

Protocoles

Coordinateur : Pierre FAURE

Auteurs : Mélanie Dumas, Laurence Gilles-Afchain, Anne-Christine Joly, Hélène Labrosse, Isabelle Madelaine, Karine Morand, Catherine Ollivier, Catherine Rioufol et Jean-François Tournamille.
Relecteurs : Christophe Burtin, Aline Lagarde, Julien Manson et Frédéric Pinguet.

Les référentiels de l'INCa qui établissent des listes de médicaments, uniquement ceux hors GHS, ne concernent ni les protocoles de chimiothérapies anticancéreuses, ni les lignes de traitement. D'où le choix de maintenir ce chapitre dans ce Dossier du CNHIM.

Cette liste de protocoles résulte d'un choix, forcément arbitraire, d'associations les plus fréquemment prescrites pour les pathologies les plus courantes en cancérologie, tant en oncologie qu'en hématologie. Ce travail a pour ambition, dans l'esprit des "SOR" de dégager au delà des variantes et appellations locales un certain nombre de "standards", notamment en ce qui concerne les doses et les schémas d'administration.

Vous constaterez une profonde modification de cette liste par rapport à celle de 2008 :

- Elle reflète l'évolution majeure de la thérapeutique de ces dernières années avec l'utilisation massive des thérapies ciblées, ainsi que leurs associations avec des cytotoxiques.
- Certains protocoles des années 1980 ne figurent plus dans cette édition.
- L'hématologie y compris pédiatrique est plus présente.
- Les contrats de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux et la sécurisation du circuit du médicament ont imposé la généralisation de la centralisation de la préparation des anticancéreux (pas uniquement des cytotoxiques) sous responsabilité pharmaceutique. Cela permet d'avoir un thésaurus très vivant et avec l'informatisation, la quantification des protocoles préparés.
- Autour d'un noyau dur de rédacteurs, de nouveaux auteurs ont amenés leur enthousiasme et leur expérience.

Dans les établissements de santé spécialisés en cancérologie, la tenue des réunions de concertation pluri-disciplinaire (RCP) et des comités de concertation en cancérologie (3C) permet d'homogénéiser les pratiques et donc les protocoles, avec les Comités du médicament qui peuvent toujours exercer un rôle majeur.

Le lecteur trouvera des protocoles non utilisés dans sa pratique quotidienne et regrettera l'absence d'autres fréquemment utilisés. Ce travail est pourtant une belle œuvre collective : 151 protocoles et plus de 252 sigles, acronymes ou variantes composent ce recueil. En revanche, il n'y a toujours pas de monothérapie.

Cette liste comporte d'une part des sigles composés par la première lettre des substances actives utilisées dans les protocoles, certains d'entre eux étant des acronymes, et d'autre part des noms soit de spécialités soit de DCI. Avec le temps, des variantes sont apparues. Ces variantes, font l'objet de la rubrique "Remarques" c'est pourquoi la bibliographie s'est étoffée dans cette édition.

Un tableau rassemblant les protocoles d'allogreffe est situé à la fin des protocoles.

C'est avec un grand plaisir, teinté de pensées amicales, que je remercie très fortement les rédacteurs qui ont passé beaucoup de temps pour actualiser, modifier, enrichir et rendre vivantes nos pratiques. Je n'ai fait que mettre leurs contributions en harmonie.

Bonne lecture.

Pierre Faure

Liste des protocoles

- A -

ABVD
AC
ACVBP
AI → cf. API
API
APL → cf. ICC-APL
ASHAP
AT → cf. doxorubicine - docétaxel
Atra - cytarabine - idarubicine → cf. ICC-APL
Atra - cytarabine - mitoxantrone → cf. ICC-APL
Atra - idarubicine → cf. ICC-APL
Auto BEAM → cf. BEAM

- B -

BAVC
BDR
BEAC → cf. BEAM
BEACOPP
BEAM
BEP
Bévacizumab - capécitabine
Bévacizumab - carboplatine - docétaxel
Bévacizumab - carboplatine - paclitaxel
Bévacizumab - cisplatinne - paclitaxel
Bévacizumab - cisplatinne - pémétrexed
Bévacizumab - cisplatinne - vinorelbine
Bévacizumab - FOLFIRI
Bévacizumab - FOLFOX 4
Bévacizumab - gemcitabine - carboplatine
Bévacizumab - gemcitabine - cisplatinne
Bévacizumab - INF α 2A
Bévacizumab - LV5FU2
Bévacizumab - paclitaxel
Bévacizumab - XELIRI
Bévacizumab - XELOX
Busulfan - fluda - SAL → cf. tableau allogreffe
Busulfan - fluda - thiotépa → cf. tableau allogreffe

- C -

Capécitabine - cisplatinne
Capécitabine - docétaxel
Capécitabine - mitomycine C
CAPOX → cf. XELOX
CAV
CC → cf. cyclophosphamide - carboplatine
CDDP - VP16 → cf. étoposide - cisplatinne
CETIRI → cf. Cétuximab - irinotécan
Cétuximab - cisplatinne
Cétuximab - FOLFIRI
Cétuximab - FOLFOX 4
Cétuximab - irinotécan
CEV → cf. CAV
CFAR → cf. FCR
CHOEP
CHOP

CHOP Bléo → cf. CHOP

CHOP-MTX → cf. CHOP

CHOP bortezomib → cf. CHOP

CHVP → cf. CHOP

CISCA

Clasp → cf. ELAMO2

CMF

CNOP → cf. CHOP

COP

COPADM

COPDAC → cf. COPP

COPP

CVP → cf. COP

CyBorD → cf. cyclophosphamide - bortézomide - dexaméthasone

Cyclophosphamide - bortézomide - dexaméthasone

Cyclophosphamide - carboplatine

Cyclophosphamide - fluda - TBI → cf. tableau allogreffe

CYM

Cytarabine HD - amsacrine → cf. ELAM O2

Cytarabine - L asparaginase → cf. ELAM O2

Cytarabine - mitoxantrone → cf. ELAM O2

Cytarabine - étoposide - daunorubicine → cf. ELAM O2

CYVE

- D -

DCEP

Dexa-BEAM → cf. BEAM

DHAOx

DHAP

Docétaxel - carboplatine

Docétaxel - cisplatinne

Docétaxel - cisplatinne - 5-fluorouracile

Docétaxel - cyclophosphamide

Doxorubicine liposomale péglée - carboplatine

Doxorubicine - cisplatinne

Doxorubicine - docétaxel

Doxorubicine liposomiale - cyclophosphamide

- E -

EC → cf. AC

EC → cf. étoposide - carboplatine

EC → cf. FEC

ECC

ECF

ECX → cf. ECC

ELAM 02

EOF

EOX

EP → cf. BEP

Épirubicine - docétaxel

EPITAX → cf. épirubicine - docétaxel

EPOCH → R-EPOCH

ESHAP

ET → cf. épirubicine - docétaxel

Étoposide - busulfan

Etoposide - carboplatine

Etoposide - cisplatine

Etoposide - cisplatine + RT

- F -

FAC

FCR

FEC

FLAG

FLAG IDA → cf. FLAG

FOLFIRI

FOLFIRINOX

FOLFOX

Folfugem → cf. gemcitabine - 5FU

FRALLE A

FRALLE B → cf. FRALLE A

FRALLE T → cf. FRALLE A

5FU-CDDP

FUFOL + RT

5FU - vinorelbine

FUN → cf. 5FU - vinorelbine

- G -

GEMCAP

Gemcitabine - carboplatine

Gemcitabine - cisplatine 21 j

Gemcitabine - cisplatine 28 j

Gemcitabine - dacarbazine

Gemcitabine - docétaxel

Gemcitabine - erlotinib

Gemcitabine - 5-fluorouracile

Gemcitabine - paclitaxel

Gemcitabine - vinorelbine

GemOx

GemOx aspa → cf. GemOx

GRAALL → cf. LAL Blocs

GVD

- H -

HD MVAC → cf. MVAC

Holoxan VP 16

Hyper CVAD

- I -

ICC - APL

ICE

Idarubicine - cytarabine - 6 thiotépa

→ cf. ICCAPL

IGEV

ITP → cf. paclitaxel - ifosfamide - cisplatine

IVA

IVAD → cf. IVA

IVAM

IVOX

- L -

LAL blocs

LAL entretien

LAL induction

LAM consolidation

LAM induction

Lapatinib - capécitabine

LCP

LV5FU2
LV5FU2-CDDP

- M -

MAI
MAID → cf. MAI
Melphalan – prednisone → cf. MP
Méthotrexate HD
MINE → cf. MIV
Mini BEAM → cf. BEAM
Mini CHOP → cf. CHOP
Mini DHAOx → cf. DHAOx
Mitoxantrone – étoposide → cf. ICC
APL
MIV
MOPP
MOPP/ABV → cf. MOPP
MP
MP → cf. VMP
MPR → cf. MP
Mprev → cf. MP
MPT → cf. VMP
MPThal → cf. MP
MPV → cf. MP
MVAC
MV Carboplatine

- N -

NP → cf. Vinorelbine - cisplatine

- O -

OEPA
OEPA → cf. MOPP

- P -

Paclitaxel - carboplatine
Paclitaxel - cisplatin
Paclitaxel - ifosfamide - cisplatin
PAD
Panitumumab – FOLFIRI
Panitumumab – FOLFOX 4

PCR
PCV
Pémétrexed - carboplatine
Pémétrexed - cisplatine
PFL
PGV → cf. gemcitabine - cisplatine
Procarbazine-CCNU-vincristine → cf. PCV

- R -

R-ABVD → cf. ABVD
R-ACVBP → cf. ACVBP
Raltitrexed - cisplatine
R-BEAM → cf. BEAM
R-bendamustine
RCD → cf. FCR
R-chloramiphénol
R-CHOP → cf. CHOP
R-COPADM → cf. COPADM
R-DHAOx → cf. DHAOx
R-DHAP → cf. DHAP
R-EPOCH
RFC → cf. FCR
RFCM → cf. FCR
R-GemOx → cf. GemOx
R-Holoxan VP 16 → cf. Holoxan VP 16
R-ICE → cf. ICE
RIVAM → cf. IVAM
R-MIV → cf. MIV

- S -

- T -

3 + 7 → cf. LAM induction
TAC
TAM
TAP
TC → cf. docétaxel - cyclophosphamide
TCF → cf. docétaxel - cisplatine - 5FU
TCH
TH → cf. Trastuzumab - docétaxel

TIP → cf. paclitaxel - ifosfamide - cisplatine

TOG → cf. GemOx

TOMIRI

TOMOX

TP → cf. paclitaxel - cisplatine

TPF → cf. docétaxel-cisplatine-5FU

TPFL → cf. PFL

Trabectedine – doxorubicine liposomale pegylée

Trastuzumab - cisplatine - capécitabine

Trastuzumab - cisplatine - 5FU

Trastuzumab - docétaxel

Trastuzumab - paclitaxel

Trastuzumab - vinorelbine

- V -

VAD
VAMP → cf. VAD
VCD
VEDA
VEIP
Veldex → cf. VTD
VIM → cf. MIV
Vinorelbine - capécitabine
Vinorelbine - cisplatine
Vinorelbine - cisplatine + RT

VIP → cf. VEIP

VMP

VMPT → cf. VMP

VPP → cf. étoposide - cisplatine
VTD

- X -

XELIRI
XELOX

- Z -

Z BEAM → cf. BEAM

Remarque : Certains protocoles des éditions précédentes n'ont pas été retenus dans cette édition de Dossier du CNHIM. A titre historique ou indicatif, ils sont consultables dans les éditions antérieures.

NB. Dans les tableaux les DCI figurent avec une lettre majuscule alors que dans le texte, c'est la minuscule qui est de rigueur.

AUC = *area under the curve*, aire sous la courbe

DT = dose totale

RT = radiothérapie concomitante

ABVD

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Doxorubicine	30	X	X	IV*
Bléomycine	10	X	X	IV
Vinblastine	6	X	X	IV
Dacarbazine	375	X	X	IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indications

- Lymphome de Hodgkin.
- Carcinome nasopharyngé (J1 et J15).
- Rechute lymphome de Hodgkin en pédiatrie (Euronet-PHL-C1).

3. Remarques

- Bléomycine = 15 mg dose totale voir 10 mg chez le sujet âgé. Peut-être administrée en IM.
- Surveiller la fonction pulmonaire au 4^{ème} cycle. En cas d'altération des fonctions respiratoires, poursuivre sans la bléomycine.
- Peut être en alternance avec MOPP.
- **Peut être associé au rituximab (R-ABVD) dans les formes nodulaires CD20+.**
- La vinblastine peut être substituée par de l'Etopophos® 100 mg/m² (chez le patient séropositif au VIH).
- Certaines équipes injectent à J1 et J15 avec la doxo-rubicine = 25 mg/m².

4. Rythme

Toutes les 4 semaines. Pendant 1 à 6 cycles.

Références bibliographiques

- Bonadonna G, Santoro A, Bonfante V, Valagussa P. Cyclic delivery of MOPP and ABVD combinations in stage IV Hodgkin's disease : rationale background studies, and recent results. *Cancer Treat Rep* 1982 ; **66** (4) : 881-7.
- Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, Delena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975 ; **36** (1) : 252-9.
- Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992 ; **327** : 1478-1484
- Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** (23) : 3495-502
- Schellong G, Dörrfel W, Claviez A, DKörholz, Mann G, Scheel-Walter HG, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD Study Group. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (25) : 6181-9.

AC

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	Voie
Doxorubicine	60	X	IV*
Cyclophosphamide	600	X	IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer du sein adjuvant ou métastatique.

3. Remarques

- Variante dans les cancers du sein : en remplaçant la doxorubicine par l'épirubicine 40, 75 ou 100 mg/m² (**EC**) et des doses variables de cyclophosphamide 500 et 750 mg/m².
- Variante du protocole LNH 2009 (Lymphome non Hodgkinien).

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Doxorubicine	75	X		IV
Cyclophosphamide	1000	X	X	IV

Utilisation de mesna.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Fischer B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG et al. Two months of doxorubicin - cyclophosphamide with and without interval of reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive nodes breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors : results from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-15. *J Clin Oncol* 1990 ; **8** (9) : 1483-96.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cylophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 new positive early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium 2006 : 52.
- Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 1663-71.

ACVBP

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Doxorubicine	75	X					IV*
Cyclophosphamide	1 200	X					IV
Vindésine	2	X				X	IV
Bléomycine	10 mg dose totale	X				X	IV
Prednisone	60	X	X	X	X	X	per os

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Lymphome non Hodgkinien (LNH). Protocole LNH 93, LNH 98, LNH 2007, LNH 2009, LNH 2012.

3. Remarques

- Dans certaines formes de LNH en association avec du méthotrexate haute dose et du G-CSF.
- Variantes :
 - * **R – ACVBP**, avec rituximab à 375 mg/m² dans le protocole LNH01-5B [Belhadj].
 - * sans J5 avec bléomycine : 15 mg dose totale. Peut-être administrée en IM.
 - utilisation du mesna.

4. Rythme

Tous les 14 ou 21 jours. Pendant 3 à 4 cycles.

Références bibliographiques

- Belhadj K, Fitoussi O, Haioun C, Mounier N, Lederlin P, Coiffier B, et al. Rituximab combined to ACVBP (R-ACVBP) as a new inductive treatment followed by high dose consolidation autotransplantation for poor risk diffuse large B-cell lymphoma in first-line, preliminary results on 119 patients of a GELA phase II study. *Blood* 2006 ; **108** (11) : 3049.
- Coiffier B, Bryon PA, Fiere D, Felman P, French M, Rebattu P, et al. Lymphomes non hodgkiniens de haute malignité. Traitement par chimiothérapie intensive et séquentielle. *Presse Med* 1983 ; **12** : 2159-62.
- Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina T, Fermé C, Casasnovas O, et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 ; **378** (9806) : 1858-67.
- Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina T, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 2005 ; **352** (12) : 1197-205.

API - AI

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Doxorubicine	60	X		IV*
Ifosfamide	5 000		X	IV
Cisplatine	100	X		IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Ostéosarcome.

3. Remarques

- Hydratation
- Utilisation de mesna
- Alternance avec AI, toutes les 2 semaines.**

	mg/m ²	J15	Voie
Doxorubicine	60 ou 75	X	IV
Ifosfamide	5 000*	X	IV

* Variante 3 000 mg/m² à J1, J2 et J3.

4. Rythme

Toutes les 2 semaines en alternance avec AI.

Références bibliographiques

- Assi H, Missenard G, Terrier P, Le Pechoux C, Bonvalot S, Vanel D, et al. Intensive induction chemotherapy without methotrexate in adult patients with localized osteosarcoma: results of the Institut Gustave-Roussy phase II trial. *Curr Oncol* 2010 ; **17** (6) : 23-31.
- Piperno-Neumann S, Bui B, Blay J, Roché H, Pichon F, Peny A et al. A multicentric prospective study of intensive induction chemotherapy (API-AI) in localized osteosarcoma patients: results of a phase II trial coordinated by the French Sarcoma Group (FSG) and the FNCLCC BECT. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** 18S, 9521.

ASHAP

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

Méthylprednisolone = Solumédrol®

HA = haute dose d'Aracytine®

P = platine

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Doxorubicine	10	X	X	X	X		IV ^{1,2}
Cytarabine	1 500					X	IV
Cisplatine	25	X	X	X	X		IV ²
Méthylprednisolone	120	X	X	X	X	X	IV

¹ Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration : injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux.

² IV en perfusion continue, au pousse seringue électrique.

2. Indication

Lymphome de Hodgkin en rechute.

3. Rythme

Tous les 21 jours.

Référence bibliographique

Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, McLaughlin P, Swan F, Sarris A, et al. ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. Blood 1999 ; **93** (11) : 3632-6.

BAVC

1. Composition

Carmustine = BCNU ou Bicnu® Etoposide = Vépéside

	mg/m ²	J-6	J-5	J-4	J-3	Voie
Carmustine	800	X				IV
Amsacrine	150		X	X	X	IV
Etoposide	150		X	X	X	IV
Cytarabine	150/12h		X	X	X	IV

Autogreffe de CSP à J0

2. Indication

Conditionnement avant une autogreffe dans les leucémies aigües myéloblastiques.

3. Remarque

Utilisation d'étoposide ou d'Etopophos®.

4. Rythme

Une fois.

Référence bibliographique

Meloni G, Vignetti M, Avvisati G, Capria S, Micozzi A, Giona F, et al. BAVC regimen and autograft for acute myelogenous leukemia in second complete remission. Bone Marrow Transplant. 1996 ; **18** (4) : 693-8.

BDR

1. Composition

	mg/m ²	J1	J4	J8	J11	Voie
Bortezomib	1,3	X	X	X	X	IV
Rituximab	375	X				IV
Dexaméthasone	40 mg/j	X	X	X	X	Per os

2. Indication

Maladie de Waldenström.

3. Remarques

- Le rituximab est injecté à J11 au premier cycle puis à J1 les cycles suivants.
- Chez les sujets âgés, le bortezomib à 1 mg/m² peut être administré une fois par semaine : J1, J8 et J15.
- Le bortezomib peut être administré en SC.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol 2009 ; **27** (23) : 3830-5.

BEACOPP

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

Vincristine = Oncovin®

	BEACOPP standard						BEACOPP intensifié ou « renforcé »						Voie
	mg/m ²	J1	J1 à J3	J1 à J7	J8	J1 à J14	mg/m ²	J1	J1 à J3	J1 à J7	J8	J1 à J14	
Bléomycine	10				X		10				X		IV
Étoposide	100		X				200		X				IV
Doxorubicine	25	X					35	X					IV*
Cyclophosphamide	650	X					1 200	X					IV
Vincristine	1,4 (≤ 2 mg)				X		1,4 (≤ 2 mg)				X		IV
Procarbazine	100			X			100			X			Per os
Prednisone	40 (DT ou en m ²)					X	40				X		Per os

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Lymphome de Hodgkin à un stade avancé, notamment avec BEACOPP intensifié dans les cas avec fortes masses initiales ou masses résiduelles.

3. Remarques

- Variantes : sans vincristine, cyclophosphamide à 1 200 mg/m² dans BEACOPP intensifié.
- Utilisation d'étoposide ou d'Etopophos®.
- Utilisation de mesna.
- Dose totale de bléomycine à 15 mg.

4. Rythme

Tous les 21 jours.

Références bibliographiques

- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003 ; **348** (24) : 2386-95.
- Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Latman B, Hasenclever D, Pfreundschuh M, et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's lymphoma study group. Ann Oncol 1997 ; **8** (2) : 143-8.
- Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. 2009 ; **27** (27) : 4548-54.

BEAM

De nombreuses variantes **en conditionnement d'autogreffe** existent.

1. Composition

Carmustine = BCNU ou Bicnu® Cytarabine = Aracytine®

Auto-BEAM LNH

	mg/m ²	J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J0	Voie
Carmustine	300	X							IV
Étoposide	200		X	X	X	X			IV
Cytarabine	200 / 12 h		X	X	X	X			IV
Melphalan	140						X		IV

Variante dans le lymphome du manteau avec étoposide 400 mg/m².

Auto-BEAM Lymphome de Hodgkin et myélome

2. Indication

Conditionnement avant une autogreffe dans les lymphomes non hodgkiens (adulte et enfant).

3. Remarques

- Hydratation de J-7 à J-2.
 - Cytarabine à la dose de 200 mg/m², et étoposide à 400 mg/m² sur 24 heures, ou étoposide en 2 prises par jour (2 x 100 mg/m²) et cytarabine en 2 prises par jour (2 x 200 mg/m²).
 - Utilisation d'étoposide ou d'Etopophos®.

Variantes :

- Etoposide à 100 mg/m².
 - **BEAC** où le melphalan est remplacé par du cyclophosphamide 350 mg/m².
 - **Z-BEAM** (avec Zévalin®) : conditionnement avant autogreffe de cellules souches périphériques dans les LNH diffus à grandes cellules CD20+ à pronostic défavorable [Krishnan].

	Posologie	J-21	J-14	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	Voie
Rituximab	250 mg/m ²	X	X							IV
Zévalin®	0,4 mCi/kg		X							IV
Carmustine	300 mg/m ²			X						IV
Étoposide	100 mg/m ² /12h				X	X	X	X		IV
Cytarabine	200 mg/m ² /12h				X	X	X	X		IV
Melphalan	140 mg/m ²							X		IV

- **R BEAM** : Variante avec rituximab 500 mg/ m² à J-8 [Vitolo].

Variante du BEAM de Hodgkin [Josting – Pfreundschuh].

- DEXA BEAM

	mg/m ²	J2	J3	J4 à J7	Voie
Carmustine	60	X			IV
Étoposide	75 à 200			X	IV
Cytarabine	100 / 12 H			X	IV
Melphalan	20		X		IV

+ dexaméthasone : 3 x 8 mg/j de J1 à J10 *per os*.

- MINI BEAM [Colwill]

	mg/m ²	J2	J3	J4 à J7	Voie
Carmustine	60	X			IV
Étoposide	75			X	IV
Cytarabine	100 / 12 h			X	IV
Melphalan	30		X		IV

4. Rythme

En une fois.

Références bibliographiques

- Chopra R, Mc Millan AK, Linch DC, Yukleia S, Taghipour G, Pearce R, et al. The place of high dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor risk Hodgkin's disease. Blood 1993 ; **81** (5) : 1137-45.
- Colwill R, Crump M, Couture F, Danish R, Stewart AK, Sutton DM, et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1995; **13** (2) : 396-402.
- Jo JC, Kang BW, Jang G, Sym SJ, Lee SS, Koo JE, et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: compa-rative analysis of efficacy and toxicity. Ann Hematol. 2008 ; **87** (1):43-8.
- Josting A, Reiser M, Wickramanayake P, Ruegger U, Draube A, Sohngen D, et al. Dexa-BEAM: an effective regimen for cytoreduction prior to high dose chemotherapy with alogous stem cell support for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2000 ; **37** (1-2) : 185-7
- Krishnan A, Nademane A, Fung HC, Raubitschek AA, Molina A, Yamauchi D et al. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium 90 ibitumomab tiuxetan and high dose chemotherapy in patients with non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008 ; **26** (1) : 90-5.
- Pfreundschuh MG, Ruegger U, Lathan B, Schmitz N, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. Dexa-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. J Clin Oncol 1994 ; **12** (3) : 580-6.
- Philip T, Chauvin F, Armitage J, Bron D, Hagenbeek A, Biron P et al. Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. Blood 1991 ; **77** (7) : 1587-9
- Przepiorka D, van Besien K, Khouri I, Hagemeyer F, Samuels B, Folloder J, et al. Carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan as a preparative regimen for allogeneic transplantation for high-risk malignant lymphoma. Ann Oncol. 1999 ; **10** (5) : 527-32.
- Stewart DA, Bahlis N, Valentine K, Balogh A, Savoie L, Morris DG, Jet al. Upfront double high-dose chemotherapy with DICEP followed by BEAM and autologous stem cell transplantation for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2006 ; **107** (12) : 4623-72.
- Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E, Rossi G, Liberati AM, Cabras MG, et al. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. Haematologica. 2009 ; **94** (9) : 1250-8.

