

Traitement des cancers bronchiques à petites cellules : maladies étendues. Recommandations de pratique clinique de l'European Cancer Working Party

Management of extensive disease small cell lung cancer. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party

B. Grigoriu, A.-P. Meert pour l'European Lung Cancer Working Party

RESUME

Les présentes recommandations de pratique clinique mises à jour sur le traitement des cancers bronchiques à petites cellules de stade étendu réalisées par l'ELCWP visent à répondre aux questions suivantes : 1) Quelle définition pour une maladie étendue ? 2) Quels sont les médicaments actifs ? 3) Quel est le meilleur traitement d'induction ? 4) Y a-t-il un rôle pour la chimiothérapie d'entretien ? 5) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie intensive (sans administration de facteurs de croissance hématopoïétiques) ? 6) Quel rôle pour les facteurs de croissance hématopoïétiques et le support par des cellules souches ? 7) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie alternée ou séquentielle ? 8) Quel rôle pour les traitements biologiques ? 9) Y a-t-il une place pour la chimiothérapie de deuxième ligne ? 10) Y a-t-il une place pour l'irradiation cérébrale préventive (ICP) ?

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 164-8

ABSTRACT

The present updated guidelines on the management of extensive disease small cell lung cancer (SCLC) formulated by the ELCWP are designed to answer the following questions : 1) What is the definition of extensive disease ? 2) What are the active drugs ? 3) What is the best induction regimen ? 4) Is there a role for maintenance chemotherapy ? 5) Is there a role for dose-intensive chemotherapy (without administration of hematopoietic growth factors) ? 6) Is there a role for the use of hematopoietic growth factors and stem cells support ? 7) Is there a role for alternating or sequential chemotherapy ? 8) Is there a role for biological treatments ? 9) Is there a place for second-line chemotherapy ? 10) Is there a role for preventive brain irradiation (PCI) ?

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 164-8

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

Question 1 : Quelle définition pour une maladie étendue ?

La classification proposée par l'IASLC a été appliquée aux cancers bronchiques à petites cellules de la banque de données ayant servi à l'élaboration de la 7^e version de la classification internationale (ISS) TNM. Un total de 8.088 cas de cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) étaient éligibles pour l'analyse. La nouvelle classification s'est avérée discriminante pour prédire le pronostic en fonction du stade d'extension de la maladie. En cas d'atteinte pleurale, le pronostic est significativement moins bon que si la tumeur M0 est T4 pour une autre raison mais meilleur que lorsque la tumeur est M1 par métastases à distance sauf s'il s'agit de nodules pulmonaires contralatéraux. Il a donc été proposé de considérer dorénavant l'atteinte pleurale comme M1 et de la

regrouper en un sous-stade M1a avec les tumeurs M1 pour nodules pulmonaires contralatéraux. Les métastases à distance extrathoraciques ont été étiquetées M1b. Les auteurs ont proposé d'utiliser le système TNM pour décrire le stade d'extension des CBPC, tout comme on le fait pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) vu la bonne valeur pronostique pour la survie^{1,2}. Cette classification n'est cependant pas opérationnelle pour décider d'une indication de radiochimiothérapie.

Recommandations 2014

Le stade de la maladie doit être établi à la fois selon les définitions ISS et VALCSG, comme proposé précédemment dans les recommandations de l'ELCWP pour les CBPC de stade limité. Il est recommandé

d'utiliser la 7^e version du système TNM pour décrire le stade d'extension des CBPC, la classification VALCSG gardant sa valeur opérationnelle par rapport au choix thérapeutique.

Question 2 : Quels sont les médicaments actifs ?

Une étude académique d'implémentation³, en seconde ligne de traitement ou au-delà, menée de manière rétrospective confirme l'activité du topotécan intra-veineux en monothérapie.

L'association de ce médicament au cisplatine dans une étude de phase III randomisée⁴ est jugée non inférieure à l'association de référence cisplatine-étoposide pour la survie.

Dans une étude de phase III, la combinaison de cisplatine avec le topotécan oral a une efficacité comparable à celle de cisplatine plus étoposide en termes de taux de réponse (63 % *versus* 69 %) et de survie⁵.

