

G-CSF en oncologie

G-CSF in oncology

Frédéric VIRET^{1,2}Anthony GONÇALVES^{1,2}Carole TARPIN^{1,2}Christian CHABANNON^{2,3}Patrice VIENS^{1,2}

¹ Département d'oncologie médicale,
Institut Paoli-Calmettes,
232, boulevard Sainte-Marguerite,
13273 Marseille Cedex 09

² Institut de cancérologie de Marseille,
Marseille, France

³ Centre de thérapie cellulaire et
génique, Institut Paoli-Calmettes,
Marseille

Résumé. La survenue d'une neutropénie et de ses complications infectieuses représente la toxicité dose-limitante la plus fréquente due à la chimiothérapie. Entre 25 et 40 % des régimes usuels de chimiothérapie entraînent une neutropénie fébrile (NF), celle-ci étant fonction de la dose-intensité du schéma thérapeutique, de l'histoire de la maladie et de facteurs liés au patient. Cette NF, qui est associée à des infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a comme principale conséquence une réduction des doses de chimiothérapie et des retards d'administration de celle-ci. Les facteurs de croissances impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse sont parmi les premières applications majeures de la technologie de l'ADN recombinant à la pratique médicale. Les facteurs de croissance tels que le *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) et le *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) font désormais partie intégrante de la prévention de la survenue d'épisodes de NF. Leur utilisation concerne la prophylaxie primaire et secondaire de la NF, le traitement de la NF, la collecte de cellules souches périphériques et la réinjection de ces mêmes cellules souches périphériques. Cet article se propose de revoir les principales données concernant l'application des facteurs de croissance de la granulopoïèse à l'oncologie. ▲

Mots clés : neutropénie, neutropénie fébrile, chimiothérapie, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

Abstract. Neutropenia and its subsequent infectious complications represent the most common dose-limiting toxicity of cancer chemotherapy. Febrile neutropenia (FN) occurs with common chemotherapy regimens in 25 to 40 % of treatment-naïve patients, and its severity depends on the dose intensity of the chemotherapy regimen, the patient's prior history and comorbidities. Neutropenia is associated with the risk of life-threatening infections as well as chemotherapy dose reductions and delays that may compromise treatment outcome. One of the first, most important and sustained applications of recombinant DNA technology in medicine was the cloning and introduction into clinical practice of several glycoprotein factors involved in the regulation of hematopoiesis. Colony-stimulating factors (CSFs) such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) are now an integral part of the prevention of potentially life-threatening FN. Important uses of CSFs in oncology are prevention of FN after chemotherapy, treatment of FN, collection of CSF-mobilised peripheral stem cells and support following peripheral stem cells transplantation. This article reviews the data supporting the clearly clinical applications of CSFs in oncology. ▲

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, chemotherapy, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

Article reçu le 3 novembre 2004,
accepté le 12 mai 2005

Les facteurs de croissance impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse sont parmi les premières applications majeures de la technologie de l'ADN recombinant à la pratique médicale. En moins de 20 ans, ils ont transformé de manière radicale des disciplines telles que la néphrologie, l'hématologie clinique ou l'oncologie.

La chimiothérapie reste le traitement de référence dans de nombreux types de cancer avec un bénéfice certain sur la survie sans récurrence et la survie globale. La myélosuppression (neutropénie, thrombopénie et/ou anémie) qu'elle induit est la première toxicité dose-limitante rencontrée chez les patients traités pour cancer ; elle a, par ailleurs, des conséquences majeures, cliniques et socio-économiques.

La survenue d'une neutropénie est la cause la plus fréquente de réduction et de retard d'administration de la chimiothéra-

Tirés à part : F. Viret

pie avec pour conséquence, dans certaines tumeurs, un impact négatif sur le devenir des patients. Les patients neutropéniques ont comme principal facteur de risque la survenue d'une neutropénie fébrile (NF), ayant elle-même comme conséquences des réhospitalisations, l'administration de thérapeutiques anti-infectieuses intraveineuses, une mise en jeu du risque vital et une altération de la qualité de vie. Les mesures, ayant comme conséquence une prévention ou une diminution de la myélosuppression induites par les traitements anticancéreux, sont fondamentales pour améliorer l'efficacité de ceux-ci ainsi que la qualité de vie des patients. C'est désormais l'échelle de toxicité du NCI qui est communément utilisée [1] pour graduer la profondeur d'une neutropénie, le risque infectieux étant directement corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie [2, 3].

Le G-CSF et le GM-CSF font désormais partie intégrante de la prévention de la survenue d'épisodes de NF. Ils accélèrent la formation des polynucléaires neutrophiles en agissant sur leurs progéniteurs et raccourcissent la sévérité et la durée de la neutropénie. Leur utilisation concerne la prophylaxie primaire et secondaire de la NF, son traitement, la collecte et la réinjection de cellules souches périphériques. Les essais cliniques, bien que n'ayant pas démontré de bénéfice sur la survie globale ou sur la survie sans récurrence, ont montré clairement que les facteurs de croissance permettent un maintien optimal de la dose-intensité programmée, élément important dans le cadre de traitements effectués à visée curative. Ces études ont également permis de définir des règles de prescription de ces facteurs de croissance : leur prescription dans le cadre d'une prophylaxie primaire est à réserver aux patients présentant un risque de NF supérieur ou égal à 40 %. En dehors de ces règles, des patients considérés comme étant à haut risque de NF (sujets âgés, ayant une neutropénie liée à la maladie, plusieurs lignes de chimiothérapie préalables, radiothérapie pelvienne ou sur des zones riches en moelle osseuse) doivent également recevoir des facteurs de croissance de la granulopoïèse [4].

