avec le gefitinib (Iressa) : IDEAL 1 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung cancer) [81] et IDEAL 2 [82]. Les patients ont reçu 250 mg ou 500 mg de gefitinib par jour per os après au moins un ou deux cycles de chimiothérapie dans l'étude IDEAL 1 et après au moins deux cycles préalables de chimiothérapie dans l'étude IDEAL 2. La thérapie a été poursuivie jusqu'à une toxicité intolérable ou la progression de la maladie.

La réponse a atteint 18% dans IDEAL 1 et 12% dans IDEAL 2. Le contrôle de la maladie (c.-à-d. la réponse partielle ou la stabilisation) a été obtenu chez respectivement 54% et 42% des patients. La médiane de survie était respectivement de 7,6 et 6,5 mois.

Par rapport à la chimiothérapie, les effets secondaires constatés étaient modérés : éruptions cutanées (45%), diarrhée (40%), démangeaisons (30%) et nausées (15%) étaient les plus fréquents. Ces effets secondaires étaient rarement sévères (généralement degré 1-2, rarement 3, jamais 4).

- **Pour les patients atteints de CPNPC en progression, il est indiqué de faire suivre le traitement de 1<sup>re</sup> ligne, si l'IP est bon, d'un traitement de 2<sup>e</sup> ligne au docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à progression ou toxicité grave (évidence très bonne, bénéfice modéré, grade de recommandation B).**
- **Il n'y a pas assez de données concernant la chimiothérapie de 3<sup>e</sup> ligne (évidence limitée, bénéfice nul, grade de recommandation 0).**
- **Il n'y a pas assez de données concernant la thérapie biologique moléculaire (évidence limitée, bénéfice petit, grade de recommandation 0).**

## **7. La chimiothérapie peut-elle améliorer la qualité de vie et le contrôle des symptômes ?**

L'appréciation de la qualité de vie revêt un intérêt certain chez des patients qui reçoivent une chimiothérapie présentant des effets secondaires non négligeables et une efficacité modérée [83].

Toutefois, des interrogations persistent quant à la définition précise associée au concept de qualité de vie, à la manière de l'apprécier et de réaliser l'évaluation en clinique.

De nombreuses échelles de qualité de vie ont vu le jour au cours des vingt dernières années. Parmi les questionnaires validés, certains paraissent mieux adaptés et plus souvent utilisés pour les patients atteints de cancer du poumon :

- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (ORTC QLQ LC13) and Lung Cancer module (LC13) [84],
- Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) [85],
- Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) [86],
- Functional Living Index Cancer (FLIC) [87],
- Rotterdam Symptom Score List (RSSL) [88].

L'amélioration de la qualité de vie est principalement obtenue par la régression des symptômes lorsque la chimiothérapie est efficace.

Différentes études comparant une chimiothérapie à base de platine et des agents de la 2<sup>e</sup> génération à un traitement symptomatique optimal (BSC : 'best supportive care') ont montré que seuls les patients qui recevaient la chimiothérapie signalaient une amélioration de leur qualité de vie (QoL : 'quality of life') (Tableau 7A).

L'utilisation de nouvelles molécules de 3<sup>e</sup> génération en monothérapie comparée au traitement symptomatique optimal donne des résultats similaires (Tableau 7B).

Par contre, les études comparant différentes chimiothérapies de combinaison, soit une chimiothérapie à base de platine et des agents de la 2<sup>e</sup> génération versus platine et un agent de la 3<sup>e</sup> génération (Tableau 7C), ou les différentes chimiothérapies à base de platine et un agent de la 3<sup>e</sup> génération (Tableau 7D), ne permettent pas de conclusion formelle quant à la meilleure combinaison. Dans la plus grande étude, les deux bras à base de dérivés du platine et de docétaxel montraient une qualité de vie nettement meilleure que le traitement à base de cisplatine et vinorelbine [38].

Enfin, certains modificateurs de la réponse biologique (gefitinib, Iressa) sont peu toxiques et peuvent fournir des bénéfices à la fois sur les symptômes et la qualité de vie. L'échelle LCS (« Lung Cancer Symptom ») a globalement indiqué une amélioration des symptômes de 40% (IDEAL 1) et 43% (IDEAL 2). En cas de réponse tumorale, ce chiffre a dépassé 70%. Soulignons que cet effet a souvent été atteint dans les 4 semaines [81, 82].

Au fil des études, un consensus se dégage sur la nécessité et l'importance de l'évaluation de la qualité de vie des patients chez des patients traités par chimiothérapie pour un stade avancé de cancer pulmonaire non à petites cellules [1].