En première ligne, sept études randomisées (tableau) confirment l'activité de la combinaison d'un dérivé du platine avec l'irinotécan, avec pour deux d'entre elles un avantage significatif en survie. Une méta-analyse⁶ montre une amélioration significative de la survie et de la survie sans progression avec le schéma à base d'irinotécan en comparaison avec celui à base d'étoposide. De nouveaux agents chimiothérapeutiques ont fait l'objet d'études cliniques comme l'amrubicine, le pémétréxed ou le bétotecan, mais aucun n'a été enregistré à ce jour dans l'Union Européenne dans cette indication.

Recommandations 2014

Le traitement doit être basé sur des médicaments démontrés actifs. Les médicaments actifs de première et deuxième générations sont le cyclophosphamide, l'étoposide, le cisplatine, l'adriamycine, la vincristine, le méthotrexate, l'ifosfamide, le téniposide, le carboplatine, l'épirubicine et la vindésine. Les nouveaux agents actifs sont l'irinotécan, le topotécan et le paclitaxel mais seul le topotécan est enregistré dans l'Union Européenne dans des indications restreintes

Niveau de preuve : études randomisées

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

L'association de cisplatine et d'étoposide reconnue comme standard dans les précédentes recommandations a

été comparée à de nouvelles combinaisons.

Dans une étude récente, l'association de topotécan et de cisplatine est jugée non inférieure au bras standard fait de cisplatine et d'étoposide⁴, de même qu'une méta-analyse antérieure de deux essais ne montre pas d'avantage en survie⁷. Le topotécan n'est cependant pas enregistré dans cette indication en Europe (www.ema.europa) à la date de la finalisation de la rédaction de ces RCP.

Une méta-analyse mise à jour récemment⁶ a rassemblé 7 études (dont la plupart réalisées en Extrême Orient) ayant comparé l'association d'un dérivé du platine avec de l'irinotécan au bras contrôle comprenant un dérivé du platine et de l'étoposide. Malgré des différences marquantes dans les schémas d'administration, le test d'hétérogénéité n'est pas significatif. La survie est supérieure dans le bras expérimental (HR = 0,81 ; IC 95 % 0,71-0,93 ; P = 0,003). La toxicité hématologique est plus importante dans le bras contrôle, tandis que la toxicité digestive est plus marquée dans le bras expérimental (vomissements et diarrhée).

La question du type de dérivé du platine administré (carboplatine *versus* cisplatine) a été abordée dans une méta-analyse de données individuelles⁸ portant sur 4 études et n'a pas montré de différence en survie (médiane : 9,6 mois pour le cisplatine et 9,4 mois pour le carboplatine ; HR 1,08 ; IC 95 % 0,92-1,27 ; P = 0,37). Toutefois il est important de noter une grande hétérogénéité dans les schémas de chimiothérapie testés et le petit nombre de patients (N = 663).

Recommandations 2014

L'association cisplatine plus étoposide doit être utilisée en première ligne de chimiothérapie d'induction. Les données actuelles ne permettent pas de conclure qu'il y a un avantage à remplacer le cisplatine par le carboplatine. Cette option peut cependant être recommandée en cas de contre-indication à l'administration de cisplatine. Si un sel de platine ne peut pas être administré, la chimiothérapie devra contenir au moins de l'étoposide.

Niveau de preuve : méta-analyses

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

Depuis nos précédentes recommandations, la question

Tableau : Etudes randomisées évaluant l'activité de la combinaison d'un dérivé du platine avec l'irinotécan en première ligne pour des maladies étendues.

Références	Phase	OP	Traitement*	N pts	% RO	P	SM	P	SS (% à 6 mois)
Noda, 2002 ²⁹	III	S	Iri (60 ; J1, 8, 15) cis (60 J1) / 28 j Eto (100 ; J1-3) cis (80) / 21 j	77 77	84,4 % 67,5 %	0,02	12,8 m 9,4 m	0,002	6,9 m 4,8 m
Hanna, 2006 ³⁰	III	S	Iri (65 ; J1, 8) cis (30 ; J1, 8) / 21 j Eto (120 ; J1-3) cis (60) / 21 j	221 110	48 % 44 %	NR	9,3 m 10,2 m	NS	4,1 m 4,6 m
Pan, 2006 ³¹		Efficacité	Iri (80 ; J1, 8, 15) cis (27 ; J1-3) / 28 j Eto (120 ; J1-3) cis (27 ; J1-3) / 21 j	30 31	66,7 % 61,3 %	> 0,05	NR	NS	NR
Hermes, 2008 ³²	III	S	Iri (65 ; J1, 8) carbo (AUC 4) / 21 j Eto oral (120 ; J1-5) carbo (AUC4) / 21 j	105 104	CR ; N = 18 CR ; N = 7	0,02	8,5 m 7,1 m	0,02	NR
Lara, 2009 ³³	III	S	Iri (60 ; J1, 8) cis (60 ; J1) / 21 j Eto (100 ; J1-3) cis (80 ; J1) / 21 j	324 327	60 % 57 %	NS	9,9 m 9,1 m	NS	5,7 m 5,2 m
Zatloukal, 2010 ³⁴	III	S	Iri (65 ; J1, 8) cis (80 ; J1) / 21 j Eto (100 ; J1-3) cis (80 ; J1) / 21 j	202 203	39,1 % 46,6 %	NS	10,2 m 9,7 m	NS	5,4 m 6,2 m
Schmittel, 2011 ³⁵	III	SSP	Iri (50 ; J1, 8, 15) carbo (AUC5) / 28 j Eto (140 ; J1-3) carbo (AUC5) / 21 j	106 110	54 % 52 %	NR	10 m 9 m	NS	(49,8 %) (37,4 %)