Neutropénie et neutropénie fébrile : significations cliniques

La neutropénie et les complications infectieuses qui en résultent représentent l'effet-dose limitant de l'administration d'une chimiothérapie le plus important [5, 6]. Son importance est fonction de l'intensité du régime et de l'ordre d'administration de la chimiothérapie [7]. Par ailleurs, sa durée joue également un rôle essentiel, le risque de survenue de fièvre augmentant de 10 % par jour de neutropénie [3].

La NF est définie par la survenue d'une fièvre supérieure ou égale à 38,2 °C avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$. Sa prise en charge standard comprend une hospitalisation, la réalisation d'hémocultures et la mise en route d'une antibiothérapie à large spectre par voie intraveineuse ou orale [8-11]. Malgré cette prise en charge, elle reste responsable d'une morbidité et d'une mortalité supérieures à 3 % chez des patients porteurs de tumeurs solides [12]. Une analyse récente a montré que la durée moyenne d'hospitalisation était de 10 jours avec un risque de survenue d'infections nosocomiales et autres complications liées à l'hospitalisation elle-même [13]. Une autre étude a montré que, sur une cohorte de plus de 40 000 patients atteints de cancer, la mortalité, en cas de NF, atteignait près de 10 % [14].

L'incidence de la NF varie entre 25 et 40 % suivant les régimes utilisés dans le traitement des tumeurs solides. Le *tableau 1* récapitule les principaux schémas de chimiothérapies. Les principaux facteurs de risque sont fonction du type de pathologie cancéreuse rencontrée, du patient lui-même et du type de régime utilisé [15]. Une pathologie hématologique, une atteinte médullaire spécifique, une atteinte hépatique, plus de trois organes atteints ou un délai inférieur à 15 mois entre le diagnostic et la récurrence sont les principaux facteurs de risque liés à la maladie traitée. Ceux liés au patient lui-même sont un âge avancé, une comorbidité importante ou un mauvais *performance status*. Enfin ceux liés au traitement concernent le type de drogue utilisé, les doses administrées, le nombre de cycles et de lignes différentes et un antécédent de traitement par radiothérapie.

Le *granocyte colony-stimulating factor* (G-CSF)

Les formes commerciales de G-CSF sont le filgrastime, dérivé d'une protéine recombinante issue de *Escherichia coli*, et le lenograstime, correspondant à une forme glycosylée de G-CSF produit à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois. Le G-CSF agit à tous les stades de développement de la lignée neutrophile avec une action plus spécifique sur les progéniteurs déjà différenciés et engagés dans la granulopoïèse. Il améliore la survie et l'activité des polynucléaires neutrophiles en augmentant leur activité phagocytaire, antimicrobienne et leur cytotoxicité anticorps-dépendante [16-18].

Avant l'arrivée des facteurs de croissance hématopoïétiques, la principale méthode, pour éviter la survenue d'une neutropénie secondaire à l'administration de chimiothérapie, était la réduction des doses et/ou le report des cycles. Cela avait pour conséquence, outre une modification des schémas optimaux d'administration de la chimiothérapie, une diminution théorique des taux de réponse [19, 20]. Les facteurs de croissance, comme les G-CSF, apparaissent comme une alternative à la diminution des doses de chimiothérapie. Le G-CSF diminue la durée de la neutropénie, le nombre d'infections, le nombre et la durée des hospitalisations et permet une meilleure dose-intensité théorique.

Il y a plusieurs façons d'utiliser du G-CSF chez les patients porteurs de tumeurs solides, dans le cadre d'une prophylaxie primaire (correspondant à leur administration avant la survenue de la neutropénie), d'une prophylaxie secondaire (c'est-à-dire après la survenue d'au moins un épisode de NF), à visée thérapeutique (administration de G-CSF après la survenue d'un épisode de neutropénie fébrile ou non), dans l'optique d'une mobilisation et d'une collecte de cellules souches périphériques ou comme support après la réinjection de ces mêmes cellules souches périphériques.

Prophylaxie primaire

Il existe cinq essais publiés randomisés utilisant le G-CSF dans le cadre d'une prophylaxie primaire (*tableau 2*). Deux concernent des patients atteints de cancers bronchiques à petites cellules traités par CAE (cyclophosphamide, doxorubicine et étoposide) à doses standard. Dans le premier de ces deux essais, qui était réalisé en double aveugle, l'utilisation de G-CSF (filgrastime) réduisait significativement le taux de

Tableau 1. Incidence de la neutropénie et de la neutropénie fébrile avec différents protocoles de chimiothérapie à doses standard

Type de cancer	Régimes	Patients (nb)	Neutropénies (grade 4) (%)	Neutropénies fébriles (%)
Sein [70-73]	FAC	1572	21	4
	AC	1492		
	Paclitaxel	471	50-67	2-4
	Taxotère	37	11	38
	AT	35	79	23
Poumon [21, 74]	CDDP-VP16	159	38	
	CAV	156	52	
	CDDP-VNR	206	59	10
	CDDP-Gem	48	6	0
Colorectal [75]	Folfiri	109	9	3
	Folfox	111	13	0
Vessie [76-78]	M-VAC	126	24	10
	ITP (+ G-CSF)	30	40	17
	Docétaxel-CDDP	111	19	3.8
Tumeurs germinales [79, 80]	BEP	77	16	16
	VeIP	124		73
ORL [81, 82]	Carbo-5FU	86	1-2	
	Carbo-paclitaxel	41		
Ovaire [83-85]	CDDP-paclitaxel	184	78	
	Carbo-paclitaxel	39	20	8
	Topotecan (2 ^e ligne)	452	81	20
Sarcomes [86]	MAID	188	79	

