

Étude de phase 2, randomisée, évaluant une polychimiothérapie orale (CCNU, Cyclophosphamide, étoposide) et une polychimiothérapie intraveineuse dans les cancers bronchiques à petites cellules en seconde ligne en rechute (essai GFPC0501)

R. Gervais¹, Y. Le Guen², H. Le Caer³, D. Paillotin⁴, C. Chouaid⁵ et le GFPC

¹ Centre Régional de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, Caen, France.

² Service de pneumologie CHU d'Angers, France.

³ Service de pneumologie, CH Draguignan, France.

⁴ Service de Pneumologie, CHU Rouen, France.

⁵ Service de Pneumologie, CHU Saint-Antoine, Paris, France.

Promoteur de la recherche : Groupe Français de Pneumo Cancérologie.

Soutiens financiers : laboratoires AMGEN France, Baxter, UCB.
Accord du CPBRB de l'hôpital Saint-Antoine le 21 décembre 2005.
Déclaration AFSAPS : 20 octobre 2005.

Enregistrement fichier international (ClinicalTrials.gov) : NCT00418743.

Correspondance : C. Chouaid

Service de pneumologie, Hôpital Saint-Antoine,
184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris.
christos.chouaid@sat.ap-hop-paris.fr

Réception version princeps à la Revue : 31.01.2007.

1^{ère} demande de réponse aux auteurs : 19.02.2007.

Réception de la réponse des auteurs : 23.02.2007.

Acceptation définitive : 26.02.2007.

Résumé

État des connaissances Le pronostic des cancers bronchopulmonaires à petites cellules (CPC) en rechute est toujours réservé. Il n'y a pas de traitement de référence dans cette situation et une attention particulière doit être portée à la qualité de vie et aux conséquences économiques.

Méthodes L'objectif de cette étude (essai GFPC0501), de phase II randomisée, est, chez des patients porteurs d'un CPC en progression après une première ligne de chimiothérapie à base de platine, de comparer une polychimiothérapie orale (CCNU, Cyclophosphamide, étoposide) à un traitement intraveineux classique : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine (CAV) en terme de tolérance, d'efficacité (taux de réponses, survie médiane à un an et globale), de qualité de vie et de consommations en ressource de soins. Avec un schéma de *Briant and Day* en deux temps le nombre total de patients à inclure est de 138 avec une analyse intermédiaire à 38 patients inclus.

Résultats attendus Cet essai permettra d'améliorer les connaissances sur plusieurs aspects relatifs à la chimiothérapie de seconde ligne des patients traités pour cancer à petites cellules. Fin décembre 2006, 36 patients ont été inclus par 16 centres. Les résultats de l'analyse intermédiaire seront disponibles en juin 2007.

Mots-clés : Cancer à petites cellules • Chimiothérapie • Récidive • Phase II randomisée.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 653-8

Randomised phase II study evaluating oral combination chemotherapy (CCNU, cyclophosphamide, etoposide) and intravenous chemotherapy as second-line treatment for relapsed small cell bronchial carcinoma (Trial GFPC0501)

R. Gervais, Y. Le Guen, H. Le Caer, D. Paillotin, C. Chouaid et le GFPC

Summary

Background There is no standard second-line treatment for small cell lung cancer (SCLC). The prognosis of these patients is poor and special attention should be paid to both quality of life and economic factors.

Methods The aim of this phase II randomised trial (GFPC0501) is to compare, in patients with progressive SCLC after first-line platinum based chemotherapy, oral multi drug chemotherapy (CCNU, cyclophosphamide, etoposide) and classical intravenous chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine (CAV) in terms of tolerability, efficacy (response rate, median one year survival and overall survival), quality of life and consumption of health care resources. Based on a two-stage Bryant and Day approach, this study will require a total of 138 patients with an interim analysis of the first 38.

Expected results This trial will provide information on several aspects of second-line chemotherapy for patients with SCLC. Thirty six patients have been enrolled in 16 centres by December 2006 and the results of the interim analysis will be available in June 2007.