BEP

1. Composition

Cisplatine = P = platine

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	J8	J15	Voie
Bléomycine	DT = 30 mg	X					X	X	IV
Étoposide	100	X	X	X	X	X			IV
Cisplatine	20	X	X	X	X	X			IV

2. Indications

- Tumeurs germinales.
- Tumeurs testiculaires.

3. Remarques

- Hydratation.
- Variante : EP pour les tumeurs germinales métastatiques de bon pronostic, en cas de contre-indication à la bleomycine [Kondagunta].

	mg/m ²	J1 à J5	Voie
Cisplatine	20	X	IV
Étoposide	100	X	IV

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, Dobrzynski D, Sheinfeld J, Motzer RJ, et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (36) : 9290-4.
- Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, Einhorn LH, Trump D, et al. Importance of bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin oncol* 1995 ; **13** (2) : 470-6.
- Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, Jones M, Thomson DB, Harvey VJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours : a randomized trial. *Lancet* 2001 ; **357** (9258) : 739-45.
- Williams SD, Birsch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cells tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987 ; **316** (23) : 1435-40.

Bévacizumab - capécitabine

1. Composition

Capécitabine = Xeloda®

	mg/m ²	J1	J1 à J14	Voie
Capécitabine	1 250 / 12 h		X	Per os
Bévacizumab	7,5 mg/kg	X		IV

2. Indications

- Cancer colorectal métastatique [Tebbutt].
- Cancer du sein métastatique [Miller].

3. Remarques

- L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].
- Dans le cancer du sein, la dose de bévacizumab est de 15 mg/kg.
- Le bévacizumab peut être administré à 5 mg/m² toutes les 3 semaines.
- Variante de dose de capécitabine à 1 000 mg/m²/12 h.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (4) : 792-9.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007; **25** : 2691-5.
- Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON et al. RIBBON-1 : randomized double blind placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor-2 negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; **29** (10) : 1252-60.
- Tebbutt NC, Wilson K, Gebski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** (19) : 3191-8.

Bévacizumab - carboplatine – docétaxel

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Bévacizumab	7,5 ou 15 mg/kg	X	IV
Carboplatine	AUC 5 ou 6 *	X	IV
Docétaxel	75	X	IV

* selon formule de Calvert

2. Indication

- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, métastatique ou en rechute.

3. Rythme et remarque

Toutes les 3 semaines.

L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

Références bibliographiques

- AMM bévacizumab.
- Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** (16) : 3016-24.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 2691-5.

Bévacizumab - carboplatine – paclitaxel

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Bévacizumab	7,5 ou 15 mg/kg	X	IV
Carboplatine	AUC 6 *	X	IV
Paclitaxel	175	X	IV

* selon formule de Calvert

2. Indications

- Cancer de l'ovaire métastatique avec bévacizumab à 15 mg/kg.
- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, métastatique ou en rechute.

3. Remarques

- L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].
- Variante dans le cancer bronchique avec paclitaxel à la dose de 200 mg/m².

Références bibliographiques

- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; **365** (26) : 2473-83.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; **365** (26) : 2484-96.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 2691-5.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 ; **355** (24) : 2542-50.

Bévacizumab - cisplatine – paclitaxel

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Bévacizumab	7,5 ou 15 mg/kg	X	IV
Cisplatine	80	X	IV
Paclitaxel	175	X	IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique ou en rechute.

3. Remarques

- L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].
- Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- AMM bévacizumab.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007 ; **25** : 2691-5.

Bévacizumab - cisplatine - pémétrexed

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Bévacizumab	7,5 ou 15 mg/kg	x	IV
Pémétrexed	500	X	IV
Cisplatine	75 ou 80	X	IV

2. Indications

- Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, métastatique ou en rechute.
- Mésothéliome.

3. Remarque

- Hydratation
- L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- AMM
- Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer 2005 ; **7** (1) : 40-6.
- Karthaus M, Frieler F, Vasquez N, Grader K, Pfeil N, Plahl A, et al. Pemetrexed (A)/platinum for patients with advanced malignant peritoneal mesothelioma (AbM)--The Bielefeld experience. Proc Am Soc Clin Oncol 2006 ; **24** (18S) : # 4151.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007 ; **25** : 2691-5.
- Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, 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** (21) : 3543-51.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003 ; **21** (14) : 2636-44.

Bévacizumab - cisplatine - vinorelbine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Bévacizumab	7,5 ou 15 mg/kg	X		
Vinorelbine	30	X	X	IV
Cisplatine	80	X		IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, métastatique ou en rechute.

3. Remarques

- Hydratation.
- L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].
- Variante avec vinorelbine à la dose de 25 mg/m².

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- AMM bévacizumab.
- Leon L, Vasquez S, Gracia JM, Casal J, Lazaro M, Firvida JL, et al. First line bevacizumab, cisplatin and vinorelbine plus maintenance bevacizumab in advanced non squamous non small cell lung cancer chemo-naïve patients. Expert Opin Pharmacother 2012; **13** (10) : 1389-96.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007 ; **25** : 2691-5.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 ; **352** (25) : 2589-9.

Bévacizumab – FOLFIRI

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Bévacizumab	5 mg/kg	X	IV
Irinotécan	180	X	IV (perfusion en Y avec l'acide lévofolinique)
Acide lévofolinique	200	X	IV (perfusion en Y avec l'irinotécan)
5-fluorouracile	400	X	IV (bolus) puis
	2 400	X	IV (perfusion continue jusqu'à H48)

2. Indication

Cancer colorectal métastatique.

3. Remarque

L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Grothey E, Chu E. The clinical efficacy of FOLFIRI and bevacizumab in combination as first-line therapy of metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2007 ; **6** (9) : 621-4.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ; **350** (23) : 2335-42.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007 ; **25** : 2691-5.

Bévacizumab – FOLFOX 4

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Bévacizumab	5 mg/kg	X		IV
Oxaliplatin	85	X		IV (perfusion en Y avec l'acide folinique)
Acide folinique*	200	X	X	IV (perfusion en Y avec l'oxaliplatin)
5-fluorouracile	400	X	X	IV (bolus) puis
	600	X	X	IV (perfusion continue jusqu'à H24)

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 100 mg/m²/j

2. Indication

Cancer colorectal métastatique.

3. Remarque

L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer 2011 ; **105** (1) : 58-64.
- Giandomenico BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX 4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007 ; **25** (12) : 1539-44.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007; **25** : 2691-5.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008; **26** (12) : 2013-9.

Bévacizumab - gemcitabine – carboplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Bévacizumab	15 mg/kg	X		IV
Gemcitabine	1 000	X	X	IV
Carboplatine	AUC 4*	X		IV

* Selon la formule de Calvert.

2. Indications

- Cancer bronchique non à petites cellules (localemement avancé ou métastatique) avec bévacizumab 7,5 ou 15 mg/m², carboplatine AUC 5 et gemcitabine à 1 200 mg/m².
- Cancer de l'ovaire métastatique.

3. Remarques

- L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].
- Variante de posologie de gemcitabine à 1 250 mg/m² et d'AUC 5 dans le cancer bronchique [Clément-Duchêne].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- AMM bévacizumab.
- Aghajanian C, Blanck SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain AW, et al. OCEANS : a randomized double blind, placebo controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; **30** (17) : 2039-45.
- Clement-Duchene C, Krupitskaya T, Ganjoo K, Lavori P, McMillan A, Zhao G et al. A phase II first-line of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010 ; **5** (11) : 1821-5.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 2691-5.
- Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Harper PG, Littler JA, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (1) : 142-53.

Bévacizumab - gemcitabine – cisplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Bévacizumab	7,5 ou 15 mg/kg	X		IV
Gemcitabine	1 250	X	X	IV
Cisplatine	80	X		IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé ou métastatique).

3. Remarques

- Il existe une variante pour le schéma gemcitabine - cisplatine : cisplatine 100 mg/m² à J1 et gemcitabine 1 000 mg/m² à J1, J8 et J15, toutes les 4 semaines.
- Hydratation.
- L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].
- En cas d'intolérance au cisplatine, le substituer par du carboplatine AUC 5.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. [Abstract]. *J Clin Oncol* 2005 ; ASCO 25 (18S) : LBA7514.
- Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V 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** (7) : 1227-34.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 2691-5.

Bévacizumab - INF α 2A

1. Composition

	J1	J3	J5	J8	J10	J12	Voie
Bévacizumab	10 ¹	X					IV
INF α 2A	9 ²	X	X	X	X	X	SC

¹ mg/kg - ² MUI

2. Indication

Cancer du rein avancé et/ou métastatique en 1^{ère} ligne.

3. Remarque

L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Escudier B, Bellmunt J, Negrí S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** (13) : 2144-50.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylak C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 ; **370** (9605) : 2103-11.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** (19) : 2691-5.

Bévacizumab - LV5FU2

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Bévacizumab	5 mg/kg	X		IV
Acide folinique*	200	X	X	IV (perfusion sur 2 h)
	400	X	X	IV (bolus) puis
5-fluorouracile	600	X	X	IV (perfusion continue jusqu'à H24)

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 100 mg/m²/jour.

2. Indication

Cancer colorectal métastatique.

3. Remarque

L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Hurtwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (15) : 3502-8.
- Kabbinavar FF, Schulz L, McLeod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (16) : 3697-705.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 2691-5.

Bévacizumab - paclitaxel

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	J15	Voie
Bévacizumab	10 mg/kg	X		X	IV
Paclitaxel	80 à 90	X	X	X	IV

2. Indication

Cancer du sein métastatique.

3. Remarques

Variantes :

- Bévacizumab 15 mg/kg et paclitaxel 175 mg/m² à J1, toutes les 3 semaines.
- Bévacizumab à 5 mg/kg toutes les semaines, à 10 mg/kg tous les 15 jours et 15 mg/kg toutes les 3 semaines.
- L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Références bibliographiques

- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007 ; **357** (26) : 2666-76.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 2691-5.

Bévacizumab - XELIRI

1. Composition

Capécitabine = Xeloda®

	mg/m ²	J1	J1 à J14	Voie
Bévacizumab	7,5 mg/kg	X		IV
Irinotécan	200	X		IV
Capécitabine	800/12 h		X	Per os

2. Indication

Cancer colorectal métastatique

3. Remarque

L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Giessen C, von Weikersthal LF, Hinke A, Stintzing S, Kullmann F, Vehling-Kaiser U, et al. A randomized, phase III trial of capecitabine plus bevacizumab (Cape-Bev) versus capecitabine plus irinotecan plus bevacizumab (CAPIRI-Bev) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the AIO KRK 0110 trial/ML22011 trial. BMC Cancer 2011 ; **11** : 367-77.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007 ; **25** (19) : 2691-5.

Bévacizumab – XELOX

1. Composition

Capécitabine = Xeloda®

	mg/m ²	J1	J1 à J14	Voie
Bévacizumab	7,5 mg/kg	X		IV
Oxaliplatin	130	X		IV
Capécitabine	1 000/12 h		X	Per os

2. Indication

Cancer colorectal métastatique.

3. Remarque

L'anticorps peut être administré en 30 minutes dès la première injection, puis en 10 minutes [Reidy].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer 2011 ; **105** (1) : 58-64.
- Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007 ; **25** : 2691-5.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008 ; **26**(12) : 2013-9.

Capécitabine - cisplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J1 à J14	Voie
Cisplatine	80	X		IV
Capécitabine	1000 / 12 h		X	Per os

2. Indication

Cancer gastrique (localement avancé ou métastatique).

3. Remarque

Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009 ; **20** (4) : 666-73.

Capécitabine - docétaxel

1. Composition

	mg/m ²	J1	J1 à J 14	Voie
Capécitabine	1000 / 12 h		X	Per os
Docétaxel	75	X		IV

2. Indication

Cancer du sein métastatique

3. Remarque

Bien que le schéma validé [O'shaughnessy] associe 75 mg/m² de docétaxel (J1) à 2 500 mg/m²/j (J2 à J15) de capécitabine, en pratique la posologie est de 2 000 mg/m²/j (J2 à J15).

4. Rythme

Toutes les 3 semaines

Référence bibliographique

O'shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G et al. Superior survival with capecitabin plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer : phase III trial results. J Clin Oncol 2002 ; **20** (12) : 2812-23.

Capécitabine – mitomycine C

1. Composition

	mg/m ²	J1	J1 à J 14	J22 à J35	Voie
Capécitabine	1 000/12 h		X	X	Per os
Mitomycine C	7	X			IV

2. Indication

Cancer colorectal métastatique (rectum).

3. Remarque

Variante de posologie de capécitabine à 1 250 mg/m²/12 h.

4. Rythme

Toutes les 6 semaines

Références bibliographiques

- Chong G, Dickson JL, Cunningham D, Norman AR, Rao S, Hill ME, et al. Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. Br J Cancer 2005 ; **93** (5) : 510-4.
- Lim DH, Park YS, Park BB, Ji SH, Lee J, Park KW, et al. Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2005 ; **56** (1) : 10-4

CAV

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	Voie
Cyclophosphamide	1 000	X	IV
Doxorubicine	50	X	IV*
Vincristine	1,4 (\leq 2 mg)	X	IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation. L'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer bronchique à petites cellules (localisé ou métastatique).

3. Remarques

- Utilisation de mesna.
- Variante en remplaçant la doxorubine par l'épirubicine à 60 mg/m² = **CEV** [Roth].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Hong WK, Nicaise C, Lawson R, Maroun JA, Comis R, Speer J, et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989 ; **7** (4) : 450-6.
- Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Chemg NC, Cohen HJ, 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** (2) : 282-91.
- Veronesi A, Cartel G, Crivel Uari D, Magri MD, Delia Valentina M, Foladore S, et al. Cisplatin and etoposide versus cyclophosphamide, epirubicin and vincristine in small cell lung cancer: a randomized study. *Eur J Cancer* 1994 ; **30** : 1474-8.

Cétuximab - cisplatine

1. Composition

Semaine 1	mg/m ²	J1	J2	Voie
Cétuximab	400	X		IV
Cisplatine	100		x	IV

Semaines suivantes	mg/m ²	J1	J2	Voie
Cétuximab	250	X		IV
Cisplatine	100		x	IV

2. Indication

Cancer ORL au stade localement avancé ou au stade métastatique réfractaire au platine.

3. Remarques

En association avec la radiothérapie en schéma hebdomadaire, la dose de cisplatine est de 30 ou 40 mg/m².

4. Rythme

Toutes les 3 ou 4 semaines.

Références bibliographiques

- Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tartochaux J, Cortés-Funes H, Hitt R, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (24) : 5568-77.
- Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer : a pilot phase II study of a new combined modality paradigm. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** (7) : 1072-8.

Cétuximab – FOLFIRI

1. Composition

Cycle n° 1 :

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Cétuximab	400 (J1) 250 (J8)	X	X	IV
Irinotécan	180	X		IV (perfusion en Y avec l'acide lévofolinique)
Acide lévofolinique	200	X		IV (perfusion en Y avec l'irinotécan)
5-fluorouracile	400 2 400	X		IV (bolus) puis IV (perfusion continue jusqu'à H48)

Cycle n° 2 et suivants :

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Cétuximab	250	X	X	IV
Irinotécan	180	X		IV (perfusion en Y avec l'acide lévofolinique)
Acide lévofolinique	200	X		IV (perfusion en Y avec l'irinotécan)
5-fluorouracile	400 2 400	X		IV (bolus) puis IV (perfusion continue jusqu'à H48)

2. Indication

Cancer colorectal métastatique avec KRAS de type sauvage.

3. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, et al. Cetuximab and irinotecan, 5-fluorouracil, folinic acid is a safe combination for the first line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. Ann Oncol 2006 ; **17** : 450-6.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; **360** (14) : 1408-17.

Cétuximab - FOLFOX 4

1. Composition

Cycle n° 1 :

	mg/m ²	J1	J2	J8	Voie
Cétuximab	400 (J1) 250 (J8)	X		X	IV
Acide folinique*	200	X	X		IV en 2 h (perf en Y avec l'oxaliplatine)
Oxaliplatine	85	X			IV en 2 h (perf en Y avec l'acide folinique)
5-fluorouracile	400 600	X	X		IV (bolus) puis à partir de H2 IV continue jusqu'à H24

Cycle n° 2 et suivants :

	mg/m ²	J1	J2	J8	Voie
Cétuximab	250	X		X	IV
Acide folinique*	200	X	X		IV en 2 h (perf en Y avec l'oxaliplatine)
Oxaliplatine	85	X			IV en 2 h (perf en Y avec l'acide folinique)
5-fluorouracile	400 600	X	X		IV (bolus) puis à partir de H2 IV continue jusqu'à H24

* mélange racémique, peut être remplacé par la forme lévogyre à 100 mg/m².

2. Indication

Cancer colorectal métastatique avec KRAS de type sauvage.

3. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Référence bibliographique

Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009 ; 27 (5) : 663-71.

Cétuximab – irinotécan ou CETIRI

1. Composition

Cycle n° 1 :

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Cétuximab	400 (J1) 250 (J8)	X	X	IV
Irinotécan	180	X		IV

Cycle n° 2 et suivants :

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Cétuximab	250	X	X	IV
Irinotécan	180	X		IV

2. Indication

Cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage.

3. Remarque

Variante [Tabernero] :

	mg/m ²	J1	Voie
Cétuximab	500	X	IV
Irinotécan	180	X	IV

4. Rythme

Toutes les 2 semaines

Références bibliographiques

- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ; **351** (4) : 337-45.
- Tabernero J, Ciardiello F, Rivera F, Rodriguez-Braun E, Ramos FJ, Martinelli E et al. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two part pharmacokinetic / pharmacodynamic phase I dose escalation study; Ann Oncol 2010 ; **21** (7) : 1537-45.

CHOEP

1. Composition

Doxorubicine = Hydroxy-doxorubicine = Adriamycine®

Vincristine = Oncovin®*

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Cyclophosphamide	750	X					IV
Doxorubicine	50	X					IV*
Etoposide	100	X	X	X			IV
Vincristine	1,4 (< 2 mg)	X					IV
Prednisone	100 mg	X	X	X	X	X	per os

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Lymphome non Hodgkinien (LNH).

3. Rythme

Toutes les 3 semaines. Pendant six cycles.

Références bibliographiques

- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C et al. Two-weekly or 3 weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-82 trial of the DSHNHL. Blood 2004 ; **104** : 634-41.
- Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood, 2010 ; **116** (18) : 3418-25.

CHOP

1. Composition

Doxorubicine = Hydroxy-doxorubicine = Adriamycine®

Vincristine = Oncovin®*

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Cyclophosphamide	750	X					IV
Doxorubicine	50	X					IV*
Vincristine	1,4 (≤ 2 mg)	X					IV
Prednisone	100 mg	X	X	X	X	X	per os

* Voie intratubulaire : Risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Lymphome non Hodgkinien (LNH).

3. Remarques

De nombreuses variantes sont possibles :

- **Mini CHOP** : patients de plus de 80 ans ou IPIaa > 2 [Peyrade].

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Cyclophosphamide	400	X					IV
Doxorubicine	25	X					IV*
Vincristine	1 (≤ 2 mg)	X					IV
Prednisone	40 DT 100 mg	X	X	X	X	X	per os

- schéma différent dans les LLC

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Cyclophosphamide	300	X	X	X	X	X	IV ou per os
Doxorubicine	25	X					IV
Vincristine	1 (≤ 2 mg)	X					IV
Prednisone	100 mg	X	X	X	X	X	per os

- **CHVP** : avec un autre schéma : cyclophosphamide 600 mg/m², doxorubicine 25 mg/m² et étoposide 100 mg/m² et prednisone.

- **CHOP-BLEO** : avec bléomycine à 15 mg en IV à J1 et J5 [Rodriguez].

- **CHOP (sans vincristine) – bortezomib** : sans vincristine et avec bortezomib 1,6 mg/m² à J1 et J8 [Kim].

- **CHOP-MTX** : avec méthotrexate dans les LNH agressifs toutes les 3 semaines [Bailey].

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Cyclophosphamide	750	X					IV
Doxorubicine	50	X					IV*
Vincristine	1,4 (≤ 2 mg)	X					IV
Méthotrexate	250		x				IV – 4 ou 24 h
prednisolone	40 mg	J1	A	J7			Per os
Acide folinique	50 mg/6 h			x	x	x	IV lente

- **CNOP** : sans doxorubicine (H) mais avec mitoxantrone (N) 10 mg/m² IV à J1.

- **R-CHOP et toutes variantes** : avec rituximab à 375 mg/m² en IV pendant 4 à 8 cycles [Czuczman] puis cycle d'entretien tous les 2 mois pendant 2 ans [Salles].

4. Rythme

Toutes les 2 ou 3 semaines. Pendant six cycles.

Références bibliographiques

- Bailey NP, Stuart NS, Bessell EM, Child JA, Norfolk D, Fletcher J et al. Five-year follow-up of a prospective randomised multi-center trial of weekly chemotherapy (CAPOMET) versus cyclical chemotherapy (CHOP-MTX) in the treatment of aggressive non-hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1998 ; **9** (6) : 633-8.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. N Engl J Med 2002 ; **346** (4) : 235-42.
- Comella P, Abate G, Comella G, Bruni G, Zarrilli D, Pergola M. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP) for non Hodgkin's lymphomas with unfavourable histology : preliminary results. Tumori 1980 ; **66** (6) : 749-56.
- Czuczman M, Grillo-Lopez A, White C, Saleh M, Gordon L, Lobuglio A. Treatment of patients with low grade B cell lymphoma with the combination of chimeric anti CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 1999 ; **11** (1) : 268-76.
- De Vita V, Canellos G, Chabner B, Schein P, Hubbard S, Young R. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. Lancet 1975 ; **1** : 248-50.
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005 ; **23** (18) : 4117-26.
- Fischer RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; **328** (14) : 1002-6.
- Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, Parrens M, Tilly H, Salles G, et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. Haematologica 2011 ; **96** (8) : 1136-43.
- Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, Kim JS, Park SK, Kim HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. Eur J Cancer 2012 ; **48** (17) : 3223-31.
- Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma : a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2011 ; **12** (5) : 460-8.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3 weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas : results of the NHL-82 trial of the DSHNHL. Blood 2004 ; **104** : 634-41.
- Rodriguez V, Cabanillas F, Burgess M, Mc Kelvey E, Valdivieso M, Bodey G, et al. Combination chemotherapy «CHOP-Bleo» in advanced non-Hodgkin malignant lymphoma. Blood 1977 ; **49** (3) : 325-33.
- Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011 ; **377** (9759) : 42-51.

CISCA

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Doxorubicine	35	X	X		IV*
Cyclophosphamide	400	X	X		IV
Cisplatine	100			X	IV*

* Voie intratubulaire : Risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Tumeur germinale métastatique du testicule.

3. Remarque

Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Culine S, Kramar A, Théodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide / cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. J Clin Oncol 2008 ; **26** (3) : 421-7.

CMF

1. Composition

CMF classique	mg/m ²	J1 à J14	J1 et J8	Voie
Cyclophosphamide	100	X		per os
Méthotrexate	40		X	IV 30 min
5-fluorouracile	600		X	IV 30 min

Toutes les 4 semaines.

CMF modifié	mg/m ²	J1	Voie
Cyclophosphamide	600	X	IV 30 min
Méthotrexate	40	X	IV 30 min
5-fluorouracile	600	X	IV 30 min

Toutes les 3 semaines.

2. Indication

Cancer du sein.

3. Remarques

- Dans le schéma dit modifié, une variante existe avec les mêmes posologies mais administrées à J1 et J8.
- Le méthotrexate doit obligatoirement être perfusé avant le 5-fluorouracile.

4. Rythme

Toutes les 3 ou 4 semaines. Pendant 6 cycles.