FAC : fluoro-uracile, doxorubicine, cyclophosphamide ; AC : doxorubicine, cyclophosphamide ; AT : doxorubicine, paclitaxel ; CDDP-VP16 : cisplatine, étoposide ; CAV : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine ; CDDP-VNR : cisplatine, vinorelbine ; CDDP-Gem : cisplatine, gemcitabine ; Folfiri : irinotecan, LV5FU2 ; Folfox : oxaliplatine, LV5FU2 ; M-VAC : méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, vincristine ; ITP : ifosfamide, paclitaxel, cisplatine ; CDDP : cisplatine ; BEP : bléomycine, étoposide, cisplatine ; VeIP : vinblastine, ifosfamide, cisplatine ; carbo-5FU : carboplatine, fluoro-uracile ; Carbo-paclitaxel : carboplatine, paclitaxel ; CDDP-paclitaxel : cisplatine, paclitaxel ; MAID : mesna, doxorubicine, ifosfamide, dacarbazine.

Tableau 2. Essais randomisés utilisant le G-CSF dans le cadre d'une prophylaxie primaire

Références	Type de tumeur/régimes	Type G-CSF	Patients (nb)	NF (%) G-CSF	NF (%) contrôle	Diminution durée hospitalisation
Crawford [21]	CBPC-CAE	Filgrastim	199	40	77 (S)	S
Trillet-Lenoir [22]	CBPC-CAE	Filgrastim	129	26	53 (S)	S
Chevalier [23]	Sein-FEC haute dose	Lénogastim	120	37	50 (NS)	S
Pentengell [87]	Lymphome-VAPEC-B	Filgrastim	80	23	44 (S)	NS
Zinzani [88]	Lymphome-VNCOP-B	Filgrastim	60	8	32 (S)	NS

CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; CAE : cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide ; FEC : fluoro-uracile, épirubicine, cyclophosphamide ; VAPEC-B : vincristine, doxorubicine, prednisone, étoposide, cyclophosphamide, bléomycine ; VNCOP-B : étoposide, procarbazine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bléomycine. NF : neutropénie fébrile.

NF et d'infections documentées [21]. L'incidence, la durée et la gravité du taux de neutropénie de grade IV, les nombres de jours d'administration d'antibiotiques intraveineux et de jours d'hospitalisation étaient également significativement réduits pour les patients recevant le G-CSF. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude avec le même type de patients [22]. Chez des patientes porteuses d'un cancer du sein inflammatoire localisé traitées par une chimiothérapie de type FEC, l'administration de G-CSF réduit significativement le taux d'infections documentées, la durée d'hospitalisation et de jours d'antibiotiques intraveineux administrés [23]. Par contre, le taux de NF n'est pas différent entre les deux bras (37 *versus* 50 %).

Les études portant sur l'utilisation du GM-CSF (sargramostime) chez des patients atteints de tumeurs excluant les leucémies aiguës sont plus rares. Certaines ont démontré une diminution du taux de neutropénie après le premier cycle de

chimiothérapie [24] ou du taux d'infections documentées [25]. Par ailleurs, l'utilisation de GM-CSF et d'une irradiation concomitante semble délétère. Dans une étude associant GM-CSF et radiothérapie, les patients porteurs d'un cancer bronchique à petites cellules ainsi traités ont une moins bonne évolution, avec plus d'infections, des durées d'hospitalisation prolongées, plus de décès toxiques et d'épisodes de thrombopénies sévères. Cette étude est à l'origine de la recommandation de prudence émise par la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) [8], quant à l'utilisation de facteurs de croissance de l'hématopoïèse en même temps qu'une radiochimiothérapie. Une étude, rétrospective, portant sur 490 patients a comparé le filgrastime au sargramostime [26]. Il apparaît que le filgrastime est mieux toléré sur le plan clinique que le sargramostime avec une asthénie moins importante, moins de diarrhée et de réactions au site d'injection et moins de douleurs osseuses.

Le taux de décès par infection et les taux de réponse à la chimiothérapie ou de survie ne sont pas modifiés par l'administration de G-CSF dans le cadre d'une prophylaxie primaire [27]. Dans ces conditions, la prescription de tels facteurs de croissance doit être réservée aux patients à haut risque de NF [8]. Les conditions requises sont d'une part l'administration d'une chimiothérapie responsable d'un taux théorique de NF d'au moins 40 % et, d'autre part, l'existence de facteurs individuels tels qu'une neutropénie liée à la maladie, un antécédent de chimiothérapie, un antécédent de radiothérapie sur le pelvis ou sur des régions riches en moelle osseuse, un *performance status* faible ou une tumeur très avancée. En dehors de ces conditions spéciales, la prescription des facteurs de croissance de la granulopoïèse n'est pas recommandée en prophylaxie primaire [8].

