

Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules : maladies avancées (métastatiques). Recommandations de pratique clinique de l'European Cancer Working Party

Treatment of non-small cell lung cancer : advanced (metastatic) disease. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party

T. Berghmans pour l'European Lung Cancer Working Party

RESUME

Les présentes recommandations de pratique clinique mises à jour sur le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules avancés (maladies métastatiques) réalisées par l'ELCWP visent à répondre aux questions suivantes : 1) Quels bénéfices peut-on attendre de la chimiothérapie et quels sont les objectifs du traitement ? 2) Faut-il intégrer une approche palliative au traitement anticancéreux ? 3) Quels sont les agents chimiothérapeutiques pour lesquels une efficacité a été établie ? 4) Le carboplatine peut-il remplacer le cisplatine ? 5) Quelles sont les associations de chimiothérapie à base de cisplatine les plus actives ? 6) Quelle doit être la dose de cisplatine ? 7) Des schémas sans platine peuvent-ils remplacer ceux à base de platine en première ligne de traitement ? 8) Quelle est la place des traitements ciblés ? 9) Quand peut-on ou doit-on personnaliser la chimiothérapie ? 10) Quel est le nombre optimal de cycles de traitement d'induction à administrer ? Faut-il faire des traitements de consolidation ou d'entretien ? 11) Y a-t-il une indication pour la chimiothérapie séquentielle ? 12) Quelle est l'efficacité de la chimiothérapie de rattrapage et quels médicaments peuvent être proposés dans cette indication ? 13) Quel traitement pour les maladies oligométastatiques ? 14) Quelles sont les places de la chimiothérapie et de la radiothérapie dans le traitement du patient avec métastases cérébrales ? 15) Quels médicaments peuvent être spécifiquement utilisés en cas de métastases osseuses ? 16) Quel traitement pour le patient inapte à recevoir un traitement usuel en raison de son état général, de son âge ou de problèmes de comorbidité ?

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 145-59

ABSTRACT

These updated clinical practice guidelines on the treatment of advanced (metastatic disease) non-small cell lung cancer, carried out by the ELCWP aim to answer the following questions : 1) What benefits can we expect from chemotherapy and which are the treatment goals ? 2) Do we have to integrate a palliative approach into the cancer treatment ? 3) What are the chemotherapeutic agents for which efficacy has been established ? 4) Can carboplatin replace cisplatin ? 5) What are the most active cisplatin-based combination chemotherapy ? 6) What should be the dose of cisplatin ? 7) Can non-platinum regimens replace platinum-based for first-line treatment ? 8) What is the role of targeted therapies ? 9) When can we or should we customize chemotherapy ? 10) What is the optimal number of cycles of induction therapy to administer ? Should be done consolidation or maintenance treatment ? 11) Is it an indication for sequential chemotherapy ? 12) What is the efficacy of salvage chemotherapy and which drugs can be given in this indication ? 13) Which treatment for oligometastatic diseases ? 14) What are the places of chemotherapy and radiotherapy in the treatment of patients with brain metastases ? 15) Which drugs can be used specifically in cases of bone metastases ? 16) Which treatment for patient unfit to receive conventional treatment because of its general status, age or comorbid conditions ?

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 145-59

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

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

Trois méta-analyses (MA) (tableau 1) ont été publiées depuis l'élaboration des précédentes RPC. La première, effectuée par le NSCLC *Meta-analyses Collaborative Group*¹ est une MA de données individuelles d'études randomisées. Les auteurs observent une diminution de la mortalité de 23 %, correspondant à un HR de 0,77 (IC 95 % 0,71-0,83 ; P < 0,001). Des analyses de sous-groupes montrent que cet effet bénéfique de la chimiothérapie par rapport aux seuls soins de soutien est indépendant de l'âge, du type histologique (adénocarcinome, épidermoïde, autre), du sexe et de l'état général. Une différence de survie favorisant l'administration d'une chimiothérapie est également observée chez les patients avec un mauvais état général (indice de performance 2 selon l'échelle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ou 60-70 selon l'indice de Karnofsky). Une seconde MA de littérature confirme ces résultats². Une 3^e MA de littérature a comparé des agents de chimiothérapie de 3^e génération (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docétaxel) administrés en monothérapie aux soins de confort. Les taux de réponse à la chimiothérapie variaient de 12 à 20 %. La survie à 1 an est améliorée avec la chimiothérapie avec une réduction du risque de décès de 7 %, soit un nombre de sujets à traiter (NST) de 14³. Ces 3 MA confirment les résultats des MA précédentes sur l'amélioration de la survie par l'administration d'une chimiothérapie palliative chez les patients présentant un CBNPC à un stade avancé ou métastatique.

Recommandations 2014

La chimiothérapie est recommandée pour le patient avec un état général satisfaisant (indice de performance 0-2 selon l'échelle ECOG ou 60-100 selon l'indice de Karnofsky). Les objectifs du traitement sont l'amélioration de la survie et de la qualité de vie et le contrôle des symptômes. Une chimiothérapie à base de dérivés du platine avec un des schémas montrés efficaces doit être préférée. La monothérapie avec un médicament de 3^e génération démontré efficace par rapport aux seuls soins de soutien pourra être envisagée en cas de contre-indication à une combinaison à base de platine et le choix du médicament dépendra de la condition médicale du patient.

Niveau de preuve : méta-analyses et études randomisées

Question 2 : Faut-il intégrer une approche palliative au traitement anticancéreux ?

Une étude randomisée réalisée aux Etats-Unis d'Amérique s'est attachée à évaluer l'impact de l'adjonction de soins palliatifs précoces à des soins oncologiques conventionnels⁴. L'approche palliative additionnelle consistait en une consultation auprès d'un médecin et d'infirmières spécialisés en soins palliatifs dans le but d'améliorer le

contrôle des symptômes physiques et psychosociaux (liés au traitement ou à la maladie), et d'apporter une aide au patient lors des choix thérapeutiques et une coordination des soins adaptée aux besoins individuels du patient. Les patients randomisés dans le groupe "soins palliatifs précoces" présentaient une meilleure qualité de vie selon l'échelle FACT-L (P = 0,03) et moins de symptômes dépressifs (16 % versus 38 % ; P = 0,01). Malgré l'administration de moins de traitements agressifs en fin de vie (33 % versus 54 % ; P = 0,05), leur espérance de vie était améliorée (11,6 mois vs 8,9 mois ; P = 0,02). De telles données n'existent pas pour des populations de patients européens.

Une revue systématique⁵ s'est attachée à déterminer l'intérêt de traitements ou d'interventions spécifiques à même d'agir sur l'état dépressif des patients atteints de cancer bronchique. Les auteurs n'ont pu mettre en évidence d'essais randomisés évaluant des traitements spécifiques chez des patients sélectionnés pour une dépression. Néanmoins, ils ont rapporté 6 études randomisées avec pour objectif la qualité de vie et mettant en évidence qu'une intervention (variable selon les études) pouvait réduire les symptômes dépressifs.

Recommandations 2014

Il est recommandé d'intégrer au traitement anticancéreux des soins de support précoces, incluant une approche d'évaluation des symptômes physiques et psychiques, une aide à la prise de décision concernant le traitement anticancéreux, une coordination des soins donnés et une évaluation de leur qualité de vie.

Niveau de preuve : une étude randomisée et une revue systématique

Question 3 : Quels sont les agents chimiothérapeutiques pour lesquels une efficacité a été établie ?

Il n'existe pas de nouvelles données comparant un nouvel agent en monothérapie à des soins de soutien ou une autre monothérapie.

Des études randomisées testant les nouveaux médicaments irinotécan ou pémétréxed associés à un dérivé de platine ne montrent pas de différences significatives par rapport à d'autres bithérapies (tableau 2)⁶⁻¹² et confirment l'activité du pémétréxed et de l'irinotécan. Une étude d'implémentation confirme l'activité du pémétréxed en traitement de rattrapage¹³. L'activité d'autres agents (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docétaxel) en monothérapie est confirmée par une MA³.

Recommandations 2014

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

Tableau 1 : Nouvelles méta-analyses évaluant l'efficacité de la chimiothérapie par rapport aux soins de soutien dans les CBNPC avancés et métastatiques.

Référence	Critère de jugement	N études	N patients	Résultat	P
NSCLC meta-analyses collaborative group ¹	Survie	16	2.714	HR 0,77 (IC 95 % 0,71-0,83)	< 0,0001
Zhong ²	Survie	16	4.135	HR 0,76 (IC 95 % 0,69-0,84)	< 0,001
Baggstrom ³	Survie à 1 an	5	1.029	Diminution du risque de 7 % (IC 95 % 2-12 %)	S

S : différence statistiquement significative.

Tableau 2 : Essais randomisés évaluant l'efficacité du pémétréxed et de l'irinotécan.

Référence	Chimiothérapie	N pts	% RO	P	SM	P	Phase
Scagliotti ⁶	CDDP + gemcitabine CDDP + pémétréxed	863	28,2 %	NS	10,3 m	NS	III
		862	30,6 %		10,3 m		
Gronberg ⁷	Pémétréxed + CBDCA Gemcitabine + CBDCA	225	NR	-	7,3 m	NS	III
		221	NR		7,0 m		
Negoro ⁸	CDDP + irinotécan CDDP + VDS Irinotécan	133	44 %	< 0,001	50 s	NS	III
		133	32 %		46 s		
		132	20 %		46 s		
Yamamoto ⁹	CDDP + docétaxel Irinotécan + docétaxel	51	37 %	NS	50 s	NS	II
		57	32 %		46 s		
Han ¹⁰	CDDP + irinotécan Irinotécan + CDDP	41	54 %		15 m	NS	II
		40	39 %		16 m		
Ohe ¹¹	CDDP + irinotécan CBDCA + paclitaxel CDDP + gemcitabine CDDP + vinorelbine	145	31 %	NS	13,9 m	NS	III
		145	32 %		12,3 m		
		146	30 %		14,0 m		
		145	33 %		11,4 m		
Han ¹²	Irinotécan + CDDP Gemcitabine + vinorelbine	75	38 %	NS	15,9 m	NS	II
		71	26 %		13,1 m		

CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; NR : non rapporté ; NS : non significatif ; m : mois ; s : semaine.