Key-words: Small-cell lung cancer • Second-line treatment • Chemotherapy • Randomized trial.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 653-8
christos.chouaid@sat.ap-hop-paris.fr

Introduction

Le cancer bronchique à petites cellules (CPC) représente 15 à 20 % de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs. Sans traitement, la médiane de survie spontanée est de deux à trois mois. L'utilisation, à partir des années 70, de drogues cytotoxiques et de la radiothérapie thoracique a permis d'obtenir d'importants progrès avec actuellement une réponse partielle ou complète dans respectivement 90 % et 60 % des formes localisées et disséminées, la survie médiane restant médiocre : de 12 à 16 mois pour les formes localisées, 8 à 10 mois pour les formes disséminées. En cas de réponse initiale, la récurrence survient le plus souvent dans les deux premières années [1-3]. Lorsque l'état général est conservé, il est licite de réaliser une chimiothérapie de seconde ligne mais il n'y a pas de consensus sur la nature de celle-ci. De nombreux schémas thérapeutiques ont été proposés [4-7]. En fait la plupart des études sont incomplètes et manquent en particulier de précision sur les caractéristiques des patients pris en charge en seconde ligne [5]. Il convient en particulier de distinguer, 1) les patients qui ont répondu à une première ligne de traitement et qui récidivent tardivement (plus de 3 mois) ; 2) ceux qui ont répondu et qui récidivent de manière précoce ; 3) ceux qui évoluent après une réponse partielle et 4) ceux qui ne sont pas sensibles à la chimiothérapie (réfractaires). Le choix de la deuxième ligne de chimiothérapie doit donc être guidé par la réponse obtenue lors du traitement de 1^{ère} ligne, l'état général et les comorbidités. Le taux de réponse en seconde ligne varie de 20 à 50 % et la médiane de survie de 3 à 7 mois [7]. Compte tenu de ces éléments, la plupart des experts s'accordent sur la nécessité d'études complémentaires, pour définir les modalités les plus adaptées au terrain des patients [7].

Intérêt en seconde ligne d'une chimiothérapie orale

L'utilisation de la chimiothérapie orale dans le traitement des CPC a été envisagée dès le début des années 1980 [8]. L'étoposide est la molécule la plus étudiée [9-23]. En monothérapie en première ligne, il n'existe pas de comparaison entre voie orale et intraveineuse à doses équivalentes. Dans une étude non randomisée, l'étoposide à la dose de 800 mg/m², répartie sur 5 jours, par voie orale, a permis d'obtenir, un taux de réponses objectives de 79 %, dont 17 % de réponses complètes, ce qui est tout à fait comparable aux meilleures monochimiothérapies intraveineuses [10]. En association avec du platine, en première ligne, un essai de phase III a montré l'équivalence de l'étoposide IV et oral tant sur le taux de réponses qu'en survie [20]. Les associations étoposide oral carboplatine ou paclitaxel sont également relativement bien tolérées avec une certaine efficacité [21, 22]. L'association étoposide oral (50 mg ou 100 mg par jour) et cyclophosphamide (50 mg par jour) de J1 à J14 tous les

28 jours chez les patients ayant un CPC disséminé et un mauvais état général (PS = 2) a permis un taux de réponse 25 % avec une toxicité acceptable [23].

Dans l'optique d'une chimiothérapie toute orale, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients, en limitant les hospitalisations, sans perte d'efficacité et avec une tolérance acceptable, une étude de faisabilité préliminaire [24] a évalué, sur 13 patients l'association : CCNU = 80 ou 120 mg à J1, étoposide = 100 mg du J1 au J8 à J14 et cyclophosphamide = 100 mg du J1 au J8 à J14. La dose de CCNU et la durée d'administration de l'étoposide et du cyclophosphamide sont adaptées en fonction de l'âge, du PS, du poids du patient et de son statut hématologique. Les cycles sont répétés toutes les 4 semaines. Ce schéma permet respectivement 5 et 2 réponses objectives sur 7 patients en 2^e ligne et 6 en 3^e ligne. La médiane de survie est de 6 mois, avec une toxicité acceptable (pas de décès toxique). Ce taux de réponse et cette survie sont tout à fait comparables aux résultats d'une chimiothérapie classique administrée par voie IV.