- **Dans les CPNPC de stade avancé, la chimiothérapie, tant en première qu'en 2<sup>e</sup> ligne, est associée à une amélioration de la qualité de vie avec régression des symptômes liés à la**

**maladie, en dépit des effets secondaires du traitement (évidence très bonne, bénéfice modéré, recommandation B).**

### **Addendum**

Le tableau 8 donne des exemples d'une série de doublets à base de platine.

Tableau 1A : force de l'évidence, selon le système de l'*US Preventive Services Task Force* [2].

très bonne	méta-analyse – plusieurs études prospectives contrôlées randomisées
bonne	au moins une étude prospective contrôlée randomisée
limitée	comparaison historique de données bien conçue, prospective, mais non randomisée
faible	petites séries rétrospectives – descriptions de cas anecdotiques

Tableau 1B : bénéfice de l'intervention selon le système de l'*US Preventive Services Task Force* [2].

important	le bénéfice de l'intervention est de loin supérieur aux inconvénients potentiels
modéré	le bénéfice de l'intervention est supérieur aux inconvénients potentiels
petit	cliniquement, le bénéfice de l'intervention n'est pas très pertinent par rapport aux inconvénients potentiels
nul/négatif	les inconvénients de l'intervention pèsent aussi lourd ou plus lourd dans la balance que le bénéfice potentiel

Tableau 1C : grade de recommandation selon le système de l'*US Preventive Services Task Force* [2].

A	fortement recommandé	(très) bonne évidence	bénéfice important
B	recommandé	(très) bonne évidence évidence modérée	bénéfice modéré bénéfice important / modéré
C	peu recommandé	(très) bonne évidence évidence limitée évidence limitée	bénéfice petit bénéfice important / modéré décision consensuelle du groupe
D	contre-indiqué	évidence modérée à (très) bonne	effet nul ou négatif
O	manque de données	évidence limitée	effet réduit, nul ou négatif

Tableau 1D : grade de recommandation sous la forme d'un tableau selon le système de l'*US Preventive Services Task Force* [2].

	important	modéré	petit	nul/négatif
très bonne	A	B	C	D
bonne	A	B	C	D
modérée	B	B	C	D

limitée      C      C      C/O      O

Tableau 1E : Indice de performance OMS.

0	activité physique normale
1	fatigue et activité physique nettement diminuée
2	idem, mais alité moins de 50% de la journée
3	idem, mais alité plus de 50% de la journée
4	alité en permanence et incapable de prendre soin de lui-même

Tableau 2 : méta-analyses concernant le rôle de la chimiothérapie à base de cisplatine.

	N essais	N cisplatine	N patients	résultat
Souquet et al. [31]	7	6	706	Mortalité à 6 mois OR 0,60 ; P < 0,05
Grilli et al. [32]	6	5	635	Mortalité RR 0,76 (0,66-0,87) ; P < 0,05
Marino et al. [33]	8	6	712	Mortalité à 6 mois OR 0,44 (0,32-0,50) ; P < 0,05
NSCLC Coll Group [34]	11	8	1190	Mortalité HR 0,73 (0,63-0,85) ; P < 0,0001

OR : *odds ratio* ; RR : *relative risk* ; HR : *hazard ratio*.

Tableau 3A : études comparant le cisplatine et le carboplatine.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Klastersky et al. [35]	114	cis-éto	76	63	27	7,5	NR	meilleure réponse bras cis (P= 0,07) survie NS
	114	carbo-éto	64	61	16	6,7	NR	
Jelic et al. [36]	114	cis-vind-mito	59	51	37	NR	NR	meilleure survie bras carbo (P= 0,008)
	107	carbo-vind-mito	70	45	36	NR	NR	
Schiller et al. [17]	288	cis-pacli	94	89	22	7,8	31	survie NS
	299	carbo-pacli	95	86	17	8,1	34	
Rosell et al. [37]	302	cis-pacli	83	60	28	9,8	38	meilleure survie bras cis (P= 0,019)
	306	carbo-pacli	83	60	25	8,2	34	
Fossella et al. [38]	408	cis-docé	96	67	32	11,3	46	meilleure survie bras cis (P non calculé)
	406	carbo-docé	96	68	24	9,4	38	

% IP 0-1 : pourcentage de patients présentant un indice de performance OMS 0 ou 1.

% st 4 : pourcentage de patients de stade IV (versus IIIB).

médiane (m) : médiane de survie exprimée en mois.

% 1 an : pourcentage de patients qui survivent après 1 an.

NR : non rapporté ; NS : non significatif.