Question 4 : Le carboplatine peut-il remplacer le cisplatine ?

Deux méta-analyses^{14,15} ont évalué l'efficacité du carboplatine par rapport au cisplatine. Dans la première¹⁴ incluant les données individuelles de 9 essais randomisés, les combinaisons à base de cisplatine sont associées à un taux de réponse augmenté (*odds ratio* [OR] 1,37 ; IC 95 % 1,16-1,61). Globalement, aucune différence en survie n'est objectivée (HR 1,07 ; IC 95 % 0,99-1,15). En analyse de sous-groupe, le carboplatine est associé à une mortalité plus élevée par rapport au cisplatine, en cas de tumeur non épidermoïde (HR 1,12 ; IC 95 % 1,01-1,23) ou en cas d'administration d'un doublet de platine comprenant un agent de 3^e génération (HR 1,11 ; IC 95 % 1,01-1,21). Dans une seconde MA basée sur une revue systématique de la littérature incluant 18 études¹⁵, l'administration de cisplatine est associée à un meilleur taux de réponse (risque relatif [RR] 0,91 ; IC 95 % 0,84-0,99 ; P = 0,02). Aucune différence de survie à 1 an n'est observée lorsque l'ensemble des études est inclus dans l'analyse (HR 1,00 ; IC 95 % 0,94-1,07). Dans une 3^e MA¹⁶, une évaluation indirecte entre cisplatine et carboplatine suggère un effet supérieur du cisplatine en termes de survie à 1 an, les combinaisons à base de cisplatine s'avérant supérieures à des traitements sans sels de platine alors qu'aucune différence n'est observée pour le carboplatine par rapport aux traitements sans sels de platine.

Il existe une hétérogénéité notable dans les doses des sels de platine et les combinaisons utilisées (doublets, triplets) entre les différents essais. La dose de cisplatine varie de 50 mg/m² à 120 mg/m² tandis que celle du carboplatine est exprimée en mg/m² (de 300 à 500) ou en AUC (5 ou 6).

Recommandations 2014

Le cisplatine doit être préféré au carboplatine en raison d'une meilleure efficacité sur la réponse et d'une meilleure survie en cas de tumeurs non épidermoïdes ou d'association avec des agents de 3^e génération.

Niveau de preuve : méta-analyses et études randomisées

Question 5 : Quelles sont les associations de chimiothérapie à base de cisplatine les plus actives ?

Quatre MA et une revue systématique ont été publiées depuis nos précédentes RPC et évaluent l'efficacité de différentes combinaisons à base de sels de platine sans faire la distinction entre cisplatine et carboplatine.

Une MA³ a comparé les agents de 2^e et de 3^e génération. La combinaison d'un sel de platine avec un agent de 3^e génération améliore le taux de réponse mais l'effet sur la survie n'est objectivé qu'avec les doublets à base de platine. Une revue systématique¹⁷ et 2 MA^{18,19} ne montrent pas de différence d'activité entre les différents médicaments de 3^e génération (docétaxel, gemcitabine, irinotécan, paclitaxel, pémétréxed, vinorelbine) en adjonction à un dérivé du platine, bien qu'une 3^e MA²⁰ suggère une supériorité du docétaxel sur la vinorelbine dans des doublets avec et sans platine. Les résultats de ces MA sont résumés dans le tableau 3.

La différence d'effet des agents de chimiothérapie en fonction du type histologique reste à démontrer sauf pour le pémétréxed, moins actif dans les tumeurs épidermoïdes dans une étude commerciale²¹ et dont l'autorisation de mise sur le marché est limitée aux cancers non épidermoïdes. Il faut cependant noter, dans une étude norvégienne de 446 patients comparant la gemcitabine au pémétréxed en association avec du carboplatine, l'absence d'effet du type histologique sur la survie (test d'interaction non significatif)⁷.

Les doublets à base de platine restent le standard de référence, l'administration d'un triplet n'améliorant pas la survie²².

Recommandations 2014

Chez le patient apte à la tolérer, la chimiothérapie doit comprendre du cisplatine au sein d'une association montrée efficace. Si l'autre agent est un des médicaments de 2^e ou de 3^e génération, il n'y a pas de preuve en faveur de l'addition d'un troisième agent cytotoxique ; une telle addition n'est pas souhaitable en dehors du contexte d'un essai clinique.

Niveau de preuve : méta-analyses et études randomisées

En cas d'administration d'un doublet à base de platine, les agents de 3^e génération améliorent modestement la survie en comparaison avec ceux de deuxième génération.

Niveau de preuve : méta-analyses

Pour les tumeurs épidermoïdes, l'administration de pémétréxed est associée à un moins bon pronostic que

Tableau 3 : Nouvelles méta-analyses évaluant le rôle d'un agent spécifique dans la chimiothérapie à base de sels de platine.

Référence	Critère de jugement	N études	N patients	Résultat
Gemcitabine-platine <i>versus</i> vinorelbine-platine				
Gao ¹⁸	Survie	9	2.186	NS
Comparaison d'agents de 2 ^e et de 3 ^e génération dans une combinaison à base de sels de platine				
Braggstrom ³	Survie à 1 an	12 6 (doublets)	3.995 1.998	ND S
Docétaxel <i>versus</i> vinca-alcaloïdes				
Douillard ²⁰	Survie	7	2.867	S (en faveur docétaxel)
Comparaison d'agents de 3 ^e génération				
Grossi ¹⁹	Taux de réponse	45	11.867	NS
NS = non significatif ; S = statistiquement significatif ; ND = non disponible.				

d'autres médicaments et n'a pas l'autorisation de mise sur le marché.

Niveau de preuve : analyse rétrospective d'une étude randomisée

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

Niveau de preuve : avis d'experts

Question 6 : Quelle doit être la dose de cisplatine ?

Aucune nouvelle donnée n'a été publiée depuis les précédentes recommandations.

Recommandations 2014

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

Niveau de preuve : études randomisées

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

Neuf études randomisées ont été publiées depuis les premières RPC (tableau 4)²³⁻³¹.

Une MA¹⁶ incluant 17 essais randomisés montre un taux de réponse accru en faveur des combinaisons à base de platine (RR 1,11 ; IC 95 % 1,02-1,21 ; P = 0,02) ; cet effet est cependant limité aux études incluant du cisplatine (RR 1,19 ; IC 95 % 1,07-1,32 ; P = 0,002). Aucune différence en termes de réponse n'est observée si on compare les schémas à base de carboplatine et ceux sans sels de platine (RR 0,97 ; IC 95 % 0,83-1,13 ; P = 0,74). L'administration d'un traitement sans dérivés du platine est associée à une moindre survie à 1 an (RR 1,08 ; IC 95 % 1,01-1,16 ; P = 0,03). De même, l'effet n'est trouvé que pour les combinaisons à base de cisplatine (RR 1,16 ; IC 95 % 1,06-1,27 ; P = 0,001) tandis qu'aucune différence significative n'est montrée pour les schémas à base de carboplatine (RR 0,95 ; IC 95 % 0,85-1,07 ; P = 0,43). Une seconde MA³² ne portant que sur les doublets incluant un agent de 3^e génération ne montre pas de différence de survie entre schémas incluant ou non un dérivé du platine (HR 1,03 ; IC 95 % 0,98-1,08 ; P = 0,29). A nouveau, l'amélioration de la survie est observée seulement avec le cisplatine (HR 1,08 ; IC 95 % 1,00-1,17 ; P = 0,05) et non avec le carboplatine (HR 1,00 ; IC 95 % 0,94-1,05 ; P = 0,94) par rapport aux traitements sans sels de platine.

Recommandations 2014

Des schémas sans cisplatine comme première ligne de

chimiothérapie pour un CBNPC avancé ne peuvent être utilisés que si le cisplatine est contre-indiqué. Il n'y a pas de différence de résultats entre les schémas à base de carboplatine et ceux sans dérivés de platine.

Niveau de preuve : études randomisées et méta-analyses

Question 8 : Quelle est la place des traitements ciblés ?
1. Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

1.1. Inhibiteurs de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Les facteurs clinico-démographiques prédictifs de sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont la présence d'un adénocarcinome, le sexe féminin, l'origine asiatique (Extrême Orient) et l'absence de tabagisme³³. Le meilleur facteur prédictif de sensibilité à un ITK d'EGFR est la présence d'une mutation activatrice d'EGFR^{34,35} tandis que la présence d'une mutation de KRAS est un facteur prédictif négatif de réponse à ce type de traitement³⁶. L'ASCO (American Society for Clinical Oncology) et l'ERS-ATS-IASLC (European Respiratory Society - American Thoracic Society - International Association for the Study of Lung Cancer) recommandent la recherche d'une mutation activatrice d'EGFR pour les patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde^{37,38}.

Les situations suivantes ont été évaluées en études randomisées et sont résumées dans le tableau 5 :

En première ligne : Les études randomisées apportent les informations suivantes (tableau 5) :

- adjonction d'erlotinib ou de géfitinib à une chimiothérapie à base de platine dans des populations non sélectionnées : aucun effet sur la réponse ou la survie³⁹⁻⁴² ;
- comparaison de l'erlotinib ou du géfitinib à une chimiothérapie à base de platine dans des populations " enrichies " (sur base de facteurs clinico-démographiques prédictifs d'une sensibilité aux ITK d'EGFR) : amélioration de la survie sans progression et du taux de réponse en faveur de l'ITK sans impact significatif sur la survie, probablement lié au croisement important entre les deux traitements à la progression⁴³⁻⁴⁵ ;
- comparaison de l'erlotinib, du géfitinib ou de l'afatinib à une chimiothérapie à base de platine dans des populations porteuses d'une mutation activatrice d'EGFR : amélioration de la survie sans progression et du taux de réponse en faveur de l'ITK sans impact significatif sur la survie, probablement lié au croisement important entre les deux traitements à la progression⁴⁶⁻⁵¹ ;
- géfitinib en traitement séquentiel, après une chimiothérapie d'induction à base d'un doublet de platine, par rapport à la chimiothérapie seule, dans une population

Tableau 4 : Nouveaux essais randomisés comparant une chimiothérapie incluant ou non un sel de platine.