Ces résultats ont servi de rationnel à la mise en place de cette étude de phase II randomisée comparant ce schéma d'administration par voie orale à un schéma classique administré par voie IV.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité (taux de réponses objectives) et la tolérance, en traitement de seconde intention de CPC, des deux bras de traitements suivants : association toute orale de CCNU, cyclophosphamide, étoposide ou association intraveineuse de cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine. (CAV). Le CAV est une association de référence dans le traitement des CPC [7] permettant d'obtenir, en première ligne, une médiane de survie de 12 mois (survie à 1 an de 10 à 15 %) sans différence significative avec une polychimiothérapie à base de cisplatine. Les effets secondaires le plus souvent rapportés sont la myélosuppression, les troubles digestifs et l'alopécie, plus rarement une cardiotoxicité et une neurotoxicité. En seconde ligne, l'association CAV reste un traitement de référence pour les patients ayant bénéficié d'une première ligne à base de cisplatine [7].

Les objectifs secondaires de l'étude sont la survie médiane, à un an et globale, l'évaluation de la qualité de vie et les consommations en ressource de soins.

Méthodes

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, de phase II, ouverte. Pour être inclus le patient doit avoir un cancer du poumon à petites cellules histologiquement prouvé ayant bénéficié d'au moins une première ligne de chimiothérapie à base de platine avec une progression après une réponse partielle ou une rechute dans les 3 mois suivant une réponse complète. Le patient doit également avoir une cible mesurable en 2 dimensions en territoire non irradié, un performance status ≤ 3 , une espérance de vie de plus de 2 mois, un bilan

biologique adéquat (GB $> 2\ 000/\text{mm}^3$, PN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$, Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, Créatininémie $\leq 2 \times \text{LNS}$, bilirubinémie $\leq \text{LNS}$, ALAT et ASAT $\leq 2,5 \times \text{LNS}$, ≤ 5 si métastases hépatiques), un ECG normal et un niveau de risque thérapeutique calculé (*tableau I*), inférieur à 5 points.

Les critères d'exclusion sont un cancer du poumon non à petites cellules ou un bronchiolo-alvéolaire, l'absence de réponse objective à un traitement à base de platine, une rechute plus de 3 mois après une réponse complète, un antécédent de pathologie maligne, la présence de métastases osseuses, d'une lymphangite carcinomateuse (cutanée ou pulmonaire), d'une ascite ou/et d'une pleurésie comme seules lésions d'évaluation, des troubles de la coagulation ou une infection sévère non contrôlée, un niveau de risque thérapeutique supérieur à 6 points (*tableau I*), des métastases cérébrales symptomatiques, la participation concomitante à un autre essai clinique, les femmes enceintes ou allaitant ou en âge de procréer sans contraception adéquate, des conditions psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques ne permettant pas un suivi thérapeutique tel que défini par le protocole, les personnes privées de liberté suite à une décision judiciaire ou administrative.

Les cycles sont répétés tous les 28 jours. Pour la polychimiothérapie par voie orale, les doses sont calculées en fonction de l'index thérapeutique (*tableau II*). Pour la chimiothérapie IV, les doses dépendent de la surface corporelle (*tableau III*). La prescription des antiémétiques (et des corticoïdes) reste à la discrétion des investigateurs.

Tableau I.

Calcul du score de risque thérapeutique sur quatre critères chiffrés par points et additionnés.

Âge	< 70 ans	= 0 pt	≥ 70 ans	= 1 pt		
PS	0 ou 1	= 0 pt	2	= 1 pt	3	= 2 pt
Poids	≥ 70 kg	= 0 pt	51 à 69 kg	= 1 pt	≤ 50 kg	= 2 pt
Antd	Non +	= 0 pt	Non +	= 1 pt	Oui +	= 2 pt
aplasie*	PNN :		PNN : 2		PNN : 1,5	
+ NFS [§]	$> 3 \cdot 10^9$ et		à $3 \cdot 10^9$		à $1,9 \cdot 10^9$	
	PlaQ : > 180		ou PLAQ : 120-180		ou PLAQ : 100-120	

* Hypoplasie médullaire antérieure de grade 3 ou 4 ; § NFS récente moins de 7 jours.