Prophylaxie secondaire

La prophylaxie secondaire concerne les patients qui ont déjà développé un épisode de NF ou une neutropénie prolongée lors du ou des cycles précédents. Les objectifs principaux de la prophylaxie secondaire seront le maintien de la dose-intensité théorique, une diminution des infections documentées et de l'utilisation d'antibiotiques, ainsi qu'une réduction des hospitalisations et de leur coût, liés à la survenue d'épisodes de NF. L'utilisation du G-CSF dans cette situation avec des régimes de chimiothérapie à dose standard a fait l'objet d'une étude multicentrique publiée en 1991 [21]. Dans cette étude, les patients atteints de cancers bronchiques à petites cellules métastatiques recevaient ou non du G-CSF après leur premier cycle de chimiothérapie. Ceux qui avaient présenté une NF lors du premier cycle recevaient du G-CSF lors des cycles suivants. Seuls 23 % de ces patients présentaient une NF lors du deuxième cycle. Par ailleurs, la durée de leur neutropénie de grade IV était significativement plus courte (en médiane 2,5 jours) que celle des patients qui continuaient à recevoir le placebo (en médiane 6 jours). Une durée plus courte d'hospitalisation était également notée. Seuls 5 % des patients qui recevaient le placebo et qui n'avaient pas présenté d'épisode de NF lors du premier cycle en présentaient lors des cycles suivants. Cette étude démontre que la NF est un facteur de risque pour la survenue de NF ultérieures.

Dans le cadre du cancer du sein, plusieurs études démontrent que l'utilisation du G-CSF permet de maintenir la dose-intensité programmée [28, 29]. Chez des patientes avec envahissement ganglionnaire axillaire homolatéral et préménopausées, pour lequel une modification des doses de chimiothérapie attendue est de 70 % (schéma FEC), l'adjonction de G-CSF permet le maintien de la dose-intensité [28]. Néanmoins, aucune étude (en dehors du traitement des tumeurs germinales) n'a démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence ou de survie globale lorsque les doses de chimiothérapie sont maintenues dans cette situation. De ce fait, les recommandations de l'Asco en 2000 étaient de diminuer les doses de chimiothérapie lorsqu'un épisode de NF ou une neutropénie prolongée étaient constatés après le premier cycle. Une évaluation de ces recommandations a été faite auprès de plus de 500 oncologues membres de l'Asco entre 1994 et 1997 [30]. Il apparaît que la plupart de ces praticiens utilisent le G-CSF dans le cadre d'une prophylaxie secondaire et ce, en contradiction avec les recommandations publiées en 1996 et confirmées en 2000.

Traitement d'une neutropénie fébrile

Il convient de distinguer les patients neutropéniques non fébriles de ceux présentant une NF. Dans le premier cas, peu d'études ont été réalisées. Un essai randomisé a cherché à démontrer le bénéfice du G-CSF dans cette situation [31] : 138 patients porteurs de tumeurs solides ou de lymphomes malins non hodgkiniens étaient randomisés entre du G-CSF ou un placebo. La durée de la neutropénie était plus courte dans le bras G-CSF (2 *versus* 4 jours), mais cette différence, statistiquement significative, ne s'accompagnait d'aucun bénéfice clinique. Le taux et la durée d'hospitalisation, la durée d'antibiothérapie intraveineuse et le taux d'infections documentées n'étaient pas différents entre les deux bras. Plusieurs essais ont évalué le rôle du filgrastime ou du sargramostime dans le traitement de la NF (tableau 3). Il apparaît qu'ils permettent une réduction significative de la durée de la neutropénie mais leur impact en termes de bénéfice clinique (mesuré par la durée d'hospitalisation, la diminution de la durée de la fièvre ou de la mortalité liée à la NF) reste plus limité. Une des études comportant le plus de patients (134) comparait l'administration de GM-CSF (à la dose de 5 µg/kg/j) à un placebo [32]. La durée d'hospitalisation n'était pas statistiquement plus courte dans le bras GM-CSF. Une étude similaire semble montrer un bénéfice du GM-CSF chez les patients présentant une infection associée grave (pneumopathie, cellulite ou autre abcès) [33]. Une autre étude a comparé G-CSF, GM-CSF et placebo [34] : les patients du bras G-CSF ont des durées de neutropénie de grade IV et d'hospitalisation plus courtes.

Certaines études semblent démontrer que l'adjonction du G-CSF a un effet bénéfique sur la durée de l'antibiothérapie et sur le taux d'infection [35]. Néanmoins, plusieurs raisons peuvent expliquer ce faible impact au niveau du bénéfice clinique des facteurs de croissance : premièrement, les patients avec une NF représentent un groupe hétérogène et une meilleure sélection de ceux pouvant bénéficier des facteurs de croissance dans cette situation pourrait être proposée ; deuxièmement, l'utilisation des facteurs de croissance, des antibiotiques et les critères de durée d'hospitalisation varient suivant les études ; enfin, les effectifs de patients inclus par étude sont peut-être trop faibles pour mettre en évidence des différences faibles mais significatives.

Dans cette optique, une équipe du Dana-Farber Cancer Institute a mis en place un modèle prédictif (opérationnel les premières 24 heures d'hospitalisation) du risque médical chez les patients présentant un NF [36]. Cette étude met en évidence trois groupes de patients à haut risque de complications liées à la NF : patients toujours hospitalisés quand l'épisode de NF se développe, patients avec comorbidités importantes et patients porteurs de cancers non contrôlés. Récemment, une étude prospective multicentrique utilisant ce modèle (tous les patients inclus étaient à haut risque de NF) a comparé 104 patients traités par antibiothérapie plus G-CSF à 99 patients recevant une antibiothérapie seule [35]. Les patients du premier groupe avaient significativement des durées plus courtes de neutropénie de grade IV (médiane de 2 *versus* 3 jours, $p = 0,0004$), d'antibiothérapie (médiane de 5 *versus* 6 jours, $p = 0,0013$), d'hospitalisation (médiane de 5 *versus* 7 jours, $p = 0,015$).