Référence	Chimiothérapie	N pts	% RO	P	SM	P	Phase
Yamamoto ²³	CBDCA + gemcitabine	64	20 %	NS	432 j	NS	II
	Vinorelbine + gemcitabine	64	21 %		385 j		
Comella ²⁴	Gemcitabine + vinorelbine	110	31 %	S	8,8 m	NS	III
	Gemcitabine + paclitaxel	107	38 %		11,1 m		
	CDDP + gemcitabine + vinorelbine	109	46 %		10,2 m		
	CDDP + gemcitabine + paclitaxel	107	49 %		11,2 m		
Hsu ²⁵	CDDP + gemcitabine	41	31 %		13,2 m		II
	Gemcitabine + épirubicine	39	37 %		21,5 m		
Quoix ²⁶	CBDCA + paclitaxel	225	27 %	S	10,3 m	S	III
	Vinorelbine ou gemcitabine	226	10 %		6,2 m		
Flotten ²⁷	Gemcitabine-vinorelbine	221	NR		6,3 m	NS	III
	CBDCA-vinorelbine	223	NR		7 m		
Bonj ²⁸	CDDP + gemcitabine	106	~ 80 %	NS		S pour CDDP NS doublets vs triplets	III
	Gemcitabine + vinorelbine	106					
	Gemcitabine + ifosfamide + CDDP	110					
	Gemcitabine + ifosfamide + vinorelbine	111					
Morabito ²⁹	CDDP + gemcitabine	28	52 %	NS	5,9 m	S	III
	Gemcitabine	29	36 %		3 m		
Zukin ³⁰	CBDCA + pémétréxed	108	23,8 %	S	9,3 m	S	III
	Pémétréxed	109	10,3 %		5,3 m		
Berghmans ³¹	Gemcitabine + ifosfamide + CDDP	231	30 %	NS	8,8 m	NS	III
	CDDP + docétaxel	233	24 %		8,7 m		
	Ifosfamide + gemcitabine	229	24 %		8,3 m		

CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; IP : indice de performance ; S : significatif ; NS : non significatif ; NR : non rapporté ; j : jours ; m : mois.

Tableau 5 : Etudes randomisées évaluant un inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés.

Référence	Chimiothérapie	N pts	% RO	p	SM	p	Phase
1 ^{re} ligne en addition avec la chimiothérapie (population non sélectionnée)							
Giaccone ⁴⁰	Gemcitabine + CDDP + géfinitib 500 mg	365	50 %	NS	9,9 m	NS	III
	Gemcitabine + CDDP + géfinitib 250 mg	365	51 %		9,9 m		
	Gemcitabine + CDDP	363	47 %		10,9 m		
Herbst ³⁹	Paclitaxel + CBDCA + géfinitib 500 mg	347	30 %	NS	8,7 m	NS	III
	Paclitaxel + CBDCA + géfinitib 250 mg	345	30,4 %		9,8 m		
	Paclitaxel + CBDCA	345	28,7 %		9,9 m		
Herbst ⁴¹	Paclitaxel + CBDCA	540	19,3 %	NS	10,5 m	NS	III
	Paclitaxel + CBDCA + erlotinib	539	21,5 %		10,6 m		
Gatzemeier ⁴²	Gemcitabine + CDDP + erlotinib	580	31,5 %	NS	43 s	NS	III
	Gemcitabine + CDDP	579	29,9 %		44,1 s		
1 ^{re} ligne en comparaison avec la chimiothérapie (populations " enrichies ")							
Mok ⁴³ Fukuoka ⁴⁴	Géfitinib	609	43 %	S	18,8 m	NS	III
	CBDCA + paclitaxel	608	32 %		17,4 m		
Han ⁴⁵	Géfitinib	159	55 %	NS	22,3 m	NS	III
	CDDP + gemcitabine	150	46 %		22,9 m		
1 ^{re} ligne en comparaison avec la chimiothérapie, en présence d'une mutation activatrice d'EGFR							
Maemondo ⁴⁶ Inoue ⁴⁷	Géfitinib	114	73,7 %	S	27,7 m	0,48	III
	CBDCA + paclitaxel	114	30,7 %		26,6 m		
Mitsudomi ⁴⁸	Géfitinib	86			Non atteint	0,21	III
Rosell ⁴⁹	Erlotinib	86	58 %	S	19,3 m	NS	III
	Chimiothérapie standard	87	15 %		19,5 m		
Zhou ⁵⁰	Erlotinib	83	82 %	S	22,7 m	0,69	III
	Gemcitabine + CBDCA	82	36 %		28,9 m		
Sequist ⁵¹	Afatinib	230	56 %	0,001	HR 1,12	0,60	III
	CDDP-pémétréxed	115	23 %				

Référence	Chimiothérapie	N pts	% RO	P	SM	P	Phase
En 1 ^{re} ligne, en traitement séquentiel (population non sélectionnée)							
Takeda ⁵²	Douplet de platine puis gefitinib	300	34 %	NS	13,7 m	NS	III
	Douplet de platine	298	29 %		12,9 m		
En 1 ^{re} ligne, en comparaison à des soins de soutien chez des patients inéligibles pour une chimiothérapie conventionnelle							
Lee ⁵³	Erlotinib	350	4,3 %		3,7 m	0,46	III
	Soins de confort	320	2,2 %		3,6 m		
En maintenance, en l'absence de progression après 4 cycles à base de platine							
Cappuzzo ⁵⁵	Erlotinib	437	NA		12 m	S	III
	Placebo	447			11 m		
Gaafar ⁵⁸	Géfitinib	86	NA		10,9 m	NS	III
	Placebo	87			9,4 m		
Zhang ⁵⁷	Géfitinib	148	NA		18,7 m	0,26	III
	Placebo	148			16,9 m		
Pérol ⁵⁶	Gemcitabine	155	NA		?	NS	III
	Erlotinib	154			11,4 m		
	Observation	155			10,8 m		
En rattrapage dans des populations non sélectionnées, <i>versus</i> soins de confort							
Shepherd ⁶⁰	Erlotinib	488	8,9 %	S	6,7 m	S	III
	Placebo	243	1 %		4,7 m		
Thatcher ⁶¹	Géfitinib	1.129	8 %		5,6 m	0,09	III
	-	563	1,3 %		5,1 m		
En rattrapage dans des populations non sélectionnées, <i>versus</i> chimiothérapie							
Maruyama ⁶²	Géfitinib	245	22,5 %	0,009	11,5 m	0,33	III
	Docétaxel	244	12,8 %		14 m		
Kim ⁶³	Géfitinib	723	9,1 %	0,33	7,6 m	NS	III
	Docétaxel	710	7,6 %		8,0 m		
Garassino ⁶⁴	Erlotinib	112	3 %	0,001	5,4 m	0,05	III
	Docétaxel	110	15,5 %		8,2 m		
Karampeazis ⁶⁵	Erlotinib	166	9 %	0,47	10,1 m	0,99	III
	Pémétréxed	166	11,4 %		8,2 m		
En rattrapage dans des populations " enrichies ", <i>versus</i> chimiothérapie							
Sun ⁶⁶	Géfitinib	71	58,8 %	< 0,001	22,2 m	0,37	III
	Pémétréxed	70	22,4 %		18,9 m		
En rattrapage après échec d'un ITK d'EGFR							
Miller ⁶⁷	Afatinib	390	7 %	0,007	10,8 m	0,74	IIb/III
	Placebo	195	0,5 %		12,0 m		
Evaluation de la séquence ITK-chimiothérapie dans une population non sélectionnée en 1 ^{re} ligne							
Ciuleanu ⁶⁸	Erlotinib-Bévacizumab	63	23,8 %	0,19	16,4 m	0,4	II
	Chimiothérapie-Bévacizumab	61	34,4 %		Non atteint		
Gridelli ⁶⁹	Erlotinib	380	20,3 %	S	8,7 m	S	III
	CDDP + Gemcitabine	380	32,6 %		11,6 m		
En combinaison avec la chimiothérapie (traitement intercalé)							
Jänne ⁷⁰	CBDCA + paclitaxel + erlotinib	81	35 %	-	24,6 m	-	II
	Erlotinib	100	46 %		19,8 m		
Wu ⁷¹	Gemcitabine + platine	225	18,2 %	< 0,001	15,2 m	0,04	III
	Gemcitabine + platine + erlotinib	226	42,9 %		18,3 m		
Lee ⁷²	Pémétréxed	80	10 %	< 0,001	17,7 m	0,19	II
	Erlotinib	82	29,3 %		22,8 m		
	Pémétréxed + erlotinib	76	44,7 %		20,5 m		
Aerts ⁷³	Erlotinib	115	54 %	0,03	5,5 m	HR 0,67 P = 0,01	II
	Erlotinib + docétaxel ou pémétréxed	116	39 %		7,8		

CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; S : significatif ; NS : non significatif ; NA : non applicable ; s : semaine ; m : mois.

non sélectionnée : pas de différence en taux de réponse ni en survie⁵² ;

- population non sélectionnée inapte à recevoir une chimiothérapie : l'erlotinib permet une amélioration

modeste de la survie sans progression sans impact sur la survie par rapport aux seuls soins de confort⁵³.