Tableau II.

Posologies et durée de traitement : bras A : fonction du score de risque thérapeutique.

Score :	0	1	2	3	4	5
CCNU J1 (mg)	120	120	80	80	80	80
Cyclophosphamide 100 mg/j	14 jours	12 jours	12 jours	10 jours	8 jours	6 jours
Étoposide 25 mg \times 3/j						

Tableau III.

Posologies et durée de traitement : bras B.

Chimiothérapie	Dose	J1
Cyclophosphamide	1 000 mg/m ²	X
Doxorubicine	45 mg/m ²	X
Vincristine	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	X

Compte tenu de l'importance attendue de la toxicité hématopoïétique, des antécédents thérapeutiques des patients et du terrain, il est recommandé d'utiliser des facteurs de croissance hématopoïétiques (GCSF) en accord avec les recommandations de l'ASCO [26]. Dans le cadre de cette étude, le GCSF utilisé est le pegfilgrastim (Neulasta[®], 6 mg administration sous-cutanée de manière systématique le lendemain du dernier jour de chimiothérapie *per os* ou IV) ; l'EPO recommandée est la darbepoetin alfa (Aranesp[®]) selon les recommandations de l'AMM (lorsque Hb ≤ si 11 g/dl, 6,75 µg/kg – 1 fois toutes les 3 semaines, par voie sous cutanée, poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie avec les adaptations suivantes : arrêt si le taux d'Hb dépasse 14,0 g/dl, reprise pour une valeur > 12 g/dl à la dose de 300 µg – 1 fois toutes les 3 semaines, avec correction d'une éventuelle carence martiale). Les indications transfusionnelles sont laissées au libre choix du clinicien. Un ECG doit être réalisé systématiquement avant chaque cycle dans le bras B. La constatation d'une modification de l'ECG (trouble du rythme, trouble de la conduction) doit faire demander un avis cardiologique et éventuellement une échographie cardiaque. La confirmation de ces anomalies, la survenue de signes traduisant une insuffisance ventriculaire gauche ou une maladie coronarienne doivent faire sortir le patient de l'étude.

L'adaptation des doses en fonction de la toxicité est résumée dans le *tableau IV* pour la stratégie *per os* et le *tableau V* pour la stratégie IV.

Tout patient inclus est évalué pour la toxicité et la survie. Les critères d'éligibilité sont revus en panel des investigateurs. Les taux de réponse sont exprimés en intention de traiter (rapport du nombre de patients répondeurs sur la totalité des patients inclus dans chaque bras). Une autre évaluation sera réalisée per-protocole : elle correspond au rapport du nombre de patients répondeurs sur les patients éligibles. Les réponses sont évaluées selon les critères du RECIST tous les 2 cycles. La réponse tumorale globale est la meilleure réponse obtenue du début du traitement à la progression. Les durées médianes de réponse et le délai jusqu'à la progression sont évalués selon les critères de l'OMS. La toxicité est évaluée selon les critères NCI-CTC Les arrêts pour toxicité sont considérés comme des échecs thérapeutiques. En fin de traitement, un bilan tumoral complet des cibles évaluables de la maladie est réalisé ainsi que les investigations nécessitées par une suspicion clinique de progression sur un nouveau

Tableau IV.

Adaptation des doses bras A : chimiothérapie orale.

Adaptation à J28 :Chimiothérapie repoussée de semaine en semaine, tant que PNN < 1,5 × 10⁹/l ou plaquettes < 100 × 10⁹/l.**Adaptation sur nadir (NFS hebdomadaire) :**Pas de modification si nadir plaquettes entre 30 et 150 × 10⁹/l et nadir PNN entre 1,0 et 2,0 × 10⁹/l.**Sinon**

- a) Si nadir plaquettes ≥ 150 × 10⁹/l : augmentation du CCNU de 40 mg sans dépasser la dose de 120 mg J1
- b) Si nadir PNN ≥ 2 × 10⁹/l, augmentation de 2 J durée de prise cyclophosphamide et étoposide (maximum 16 jours)
Ne pas faire a + b mais si choix possible, faire a) d'abord, puis éventuellement b)
- c) Si nadir plaquettes ≤ 30 × 10⁹/l, baisse CCNU de 40 mg
- d) Si nadir PNN entre 0,5 et 1,0 × 10⁹/l, baisse de 2 jours de la durée du cyclophosphamide et de l'étoposide
- e) Si nadir PNN < 0,5 × 10⁹/l, baisse de 4 jours durée cyclophosphamide et de l'étoposide
Faire c + d ou e si double toxicité plaquette et PNN.