OP : objectif primaire ; NR : non atteint ; RO : réponse objective ; S : survie ; SSP : survie sans progression ; SM : survie médiane ; NS : non significatif ; ETO : étoposide ; iri : irinotécan ; cis : cisplatine ; carbo : carboplatine ; ME : maladie étendue ; *doses en mg/m² ; m : mois.

a été posée dans une étude supplémentaire. Un essai randomisé de phase II de petite taille⁹ portant uniquement sur des patients atteints d'une maladie étendue a comparé la poursuite de la chimiothérapie par six cycles (N = 21) d'irinotécan (60 mg/m², J1-8-15/4 semaines) ou une observation (N = 24) chez des sujets avec un CBPC en réponse partielle ou complète après induction par une association de cisplatine et d'irinotécan. Les survies médianes sans progression sont respectivement de 12 et 9,9 mois et les survies médianes de 17,6 et 20,5 mois.

Deux méta-analyses ont été publiées, l'une évaluant le rôle de différentes thérapies d'entretien (administration jusqu'à la progression ou toxicité inacceptable de médicaments de chimiothérapie distincts de la chimiothérapie d'induction en cas de cancers non progressifs à la fin du traitement d'induction) ou de consolidation (prolongation du traitement d'induction pour une durée prédéfinie) et la seconde méta-analyse portant uniquement sur la chimiothérapie d'entretien.

Dans la première¹⁰, les auteurs rapportent un bénéfice significatif en termes de mortalité (HR 0,89 ; IC 95 % 0,81-0,98 ; P = 0,02) pour le sous-groupe traitement d'entretien/consolidation par chimiothérapie. Il existe toutefois une hétérogénéité significative dans les traitements administrés et dans les populations étudiées, certaines études incluant aussi des tumeurs limitées.

Dans la seconde méta-analyse, aucun avantage n'est noté en termes de survie à 1 an (OR 0,88 ; IC 95 % 0,66-1,19 ; P = 0,414), à 2 ans (OR 0,82 ; IC 95 % 0,57-1,19 ; P = 0,302) et de survie (HR 0,87 ; IC 95 % 0,71-1,06 ; P = 0,172) avec les mêmes limites d'interprétation¹¹.

Il n'existe aucune nouvelle donnée se rapportant à la durée optimale de la chimiothérapie d'induction.

Recommandations 2014

La chimiothérapie d'entretien donne des résultats contradictoires. Actuellement, il n'y a pas d'indication pour un traitement d'entretien après une chimiothérapie d'induction par cisplatine plus étoposide. Cette chimiothérapie doit comprendre 4 à 6 cycles de traitement d'induction chez les patients répondeurs. Il n'existe pas de données pour recommander systématiquement la poursuite du traitement au-delà de 6 cycles.

Niveau de preuve : méta-analyses

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

Aucune nouvelle donnée n'a été publiée.

Recommandations 2014

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

Niveau de preuve : études randomisées

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

Depuis les précédentes RPC, une nouvelle méta-analyse concernant le support par cellules souches hématopoïétiques montre que malgré une dose intensité plus élevée de chimiothérapie, il n'y a pas d'amélioration significative du taux de réponse (OR 1,29 ; IC 95 % 0,87-1,93) ni de la survie (HR 0,94 ; IC 95 % 0,80-1,10 ; P = 0,432), et ce au détriment d'une augmentation significative de la toxicité hématologique (anémie, thrombopénie)¹².