Il existe, à la date de la rédaction des RPC, une MA⁵⁴ incluant 6 études randomisées effectuées dans des

populations enrichies ou porteuses d'une mutation activatrice d'EGFR, qui confirme un taux de réponse plus important (RR 5,68 ; IC 95 % 3,17-10,18) et une survie sans progression accrue (HR 0,37 ; IC 95 % 0,27-0,52) en faveur du géfitinib ou de l'erlotinib, sans impact significatif sur la survie (HR 0,94 ; IC 95 % 0,77-1,15).

En traitement d'entretien après une chimiothérapie d'induction en première ligne :

- erlotinib ou géfitinib en entretien chez des patients non évolutifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine : légère amélioration de la survie et de la survie sans progression en faveur du groupe erlotinib (différence essentiellement observée en cas de mutation activatrice pour la survie sans progression) dans un essai⁵⁵ mais pas dans le second⁵⁶ et pas de différence significative pour le géfitinib^{57,58} ;
- une MA⁵⁹ évaluant l'effet des ITK d'EGFR dans le traitement d'entretien montre que cette approche permet d'améliorer la survie sans progression (HR 0,77 ; IC 95 % 0,71-0,84 ; P < 0,0001) sans impact significatif sur la survie (HR 0,94 ; IC 95 % 0,86-1,01 ; P = 0,1).

En traitement de rattrapage :

- comparaison de l'erlotinib ou du géfitinib à des traitements de confort dans des populations non sélectionnées : amélioration modeste de la survie pour l'erlotinib⁶⁰ mais pas pour le géfitinib⁶¹ ;
- comparaison du géfitinib ou de l'erlotinib à une chimiothérapie dans des populations non sélectionnées ou avec un statut EGFR sauvage : par rapport au docétaxel, le géfitinib ne montre pas d'amélioration de la survie^{62,63} tandis que l'erlotinib s'avère inférieur en réponse et en survie⁶⁴ ; par rapport au pémétréxed, l'erlotinib ne montre aucune différence en réponse ou en survie⁶⁵ ;
- en comparaison avec le pémétréxed, le géfitinib améliore le taux de réponse dans une population " enrichie " sans impact significatif sur la survie⁶⁶ ;
- après échec d'un traitement par erlotinib ou géfitinib, l'afatinib obtient un faible taux de réponse et n'améliore pas la survie par rapport à des soins de confort⁶⁷.

Moment d'administration d'un traitement par ITK d'EGFR : en première ligne ou en rattrapage :

- chez les patients porteurs d'une tumeur avec mutation activatrice d'EGFR, l'ITK peut être administré en 1^{re} ou 2^e ligne sur base de l'absence de différence de survie observée dans les études randomisées. Cet effet est probablement lié à l'administration de l'ITK en rattrapage chez la majorité des patients ayant reçu une chimiothérapie initiale ;
- dans une population non sélectionnée, l'administration première d'erlotinib s'avère délétère sur le contrôle de la tumeur (réponse, survie)^{68,69}.

Administration intercalée de la chimiothérapie et d'un ITK :

Quatre études randomisées de phase II ont évalué la possibilité d'administrer durant le même cycle de chimiothérapie, les agents cytotoxiques et l'erlotinib, légèrement décalés l'un par rapport à l'autre.

- en 1^{re} ligne, dans une population enrichie, l'erlotinib seul est aussi efficace qu'en combinaison avec une chimiothérapie⁷⁰ tandis que dans une population non sélectionnée, l'adjonction d'erlotinib à un traitement par cisplatine et gemcitabine améliore le taux de réponse et la survie par rapport à la chimiothérapie seule⁷¹ ;
- en traitement de rattrapage, des améliorations en termes de réponse⁷² ou de survie⁷³ sont observées lorsque l'erlotinib est combiné avec le pémétréxed ou le docétaxel.

Autres méta-analyses évaluant l'efficacité des ITK d'EGFR :

- la MA de Lee⁷⁴ montre que les ITK d'EGFR ont un impact favorable sur la survie sans progression en cas de mutation activatrice d'EGFR : en 1^{re} ligne (HR 0,43 ; IC 95 % 0,38-0,49), en traitement de rattrapage

(HR 0,34 ; IC 95 % 0,20-0,60) et en entretien (HR 0,15 ; IC 95 % 0,08-0,27). Il n'y a pas d'impact sur la survie (HR 1,01 [IC 95 % 0,87-1,18], 0,74 [IC 95 % 0,45-1,19] et 0,78 [IC 95 % 0,33-1,84] respectivement). En absence de mutation, l'effet favorable sur la survie sans progression n'est observé que pour le traitement d'entretien (HR 0,81 ; IC 95 % 0,68-0,97), sans effet sur la survie ;

- une MA suggère que l'administration combinée de l'erlotinib et d'un autre agent ciblé (bortézomib, évérolimus, bévécizumab, tivantinib, sorafénib, R1507, sunitinib, entinostat) en traitement de rattrapage pourrait améliorer la survie par rapport à une monothérapie par erlotinib⁷⁵. Néanmoins, les résultats individuels de ces études s'avèrent non significatifs et concernent des molécules avec des modalités d'action différentes. Il est licite de se poser la question de l'adéquation d'une telle agrégation de résultats dans un contexte aussi hétérogène.

Comparaison des ITK d'EGFR :

- une étude randomisée de phase II a directement comparé l'efficacité du géfitinib et de l'erlotinib⁷⁶ en traitement de rattrapage chez des patients avec mutation d'EGFR ou avec des facteurs clinico-démographiques prédictifs de sensibilité à ce traitement. Aucune différence significative en termes de taux de réponse, de survie sans progression ou de survie n'a été notée. L'erlotinib est associé à plus de toxicité cutanée de grade 2/3 (43,7 % *versus* 10,4 %) et de fatigue (16,7 % *versus* 0 %) sans qu'une comparaison statistique n'ait été effectuée ;
- une étude cas-contrôle⁷⁷ et une étude rétrospective⁷⁸ arrivent à la même conclusion.

1.2. Translocation ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

La présence d'une translocation ALK est principalement observée chez des patients jeunes, peu ou non fumeurs et présentant un adénocarcinome⁷⁹.

Les résultats des études non randomisées publiées montrent un taux de réponse important au crizotinib en cas de présence de la translocation, quelle que soit la ligne de traitement mais les études ont été effectuées essentiellement en traitement de rattrapage (46-60,8 %) ^{80,81}.

Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, le crizotinib a été comparé au pémétréxed ou au docétaxel chez des patients porteurs d'un réarrangement ALK dans une étude de phase III avec comme objectif primaire la survie sans progression. Une amélioration significative est observée en faveur du crizotinib (HR 0,49 ; IC 95 % 0,37-0,64 ; P < 0,0001) sur ce critère de jugement ainsi que pour le taux de réponse (65,3 % *versus* 19,5 % ; P < 0,0001), sans différence sur la survie (HR 1,02 ; IC 95 % 0,68-1,54 ; P = 0,54), probablement en rapport avec le croisement à la progression⁸².

1.3. Antiangiogénique

Ces médicaments administrés par voie orale ne sont pas enregistrés dans l'UE.

Une méta-analyse de 6 études randomisées (3 en 1^{re} ligne et 3 en situation de rattrapage) montre une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression sans impact sur la survie en combinant un antiangiogénique oral à une chimiothérapie, au prix d'une augmentation significative des effets secondaires⁸³.

2. Anticorps monoclonaux

2.1. Dirigés contre le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) : bévécizumab

Cinq études randomisées, 2 phases III⁸⁴⁻⁸⁶ et 3 phases II⁸⁷⁻⁸⁹, ont évalué l'addition de bévécizumab à une chimiothérapie à base de platine. Une étude de phase III⁸⁶ et une de phase II⁸⁹ montrent un avantage en survie. L'activité de cette combinaison a été évaluée dans une MA⁹⁰. L'adjonction de bévécizumab permet une augmentation significative de la survie (HR 0,89 ; IC 95 % 0,79-0,99) et du

taux de réponse (OR 2,34 ; IC 95 % 1,89-2,89) mais est associée à une augmentation de décès liés au traitement (OR 1,82 ; IC 95 % 1,04-3,18) et d'effets secondaires sérieux (hypertension artérielle, neutropénie fébrile et saignements). Cet avantage modeste sur la survie, limité aux patients recevant une dose de bévacicumab de 15 mg/kg (HR 0,90 ; IC 95 % 0,81-0,99 ; P = 0,03), a été confirmé dans une seconde MA⁹¹ sans qu'un facteur clinico-démographique de sensibilité n'ait pu être mis en évidence. Une augmentation significative de la fréquence de toxicités sévères a également été notée.

2.2. Dirigé contre EGFR : cétuximab

Quatre études randomisées⁹²⁻⁹⁵ évaluant l'addition de cétuximab à une chimiothérapie à base de platine ont été incluses dans deux MA^{96,97}. Une amélioration de la survie (HR 0,87 ; IC 95 % 0,79-0,96 ; P = 0,004 et HR 0,88 ; IC 95 % 0,79-0,97) et du taux de réponse (RR 1,19 ; IC 95 % 1,04-1,37 ; P = 0,01 et OR 1,46 ; IC 95 % 1,20-1,78) ont été objectivées. Il existe cependant une toxicité accrue. Aucun facteur prédictif de réponse au traitement n'a pour l'instant été confirmé. Le cétuximab n'a pas reçu l'autorisation de mise sur le marché de l'EMA.

Recommandations 2014

La recherche d'une mutation activatrice d'EGFR et d'une translocation ALK doit être effectuée chez les patients porteurs d'un cancer non à petites cellules non épidermoïde comme généralement recommandé par les sociétés scientifiques.

En cas de mutation activatrice d'EGFR, un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase doit être proposé, quelle que soit la ligne de traitement. L'administration d'un tel traitement en cas de tumeur non mutée n'est pas justifiée. L'adjonction d'un ITK d'EGFR concomitamment à une chimiothérapie n'est pas recommandée.