Tableau V.

Adaptation des doses bras B : chimiothérapie IV. Adaptation des doses si neutropénie fébrile. (PNN < 500/mm³ et fièvre > 38°5) ou si thrombopénie < 20/109 sans signe hémorragique ou < 50 × 10⁹ avec signe hémorragique) par palier. SI récurrence de l'aplasie fébrile après 2 paliers : sortie pour toxicité.

	(% de la dose initiale)	
	1 ^{er} palier	2 ^e palier
ADR	75 %	50 %
VIN	100 %	100 %
EDX	75 %	75 %

site. En cas de sortie de l'essai (protocole terminé, progression, toxicité, refus du patient de poursuivre le traitement), un bilan tumoral doit permettre une évaluation de l'état carcinologique du patient. Toute réponse doit être confirmée à quatre semaines. La surveillance après l'arrêt du traitement porte particulièrement sur le délai de résolution de toute éventuelle toxicité induite par le traitement, le temps jusqu'à progression de la maladie, la surveillance d'une toxicité tardive. La surveillance est effectuée tous les deux mois, avec un bilan laissé à l'appréciation de chaque investigateur mais comprenant au moins une consultation et une radiographie thoracique.

La toxicité dans l'étude pilote est une toxicité plaquettaire et une neutropénie de grade 3 ou 4 dans respectivement 50 % et 74,9 % des cas mais sans utilisation de facteurs de croissance. Dans le cadre de cette étude la toxicité attendue est de l'ordre de 40 % équivalente dans les deux bras. L'essai pilote [24] ayant concerné des patients traités en 2^e et 3^e ligne en nombre à peu près équivalent, la

médiane de survie espérée dans le bras chimiothérapie orale est de l'ordre de 7 mois *versus* 5 mois dans le bras de chimiothérapie IV pour des taux de survie à un an de l'ordre de 30 % et de 15 %.

Les hypothèses statistiques sont les suivantes : risque d'accepter une stratégie non efficace (α_1) = 0,05, d'accepter une stratégie délétère (α_2) = 0,05, probabilité de rejeter une stratégie efficace ($1-\beta$) = 0,2, probabilité de réponse inacceptable de 0,10, de toxicité inacceptable (thrombopénie/neutropénie grade 3/4) de 0,75, de toxicité acceptable de 0,50. Avec un schéma de Briant and Day en deux temps le nombre total de patients à inclure est de 138 avec une analyse en deux étapes : dans un premier temps inclusion dans chaque bras de 19 patients ($n = 38$) et arrêt de l'essai pour trop faible efficacité si < 3 réponses, pour toxicité excessive > 13 , toxicité de grade 3-4 ; si l'essai est poursuivi, inclusion de 50 patients supplémentaires dans chaque bras ($n = 100$) et rejet de la stratégie expérimentale pour trop faible efficacité si moins de 8 réponses sur 69, pour toxicité excessive si plus de 51 toxicités de grade 3-4 parmi les 69.

Les patients sont décrits selon les variables suivantes : respect des critères d'éligibilité, caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques. L'analyse est en intention de traiter et concerne donc tous les patients inclus dans l'essai, quelle que soit leur observance au cours de l'essai. Le délai jusqu'à progression et la courbe de survie sont estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les événements indésirables graves et non graves survenus au cours du suivi sont décrits selon leur fréquence de survenue, leur gravité et leur imputabilité aux traitements de l'essai. L'analyse prend en compte tous les événements survenus sous traitements de l'essai et dans les 30 jours suivant l'arrêt des traitements de l'essai. Les intervalles de confiance des taux de réponse, temps jusqu'à progression, durée de la réponse, survie médiane sont réalisés avec les logiciels EpiTable et Statview 5.0 par des méthodes exactes. Les comparaisons des variables qualitatives sont réalisées avec des tests exacts de Fisher, notamment pour l'analyse de la toxicité. La survie est estimée par la méthode de Kaplan-Meier, la date d'origine étant la date de randomisation. Le degré de significativité des analyses statistiques est de 0,05.