De plus, deux études randomisées ont été réalisées. Une étude de phase III conforte l'absence de bénéfice d'une telle approche¹³. Les auteurs ont randomisé des patients avec CBPC de stades limités et étendus, entre un bras à base d'ifosfamide 5 g/m² (J1) plus carboplatine 300 mg/m² (J1)

plus étoposide 180 mg/m² (J1-2) et un bras intensif constitué de deux cycles d'épirubicine plus paclitaxel suivis de trois cycles d'ifosfamide 2,5 g (J1-4) plus carboplatine AUC5 (J1-4) plus étoposide 300 mg/m² (J1-4) avec support de cellules souches. Le taux de réponse, la survie médiane et la survie à 3 ans ne sont pas significativement améliorés (69 % *versus* 80 %, 14 *versus* 18 mois, 19 % *versus* 18 %, respectivement). On note 10 morts toxiques dans le bras intensif contre 5 dans le bras dit contrôle, qui ne peut être considéré comme un traitement standard. Le deuxième essai¹⁴ montre que l'administration de G-CSF n'améliore pas la survie sans progression (médiane 6,7 mois, IC 95 % 5,8-7,5 et 7,4 mois, IC 95 % 6,2-9,0), ni la survie (médiane 11,2 mois, IC 95 % 9,1-15,2 *versus* 11,7 mois, IC 95 % 8,8-14,7 ; P > 0,05) malgré une augmentation de la dose de chimiothérapie. Cette approche permet néanmoins une diminution de l'incidence des neutropénies de grade 3/4.

Recommandations 2014

L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique de la lignée blanche n'est pas recommandée de même que le support hématologique par greffe de cellules souches, quelle que soit la modalité proposée.

Niveau de preuve : méta-analyses et études randomisées

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

Il n'y a aucune étude randomisée publiée depuis les RPC précédentes.

Recommandations 2014

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

Niveau de preuve : études randomisées

Question 8 : Quel rôle pour les traitements biologiques ?

Une revue systématique réalisée en 2008 par la collaboration Cochrane montre une augmentation des survies à 1 et 2 ans pour les patients recevant une anticoagulation prophylactique par voie parentérale (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaires)¹⁵. Ce bénéfice n'est présent qu'en cas de maladie limitée.

Une autre méta-analyse incluant neuf études et 2.185 patients avec un cancer du poumon (dont six incluaient 970 patients avec un CBPC) note également une amélioration de la survie à 1 et 2 ans pour les patients sous anticoagulation prophylactique (héparine ou anti-vitamine K). En analyse univariée, le bénéfice n'est présent que pour les CBPC tous groupes confondus et les formes non métastatiques de CBPC¹⁶.

Le moment/mode d'administration de l'anticoagulation étant hétérogène, aucune recommandation ne peut découler de ces deux méta-analyses.

Depuis les dernières recommandations, des anomalies moléculaires ont été identifiées et pourraient faire l'objet de traitements ciblés, déjà disponibles pour d'autres tumeurs ou en cours de développement. Cependant, les données publiées proviennent en majorité d'études de phase II et ne permettent pas de formuler de recommandations.

Recommandations 2014

Il n'y a pas de données justifiant l'utilisation de traitements biologiques en routine.

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

Les recommandations de l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*)¹⁷ et de l'ACCP (*American College of Chest Physicians*)¹⁸ reposent sur des données de faible niveau de preuve. L'analyse faite par la collaboration Cochrane en 2009 à partir de quatre études, montre un allongement de la survie en cas d'administration d'une

chimiothérapie en 2^e ou 3^e ligne¹⁹. Plusieurs études montrent que cette approche ne concerne qu'une part limitée des patients atteints de CBPC dont la tumeur évolue après un traitement de 1^{re} ligne mais que ces patients ont globalement une meilleure survie²⁰⁻²². Dans une revue systématique de 5 études randomisées, la survie médiane et la survie à 6 mois étaient plus longues dans le bras topotécan par rapport aux soins de confort (HR 0,61 ; IC 95 % 0,43-0,87 ; P = 0,01)²³.