Niveau de preuve : études randomisées et méta-analyses

En cas de translocation ALK, un traitement par un inhibiteur ciblé, le crizotinib, peut être proposé en traitement de rattrapage. L'efficacité en 1^{re} ligne reste à démontrer.

Niveau de preuve : une étude randomisée

La place des anticorps monoclonaux, anti VEGF (bévacicumab) et EGFR (cétuximab), en 1^{re} ligne en addition à une chimiothérapie à base de platine reste à déterminer, leur bénéfice potentiel étant contre-balançé par leurs effets secondaires.

Niveau de preuve : études randomisées et méta-analyses

Question 9 : Quand peut-on ou doit-on personnaliser la chimiothérapie ?

La question de la personnalisation du traitement sur base de facteurs biologiques prédictifs associés aux thérapies

ciblées est abordée dans la question 8.

Des données suffisantes concernent ERCC1 et ERCC2 (*excision repair cross-complementation group*), XRCC1 (*X-ray repair cross-complementation group*), les β -tubulines de classe III, BRCA1 (*Breast Cancer Susceptibility Gene 1*) et la thymidylate synthase (tableau 6). Nous n'aborderons pas les multiples autres facteurs biologiques en cours d'investigations, pour lesquels les données disponibles sont trop fragmentaires. A l'exception du polymorphisme évaluant la sensibilité individuelle des patients, les marqueurs testés reflètent leur expression au sein de la tumeur.

ERCC1 semble un facteur prédictif de la réponse à une chimiothérapie à base de cisplatine, les données ne permettant pas de conclure (manque de puissance statistique) pour le carboplatine, et pronostique pour la survie si la tumeur n'exprime pas ou de manière faible le marqueur, que celui-ci soit cherché par immunohistochimie ou RT-PCR⁹⁸. L'effet sur la réponse est essentiellement objectivé dans des populations asiatiques, le nombre de patients "caucasiens" inclus dans les essais ne permettant pas de conclure.

Par contre, le polymorphisme génétique de ERCC1 et ERCC2 au niveau de la tumeur n'est nullement prédictif d'une réponse au traitement ni un facteur pronostique que l'on considère la survie ou la survie sans progression⁹⁹. L'absence d'effet sur la réponse à une chimiothérapie à base de platine est confirmée dans une méta-analyse mais un effet sur la survie est observé en cas de polymorphisme ERCC1 C118T mais pas en cas d'ERCC1 C8092A¹⁰⁰.

Certains polymorphismes génétiques de XRCC1 ont été associés à la réponse aux dérivés du platine et/ou à la survie mais lorsque l'analyse est restreinte aux études de haute qualité, aucun effet prédictif ou pronostique n'est objectivé. Une expression faible ou absente des β -tubulines de classe III (immunohistochimie [IHC], PCR, western blot) est un facteur prédictif de réponse à une chimiothérapie incluant un inhibiteur du fuseau mitotique, paclitaxel ou vinorelbine, et un facteur pronostique favorable pour la survie chez des patients traités par une chimiothérapie incluant une de ces molécules¹⁰¹.

Dans une méta-analyse de 23 études, un taux bas de BRCA1 est significativement associé à la réponse et à la survie en cas de traitement par dérivés du platine et un taux élevé de BRCA1 à la réponse en cas de traitement par paclitaxel¹⁰².

Une méta-analyse de 8 études montre qu'un taux bas de thymidylate synthase est associé à un meilleur taux de réponse et à une survie sans progression et une survie allongées chez les patients traités par pémétréxed¹⁰³.

L'applicabilité d'un traitement personnalisé basé sur une analyse génotypique de la tumeur a été testée dans deux études randomisées. Dans la première, les patients ont été randomisés entre un bras standard et un bras

Tableau 6 : Méta-analyses évaluant l'impact positif de ERCC1, des β -tubulines de classe III de BRCA1 et de la thymidylate synthase sur la réponse et/ou la survie.

	Facteur	N études	N pts	Réponse		Survie	
				Expression faible vs élevée	P	Expression faible vs élevée	P
Chen ⁹⁸	ERCC1	12	836	OR 0,48 (IC 95 % 0,35-0,64)	< 0,00001	MR 0,77 (IC 95 % 0,47-1,07)	< 0,00001
Zhang ¹⁰¹	β -tubulines de classe III	10	552	OR 0,28 (IC 95 % 0,20-0,41)	< 0,00001	MR 1,40 (IC 95 % 0,89-1,90)	< 0,00001
Yang ¹⁰²	BRCA1	17 (platine) 4 (paclitaxel)	1.330 375	OR 1,70 (IC 95 % 1,32-2,18) OR 0,41 (IC 95 % 0,26-0,64)	- -	HR 1,58 (IC 95 % 1,27-1,97) -	- -
Liu ¹⁰³	TS	8	1.035	RR 2,06 (IC 95 % 1,44-2,96)	-	HR 0,75 (IC 95 % 0,58-0,97)	-

ERCC1 : *Excision Repair Cross-Complementation group 1* ; XRCC1 : *X-ray Repair Cross-Complementation group 1* ; BRCA1 : *Breast Cancer Susceptibility Gene 1* ; TS : thymidylate synthase ; OR : *odds ratio* ; RR : *risque relatif* ; HR : *hazard ratio* ; MR : *median ratio for median survival* ; IC : *intervalle de confiance*.

“ génotypique ” dans lequel le choix de la chimiothérapie était basé sur le taux d’expression d’ARNm de ERCC1¹⁰⁴. Une augmentation du taux de réponse a été objectivée dans le groupe “ génotypique ” (51,2 % *versus* 39,3 % ; P = 0,02), aucune amélioration de la survie sans progression (P = 0,30) ou de la survie (P = 0,59) n’a été obtenue. Dans le second essai, le choix dans le groupe génotypique était basé sur les taux d’ERCC1 et de RRM1 (Ribonucleide reductase M1)¹⁰⁵. Aucun impact statistiquement significatif sur la survie sans progression (P = 0,0995), la survie (P = 0,66) ou la réponse (P = 0,79) n’a été observé.

L’intégration de ces données en routine est aussi difficile en raison de l’absence de standardisation des tests proposés, que ce soit par leur nature (IHC, PCR...) que par le seuil utilisé afin de déterminer la positivité¹⁰⁶.

Recommandations 2014

Malgré plusieurs méta-analyses suggérant que des marqueurs comme ERCC1 puissent avoir un effet prédictif ou pronostique, un impact sur la survie ou la survie sans progression n’a pu être démontré en études randomisées. L’intérêt de personnaliser l’administration de la chimiothérapie nécessite de déterminer la meilleure technique de révélation (IHC, PCR) et de confirmer leur impact en routine dans des études randomisées. Cette approche n’a pas d’application en routine à la date de rédaction de ces RPC.

Niveau de preuve : méta-analyses et études randomisées

Question 10 : Quel est le nombre optimal de cycles de traitement d’induction à administrer ? Faut-il faire des traitements de consolidation ou d’entretien ?

En 1^{re} ligne de traitement, deux MA basées sur une revue systématique de la littérature^{107,108} ont évalué la durée optimale d’administration de la chimiothérapie, comparant un nombre fixe de cycles à un nombre supérieur ou à la poursuite jusqu’à progression de la même combinaison. Poursuivre la chimiothérapie au-delà de 3 ou 4 cycles améliore la survie et la survie sans progression malgré une augmentation des effets secondaires (tableau 7).

Deux autres MA de littérature¹⁰⁹ ou de données individuelles¹¹⁰ ont évalué la place d’un traitement d’entretien par une monothérapie incluse (“ continuation ”) ou non (“ alternance [switch] ”) dans le schéma initial. Après 4 cycles de chimiothérapie, l’administration d’un traitement d’entretien, essentiellement le pémétréxed ou l’erlotinib, améliore la survie et la survie sans progression. Sur base des deux MA précédentes^{107,108}, on peut se poser la question de l’adéquation du nombre de cycles de chimiothérapie (N = 4) dans le bras comparateur. La place des ITK d’EGFR en traitement d’entretien est discutée à la question 8.

Deux autres études randomisées ont été publiées ultérieurement. Dans la 1^{re} comparant un traitement d’entretien par pémétréxed après 4 cycles de cisplatine-pémétréxed chez des patients en maladie non progressive¹¹¹, une amélioration de la survie a été obtenue dans le bras entretien (HR 0,78 ; IC 95 % 0,64-0,96 ; P = 0,02). Une seconde étude¹¹² montre que l’administration d’un traitement d’entretien combinant pémétréxed et bévécizumab, par rapport au bévécizumab seul, après un traitement initial combinant ces deux molécules et du cisplatine permet un allongement de la survie sans progression (HR 0,48 ; IC 95 % 0,35-0,66 ; P < 0,001) sans impact sur la survie (HR 0,75 ; IC 95 % 0,47-1,19 ; P = 0,22).

Recommandations 2014

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

En cas de réponse après 4 cycles de chimiothérapie d’induction, il faut continuer avec la même chimiothérapie ou proposer un traitement d’entretien si les patients sont dans les conditions des études.

Si le choix est porté sur 6 cycles de chimiothérapie première, il n’existe pas de données suggérant l’intérêt d’un traitement d’entretien ou de consolidation.

Niveau de preuve : méta-analyses et études randomisées

Question 11 : Y a-t-il une indication pour la chimiothérapie séquentielle ?

Deux études randomisées ont été publiées sur le sujet^{113,114}. Dans la 1^{re}¹¹³, les patients dont la maladie était contrôlée après 3 cycles de cisplatine-ifosfamide-gemcitabine étaient randomisés entre la poursuite de la même chimiothérapie ou un traitement par paclitaxel. Dans la seconde¹¹⁴, après deux cycles de cisplatine-gemcitabine, les patients dont la maladie ne montrait pas de progression poursuivaient la même chimiothérapie ou recevaient une combinaison de paclitaxel et de gemcitabine.