La qualité de vie est évaluée au moment de l'inclusion et à chaque cycle par un questionnaire spécifique, le *Lung Cancer Specific Scale* (LCSS), par la mesure de l'index de qualité de vie de Spitzer (questionnaire administré par l'investigateur) et une évaluation des symptômes (toux, essoufflement, douleur, expectoration sanglante, asthénie, fièvre et appétit) suivant des échelles analogiques [25].

L'analyse économique est réalisée du point de vue de la société, en se limitant aux coûts directs et en prenant en compte, à partir de la randomisation, tous les événements en relation avec la pathologie cancéreuse et nécessitant une prise en charge hospitalière (hôpital de jour, hospitalisation classique). L'analyse de type coût efficacité (critères

d'efficacité : survie et qualité de vie permettra de déterminer la stratégie la plus coût efficace [26].

Financement

S'agissant d'une étude de stratégies, utilisant des médicaments ayant leur AMM dans cette indication, les produits de chimiothérapie ne sont pas financés par le promoteur. Les frais liés à la réalisation de l'étude (assurance, promotion, monitoring) sont supportés par le GFPC, qui a dans ce cadre reçu des subventions spécifiques.

Résultats attendus

Cet essai apportera des informations originales sur la possibilité d'une chimiothérapie orale en seconde ligne dans le traitement des cancers à petites cellules dans différents domaines. D'abord, cette étude permettra d'évaluer l'efficacité de ce traitement par rapport à l'association CAV et aux données de la littérature, sans toutefois constituer une comparaison directe. Elle permettra de connaître le profil de tolérance de cette association, chez des patients bien caractérisés par leur réponse à une première ligne de chimiothérapie. Elle donnera des informations sur l'évolution de la qualité de vie de ces patients, données qui pourront être comparées aux données de la littérature. Enfin, les données recueillies en termes de consommation de soins, permettront une analyse des coûts de ces patients.

Le schéma d'analyse choisi permet, en fonction des résultats de la première analyse (38 patients inclus), d'éventuellement débiter immédiatement une phase 3, comparant les 2 stratégies avec un gain de temps et surtout la possibilité d'utiliser les données des 38 premiers patients dans l'analyse finale.

Après un an d'activation, 36 patients sont inclus dans 16 centres, ce qui permet d'espérer une analyse intermédiaire en mars 2007. La courbe d'inclusion est en retrait par rapport aux prévisions. Cela s'explique d'une part par la faible incidence des cancers à petites cellules, la difficulté de satisfaire l'ensemble des critères d'inclusion mais aussi par le fait qu'il s'agit du premier essai du GFPC donc le CRF est entièrement sur palm, y compris la randomisation ce qui a ralenti l'ouverture de nombreux centres. Plusieurs autres essais ont depuis été activés de manière identique entraînant une plus grande familiarité des investigateurs avec le palm.

Conclusion

Les résultats de cet essai permettront d'améliorer nos connaissances sur plusieurs aspects relatifs à la chimiothérapie de seconde ligne des patients traités pour cancer à petites cellules.