Références bibliographiques

- Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976 ; **294** (8) : 405-10.
- Engelsman E, Klin J, Rubens R, Wildiers J, Beex L, Nooitj M. «Classical» CMF versus a 3 weekly IV CMF schedule in post menopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC breast cancer cooperative group Phase III trial. Eur J Cancer 1991 ; **27** (8) : 966-70.
- Tannock IF, Boyd NF, Deboer G, Erlichman C, Fine S, Larocque G, et al. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1988; **6** (9) : 1377-87.

COP

1. Composition

Vincristine = Oncovin®

	mg/m ²	J1	J1 à J5	Voie
Cyclophosphamide	750	X		IV
Vincristine	1,2 (≤ 2 mg)	X		IV
Prednisone	40		X	per os

2. Indication

Lymphome non hodgkinien (LNH).

3. Remarques

- il existe d'autres protocoles dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques :

1)	mg/m ²	J1	J1 à J5	Voie
Cyclophosphamide	400		X	IV ou per os
Vincristine	1,4 (\leq 2 mg)	X		IV
Prednisolone	100 (dose totale ou en mg/m ²)		X	IV ou per os

2)	mg/m ²	J1 à J5	J6	Voie
Cyclophosphamide	600		X	IV
Vincristine	1 (\leq 2 mg)		X	IV
Prednisolone	60	X		per os

Toutes les 4 semaines, dans les lymphomes de Burkitt.

3)	mg/m ²	J1	J1 à J5	Voie
Cyclophosphamide	300		X	IV
Vincristine	$\frac{1}{2}$ (\leq 2 mg)	X		IV
Prednisolone	40		X	per os

- Variante [Cairo]

	mg/m ²	J1	J1 à J7	Voie
Vincristine	1 (\leq 2)	X		IV
Cyclophosphamide	300	X		IV
Prednisone	60		X	IV ou per os
Intrathécale double	Selon âge	X		IT*

* Intrathécale avec méthotrexate et corticoïdes

Dans les lymphomes et leucémies à cellules B matures de l'enfant. Une fois avant COPADM (protocole LMB 2001).
Toutes les 4 semaines.

- **CVP** : avec vinblastine dans le lymphome de Hodgkin chez l'adulte et l'enfant toutes les 3 semaines [Shankar].

	mg/m ²	J1	J8	J1 à J7	Voie
Cyclophosphamide	500	X			Per os
Vinblastine	6	X	X		IV
Prednisone	100			X	Per os

- **COP avec PL** dans les formes cérébrales du lymphome de Burkitt [Ghesquière].

	mg/m ²	J1	J1 à J6	Voie
Cyclophosphamide	300	X		IV
Vincristine	1 (\leq 2 mg)	X		IV
Methylprednisolone	2 mg/kg		X	IV
Méthotrexate	15 mg dose totale	X		Intra-thécale
Hydrocortisone	15 mg dose totale	X		Intra-thécale

3. Rythme

Toutes les 3 semaines, de 4 à 10 cycles [Klasa].

Références bibliographiques

- Cairo M, Spoto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with increased risk of treatment failure in children and adolescent with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol* 2012 ; **30** : 387-93.
- Ghesquieres H, Ferlay C, Sebban C, Perol D, Bosly A, Casasnovas O, et al. Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol*. 2010 ; **21** (4) : 842-50.
- Klasa RJ, Meyer RM, Shustik C, Sawka CA, Smith A, Guevin R, et al. Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone in patients with recurrent low-grade non Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol* 2002 ; **20** (24) : 4649-54.
- Shankar A, Visaduraki M, Hayward J, Morland B, McCarthy K, Hewitt M. Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone - the results of the United Kingdom HD3 national cohort trial. *Eur J Cancer* 2012 ; **48** (1) : 108-13.
- Unterhalt M, Herrmann R, Tiemann M, Parwaresch R, Stein H, Trumper L et al. Predmustine, mitoxantrone (PmM) vs cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) for the treatment of advanced low-grade non hodgkin's lymphoma. German Low Grade Lymphoma Study Group. *Leukemia* 1996 ; **10** (5) : 836-43.

COPADM

1. Composition

Vincristine = Oncovin®

Doxorubicine = AD = Adriamycine

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	Voie
Cyclophosphamide	500		X	X	X	IV
Vincristine	1,4 ou 1,5 (≤ 2 mg)	X				IV
Doxorubicine	60		X			IV*
Méthotrexate	3 000	X				IV
Prednisone	100	X	X	X	X	per os
Méthotrexate	15 mg		X			Intra thécale

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indications

- Lymphome non hodgkinien.
- Lymphome de Burkitt.
- Leucémie aigue lymphoblastique en pédiatrie.

3. Remarques

- variante avec le méthotrexate

	mg/m ²	J1	J1 à J7	Voie
Cyclophosphamide	300	X		IV
Vincristine	1 (≤ 2 mg)	X		IV
Méthylprednisolone	1 mg/kg		X	IV ou per os
Méthotrexate	15 mg	X		intrathécale

Le protocole utilisé actuellement LMB 2001 modifié en 2003 est tiré des résultats de l'étude LMB96 avec COPADM 1 et 2 avec des doses de méthotrexate différentes suivant les bras de traitement [Cairo].

- Il existe 4 protocoles dits COPADM 1, COPADM 1 « light », COPADM 2 et COPADM 2 « light », dans les lymphomes, les lymphomes de Burkitt, protocole LMBAO2.

COPADM 1	mg/m ²	J1	Autres jours	Voie
Cyclophosphamide	2 x 250		J2 à J4	IV
Vincristine	2 (\leq 2 mg)	X		IV
Prednisone	60	X	J1 à J5	IV ou per os
Doxorubicine	60		J2	IV*
Méthotrexate	3 000 ou 8 000	X		IV
IT double*(bras B)	Selon âge		J2 et J6	Intrathécale
IT triple**(bras C)	Selon âge		J2, J4 et J6	Intrathécale

* méthotrexate et corticoïdes

** méthotrexate, cytarabine et corticoïdes

COPADM 2	mg/m ²	J1	Autres jours	Voie
Comme COPADM 1	Sauf pour le			
Cyclophosphamide	2 x 500		J2 à J4	IV

Le COPADM est également utilisé en consolidation du FRALLE 2000 A3/B/T (protocole version 2003). Les doses ont été revues par rapport au FRALLE 93 [Michel, Gandemer].

- **R- COPADM** : association au rituximab 375 mg/m² à J1 de chaque cycle.

- Hyperdiurèse.

- Adjonction d'acide folinique 6 à 24 heures après le méthotrexate conseillé pour réduire les effets toxiques.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Blay JY, Bouhour D, Carrie C, Bouffet E, Brunat-Mentigny M, Philip T, et al. The C5R Protocol: a regimen of high dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non hodgkin's lymphoma of patients with no known cause of immunosuppression. Blood 1995 ; **86** (8) : 2922-9.
- Cairo M, Sparto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al. Advanced stage, increased lactate deshydrogenase, and primary site, but not adolescent age (\geq 15 years), are associated with increased risk of treatment failure in children and adolescent with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma : results of the FAB LMB 96 study. J Clin Oncol 2012 ; **30** : 387-93.
- Gandemer V, Auclerc MF, Perel Y, Vannier JP, Le Gall E, Demeocq F, et al. Impact of age, leukocyte count and day 21-bone marrow response to chemotherapy on the long-term outcome of children with philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia in the pre-imatinib era: results of the FRALLE 93 study. BMC Cancer 2009 ; **9** (14).
- Michel G, Landman-Parker J, Auclerc MF, Mathey C, Leblanc E, Legall P, et al. Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to increase chemotherapy dose-intensity : a randomised trial in very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J clin Oncol 2000 ; **18** (7) : 1517-24.
- Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood 2001 ; **97** (11) : 3370-9.
- Rijlaarsdam Ju, Toonstra J, Meijer OW, Noordijk E, Willemze R. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. J Clin Oncol 1996 ; **14** (2) : 549-55.

COPP/COPDAC

1. Composition

Vincristine = Oncovin®

	mg/m ²	J1	J2	J3	J8	J1 à J15	Voie
Procarbazine	100					X	Per os*
Dacarbazine	250	X	X	X			IV*
Cyclophosphamide	500	X			X		IV
Vincristine	1,5 (\leq 2 mg)	X			X		IV
Prednisone	40					X	Per os

* Selon la randomisation, dacarbazine ou procarbazine

2. Indication

Lymphome de Hodgkin en pédiatrie (protocole Euronet-PHL-C1).

3. Remarque

Suivant le stade de la maladie, le nombre cycles de COPP est de 2 ou 4.

4. Rythme

Toutes les 4 semaines (J1-J29).

Références bibliographiques

- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörrfel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; **28** (23) : 3680-6.
- Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörrfel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999 ; **17** : 3736-44.

Cyclophosphamide – bortezomib – dexaméthasone ou CyBorD

1. Composition

Bortezomib = Velcade®

	mg/m ²	J1	J4	J8	J11	J15	J22	Voie
Bortezomib	1,3	X	X	X	X			IV
Cyclophosphamide	300	X		X		X	X	Per os
Dexaméthasone	40 mg (dose totale)	X	X	X	X			Per os
Dans l'amylose	mg/m ²	J1	J2	J8	J9	J15	J22	Voie
Bortezomib	1	X		X		X	X	IV
Cyclophosphamide	300	X		X		X		Per os
Dexaméthasone	20 mg (dose totale)	X	X	X	X	x	J16	Per os

2. Indications

- Myélome multiple en 1^{ère} ligne en cas d'insuffisance rénale ou en rechute, en traitement d'induction avant autogreffe.
- Amylose.

3. Remarques

Variantes :

- avec 3 cycles de 21 jours avec cyclophosphamide 900 mg/m² à J1 par voie IV et non *per os*.
- avec des doses de cyclophosphamide variables : 500, 750 et 1 000 mg/m² ou 1 000 mg DT.

4. Rythme

4 cycles de 28 jours.

Références bibliographiques

- Kropff M, Liebsch P, Knop S, Weisel K, Wand H, Gann CN, et al. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib / dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol* 2009 ; **88** : 1125-30.
- Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009 ; **23** (7) : 1337-41.

Cyclophosphamide carboplatine ou CC

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Carboplatine	AUC 5 - 6*	X	IV
Cyclophosphamide	600	X	IV

* selon la formule de Calvert

2. Indication

Cancer de l'ovaire.

3. Remarques

- Le cyclophosphamide est aussi prescrit à la dose de 750 mg/m².
- Utilisation du mesna.

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Référence bibliographique

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carmichel J et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the NCI of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1992 ; 10 (5) : 718-26.

CYM

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2-J6	J2 et J7	Voie
Méthotrexate	3 000	X			IV
Cytarabine	100		X		IV
Intrathécale double	Selon âge			X	IT*

* Associé à une injection intrathécale à J2 : méthotrexate 15 mg + méthylprednisolone 40 mg (Dépo-Médrol®).
à J7 : de cytarabine liposomale 50 mg (Dépocyte®) + méthylprednisolone 40 mg (Dépo-Médrol®).

2. Indications

- Lymphome non Hodgkinien formes cérébrales et lymphome de Burkitt.
- Lymphome et leucémie à cellules B matures de l'enfant.

3. Remarque

A la place de 50 mg de cytarabine liposomale, il est possible d'administrer 30 mg de cytarabine et 15 mg d'hydrocortisone.

4. Rythme

2 cycles à 21 ou 28 jours d'intervalle.

Références bibliographiques

- Cairo M, Sposto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with increased risk of treatment failure in children and adolescent with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma : results of the FAB LMB 96 study. J Clin Oncol 2012 ; **30** : 387-93.
- Diviné M, Casassus P, Koscielny S, Bosq J, Sebban C, Le Maignan C, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. Ann Oncol 2005 ; **16** (12) : 1928-35.
- Ghesquières H, Ferlay C, Sebban C, Perol D, Bosly A, Casasnovas O, et al. Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Ann Oncol 2010 ; **21** (4) : 842-50.

CYVE

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Cytarabine	1 000 à 3 000*		X	X	X	X	IV
Etoposide	200		X	X	X	X	IV
Cytarabine	50	X	X	X	X	X	Perf continue 12 h

* Cytarabine 1 000 mg/m² à C5 ; 1 500 mg/m² à C6 ; 2 000 mg/m² à C3 et C4 et cytarabine 3 000 mg/m² à C1 et C2.

2. Indications

- Lymphomes non Hodgkinien formes cérébrales et lymphome de Burkitt en rechute.
- Lymphomes et leucémies à cellules B matures de l'enfant (cycles de 28 jours).
- Leucémies aiguës lymphoblastiques.

3. Rythme

2 cycles tous les 21 jours.

Références bibliographiques

- Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Ashley S, Pinkerton CR. Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) results of the UKCCSG 9003 protocol. Br J Cancer 1998 ; **77** (12) : 2281-5.
- Cairo M, Sparto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with increased risk of treatment failure in children and adolescent with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma : results of the FAB LMB 96 study. J Clin Oncol 2012 ; **30** : 387-93.
- Diviné M, Casassus P, Koscielny S, Bosq J, Sebban C, Le Maignan C, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. Ann Oncol 2005 ; **16** (12) : 1928-35.
- Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sparto R, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. Blood 2007 ; **109** (7) : 2773-80.
- Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008 ; **26** (15) : 2512-8.
- Tsurusawa M, Katano N, Hirota T, Ito M, Yanase T, Asami K, et al. [Studies of childhood non-Hodgkin's lymphoma--treatment results with the CCLSG NHL 960 protocol. Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG)]. Rinsho Ketsueki 1998 ; **39** (11) : 1092-8.

DCEP

1. Composition

	mg/m ²	J1 à J4	Voie
Cisplatine	10	X	IV
Cyclophosphamide	400	X	IV
Etoposide	40	X	IV
Dexaméthasone	40 mg	X	IV

2. Indication

Mobilisation de cellules souches périphériques dans le myélome multiple.

3. Remarque

Variante avec une posologie de 15 mg/m² de cisplatine.

4. Rythme

Une fois.

Référence bibliographique

Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, Alessandrino EP, Cairoli R, Pinotti G, et al. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2001 ; **28** (9) : 835-9.

DHAOx et R-DHAOx

1. Composition

Dexaméthasone = D

HA = Haute dose d'Aracytine®

	mg/m ²	J1	J2	J1 à J4	
Dexaméthasone	40 dose totale			X	Per os
Cytarabine	2 000		X		IV
Oxaliplatin	130	X			IV
Rituximab	375		X		IV

2. Indications

Lymphomes non Hodgkiens agressifs et indolents en rechute.

3. Remarques

Variantes :

- **Mini DHAox** avec dexaméthasone 40 mg *per os* à J3 et J4 si traitement à domicile.
- dose d'oxaliplatin à 100 mg/m².

4. Rythme

Toutes les 3 ou 4 semaines.

Références bibliographiques

- Chau I, Webb A, Cunningham D, Hill M, Rao S, Ageli S, et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2001 ; **115** (4) : 235-42.
- Lignon J, Sibon D, Madelaine I, Brice P, Franchi P, Briere J, et al. Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Oxaliplatin (R-DHAX) is an Effective and Safe Salvage Regimen in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2010 ; **10** (4) : 262-9.
- Machover D, Delmas-Marsalet B, Misra Sc, Gumus Y, Goldschmidt E, Schilf A, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine and oxaliplatin (DHAox) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2001 ; **12** (10) : 1439-43.

DHAP

1. Composition

Dexaméthasone = D

HA = Haute dose d'Aracytine® = cytarabine

Cisplatine = Platine

	mg/m ²	J1	J2	J1 - J4	Voie
Cytarabine	2 000/12 h	X	X		IV
Cisplatine	100	X			IV
Dexaméthasone	40 mg (dose totale)			X	<i>per os</i>

2. Indication

Lymphome non hodgkinien (LNH) en rechute.

3. Remarques

- Hyperdiurèse.
- Variante : dans les LNH agressifs [Guglielmi].

	mg/m ²	J1	J2	J1 - J4	Voie
Cytarabine	2 000/12 h		X		IV
Cisplatine	100	X			IV
Dexaméthasone	40 mg (dose totale)			X	IV ou <i>per os</i>

- **R-DHAP**, R = rituximab, notamment dans les rechutes de LNH [Vellenga].

	mg/m ²	J-2	J1	J2	J3	J4	Voie
Rituximab	375	X	X*				IV
cytarabine	2000 /12 h			X			IV
Cisplatine	100		X				IV
Dexaméthasone	40 mg (dose totale)		X	X	X	X	<i>per os</i>

*au deuxième cycle perfusion à J1.

- variante : carboplatine AUC 4 ou 5 ou oxaliplatin 100 mg/m² à la place du cisplatine.

4. Rythme

Toutes les 3-4 semaines.

Références bibliographiques

- Guglielmi C, Gomez F, Philip T, Hagenbeek K, Martelli M, Sebban C, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled into the PARMA trial. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** (10) : 3264-9.
- Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002 ; **13** (10) : 1628-35.
- Philip T, Chauvin F, Armitage J, Bron D, Hagenbeek A, Biron P, et al. PARMA international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1991 ; **77** (7) : 1587-92.
- Velasquez W, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high dose AraC and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988 ; **71** (1) : 117-22.
- Vellenga E, Van Putten WL, Van't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, Van Oers MH, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20 + NHL. A prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008 ; **111** (2) : 537-43.

Docétaxel - carboplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Docétaxel	75	X	IV
Carboplatine	AUC 5 ou 6*	X	IV

* selon formule de Calvert

2. Indications

- Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé ou métastatique).
- Cancer de l'ovaire métastatique.

3. Remarques

- Association avec le bévacizumab (Avastin®) cf. *bévacizumab – carboplatine – docétaxel*.
- Association avec le trastuzumab (Herceptin®) cf. *TCH*.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** (16) : 3016-24.
- Strauss HG, Henze A, Teichmann A, Karbe I, Baumgart A, Thomassen C, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007; **104** (3) : 612-6.
- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; **96** (22) : 1682-91.

Docétaxel - cisplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Docétaxel	75	X	IV
Cisplatine	75	X	IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé ou métastatique).

3. Remarques

- Hydratation
- Variante : docétaxel 75 mg/m² et cisplatine 100 mg/m² [Le Chevalier] toutes les 3 semaines pendant 3 cycles puis toutes les 6 semaines.
- Association avec le bévacizumab (Avastin®) cf *bévacizumab-cisplatine-docétaxel*.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** (16) : 3016-24.
- Le Chevalier T, Monnier A, Douillard JY, Ruffie P, Sun Y, Belli L, et al. Docétaxel plus cisplatin: an active and well tolerated combination in patients with advanced non small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1998 ; **34** : 2032-6.

Docétaxel – cisplatine – 5 fluorouracile ou TPF ou TCF

1. Composition

Docétaxel = Taxotère®

Cisplatine = P = Platine

	mg/m ²	J1	Voie
Docétaxel	75	X	IV
Cisplatine	75	X	IV
5-fluorouracile	750	J1 à J5	IV continue

2. Indications

- Cancer ORL.
- Cancer gastrique et adénocarcinome de l’œsophage métastatiques.

3. Remarques

- Hydratation.
 - Variante : docétaxel 40 mg/m² à J1, acide folinique 400 mg/m² à J1 (200 mg/m² si forme lévogyre), 5-fluoro-uracile 400 mg/m² à J1, 5-fluoro-uracile 1 000 mg/m² à J1 et J2 et cisplatine 40 mg/m² à J3.
- Toutes les 2 semaines [Shah].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Shah MA, Jhawer M, Ilson DH, Lefkowitz RA, Robinson E, Capanu M, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011 ; **29** (7) : 868-74.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** (31) : 4991-7.
- Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer; *N Engl J Med* 2007 ; **357** (17) : 1695-704.

Docétaxel – cyclophosphamide ou TC

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Docétaxel	75	X	IV
Cyclophosphamide	600	X	IV

2. Indication

Cancer du sein en adjuvant ou métastatique.

3. Remarque

Utilisation de mesna.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelija SJ, Mc Intyre KJ, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7 year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** (8) : 1177-83.

Doxorubicine liposomale pégylée – carboplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Carboplatine	AUC 5 *	X	IV
Doxorubicine liposomale pégylée	30	X	IV

* selon la formule de Calvert

2. Indication

Cancer de l'ovaire métastatique en rechute.

3. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Référence bibliographique

Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebski V, Heywood M, Vasey PA, et al. PEGylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** (20) : 3323-9.

Doxorubicine – cisplatine

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Doxorubicine	60	X	X	IV*
Cisplatine	50	X	X	IV

* Voie intratubulaire : Risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer de l'endomètre.

3. Rythme

Toutes les 3 [Randall] ou 4 semaines [Aapro].

Références bibliographiques

- Aapro MS, Van Wijk FH, Bolis G, Chevallier B, Van De Burg ME, Poveda A, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003 ; **14** (3) : 441-8.
- Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiro NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** (1) : 36-44.

Doxorubicine – docétaxel ou AT

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

Docétaxel = Taxotère®

	mg/m ²	J1	Voie
Doxorubicine	50	X	IV*
Docétaxel	75	X	IV

* Voie intratubulaire : Risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer du sein métastatique.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** (6) : 968-75.

Doxorubicine liposomale - cyclophosphamide

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Doxorubicine liposomale	60 à 75	X	IV
Cyclophosphamide	600	X	IV

2. Indication

Cancer du sein métastatique.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

4. Remarque

Utilisation de mesna.

Référence bibliographique

Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduce cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** : 1444-54.

ECC ou ECX

1. Composition

Capécitabine = Xeloda®

	mg/m ²	J1	J1 à J21	Voie
Epirubicine	50	X		IV*
Cisplatine	60	X		IV
Capécitabine	625 / 12 h		X	Per os

- * Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration,
- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer gastrique (localement avancé ou métastatique).

3. Remarque

Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cho EK, Lee WK, Im SA, Lee SN, Park SH, Bang SM, et al. A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine combination chemotherapy in patients with metastatic or advanced gastric cancer. Oncology 2005 ; **68** (4-6) : 333-40.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008 ; **358** (1) : 36-46.

ECF

1. Composition

	mg/m ²	J1	J1 à J21	Voie
Epirubicine	50	X		IV*
Cisplatine	60	X		IV
5-fluorouracile	200		X	IV

- * Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration,
- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indications

- Cancer gastrique : néoadjuvant [Cunningham] et métastatique [Webb].
- Adénocarcinome de l'œsophage métastatique [Webb].

3. Remarque

Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006 ; **355** (1) : 11-20.
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997 ; **15** (1) : 261-7.

ELAM 02

1. Composition

a. Composition de la phase d'induction : cytarabine / mitoxantrone

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Voie
Cytarabine	200	X	X	X	X	X	X	X	IV
Mitoxantrone	12	X	X	X	X	X			IV
Intrathécale triple*	Selon âge	X			X			X	IT

* Intrathécale avec méthotrexate, cytarabine et corticoïdes

b. Composition de la consolidation N°1 : cytarabine HD / amsacrine

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Cytarabine	3 000/ 12 h*	X	X	X	IV
Amsacrine	100	X	X	X	IV

c. Composition de la consolidation N°2 : cytarabine / étoposide / daunorubicine

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J7	Voie
Cytarabine	200	X	X	X	X		IV
Etoposide	100	X	X	X	X		IV
Daunorubicine	40	X	X	X	X		IV
Intrathécale triple*	Selon âge	X			X	X	IT

* Intrathécale avec méthotrexate, cytarabine et corticoïdes

d. Composition de la consolidation N°3 : cytarabine / L-asparaginase (CLASP)

	mg/m ²	J1	J2	J8	J9	Voie
Cytarabine	3 000 /12 h	X	X	X	X	IV
L-asparaginase	6000 UI/m ²		X		X	IV ou IM

2. Indication

Leucémies aigues myéloïdes (LAM) en pédiatrie. Pour les LAM de risque intermédiaire ou élevé, la consolidation N°1 sera préférentiellement suivie d'une allogreffe.

3. Rythme

La première consolidation se fait à J21 de l'induction. Puis les cycles se succèdent à chaque sortie d'aplasie.

