



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Traitement de rattrapage par pémétréxed pour les CBNPC : étude rétrospective d'implémentation

Pemetrexed salvage chemotherapy for NSCLC: Implementation study

C. Jungels^a, T. Berghmans^a, A.-P. Meert^a,
J.-J. Lafitte^b, A. Scherpereel^b, J.-P. Sculier^{a,*}

^a Département des soins intensifs et oncologie thoracique, centre des tumeurs, institut Jules-Bordet, université Libre de Bruxelles, 1, rue Heger-Bordet, 1000 Bruxelles, Belgique
^b Service de pneumologie, hôpital Calmette, CHU de Lille, Lille, France

Reçu le 11 février 2011 ; accepté le 21 juin 2011
Disponible sur Internet le 14 décembre 2011

MOTS CLÉS

Pémétréxed ;
Cancer bronchique
non à petites
cellules ;
Implémentation ;
Traitement de
rattrapage ;
Chimiothérapie

Résumé

Introduction. – Des études d'enregistrement ont montré l'efficacité du pémétréxed dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), tant en combinaison en première ligne qu'en monothérapie en traitement de rattrapage. Le but de notre étude d'implémentation est de vérifier, dans une population non sélectionnée, les résultats obtenus avec le pémétréxed en traitement de rattrapage.

Patients et méthodes. – Les dossiers de tous les patients avec un CBNPC ayant reçu du pémétréxed en cas de rechute après au moins une ligne de chimiothérapie ont été revus rétrospectivement dans deux institutions universitaires. La réponse a été évaluée selon les critères de l'OMS et la toxicité selon les critères CTCAE et OMS.

Résultats. – Entre novembre 2004 et septembre 2009, 84 patients ont reçu du pémétréxed en deuxième, troisième ou plus de troisième lignes ($n = 18/14/52$). Le taux de réponse en intention de traitement était de 11,9% (IC à 95%, 5%–18,8%). La survie médiane sans progression était de 2,2 mois et la survie médiane de 6,4 mois. La toxicité de grade 3–5 la plus fréquente était la neutropénie (23,9%).

Conclusion. – Le pémétréxed comme traitement de rattrapage des CBNPC a montré dans une population non sélectionnée, lourdement prétraitée, a confirmé l'activité observée dans les études d'enregistrement malgré une toxicité significative.

© 2011 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sculier@bordet.be (J.-P. Sculier).

KEYWORDS

Pemetrexed;
Non small cell lung
cancer;
Implementation;
Salvage treatment;
Chemotherapy

Summary

Background. — Registration trials demonstrated the activity of pemetrexed in non small cell lung carcinoma (NSCLC) either in combination with first-line agents or in monotherapy for salvage treatment. The aim of our implementation study was to verify, in an unselected population, the results obtained with pemetrexed salvage chemotherapy in clinical practice.

Patients and methods. — The charts of all patients diagnosed with NSCLC, receiving pemetrexed for progressive disease after at least one previous course of chemotherapy, were retrospectively reviewed in two academic institutions. Response was assessed according to WHO and toxicity using the CTCAE and WHO criteria.

Results. — Between November 2004 and September 2009, 84 patients were given pemetrexed as second, third or greater than third line therapy ($n = 18/14/52$). Intent-to-treat response rate was 11.9% (95% CI, 5%–18.8%). Median progression-free survival was 2.2 months and median survival time was 6.4 months. The most frequent grade 3-5 toxicity was neutropenia (23.9%).

Conclusion. — Salvage chemotherapy with pemetrexed for progressing NSCLC confirmed, in an unselected population, who had been extensively treated previously, the level of activity observed in registration trials although a significant toxicity was noted.

© 2011 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) avancés ou métastatiques repose sur l'administration de chimiothérapies, généralement à base de doublets incluant des sels de platine [1]. La plupart des patients présenteront une progression de leur cancer et se verront proposer un traitement de rattrapage. Dans cette indication, plusieurs agents ont montré leur efficacité [1,2], notamment le docétaxel [3], le pémétréxed [4] et les inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR [5].