Les recommandations de l'Asco sont, encore une fois, plutôt restrictives. Elles déconseillent l'utilisation des facteurs de croissance en cas de NF non compliquée, une NF non compliquée correspondant à une fièvre de moins de 10 jours,

Tableau 3. Essais randomisés utilisant le G-CSF et le GM-CSF lors d'une neutropénie fébrile

	Neutropénie (grade 4)		Fièvre		AB		Hospitalisation		Mortalité	
	Jours	p	Jours	p	Jours	p	Jours	p	%	p
Maher [89] (n = 218)										
G-CSF	3	< 0,05	3	NS	NR	NR	8	NS	8	NS
Placebo	4		3				8		7	
Mayordomo [34] (n = 121)										
G-CSF	2	< 0,05	1	NS	NR	NR	5	< 0,05	5	
GM-CSF	2		2				5		3	NS
Placebo	3		2				7		2	
Anaisse [33] (n = 107)										
G-CSF	7	NS	4	NS	7	NS	9	NS	7	NS
Placebo	8		4		8		10		7	
Vellenga [32] (n = 134)										
GM-CSF	3	NS	3	NS	NR	NR	6	NS	2	NS
Placebo	4		3				7		5	
Ravaud [90] (n = 68)										
GM-CSF	3	< 0,05	2	NS	5	< 0,05	6	< 0,05	0	NS
Placebo	4		2		6		7		0	
Garcia-Carbonero [35] (n = 210)										
G-CSF	2	< 0,05	1	NS	5	< 0,05	5	< 0,05	5	NS
Placebo	3		1		6		7		5	

AB : antibiothérapie ; NR : données non rapportées ; NS : données non significatives.

à l'absence de pneumopathie, de cellulite, d'abcès, de défaillance multiviscérale, d'infection fongique invasive ou de maladie cancéreuse évolutive. À l'inverse, dans les situations précitées ainsi que chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou lymphopéniques, ces facteurs de croissance pourraient être prescrits [8, 37].

G-CSF, GM-CSF et cellules souches périphériques

Cette approche thérapeutique a connu ses premiers pas au début des années 1980, assez rapidement exportée du terrain des hémopathies malignes vers celui des tumeurs solides, après la constatation qu'un certain nombre de tumeurs réfractaires aux traitements cytotoxiques conventionnels pouvaient présenter des réponses authentiques lorsque les posologies des anticancéreux utilisés étaient augmentées de façon drastique. Cette augmentation de posologie concernait des agents cytotoxiques dont la toxicité limitante était essentiellement d'ordre hématologique, et donc assez aisément palliée par une autogreffe de progéniteurs hématopoïétiques autologues. Le rationnel biologique de cette procédure reposait essentiellement sur des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal établissant de façon indiscutable pour toute une série d'agents anticancéreux, et notamment les agents alkylants, une relation effet-dose : dans ces modèles, il apparaissait clair que des cellules tumorales résistantes à de faibles doses d'anticancéreux pouvaient devenir sensibles aux mêmes produits lorsque la posologie utilisée connaissait une augmentation logarithmique [38]. Des travaux ultérieurs analysant la dose-intensité (c'est-à-dire la quantité de chimiothérapie administrée par

unité de temps, exprimée en mg/m²/semaine) d'un certain nombre de protocoles de chimiothérapie ont pu montrer une relation entre ce paramètre et la réponse tumorale enregistrée et/ou le devenir à long terme [39, 40].

L'adjonction de facteurs de croissance de type G-CSF a permis d'appliquer ce principe de dose-intensité, sans toxicité surajoutée, à un grand nombre de tumeurs différentes [41-47]. Le problème essentiel est que peu d'études ont démontré un bénéfice clair, en termes à la fois de taux de réponse et de survie globale, avec ce type de chimiothérapie intensifiée [48].

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du filgrastim dans la mobilisation des cellules souches, chez des patients atteints de cancer, remonte à plus de 10 ans. Le G-CSF stimule la production de polynucléaires neutrophiles et de leurs progéniteurs dans le sang circulant de patients ayant reçu une chimiothérapie ou de donneurs sains [49-52]. La mobilisation de ces cellules progénitrices permet la collection de cellules souches autologues qui, une fois réinjectées, pourront proliférer et permettre une récupération hématologique des lignées granulocytaire, plaquettaire et érythrocytaire [53]. C'est la fraction CD34+ de ces cellules souches qui est corrélée à la prise de greffe. Bien que la dose minimale de cellules CD34+ à réinjecter ne soit pas exactement connue, il est admis qu'un minimum de 1 à 2 x 10⁶ cellules CD34+/kg soit nécessaire et que le taux de 5 x 10⁶ cellules CD34+/kg soit le seuil optimal [54, 55]. Une étude de phase III a évalué la capacité à mobiliser les cellules souches hématopoïétiques des différents types de facteurs de croissance (filgrastime seul, sargramostime et filgrastime + sargramostime) chez des patients porteurs de cancers du sein, de myélome multiple ou de

lymphomes [56]. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative de l'évolutivité des patients, il apparaît que les patients traités par filgrastim seul ont une récupération hématologique granulocytaire plus rapide avec des durées d'hospitalisation et d'antibiothérapie intraveineuse également plus courtes. Une autre étude randomisée a comporté trois bras : chimiothérapie + G-CSF, chimiothérapie + GM-CSF et chimiothérapie + GM-CSF puis G-CSF [57]. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les bras, tant en ce qui concerne le nombre médian de cellules CD34+ collectées, le nombre de cytophères réalisées, les durées de neutropénie, de NF, de thrombopénies et de support transfusionnels.