Références bibliographiques

- Capizzi RL, Poole M, Cooper MR, Richards F, Stuart JJ, Jackson DV, et al. Treatment of poor risk acute leukaemia with sequential high-dose ARA-C and asparaginase. Blood 1984 ; **63** (3) : 694-700.
- Creutzig U, Zimmerman M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment related-mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukaemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. J Clin Oncol 2004 ; **22** : 4383-93.
- Perel Y, Aufrignon A, Leblanc T, Vannier JP, Michel G, Nelken B, et al. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. J Clin Oncol 2002 ; **20** (12) : 2774-82.
- Rao A, Hills RK, Stiller C, Gibson BE, de Graaf S, Hann IM, et al. Treatment for myeloid leukaemia of down syndrome : population-based experience in the UK and results from the medical Research Council AML 10 and AML 12 trials. Br J Haematol 2005 ; **132** : 576-83.
- Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gary RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. Br J Haematol 1998 ; **101** : 130-40.

EOF

1. Composition

	mg/m ²	J1	J1 à J21	Voie
Epirubicine	50	X		IV*
Oxaliplatine	85	X		IV
5-fluorouracile	200		X	IV perfusion continue

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration,

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,

- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer gastrique (localement avancé ou métastatique).

3. Remarque

Variante avec 5FU à 1 300 mg/m² J1 et J2 en perfusion continue [Zhao].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophago-gastric cancer. *N Engl J Med* 2008 ; **358** (1) : 36-46.
- Zhao JG, Xiong JP, Xiang XJ, Qiu F, Zhang L, YU F. A phase II trial of epirubicin plus oxaliplatin and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ai Zheng* 2009 ; **28** (1) ; 42-4 epub 2009 jan 5.

EOX

1. Composition

Capécitacine = X = Xéloda®

	mg/m ²	J1	J1 à J21	Voie
Épirubicine	50	X		IV*
Oxaliplatine	130	X		IV
Capécitabine	625 / 12 h		X	Per os

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration,

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer gastrique (localement avancé ou métastatique).

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 36-46.

Epirubicine – docétaxel ou ET ou EPITAX

1. Composition

Docétaxel = Taxotère®

	mg/m ²	J1	Voie
Epirubicine	75 (ou 60)	X	IV*
Docétaxel	75	X	IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer du sein métastatique.

3. Remarque

Variante pendant 3 cycles toutes les 3 semaines.

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Epirubicine	50	X	X	IV*
Docétaxel	100	X		IV

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Bonneterre J, Diéras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre ME, Delozier T, et al. Phase II multicentre randomized study of docetaxel plus epirubicin vs 5 fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Br J Cancer 2004 ; **91** (8) : 1466-71.

ESHAP

1. Composition

Cytarabine = Aracytine®

Platine = cisplatine

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Étoposide	40	X	X	X	X		IV en 1 h
Cytarabine	2 000					X	IV en 2 h
Cisplatine	25	X	X	X	X		IV en continue
Méthylprednisolone	500 mg	X	X	X	X	X	IV en 15 min

2. Indications

Lymphome non hodgkinien en rechute, lymphome de Hodgkin.

3. Remarques

- Hydratation,
- Variante avec carboplatine AUC 5 en cas d'altération de la fonction rénale.
- Association possible au rituximab dans les formes CD20+.

4. Rythme

Toutes les 3 ou 4 semaines. Pendant 6 cycles.

Référence bibliographique

Velasquez W, McLaughlin P, Tucker S, Hagemeyer F, Swan F, Rodriguez M, et al. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4 year follow-up study. J Clin Oncol 1994 ; **12** (6) : 1169-76.

Étoposide – busulfan

1. Composition

	mg/kg	J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	Voie
Étoposide	60					X	IV en 4 h
Busulfan	0,8	X	X	X	X		IV en 4 perfusions toutes les 6 h

Transfusion des cellules souches hématopoïétiques à J0.

Les posologies du busulfan sont exprimées pour les formes per os.

2. Indication

Protocole d'intensification thérapeutique dans les Leucémies aigues myéloïdes et les leucémies non lymphoblastiques avant autogreffe.

3. Rythme

En une fois.

Références bibliographiques

- Chao N, Stein A, Long G, Negrin R, Amylon M, Wong R, et al. Busulfan/Etoposide initial experience with a new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation in patients with acute non lymphoblastic leukemia. Blood 1993 ; **81** (2) : 319-23.
- Faraq SS, Bolwell BJ, Elder PJ, Kalaycio M, Lin T, Pohlman B, et al. High dose busulfan, cyclophosphamide and etoposide does not improve outcome of allogeneic stem cell transplantation compared to BuCy2 in patients with acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 2005 ; **35** (7) : 653-61.
- Linker C, Ries C, Damon L, Rugo H, Wolf JL. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia using busulfan plus etoposide as a preparative regimen. Blood 1993 ; **81** (2) : 311-8.

Etoposide – carboplatine ou EC

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Carboplatine	AUC 5 - 6 *	X			IV
Étoposide	100	X	X	X	IV

* selon la formule de Calvert

2. Indication

Cancer bronchique à petites cellules (localisé ou métastatique), avec ou sans radiothérapie concomitante.

3. Remarque

Autres posologies : carboplatine AUC 4-6 à J1 et étoposide 150 mg/m² à J1 et J2.

4. Rythme

Toutes les 3 à 4 semaines.

Référence bibliographique

Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, et al. Phase II study of area under the plasma concentration versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell-lung cancer. J Clin Oncol 1999 ; **17** (11) : 3540-5.

Etoposide- cisplatine ou CDDP-VP16

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Cisplatine	100	X			IV
Etoposide	100	X	X	X	IV

2. Indications

- Cancer bronchique à petites cellules (localisé ou métastatique), avec ou sans radiothérapie concomitante.
- Tumeur germinale du testicule (*cf. BEP*).

3. Remarques

Ce protocole est parfois appelé **VPP**.

- Il existe des variantes :

* dans le cancer bronchique à petites cellules :

1)	mg/m ²	J1	J2	J3	
Cisplatine	50	X	X		IV
Etoposide	100	X	X	X	IV

Toutes les trois semaines, pendant 4 cycles [Pavlidis].

2)	mg/m ²	J1	J2	J3	
Cisplatine	80	X			
Etoposide	100	X	X	X	IV

Toutes les trois semaines [Noda].

3)	mg/m ²	J1	J2	J3	
Cisplatine	60	X			IV
Etoposide	120	X	X	X	IV

Toutes les trois semaines [Turrisi].

4)	mg/m ²	J1	J2 à J4	
Cisplatine	75	X		IV
Etoposide	100	X		IV
Etoposide	200		X	Per os

Toutes les trois semaines [Sundstrom].

* dans les tumeurs germinales : cisplatine 20 mg/m² de J1 à J5, étoposide 100 mg/m² de J1 à J5 [Geller].

- Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines. Pendant 6 cycles.

Références bibliographiques

- Artal-Cortés A, Gomez-Codina J, Gonzalez-Larriba JL, Barneto I, Carrato A, Isla D, et al. Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2004 ; **6** (3) : 175-83.
- Geller N, Weisen S, Bosi G, Sarosdy M, Pfister D, Mazumdar M, Motler R, Scher H et al. Randomized trial of etoposide versus etoposide and two drug therapy in patients with metastatic germl cell tumors. Cancer 1991 ; **67** (1) : 28-32.
- Noda K, Nishiaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002 ; **346** (2) : 85-91.
- Pavlidis N, Kosmidis P, Skarlos D, Briassoulis E, Beer M, Theoharis D, et al. Subsets of tumors responsive to cisplatin or carboplatin combinations in patients with carcinoma of unknown primary site. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Ann Oncol 1992 ; **3** (8) : 631-4.
- Sundstrom S, Brmnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow up. J Clin Oncol 2002 ; **20** (24) : 4665-72.
- Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999 ; **340** (4) : 265-71.

Etoposide - cisplatine + radiothérapie concomitante

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	J8	Voie
Cisplatine	50	X					X	IV
Etoposide	50	X	X	X	X	X		IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé, non résécable ou non opérable).

3. Remarques

- Hydratation.
- Variante : cisplatine 30 mg/m² et étoposide 80 mg/m² à J1, J2 et J3.

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Référence bibliographique

Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Gaspar LE, Lara PN Jr, Kelly K, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). Clin Lung Cancer 2006 ; **8** (2) : 116-21.

FAC

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	Voie
5-fluorouracile	500	X	IV
Doxorubicine	50	X	IV*
Cyclophosphamide	500	X	IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer du sein.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines. Pendant 6 cycles.

Références bibliographiques

- Martin M, Villar A, Sole Calvo A, Gonzales R, Massuti B, Lizon D, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (iv FAC regimen, day 1,21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (IV CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer : a study by the GEICAM group; Ann Oncol 2003 ; **14** (6) : 833-42.
- Smalley R, Carpenter J, Bartolucci A, Vogel C, Krauss S. A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, 5 fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5 fluorouracil, vincristine, prednisone (CMF VP) in patients with metastatic breast cancer. A Southeastern Cancer Study Group Project. Cancer 1977 ; **40** (2) : 625-32.

FCR ou RFC

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2 à J4	Voie
Fludarabine	25		X	IV
Cyclophosphamide	250		X	IV
Rituximab	375	X		IV

- pour les cycles 2 à 6, administrer la fludarabine de J1 à J3.
- pour les cycles 2 à 6, administrer le rituximab à 500 mg/m².

2. Indication

Leucémie lymphoïde chronique.

3. Remarques

Variantes :

- **RFCM** : rituximab, fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone [Forstpointer] et **CFAR** cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab et rituximab.
- **FCR per os sur 3 jours** : fludarabine 40 mg/m² J1 à J3, cyclophosphamide 300 mg/m² J1 à J3 et rituximab 375 mg/m² en IV à J1.
- **FCR per os sur 5 jours** : fludarabine 30 mg/m² J1 à J5, cyclophosphamide 200 mg/m² J1 à J5 et rituximab 375 mg/m² en IV à J1.
- Chez les patients de plus de 70 ans, les posologies peuvent être diminuées : fludarabine 25 mg/ m² et cyclophosphamide 150 mg/ m² de J2 à J4.
- La fludarabine et le cyclophosphamide peuvent être administrées dès J1 (après rituximab).

- **RCD** : sans fludarabine, cyclophosphamide 750 et rituximab 375 et méthylprednisolone ou dexaméthasone [Ansell].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. Mayo Clin Proc 2010 ; **85** (9) : 824-33.
- Fortspointer R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (RFCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas : results of a prospective randomized study of the GLSG. Blood 2006 ; **108** (13) : 4003-8.
- Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005 ; **23** (18) : 4079-88.
- Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli R, Federico M, Tucci A, Merli F, et al. Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide in the treatment of patients with recurrent follicular lymphoma Cancer 2007 ; **110** (1) : 121-8.
- Tam CS, Wolf M, Prince HM, Januszewicz EH, Westerman D, Lin KI, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2006 ; **106** (11) : 2412-20.
- Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, et al. Chemoimmunotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005 ; **23** (18) : 4070-8.

FEC

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
5-fluorouracile	500	X	IV
Épirubicine	100	X	IV*
Cyclophosphamide	500	X	IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer du sein.

3. Remarques

- Ne pas confondre avec le protocole "ECF" qui est l'association d'épirubicine, de cisplatine et de 5-fluorouracile dans les tumeurs gastriques ou oesophagiennes.
- La variante sans 5FU est le protocole **EC**.
- En fonction de la posologie de l'épirubicine, le protocole est nommé FEC 50, FEC 75, FEC 100.
- Variantes avec de nombreuses posologies d'épirubicine et de cyclophosphamide, avec des schémas toutes les 2 semaines [Cottu].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines. Pendant 6 cycles.

Références bibliographiques

- Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, Lassus M, Martoni A, Perevodchikova N, et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomized phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group. Ann Oncol 1997; **8** (2) : 155-62.
- Cottu Ph, Zelek L, Extra JM, Espie M, Mignot L, Morvan F, et al. High-dose epirubicin and cyclophosphamide every two weeks as first line chemotherapy for relapsing metastatic breast cancer patients. Ann Oncol 1999; **10** (7) : 795-801.
- French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 2001 ; **19** (3) : 602-11.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanako T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006; 354(8) : 809-20.
- Roché H, Fumoleau P, Speilmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006 ; **24** (36) : 5664-71.

FLAG

1. Composition

Fludarabine, Ara-C, G-CSF

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Fludarabine	30	X	X	X	X	X	IV
Cytarabine	4 000						IV en 4 h

2. Indication

Leucémie aiguë myéloïde.

3. Remarques

Variante: **FLAG-IDA** avec fludarabine 30 mg/m²/j J1 à J5, cytarabine 2 000 mg/m²/j J1 à J5, G-CSF, idarubicine 10 mg/m² J1 à J3.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Montillo M, Mirto S, Petti MC, Latagliata R, Magrin S, Pinto A, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; **58** (2) : 105-9
- Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Rassam SM, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1997 ; **99** (4) : 939-44.
- Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. Ann Hematol 2003; **82** (4) : 231-5.

FOLFIRI

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Irinotécan	180	X	IV 90 min (perfusion en Y avec l'acide lévofolinique)
Acide lévofolinique*	200	X	IV de H0 à H2 (perfusion en Y avec l'irinotécan)
5-fluorouracile	400	X	IV à H2 (bolus) puis
	2 400	X	IV (perfusion continue de H2 jusqu'à H48)

* folinate de calcium 400 mg/m².

2. Indications

- Cancer colorectal métastatique [Douillard et Tournigand].
- Cancer gastrique (avancé inopérable ou métastatique) [Bouché].
- Adénocarcinome de l'œsophage métastatique [Assersohn].

3. Remarques

Variantes :

FOLFIRI fort dans le cancer colorectal [Ducréux].

	mg/m ²	J1	Voie
Irinotécan	260*	X	IV 90 min (perfusion en Y avec l'acide lévofolinique)
Acide lévofolinique	200	X	IV de H0 à H2 (perfusion en Y avec l'irinotécan)
5-fluorouracile	400	X	IV à H2 (bolus) puis
	2 400	X	IV (perfusion continue de H2 jusqu'à H48)

* Escalade de dose : 180 mg/m² (1^{er} cycle), puis 220 mg/m² (2^{ème} cycle) et 260 mg/m² (3^{ème} cycle).

- Association avec le bévacizumab (Avastin®) cf. *bévacizumab-FOLFIRI*.
- Association avec le cétuximab (Erbitux®) cf. *cétuximab-FOLFIRI*.
- Association avec le panitumumab (Vectibix®) cf. *panitumumab-FOLFIRI*.
- FOLFIRI 3 avec irinotécan 90 mg/m² à J1 et J3, sans bolus de 5-fluorouracile, dans les cancers du pancréas métastatiques [Taïeb].

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Assersohn L, Brown G, Cunningham D, Ward C, Oates J, Waters JS, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced esophageal and gastric carcinoma. Ann Oncol 2004 ; **15** (1) : 64-9.
- Bouché O, Raoul JL, Bonnetaire F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. J Clin Oncol 2004 ; **22** (21) : 4319-28.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James R, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. Lancet 2000 ; **355** (9209) : 1041-7.
- Ducreux M, Raoul JL, Marti P, Merrouche Y, Tigaud JM, Rebschung C, et al. High-dose Irinotecan plus LV5FU2 or simplified LV5FU (HD FOLFIRI) for patients with untreated metastatic colorectal cancer: a new way to allow resection of liver metastases? Oncology 2008 ; **74** (1-2) : 17-24.
- Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T, Asnacios A, Mansourbakh T, Artru P, et al. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. Ann Oncol 2007; **18** (3) : 498-503.
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004 ; **22** (2) : 229-37.

FOLFIRINOX

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Oxaliplatine	85	X	IV de H0 à H2
Irinotécan	180	X	IV de H2 à H 3,5 (perfusion en Y avec l'acide lévofolinique)
Acide lévofolinique	200	X	IV de H2 à H4 (perfusion en Y avec l'irinotécan)
5-fluorouracile	400	X	IV à H4 (bolus) puis
	2 400	X	IV (perfusion continue de H4 jusqu'à H48)

2. Indications

- Cancer colorectal métastatique [Ychou].
- Cancer du pancréas exocrine métastatique [Conroy].

3. Remarque

Variante de la posologie d'irinotécan à 150 mg/m².

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011 ; **364** (19) : 1817-25.
- Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. Cancer Chemother Pharmacol 2008 ; **62** (2) : 195-201.

FOLFOX

1. Composition : associations d'oxaliplatin au couple acide folinique/5FU

Les protocoles FOLFOX 1, 2 et 3 ne sont plus utilisés. La référence est le FOLFOX 4 modifié [Tournigand].

FOLFOX 4	mg/m ²	J1	J2	Voie
Acide folinique*	200	X	X	IV en 2 h (perfusion en Y avec l'oxaliplatin)
Oxaliplatin	85	X		IV en 2 h (perfusion en Y avec l'acide folinique)
5-fluorouracile	400	X	X	IV (bolus) puis
	2 400	X	X	à partir de H2 IV continue jusqu'à H48

* mélange racémique, peut être remplacé par la forme lévogyre à 100 mg/m²/j.

Toutes les 2 semaines.

Dans la publication initiale [Degramont] la posologie du 5FU était à 600 mg/24 h/j.

Associations possibles :

- avec le bévacizumab (Avastin®) → cf. bévacizumab-FOLFOX 4
- avec le cétximab (Erbitux®) → cf. cétximab-FOLFOX 4
- avec le panitumumab (Vectibix®) → cf. panitumumab-FOLFOX 4

FOLFOX 6	mg/m ²	J1	Voie
Acide folinique*	400	X	IV en 2 h (perfusion en Y avec l'oxaliplatin)
Oxaliplatin	100	X	IV en 2 h (perfusion en Y avec l'acide folinique)
5-fluorouracile	400	X	IV (bolus) puis
	2 400	X	à partir de H2 perfusion continue IV jusqu'à H48

* mélange racémique, peut être remplacé par la forme lévogyre à 200 mg/m²/j.

Toutes les 2 semaines [Tournigand 2004].

Il existe de nombreuses variantes.

FOLFOX 7	mg/m ²	J1	Voie
Acide folinique*	400	X	IV en 2 h (perfusion en Y avec l'oxaliplatin)
Oxaliplatin	130	X	IV en 2 h (perfusion en Y avec l'acide folinique)
5-fluorouracile	400	X	IV (bolus) puis
	2 400	X	à partir de H2 perfusion continue IV jusqu'à H48

* mélange racémique, peut être remplacé par la forme lévogyre à 200 mg/m²/j.

Toutes les 2 semaines [Tournigand 2006].

2. Indications

- Cancer colorectal :
- * Adjuvant : FOLFOX 4 pour les stades III et les stades II à haut risque [André].
- * Méstatatique : FOLFOX 4 [De Gramont], FOLFOX 6 [Tournigand 2004] et FOLFOX 7 [Tournigand 2006].
- Cancer gastrique (localemement avancé ou métastatique) : FOLFOX 4 [De Vita].
- Cancer de l'œsophage (localemement avancé ou métastatique) : FOLFOX 4 [Mauer].
- Cancer du pancréas exocrine métastatique, en 2^{ème} ligne : FOLFOX 4 [Gebbia].

3. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; **27** (19) : 3109-16.
- De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** (16) : 2938-47.
- De Vita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, Carlomagno C, Infusino S, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005 ; **92** (9) : 1644-9.
- Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Caruso M, Di Maggio G, et al. Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. *Ann Oncol* 2007 ; **18** (Suppl 6) : vi124-7.
- Mauer AM, Kraut EH, Krauss SA, Ansari RH, Kasza K, Szeto L, et al. Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 2005 ; **16** (8) : 1320-5.
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. Folfox followed by folfox 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** (2) : 229-37.
- Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; **24** (3) : 394-400.

FRALLE A, B, T (protocole d'induction)

FRench Acute Lymphoblastic LEukemia.

Le **FRALLE A** est le protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de la lignée B (lymphocytes B, B = bourse de Fabricius) de risque standard.

Le **FRALLE B** est le protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B (lymphocytes B).

Le **FRALLE T** est le protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée T (lymphocytes T, T = thymus).

1. Composition

Le protocole commence à J1 par des corticoïdes, et J8 est le début de l'induction.

a. FRALLE A

	mg/m ²	J8	J14	J15	J22	J29	J8 à J28	J10 à J26	Voie
Vincristine	1.5 (\leq 2 mg)	X		X	X	X			IV
L-asparaginase	6 000 UI/m ²							9 inj.	IV ou IM*
Méthotrexate	Selon âge		X						IT
Dexaméthasone	6						X		per os ou IV

* voie IM moins allergisante

b. FRALLE B

	mg/m ²	J8	J9	J15	J16	J22	J29	J8 à J28	J8 à J26	Voie
Vincristine	1.5 (\leq 2 mg)	X		X		X	X			IV
L-asparaginase	6 000 UI/m ²								9 inj.	IV ou IM*
Daunorubicine	40	X		X		X				IV
Méthotrexate /Cytarabine/Corticoïdes	Selon âge		X		X					IT
Prednisone	40							X		per os ou IV

Si LAL de haut risque : une daunorubicine supplémentaire à J23 et un cyclophosphamide à J22 (1 g/m² en IVL)

*voie IM moins allergisante

c. FRALLE T

	mg/m ²	J8	J9	J10	J15	J16	J22	J29	J8 à J28	J8 à J26	Voie
Vincristine	1.5 (\leq 2 mg)	X			X		X	X			IV
L-asparaginase	6 000 UI/m ²									9 inj.	IV ou IM*
Daunorubicine	40	X	X	X	X						IV
Cyclophosphamide	1 000	X									IV
Méthotrexate /Cytarabine/Corticoïdes	Selon âge		X			X					IT
Prednisone	40								X		per os ou IV

2. Indications

Leucémies aigues lymphoblastiques B et T en pédiatrie.

3. Remarque

L'induction des protocoles FRALLE est suivie par des phases de consolidation, d'intensification, d'interphase et d'entretien.

4. Rythme

L'induction commence à J8 du protocole, après la préphase composée de corticoïdes et de méthotrexate en IT.

Référence bibliographique

Schneider P, Van Dreden P, Rousseau A, Kassim Y, Legrand E, Vannier JP, et al. Increased levels of tissue factor activity and procoagulant phospholipids during treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. Br J of Haematol 2009 ; 148 : 582-92.

5 FU-CDDP

1. Composition

	mg/m ²	J1	J1 à J4 ou J1 à J5	Voie
Cisplatine	50, 75 ou 100	X		IV
5-fluorouracile	800 à 1 000/j		X	IV continue

2. Indications

- Cancer ORL [Forastiere, Hitt].
- Cancer de l'estomac : néoadjuvant [Ychou] ou métastatique [Rougier].
- Cancer de l'œsophage :
 - * sans radiothérapie concomitante : néoadjuvant [Ychou] ou métastatique [Bleiberg].
 - * avec radiothérapie concomitante : localement avancé ou métastatique [Herskovic].

3. Remarques

- Hydratation.
- Autre indication : cancer du col de l'utérus en association à la radiothérapie : cisplatine 50 mg/m² J1, 5FU 1 000 mg/m² en continu de J2 à J5.

4. Rythme

Toutes les 3-4 semaines.

Références bibliographiques

- Chemoradiotherapy for cervical cancer metaanalysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008 ; **26** (35) : 5802-12.
- Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, et al. Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell esophageal cancer. Eur J Cancer 1997 ; **33** (8) : 1216-20.
- Forastiere A. Chemotherapy of head and neck cancer. Ann Oncol 1992 ; **3** (S3) : 11-4.
- Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992 ; **326** (24) : 1593-8.
- Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005 ; **23** (34) : 8556-8.
- Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, Pignon JP, Bellefqih S, Oliveira J, et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. Eur J Cancer 1994 ; **30A** (9) : 1263-9.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999 ; **17** (5) : 1339-48.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011 ; **29** (13) : 1715-21.

FUFOL + radiothérapie concomitante

1. Composition

Cycles n° 1, 4 et 5 : chimiothérapie seule

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Acide folinique*	20	X	X	X	X	X	IV
5-fluorouracile	425	X	X	X	X	X	IV

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 10 mg/m²/j.

Cycle n° 2 : radiochimiothérapie concomitante (début de la radiothérapie au J1 du cycle n° 2)

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	Voie
Acide folinique*	20	X	X	X	X	IV
5-fluorouracile	400	X	X	X	X	IV

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 10 mg/m²/j.

Cycle n° 3 : radiochimiothérapie concomitante (fin de la radiothérapie au J3 du cycle n° 3)

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Acide folinique*	20	X	X	X	IV
5-fluorouracile	400	X	X	X	IV

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 10 mg/m²/j.