A noter qu’une 3^e étude⁵² évalue la place du gémfitinib après un doublet de platine et est présentée à la question 8. Aucune amélioration du taux de réponse et de la survie n’est objectivée avec le traitement séquentiel.

Dans ces essais, le traitement séquentiel consiste en l’administration d’une durée définie (2-3 cycles) d’une chimiothérapie d’induction suivie par une durée déterminée (3 cycles) d’un autre agent de chimiothérapie, à la différence des traitements d’entretien dont l’administration est poursuivie jusqu’à progression ou intolérance.

Recommandations 2014

Il n’y a pas d’indication pour la chimiothérapie séquentielle dans le traitement des CBNPC avancés.

Niveau de preuve : études randomisées

Tableau 7 : Méta-analyses évaluant la durée de la chimiothérapie première dans les CBNPC avancés et métastatiques.				
Référence	Critère de jugement	N essais	N pts	Résultat
Poursuite de la même chimiothérapie pour un nombre plus important de cycles				
Lima ¹⁰⁷	Survie	7	1.559	HR 0,97 (IC 95 % 0,84-1,11)
Soon ¹⁰⁸	Survie	13	3.027	HR 0,92 (IC 95 % 0,85-0,99)
Entretien par monothérapie				
Zhang ¹⁰⁹	Survie	8	3.736	Alternance (Switch) HR 0,85 (IC 95 % 0,79-0,92) Continuation HR 0,88 (IC 95 % 0,74-1,04)
Behera ¹¹⁰	Survie	12	4.286	HR 0,86 (IC 95 % 0,82-0,92)
HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance.				

Question 12 : Quelle est l'efficacité de la chimiothérapie de rattrapage et quels médicaments peuvent être proposés dans cette indication ?

En prenant en compte les données incluses dans nos RPC de 2007 et les études publiées ultérieurement, trois essais randomisés ont comparé un traitement actif à des soins de soutien¹¹⁵ : docétaxel¹¹⁶, géfitinib⁶¹ et erlotinib⁶⁰. En se basant également sur les faits rapportés à la question 8, le docétaxel doit être considéré comme le traitement de référence pour évaluer d'autres chimiothérapies vu l'amélioration significative de la survie par rapport aux seuls soins de soutien. Dans une MA de données individuelles, aucune différence de survie n'est notée concernant les modalités de son mode d'administration que le docétaxel soit administré en schéma hebdomadaire (survie médiane [SM] 26,1 semaines) ou toutes les 3 semaines (SM 27 semaines ; P = 0,24)¹¹⁷. Ces résultats sont confirmés dans une autre MA¹¹⁵, montrant également une amélioration de la survie en cas de traitement actif par rapport à des seuls soins de soutien, principalement avec le docétaxel (OR 0,763 ; P = 0,029 pour la survie à 1 an et OR 0,165 ; P < 0,001 pour le taux de réponse). Dans la même MA, aucune différence d'efficacité n'est observée avec d'autres molécules par rapport au docétaxel (OR 0,924 ; P = 0,122 pour la survie à 1 an et OR 1,069 ; P = 0,643 pour le taux de réponse).

Sept études supplémentaires (tableau 8) ont comparé un autre agent au docétaxel : pémétréxed¹¹⁸, topotécan oral¹¹⁹, paclitaxel poliglumex¹²⁰, vinflunine¹²¹, géfitinib ou erlotinib⁶²⁻⁶⁴. Aucune étude n'a démontré une supériorité sur le docétaxel en termes de survie. Huit études randomisées (tableau 8) ont comparé une bithérapie à une monothérapie¹²²⁻¹²⁹. Même si une augmentation du taux de réponse est parfois observée, une combinaison de deux agents de chimiothérapie n'a aucun impact sur la survie et est grevée d'une toxicité accrue.

Aucune donnée spécifique ne permet de déterminer l'intérêt à reprendre le traitement initial en cas d'intervalle libre suffisant, comme dans le cas des CBPC (voir question spécifique) ou après une chimiothérapie (néo)adjuvante.

Recommandations 2014

La chimiothérapie de rattrapage doit être offerte au patient présentant un bon état général. Une monothérapie reste le traitement de référence. Les données sont en faveur du docétaxel (s'il n'a pas été administré en première ligne de traitement) à raison d'une administration de 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Le pémétréxed peut être proposé pour les tumeurs non épidermoïdes s'il n'a pas été administré en 1^{re} ligne ou en entretien.

Niveau de preuve études randomisées et méta-analyses

Il n'y a pas de données suffisantes pour proposer un schéma spécifique au-delà de la 2^e ligne et il est suggéré d'inclure ces patients dans un essai thérapeutique.

Niveau de preuve : avis d'experts

En cas de mutation activatrice d'EGFR ou de translocation ALK, un traitement spécifique est à proposer si celui-ci n'a pas été donné auparavant, quelle que soit la ligne de traitement de rattrapage (voir question 8).

Question 13 : Quel traitement pour les maladies oligométastatiques ?

Il n'existe aucun consensus concernant la définition de maladie oligométastatique, que ce soit en nombre de lésions (≥ 5 lésions métastatiques étant souvent considéré comme une limite raisonnable) ou de nombre d'organes atteints. L'importance d'une distinction entre métastases synchrones ou métachrones reste à démontrer.

Dans la prise en charge de la maladie oligométastatique, il est important que la tumeur primitive

puisse être traitée de manière radicale (chirurgie ou radiothérapie)^{130,131}. Le principal facteur pronostique pour la survie est le stade T et N, la survie à 5 ans étant meilleure si le stade intrathoracique est I-II par rapport à III et en l'absence d'infiltration ganglionnaire médiastinale^{132,133}. Une revue systématique de la littérature confirme des survies variables mais parfois longues en cas de traitement radical ; le contrôle de la tumeur primitive, le stade N et l'intervalle libre sont considérés comme les principaux facteurs pronostiques pour la survie¹³⁴.

Différentes options thérapeutiques ont été considérées en fonction de la localisation de la métastase : chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique cérébrale^{133,135}, surrénalectomie chirurgicale^{135,136}, résection chirurgicale de métastases pulmonaires¹³⁵ ou radiothérapie ciblée^{131,137}. Une résection chirurgicale peut être envisagée sur d'autres sites^{132,135}. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si l'approche doit inclure ou non une chimiothérapie.

Recommandations 2014

Une maladie oligométastatique est définie par un nombre limité de métastases, bien que le nombre précis ne soit pas l'objet d'un consensus. Pour autant que la tumeur primitive puisse être traitée à visée curative, un traitement spécifique de la (ou des) métastase(s) peut être envisagé pour autant que celle(s)-ci soient accessible(s) à un acte chirurgical ou de radiothérapie à visée curative. Le choix thérapeutique sera établi au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Niveau de preuve : revues systématiques d'études rétrospectives et avis d'experts

Question 14 : Quelles sont les places de la chimiothérapie et de la radiothérapie dans le traitement du patient avec métastases cérébrales ?

Une MA montre que l'adjonction d'une chimiothérapie à une irradiation panencéphalique améliore le taux de réponse intracérébral (RR 1,77 ; IC 95 % 1,06-2,94), sans impact significatif sur la survie par rapport à une radiothérapie seule (RR 0,97 ; IC 95 % 0,79-1,19)¹³⁸. Une étude de phase III du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), arrêtée précocement, ne montre pas d'amélioration significative par adjonction de témozolomide ou d'erlotinib (SM 6,3 et 6,1 mois) à une combinaison de radiothérapie panencéphalique et de radiothérapie stéréotaxique pour le traitement de métastases cérébrales en nombre limité (1 à 3) (SM 13,4 mois ; HR 1,47 ; IC 95 % 0,92-2,36)¹³⁹.

Recommandations 2014

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

Niveau de preuve : études randomisées et méta-analyse

Question 15 : Quels médicaments peuvent être spécifiquement utilisés en cas de métastases osseuses ?

Les données provenant d'études rétrospectives¹⁴⁰ ou d'analyse rétrospective d'études randomisées (analyse de sous-groupe) suggèrent un impact de l'acide zolédronique sur la survie des patients atteints de CBNPC avec métastase osseuse. Une telle conclusion est aussi obtenue en analyse de sous-groupe d'une étude randomisée¹⁴¹ comparant le dénosumab à l'acide zolédronique. Dans cette même étude, l'effet des deux médicaments sur l'objectif primaire complexe (événements osseux : fracture, nécessité d'une radiothérapie ou d'une chirurgie osseuse, compression épidurale) apparaît équivalent de même que le risque d'ostéonécrose mandibulaire tandis que le risque d'hypocalcémie est

Tableau 8 : Nouvelles études randomisées évaluant un traitement de rattrapage.