Plusieurs études prospectives ont été menées pour apprécier la contribution du G-CSF dans la reconstitution hématologique après chimiothérapie à hautes doses et réinjection de cellules souches autologues [58-61]. Ces études comparaient la réalisation d'une réinjection de CSP avec G-CSF à une réinjection de CSP sans G-CSF. Après évaluation de la récupération hématologique globale, de la durée d'hospitalisation et du total des coûts de post-réinjection des CSII, il apparaît que le G-CSF post-réinjection de CSP accélère significativement la récupération granulocytaire, avec pour certaines études un raccourcissement de la durée d'hospitalisation. Les analyses, sur le versant économique, suggèrent une tendance pour un coût moins élevé pour les patients recevant du G-CSF après réinjection de CSP [55, 59, 60, 62].

Pegfilgrastim

La technologie de la pégylation a permis, en altérant le profil pharmacocinétique du filgrastim, de créer une nouvelle molécule, le pegfilgrastim. Le pegfilgrastim est produit par l'ajout d'une partie polyéthylène glycol de 20 kDa à la partie N-terminale du filgrastim, doublant ainsi le poids moléculaire (39 kDa). Les agents pégylés ont une demi-vie plus longue, une meilleure stabilité thermique et physique, une plus grande résistance à la dégradation enzymatique, une concentration sérique plus stable et une immunogénicité plus faible [63-65]. La taille moléculaire plus grande va limiter la clairance rénale et favoriser la clairance utilisant directement les polynucléaires neutrophiles, l'importance de cette clairance du pegfilgrastim étant directement proportionnelle au taux de polynucléaires circulants. Ainsi les taux sériques de pegfilgrastim sont maintenus durant la période du nadir de la neutropénie et déclinent progressivement à la sortie de l'aplasie granulocytaire. La demi-vie allongée du pegfilgrastim permet de traiter les patients avec une seule injection du produit par cycle de chimiothérapie administrée. Par ailleurs, il semble que les polynucléaires neutrophiles, produits en réponse au pegfilgrastim, ont les mêmes propriétés de phagocytage et de chimio-attraction que ceux produits après filgrastim.

Les différentes études de phases I et II ont démontré qu'une seule dose de pegfilgrastim était aussi efficace que des injections répétées de filgrastim [66, 67], et ce dans un grand nombre de tumeurs. Dans une étude de phase II, chez des patientes porteuses d'un cancer du sein et recevant une association docétaxel-doxorubicine, il a été confirmé que la concentration sérique du pegfilgrastim est inversement proportionnelle au taux de polynucléaires neutrophiles [68]. Par ailleurs, la dose fixe de 6 mg semble satisfaisante, indépendamment du poids des patients, pour permettre une récupé-

ration neutrophile équivalente à celle obtenue après filgrastim [67].

Deux études de phase III ont permis l'enregistrement du pegfilgrastim. Elles concernaient des patientes atteintes de cancer du sein, traitées en situation adjuvante, par une association de docétaxel (75 mg/m² par cycle) et de doxorubicine (60 mg/m² par cycle). Elles se différencient par la dose de pegfilgrastim administrée : dans la première étude (310 patientes), la dose administrée était fonction du poids des patientes et était de 100 µg/kg [67] ; dans la seconde (130 patientes), la dose était fixe, à 6 mg, quel que soit ce poids [69]. Le bras témoin, dans les deux études, était du filgrastim à la posologie de 5 µg/kg/j. Il n'y a pas de différence significative entre les différents traitements, de durée de neutropénie sévère (définie par un taux inférieur à 0,5 x 10⁹/L) après le premier cycle. Par contre, l'incidence, dans la première étude, de NF est significativement moins élevée chez les patientes traitées par pegfilgrastim (9 versus 18 %, p = 0,029). Enfin, les profils de tolérance montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux types de molécule et que l'effet secondaire principal est la survenue de douleurs osseuses qui sont modérées et facilement contrôlées par des analgésiques standard.

Au total, il apparaît que, pour réduire une neutropénie induite par une chimiothérapie, une dose de pegfilgrastim est aussi efficace que des injections répétées de filgrastim avec un profil de tolérance identique. L'avantage majeur, avec un impact positif sur la qualité de vie, est la simplification d'utilisation pour les patients avec une seule injection sous-cutanée. Les autres utilisations potentielles du pegfilgrastim, tels que la collecte des cellules souches hématopoïétiques et son utilisation après réinjection de ces mêmes cellules souches, sont en cours d'investigation.

Conclusion

L'introduction des facteurs de croissance de la granulopoïèse dans la pratique clinique oncologique représente clairement une des avancées technologiques les plus remarquables de ces quinze dernières années. Toutefois, si leur efficacité et leur profil de tolérance sont largement décrits à l'heure actuelle, leurs indications précises, leur impact sur la survie des patients, leurs conséquences socio-économiques ainsi que leurs conditions optimales d'utilisation restent à préciser.