Références

- 1 Greco FA : Treatment options for patients with relapsed small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993 ; 9 : 585-9.
- 2 Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, Splinter TA, Burghouts JT, Bakker W : Pretreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987 ; 23 : 1409-11.
- 3 Postmus PE, Smit EF : Treatment of relapsed small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001 ; 28 : 48-52.
- 4 Faylona EA, Loehrer PJ, Ansari R, Sandler AB, Gonin R, Einhorn LH : Phase II study of daily oral etoposide plus ifosfamide plus cisplatin for previously treated recurrent small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1209-14.
- 5 Huisman C, Postmus PE, Giaccone G, Smit EF : Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1999 ; 25 : 199-206.
- 6 Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA, Vadiaka M, Koufos C : Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 119-26.
- 7 Osterlind K : Chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 1026-43.
- 8 Carney DN, Grogan L, Smit EF, Harford P, Berendsen HH, Postmus PE : Single agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. *Semin Oncol* 1990 ; 17 : 49-53.
- 9 Bork E, Ersboll J, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen M, Hansen HH : Teniposide and etoposide in previously untreated small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1627-31.
- 10 Carney DN, Byrne A : Etoposide in the treatment of elderly/poor-prognosis patients with small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994 ; 341 : S96-100.
- 11 Lark PI : Current role of oral etoposide in the management of small cell lung cancer. *Drugs* 1999 ; 58 : 17-20.
- 12 Comis RL, Friedland DM, Good BC : The role of oral etoposide in non-small cell lung cancer. *Drugs* 1999 ; 58 : 21-30.
- 13 Eckardt JR : Feasibility of oral topotecan in previously untreated patients with small-cell lung cancer ineligible for standard therapy. *Oncology* 2001 ; 61 : S42-6.
- 14 Girling DJ : Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996 ; 348 : 563-6.
- 15 Glisson B, Scott C, Komaki R, Movsas B, Wagner H : Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small-cell lung carcinoma: results of radiation therapy oncology group trial 93-12. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2990-5.
- 16 Gogas H, Lofts FJ, Evans TR, Millard FJ, Wilson R, Mansi JL : Out-patient treatment with epirubicin and oral etoposide in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997 ; 76 : 639-42.
- 17 Samantas E, Skarlos DV, Pectasides D, Nicolaides P, Kalofonos H, Mylonakis N, Vardoulakis T, Kosmidis P, Pavlidis N, Fountzilias G : Combination chemotherapy with low doses of weekly carboplatin and oral etoposide in poor risk small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999 ; 23 : 159-68.
- 18 Chiller JH, Ettinger DS, Larson MM, Gradishar W, Merkel D, Johnson DH : Phase II trial of oral etoposide plus cisplatin in extensive stage small cell carcinoma of the lung: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Eur J Cancer* 1994 ; 30 : 158-61.
- 19 Smit EF, Carney DN, Harford P, Sleijfer DT, Postmus PE : A phase II study of oral etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *Thorax* 1989 ; 44 : 631-3.
- 20 Miller AA, Herndon JE 2nd, Hollis DR, Ellerton J, Langleben A, Richards F 2nd, Green MR : Schedule dependency of 21 day oral versus 3-day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive-stage sclc; a randomised phase III study of the CALGB. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1871-9.
- 21 Matsui K, Masuda N, Fukuoka M, Yana T, Hirashima T, Komiya T, Kobayashi M, Kawahara M, Atagi S, Ogawara M, Negoro S, Kudoh S, Furuse K : Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with sclc. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 1961-5.
- 22 Mok TS, Wong H, Zee B, Yu KH, Leung TW, Lee TW, Yim A, Chan AT, Yeo W, Chak K, Johnson P : A phase I-II study of sequential administration of topotecan and oral etoposide in the treatment of patients with sclc. *Cancer* 2002 ; 95 : 1511-9.
- 23 Grunberg SM, Crowley J, Hande KR, Giroux D, Munshi N, Lau DH, Schroder LE, Zangmeister MH, Balcerzak SP, Hynes HE, Gandara DR : Treatment of poor-prognosis extensive disease small-cell lung cancer with an all-oral regimen of etoposide and cyclophosphamide – a Southwest Oncology Group clinical and pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999 ; 44 : 461-8.
- 24 Lebeau B, Giraud F, Baud M, Chouaid C : Oral chemotherapy by lomustine – etoposide – cyclophosphamide for recurrent small cell lung cancer (SCLC) Proc ASCO 2001 ; 20 (Abstr 2874) : 281b.
- 25 Gotay CC, Korn EL, McCabe MS, Moore TD, Cheson BD : Quality-of-life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. *Natl Cancer Inst* 1992 ; 48 : 575-9.
- 26 Vergnènegre A, Molinier L, Combescuré C, Daures JB, Housset B, Chouaid C : The cost components of the management strategies for lung cancer in France. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 501-10.