Tableau 3B : études comparant des chimiothérapies associant un dérivé du platine à un agent de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Le Chevalier et al. [39]	206	cis-vino	80	50	30	10	38 (17) *	meilleure survie cis-vino (P= 0,04)
	200	cis-vind	81	55	19	8	29 (13) *	
Giaccone et al. [40]	155	cis-pacli	87	63	41	9,7	43	survie NS
	162	cis-téni	91	60	28	9,9	41	
Cardenal et al. [41]	69	cis-gem	100	52	41	8,7	32	survie NS
	66	cis-éto	100	49	22	7,2	26	
Crino et al. [42]	155	cis-gem	93	79	38	8,6	33	survie NS
	152	cis-ifo-mito	93	79	26	9,6	34	
Bonomi et al. [43]	399	cis-pacli ±G-CSF	100	78	26	9,9	39	meilleure survie cis-pacli (P= 0,048)
	200	cis-éto	100	85	13	7,6	32	
Gebbia et al. [44]	122	cis-vino	78	45	39	7	15	survie NS
	125	cis-vind-mito	77	46	42	8	15	
Grigorescu et al. [45]	99	carbo-gem	28	40	27	11,5	36	meilleure survie carbo-gem (P= 0,001)
	99	cis-vinb	32	44	15	7,9	13	
Negoro et al. [46]	133	cis-irino	94	62	44	12	46	survie NS
	133	cis-vind	94	62	32	11	38	

\* donné pour les patients ayant un indice de performance OMS 0-1 (ou 2). Autres abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 3C : études comparant différents schémas de chimiothérapie associant des dérivés du platine à des agents de différentes générations.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Kelly et al. [48]	202	cis-vino	100	89	28	8,1	36	survie NS
	206	carbo-pacli	100	88	25	8,6	38	
Schiller et al. [17]	288	cis-pacli	94	89	22	7,8	31	survie NS progression plus tardive avec cis-gem (P=0,001)
	288	cis-gem	95	86	22	8,1	36	
	304	cis-docé	94	86	18	7,4	31	
	299	carbo-pacli	95	86	17	8,1	34	
Scagliotti et al. [49]	205	cis-gem	95	81	30	9,8	37	survie NS
	204	carbo-pacli	92	82	31	9,9	43	
	203	cis-vino	92	81	30	9,5	37	
Fossella et al. [38]	408	cis-docé	96	67	32	11,3	46	survie cis-docé > cis-vino (P= 0,044)
	406	carbo-docé	96	68	24	9,4	38	
	404	cis-vino	96	67	25	10	41	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 3D : études comparant des bichimiothérapies et des trichimiothérapies contenant du platine.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Comella et al. [50]	60	cis-gem	100	57	30	9,8	40	meilleure survie dans le bras cis-gem-vino que dans le bras cis-vino (P<0,006)
	60	cis-vino	100	57	25	8,1	34	
		cis-gem-vino	100	57	47	11,9	45	
Alberola et al. [51]	182	cis-gem	85	77	42	9,3	38	survie NS
	182	cis-gem-vino	83	79	41	8,2	33	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 3E : études sur la durée optimale de la chimiothérapie à base de platine.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Smith et al. [53]	155	3X cis-vinb-mito	70	55	31	6	22	survie NS
	153	6X cis-vinb-mito	77	53	38	7	25	
Socinski et al. [54]	114	4X carbo-pacli	54	88	22	6,6	28	survie NS
	116	carbo-pacli >*	50	86	24	8,5	34	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 4A : études comparant la monothérapie à base d'un médicament de 3<sup>e</sup> génération et le « best supportive care ».

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
ELVIS [56]	76	vinorelbine	76	74	20	6,5	32	meilleure survie avec vino (P=0,03)
	78	BSC	76	72	-	4,9	14	
Ranson et al. [57]	79	paclitaxel	84	51	16	6,8	20-41*	meilleure survie avec pacli (P=0,037)
	78	BSC	82	59	-	4,8	18-39*	
Roszkowski et al. [58]	137	docétaxel	81	44	13	6	25	meilleure survie avec docé (P=0,026)
	70	BSC	77	53	-	5,7	16	