2. Indication

Cancer gastrique (adjuvant).

Référence bibliographique

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001 ; **345** (10) : 725-30.

5 FU - vinorelbine ou FUN

1. Composition

Vinorelbine = Navelbine®

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
5-fluorouracile	750	X	X	X	X	X	IV continue
Vinorelbine	30	X				X	IV

2. Indication

Cancer du sein métastatique.

3. Remarque

Compte tenu de la toxicité de la vinorelbine, autre schéma avec 25 mg/m² à J1 et J8.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines. Pendant 6 cycles.

Références bibliographiques

- Bonneterre J, Roche H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P, et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. Br J Cancer 2002 ; **87** (11) : 1210-5.
- Diéras V, Extra JM, Bellissant E, Morvan F, Pierga JY, Mignot L, et al. Efficacy and tolerance of vinorelbine and fluorouracil combination as first-line chemotherapy of advanced breast cancer: result of a phase II study using a sequential group method. J Clin Oncol 1996 ; **14** (12) : 3097-104

GEMCAP

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	J1 à J14	Voie
Gemcitabine	1 000	X	X		IV
Capécitabine	650 / 12 H			X	per os

2. Indication

Cancer du pancréas exocrine métastatique.

3. Remarque

Variante : gemcitabine 1 000 mg/m² J1, J8 et J15, capécitabine 830 mg/m²/12 h de J1 à J21 [Cunningham].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** (33) : 5513-8.
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** (16) : 2212-7.

Gemcitabine – carboplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Gemcitabine	1 250	X	X	IV
Carboplatine	AUC 5 *	X		IV

* selon la formule de Calvert

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé ou métastatique).

3. Remarques

- Variante des les cancers de l'ovaire : gemcitabine 1 000 mg/m² J1 et J8, carboplatine AUC 4.
- Variante dans les tumeurs urothéliales : gemcitabine 1 000 ou 1 200 mg/m² J1 et J8, carboplatine AUC 4,5 chez les malades âgés avec une contre-indication au cisplatine [Linardou, De Santis].
- Association avec le bévacizumab (Avastin®) cf. *bévacizumab – gemcitabine – carboplatine*.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, Clemons M, Ranson M, Hassan J, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine and cisplatin in patients with advanced non small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003 ; **98** (3) : 542-53.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine / carboplatin and methotrexate / carboplatin / vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012 ; **30** (2) : 191-9.
- Linardou H, Aravantinos G, Efsthathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: phase II study of the Hellenic cooperative oncology group. *Urology* 2004; **64** (3) : 479-84.
- Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; **24** (29) : 4699-707.
- Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Harper PG, Littler JA et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (1) : 142-53.

Gemcitabine - cisplatine 21 jours

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Gemcitabine	1 250	X	X	IV
Cisplatine	80	X		IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé ou métastatique).

3. Remarques

- Il existe une variante sur le cisplatine qui peut être administré à 100 mg/m² à J1 [Cardenal], ou à 75 mg/m² [Scagliotti].
- En association avec béravacizumab cf. *béravacizumab-gemcitabine-cisplatine*.
- Cisplatine 25 mg/m² à J1 et J8 et gemcitabine 1 000 mg/m² à J1 et J8 dans le cancer des voies biliaires avancé ou métastatique [Valle].
- Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cardenal F, Lopez-Cabrero MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; **17** (1) : 12-8.
- Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; **20** (21) : 4285-91.
- Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European organization for research and treatment of cancer lung cancer group - EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** (21) : 3909-17.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010; **362** (14) : 1273-81.

Gemcitabine - cisplatine 28 jours

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	J15	Voie
Gemcitabine	1 000	X	X	X	IV
Cisplatine	100	X			IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé ou métastatique).

3. Remarques

- Variantes :
- * Association de vinorelbine [**PGV**] [Comella].
- Cisplatine 50 mg/m² à J1 et J8, gemcitabine 1 000 mg/m² à J1 et J8, vinorelbine 25 mg/m² à J1 et J8. Toutes les 3 semaines.
- * Cisplatine 70 mg/m² à J2, dans le cancer de la vessie au stade invasif [ABC Meta-analysis C, Von der Maase].
- * Cisplatine 50 mg/m² à J1 et J15 et gemcitabine 1 000 mg/m² à J1 et J15 dans le cancer du pancréas métastatique [Heinemann].
- Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Références bibliographiques

- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol*. 2005 ; **48** (2) : 189-199.
- Comella P, Frasci G, Panza N, Manzione L, Decataldis G, Cioffi R, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non small cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** (7) : 1451-7.
- Crino I, Scagliotti GV, Ricci S, de Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999 ; **17** (11) : 3522-30.
- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekäs H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** (24) : 3946-52.
- Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** (1) : 122-30.
- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** (17) : 3068-77.

Gemcitabine - dacarbazine

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Gemcitabine	1 800	X	IV
Dacarbazine	500	X	IV

2. Indication

Sarcome des tissus mous.

3. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Référence bibliographique

García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011 ; **29** (18) : 2528-33.

Gemcitabine - docétaxel

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Gemcitabine	1 000	X	X	IV
Docétaxel	100		X	IV

2. Indications

- Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé ou métastatique).
- Cancer du sein métastatique.
- Sarcome des tissus mous.

3. Remarques

- Autres posologies : gemcitabine : 1 000 mg/m², docétaxel : 65, 75 ou 80 mg/m². Chez les malades âgés, gemcitabine à 900 mg/m² et docétaxel à 30 mg/m² en hebdomadaire.
- Autre schéma dans les sarcomes des tissus mous : gemcitabine 900 mg/m² J1 et J8, docétaxel 100 mg/m² J8, toutes les 3 semaines [Hensley et Maki].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Chan S. Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: a review of the results of an European Phase III trial. Eur J Cancer Suppl 2005 ; **3** (5) : 17-21.
- Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren I, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma, results of a phase II trial. J Clin Oncol 2002 ; **20** (12) : 2824-31.
- Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. J Clin Oncol 2007 ; **25** (19) : 2755-63.
- Mora J, Cruzo CO, Paradera A, de Torres C. Treatment of relapsed / refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. J Pediatr Hematol Oncol 2009 ; **31** (10) : 723-9.
- Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morère JF, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. Ann Oncol 2005 ; **16** (4) : 602-10.

Gemcitabine - erlotinib

1. Composition

Cycle n° 1 :

	mg/m ²	J1	J8	J15	J22	J29	J36	J43	J1 à J56	Voie
Gemcitabine	1 000	X	X	X	X	X	X	X		IV
Erlotinib	100 mg/j								X	Per os

Cycle n° 2 et suivants :

	mg/m ²	J1	J8	J15	J1 à J27	Voie
Gemcitabine	1 000	X	X	X		IV
Erlotinib	100 mg/j				X	Per os

2. Indication

Cancer du pancréas exocrine métastatique.

ATTENTION : absence de remboursement de l'erlotinib dans cette indication.

3. Rythme

Début du cycle n° 2 à J57 du cycle n° 1, puis traitement toutes les 4 semaines.

Référence bibliographique

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007 ; **25** (15) : 1960-6.

Gemcitabine - 5-fluorouracile

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	J15	J1 à J21	Voie
Gemcitabine	600	X	X	X		IV
5-fluorouracile	150				X	IV

2. Indication

Formes rares de cancers du rein métastatiques en rechute.

3. Remarque

Variante : association à J1 d'acide folinique 400 mg/m², 5 Fluorouracile bolus 400 mg/m² puis 2-3 g/m² sur 46 H et gemcitabine 1 000 mg/m². **FOLFUGEM**

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Référence bibliographique

Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, Wade JL 3rd, Taber DA, Stadler WM. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2000 ; **18** (12) : 2419-26.

Gemcitabine – paclitaxel

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Gemcitabine	1 250	X	X	IV
Paclitaxel	175	X		IV

2. Indications

- Cancer du sein métastatique [Albain].
- Cancer bronchique non à petites cellules (localemement avancé ou métastatique) [Smit].

3. Remarque

- Autre posologie dans le cancer du sein : gemcitabine 2 500 mg/m² et paclitaxel 150 mg/m² toutes les 2 semaines [Colomer].

- Schéma hebdomadaire du paclitaxel : 80 mg/m²/ semaine.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol 2008 ; **26** (24) : 3950-7.
- Colomer R, Llombart-Cussac A, Lluch A, Barnadas A, Ojeda B, Caranana V, et al. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain; Ann Oncology 2004 ; **15** : 201-6.
- Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group EORTC 08975. J Clin Oncol 2003 ; **21** (21) : 3909-17.

Gemcitabine - vinorelbine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Gemcitabine	1 000	X	X	IV
Vinorelbine	25	X	X	IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules (localemement avancé ou métastatique).

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

- Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, Illiano A, Piantedosi F, Robbiati SF, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2003 ; **21** (16) : 3025-34.

GemOx

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Gemcitabine	1 000	X		IV
Oxaliplatin	100		X	IV

2. Indications

- Cancer du pancréas exocrine (localemement avancé ou métastatique) [Louvet 2005 et Heinemann 2008].
- Carcinome hépatocellulaire métastatique [Taïeb 2003 et Louafi 2007].
- Cancer des voies biliaires (localemement avancé ou métastatique) [André-2008].
- Cancer de l'ovaire [Ray-Coquard].
- Lymphome non Hodgkinien B diffus à grandes cellules et autres lymphomes B agressifs en rechute ou réfractaires [Corazelli].

3. Remarques

- Variantes dans les cancers digestifs :
- * Simplification avec gemcitabine et oxaliplatin à J1.
- * Variante Alberts 2003 et Verderame 2006 :

	mg/m ²	J1	J8
Gemcitabine	1 000	X	X
Oxaliplatin	100	X	

Toutes les 3 semaines

- Variantes dans les tumeurs germinales du testicule :

	mg/m ²	J1	J8
Gemcitabine	1 000	X	X
Oxaliplatin	130	X	

Restriction d'indication aux patients réfractaires au cisplatine.

Toutes les 3 semaines [Kollmannsberger et Pectasides].

TOG	mg/m ²	J1	J8
Gemcitabine	800	X	X
Oxaliplatin	130	X	
Paclitaxel	80	X	X

Restriction d'indication aux patients réfractaires au cisplatine.

Toutes les 3 semaines [Bokemeyer]

- Dans les LNH gemcitabine et oxaliplatin à J1.
 - avec rituximab : **R-GemOx**, tous les 14 jours dans les LNH [El Gnaoui, Lopez].

	mg/m ²	J1	Voie
Rituximab	375	X	IV
Gemcitabine	1 000	X	IV
Oxaliplatin	100	X	IV

- **GemOx-aspa** : toutes les 3 semaines dans les lymphomes T/NK disséminé. Association à l'asparaginase (Kidrolase®) 6 000 UI/ m²/j à J1, J3, J5, J7, J9, J11, J13, J15. En cas d'allergie, la Kidrolase® peut être remplacée par l'Erwinase® (ATU) 12 000 ou 20 000 UI/ m²/j. Ce même protocole peut être utilisé sans oxaliplatin dans les formes localisées [Jaccard].

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, Cha SS, Sargent DJ, Moore DF, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. Ann Oncol 2003 ; **14** (4) : 580-5.
- André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. Br J Cancer 2008; **99** (6) : 862-7.
- Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors : a study of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol 2008 ; **19** (3) : 448-53. Epub 2007 Nov 15.
- Corazelli G, Capobianco G, Arcamone M, Ballerini Pf, Iannitto E, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009; **64** (5) : 907-16.
- El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-Cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007; **18** : 1363-8.
- Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta analysis of randomized trials : evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BMC Cancer 2008; **8** : 82.
- Jaccard A, Hermine O. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: advances in the management. Curr Opin Oncol 2011 ; **23** (5) : 429-35.

- Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** (1) : 108-14.
- Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008 ; **80** (2) : 127-32.
- Louafi S, Boige V, Ducreux M, Bonyhay L, Mansourbakh T, de Baere T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer* 2007 ; **109** (7) : 1384-90.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (15) : 3509-16.
- Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004 ; **15** (3) : 493-7.
- Ray-Coquard I, Weber B, Cretin J, Haddad Guichard Z, Levy E, Hardy-Bessard AC, et al. Gemcitabine-oxaliplatin combination for ovarian cancer resistant to taxane-platinum treatment: a phase II study from the GINECO group. *Br J Cancer* 2009 ; **100** (4) : 601-7.
- Taïeb J, Bonyhay L, Golli L, Ducreux M, Boleslawski E, Tigaud JM, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer* 2003 ; **98** (12) : 2664-70.
- Verderame F, Russo A, Di Leo R, Badalamenti G, Santangelo D, Cicero G, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Ann Oncol* 2006 ; **17** (Suppl 7) : vii68-72.

GVD

1. Composition

Doxorubicine liposomiale pégylée = Caelyx®

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Vinorelbine	20	X	X	IV
Gemcitabine	1 000	X	X	IV
Doxorubicine Lipo PEG	15	X	X	IV

Pour malade naïf.

2. Indication

Lymphome de Hodgkin en rechute.

3. Remarque

- Variante : GVD réduit pour patient post-transplanté

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Vinorelbine	15	X	X	IV
Gemcitabine	800	X	X	IV
Doxorubicine Lipo PEG	10	X	X	IV

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007 ; **18** (6) : 1071-9.

HOLOXAN-VP16

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Mesna	1 500	X	IV
Etoposide	300	X	IV
Ifosfamide	1 500	X	IV

2. Indication

- Lymphome non Hodgkinien (LNH) agressif du sujet jeune.

3. Remarques

- Le schéma thérapeutique comporte 4 cycles d'ACVBP ou R-ACVBP, 2 cycles de MTX forte dose puis 4 cycles de Holoxan®-VP16 ou R-Holoxan®-VP16.
- Variante avec rituximab : **R-Holoxan-VP16**.

	mg/m ²	J1	Voie
Méthylprednisolone	60	X	IV
Rituximab	375	X	IV
Mesna	1 500	X	IV
Etoposide	100 à 300	X	IV
Ifosfamide	1 500	X	IV

Référence bibliographique

Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina T, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet 2011 ; **378** (9806) : 1858-67.

Hyper - CVAD

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

Cycles impairs	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J11	J12 à J14	Voie
Cyclophosphamide	300 x 2	X	X	X				IV
Vincristine	2 mg				X	X		IV
Doxorubicine	50				X			IV
Dexaméthasone	40 mg	X	X	X	X	X	X	IV/ PO
Cycles pairs			J2	J3				
Cytarabine	1 000/12 H* 3 000/12 H**		X	X				IV
Méthotrexate	1 000	X						IV 24h

Cycles impairs : utilisation de mesna

Cycles pairs : * malades ≥ 60 ans, ** malades < 60 ans.

2. Indication

Leucémie aigue lymphoblastique.

3. Remarque

Alternance cycles impairs et pairs.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2000 ; **18** (3) : 547-61.
- Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Faderl S, Verstovsek S, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. Blood 2004 ; **104** (6) : 1624-30.

ICC-APL

1. Composition

a. Composition de la phase d'induction : ATRA/idarubicine

	mg/m ²	J2	J4	J6	J8	Maxi J90	Voie
ATRA	25	X	X	X	X	X	PO
Idarubicine	12	X	X	X	X		IV

b. Composition de la consolidation N°1 : cytarabine/idarubicine

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	Voie
Cytarabine	1000		X	X	X	IV
Idarubicine	5		X	X	X	IV

c. Composition de la consolidation N°2 : mitoxantrone/étoposide

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Mitoxantrone	10		X	X	X	X	IV
Etoposide	100	X	X	X	X	X	IV

d. Composition de la consolidation N°3 : idarubicine/cytarabine/6-thiotépa

	mg/m ²	J0	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Idarubicine	12		X					PIV
Cytarabine	150 x 3		X	X	X	X	X	SC
6 Thioépa	70 x 3		X	X	X	X	X	IV

2. Indication

Leucémie aiguë promyélocyttaire (LAM 3) en pédiatrie.

3. Remarque

Les patients avec une hyperleucocytose > 10 G/L doivent recevoir de la dexaméthasone pendant 5 jours en prévention du syndrome rétinoïque.

4. Rythme

Le délai entre chaque cycle dépend de la récupération hématologique et doit être d'au moins 7 jours.

Référence bibliographique

Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia (APL) in children. Blood 2005 ; **106** (2) : 447-53.

ICE

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Ifosfamide	4 000	X			IV
Cisplatin	25	X	X	X	IV
Étoposide	100	X	X	X	IV

2. Indications

- Lymphome non hodgkinien (LNH) en rechute.
- Lymphome de Hodgkin.

3. Remarques

1)	mg/m ²	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	Voie
Ifosfamide	3 000	X	X	X	X			IV
Carboplatine	AUC 5*	X	X	X				IV
Étoposide	100	X	X	X	X	X	X	IV

* selon la formule de Calvert.

Protocole d'intensification thérapeutique avant autogreffe.
Réinjection des cellules souches hématopoïétiques à J0.

2)	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Ifosfamide	5 000		X		IV continue sur 24 h
Carboplatine	AUC 5*			X	IV
Étoposide	100	X	X	X	IV

* selon la formule de Calvert.

Dans les LNH [Moskowitz] 2 cycles à 2 semaines d'intervalle.

3) R-ICE	mg/m ²	J-1	J1	J2	J3	Voie
Rituximab	375	X				IV
Ifosfamide	2 000			X	X	IV continue sur 24 h
Carboplatine	AUC 5*			X		IV
Étoposide	100		X	X	X	IV

* selon la formule de Calvert.

Dans les LNH.

4) R-ICE	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Rituximab	375	X			IV
Ifosfamide	5 000		X		IV
Carboplatine	AUC 5*		X		IV
Étoposide	100	X	X	X	IV

* selon la formule de Calvert

LNH en rechute [Kewalramani].

- Hyperdiurèse.
- Utilisation de mesna.

4. Rythme

Toutes les 3 (R-ICE) ou 4 semaines. Pendant 3 cycles.

Références bibliographiques

- Elias AD, Ayash LJ, Wheeler C, Schwartz G, Tepler I, Mc Cauley M, et al. High dose ifosfamide/carboplatin/etoposide with autologous hematopoietic stem cell support: safety and future directions. Semin Oncol 1994 ; **21** (5S12) : 83-5.
- Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Staus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B cell lymphoma. Blood 2004 ; **103** (10) : 3684-8.
- Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide : a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1999 ; **17** (12) : 3776-85.
- Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, Zhang Z, Filippa D, Teruya-Feldstein J, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Br J Haematol 2010 ; **148** (6) : 890-7.
- Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide [r-ice] for relapsed non-hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003 ; **14** (s 1) : 17-20.

IGEV

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	Voie
Ifosfamide	2 000	X	X	X	X	IV
Gemcitabine	800	X			X	IV
Vinorelbine	20	X				IV
Prednisolone	100 mg DT	X	X	X	X	PO

2. Indication

Lymphome de Hodgkin en rechute.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines. Pendant 4 cycles.

Référence bibliographique

Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007 ; **92** (1) : 35-41.

IVA

1. Composition

Étoposide = VP 16

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Ifosfamide	1 500	X	X	X	IV 60 min
Étoposide	150	X	X	X	IV 60 min
Doxorubicine	60	X	X		IV*

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Sarcome des tissus mous, avec actinomycine D.

3. Remarques

- Il existe un protocole homonyme où V = vincristine (1,5 mg/m² à J1 et J14).
- Certains protocoles ne comportent que l'ifosfamide à 5 000 mg/m² à J1 et la doxorubicine à 50-75 mg/m² à J1.
- Variantes dans le traitement des échecs et des rechutes du lymphome de Hodgkin :

IVA 50 : doxorubicine à 50 mg/m², 1 cycle toutes les 3 semaines suivie d'un recueil de CSP ou 3 cycles avant un BEAM et une autogreffe.

IVA 75 : doxorubicine à 75 mg/m², 1 cycle toutes les 4 semaines suivie d'un recueil de CSP ou 2 cycles avant un CBV et une autogreffe.

- Variante dans le traitement des sarcomes :

* IVA : vincristine 1,5 mg/m² à J1 (2 mg max), dactinomycine 1,5 mg/m² à J1 (2 mg max), ifosfamide 3 000 mg/m² à J1 et J2 toutes les 3 semaines.

* **IVAD** : vincristine 1,5 mg/m² à J1 (2 mg max), ifosfamide 3 000 mg/m² à J1 et J2, doxorubicine 60 mg/m² à J2 toutes les 3 semaines.

- Hydratation.

- Utilisation de mesna.

4. Rythme

Toutes les 3 (IVA 50) ou 4 semaines. Pendant 1 à 6 cycles.

Références bibliographiques

- Dombernowsky P, Mouridsen H, Schutte J, Santoro A, Rouesse J, Somers R et al. Phase II study of ifosfamide + adriamycine in advanced soft tissue sarcoma in adults. A preliminary analysis. Cancer Chemother Pharmacol 1986 ; **18** (S2) : S17 .
- Wiltshaw E, Westbury G, Harmer C, McKenna A, Fisher C. Ifosfamide plus mesna with and without adriamycin in soft tissue sarcoma. Cancer Chemother Pharmacol 1986 ; **18** (S2) : S10-2.

IVAM

1. Composition

Étoposide = VP 16

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Ifosfamide	1 500	X	X	X	X	X	IV
Étoposide	150	X	X	X			IV
Cytarabine	100	X	X	X			IV
Méthotrexate	3 000					X	IV

2. Indication

Lymphome non Hodgkinien en rechute.

3. Remarques

- Hyperdiurèse.
- Utilisation de mesna.
- **R-IVAM** avec le rituximab à 375 mg/m² J1.

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Référence bibliographique

Stamatoullas A, Fruchart C, Bastit D, Boulet D, Monconduit M, Piguet H, et al. Ifosfamide, etoposide, cytarabine, and methotrexate as salvage chemotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1996 ; **77** (11) : 2302-7.

IVOX

1. Composition

Étoposide = VP 16

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Ifosfamide	1 500	X	X	X	IV 60 min
Étoposide	150	X	X	X	IV 60 min
Oxaliplatin	130	X			IV

2. Indication

Lymphome de Hodgkin en rechute.

3. Remarques

- Hydratation.
- Utilisation de mesna.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines. Pendant 1 à 6 cycles.

Référence bibliographique

Sibon D, Ertault M, Al Nawakil C, de Bazelaire C, Franchi P, Brière J, et al. Combined ifosfamide, etoposide and oxaliplatin chemotherapy, a low-toxicity regimen for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after ABVD/EBVP: a prospective monocentre study on 34 patients. Br J Haematol. 2011; **153** (2) : 191-8.

LAL induction

1. Composition

	mg/m ²	dates
Daunorubicine	30 à 50	J1 à J3 J15 et J16
Vincristine	2 mg (dose fixe)	J1, J8, J15, J22
L-asparaginase (Kidrolase®)	6 000 UI / m ²	J8, J10, J12, J20, J22, J24, J26, J28

+/- cyclophosphamide : 500 à 750 mg/m² à J1 et J15.

+/- cytarabine hautes doses en rattrapage.

2. Remarques

- Association au rituximab 375 mg/ m²/j à J1 et J15 dans les formes B CD 20 +. Des doses croissantes de rituximab peuvent être utilisées chez les patients présentant une hyperleucocytose importante : 100 mg/m²/jour à J1 et J2 puis 175 mg/m²/jour à J3 puis 375 mg/m²/j à J15.
- En cas d'allergie à la L-asparagine (Kidrolase®) utilisation possible de L-asparaginase (Erwinase®) à 25 000 UI/m².
- Possibilité de remplacer la vincristine par la vindésine.
- Association à l'imatinib (400 mg/j de J1 à J15) chez les malades PH1+.
- Chez le patient de plus de 45 ans une adaptation des doses peut être réalisée : daunorubicine 30 mg/m²/j à J1; J2 ; J3, puis J15 et J16; cyclophosphamide 750 mg/m²/jour à J1 et 300 mg/m²/jour à J15, J16 et J17.

Références bibliographiques

- De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007 ; **109** (4) : 1408-13.
- Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia : the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** (6) : 911-8.
- Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EI, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995 ; **85** (8) : 2025-37.
- Société Française d'Hématologie. Référentiel 2009.

LAL Blocs

Ces « blocs » sont donnés à titre d'exemple et issus du protocole GRAALL-2003 [Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia].