Les taux de réponse à ces traitements de rattrapage sont fonction de l'intervalle sans récurrence entre la fin de la chimiothérapie et le moment de la progression. Dans une autre revue systématique, l'efficacité de la chimiothérapie s'avère moindre en cas d'absence de réponse au traitement de 1^{re} ligne, indépendamment du type de chimiothérapie reçue en deuxième ligne²⁴. Dans cette revue de 21 études comprenant 1.692 patients en rechute après une première ligne de chimiothérapie, le taux de réponse global était de 17,9 % avec un taux de 27,7 % pour les CBPC sensibles à la première ligne de chimiothérapie mais de 14,8 % pour les patients réfractaires à la première ligne (P = 0,0001). La durée médiane de survie était de 6,7 mois avec une survie respectivement de 7,7 et 5,4 mois pour les CBPC sensibles et réfractaires (P = 0,0035).

Pour pouvoir mieux évaluer les résultats publiés, il est important de grouper les patients en fonction de la réponse à la chimiothérapie de première ligne et de la durée de l'intervalle sans récurrence entre la fin de la chimiothérapie et le moment de la progression²⁴. En fonction de ces éléments on peut distinguer :

- Les patients ayant répondu à la chimiothérapie de première ligne et qui ont un intervalle libre de plus de trois mois entre la fin de la chimiothérapie et la progression de la maladie. Ce groupe est considéré comme " sensible " à la chimiothérapie initiale.
- Les patients ayant répondu à la chimiothérapie de première ligne et progressant dans un intervalle inférieur à trois mois par rapport à la fin de la chimiothérapie initiale. Ces patients sont considérés comme " résistants " à la chimiothérapie initiale.
- Les patients ne montrant pas de réponse à la chimiothérapie initiale, groupe considéré comme " réfractaire " et ayant le pronostic le plus péjoratif.

Il y a peu d'études comparatives relatives au choix de la chimiothérapie à administrer en deuxième ligne. Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une association ou une monothérapie²⁵. Les schémas ayant démontré une efficacité en deuxième ligne comprennent le topotécan par voie intra-veineuse ou orale (seul médicament ayant l'autorisation de mise sur le marché en Europe dans cette indication) et le protocole CAV (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine), qui ont un effet similaire²⁶.

Recommandations 2014

La chimiothérapie de deuxième ligne est associée à un gain modéré en survie. Si la rechute survient après une réponse à une chimiothérapie de première ligne avec un intervalle libre de plus de trois mois, la tumeur peut être considérée comme toujours sensible à la chimiothérapie initiale. Dans les autres situations, l'association cisplatine plus étoposide est efficace si le patient n'a pas été exposé préalablement à ces substances. Aucun schéma spécifique de chimiothérapie ne peut être recommandé parmi les médicaments ayant démontré une activité en deuxième ligne.

Niveau de preuve : études randomisées

Question 10 : Y a-t-il une place pour l'irradiation cérébrale préventive (ICP) ?

Un essai randomisé a évalué l'apport d'une ICP chez les patients atteints de CBPC étendu qui avaient eu une

réponse à la chimiothérapie. Les patients du groupe ICP ont un risque plus faible de métastases cérébrales symptomatiques (HR 0,27 ; IC 95 % 0,16 à 0,44 ; P < 0,001). Le risque cumulé de métastases cérébrales à 1 an était de 14,6 % dans le groupe irradiation (IC 95 % 8,3 à 20,9 %) et de 40,4 % dans le groupe témoin (IC 95 % 32,1 à 48,6 %). L'ICP était associée à une augmentation de la survie sans récurrence (médiane 12,0 semaines *versus* 14,7 semaines ; P = 0,02) et de la survie (médiane 5,4 mois *versus* 6,7 mois ; P = 0,003). Le taux de survie à 1 an était de 27,1 % (IC 95 % 19,4 à 35,5 %) dans le groupe irradiation et de 13,3 % (IC 95 % 8,1 à 19,9 %) dans le groupe contrôle²⁷. Les résultats à 3 mois ont montré qu'il y avait cependant un impact négatif de la radiothérapie cérébrale prophylactique sur la qualité de vie²⁸.

Recommandations 2014

La radiothérapie cérébrale prophylactique peut être proposée aux patients se trouvant dans les conditions d'éligibilité et de traitement du seul essai randomisé publié, en réponse après chimiothérapie et en les informant correctement sur les effets secondaires potentiels du traitement.