Le pémétréxed (LY231514, MTA) est un antifolate structurellement apparenté au méthotrexate. Cette molécule inhibe l'activité d'enzymes (thymidilate synthase, dihydrofolate réductase, glycinamide ribonucléotide formyltransférase) intervenant dans le métabolisme des folates et dans la synthèse de l'ADN [6,7]. Plusieurs études ont montré une activité du pémétréxed comme traitement de rattrapage pour les CBNPC [4,8–15]. Elles ont abouti à l'obtention d'une AMM européenne par l'European Medicines Agency (EMA) stipulant son utilisation en monothérapie pour traiter les patients qui ont terminé une série de chimiothérapies. Des modifications nationales à cette AMM ont été ultérieurement apportées comme la restriction de l'usage du médicament aux tumeurs non épidermoïdes. Ces études de phase II et III ont été réalisées dans le contexte de l'enregistrement du médicament par les firmes pharmaceutiques en incluant des populations de patients hautement sélectionnées.

Le but de cette étude d'implémentation est de vérifier en routine clinique, dans une population non sélectionnée, les résultats publiés sur le pémétréxed en traitement de rattrapage dans le contexte des études d'enregistrement.

Patients et méthodes

Nous avons revu les dossiers de tous les patients de deux institutions universitaires (l'institut Jules Bordet à Bruxelles et

le CHRU de Lille) chez lesquels, un CBNPC a été diagnostiqué et qui ont reçu du pémétréxed en traitement de rattrapage après échec primaire ou secondaire d'au moins une ligne de chimiothérapie antérieure jusqu'en septembre 2009 ont été revus. Aucun de ces dossiers n'a été exclu. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique compétent.

Le pémétréxed a été administré à la dose de 500 mg/m², sous forme intraveineuse en dix minutes, toutes les trois semaines sous couverture d'acide folique (350 à 600 µg/j) et de vitamine B12 (1 mg IM toutes les neuf semaines) débutés une à deux semaines avant la première injection de pémétréxed.

La réponse à la chimiothérapie a été évaluée après administration de trois cures, le bilan étant répété toutes les trois cures en cas de poursuite du traitement. Le taux de réponse a été calculé sur base de la meilleure réponse obtenue. Le bilan d'évaluation comprenait une tomographie par émission de positrons (TEP) ou une scintigraphie osseuse et une imagerie cérébrale. La réponse a été évaluée selon les critères de l'OMS [16]. Le traitement a été considéré comme un échec en cas de décès précoce par cancer ou par toxicité ou en cas d'arrêt précoce pour toxicité. Toutes les réponses ont été confirmées collégalement durant une séance de révision des dossiers radiologiques.

La survie a été calculée à partir du premier jour de l'administration du pémétréxed jusqu'à la date de la mort ou du dernier jour connu en vie au moment de l'analyse (4 janvier 2010). La survie sans progression (SSP) a été calculée à partir du premier jour de l'administration du pémétréxed jusqu'à la documentation d'une progression de la maladie, la date du décès ou du dernier jour connu en vie en cas de non-progression. La toxicité biologique a été évaluée selon le Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) et la toxicité clinique selon les critères de l'OMS.

Afin de comparer les résultats de l'étude d'implémentation à ceux des études publiées, nous avons cherché dans les dossiers les critères d'éligibilité

tels que ceux utilisés dans l'étude de Hanna et al. [4]: diagnostic histologique ou cytologique de CBNPC localement avancé ou métastatique, échec primaire ou secondaire à une seule chimiothérapie antérieure pour maladie avancée (une ligne supplémentaire était acceptée s'il s'agissait d'une ligne néoadjuvante, adjuvante), lésion mesurable ou évaluable, indice de performance de 0 à 2, fonctions médullaires (neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, hémoglobine $\geq 9 g/dl$), hépatique (bilirubinémie $< 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale, alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase $< 3 \times$ la limite supérieure de la normale) et rénale (clearance de la créatinine $\geq 45 ml/min$) adéquates, absence de métastases cérébrales symptomatiques ou non contrôlées, pas de perte de poids significative ($\geq 10\%$ du poids dans les six semaines précédant l'inclusion), pas de neuropathie périphérique supérieure ou égale à grade 3, pas d'épanchement pleuraux incontrôlés, incapacité d'interrompre la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La survie a été évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des durées de survie a été effectuée par la méthode du log-rank. Le test du χ^2 (avec correction de Yates) et le test exact de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des taux de réponse, de contrôle de la maladie et des toxicités. Un modèle de Cox a été utilisé pour les analyses multivariées. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel Statistica (Statsoft, France).

Résultats

Entre novembre 2004 et septembre 2009, 84 patients ayant un CBNPC en progression après chimiothérapie antérieure ont reçu du pémétréxed à l'institut Bordet ou au CHRU de Lille. Leurs caractéristiques principales sont décrites dans le Tableau 1. La seule différence notable entre les deux centres est que les patients du CHRU de Lille étaient plus lourdement prétraités ($p < 0,001$).