La réalisation de **cycles de consolidation séquentiels** améliore la survie sans rechute. Ces cycles associent diversement de fortes doses de :

- ⇒ **Méthotrexate HD** : 3 g/m²/j à J1
 - + vincristine 2 mg,
 - + 6 mercaptopurine 60 mg/m²/j de J15 à J21,
 - + L asparaginase 10 000 U/m²/j à J16.
- ⇒ **Cytarabine** : 2 000 mg/m²/12 h J1 et J2
 - + dexaméthasone 10 mg/12 h,
 - + L asparaginase 10 000 U/m²/j à J3.
- ⇒ **Cyclophosphamide** : 500 mg/m²/j à J1 et J2
 - + étoposide 75 mg/m²/j à J1 et J2,
 - + méthotrexate 25 mg/m²/j à J1.

Références bibliographiques

- Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** (6) : 911-8.
- Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EI, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995 ; **85** (8) : 2025-37.
- Société Française d'Hématologie. Référentiel 2009.

LAL entretien

Le traitement d'entretien, à base de purinéthol et de méthotrexate, est administré pour une durée totale de 2 à 3 ans chez les patients non greffés. Ce traitement peut être associé pendant la première année à des ré inductions par vincristine et corticoïdes.

Dans les LAL-PH1, maintenance avec 600 mg/j d'imatinib associée à des cycles mensuels de vincristine/prednisone.

Références bibliographiques

- De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007 ; **109** (4) : 1408-13.
- Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia : the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** (6) : 911-8.
- Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995 ; **85** (8) : 2025-37.
- Société Française d'Hématologie. Référentiel 2009.

LAM induction

1. Schéma classique

	mg/m ²	J1 à J3	J4 à J7	Voie
Cytarabine	100 à 200	X	X	IV
Anthracycline	Dose/j	X		IV

Schéma dit 3 + 7 (3 jours d'anthracycline + 7 jours de cytarabine).

Anthracycline

- * Daunorubicine : 45 à 90 mg/m²/j pendant 3 jours
- * Idarubicine : 8 à 12 mg/m²/j pendant 3 à 5 jours
- * Mitoxantrone : 8 à 12 mg/m²/j pendant 3 à 5 jours.

Cytarabine : 100 à 200 mg/m²/j en IV en pousse seringue pendant 7 jours.

L'utilisation de cytarabine à forte dose ou l'adjonction d'un autre cytotoxique n'ont pas montré d'amélioration des résultats.

* ATRA : si LAM promyélocytaire 45 mg/m²/j jusqu'à réponse complète.

2. Cas particulier des patients en rechute ou réfractaire

- Réinduction ou rattrapage par une chimiothérapie anticancéreuse associant une anthracycline (une autre que celle utilisée pour la première induction) et la cytarabine. Les schémas ne sont pas nécessairement des schémas 3 + 7.
- Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) (ATU) : rechute chez les patients CD33 + à 9 mg/m²/j à J1 et J14 avec amsacrine 100 mg/m² sur 3 jours.

Le groupe ALFA [Acute Leukemia French Association] préconise un schéma d'administration différent pour diminuer le risque de toxicité hématologique et hépatique : 3 mg/m²/j à J1, J4, et J7 (dose max par injection : 5 mg).

- Trioxyde d'arsenic : 0,15 mg/kg/jour en perfusion IV d'1 à 2 heures jusqu'à rémission médullaire chez les patients atteints de LAM promyélocytaire avec translocation (t15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha et en rechute.

3. Cas particulier des sujets âgés

La chimiothérapie d'induction est similaire à celle de l'adulte jeune mais elle ne sera appliquée que si les risques de toxicité ou de résistance du clone leucémique n'apparaissent pas excessifs.

Dans le cas contraire :

Azacitidine : 75 mg/m²/j pendant 7 jours (J1 = J28) si blastes < 20-30 %

Clofarabine : 30 mg/m²/j de J1 à J5.

Enfin, si ces traitements ne peuvent pas être proposés, (PS 2, âge > 80 ans, comorbidités), un traitement palliatif sera proposé : cytarabine faible dose à 10 mg/m²/j pendant 10 jours en SC (J1 = J28) ou hydroxyurée *per os*.

Références bibliographiques

- Burnett AK, Russell NH, Kell J, Dennis M, Milligan D, Paolini S, et al. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** (14) : 2389-95.
- Castaigne S, Chevret S, Archimbaud E, Fenaux P, Bordesoule D, Tilly H, et al. Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a "3 + 7" induction in adults with AML : along-term analysis of the acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 Study. *Blood* 2004 ; **104** (8) : 2667-74.
- Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordesoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012 ; **379** (9825) : 1508-16.
- Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, Schiller G, Jagasia M, Stuart R, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I trial. *J Clin Oncol* 2012 ; **30** (30) : 2492-9.
- Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009 ; **361** (13) : 1249-59.
- Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrcz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, et al. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* 2004 ; **18** (5) : 989-97.
- Masaoka T, Ogawa M, Yamada K, Kimura K, Ohashi Y. A phase II comparative study of idarubicin plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine in adult acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 1996 ; **33** (4 Suppl 3) : 12-7.
- Société Française d'Hématologie. Référentiel 2009.
- Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, Flbaum MA, Bartolucci AA, Omura GA, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia : a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 1992 ; **10** (7) : 1103-11.
- Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992 ; **79** (2) : 313-9.
- Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for further therapy of acute myelocytic leukemia : a CALGB study. *Blood* 1982 ; **60** (2) : 454-62.

LAM consolidation

Après l'obtention d'une rémission complète, les patients doivent recevoir sans délai, si leur état le permet une à quatre cycles de consolidation. Il n'y a pas de consensus concernant le nombre optimal de cycles nécessaires, ni sur un schéma préférentiel (SFH).

1. Composition

A titre d'exemple :

* Cytarabine haute dose : 1 à 3 g/m²/12 h en perfusion IV de 2 heures pendant 3 à 5 jours.

* Daunorubincine : 45 à 60 mg/m²/j ou idarubicine 9 à 12 mg/m²/j à J1 + cytarabine 20; 30 ou 60 mg/m²/j de J2 à J6 jours en SC.

* Amsacrine : 90 mg/m²/j de J5 à J7 + cytarabine 60 mg/m²/12 h de J1 à J6 en SC.

* Trioxyde d'arsenic : peut être associé chez les patients atteints de LAM promyélocyttaire avec translocation (t15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha et en rechute : 0,15 mg/kg/jour - 5 jours sur 7 pendant 5 semaines.

* ATRA peut être associé si LAM promyélocyttaire : 45 mg/m²/j jusqu'à l'obtention d'une réponse complète.

* Clofarabine : 20 mg/m²/jour pendant 5 jours (patients > 65 ans).

2. Indication

LAM consolidation.

Référence bibliographique

Hengeveld M, Suciu S, Karrasch M, Specchia G, Marie JP, Muus P, et al. Intensive consolidation therapy compared with standard consolidation and maintenance therapy for adults with acute myeloid leukaemia aged between 46 and 60 years : final results of the randomized phase III study (AML 8B) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *Ann Hematol* 2012 ; **91** (6) : 825-35.

Lapatinib - capécitabine

1. Composition

	mg/m ²		voie
Lapatinib	1 250	En continu	Per os
Capécitabine	2 000 en 2 prises	De J1 à J 14	Per os

2. Indication

Cancer du sein métastatique.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; **112** (3) : 533-43.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006 ; **355** (26) : 2733-43.

LCP

1. Composition

Lomustine = CCNU. Cycle d'induction

	mg/m ²	J1	J2 à J4	J5	J6 à J7	J10	J15	J20	Voie
Méthotrexate	1 000	X				X		X	IV
Méthotrexate	DT = 15 mg	X		X		X	X		Intrathécale
Cytarabine	DT = 40 mg	X		X		X	X		Intrathécale
Procarbazine	60*	X	X	X	X				Per os
Lomustine	40	X							Per os

* gélules à 50 mg.

2. Indication

Lymphome cérébral.

3. Remarque

Cycles d'entretien :

	mg/m ²	J1	J2 à J7	Voie
Méthotrexate	1 000	X		IV
Méthotrexate	DT = 15 mg	X		Intrathécale
Cytarabine	DT = 40 mg	X		Intrathécale
Procarbazine	60	X	X	Per os
Lomustine	40	X		Per os

4. Rythme

Toutes les 6 semaines.

Référence bibliographique

Hoang Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years : a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 2726-31.

LV5FU2

1. Composition

	mg/m ²	J1 et J2
Acide folinique*	200	IV (sur 2 h)
5-fluorouracile	400	IV (bolus) puis
	600	IV (perfusion continue jusqu'à H24)

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 100 mg/m²/jour.

2. Indications

- Cancer colorectal adjuvant [André] et métastatique [De Gramont].
- Cancer du pancréas exocrine adjuvant [Neoptolemos] et métastatique [Glimelius].

3. Remarques

- Variante dans le cancer colorectal : LV5FU2 simplifié [De Gramont].

	mg/m ²	J1	Voie
Acide folinique*	400	X	IV (sur 2 h)
5-fluorouracile	400	X	IV (bolus) puis

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 200 mg/m².

- avec le bévacizumab *cf. bévacizumab - LV5FU2*

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- André T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer : results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** (15) : 2896-903.
- De Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997 ; **15** (2) : 808-15.
- De Gramont A, Louvet C, André T, Demuyck B, Garcia M, Carola E, et al. A simplified bimonthly regimen with leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5-FU) for metastatic colorectal cancer (MCRC). Feasibility study. [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997 ; **16** : 1019.
- Glimelius B, Hoffman K, Sjödén PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996 ; **7** (6) : 593-600.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 ; **350** (12) : 1200-10.

LV5FU2 - CDDP

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Cisplatine	50	X		IV
Acide folinique*	200	X	X	IV (sur 2 h)
5-fluorouracile	400	X	X	IV (bolus) puis
	600	X	X	IV (perfusion continue de H2 jusqu'à H24)

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 100 mg/m²/jour.

2. Indications

- Cancer gastrique en néoadjuvant [Ychou] et en situation métastatique [Bouché].
- Cancer de l'œsophage en néoadjuvant [Ychou] et en métastatique-[Mitry].
- Cancer du pancréas exocrine (localemement avancé ou métastatique) [Taïeb].
- Cancer des voies biliaires (localemment avancé ou métastatique) [Taïeb].

3. Remarque

Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Références bibliographiques

- Bouché O, Raoul JL, Bonnetaire F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** (21) : 4319-28.
- Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC, et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; **15** (5) : 765-9.
- Taieb J, Lecomte T, Ezenfis J, Artru P, Mitry E, Boige V, et al. 5-FU, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-P) for unresectable pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; **26** (6-7) : 605-9.
- Taieb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002 ; **13** (8) : 1192-6.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; **29** (13) : 1715-21.

MAI

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine

M = mesna

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Doxorubicine	20	X	X	X	IV *
Ifosfamide	2 500	X	X	X	IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Sarcome des tissus mous.

3. Remarques

- Hydratation.
- Utilisation de mesna.
- Variante : **MAID** avec dacarbazine 250 ou 300 mg/m² à J1, J2 et J3.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Kempf RA, Weiss RB, Clamon GH, et al. A Southwest oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma and rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1998 ; **82** (7) : 1288-95.
- Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993 ; **11** (7) : 1269-75.

Méthotrexate HD

1. Composition

HD : haute dose

	Méthotrexate Haute Dose (2 cures de 14 jours)					
	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	Voie
Méthotrexate	3 000	X				IV
Folinate de calcium	25 mg/4 h		X			IV
Folinate de calcium	25 mg/4 h			X	X	Per os

Exceptionnellement, pour faciliter la compréhension du schéma thérapeutique, cette *monothérapie* est mentionnée car elle est administrée entre deux autres associations de chimiothérapies anticancéreuses.

2. Indications

- Lymphome non Hodgkinien agressifs du sujet jeune.
- Rechute de lymphome avec localisation cérébrale ou méningée.

3. Remarques

- Hydratation, 3 L/24 h, avec protocole de diurèse : J0, J1, J2 puis boissons 3 L/24 h (dont eau alcalinisée 1 L) à J3-J4.
- La posologie d'acide folinique en « rescue » est fonction de la concentration sanguine résiduelle en méthotrexate.
- Le schéma thérapeutique est le suivant : 4 cycles de ACVBP ou R-ACVBP, puis 2 cycles de méthotrexate HD puis 4 cycles de Holoxan®-VP16 ou R-Holoxan®-VP16.

Référence bibliographique

Ackland Sp, Schilsky RL. High dose methotrexate: a critical reappraisal. J Clin Oncol 1987 ; 5 (12) : 2017-31.

MIV

1. Composition

Etoposide : VP 16

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Mitoxantrone	12	X			IV
Ifosfamide	1 500	X	X	X	IV en 1 h
Étoposide	150	X	X	X	IV en 2 h

2. Indication

Lymphome non hodgkinien (LNH) en rechute.

3. Remarques

Variante pour les malades de plus de 65 ans :

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
Mitoxantrone	10	X			IV
Ifosfamide	1 000	X	X	X	IV en 1 h
Étoposide	100	X	X	X	IV en 2 h

- **MINE** : [Fermé] mitoguazone 500, ifosfamide 1 500, vinorelbine 15 et étoposide 150. *N'est plus utilisé en raison de l'arrêt de commercialisation de la mitoguazone.*

- **R-MIV** : Association au rituximab 375 mg/m² à J1.

- Substitution de la mitoxantrone par du méthotrexate, le protocole **VIM** est le suivant : méthotrexate 30 mg/m² J1 et J5 IV, ifosfamide 1 200 mg/m² J1 à J5 IV, étoposide 90 mg/m² à J1, J3 et J5 en IV [Vellenga].

- Hyperdiurèse.

- Utilisation de mesna.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Bosly A, Coiffier B, Gisselbrecht C, Tilly H, Auzanneau G, Andrien F, et al. Bone marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive-lymphoma patients treated with the LNH-84 regimen. *J Clin Oncol* 1992 ; **10** (10) : 1615-23.
- Fermé C, Bastion Y, Lepage E, Berger F, Brice P, Morel P, et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995 ; **6** (6) : 543-550.
- Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, van Oers MH, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008 ; **111** (2) : 537-43.

MOPP

1. Composition

Méchlorethamine = Chlorméthine

Vincristine = Oncovin®

	mg/m ²	J1	J8	J1 à J14	Voie
Méchlorethamine	6	X	X		IV
Vincristine	1,4 (≤ 2 mg)	X	X		IV
Procarbazine	100			X	per os
Prednisone	40 mg (dose totale)			X	per os

2. Indication

Lymphome de Hodgkin.

3. Remarques

La chlorméthine peut être remplacée par du cyclophosphamide à la dose de 600 mg/m² en IV à J1 et J8.

Variantes :

OEPA : [Mauz-Körholz] Cf. OEPA.

MOPP/ABV : [Klimo]

	mg/m ²	J1	J8	J1 à J7	Voie
Méchlorethamine	6	X			IV
Vincristine	1,4 (≤ 2 mg)	X			IV
Doxorubicine	35		X		IV*
Bléomycine	10 DT 15 mg		X		IV
Vinblastine	6		X		IV
Procarbazine	100			X	per os
Prednisone	40 mg (dose totale)			X	per os

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

4. Rythme

1 cycle par mois. La prednisone est donnée un cycle sur deux. Pendant 3 à 6 cycles. Peut être alterné avec ABVD.

Références bibliographiques

- Bonadonna G. Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1982 ; **42** (11) : 4309-20.
- Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985 ; **3** (9) : 1174-82.
- Lowenbraun S, De Vita V, Serpick A. Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. *Cancer* 1970 ; **25** (5) : 1018-25.
- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörrfel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** (23) : 3680-6.
- Moxley J, De Vita V, Brace K, Frei E. Intensive combination chemotherapy and X irradiation in hodgkin's disease. *Cancer Res* 1967 ; **27** (7) : 1258-63.

MP ou melphalan - prednisone

1. Composition

	mg/m ²	J1	Autres jours	Voie
Melphalan	8 ou 10 (ou 15)	(X)	J1 à J4	Per os (IV)
Prednisone	60		J1 à J4	Per os

2. Indication

Myélome multiple.

3. Remarques

NOMBREUSES ASSOCIATIONS POSSIBLES AVEC :

- *bortezomib* (Velcade®) = **MPV** [Mateos],
- *lénalidomide* (Revlimid®) à 10 mg/j = **MPR** ou **MPRev** [Facon-Mary, Darre],
- *thalidomide* à des posologies < 400 mg/j = **MPT** ou **MP-Thal** [Facon].

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, Mc Kelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J Am Med Assoc* 1969 ; **208** (9) : 1680-5.
- Facon T, Darre S. Frontline treatment in multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007 ; **20** (4) : 737-46.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06). A randomized trial. *Lancet* 2007 ; **370** : 1209-18.
- Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma : results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006 ; **108** (7) : 2165-72.

MVAC

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2	J15	J22	Voie
Méthotrexate	30	X		X	X	IV
Vinblastine	3		X	X	X	IV
Doxorubicine	30		X			IV*
Cisplatine	70		X			IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer de la vessie.

3. Remarque

- Hydratation
- Variante : MVAC bimensuel ou **HD MVAC** [Sternberg], méthotrexate 30 mg/m² J1, vinblastine 3 mg/m² J2, doxorubicine 30 mg/m² J2 et cisplatine 70 mg/m² J2, toutes les 2 semaines.

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Références bibliographiques

- Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, 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** (7) : 1066-73.
- Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** (10) : 2638-46.

MV Carboplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J15	J22	Voie
Méthotrexate	30	X	X	X	IV
Vinblastine	3	X	X	X	IV
Carboplatine	AUC 4,5*	X			IV

* selon la formule de Calvert.

2. Indication

Cancer de la vessie localement avancé ou métastatique, chez les patients en mauvais état général, « unfit » : PS ≥ 2 et/ou clairance de la créatinine < 55-60 ml/min.

3. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Référence bibliographique

De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine / carboplatin and methotrexate / carboplatin / vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012 ; **30** (2) : 191-9.

OEPA

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine® - Vincristine = Oncovin®

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	J8	J15	J1 à J15	Voie
Etoposide	125	X	X	X	X	X				IV
Doxorubicine	40	X						X		IV*
Vincristine	1,5 (≤ 2 mg)	X					X	X		IV
Prednisone	60								X	Per os

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation (administrer en 6 h)

2. Indication

Lymphome de Hodgkin en pédiatrie (protocole Euronet-PHL-C1).

3. Remarque

Suivant le stade de la maladie, les deux cycles d'OEPA seront soit les seules lignes de traitement soit suivies de 2 ou 4 cycles de COPP ou COPDAC.

4. Rythme

Toutes les 4 semaines

Références bibliographiques

- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörrfel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** (23) : 3680-6.
- Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörrfel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease : the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999 ; **17** : 3736-44.

Paclitaxel - carboplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Carboplatine	AUC 5 ou 6 *	X	IV
Paclitaxel	175	X	IV

* selon la formule de Calvert.

2. Indications

- Cancer de l'ovaire.
- Cancer de l'endomètre.
- Cancer du col de l'utérus.

3. Remarques

Autres Indications :

=> Sans radiothérapie concomitante :

- Cancer bronchique non à petites cellules (adjuvant et métastatique) et cancer bronchique à petites cellules (localisé ou disséminé) [Groen] :

	mg/m ²	J1	Voie
Carboplatine	AUC 6 *	X	IV
Paclitaxel	200	X	IV

* selon la formule de Calvert.

Toutes les 3 semaines.

=> Avec radiothérapie concomitante : cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé, non résécable ou non opérable) [Vokes] :

	mg/m ²	J1	Voie
Carboplatine	AUC 2 *	X	IV
Paclitaxel	50	X	IV

* selon formule de Calvert

Toutes les semaines.

- Association avec le bévacizumab (Avastin®) cf. *bévacizumab – carboplatine – paclitaxel*.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; **95** (17) : 1320-9.
- Groen HJ, Fokkema E, Biesma B, Kwa B, van Putten JW, Postmus PE, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant schedule. *J Clin Oncol* 1999 ; **17** (3) : 927-32.
- Ito K, Tsubamoto H, Itani Y, Kuroboshi H, Fujita H, Nobunaga T, et al. A feasibility study of carboplatin and weekly paclitaxel combination chemotherapy in endometrial cancer: a Kansai Clinical Oncology Group study (KCOG0015 trial). *Gynecol Oncol* 2011 ; **120** (2) : 193-7.
- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Tsuda H, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; **374** (9698) : 1331-8.
- Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Preasant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** (13) : 3210-8.

- Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002 ; **20** (17) : 3578-85.
- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecology Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** (17) : 3194-200.
- Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, Du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer : the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003 ; **361** (9375) : 2099-106.
- Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis A, Pectasides E, Sykiotis C, Koumarianou A, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; **109** (2) : 250-4.
- Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002 ; **13** (10) : 1539-49.
- Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20** (21) : 4285-91.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 ; **346** (2) : 92-8.
- Thienelt CD, Bunn PA, Hanna N, Rosenberg A, Needle MN, Long ME, et al. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (34) : 8786-93.
- Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer : Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** (13) : 1698-704.

Paclitaxel - cisplatine ou TP

1. Composition

Cisplatine = Platine
Paclitaxel = Taxol®

	mg/m ²	J1	Voie
Paclitaxel	175	X	IV sur 3 h
Cisplatine	80	X	IV

2. Indications

- Cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé ou métastatique).
- Cancer du col de l'utérus.

3. Remarques

- Variantes : paclitaxel 175 mg/m² à J1 et cisplatine 50 mg/m² à J1 et J2 [Pirker] et autres posologies du cisplatine : 75 et 100 mg/m².
- Cancer de l'ovaire :

[Mc Guire et Muggia]	mg/m ²	J1	Voie
Paclitaxel	175	X	IV en 24 h
Cisplatine	50	X	IV

- Cancer de la vessie : paclitaxel 175 mg/m² et cisplatine 75 mg/m² à J1 [Dreicer].
- Cancer du col de l'utérus : paclitaxel 135 mg/m² et cisplatine 50 mg/m².
- Association avec le bévacizumab (Avastin®) cf. *bévacizumab – paclitaxel – cisplatine*.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Dreicer R, Manola J, Roth B, Cohen M, Hatfield A, Wilding G. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium. An eastern cooperative oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** (5) : 10528-61.
- Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, Ten Velde GP, Mattson K, DeMarinis F, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** (19) : 3390-9.
- Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van Zandwijk N, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** (6) : 2133-41.
- McGuire W, Hoskins W, Brady X, Kucera P, Partridge E, Look K, 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) : 1-6.

- Monk BJ, Sill MW, Mcmeekin DS, Cohn DE, Ramonderra LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** (28) : 4649-55.
- Moore DH, Blessing JA, Mcquellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** (15) : 3113-9.
- Muggia F, Braly P, Brady M, Sutton G, Niemann T, Lentz S, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** (1) : 106-15.
- Pirker R, Krajnik G, Zochbauer S, Malayeri R, Kneuss M, Huber H. Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1995 ; **6** (8) : 833-5.

Paclitaxel – ifosfamide – cisplatine ou TIP ou ITP

1. Composition

Paclitaxel = Taxol®

Cisplatine = Platine

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Paclitaxel	175	X		IV
Ifosfamide	5 000		X	IV
Cisplatine	75		X	IV

2. Indications

Cancer du col de l'utérus.

Cancer du testicule.

3. Remarques

- Hydratation.
- Utilisation de mesna.

* Tumeurs germinales métastatiques du testicule, toutes les 3 semaines :

[Kondagunta]	mg/m ²	J1	J2 à J5	Voie
Paclitaxel	250	X		IV
Ifosfamide	1 500		X	IV
Cisplatine	25		X	IV

* Tumeurs du tractus urothelial, toutes les 3 semaines :

[Bajorin]	mg/m ²	J1	J1 à J3	Voie
Paclitaxel	200	X		IV
Ifosfamide	1 500		X	IV
Cisplatine	70	X		IV

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Bajorin DF. Exploring sequenced chemotherapy regimens in the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Eur J Cancer* 2000 ; **36** (suppl 2) : 26-9.
- Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Aletti D, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma : the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 2005 ; **23** (18) : 4137-45.
- Klaassen U, Harstrick A, Strumberg D, Wilke H, Seeber S. Paclitaxel plus ifosfamide in advanced ovarian cancer: results of a phase I study. *Anticancer Drugs* 1998 ; **9** : 359-61.
- Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (27) : 6549-55.
- Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D, et al. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study. *Ann Oncol*. 2009 ; **20** (4) : 660-5.