\* intervalle de confiance de 95%

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 4B : études comparant une monothérapie à base d'un médicament de 3<sup>e</sup> génération à des combinaisons d'agents de 2<sup>e</sup> génération et de dérivés du platine.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Ten Bokkel et al. [61]	72	gemcitabine	82	76	18	6,6	26	survie NS
	75	cis-éto	91	75	15	7,6	24	
Vansteenkiste et al. [62]	84	gemcitabine	67	58	20	8	24	survie NS
	85	cis-vind	65	57	20	6	21	
Le Chevalier et al. [39]	206	vinorelbine	77	47	14	7.2	30	survie NS
	200	cis-vind	82	55	19	7.4	27	
Negoro et al. [46]	132	irinotécan	94	66	20	10.7	42	survie NS
	133	cis-vind	94	62	32	10.7	38	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 4C : études comparant une monothérapie à base d'un médicament de 3<sup>e</sup> génération à des combinaisons d'agents de 3<sup>e</sup> génération et de dérivés du platine.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Depierre et al. [63]	115	vinorelbine	70	56	16	7,4	NR	survie NS
	116	cis-vino	72	53	43	7,7	NR	
Le Chevalier et al. [39]	206	vinorelbine	77	47	14	7,2	30	meilleure survie avec cis-vino (P=0,045)
	206	cis-vino	80	50	30	9,3	35	
Negoro et al. [46]	132	irinotécan	94	66	20	10,7	42	NR
	133	cis-irino	94	62	44	11,6	47	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 4D : études comparant une monothérapie à base d'un agent de 3<sup>e</sup> génération à des combinaisons d'agents de 3<sup>e</sup> génération (sans platine).

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Frasci et al. [64]	60	vinorelbine	78	58	15	4.2	13	combinaison gem-vino meilleure (P<0,01)
	60	gem-vino	73	60	25	6.7	30	
Gridelli et al. [65]	233	vinorelbine	81	71	18	8.4	38	survie NS
	233	gemcitabine	82	70	16	6.5	28	
	232	gem-vino	81	69	21	7.0	30	

Abréviations comme dans le tableau 3A.



Tableau 5 : études comparant des combinaisons ne contenant pas de dérivé du platine et des combinaisons à base de platine.

	N	bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Georgoulis [66]	205	cis-docé	89	63	35	10	42	survie NS
	201	gem-docé	87	65	33	9,5	39	
Kosmidis[67]	238	carbo-pacli	86	62	28	10,4	42	survie NS
	241	gem-pacli	88	61	35	9,8	41	
Chen [68]	45	carbo-pacli	100	62	40	14,1	51	NR
	45	gem-pacli	100	60	40	12,6	53	
Gridelli [69]	252	cis-vino/cis-gem	87	80	30	9,5	survie NS (P=0.08)	
	251	gem-vino	87	81	25	8		
Greco [70]	71	carbo-pacli-gem	100	72	NR	9,8	38	survie NS
	65	carbo-pacli-vino	100	78	NR	9,9	44	
	64	gem-pacli	100	83	NR	8,7	38	
	67	gem-vino	100	73	NR	10,7	42	
Gebbia[71]	62	gem-ifo>cis-vino	100	53	19	NR	NR	survie NS
	60	cis-vino>gem-ifo	100	51	32	NR	NR	
	140	cis-vino	100	53	42	9	24	
	138	cis-gem	100	54	30	8,2	20	
Sculier [72]	94	cis-carbo-ifo	69	92	26	6	23	survie NS
	92	cis-carbo-gem	67	89	33	8,5	33	
	94	gem-ifo	68	93	27	7,5	35	
Alberola [51]	182	cis-gem	100	77	42	9,3	38	survie NS
	188	cis-gem-vino	100	79	41	8,2	33	
	187	gem-vino>ifo	100	81	27	8,1	34	

Tableau 6 : études comparant une monothérapie au docétaxel et le « best supportive care » en traitement de 2<sup>e</sup> ligne.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	% réponse	médiane (m)	% 1 an	remarques
Shepherd et al. [74]	104	docé (100>75)	76	77	6	7	29	meilleure survie avec docé (P=0,047)
	100	BSC	75	81	-	4,6	19	
Fossella et al. [75]	60	docé 100	83	86	11	5,5	21	meilleure survie avec docé (P=0,025)
	59	docé 75	82	90	7	5,7	32	
	60	vino ou ifo	85	91	1	5,6	19	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 7A : Données relatives à la QoL dans des études comparant des combinaisons d'agents de 2<sup>e</sup> génération et de dérivés du platine au « best supportive care ».