Selon les critères utilisés, 64 patients (76%) auraient été inéligibles pour l'étude d'enregistrement de Hanna [4]. Les principales causes d'inéligibilité étaient: l'administration antérieure de plus d'une ligne de chimiothérapie pour maladie avancée ($n=59$), des métastases cérébrales symptomatiques ($n=8$), un épanchement pleural non contrôlé ($n=5$), une perte de poids supérieure ou égale à 10% dans les six semaines précédant la première administration de pémétréxed ($n=4$), un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl ($n=4$), un taux de neutrophiles inférieur à 1500 par millimètre cube ($n=1$), un taux de plaquettes inférieur à 10^5 par millimètre cube ($n=2$), une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min ($n=1$) et un indice de performance supérieur à 2 ($n=1$).

Un nombre médian de trois cures de pémétréxed a été administré (étendue 1–18). Le taux de réponse en intention de traiter était de 11,9% (intervalle de confiance [IC] à 95%, 5%–18,8%). Le taux de contrôle de la maladie (réponse partielle plus maladie stable) était de 33,3% (IC à 95%, 23,3%–43,4%). Le détail de la réponse au traitement est repris dans le Tableau 2. Les dix réponses partielles ont toutes été observées dans des cancers non épidermoïdes dont huit étaient un adénocarcinome. Aucune

réponse objective n'a été constatée pour les 17 patients atteints d'un carcinome épidermoïde. Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,2$). Parmi les dix répondeurs, deux ont reçu le pémétréxed en deuxième ligne, deux en troisième ligne, trois en quatrième ligne, deux en cinquième et un en septième ligne. Sept patients avaient présenté une réponse partielle à au moins une ligne antérieure de chimiothérapie et trois avaient comme meilleure réponse antérieure une maladie stable. Seul un des répondeurs aurait été éligible pour l'étude prospective de Hanna et al. [4]. Nous n'avons trouvé aucun facteur prédictif de la réponse au pémétréxed (Tableau 3).

Le détail des toxicités hématologiques et non-hématologiques est présenté dans le Tableau 4. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les patients traités en seconde ligne ou au-delà. La toxicité hématologique la plus fréquemment observée était une neutropénie de grade supérieure ou égale à 3 chez 23,8% des patients. Quatre patients (4,8%) ont dû être hospitalisés pour neutropénie fébrile. Deux patients sont décédés dans un contexte d'aplasie fébrile. Trois arrêts précoces (avant le premier bilan) ont été motivés par une toxicité excessive: dégradation majeure de l'état général liée à une mauvaise tolérance biologique et clinique, toxicité hépatique majeure et atteinte cutanée. La dose de pémétréxed a du être réduite à 75% chez cinq patients (6%) pour toxicité rénale ($n=1$), hématologique ($n=3$) et hépatique ($n=1$).

À la date d'analyse, 64 patients étaient décédés. La survie médiane sans progression était de 2,2 mois et la survie médiane de 6,4 mois. Les facteurs pronostiques pour la survie significatifs en analyse univariée étaient le sexe féminin ($p=0,047$) et un bon indice de performance (IP 0–1) ($p=0,033$) (Tableau 3). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les durées de survie selon que les patients étaient éligibles selon les critères de l'étude de Hanna [4] (survie médiane 8,1 mois) ou ne l'étaient pas (survie médiane 5,1 mois) ($p=0,36$). En analyse multivariée, seul l'indice de performance est significativement associé à une meilleure survie (*hasard ratio*=2,07, IC 95%, 1,11–3,85; $p=0,021$).

Discussion

Dans une étude d'implémentation incluant une population non sélectionnée de patients avec CBNPC en rechute après au moins une ligne de chimiothérapie, nous avons montré que le pémétréxed en traitement de rattrapage présentait une activité similaire à celle observée dans les études d'enregistrement, que cela concerne le taux de réponse, la SSP ou la survie globale. Néanmoins, la toxicité associée à ce type de traitement s'est avérée importante, essentielle sur le plan hématologique.

En 2004, l'étude de phase III sur laquelle s'est basée l'enregistrement du pémétréxed en traitement de rattrapage pour les CBNPC [4] a montré que cette molécule avait une activité comparable au docétaxel chez les patients en rechute ou progressant après une seule ligne de chimiothérapie. La toxicité apparaissait moindre dans le groupe ayant reçu le pémétréxed. Le taux de réponse était de 9,1%, la SSP de 2,9 mois et la survie globale médiane de

Tableau 1 Caractéristiques des patients ayant reçu du pémétréxed en chimiothérapie de rattrapage.