Niveau de preuve : une étude randomisée

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K *et al.* : The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 706-14
- Shepherd FA, Crowley J, Van HP *et al.* : The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project : proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 1067-77
- Hureaux J, Alizon C, Urban T : [Postmarketing surveillance study on the use of topotecan in small-cell lung cancer. Use of topotecan in a pneumology university department]. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 680-7
- Fink TH, Huber RM, Heigener DF *et al.* : Topotecan/cisplatin compared with cisplatin/etoposide as first-line treatment for patients with extensive disease small-cell lung cancer : final results of a randomized phase III trial. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1432-9
- Eckardt JR, von PJ, Papai Z *et al.* : Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2044-51
- Shao N, Jin S, Zhu W : An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 470-2
- Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD : Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer : systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 1986-93
- Rossi A, Di MM, Chiodini P *et al.* : Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer : the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1692-8
- Han JY, Kim HT, Lim KY, Yoon SJ, Lee DH, Lee JS : Randomized phase II study of maintenance irinotecan therapy versus observation following induction chemotherapy with irinotecan and cisplatin in extensive disease small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 1039-45
- Rossi A, Garassino MC, Cinquini M *et al.* : Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010 ; 70 : 119-28
- Zhou H, Zeng C, Wei Y, Zhou J, Yao W : Duration of chemotherapy for small cell lung cancer : a meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e73805
- Jiang J, Shi HZ, Deng JM, Liang QL, Qin SM, Wu C : Efficacy of intensified chemotherapy with hematopoietic progenitors in small-cell lung cancer : A meta-analysis of the published literature. *Lung Cancer* 2009 ; 65 : 214-8

13. Leyvraz S, Pampallona S, Martinelli G *et al.* : A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer : a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 533-41
14. Heigener DF, Manegold C, Jager E, Saal JG, Zuna I, Gatzemeier U : Multicenter randomized open-label phase III study comparing efficacy, safety, and tolerability of conventional carboplatin plus etoposide versus dose-intensified carboplatin plus etoposide plus lenograstim in small-cell lung cancer in " extensive disease " stage. *Am J Clin Oncol* 2009 ; 32 : 61-4
15. Akl EA, van Doormaal FF, Barba M *et al.* : Parenteral anticoagulation may prolong the survival of patients with limited small cell lung cancer : a Cochrane systematic review. *J Exp Clin Cancer Res* 2008 ; 27 : 4
16. Zhang J, Zhang YL, Ma KX, Qu JM : Efficacy and safety of adjunctive anticoagulation in patients with lung cancer without indication for anticoagulants : a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013 ; 68 : 442-50
17. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E : Small-cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 ; 21 (Suppl 5) : v120-5
18. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR *et al.* : Evidence for management of small cell lung cancer : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 ; 132 (3 Suppl) : 314S-23S
19. Pelayo AM, Westeel V, Cortes-Jofre M, Bonfill CX : Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 11 : CD001990
20. Froeschl S, Nicholas G, Gallant V, Laurie SA : Outcomes of second-line chemotherapy in patients with relapsed extensive small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 163-9
21. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H *et al.* : Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5441-7
22. Nagy-Mignotte H, Guillem P, Vignoud L *et al.* : Outcomes in recurrent small-cell lung cancer after one to four chemotherapy lines : a retrospective study of 300 patients. *Lung Cancer* 2012 ; 78 : 112-20
23. Riemsma R, Simons JP, Bashir Z, Gooch CL, Kleijnen J : Systematic Review of topotecan (Hycamtin) in relapsed small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010 ; 10 : 436
24. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z *et al.* : A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 866-72
25. Song Z, Shao L, Lin B, Zhang Y : Single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment in extensive-stage small cell lung cancer : a retrospective analysis. *Clin Transl Oncol* 2013 ; 15 : 843-8
26. Hartwell D, Jones J, Loveman E, Harris P, Clegg A, Bird A : Topotecan for relapsed small cell lung cancer : a systematic review and economic evaluation. *Cancer Treat Rev* 2011 ; 37 : 242-9
27. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G *et al.* : Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 664-72
28. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A *et al.* : Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer : short-term health-related quality of life and patient reported symptoms : results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 78-84
29. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M *et al.* : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 85-91
30. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C *et al.* : Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2038-43
31. Pan D, Hou M, Li H, Yu P, Liu J : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for small cell lung cancer : a randomized clinical trial. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2006 ; 9 : 443-6
32. Hermes A, Bergman B, Bremnes R *et al.* : Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer : a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4261-7
33. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J *et al.* : Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer : clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2530-5
34. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A *et al.* : A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1810-6
35. Schmittel A, Sebastian M, Fischer von WL *et al.* : A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1798-804

Correspondance et tirés à part :

T. BERGHMANS
 Institut Jules Bordet
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : thierry.berghmans@bordet.be

Travail reçu le 9 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 9 mai 2014.