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	Résultat QoL
Helsing et al. [28]	26	carbo-éto	61	88	EORTC QLQ-C30 et LC13 mieux avec la chimiothérapie
	22	BSC	68	91	
Cullen et al. [30]	175	cis-ifo-mito	60	100	EORTC QLQ-C30 mieux avec la chimiothérapie
	176	BSC	64	100	
Thongprasert et al. [29]	189	triplet *	NR	NR	Questionnaire « Functional Living Index Cancer » mieux avec la chimiothérapie
	98	BSC	NR	NR	
Smith et al. [53]	155	3X cis-vinb-mito	70	55	EORTC QLQ-C30 et LC13 aucune utilité de faire plus de 3 cycles
	153	6X cis-vinb-mito	77	53	

\* cis-vind-mito ou cis-ifo-épirubicine.

Autres abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 7B : données relatives à la QoL dans des études comparant des monothérapies à base de médicaments de 3<sup>e</sup> génération au « best supportive care ».

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	Résultat QoL
ELVIS [56]	76	vinorelbine	76	74	EORTC QLQ-C30 et LC13 mieux avec la chimiothérapie
	78	BSC	76	72	
Ranson et al. [57]	79	paclitaxel	84	51	« Rotterdam Symptom Score List » pas de différence
	78	BSC	82	59	
Roszkowski et al. [58]	137	docétaxel	81	44	EORTC QLQ-C30 et LC13 mieux avec la chimiothérapie
	70	BSC	77	53	
Anderson et al. [59]	99	gemcitabine	45	41	QoL (échelle de symptômes SS14) mieux avec la chimiothérapie
	102	BSC	40	39	
Shepherd et al. [74]	104	docé (100>75)	76	77	EORTC QLQ-C30+LC13 / Lung Cancer Symptom Scale analyse restreinte QoL meilleure
	100	BSC	75	81	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 7C : données relatives à la QoL dans des études comparant des chimiothérapies associant un dérivé du platine et un agent de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	Résultat QoL
Crino et al. [42]	155	cis-gem	93	79	EORTC QLQ-C30 + LC13 pas de différence
	152	cis-ifo-mito	93	79	
Sandler [89]	260	cis-gem	80	70	« Functional Assessment Cancer Therapy Lung » pas de différence
	262	cis	88	67	
Gatzemeier [90]	207	cis-pacli	82	70	EORTC QLQ-C30 + LC13 pas de différence
	207	cis	81	70	
Giaccone et al. [40]	155	cis-pacli	87	63	EORTC QLQ-C30 + LC13 meilleur sur 6 semaines dans le bras cis-pacli
	162	cis-téni	91	60	
Cardenal et al. [41]	69	cis-gem	100	52	EORTC QLQ-C30 + LC13 pas de différence
	66	cis-éto	100	49	
Bonomi et al. [43]	399	cis-pacli ±G-CSF	100	78	« Functional Assessment Cancer Therapy Lung » pas de différence
	200	cis-éto	100	85	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 7D : données relatives à la QoL dans des études comparant différents schémas de chimiothérapie associant des dérivés du platine et des agents de différentes générations.

	N	Bras	% IP 0-1	% st 4	Résultat QoL
Frasci [64]	60	gem-vino	73	60	Lung Cancer Symptom Scale mieux avec combinaison
	60	vinorelbine	78	58	
Moinpour [91]	110	cis-vino	NR	NR	Functional Assessment Cancer Therapy Lung pas de différence
	112	carbo-pacli	NR	NR	
Rosell et al. [37]	302	cis-pacli	83	60	EORTC QLQ-C30 + LC13 pas de différence
	306	carbo-pacli	83	60	
Scagliotti et al. [49]	205	cis-gem	95	81	EORTC QLQ-C30 + LC13 différences variables et limitées
	204	carbo-pacli	92	82	
	203	cis-vino	92	81	
Fossella et al. [38]	408	cis-docé	96	67	Lung Cancer Symptom Scale meilleur dans cis-docé/carbo-docé (P=0,01)
	406	carbo-docé	96	68	
	404	cis-vino	96	67	

Abréviations comme dans le tableau 3A.

Tableau 8 : exemples de schémas associant des agents de 3<sup>e</sup> génération et des dérivés du platine.

	dose	administration	intervalle	références phase III
Cisplatine Gemcitabine	100 mg/m <sup>2</sup> 1.000 mg/m <sup>2</sup>	jour 1 ou 2* jours 1, 8 et 15	4 semaines	[17,42,50,89]
Cisplatine Gemcitabine	75 ou 80 mg/m <sup>2</sup> 1.250 mg/m <sup>2</sup>	jour 1 ou 2* jours 1 et 8	3 semaines <sup>°</sup>	[49]
Cisplatine Docétaxel	75 mg/m <sup>2</sup> 75 mg/m <sup>2</sup>	jour 1 jour 1	3 semaines	[17,38]
Cisplatine Vinorelbine	100 mg/m <sup>2</sup> 25 mg/m <sup>2</sup>	jour 1 chaque semaine	4 semaines	[38,48,49,92]
Carboplatine Gemcitabine	AUC=5 1.250 mg/m <sup>2</sup>	jour 1 jours 1 et 8	3 semaines	[93]
Carboplatine Docétaxel	AUC=6 75mg/m <sup>2</sup>	jour 1 jour 1	3 semaines	[38]

\* si les deux le jour 1, le cisplatine doit être administré au moins 4 heures après la gemcitabine.