PAD

1. Composition

PS-341 = bortézomib

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2 à J4	Voie
Bortézomib	1,3	X		IV
Doxorubicine*	9	X	X	IV 24h
Dexaméthasone	40 mg	X	X	per os

* En raison du risque de nécrose sévère en cas d'extravasation, il est recommandé dans le cadre de ce protocole d'administrer la doxorubicine par une voie veineuse centrale.

2. Indication

Myélome multiple.

3. Remarques

- Variante avec doxorubicine liposomale pégylée : 40 mg/m² à J1.
- Bortézomib en SC avec un schéma hebdomadaire à J1, J8, J15 et J22 et avec un schéma bihebdomadaire à J1, J4, J8 et J11.

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Références bibliographiques

- Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. Br J Haematol 2005 ; **129** (6) : 755-62.

- Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007 ; **25** (25) : 3892-901.

Panitumumab – FOLFIRI

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Panitumumab	6 mg/kg	X	IV
Irinotécan	180	X	IV (perfusion en Y avec l'acide lévofolinique)
Acide lévofolinique	200	X	IV (perfusion en Y avec l'irinotécan)
5-fluorouracile	400	X	IV (bolus) puis
	2 400	X	IV (perfusion continue jusqu'à H48)

2. Indication

Cancer colorectal métastatique avec KRAS de type sauvage, en 1^{ère} et 2^{ème} ligne.

3. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Référence bibliographique

Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010 ; **28** (31) : 4706-13.

Panitumumab - FOLFOX 4

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Panitumumab	6 mg/kg	X		IV
Oxaliplatin	85	X		IV (perfusion en Y avec l'acide folinique)
Acide folinique*	200	X	X	IV (perfusion en Y avec l'oxaliplatin)
5-fluorouracile	400	X	X	IV (bolus) puis
	600	X	X	IV (perfusion continue jusqu'à H24)

* mélange racémique, qui peut être remplacé par la forme lévogyre à 100 mg/m²/j

2. Indication

Cancer colorectal métastatique avec KRAS de type sauvage, en 1^{ère} et 2^{ème} ligne.

3. Rythme

Toutes les 2 semaines.

Référence bibliographique

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX 4) versus FOLFOX 4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010 ; **28** (31) : 4697-705.

PCR

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Pentostatine	2	X	IV
Cyclophosphamide	600	X	IV
Rituximab	375	X	IV

2. Indication

Leucémie lymphoïde chronique en rechute précoce ou réfractaire.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines pendant 6 cycles.

Référence bibliographique

Kay NE, Geyer SM, Call TG, Shanafelt TD, Zent CS, Jelinek DF, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. Blood 2007 ; **109** (2) : 405-11.

PCV ou procarbazine – CCNU – vincristine

1. Composition

Lomustine = CCNU

	mg/m ²	J1	autres	Voie
Lomustine	110	X		Per os
Procarbazine	60		J8 à J21	Per os
Vincristine	1,4 (\leq 2 mg)		J8 et J29	IV

2. Indication

Tumeur cérébrale.

3. Remarque

Variante avec carmustine 150 mg/m² IV à J1 en remplacement de la lomustine.

4. Rythme

Tous les 42 jours (toutes les 6 semaines).

Références bibliographiques

- Levin VA, Prados MD. Treatment of recurrent gliomas and metastatic brain tumors with a polydrug protocol designed to combat nitrosourea resistance. *J Clin Oncol* 1992 ; **10** : 766-71.
- Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; **18** (2) : 321-4.
- Ty AU, See SJ, Rao JP, Khoo JB, Wong MC. Oligodendroglial tumor chemotherapy using decreased-dose-intensity PCV : a Singapore experience. *Neurology* 2006 ; **66** : 247-49.

Pémétrexed - carboplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Pémétrexed	500	X	IV
Carboplatine	AUC 5*	X	IV

* selon formule de Calvert

2. Indications

- Mésothéliome pleural malin (non résécable).
- Mésothéliome péritonéal.
- Cancer bronchique non à petites cellules.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009 ; **64** (2) : 211-8.
- Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** (9) : 1443-8.
- Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amudsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine as first line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** (19) : 3217-24.

Pémétrexed - cisplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Pémétrexed	500	X	IV
Cisplatine	75	X	IV

2. Indications

- Mésothéliome pleural malin (non résécable) [Vogelzang].
- Mésothéliome péritonéal [Jänne et Carteni].
- Cancer bronchique non à petites cellules [Scagliotti].

3. Remarques

- Hydratation.
- Association avec le bévacizumab (Avastin®) cf. *bévacizumab - cisplatine - pémétrexed*.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Carteni G, Manegold C, Garcia GM, Siena S, Zielinski CC, Amadori D, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. Lung Cancer 2009 ; **64** (2) : 211-8.
- Jäenne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer 2005 ; **7** (1) : 40-6.
- Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, 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** (21) : 3543-51.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003 ; **21** (14) : 2636-44.

PFL

1. Composition

Cisplatine = Platine

Acide folinique = Leucovorin

	mg/m ²	J1	J1 à J4	Voie
Cisplatine	100	X		IV
5-fluorouracile	1 000		X	IV continue
Acide folinique*	500		X	IV

* mélange racémique

2. Indication

Carcinome de la tête et du cou.

3. Remarque

- Variante avec docétaxel, sur 5 jours :

TPFL 5	mg/m ²	J1	J1 à J5	J2 à J5	Voie
Docétaxel	75	X			IV
Cisplatine	75	X	X		IV
5 Fluorouracile	3 750		X	X	IV
Acide folinique*	500		X		IV

T = Taxotère®

4. Rythme

Toutes les 3 semaines. Pendant 3 cycles.

Références bibliographiques

- Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005 ; **23** (34) : 8556-8.
- Van Herpen CM, Mauer ME, Mesia R, Degardion M, Jelic S, Coens C, et al. Short term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5 fluorouracil and cisplatin, 5-fluorouracil for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients. Br J Cancer 2010 ; **103** (8) : 1173-81.

Raltitrexed - cisplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Raltitrexed	3	X	IV
Cisplatine	80	X	IV

2. Indication

Mésothéliome pleural malin (non résécable).

3. Remarque

Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol 2005 ; **23** (28) : 6881-9.

R - bendamustine

1. Composition

R = rituximab = Mabthera®

LLC 1^{ère} ligne

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Rituximab	375 à C1 500 C2 à C6	X		IV
Bendamustine	90	X	X	IV

Variante dans la LLC en rechute

	mg/m ²	J0	J1	J2	Voie
Rituximab	375 à C1 500 C2 à C6	X			IV
Bendamustine	70		X	X	IV

2. Indications

- Leucémie lymphoïde chronique en 1^{ère} ligne et en rechute, cycles de 28 jours [Fischer-Knauf].
- Lymphome non Hodgkinien et lymphome folliculaire en 1^{ère} ligne et en rechute, cycles de 28 jours, bendamustine à 120 mg/m² [Kahl-Rummel].
- Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute, cycles de 21 jours.
- Myélome multiple en rechute en monothérapie, cycles de 28 jours [Poenisch].

3. Remarques

- Variante lymphome non Hodgkinien (LNH) [Kahl-Rummel]

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Rituximab	375	X		IV
Bendamustine	90	X	X	IV

Toutes les 4 semaines.

- Variante avec 100 mg/m² de bendamustine dans les leucémies lymphoïdes chroniques et dans les myélomes multiples.
- Les posologies de bendamustine en monothérapie et en association ne sont pas identiques.

Références bibliographiques

- Cheson B, Wendtner CM, Pieper A, Dreyling M, Friedberg J, Hoelzer D, et al. Optimal Use of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphomas, and Multiple Myeloma: Treatment Recommendations From an International Consensus Panel. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2010 ; **10** (1) : 21-7.
- Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011 ; **29** (26) : 3559-66.
- Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009 ; **27** : 4378-84.
- Poenisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 2006 ; **132** : 205-12.
- Rummel M. Reassessing the standard of care in indolent lymphoma: a clinical update to improve clinical practice. J Natl Compr Canc Netw 2010 ; **8** (Suppl 6) p. S1-14; quiz S15

R – chloraminophène

1. Composition

Chloraminophène = Chlorambucil®

R-chloraminophène : dans la LLC [Hillmen].

	mg/m ²	J1	J2 à J7	Voie
Rituximab	375 à C1 500 C2 à C6	X		IV
Chloraminophène	10	X	X	Per os

R-chloraminophène : dans le LNH [Zucca].

	mg/m ²	J1	J2 à J7	Voie
Rituximab	375	X*		IV
Chloraminophène	10	X	X	Per os

* J1, J8, J15, J22, J56, J84, J112 et J140.

2. Indications

- Leucémie lymphoïde chronique, 1^{ère} ligne.
- Lymphomes non Hodgkiniens : manteau, MALT, et autres lymphomes indolents.

3. Rythme

Toutes les 4 semaines

Références bibliographiques

- Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab Plus Chlorambucil as first line treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) : Final Analysis of An Open-Label Phase II Study. ICML 2011 ; #120.
- Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Chlorambucil plus rituximab produces better event-free survival in comparison with chlorambucil alone in the treatment of MALT lymphoma: 5-year analysis of the 2-arms part of the IELSG-19 randomized study. ASH 2010 ; # 432.

R-EPOCH

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Rituximab	375	X					IV
Etoposide	50	X	X	X	X		IV
Doxorubicine	10	X	X	X	X		IV
Vincristine	0,4	X	X	X	X		IV
Cyclophosphamide	750					X	IV
Prednisone	60/12 h	X	X	X	X	X	IV

2. Indications

Lymphome non Hodgkinien (LNH) en rechute.

3. Remarques

- Ajustement de doses selon numération (NFS) au nadir.
- Variante sans R, **EPOCH** [Wilson-Grossbard].

4. Rythme

8 cycles à 21 jours d'intervalle.

Références bibliographiques

- Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, Steinberg SM, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. J Clin Oncol 2008 ; **26** (16) : 2717-24.
- Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, Cole D, Pearson D, Drbohlav N, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas : a pharmacodynamic approach with high efficacy. Blood 2002 ; **99** (8) : 2685-93.
- Wilson WH, Jung SH, Porcu P, Hurd D, Johnson J, Martin SE, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. Haematologica 2012 ; **97** (5) : 758-6

TAC

1. Composition

Docétaxel = Taxotère®

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	Voie
Docétaxel	75	X	IV en 1 h
Doxorubicine	50	X	IV*
Cyclophosphamide	500	X	IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer du sein en traitement adjuvant.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 ; **352** (22) : 2302-13.

TAM

1. Composition

	mg/m ²	J-4 et J-3	J-2	Voie
Cytarabine	1 500	X		IV
Melphalan	140		X	IV

Irradiation corporelle totale avant traitement.

2. Indication

Conditionnement d'autogreffe des leucémies aiguës.

3. Remarque

- Variantes lymphome non hodgkinien + autogreffe [Hong]

	mg/m ²	J-5 à J-34	J-2	Voie
Cytarabine	1 500/ 12 h	X		IV
Melphalan	100		X	IV

4. Rythme

Le protocole commence par une irradiation à J-8.

Références bibliographiques

- Bordigoni P, Esperou H, Souillet G, Pico J, Michel G, Lacour B, et al. Total body irradiation-high-dose cytosine arabinoside and melphalan followed by allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia after relapse while receiving chemotherapy: a Societe Francaise de Greffe de Moelle study. Br J Haematol 1998 ; **102** (3) : 656-65.

- Hong SH, Hong YS, Woo IS, Koh YH, Rho SY, Peak JY, et al. Autologous stem cell transplantation using a modified TAM conditioning regimen for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Res Treat 2007 ; **39** (2) : 54-60.

TAP

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1	J2	Voie
Paclitaxel	160		X	IV
Doxorubicine	45	X		IV*
Cisplatine	50	X		IV

* Voie intratubulaire : risque de nécrose sévère en cas d'extravasation : l'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration :

- injection mL par mL en vérifiant à chaque fois le retour veineux,
- durée de perfusion minimale de 15 minutes à respecter impérativement.

2. Indication

Cancer de l'endomètre métastatique.

3. Remarque

Hyperhydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004 ; **22** (11) : 2159-66.

TCH

1. Composition

Schéma classique

Cycle n°1

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/kg	4	2	2	IV
Docétaxel mg/m ²	75			IV
Carboplatine	AUC 6*			IV

Cycle n°2 et suivants

	J22	J29	J36	Voie
Trastuzumab mg/kg	2	2	2	IV
Docétaxel mg/m ²	75			IV
Carboplatine	AUC 6*			IV

* selon la formule de Calvert

2. Indication

Cancer du sein en traitement adjuvant et métastatique.

3. Remarque

Variante avec le trastuzumab 8 mg/kg lors du premier cycle puis 6 mg/kg tous les 21 jours.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; **353** (16) : 1659-72.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011 ; **365** (14) : 1273-83.
- Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minchitz G, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2 gene amplified metastatic breast cancer : two highly therapeutic regimens ; *J Clin Oncol* 2011 ; **29** (2) : 149-56.

TOMIRI

1. Composition

Raltitrexed = Tomudex®

	mg/m ²	J1	Voie
Raltitrexed	3	X	IV
Irinotécan	350	X	IV

2. Indication

Cancer colorectal métastatique, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux fluoropyrimidines.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

- Feliu J, Castañón C, Salud A, Mel JR, Escudero P, Pelegrín A, et al. Phase II randomized trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005 ; **93** (11) : 1230-5.

TOMOX

1. Composition

Raltitrexed = Tomudex®

	mg/m ²	J1	Voie
Raltitrexed	3	X	IV
Oxaliplatin	130	X	IV

2. Indications

- Cancer colorectal métastatique, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux fluoropyrimidines [Seitz].
- Mésothéliome pleural malin (non résécable) [Fizazi, Porta].

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cascinu S, Graziano F, Ferrà F, Catalano V, Massacesi C, Santini D, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian group for the study of gastrointestinal tract carcinomas (GISCAD). *Ann Oncol* 2002 ; **13** : 716-20.
- Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Rivière A, Viala J, Daniel C, et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma : results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** (2) : 349-54.
- Porta C, Zimatore M, Bonomi L, Imarisio I, Paglino C, Sartore-Bianchi A, et al. Raltitrexed-Oxaliplatin combination chemo-therapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer* 2005; **48** (3) : 429-34.
- Seitz JF, Bennouna J, Paillot B, Gamelin E, François E, Conroy T, et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed (Tomudex) and oxaliplatin in non-pretreated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2002 ; **13** (7) : 1072-9.

Trabectédine –doxorucine liposomale pégylée

1. Composition

	mg/m ²	J1	Voie
Trabectédine	1,1	X	IV
Doxorubicine pégylée	liposomale	30	X IV

2. Indication

Cancer de l'ovaire métastatique.

3. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2010 ; **28** (19) : 3107-14.
- Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin versus PLD in recurrent ovarian cancer overall survival analysis. Eur J Cancer 2012 ; **48** (15) : 2361-8.

Trastuzumab - cisplatine - capécitabine

1. Composition

Capécitabine = Xeloda®

	mg/m ²	J1	J1 à J14	Voie
Trastuzumab	6 mg/kg*	X		IV
Cisplatine	80	X		IV
Capécitabine	1 000 / 12 h		X	Per os

* Après une dose de charge lors du 1^{er} cycle à 8 mg/kg

2. Indication

Adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2 positif.

3. Remarque

Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010 ; **376** (9742) : 687-97.

Trastuzumab - cisplatine - 5FU

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Trastuzumab	6 mg/kg*	X					IV
Cisplatine	80	X					IV
5-fluorouracile	800	X	X	X	X	X	IV (perfusion continue)

* Après une dose de charge lors du 1^{er} cycle à 8 mg/kg

2. Indication

Adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2 positif.

3. Remarque

Hydratation.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010 ; **376** (9742) : 687-97.

Trastuzumab - docétaxel ou TH

1. Composition

Docétaxel = Taxotère®

Trastuzumab = Herceptin®

	mg/m ² /sem	J1	Voie
Docétaxel	40	X	IV
Trastuzumab	4 mg/kg/sem puis 2 mg/kg/sem	X	IV

2. Indication

Cancer du sein HER 2+ (métastasé ou adjuvant).

3. Remarques

Variantes :

- docétaxel toutes les 3 semaines à 75 ou 100 mg/m² et trastuzumab hebdomadaire à 4 puis 2 mg/kg [Marty], ou trastuzumab toutes les 3 semaines à 8 puis 6 mg/kg,
- en schéma séquentiel : 4 cycles AC ou EC en adjuvant, suivi de 12 cycles trastuzumab - docétaxel hebdomadaire.

4. Rythme

Toutes les semaines ou toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006 ; **354** : 809-20.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment : the M 77001 study group. J Clin Oncol 2005 ; **23** (19) : 4265-74.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 ; **353** (16) : 1659-72.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 ; **353** (16) : 1673-84.
- Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008 ; **358** (16) : 1663-71.
- Tedesco K, Thor A, Johnson D, Shyr Y, Blum K, Goldstein L, et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in her 2+ over expressing and fluoresce in situ hybridization positive metastatic breast cancer multi-institutional phase II-trial. J Clin Oncol 2004 ; **22** (6) : 1071-7.

Trastuzumab - paclitaxel

1. Composition

Schéma classique

Cycle n°1

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/kg	4	2	2	IV
Paclitaxel mg/m ²	175			IV

Cycle n°2 et suivants

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/Kg	2	2	2	IV
Paclitaxel mg/m ²	175			IV

Schéma simplifié

Cycle n°1

	J1	Voie
Trastuzumab mg/kg	8	IV
Paclitaxel mg/m ²	175	IV

Cycle n°2 et suivants

	J1	Voie
Trastuzumab mg/kg	6	IV
Paclitaxel mg/m ²	175	IV

2. Indication

Cancer du sein.

3. Remarque

Variante : possibilité d'administration hebdomadaire du paclitaxel à 80 mg/m².

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II study of efficacy, safety and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** (10) : 2162-71.
- Fountzilas G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, Christodoulou CH, Timotheadou E, Kalofonos CH, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Ann Oncol* 2001 ; **12** (11) : 1545-51.
- Piccart-Gebhart MJ, Proctor M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; **353** (16) : 1659-72.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; **353** : 1673-84.
- Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** (10) : 2587-95.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; **344** (11) : 783-92.
- Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 1663-71.

Trastuzumab - vinorelbine

1. Composition

Cycle n°1

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab (mg/kg)	8			IV
Vinorelbine (mg/m ²)	25 à 30	25 à 30	25 à 30	IV

Cycle n°2 et suivants

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab (mg/kg)	6			IV
Vinorelbine (mg/m ²)	25 à 30	25 à 30	25 à 30	IV

2. Indication

Cancer du sein métastatique.

3. Remarques

- Variante avec le trastuzumab 4 mg/kg lors du premier cycle (puis 2 mg/kg aux autres cycles) à J1 et vinorelbine 25 ou 30 mg/m² à J1 [Burstein] toutes les semaines jusqu'à progression de la maladie.
- Si vinorelbine *per os* : 60 mg/m² toutes les semaines.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Bayo-Calero JL, Mayordomo JI, Sanchez-Rovira P, Perez-Carrion R, Illaramendi JJ, Garcia-Bueno JM, et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008 ; **8** (3) : 264-8.
- Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer : multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors and cardiac surveillance algorythm. J Clin Oncol 2003 ; **21** : 2889-95.
- Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer 2007; **110** (5) : 965-72.

VAD

1. Composition

Doxorubicine = Adriamycine®

	mg/m ²	J1 à J4	Voie
Vincristine	0,4 mg (DT)	X	IV continue
Doxorubicine	9	X	IV continue*
Dexaméthasone	40 mg	X	<i>per os</i>

* En raison du risque de nécrose sévère en cas d'extravasation, il est recommandé dans le cadre de ce protocole d'administrer la doxorubicine par une voie veineuse centrale (Cf durée d'administration de 96 h).

Les doses sont administrées sur 24 h de J1 à J4.

2. Indication

Myélome multiple en première ligne.

3. Remarque

Possibilité d'administration par un diffuseur portable sur 96 heures le **VA MP** (MP = méthylprednisolone).

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Référence bibliographique

Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Eng J Med 1984 ; **310** (21) : 1353-6

VCD

1. Composition

Velcade® = bortézomib

	mg/m ²	J1	J4	J8	J11	J15	Voie
Bortézomib	1,3	X	X	X	X		IV/SC
Cyclophosphamide	500	X		X			PO
Dexaméthasone	40 mg DT	X		X		X	IV

2. Indication

Myélome multiple.

3. Remarques

Variantes :

- Administration hebdomadaire de bortézomib J1, 8, 15, 22. Intercycle de 35 jours.

	mg/m ²	J1	J8	J15	J22	Voie
Bortézomib	1,3	X	X	X	X	IV/SC
Cyclophosphamide	500	X	X			PO
Dexaméthasone	40 mg DT	X	X	X	X	IV

- autres posologies

	mg/m ²	J1	J8	J15	J22	Voie
Cyclophosphamide	900	X				IV
Bortézomib	1,3	X	X	X	X	IV
Dexaméthasone	40 mg	X	X	X	X	IV ou PO

- Le cyclophosphamide peut être utilisé à dose fixe (par exemple à 1 000 mg).

- Association possible avec le lénilidomide [Kumar].

4. Rythme

Toutes les 4 semaines.

Références bibliographiques

- Kropff M, Liebisch P, Knop S, Weisel K, Wand H, Gann CN, Berdel WE, Einsele H. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. Ann Hematol 2009 ; **88** : 1125-30.
- Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood, 2012 ; **119** (19) : 4375-82.

VEDA

1. Composition

Cytarabine = Aracytine®

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Vincristine	1,5 (\leq 2)	X					IV
Etoposide	150			X	X	X	IV
Dexamethasone	20	X	X	X	X	X	IV ou per os
Cytarabine	2 000/12 h	X	X				
Intrathécale triple	Selon âge					X	IT*

* Intrathécale avec méthotrexate, cytarabine et corticoïde

2. Indication

Leucémie aiguë lymphoblastique en pédiatrie en consolidation du FRALLE 93 et du FRALLE 2000 A3/B/T.

3. Rythme

Suivi d'un COPADM à J21 puis d'un second VEDA.

Référence bibliographique

Michel G, Landman-Parker J, Auclerc MF, Mathey C, Leblanc E, Legall P, et al. Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to increase chemotherapy dose-intensity: a randomised trial in very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** (7) : 1517-24.

VEIP

1. Composition

Vinblastine = Velbé®

Cisplatine = Platine

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Vinblastine	0,11 mg/kg	X	X				IV
Ifosfamide	1 200	X	X	X	X	X	IV
Cisplatine	20	X	X	X	X	X	IV

2. Indication

Tumeurs germinales métastatiques du testicule [Loehrer Sr 1998].

3. Remarques

- Variante dans les tumeurs germinales métastatiques de pronostic intermédiaire ou mauvais, en cas de contre-indication à la bléomycine : **VIP**, avec étoposide 75 mg/m² IV de J1 à J5 à la place de la vinblastine [Hinton et Loehrer Sr 1988].
- Variante dans le cancer bronchique à petites cellules (disséminé) [Loehrer Sr 1995], dans les tumeurs épithéliales du thymus (non résécables ou métastatiques) [Loehrer Sr 2001] : **VIP**.

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	Voie
Étoposide	75	X	X	X	X	IV
Ifosfamide	1 200	X	X	X	X	IV
Cisplatine	20	X	X	X	X	IV

Toutes les 3 semaines

- Hydratation.
- Utilisation de mesna.

4. Rythme

Toutes les 3-4 semaines.

Références bibliographiques

- Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors : final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003 ; **97** (8) : 1869-75.
- Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, Monaco F, Fisher W, Sandler A, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer : a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995 ; **13** (10) : 2594-9
- Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** (7) : 2500-4.
- Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S, Aisner J, Green M, Thomas CR Jr, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer* 2001 ; **91** (11) : 2010-5.
- Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth B, Williams S, Kalasinski L, Einhorn L. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988 ; **109** (7) : 540-6.

Vinorelbine – capécitabine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J2 à J 15	J8	Voie
Vinorelbine	60	X		X	per os
Capécitabine	1000 / 12 h			X	per os

2. Indication

Cancer du sein métastatique.

3. Rythme

Toutes les 3 ou 4 semaines.