Utilisés en prophylaxie primaire ou secondaire, les G-CSF recombinants humains (filgrastim, lénograstim et, plus récemment, pegfilgrastim) ont démontré leur capacité à réduire significativement les durées de neutropénie et le risque d'infection au décours des chimiothérapies myélosuppressives réalisées dans le traitement des tumeurs solides, avec probablement une diminution du nombre et de la durée des réhospitalisations nécessaires. En thérapeutique d'une neutropénie fébrile établie, leur intérêt a également été suggéré. Toutefois, aucune donnée claire ne permet de suggérer un quelconque bénéfice sur la mortalité infectieuse ou la survie des patients, justifiant d'une part une prescription rationalisée sur des facteurs de risque bien identifiés et, d'autre part, la poursuite des travaux sur l'impact socio-économique de leur utilisation incluant des études de qualité de vie. Par ailleurs, les facteurs de croissance de la granulopoïèse ont été largement étudiés comme technologie de support permettant d'optimiser dose-intensité et dose-densité des chimiothérapies administrées, éventuellement dans le cadre de procédures d'autogreffe de

cellules souches hématopoïétiques autologues. Cependant, le bénéfice de ces stratégies de chimiothérapie intensive en pathologie tumorale solide reste encore à établir. Quelles que soient les réponses apportées dans le futur à ces interrogations, les facteurs de croissance de la granulopoïèse comptent désormais parmi les éléments incontournables de l'arsenal des soins de support en oncologie, visant à optimiser de façon croissante la faisabilité et l'acceptabilité des traitements cytotoxiques proposés aux patients atteints de cancer. ▼

RÉFÉRENCES

1. National Cancer Institute. Common toxicity criteria, version 2.0. http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf, 2003.
2. Bodey GP, *et al.* Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966 ; 64 : 328-40.
3. Blackwell S, Crawford J. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the chemotherapy setting. In : Morstyn G, Dexter T, eds. *Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the clinical practice*. New York : Marcel Dekker, 1994 : 103-16.
4. Blay JY, *et al.* Standards, options, and recommendations for the use of hematopoietic growth factors in oncology. *Presse Med* 2000 ; 29 : 2004-8.
5. Webster J, Lyman GH. Use of G-CSF to sustain dose intensity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy : a pilot study. *Cancer Control* 1996 ; 3 : 519-23.
6. Lyman GH, *et al.* The economics of febrile neutropenia : implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 1857-64.
7. Westermann AM, *et al.* Sequence-dependent toxicity profile in modified FAMTX (fluorouracil-adriamycin-methotrexate) chemotherapy with lenograstim support for advanced gastric cancer : a feasibility study. *Pharmacol Res* 2000 ; 42 : 151-6.
8. Ozer H, *et al.* 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3558-85.
9. Klastersky J. Febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1993 ; 5 : 625-32.
10. Pizzo PA, *et al.* A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 552-8.
11. Freifeld A, *et al.* A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 305-11.
12. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2471-508.
13. Gandhi SK, Arguelles L, Boyer JG. Economic impact of neutropenia and febrile neutropenia in breast cancer : estimates from two national databases. *Pharmacotherapy* 2001 ; 21 : 684-90.
14. Kuderer NM, *et al.* Cost and mortality associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 2002 ; 21 : 250a ; (abstract 998).
15. Dale D. Current management of chemotherapy-induced neutropenia : the role of colony-stimulating factors. *Semin Oncol* 2003 ; 30(4 Suppl 13) : 3-9.
16. Gerber A, *et al.* Effect of granulocyte colony-stimulating factor treatment on ex vivo neutrophil functions in nonneutropenic surgical intensive care patients. *J Interferon Cytokine Res* 2000 ; 20 : 1083-90.
17. Ishikawa K, *et al.* Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor attenuates inflammatory responses in septic patients with neutropenia. *J Trauma* 1998 ; 44 : 1047-54 ; (discussion 1054-5).
18. Wenisch C, *et al.* Effect of preoperative prophylaxis with filgrastim in cancer neck dissection. *Eur J Clin Invest* 2000 ; 30 : 460-6.
19. Lyman G, *et al.* Clinical prediction models for febrile neutropenia (FN) and relative dose intensity (RDI) in patients receiving adjuvant breast cancer chemotherapy. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 2001 ; 20 : 394a ; (abstract 1571).
20. Picozzi VJ, *et al.* Patterns of chemotherapy administration in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Huntingt)* 2001 ; 15 : 1296-306 ; (discussion 1310-1, 1314).
21. Crawford J, *et al.* Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 164-70.
22. Trillet-Lenoir V, *et al.* Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A : 319-24.
23. Chevallier B, *et al.* Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1564-71.
24. Yau JC, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor support for dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin. *Am J Hematol* 1996 ; 51 : 289-95.
25. Bajorin DF, *et al.* Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an adjunct to conventional-dose ifosfamide-based chemotherapy for patients with advanced or relapsed germ cell tumors : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 79-86.
26. Milkovich G, *et al.* Comparative safety of filgrastim versus sargramostim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000 ; 20 : 1432-40.
27. Gruson D, *et al.* Impact of colony-stimulating factor therapy on clinical outcome and frequency rate of nosocomial infections in intensive care unit neutropenic patients. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 3155-60.
28. Trudeau ME. Optimizing adjuvant breast cancer chemotherapy : rationale for the MA.21 study. *Oncology* 2001 ; 15(5 Suppl 7) : 7-13 ; (Huntingt).
29. Moore T, *et al.* A Prospective Trial Assessing a Risk Model for Filgrastim Use on Chemotherapy (CT) Dose Intensity in the Adjuvant Treatment of Stage I-III Breast Cancer Patients (BCP). *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 2001 ; 20(part 2) : 8b ; (abstract 1778).
30. Bennett CL, *et al.* Use of hematopoietic colony-stimulating factors : comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines. Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3676-81.
31. Hartmann LC, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced febrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1776-80.
32. Vellenga E, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 619-27.
33. Anaissie EJ, *et al.* Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996 ; 100 : 17-23.
34. Mayordomo JI, *et al.* Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 803-8.
35. Garcia-Carbonero R, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia : a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 31-8.
36. Talcott JA, *et al.* Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia : a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 316-22.