Caractéristiques	Bordet	CHRU de Lille	Éligibilité selon l'étude « Hanna » [4]		Total
			Oui	Non	
<i>Nombre de patients</i>	33	51	20	64	84
<i>Âge</i>					
Médiane	59	56	60	56	56
Étendue	36–79	42–77	42–79	36–77	36–79
<i>Sexe</i>					
Masculin	22 (66,7)	42 (82,4)	14 (70)	50 (78,1)	64 (76,2)
Féminin	11 (33,3)	9 (17,6)	6 (30)	14 (21,9)	20 (23,8)
<i>Indice de performance</i>					
0	0	8 (15,7)	1 (5)	7 (10,9)	8 (9,5)
1	16 (48,5)	33 (64,7)	11 (55)	38 (59,4)	49 (58,3)
2	9 (27,3)	10 (19,6)	5 (25)	14 (21,9)	19 (22,6)
3	1 (3,1)	0	0	1 (1,6)	1 (1,2)
Inconnu	7 (21,2)	0	3 (15)	4 (6,3)	7 (8,3)
<i>Habitudes tabagiques</i>					
Oui	29 (87,9)	45 (88,2)	17 (85)	57 (89,1)	74 (88,1)
Non	4 (12,1)	4 (7,8)	3 (15)	5 (7,8)	8 (9,5)
Inconnue	0	2 (3,9)	0	2 (3,1)	2 (2,4)
<i>Histologie</i>					
Adénocarcinome	23 (69,7)	34 (66,7)	12 (60)	45 (70,3)	57 (67,9)
Épidermoïde	6 (18,2)	11 (21,6)	7 (35)	10 (15,6)	17 (20,2)
Autre histologie	4 (12,1)	6 (11,8)	1 (5)	9 (14,1)	10 (11,9)
<i>Stade</i>					
IIIB (ISS 1997)	1 (3)	1 (2)	2 (10)	0	2 (2,4)
IV (ISS 1997)	32 (97)	50 (98)	18 (90)	64 (100)	82 (97,6)
IIIB (ISS 2010)	0	2 (4)	1 (5)	1 (1,6)	2 (2,4)
IV (ISS 2010)	33 (100)	49 (96)	19 (95)	63 (98,4)	82 (97,6)
<i>Nombre de lignes de CT antérieures</i>					
1	15 (45,5)	3 (5,9)	14 (70)	4 (6,3)	18 (21,4)
2	10 (30,3)	4 (7,8)	3 (15)	11 (17,2)	14 (16,7)
> 2	8 (24,2)	44 (86,3)	3 (15)	49 (76,6)	52 (61,9)
<i>CT antérieure à base de sels de platine</i>					
Oui	27 (81,8)	47 (92,2)	17 (85)	57 (89,1)	74 (88,1)
Non	6 (18,2)	4 (7,8)	3 (15)	7 (10,9)	10 (11,9)
<i>Meilleure réponse aux lignes antérieures de CT</i>					
RC/RP	18 (54,6)	33 (64,7)	12 (60)	39 (60,9)	51 (60,7)
MS	8 (24,2)	11 (21,6)	7 (35)	12 (18,8)	19 (22,6)
MP	6 (18,1)	7 (13,7)	0	13 (20,3)	13 (15,5)
Inévaluable	1 (3)	0	1 (5)	0	1 (1,2)

Nombres entre parenthèses sont exprimés en pourcentage.

ISS: International Staging System; CT: chimiothérapie; RC: réponse complète; RP: réponse partielle; MS: maladie stable; MP: maladie progressive.

8,3 mois. Depuis lors, plusieurs études ont retrouvé une efficacité similaire (Tableau 5). Il s'agit, cependant, en majorité d'études commerciales basées sur des populations sélectionnées, excluant nombre de patients à cause de critères souvent associés à un mauvais pronostic. Le but d'une étude d'implémentation étant de vérifier la validité des observations des études d'enregistrement et des recommandations

de traitement qui en résultent pour la pratique clinique de routine, nous avons confirmé dans une population non sélectionnée, dont la majorité des patients n'auraient pu être inclus dans un essai clinique, les résultats obtenus dans les travaux antérieurs.

Le taux de réponse que nous avons observé est similaire à celui retrouvé dans la littérature, tandis que la SSP

Tableau 2 Meilleure réponse au pémétréxed.