Référence bibliographique

Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, Guida M, Misino A, Latorre A, et al. A phase I study of capecitabine in combination with vinorelbine in advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 2003 ; **4** (2) : 138-41.

Vinorelbine - cisplatine

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Vinorelbine	30	X	X	IV
Cisplatine	80	X		IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules : adjuvant [Arriagada, Douillard et Winton] et métastatique [Gridelli, Gebbia].

3. Remarques

Variantes :

- carcinome épidermoïde de l'œsophage (localement avancé ou métastatique) [Conroy].

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Vinorelbine	25	X	X	IV
Cisplatine	80	X		IV

Toutes les 3 semaines.

- cancer du sein métastatique (protocole dit **NP**) [Ray-Coquard].

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Vinorelbine	6 mg DT	X					IV bolus
	6	X	X	X	X	X	IV continue
Cisplatine	20	X	X	X	X	X	IV

- Hydratation.

- Association avec le bévacizumab (Avastin®) cf. *bévacizumab – cisplatine – vinorelbine*.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004 ; **350** (4) : 351-60.
- Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Ducreux M, Paillot B, Oliveira J et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. Ann Oncol 2002 ; **13** (5) : 721-9.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. Lancet Oncol 2006 ; **7** (9) : 719-27.

- Gebbia V, Galetta D, Lorusso V, Caruso M, Verderame F, Pezzella G, et al. Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). Lung Cancer 2008 ; **61** (3): 369-77.
- Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, Illiano A, Piantedosi F, Robbiati SF, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2003; **21** (16) : 3025-34.
- Ray-Coquard I, Biron P, Bachelot TY, Guastalia JP, Catimel G, Merrouche Y, et al. Vinorelbine and cisplatin (CIVIC regimen) for the treatment of metastatic breast carcinoma after failure of anthracycline-and/or paclitaxel-containing regimens. Cancer 1998 ; **82** (1) : 134-40.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 ; **352** (25) : 2589-97.

Vinorelbine - cisplatine + radiothérapie concomitante

1. Composition

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Vinorelbine	15	X	X	IV
Cisplatine	80	X		IV

2. Indication

Cancer bronchique non à petites cellules (localemement avancé non résécable ou non opérable).

3. Remarques

- Hydratation.
- Variantes avec le cisplatine à 20 et 40 mg/m² à J1 et J2.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Référence bibliographique

Vokes EE, Herndon JE II, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIb non-small-cell lung cancer : Cancer and Leukemia Group study 9431. J Clin Oncol 2002 ; **20** (20) : 4191-8.

VMP

1. Composition

Bortézomib = Velcade®
En induction (Cycles 1 à 4)

	mg/m ²	J1	J2 à J3	J4	J8	J11	J22	J25	J29	J32	Voie
Bortézomib	1,3	X		X	X	X	X	X	X	X	IV
Melphalan	9	X	X	X							Per os
Prednisone	60	X	X	X							Per os

En consolidation (Cycles 5 à 9)

	mg/m ²	J1	J2 à J4	J8	J22	J29	Voie
Bortézomib	1,3	X		X	X	X	IV
Melphalan	9	X	X				Per os
Prednisone	60	X	X				Per os

2. Indication

Myélome multiple, 1^{ère} ligne, patients non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.

3. Remarques

- En induction et en consolidation.

- Le protocole initial est souvent amendé pour des problèmes de toxicité : le schéma le plus utilisé est de 9 cycles identiques (J1 = J36).

	mg/m ²	J1	J1 à J4	J8	J15	J22	Voie
Bortézomib	1,3	X		X	X	X	IV
Melphalan	9		X				Per os
Prednisone	60		X				Per os

- Variante : **MP** sans bortézomib [Alexanian].

- Nombreuses associations possibles avec la thalido-mide à des posologies < 400 mg/j : **VMPT** [Morabito] ou **MPT** [Facon Mary] cf protocole **MP**.

4. Rythme

Cycles de 6 semaines.

Références bibliographiques

- Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, Mc Kelvey EM, Migliore PJ et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J Am Med Assoc* 1969 ; **208** (9) : 1680-5.
- Facon T, Darre S. Frontline treatment in multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007 ; **20** (4) : 737-46.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06). A randomized trial. *Lancet* 2007; **370** : 1209-18.
- Morabito F, Gentile M, Mazzone C, Rossi D, Di Raimondo F, Bringhen S et al. Safety and efficacy of bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by bortezomib-thalidomide maintenance (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in untreated multiple myeloma patients with renal impairment. *Blood* 2011 ; **118** (22) : 5759-66.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008 ; **359** (9) : 906-17.

VTD

1. Composition

Bortézomib = Velcade®

	mg/m ²	J1	J4	J8	J11	voie
Bortezomib	1	X	X	X	X	IV
Dexaméthasone	40 mg dose totale		J1 à J5		J9 à J12	Per os
Thalidomide	100 mg dose totale			J1 à J21 en continu		Per os

2. Indications

- Myélome multiple, 1^{ère} ligne, traitement d'induction (3 cycles), avant autogreffe.
- Myélome multiple, en consolidation (2 cycles) en l'absence de neuropathie.

3. Remarques

- Prophylaxie antithrombotique par héparine bas poids moléculaire au moins pendant les 3 premiers mois.
- Variantes : J1, J8, J15, J22 (cycle de 28 jours) et en cas de survenue de neuropathie : **VelDex** (Velcade®-dexaméthasone).
- Variante bortézomib à 1,3 mg/m² et thalidomide à 200 mg DT [Cavo].

4. Rythme

Cycle de 21 jours.

Références bibliographiques

- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, DiRaimondo F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010 ; **376** : 2075-85.
- Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011 ; **118** (22) : 5751-8.

XELIRI

1. Composition

Capécitabine = Xeloda®

	mg/m ²	J1	J1 à J14	Voie
Capécitabine	1 000 / 12 h		X	Per os
Irinotécan	200	X		IV

2. Indications

- Cancer colorectal métastatique [Koopman].
- Cancer de l'estomac avancé inopérable ou métastatique [Moehler].
- Adénocarcinome de l'œsophage [Moehler].

3. Remarques

- Dans l'adénocarcinome de l'œsophage la posologie de l'irinotécan est de 250 mg/m² [Moehler].

- Variante [Garcia-Alfonso] :

	mg/m ²	J1	J2 à J8	Voie
Capécitabine	1 000 / 12 h		X	Per os
Irinotécan	175	X		IV

- Association avec bévacizumab *cf. bévacizumab - XELIRI.*

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Garcia-Alfonso P, Munoz-Martin A, Mendez-Urena M, Quiben-Pereira R, Gonzalez-Flores E, Perez-Manga G. Capecitabine in combination with irinotecan (XELIRI) administered as a 2-weekly schedule, as first line chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer : a phase II study of the spanish GOTI group. Br J Cancer 2009 ; **101** (7) : 1039-43.
- Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet 2007 ; **370** (9582) : 135-42.
- Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2010 ; **21** (1) : 71-7.

XELOX ou CAPOX

1. Composition

Capécitabine = Xeloda®

	mg/m ²	J1	J1 à J14	Voie
Capécitabine	1000 / 12 h		X	Per os
Oxaliplatine	130	X		IV

2. Indications

- Cancer colorectal de stade III (stade C de Dukes) en situation adjuvante [Haller].
- Cancer colorectal métastatique [Cassidy 2004 et 2011].
- Cancer gastrique (localemement avancé ou métasta-tique) [Park].

3. Remarques

- En cas d'arrêt de l'oxaliplatine, la capécitabine peut être poursuivie seule.
- Variante de dose : oxaliplatine à 85 mg/m² [Comella].
- Association avec bévacizumab cf. *bévacizumab - XELOX*.

4. Rythme

Toutes les 3 semaines.

Références bibliographiques

- Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer 2011 ; **105** (1) : 58-64.
- Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brune R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) : active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004 ; **22** (11) : 2084-91.
- Comella P, Natale D, Farris A, Gambardella A, Maiorino L, Massidda B, et al. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma. Cancer 2005 ; **104** : 282-9.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011 ; **29** (11) : 1465-71.
- Park YH, Lee JL, Ryoo BY, Ryu MH, Yang SH, Kim BS, et al. Capecitabine in combination with Oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2008 ; **61** (4) : 623-9.

Tableau : Conditionnement les plus utilisés en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

CONDITIONNEMENT MYELOABLATIF (MAC) Dose totale	Dose journalière	J-9	J-8	J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	Commentaires
DEFINITION : Dose de busulfan de plus de 8 mg/kg per os ou 6,4 mg/kg en IV avec une TBI de plus de 5 grays en dose unique ou 8 Grays en fractionné.											
Le cyclophosphamide doit être commencé 24 heures après la dernière perfusion de busulfan. <i>Sera associé à du SAL à la posologie de 2,5 à 10 mg/kg pendant 2 à 4 jours ou 60 mg/kg sur 3 jours.</i>											
Busulfan 12,8 mg/kg	0,8 mg/kg/inj - 4 injections par jour			X	X	X					Pour les enfants les doses de busulfan sont à adapter à l'âge et au poids. Dose répartie en 16 perfusions de 2 H (1 toutes les 6 heures) <i>Protocole BuCy2</i>
Cyclophosphamide 100 mg/kg Variante avec une perfusion complémentaire à J-4	50 mg/kg/j					X	X	X			
Busulfan 12,8 mg/kg	0,8 mg /kg/inj - 4 injections par jour	X	X	X	X						<i>Protocole BuCy4</i>
Cyclophosphamide 200 mg/kg	50 mg/kg/j					X	X	X	X		
Cyclophosphamide 200 mg/kg sur 4 jours	50 mg/kg/j					X	X	X	X		
Cyclophosphamide 120 mg/kg sur 2 jours Associé au SAL et/ou TBI 12 Gy	60 mg/kg/j							X	X		<i>Protocole CyTBI</i>
Busulfan 9,6 mg/kg	3,2 mg/kg/j					X	X	X			Perfusion unique quotidienne de busulfan
Fludarabine 150 mg/Kg	30 mg/kg/j					X	X	X	X	X	<i>Protocole BuFluTT</i>
Thiotépa 10 mg/kg	5 mg/kg/j		X	X							
Fludarabine 150 mg/m ²	30 mg / m ²				X	X	X	X	X		Perfusion unique quotidienne de busulfan
Busulfan 12,8 mg/kg	3,2 mg / kg					X	X	X	X		<i>Protocole FluBu4 ou FB4</i>

Réinjection du greffon de cellules souches hématopoïétiques à J0 avec un délai de 24 heures entre la dernière perfusion de cyclophosphamide et la réinjection.

CONDITIONNEMENT ATTENUE	Dose journalière	J-9	J-8	J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	Commentaire
DEFINITION : Dose de busulfan inférieure à 6,4 mg/kg en IV avec une TBI de moins de 2 Grays. <i>Sera associé à du SAL à la posologie de 2,5 mg/kg pendant 2 à 4 jours.</i>											
Fludarabine 90 mg/kg	30 mg/m ²						X	X	X		Protocole FluTBI
Fludarabine 90 mg/kg	30 mg/m ²						X	X	X		Protocole FluMel
Melphalan 140 mg/m ²	140 mg/m ²								X		
Fludarabine 90 mg/m ²	30 mg/m ²						X	X	X		Protocole Flu3Cy4
Cyclophosphamide 40 mg/kg	10 mg/kg				X	X	X	X			
Fludarabine 120 mg/m ²	30 mg/m ²					X	X	X	X		Protocole Flu4Cy4
Cyclophosphamide 120 mg/kg	30 mg/kg					X	X	X	X		
Fludarabine 120 mg/m ²	30 mg/m ²					X	X	X	X		Protocole Flu4Cy2
Cyclophosphamide 120 mg/kg	60 mg/kg						X	X			
Fludarabine 150 mg/m ²	30 mg/m ²				X	X	X	X	X		Protocole Flu5Cy1
Cyclophosphamide 50 ou 60 mg/kg Associé à la TBI 2 Gy	50 ou 60 mg/kg				X						
Fludarabine 120 mg/m ²	30 mg/m ²					X	X	X	X		Perfusion unique quotidienne de 2 heures de busulfan Protocole Flu4Bu4 ou FB1
Busulfan 3,2 mg/kg	3,2 mg/kg					X	X	X	X		
Fludarabine 150 mg/m ²	30 mg/m ²			X	X	X	X				8 perfusions de busulfan réparties sur 2 jours (1 toutes les 6 heures) à la fin de la perfusion de fludarabine Protocole Flu5Bu2ou FB2
Busulfan 6,4 mg/kg	0,8 mg/kg			X	X						
Fludarabine 150 mg/m ²	30 mg/m ²				X (1)		X (1) X (2)	X (1) X (2)	X (1) X (2)	X (2)	Perfusion unique quotidienne de 3 heures de busulfan à la fin de la perfusion de fludarabine Protocole Flu5Bu2ou FB2
Busulfan 6,4 mg/kg Associé à TBI 2 Gy ou SAL	3,2 mg/kg					X (1) X (2)	X	X			
Fludarabine 150 mg/m ²	30 mg / m ²				X	X	X	X	X		Perfusion unique quotidienne de busulfan
Busulfan 12,8 mg/kg Associé à SAL 5 mg/Kg sur 2 jours	3,2 mg / kg					X	X	X	X		

Réinjection du greffon de cellules souches hématopoïétiques à J0

Références bibliographiques

- Andersson BS, de Lima M, Thall PF, Wang X, Couriel D, Korbling M, et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 ; **14** (6) : 672-84.
- Bacigalupo A, Raiola AM, Lamparelli T et al. Thiotepa based induced intensity conditioning regimen: a ten year follow up. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; **40** : 1091-93.
- de Lima M, Couriel D, Thall PF, Wang X, Madden T, Jones R, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004 ; **104** (3) : 857-64.
- Russell JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002 ; **8** (9) : 468-76.
- Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1983 ; **309** (22) : 1347-53.
- Tutschka PJ, Copelan EA and Klein JP Bonne marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen *Blood* 1987 ; **70** (5) : 1382-8.
- Ringdén O, Labopin M, Tura S, Arcese W, Iriondo A, Zittoun R, Sierra J, Gorin NC. A comparison of busulphan versus total body irradiation combined with cyclo-phosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. *Br J Haematol*. 1996 ; **93** (3) : 637-45.
- LeMaistre JA, Bachier C, Smith B, LeMaistre CF and Shaughnessy Once daily busulfan cyclophosphamide is well tolerated and effective as a preparative regimen for allogenic hematopoietic stem cell transplant *J Oncol Pharm Practice* 20102 ; **18** (1) : 17-22.
- Sanz J, Boluda JCH, Martin C, Gonzalez M Ferra C, Serrano D Single unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with haematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2012 ; **47** (10) : 1287-93.
- Di Bartolomeo P, Santarone S, De Angelis G, Picardi A, Cudillo L Cerretti R et al. Haploidentical unmanipulated GCSF primed bone marrow transplantation for patients with high risk hematological malignancies *Blood* 2013 ; **121** (5) : 849-57.
- Bornhäuser M, Kienast J, Treischel R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M et al. Reduced intensity conditioning versus standard conditioning before allogenic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission : a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; **13** (10) : 1035-44.
- Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch, Dietrich S et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia : long term clinical and MRD results of the german CLL study group CLL3X trial. *Blood* 2010 ; **116** : 2438-47.
- Kang HJ, Shin HY, Park JE, Chung NG, Cho B, Kim HK et al. Successful engraftment with fludarabine, cyclophosphamide and thymoglobulin conditioning regimen in unrelated transplantation for severe aplastic anemia: a phase II prospective multicentre study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ; **16** : 1582-8.
- Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J Antin JH et al. Allogenic transplantation with reduced intensity conditioning for Hodgkin and non Hodgkin lymphoma : importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 ; **14** : 418-25.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli et al. Non myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non malignant hematologic diseases. *Blood* 1998 ; **91** : 756-63.
- Vigouroux S, Tabrizi R, Melot C, Coiffard J, Lafarge X, Marit G et al. Comparable outcome after related or unrelated allogeneic stem cell transplant following reduced conditioning with fludarabine, busulfan and antithymocyte globulin. *Leuk Lymphoma*. 2012 ; **53** (1) : 162-5.
- Chae YS, Sohn SK, Kim JG, Cho YY, Moon JH, Shin HJ et al. New myeloablative conditioning regimen with fludarabine and busulfan for allogeneic stem cell transplantation: comparison with BuCy2. *Bone Marrow Transplant*. 2007 ; **40** (6) : 541-7.
- Chunduri S, Dobogai LC, Peace D, Sauntharajah Y, Quigley J, Chen YH et al. Fludarabine/i.v. BU conditioning regimen: myeloablative, reduced intensity or both? *Bone Marrow Transplant*. 2008 ; **41** (11) : 935-40.
- Santarone S, Pidala J, Di Nicola M, Field T, Alsina M, Ayala E et al. Fludarabine and pharmacokinetic-targeted busulfan before allografting for adults with acute lymphoid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 ; **17** (10) : 1505-11.
- Alat rash G, de Lima M, Hamerschlak N, Pelosi M, Wang X, Xiao L, et al. Myeloablative reduced-toxicity i.v. busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 ; **17** (10) : 1490-6.
- Le Bourgeois A, Lestang E, Guillaume T, Delaunay J, Ayari S, Blin N et al. Prognostic impact of immune status and hematopoietic recovery before and after fludarabine, IV busulfan, and antithymocyte globulins (FB2 regimen) reduced-intensity conditioning regimen (RIC) allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). *Eur J Haematol*. 2013 ; **90** (3) : 177-86.

Répartition des protocoles cités par pathologie

Cancer de l'appareil digestif

- Cancer colorectal

Bévacizumab - capécitabine, bévacizumab - FOLFIRI, bévacizumab - FOLFOX 4, bévacizumab - LV5FU2, bévacizumab - XELIRI, bévacizumab - XELOX, capécitabine - mitomycine C, CAPOX, CETIRI, cétuximab - FOLFIRI, cétuximab - FOLFOX 4, cétuximab - irinotécan, FOLFIRI, FOLFIRINOX, FOLFOX, LV5FU2, panitumumab - FOLFIRI, panitumumab - FOLFOX 4, TOMIRI, TOMOX, XELIRI, XELOX.

- Cancer gastrique

CAPOX, capécitabine - cisplatine, docétaxel - cisplatine - 5FU, ECC, ECF, ECX, EOF, EOX, FOLFOX, FOLFIRI, 5FU - CDDP, FUFOX + RT, LV5FU2 - CDDP, TCF, TPF, trastuzumab - cisplatine - capécitabine, trastuzumab - cisplatine - 5FU, XELIRI, XELOX.

- Cancer de l'œsophage

docétaxel - cisplatine - 5FU, FOLFIRI, FOLFOX, 5FU - CDDP, LV5FU2 - CDDP, TCF, TPF, vinorelbine - cisplatine, XELIRI.

- Cancer du pancréas

FOLFOX, FOLFIRINOX, GEMCAP, gemcitabine - erlotinib, GemOx, LV5FU2, LV5FU2 - CDDP.

- Cancer des voies biliaires

gemcitabine - cisplatine, GemOx, LV5FU2 - CDDP.

- Cancer hépatocellulaire

GemOx.

- Mésothéliome péritonéal

pémétrexed - carboplatine, pémétrexed - cisplatine, raltitrexed - cisplatine.

Cancer bronchique

bévacizumab - carboplatine - docétaxel, bévacizumab - carboplatine - paclitaxel, bévacizumab - cisplatine - paclitaxel, bévacizumab - cisplatine - paclitaxel, bévacizumab - cisplatine - pémétrexed, bévacizumab - cisplatine - vinorelbine, bévacizumab - gemcitabine - carboplatine, bévacizumab - gemcitabine - cisplatine, CAV, CDDP - VP16, CEV, docétaxel - carboplatine, docétaxel - cisplatine, EC, EP, étoposide - carboplatine, étoposide - cisplatine, étoposide - cisplatine + RT, gemcitabine - carboplatine, gemcitabine - cisplatine, gemcitabine - docétaxel, gemcitabine - paclitaxel, gemcitabine - vinorelbine, paclitaxel - carboplatine, paclitaxel - cisplatine, pémétrexed - carboplatine, pémétrexed - cisplatine, PGV, raltitrexed - cisplatine, TOMOX, vinorelbine - cisplatine, vinorelbine - cisplatine + RT, VPP.

Intensification thérapeutique avant autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques (CSP)

Auto-BEAM, BAVC, BEAC, BEAM, DCEP, Dexa BEAM, étoposide - busulfan, ICE, TAM, R BEAM, Z BEAM.

Leucémies aiguës, leucémies chroniques

CFAR, CHOP, COP, COPADM, CYM, CYVE, daunorubicine - ARAC, ELAM 02, FCR, FLAG, FLAG IDA, FRALLE A, FRALLE B, FRALLE T, Hyper CVAD, ICC - APL, PCR, R bendamustine, RCD, R-chloraminophène, R-COPADM, RFC, RFCM, VEDA.

Lymphome de Hodgkin (LH)

ABVD, ASHAP, BEACOPP, COPDAC, COPP, CVP, CYM, CYVE, dexaBEAM, ESHAP, GVD, ICE, IGEV, IVOX, MINE, MOPP, OPEA.

Lymphome non hodgkinien (LNH)

AC, ACVBP, CHOEP, CHOP, CHOP-Bleo, CHOP-bortézomib, CHOP MTX, CHVP, CNOP, COP, COPADM, CYM, CYVE, DAOx, DHAP, EPOCH, ESHAP, GemOx, GemOx Aspa, Holoxan VP16, ICE, IVAM, métho HD, MINE, miniCHOP, MIV, R-ABVD, R-ACVBP, R-bendamustine, R-chloraminophène, R-CHOP, R-COPADM, R-DAOx, R-DHAP, R-EPOCH, R-GemOx, R Holoxan VP16, R ICE, R IVAM, R MIV, TAM, VIM.

Myélome

CyBorD, cyclophosphamide-bortézomide-dexaméthasone, melphalan-prednisone, MP, MPR, MPT, MPThal, MPPrev, MPV, PAD, R-bendamustine, VAD, VAMP, VCAP, VCD, Veldex, VMP, VMPT, VTD.

Cancer O.R.L. - tête et cou

ABVD, cétuximab - cisplatine, docétaxel - cisplatine - 5 fluorouracile, 5FU CDDP, PFL, TCF, TPF, TPFL.

Cancer de l'ovaire

bévacizumab - carboplatine - paclitaxel, bévacizumab - gemcitabine - carboplatine, docétaxel - carboplatine, CC, cyclophosphamide - carboplatine, doxorubicine pégylée - carboplatine, gemcitabine - carboplatine, GemOx, paclitaxel - carboplatine, paclitaxel - cisplatine, TP, trastuzumab - doxorubicine pégylée.

Cancer du rein

bévacizumab - INF α 2A, Folfugem, gemcitabine - 5-fluorouracile.

Sarcome

API, AI, gemcitabine - dacarbazine, gemcitabine - docétaxel, IVA, IVAD, MAI, MAID.

Cancer du sein

AC, bévacizumab – capécitabine, bévacizumab - paclitaxel, capécitabine - docétaxel, CMF, docétaxel – cyclophosphamide, doxorubicine - docétaxel, doxorubicine liposomale – cyclophosphamide, EC, épirubicine - docétaxel, EPITAX, ET, FAC, FEC, 5FU – vinorelbine, FUN, gemcitabine – docétaxel, gemcitabine - paclitaxel, lapatinib – capécitabine, NP, TAC, TCH, TH, trastuzumab – docétaxel, trastuzumab - paclitaxel, trastuzumab - vinorelbine, vinorelbine – capécitabine, vinorelbine – cisplatine.

Tumeurs germinales du testicule

BEP, CDDP-VP 16, CISCA, EP, étoposide – cisplatine, GemOx, paclitaxel – ifosfamide - cisplatine, TIP, TOG, VEIP, VIP, VPP.

Tumeur cérébrale

LCP, PCV, procarbazine-CCNU-vincristine.

Cancer de l'utérus, col utérin

paclitaxel – carboplatine, paclitaxel – cisplatine, paclitaxel – ifosfamide - cisplatine, TAP, TIP.

Cancer de la vessie

gemcitabine – cisplatine, gemcitabine – carboplatine, Hd MVAC, MVAC, MV carboplatine, paclitaxel – cisplatine, TP.

Autres

BDR, cyclophosphamide – bortézomib – dexaméthasone, doxorubicine - cisplatine.