37. Blay JY, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 636-43.
38. Frei EI, et al. Preclinical studies and clinical correlation of the effect of alkylating doses. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 6417-23.
39. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984 ; 2 : 1162-70.
40. Hryniuk W, Frei III E, Wright FA. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer : summation dose-intensity. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3137-47.
41. Gurney H, et al. Escalating drug delivery in cancer chemotherapy : a review of concepts and practice. Part 2. *Ann Oncol* 1993 ; 4 : 103-15.
42. Gurney H, et al. Escalating drug delivery in cancer chemotherapy : a review of concepts and practice. Part 1. *Ann Oncol* 1993 ; 4 : 23-34.
43. Woll PJ, et al. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 652-9.
44. Viens P, et al. High-dose sequential chemotherapy with stem cell support for non-metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 20 : 199-203.
45. Stoppa AM, et al. Intensive sequential chemotherapy with repeated blood stem cell support for untreated poor-prognosis non Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1722-9.
46. Viens P, et al. High-dose chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation for inflammatory breast cancer : pathologic response and outcome. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 21 : 249-54.
47. Citron ML, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer : first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1431-9.
48. Thatcher N, et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support : results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 395-404.
49. Demirel T, et al. Peripheral-blood stem-cell collections after paclitaxel, cyclophosphamide, and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1714-9.
50. Falanga A, et al. Neutrophil activation and hemostatic changes in healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1999 ; 93 : 2506-14.
51. Chabannon C, Mannoni. Les cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique chez l'homme. *Med Sci* 1995 ; 11 : 17-27.
52. Faucher C, et al. Comparison of G-CSF primed peripheral blood progenitor and bone marrow autotransplantations : clinical assesment and cost-effectiveness study. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 14 : 895-901.
53. Socinski MA, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988 ; 1 : 1194-8.
54. Glaspy JA, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization using stem cell factor in combination with filgrastim in breast cancer patients. *Blood* 1997 ; 90 : 2939-51.
55. Chabannon C, et al. Cost-effectiveness of repeated aphereses in poor mobilizers undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2003 ; 17 : 811-3.
56. Weaver CH, Schulman KA, Buckner CD. Mobilization of peripheral blood stem cells following myelosuppressive chemotherapy : a randomized comparison of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 27(Suppl 2) : S23-S29.
57. Gazitt Y, et al. Peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide in combination with G-CSF, GM-CSF, or sequential GM-CSF/G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma patients : a randomized prospective study. *J Hematother Stem Cell Res* 2000 ; 9 : 737-48.
58. Klumpp TR, et al. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation : a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1323-7.
59. Tarella C, et al. G-CSF administration following peripheral blood progenitor cell (PBPC) autograft in lymphoid malignancies : evidence for clinical benefits and reduction of treatment costs. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 21 : 401-7.
60. Lee SM, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) following high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell rescue in high-grade non-Hodgkin's lymphoma : clinical benefits at no extra cost. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 1294-9.
61. Ojeda E, et al. A prospective randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor therapy after autologous blood stem cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; 24 : 601-7.
62. Le Corroller AG, Moatti J. The economic evaluation of hematopoietic growth factors in high-dose chemotherapy. *Anticancer Drugs* 1998 ; 9 : 917-24.
63. Molineux G. Pegylation : engineering improved pharmaceuticals for enhanced therapy. *Cancer Treat Rev* 2002 ; 28(Suppl A) : 13-6.
64. Powell SL, Blackwell S. Novel effects with polyethylene glycol modified pharmaceuticals. *Cancer Treat Rev* 2002 ; 28(Suppl A) : 3-6.
65. Delgado C, Francis GE, Fisher D. The uses and properties of PEG-linked proteins. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1992 ; 9 : 249-304.
66. Johnston E, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2522-8.
67. Holmes FA, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 727-31.
68. Holmes FA, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia : a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 903-9.
69. Green MD, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 29-35.
70. Wood WC, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1260-6.
71. Fisher B, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, mettrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nhoon responsive tumors : results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1483-96.
72. Hudis CA, et al. Phase II and pharmacologic study of doxetacel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 58-65.
73. Gianni L, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer : high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2688-99.
74. Roth BJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer : a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 282-91.
75. Tournigand C, et al. Folfiri followed by Folfex 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized Gercor study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 229-37.
76. Loehrer PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma : a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1066-73.

77. Redman BG, *et al.* Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1844-8.
78. Bamias A, *et al.* Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma : a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 220-8.
79. Nichols CR, *et al.* Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors : an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1287-93.
80. Nichols CR, Saxman S. Primary salvage treatment of recurrent germ cell tumors : experience at Indiana University. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 210-4.
81. Forastiere AA, *et al.* Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck : a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1245-51.
82. Fountzilas G, *et al.* Paclitaxel and carboplatin in recurrent or metastatic head and neck cancer : a phase II study. *Semin Oncol* 1997 ; 24(1 Suppl 2) ; (S2-65-S2-67).
83. McGuire WP, *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1-16.
84. Saltz L, Janik JE. Topotecan and the treatment of recurrent ovarian cancer : is there a role for granulocyte colony-stimulating factor? *Semin Oncol* 1997 ; 24(1 Suppl 5) ; (S5-26-S5-30).
85. McGuire WP, *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1-6.
86. Antman K, *et al.* An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1276-85.
87. Pettengell R, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma : a randomized controlled trial. *Blood* 1992 ; 80 : 1430-6.
88. Zinzani PL, *et al.* Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997 ; 89 : 3974-9.
89. Maher DW, *et al.* Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 492-501.
90. Ravaud A, *et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens : results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2930-6.