<sup>°</sup> des études randomisées de phase II [94, 95] indiquent que l'administration toutes les 3 semaines doit être privilégiée pour ce schéma.

## Références

1. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123 Suppl 1:226S-243S.
2. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20 Suppl 3:21-35.
3. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
4. Battafarano RJ, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. *Ann Thorac Surg* 2002;74:988-994.
5. Vansteenkiste JF, De Belie B, Deneffe GJ, Demedts MG, De Leyn PR, Van Raemdonck DE, Lerut TE, Leuven Lung Cancer Group. Practical approach to patients presenting with multiple synchronous suspect lung lesions. A reflection on the current TNM classification based on 54 cases with complete follow-up. *Lung Cancer* 2001;34:169-175.
6. Van Rens MT, Zanen P, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, Van Swieten HA, Van Den Bosch JM. Survival in synchronous vs single lung cancer: Upstaging better reflects prognosis. *Chest* 2000;118:952-958.
7. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:548-553.
8. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, Brichon PY. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001;119:1469-1475.
9. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960;11:7-13.
10. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: McLeod, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press, 1949:191-205.
11. Donnadieu N, Paesmans M, Sculier JP. Chemotherapy of non-small cell bronchial cancers. Meta-analysis of the literature as a function of the extent of the disease (in French). *Rev Mal Respir* 1991;8:197-204.
12. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
13. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, Kelsen DP, Heelan RT, Golbey RB. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986;4:1604-1614.
14. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-709.
15. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, Creech RH, Mason BA, Joss RA, Vogl S. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:14-22.
16. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-1626.
17. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
18. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 2003;103:792-802.
19. Crocetti E, Paci E. Trends in lung adenocarcinoma incidence and survival. *Lung Cancer* 2002;35:215-216.



20. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, Weinstein MC, Neumann PJ, Weeks JC. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:1064-1070.
21. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM, 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;6:633-641.
22. 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;63:1271-1278.
23. Woods RL, Williams CJ, Levi J, Page J, Bell D, Byrne M, Kerestes ZL. A randomised trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990;61:608-611.
24. Quoix E, Dietemann A, Charbonneau J, Boutin C, Meurice JC, Orlando JP, Ducolone A, Pauli G, Roegel E. Is chemotherapy with cisplatin useful in non-small cell bronchial cancer at staging IV? Results of a randomized study (in French). *Bull Cancer* 1991;78:341-346.
25. Cellerino R, Tummarello D, Guidi F, Isidori P, Raspugli M, Biscottini B, Fatati G. A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:1453-1461.
26. 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;67:2443-2447.
27. Cartei G, Cartei F, Cantone A, Causarano D, Genco G, Tobaldin A, Interlandi G, Giraldi T. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:794-800.
28. 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;34:1036-1044.
29. 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.
30. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, Ferry DR, Rudd RM, Spiro SG, Cook JE, Trask C, Bessell E, Connolly CK, Tobias J, Souhami RL. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-3194.
31. Souquet P, Chauvin F, Boissel S, Cellerino L, Ganz P, Kaasa S, Pater J, Quoix E, Rapp E, Tumarello D, Williams J, Woods B, Bernard J. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21.
32. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993;11:1866-1872.
33. 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;106:861-865.
34. 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. *Br Med J* 1995;311:899-909.