Référence	Chimiothérapie	N	% RO	P	SM	P	Phase
Docétaxel <i>versus</i> autre agent de chimiothérapie en monothérapie							
Jones ¹¹⁹	Topotécán	39	8 %		8,4 m		II
	Docétaxel	38	8 %		7,6 m		
Paz-Ares ¹²⁰	Paclitaxel	427	8 %		6,9 m	NS	III
	Docétaxel	422	12 %		6,9 m		
Krzakowski ¹²¹	Vinflunine	274	4,4 %	NS	6,7 m	NS	III
	Docétaxel	277	5,7 %		7,2 m		
Sun ¹¹⁸	Pémétréxed	107	9,6 %	NS	11,7 m	NS	III
	Docétaxel	104	4,1 %		12,2 m		
Docétaxel <i>versus</i> ITK d'EGFR							
Maruyama ⁶²	Géfitinib	245	22,5 %	0,009	11,5 m	0,33	III
	Docétaxel	244	12,8 %		14 m		
Kim ⁶³	Géfitinib	723	9,1 %	NS	7,6 m	NS	III
	Docétaxel	710	7,6 %		8 m		
Garassino ⁶⁴	Erlotinib	112	3 %	0,001	5,4 m	0,05	III
	Docétaxel	110	15,5 %		8,2 m		
Monothérapie <i>versus</i> bithérapie							
Georgoulis ¹²³	Irinotécán	75	4 %	0,009	7 m	0,59	II
	Irinotécán + gemcitabine	79	18 %		9 m		
Pectasides ¹²⁴	Docétaxel + irinotécán	65	20 %	0,36	6,4 m	0,69	II
	Docétaxel	65	14 %		6,5 m		
Wachters ¹²⁵	Docétaxel	56	16 %	NS	32 s	NS	II
	Docétaxel + irinotécán	52	10 %		27 s		
Georgoulis ¹²⁶	CDDP	68	7 %	0,01	8,8 m	NS	II
	CDDP + irinotécán	71	22,5 %		7,8 m		
Chou ¹²⁷	Docétaxel	24	29 %	0,067	10,9 m	NS	II
	Docétaxel + tegafur	24	8 %		15,2 m		
Gebbia ¹²⁸	Docétaxel + gemcitabine ou vinorelbine	18	16,7 %	NS	32,6 s	NS	III
	Docétaxel + capecitabine	19	5,3 %		39,7 s		
	Docétaxel	47	6,4 %		40 s		
Smit ¹²⁹	Pémétréxed	121	6 %	S	7,6 m	NS	II
	Pémétréxed + CBDCA	119	17 %		8 m		
Ardizonni ¹²²	Pémétréxed	120	12 %	NS	8,8 m	NS	II
	Pémétréxed + CBDCA	119	12 %		9,2 m		

RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; NS : non significatif ; s : semaine ; m : mois ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase.

significativement majoré pour le dénsumab. Aucune étude randomisée spécifique aux cancers bronchiques métastatiques n'est disponible à la date de rédaction des RPC. Aucun effet n'a été démontré sur la survie ou la survie sans progression quand l'acide zolédronique est administré en complément à la chimiothérapie pour des tumeurs non métastatiques¹⁴² au détriment d'effets indésirables plus marqués (hypocalcémie, insuffisance rénale, ostéonécrose de la mâchoire).

Recommandations 2014

Les bisphosphonates sont une option thérapeutique pour les patients porteurs de métastases osseuses non contrôlées malgré un traitement local adéquat et une chimiothérapie systémique. La détermination de la place exacte du dénsumab nécessite des études complémentaires.

L'impact de ces molécules sur la survie n'est pas formellement démontré.

Le risque de toxicité (nécrose mandibulaire, hypocalcémie et pour l'acide zolédronique, insuffisance rénale) doit être

pris en considération.

Niveau de preuve : analyses exploratoires d'études randomisées et une étude randomisée

Question 16 : Quel traitement pour le patient inapte à recevoir un traitement usuel en raison de son état général, de son âge ou de problèmes de comorbidité ?

Une MA chez les patients âgés¹⁴³, centrée sur la gemcitabine, montre une amélioration du taux de réponse (OR 0,648 ; IC 95 % 0,513-0,818 ; P < 0,001) en cas de bithérapie à base de gemcitabine (sans platine) par rapport à une monothérapie (gemcitabine, vinorelbine, docétaxel ou paclitaxel), sans impact statistiquement significatif sur la survie à 1 an (OR 0,776 ; IC 95 % 0,569-1,06 ; P = 0,169) et au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique. Trois études randomisées spécifiques au patient âgé²⁶ ou au patient avec un indice de performance à 2^{29,30} montrent qu'une bithérapie à base de sels de platine (carboplatine ou cisplatine) et d'un agent de 3^e génération (paclitaxel, gemcitabine, pémétréxed) est supérieure à une monothérapie

(gemcitabine, vinorelbine ou pémétréxed) en termes de taux de réponse et de survie ; les données les plus probantes concernent la bithérapie à base de carboplatine. Il n'existe pas de données de haut niveau de preuve permettant de proposer des recommandations en cas de co-morbidités sévères et/ou de défaillances d'organes.

Recommandations 2014

Chez les patients âgés ou ayant un indice de performance 2, aptes à la tolérer, une combinaison de deux molécules actives est préférée à une monothérapie, celle-ci devant contenir un dérivé du platine en l'absence de contre-indication. Compte tenu de son profil de toxicité et de sa tolérabilité, le carboplatine peut être préféré au cisplatine bien qu'aucune étude comparative spécifique ne soit disponible.

Niveau de preuve : études randomisées et méta-analyse

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4617-25
- Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F : Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer : a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013 ; 8 : e58466
- Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA : Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 845-53
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A *et al.* : Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 733-42
- Walker J, Sawhney A, Hansen CH *et al.* : Treatment of depression in people with lung cancer : a systematic review. *Lung Cancer* 2013 ; 79 : 46-53
- Scagliotti GV, Parikh P, von PJ *et al.* : Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3543-51
- Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O *et al.* : Phase III study by the Norwegian lung cancer study group : pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3217-24
- Negoro S, Masuda N, Takada Y *et al.* : Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 335-41
- Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro S *et al.* : Randomised phase II study of docetaxel/cisplatin vs docetaxel/irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer : a West Japan Thoracic Oncology Group Study (WJTOG9803). *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 87-92
- Han JY, Lim HS, Lee DH *et al.* : Randomized Phase II study of two opposite administration sequences of irinotecan and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2006 ; 106 : 873-80
- Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K *et al.* : Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 317-23
- Han JY, Lee DH, Song JE *et al.* : Randomized phase 2 study of irinotecan plus cisplatin versus gemcitabine plus vinorelbine as first-line chemotherapy with second-line crossover in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008 ; 113 : 388-95
- Jungels C, Berghmans T, Meert AP, Lafitte JJ, Scherpereel A, Sculier JP : Chimiothérapie de rattrapage pour les CBNPC : une étude d'implémentation. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 21-7
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M *et al.* : Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer : an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 847-57
- Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z : A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007 ; 57 : 348-58
- Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M : Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma : a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008 ; 59 : 1-11
- Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK : First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer : a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 260-74
- Gao G, Jiang J, Liang X *et al.* : A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 ; 65 : 339-44
- Grossi F, Aita M, Defferrari C *et al.* : Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009 ; 14 : 497-510
- Douillard JY, Laporte S, Fossella F *et al.* : Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer : a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 939-46
- Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA *et al.* : Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 64-70
- Azim HA, Jr, Elattar I, Loberiza FR, Jr, Azim H, Mok T, Ganti AK : Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a systematic overview. *Lung Cancer* 2009 ; 64 : 194-8
- Yamamoto N, Nakagawa K, Uejima H *et al.* : Randomized phase II study of carboplatin/gemcitabine versus vinorelbine/gemcitabine in patients with advanced nonsmall cell lung cancer : West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 0104. *Cancer* 2006 ; 107 : 599-605
- Comella P, Filippelli G, De CG *et al.* : Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer : a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 324-30
- Hsu C, Kuo SH, Hu FC *et al.* : Gemcitabine plus conventional-dose epirubicin versus gemcitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for stage IIIB/IV non-small cell lung carcinoma - a randomized phase II trial. *Lung Cancer* 2008 ; 62 : 334-43
- Quoix E, Zalcmann G, Oster JP *et al.* : Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 1079-88
- Flotten O, Gronberg BH, Bremnes R *et al.* : Vinorelbine and gemcitabine vs vinorelbine and carboplatin as first-line treatment of advanced NSCLC. A phase III randomised controlled trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2012 ; 107 : 442-7
- Boni C, Tiseo M, Boni L *et al.* : Triplets versus doublets, with or without cisplatin, in the first-line treatment of stage IIIB-IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients : a multicenter randomised factorial trial (FAST). *Br J Cancer* 2012 ; 106 : 658-65
- Morabito A, Gebbia V, Di MM *et al.* : Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2 : the CAPPA-2 study. *Lung Cancer* 2013 ; 81 : 77-83
- Zukin M, Barrios CH, Pereira JR *et al.* : Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2849-53
- Berghmans T, Lafitte JJ, Scherpereel A *et al.* : An ELCWP phase III trial comparing ifosfamide and cisplatin regimens in advanced NSCLC. *Anticancer Res* 2013 ; 33 : 5477-82
- Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q : Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013 ; 139 : 25-38
- Wu YL, Zhong WZ, Li LY *et al.* : Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer : a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 430-9

34. Chang CH, Chen KY, Young-Xu Y *et al.* : The safety and efficacy of gefitinib versus platinum-based doublets chemotherapy as the first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer patients in East Asia : a meta-analysis. *Lung Cancer* 2008 ; 62 : 242-52
35. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA : Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 587-95
36. Mao C, Qiu LX, Liao RY *et al.* : KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer : a meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer* 2010 ; 69 : 272-8
37. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR *et al.* : American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion : epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2121-7
38. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M *et al.* : International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 244-85
39. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH *et al.* : Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 785-94
40. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C *et al.* : Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial : INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 777-84
41. Herbst RS, Prager D, Hermann R *et al.* : TRIBUTE : a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5892-9
42. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A *et al.* : Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer : the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1545-52.
43. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S *et al.* : Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 947-57
44. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S *et al.* : Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2866-74
45. Han JY, Park K, Kim SW *et al.* : First-SIGNAL : first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1122-8
46. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K *et al.* : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2380-8
47. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M *et al.* : Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 54-9
48. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y *et al.* : Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 121-8
49. Rosell R, Carcereny E, Gervais R *et al.* : Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC) : a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 239-46
50. Zhou C, Wu YL, Chen G *et al.* : Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 735-42
51. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N *et al.* : Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3327-34
52. Takeda K, Hida T, Sato T *et al.* : Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 753-60
53. Lee SM, Khan I, Upadhyay S *et al.* : First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL) : a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 1161-70
54. Gao G, Ren S, Li A *et al.* : Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR : A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2012 ; 131 : E822-9
55. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L *et al.* : Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 521-9
56. Perol M, Chouaid C, Perol D *et al.* : Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3516-24
57. Zhang L, Ma S, Song X *et al.* : Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM ; C-TONG 0804) : a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 466-75
58. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV *et al.* : A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 2331-40
59. Alimujiang S, Zhang T, Han ZG *et al.* : Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor versus placebo as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013 ; 14 : 2413-9
60. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T *et al.* : Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 123-32
61. Thatcher N, Chang A, Parikh P *et al.* : Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer : results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005 ; 366 : 1527-37
62. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T *et al.* : Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4244-52
63. Kim ES, Hirsh V, Mok T *et al.* : Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST) : a randomised phase III trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 1809-18
64. Garassino MC, Martelli O, Broggin M *et al.* : Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 981-8
65. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J *et al.* : Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer : a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 2013 ; 119 : 2754-64
66. Sun JM, Lee KH, Kim SW *et al.* : Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01) : an open-label, phase 3 trial. *Cancer* 2012 ; 118 : 6234-42
67. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J *et al.* : Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1) : a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 528-38
68. Ciuleanu T, Tsai CM, Tsao CJ *et al.* : A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013 ; 82 : 276-81
69. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C *et al.* : First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3002-11
70. Janne PA, Wang X, Socinski MA *et al.* : Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma : CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2063-9
71. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S *et al.* : Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2) : a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 777-86
72. Lee DH, Lee JS, Kim SW *et al.* : Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3111-21