Meilleure réponse au pémétréxed	Bordet	Lille	Total
Réponse complète	0	0	0
Réponse partielle	4 (12,1%)	6 (11,8%)	10 (11,9%)
Maladie stable	9 (27,3%)	9 (17,6%)	18 (21,4%)
Maladie progressive	11 (33,3%)	24 (47,1%)	35 (41,7%)
Décès par toxicité	1 (3%)	1 (2%)	2 (2,4%)
Décès précoce par néoplasie	4 (12,1%)	5 (9,8%)	9 (10,7%)
Décès intercurrent	1 (3%)	0	1 (1,2%)
Arrêt pour toxicité	2 (6,1%)	1 (2%)	3 (3,6%)
Inévaluable	1 (3%)	5 (9,8%)	6 (7,1%)

et la survie médiane se rapprochent des valeurs les plus basses rapportées antérieurement. L'étude qui se rapproche le plus de la nôtre par son caractère rétrospectif, l'inclusion d'une population non sélectionnée et par l'administration

du pémétréxed au-delà de la deuxième ligne chez plus de 70% des patients a été publiée par Sun et al. [14]. Le taux de réponse était de 12%, identique à celui de la présente étude, alors que la survie médiane de 12,8 mois était largement

Tableau 3 Analyses univariées de facteurs prédictifs de la réponse au pémétréxed et de facteurs pronostiques pour la survie.

Caractéristique	Réponse		Survie		
	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	Survie médiane (mois)	<i>p</i>
Âge					
< 60 ans	4	0,17	52	4,8	0,22
≥ 60 ans	6		32	8,2	
Sexe					
Masculin	6	0,24	64	4,9	0,047
Féminin	4		20	9,6	
Indice de performance					
0–1	9	0,44	57	7	0,033
≥ 2	1		20	3,1	
Stade (ISS 2010)					
IIIB	0	–	2	–	–
IV	10		82	6,4	
Institution					
Bordet	4	1	33	6,4	0,62
Lille	6		51	5,9	
Éligibilité selon critères Hanna et al. [4]					
Éligible	1	0,44	20	8,1	0,36
Inéligible	9		64	5,1	
Histologie					
Épidermoïde	0	0,2	17	3,0	0,068
Non épidermoïde	10		67	6,7	
Meilleure réponse à la CT antérieure					
RP	7	0,73	51	5	0,58
MS + MP	3		32	6	
Nombre de lignes antérieures					
1	18			8,2	0,34
> 1	66			3,5	

n : nombre de patients ; ISS : International Staging System ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive ; CT : chimiothérapie.

Tableau 4 Toxicités observées sous pémétréxed.

	Grade			
	Tous (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)
<i>Toxicités hématologique et biologique</i>				
Hémoglobine	43 (51,2)	8 (9,5)	1 (1,2)	
Neutrophiles	40 (47,6)	15 (17,9)	3 (3,6)	2 (2,4)
Plaquettes	20 (23,8)	3 (3,6)	3 (3,6)	0
Créatinine	7 (8,3)	0	0	0
ALT/AST	35 (41,7)	5 (6)	0	0
<i>Toxicité clinique</i>				
Nausées/vomissements	30 (35,7)	0	0	
Cutanée	23 (27,4)	1 (1,2)	0	
Muqueuse	14 (16,7)	0	0	
Diarrhée	12 (14,3)	0	0	

Pourcentage exprimé par rapport au nombre de patients.

supérieure à la majorité des autres études. L'administration de pémétréxed au-delà de la seconde ligne peut ainsi se justifier chez des patients demandeurs d'un traitement et dont l'état général permet d'envisager une chimiothérapie par pémétréxed. Ainsi, les spécifications de l'AMM en Belgique stipulent que la molécule peut être administrée en monothérapie en traitement de rattrapage sans spécification de la ligne de traitement.

Nous avons également confirmé que le pémétréxed était essentiellement actif dans les tumeurs non épidermoïdes comme cela a été montré dans des études de chimiothérapie de rattrapage ou en première ligne [17]. Dans notre série, aucune réponse objective n'a été obtenue

parmi les patients atteints d'un carcinome épidermoïde. De même, la survie était moindre dans ce groupe de patients même si la différence n'atteignait pas la signification statistique ($p=0,07$). Même si aucun facteur prédictif de réponse au pémétréxed n'a été trouvé, il est à noter qu'aucune réponse objective n'a été observée chez les patients ayant antérieurement toujours progressé sous chimiothérapie.