35. Klastersky J, Sculier J, Lacroix H, Dabouis G, 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;8:1556-1562.
36. Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D, Elezar E, Babovic N, Kovcin V, Tomasevic Z, Kovacevic S, Gavrilovic D, Radulovic S. 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.
37. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, Berthet P, Breau JL, Lianes P, Nicholson M, Ardizzoni A, Chemaissani A, Bogaerts J, Gallant G. 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;13:1539-1549.
38. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP. 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;21:3016-3024.
39. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, Riviere A, Lianes P, Chomy P, Cigolari S, Gottfried M, Ruffie P, Panizo A, Gaspard MH, Ravaoli A, Besenval M, Besson F, Martinez A, Berthaud P, Tursz T. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-367.
40. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, Van Zandwijk N, Pennucci MC, Scagliotti G, Van Meerbeek J, Van Hoesel Q, Curran D, Sahmoud T, Postmus PE. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2133-2141.
41. Cardenal F, Lopez Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, Barneto I, Lomas M, Garcia M, Lianes P, Montalar J, Vadell C, Gonzalez Larriba JL, Nguyen B, Artal A, Rosell R. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.
42. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, Ceribelli A, Bianco R, Marangolo M, Di Costanzo F, Sassi M, Barni S, Ravaoli A, Adamo V, Portalone L, Cruciani G, Masotti A, Ferrara G, Gozzelino F, Tonato M. 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;17:3522-3530.
43. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-631.
44. Gebbia V, Galetta D, Riccardi F, Gridelli C, Durini E, Borsellino N, Gebbia N, Valdesi M, Caruso M, Valenza R, Pezzella G, Colucci G. Vinorelbine 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;37:179-187.
45. Grigorescu AC, Draghici IN, Nitipir C, Gutulescu N, Corlan E. Gemcitabine (GEM) and carboplatin (CBDCA) versus cisplatin (CDDP) and vinblastine (VLB) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) stages III and IV: a phase III randomised trial. *Lung Cancer* 2002;37:9-14.
46. Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N, Ariyoshi Y, Ohashi Y, Niitani H, Fukuoka M. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;88:335-341.

47. Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA, et al. Third generation chemotherapy regimens (3GR) improve survival over second generation regimens (2GR) in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:306A(Abstract)
48. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.
49. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-4291.
50. Comella P, Frasci G, Panza N, Manzione L, De Cataldis G, Cioffi R, Maiorino L, Micillo E, Lorusso V, Di Rienzo G, Filippelli G, Lamberti A, Natale M, Bilancia D, Nicoletta G, Di Nota A, Comella G. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1451-1457.
51. Alberola V, Camps C, Provencio M, Isla D, Rosell R, Vadell C, Bover I, Ruiz-Casado A, Azagra P, Jimenez U, Gonzalez-Larriba JL, Diz P, Cardenal F, Artal A, Carrato A, Morales S, Sanchez JJ, De Las Penas R, Felip E, Lopez-Vivanco G. 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;21:3207-3213.
52. Yatsuyanagi E, Hirata S, Yamazaki K, Sasajima T, Kubo Y. Anastomotic complications after bronchoplastic procedures for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:396-400.
53. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, Norton A, Ashley S. 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;19:1336-1343.
54. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS. 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;20:1335-1343.
55. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, Clark R, Mills GM. 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;21:2933-2939.
56. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
57. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, Anderson H, Gustafson N, Jeynes A, Gallant G, Washington T, Thatcher N. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1074-1080.
58. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, Parisi A, Pham Tran N, Olivares R, Berille J. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000;27:145-157.
59. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, Milroy R, Maughan TS, Falk SJ, Bond MG, Burt PA, Connolly CK, McIlmurray MB, Carmichael J. 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. *Br J Cancer* 2000;83:447-453.
60. Crawford J, O'Rourke M, Schiller JH, Spiridonidis CH, Yanovich S, Ozer H, Langleben A, Hutchins L, Koletsky A, Clamon G, Burman S, White R, Hohnaker J. Randomized trial of vinorelbine compared with

fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2774-2784.

61. Ten Bokkel Huinink WW, Bergman B, Chemaissani A, Dornoff W, Drings P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Liippo K, Mattson K, Von Pawel J, Ricci S, Sederholm C, Stahel RA, Wagenius G, Walree NV, Manegold C. Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;26:85-94.

62. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA, De Vogelaere RC, Marien SA, Humblet YP, Dams NL, Leuven Lung Cancer Group. Clinical benefit response in advanced non-small cell lung cancer. A multicenter prospective randomized phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann Oncol* 2001;12:1221-1230.

63. Depierre A, Chastang C, Quoix E, Lebeau B, Blanchon F, Paillet N, Lemarie E, Milleron B, Moro D, Clavier J, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol* 1994;5:37-42.

64. Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, De Cataldis G, Iannelli A, Bilancia D, Belli M, Massidda B, Piantedosi F, Comella G, De Lena M. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2529-2536.

65. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, Barbera S, Ferrau F, Piazza E, Rosetti F, Clerici M, Bertetto O, Robbiati SF, Frontini L, Sacco C, Castiglione F, Favaretto A, Novello S, Migliorino MR, Gasparini G, Galetta D, Iaffaioli RV, Gebbia V. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: The multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362-372.

66. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsifaki X, Rapti A, Veslemes M, Palamidis P, Vlachonikolis I. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;357:1478-1484.

67. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, Fountzilias G, Skarlos D, Economopoulos T, Tsavdaridis D, Papakostas P, Bacoyiannis C, Dimopoulos M. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: A phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3578-3585.

68. Chen YM, Perng RP, Lee YC, Shih JF, Lee CS, Tsai CM, Whang-Peng J. 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;13:108-115.

69. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, Illiano A, Piantedosi F, Robbiati SF, Manzione L, Barbera S, Frontini L, Veltri E, Findlay B, Cigolari S, Myers R, Ianniello GP, Gebbia V, Gasparini G, Fava S, Hirsh V, Bezjak A, Seymour L, Perrone F. 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;21:3025-3034.

70. Greco FA, Gray JR, Thompson DS, Burris HA, Erland JB, Barton JH, Litchy S, Houston GA, Butts JA, Webb C, Scott C, Hainsworth JD. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2002;95:1279-1285.

71. Gebbia V, Galetta D, Caruso M, Verderame F, Pezzella G, Valdesi M, Borsellino N, Pandolfo G, Durini E, Rinaldi M, Loizzi M, Gebbia N, Valenza R, Tirrito ML, Varvara F, Colucci G. 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;39:179-189.

72. Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J, Berghmans T, Thiriaux J, Florin MC, Efremidis A, Alexopoulos CG, Recloux P, Ninane V, Mommen P, Paesmans M, Klastersky J. 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;13:874-882.

73. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small cell lung cancer: A review. *J Clin Oncol* 2000;18:3722-3730.

74. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. 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;18:2095-2103.

75. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. 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. The TAX 320 non-small cell lung cancer study group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.

76. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Rinaldi M, Della Giulia M, Gridelli C, Rossi A, Calandri C, De Marinis F, Nosedà M, Tonato M, Scagliotti G. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2081-2085.

77. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, Thiriaux J, Lecomte J, Efreimidis A, Ninane V, Paesmans M, Mommen P, Klastersky J. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;29:67-73.

78. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Rossi A, Barletta E, Barzelloni ML, Creazzola S, Gatani T, Fiore F, Guida C, Scognamiglio F. Single-agent gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Anticancer Res* 1999;19:4535-4538.

79. Van Kooten M, Trainee G, Cinat G, Cazap E, Comba AZ, Vicente H, Sena S, Nievas OR, Orlando M. Single-agent gemcitabine in pretreated patients with non-small cell lung cancer: results of an Argentinean multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 1999;81:846-849.

80. Van Putten JW, Baas P, Codrington H, Kwa HB, Muller M, Aaronson N, Groen HJ. Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33:289-298.

81. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudo S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Wolf M, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-2246.

82. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of Gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-2158.

83. Bottomley A, Efficace F, Thomas R, Vanvoorden V, Ahmedzai SH. Health-related quality of life in non-small cell lung cancer: Methodologic issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2003;21:2982-2992.

84. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, De Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-376.

85. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* 1993;29A:S51-S58.

86. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995;12:199-220.

87. Schipper H, Clinch J, Mc Murray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: The Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol* 1984;2:472-483.
88. De Haes JC, Van Knippenberg FC, Neijt JP. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* 1990;62:1034-1038.
89. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, Von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, Mattson K, Manegold C, Palmer MC, Gregor A, Nguyen B, Niyikiza C, Einhorn LH. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.
90. Gatzemeier U, Von Pawel J, Gottfried M, Velde GP, Mattson K, DeMarinis F, Harper P, Salvati F, Robinet G, Lucenti A, Bogaerts J, Gallant G. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3390-3399.
91. Moinpour CM, Lyons B, Grevstad PK, Lovato LC, Crowley J, Czaplicki K, Buckner ZM, Ganz PA, Kelly K, Gandara DR. Quality of life in advanced non-small cell lung cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial. *Qual Life Res* 2002;11:115-126.
92. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, Albain KS, Kelly K, Taylor SA, Gandara DR, Livingston RB. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.
93. Sederholm C. Gemcitabine versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: Preliminary findings in a phase III trial of the Swedish Lung Cancer Study Group. *Semin Oncol* 2002;29:50-54.
94. Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, Sala A, Dambrosio M, Antonelli G, Morengi E, Alloisio M, Ravasi G, Santoro A. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:1080-1086.
95. Parente B, Barroso A, Conde S, Guimaraes T, Seada J. A prospective study of gemcitabine and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Toxicity of a three- versus a four-week schedule. *Semin Oncol* 2001;28:10-14.