73. Aerts JG, Codrington H, Lankheet NA A *et al.* : A randomized phase II study comparing erlotinib versus erlotinib with alternating chemotherapy in relapsed non-small-cell lung cancer patients : the NVALT-10 study. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 2860-5
74. Lee CK, Brown C, Gralla RJA *et al.* : Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 595-605
75. Qi WX, Wang Q, Jiang YLA *et al.* : Overall survival benefits for combining targeted therapy as second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer : a meta-analysis of published data. *PLoS One* 2013 ; 8 : e55637
76. Kim ST, Uhm JE, Lee JA *et al.* : Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2012 ; 75 : 82-8
77. Kim ST, Lee J, Kim JHA *et al.* : Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Cancer* 2010 ; 116 : 3025-33
78. Wu JY, Wu SG, Yang CHA *et al.* : Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations. *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 205-12
79. Berghmans T, Rimmelinck M, Awada A : Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for second line therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer : Targets and Therapy* 2012 ; 91-9
80. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DRA *et al.* : Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1693-703
81. Camidge DR, Bang YJ, Kwak ELA *et al.* : Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer : updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 1011-9
82. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa KA *et al.* : Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2385-94
83. Xiao YY, Zhan P, Yuan DM A *et al.* : Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 ; 69 : 151-9
84. Reck M, vonPawel J, Zatloukal PA *et al.* : Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAiL. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34
85. Reck M, vonPawel J, Zatloukal PA *et al.* : Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1804-9
86. Sandler A, Gray R, Perry MC A *et al.* : Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-50
87. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WFA *et al.* : Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2184-91
88. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher LA *et al.* : Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4743-50
89. Niho S, Kunitoh H, Nokihara HA *et al.* : Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012 ; 76 : 362-7
90. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD : Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011 ; 6 : e22681
91. Soria JC, Mauguen A, Reck MA *et al.* : Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 20-30
92. Butts CA, Bodkin D, Middleman ELA *et al.* : Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin [corrected], with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5777-84
93. Rosell R, Robinet G, Szczesna AA *et al.* : Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 362-9
94. Pirker R, Pereira JR, Szczesna AA *et al.* : Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX) : an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1525-31
95. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach LA *et al.* : Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 911-7
96. Lin H, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R : Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010 ; 70 : 57-62
97. Pujol JL, Pirker R, Lynch TJA *et al.* : Meta-analysis of individual patient data from randomized trials of chemotherapy plus cetuximab as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014 ; 83 : 211-8
98. Chen S, Zhang J, Wang R, Luo X, Chen H : The platinum-based treatments for advanced non-small cell lung cancer, is low/negative ERCC1 expression better than high/positive ERCC1 expression ? A meta-analysis. *Lung Cancer* 2010 ; 70 : 63-70
99. Yin M, Yan J, Voutsina AA *et al.* : No evidence of an association of ERCC1 and ERCC2 polymorphisms with clinical outcomes of platinum-based chemotherapies in non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 370-7
100. Xu TP, Shen H, Liu LX, Shu YQ : Association of ERCC1-C118T and -C8092A polymorphisms with lung cancer risk and survival of advanced-stage non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy : a pooled analysis based on 39 reports. *Gene* 2013 ; 526 : 265-74
101. Zhang HL, Ruan L, Zheng LM, Whyte D, Tzeng CM, Zhou XW : Association between class III beta-tubulin expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer* 2012 ; 77 : 9-15
102. Yang Y, Xie Y, Xian L : Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) predict clinical outcome in platinum- and taxol-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients : a system review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2013 ; 32 : 15
103. Liu Y, Yin TJ, Zhou R, Zhou S, Fan L, Zhang RG : Expression of thymidylate synthase predicts clinical outcomes of pemetrexed-containing chemotherapy for non-small-cell lung cancer : a systemic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 ; 72 : 1125-32
104. Cobo M, Isla D, Massuti BA *et al.* : Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression : a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2747-54
105. Bepler G, Williams C, Schell MJA *et al.* : Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2404-12
106. Friboulet L, Olausson KA, Pignon JPA *et al.* : ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1101-10
107. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD : Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer : a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 601-7
108. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ : Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3277-83
109. Zhang X, Zang J, Xu JA *et al.* : Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011 ; 140 : 117-26
110. Behera M, Owonikoko TK, Chen ZA *et al.* : Single agent maintenance therapy for advanced stage non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer* 2012 ; 77 : 331-8
111. Paz-Ares LG, de MF, Dediu MA *et al.* : PARAMOUNT : Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2895-902
112. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer AA *et al.* : Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3004-11
113. Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte JA *et al.* : A phase III randomised trial comparing sequential chemotherapy using cisplatin-based regimen and paclitaxel to cisplatin-based chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1037-42

114. Vergnenegre A, Tillon J, Corre RA *et al.* : A randomized phase II trial assessing in advanced non-small cell lung cancer patients with stable disease after two courses of cisplatin-gemcitabine an early modification of chemotherapy doublet with paclitaxel-gemcitabine versus continuation of cisplatin-gemcitabine chemotherapy (GFPC 03-01 Study). *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 364-70
115. Tassinari D, Scarpi E, Sartori SA *et al.* : Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009 ; 135 : 1596-609
116. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau RA *et al.* : Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2095-103
117. DiMaio M, Perrone F, Chiadini PA *et al.* : Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1377-82
118. Sun Y, Wu YL, Zhou CCA *et al.* : Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer : a randomized, open-label study. *Lung Cancer* 2013 ; 79 : 143-50
119. Jones S, Thompson D, Barton JA *et al.* : A randomized phase II trial of oral topotecan versus docetaxel in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008 ; 9 : 154-9
120. Paz-Ares L, Ross H, O'Brien MA *et al.* : Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex vs docetaxel in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 1608-13
121. Krzakowski M, Ramlau R, Jassem JA *et al.* : Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2167-73
122. Ardizzoni A, Tiseo M, Boni LA *et al.* : Pemetrexed versus pemetrexed and carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : results of the GOIRC 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the NVALT7 trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4501-7
123. Georgoulas V, Kouroussis C, Agelidou AA *et al.* : Irinotecan plus gemcitabine vs irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin : a multicentre, randomised, phase II study. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 482-8
124. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis DA *et al.* : Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 294-9
125. Wächters FM, Groen HJ, Biesma BA *et al.* : A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 15-20
126. Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos KA *et al.* : Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine : a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer* 2005 ; 93 : 763-9
127. Chou KT, Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J : Phase II randomized study of weekly docetaxel alone or plus UFUR treatment in non-small cell lung cancer patients who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2008 ; 59 : 64-8
128. Gebbia V, Gridelli C, Verusio CA *et al.* : Weekly docetaxel vs docetaxel-based combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients. The DISTAL-2 randomized trial. *Lung Cancer* 2009 ; 63 : 251-8
129. Smit EF, Burgers SA, Biesma BA *et al.* : Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2038-45
130. Le Pimpec Barthes F, Mordant P, Pricopi C, Foucault C, Dujon A, Riquet M : La place de la chirurgie dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 376-83
131. Yang SY, Kim DG, Lee SHA *et al.* : Pulmonary resection in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with gamma-knife radiosurgery for synchronous brain metastases. *Cancer* 2008 ; 112 : 1780-6
132. Salah S, Tanvetyanon T, Abbasi S : Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases : systematic review and analysis of reported cases. *Lung Cancer* 2012 ; 75 : 9-14
133. Collaud S, Stahel R, Inci IA *et al.* : Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer* 2012 ; 78 : 234-8
134. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D : Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer ? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013 ; 82 : 197-203
135. Pfannschmidt J, Dienemann H : Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010 ; 69 : 251-8
136. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJA *et al.* : Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer : a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1142-7
137. Siva S, MacManus M, Ball D : Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases : a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 1091-9
138. Meng FL, Zhou QH, Zhang LL, Ma Q, Shao Y, Ren YY : Antineoplastic therapy combined with whole brain radiation compared with whole brain radiation alone for brain metastases : a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013 ; 17 : 777-87
139. Sperduto PW, Wang M, Robins HIA *et al.* : A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases : Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 85 : 1312-8
140. Calderone R, Nimako K, Leary A, Popat S, O'Brien ME : Under usage of zoledronic acid in non-small cell lung cancer patients with metastatic bone disease - a short communication. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 1603-5
141. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena SA *et al.* : Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid : subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1823-9
142. Scagliotti GV, Kosmidis P, de MFA *et al.* : Zoledronic acid in patients with stage IIIA/B NSCLC : results of a randomized, phase III study. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 2082-7
143. Russo A, Rizzo S, Fulfaro FA *et al.* : Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer : a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009 ; 115 : 1924-31

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.