Nous avons observé que lorsque le pémétréxed est administré hors essai clinique, sa toxicité, essentiellement hématologique, était supérieure à celle des études publiées dans la littérature malgré la variabilité importante entre les publications, limitant la pertinence d'une comparaison

Tableau 5 Études évaluant l'efficacité du pémétréxed en traitement de rattrapage dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

Référence	Type d'étude	Dose mg/m ²	n	Meilleure réponse au pémétréxed			Survie (mois)	
				RC/RP (%)	MS (%)	MP (%)	SM	SSP
Smit et al., 2003 [8]	Phase II	500	81	8,9	32	38	5,7	2
Hanna et al., 2004 [4]	Phase III	500	283	9,1			8,3	2,9
Bearz et al., 2007 [9]	Observationnelle	500	160	11,2	28,7	52,5	12	3
Cullen et al., 2008 [10]	Phase III	500	295	7,1	50,6	35,6	6,7	2,6
		900	293	4,3	53,1	36,7	6,9	2,8
Ohe et al., 2008 [11]	Phase II	500	114	18,5	37	44,4	16	3
		1000	111	14,8	31,5	53,7	12,6	2,5
Russo et al., 2008 [12]	Phase II	500	95	9,2	26,4	56,3		3,1
Smit et al., 2009 [13]	Phase II	500	121	6	62	24	7,6	2,8
Sun et al., 2009 [14]	Rétrospective	500	100	12	43	38	12,8	3,03
Hong et al., 2010 [15]	Rétrospective	500	20	5,3	—	—	5,6	1,7
Présente étude	Implémentation	500	84	11,9	21,4	41,7	6,4	2,2

n: nombre de patients; RC: réponse complète; RP: réponse partielle; MS: maladie stable; MP: maladie progressive; SM: survie médiane; SSP: survie sans progression.

directe. Néanmoins, nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative de survenue d'une toxicité sévère entre les patients traités en seconde ligne ou au-delà de celle-ci. Cette augmentation de toxicité pourrait en partie être expliquée par le nombre plus important de traitements antérieurs. Seule l'étude de Smit et al. [8] a montré une toxicité supérieure, mais le pémétréxed y était administré sans acide folique et vitamine B12, dont l'adjonction au traitement a montré réduire significativement les perturbations de l'hémogramme induite par le pémétréxed [18]. Compte tenu de cette toxicité, l'administration d'une chimiothérapie chez des patients parfois lourdement prétraités doit se discuter sur base des risques encourus et des bénéfices attendus.

En conclusion, notre étude d'implémentation confirme, dans une population non sélectionnée traitée en routine avec des patients qui, pour la plupart, auraient été inéligibles aux études d'enregistrement, l'efficacité du pémétréxed comme traitement de rattrapage pour le CBNPC malgré une toxicité importante. Ce traitement apparaît essentiellement efficace chez les patients porteurs d'une tumeur non épidermoïde.

Cette étude a été présentée au 15^e congrès de pneumologie de langue française et au 35^e Congrès de l'European Society of Medical Oncology.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Sculier JP, Moro-Sibilot D. First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2009;33:915–30.
- [2] de Marinis F, Grossi F. Clinical evidence for second- and third-line treatment options in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13:14–20.
- [3] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
- [4] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
- [5] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
- [6] Adjei AA. Pemetrexed (ALIMTA), a novel multitargeted antineoplastic agent. *Clin Cancer Res* 2004;10:4276s–80s.
- [7] Rossi A, Ricciardi S, Maione P, et al. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. *Lung Cancer* 2009;66:141–9.
- [8] Smit EF, Mattson K, von Pawel J, et al. ALIMTA (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2003;14:455–60.
- [9] Bearz A, Garassino I, Cavina R, et al. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: a multi-institutional observational study. *Lung Cancer* 2008;60:240–5.
- [10] Cullen MH, Zatloukal P, Sorenson S, et al. A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008;19:939–45.
- [11] Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, et al. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4206–12.
- [12] Russo F, Bearz A, Pampaloni G. Pemetrexed single agent chemotherapy in previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2008;8:216.
- [13] Smit EF, Burgers SA, Biesma B, et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2038–45.
- [14] Sun JM, Lee KW, Kim JH, et al. Efficacy and toxicity of pemetrexed as a third-line treatment for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:27–32.
- [15] Hong J, Kyung SY, Lee SP, et al. Pemetrexed versus gefitinib versus erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med* 2010;25:294–300.
- [16] WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publication n°48. Geneva: 1979.
- [17] Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in non squamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:64–70.
- [18] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636–44.