

# Artigo Original

## Original Article

A Araújo<sup>1,2</sup>F Barata<sup>2,3</sup>B Parente<sup>2,4</sup>S Rego<sup>2,5</sup>E Teixeira<sup>2,6</sup>M Melo<sup>2,7</sup>H Queiroga<sup>2,8</sup>J Cunha<sup>2,9</sup>J Duarte<sup>2,10</sup>A Coelho<sup>2,11</sup>

Pelo Grupo de Estudos do Cancro  
do Pulmão

## Pemetrexed na segunda linha de tratamento do carcinoma do pulmão de não pequenas células – A experiência portuguesa

### *Pemetrexed in second line treatment of non-small cell lung cancer – The portuguese experience*

Recebido para publicação/received for publication: 08.05.14

Aceite para publicação/accepted for publication: 08.06.20

#### Resumo

Até 2004, docetaxel em monoterapia era o tratamento *standard* de segunda linha para o carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC). O pemetrexed (P) mostrou, neste grupo, actividade semelhante com uma melhor tolerância. Em Portugal, foi introduzido em Outubro de 2004.

#### Abstract

Until 2004, docetaxel in monotherapy was the standard for second-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Pemetrexed (P) has shown similar activity in this setting with a better adverse event profile. In Portugal, it was introduced in October of 2004.

<sup>1</sup> Coordenador do projecto e relator do documento. Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, Porto / Project coordinator and responsible for documentation – Medical Oncology Unit, Portuguese Oncology Institute – Centro do Porto, Porto

<sup>2</sup> Participantes / Participants

<sup>3</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra / Pulmonology Unit, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra

<sup>4</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Gaia, VN Gaia / Pulmonology Unit, Centro Hospitalar de Gaia, VN Gaia

<sup>5</sup> Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, Porto / Medical Oncology Unit, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, Porto

<sup>6</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa / Pulmonology Unit, Hospital de Santa Maria, Lisboa

<sup>7</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de Pulido Valente, Lisboa / Pulmonology Unit, Hospital Pulido Valente, Lisboa

<sup>8</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João, Porto / Pulmonology Unit, Hospital de S. João, Porto

<sup>9</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital de S. Marcos, Braga / Pulmonology Unit, Hospital de S. Marcos, Braga

<sup>10</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital Garcia de Orta, Almada / Pulmonology Unit, Hospital Garcia de Orta, Almada

<sup>11</sup> Unidade de Oncologia Molecular, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, Porto / Molecular Oncology Unit, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, Porto

#### Correspondência / Correspondence:

António Araújo

Departamento de Oncologia Médica

Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto

Rua Dr. António Bernardino de Almeida

4200 Porto - Portugal

Tel.: 00351 22 5084000 - Fax.: 00351 22 5084008

E-mail: amfaraujo@netcabo.pt

Realizou-se uma análise retrospectiva dos doentes que receberam P para a segunda linha de CPNPC em Portugal de Outubro de 2004 a Dezembro de 2006. Os dados foram recolhidos dos registos dos doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, tratados nos centros que participam no Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão (GECPC), que falharam uma primeira linha de quimioterapia. A resposta objectiva (OR; resposta completa [CR] ou parcial [PR]) foi avaliada segundo RECIST e a avaliação da segurança usando os registos dos acontecimentos adversos graves e não graves (SAE/AE).

Até Dezembro de 2006, os 19 centros GECPC registaram 244 doentes que receberam P  $\geq 1$  ciclo e que foram considerados avaliáveis. Demografia: masculino/feminino, 175/69; idade mediana, 57,0 anos (variação 20-81); história de tabagismo, s/ex/n, 116/57/71; adenocarcinoma/carcinoma células escamosas/outras histologias, 141/72/31; tempo médio até progressão (TTP) 8,07 meses. O controlo da doença, avaliável em 209 doentes, foi observado em 116 (55,5%): 2 CR, 45 PR e 69 SD; TTP médio 4,70 meses. A maioria dos AE foi anemia (15 doentes) e neutropenia (18 doentes) de grau 3. A sobrevivência global média foi de 17,27 meses.

Esta análise retrospectiva revelou uma taxa de controlo da doença (55,5%) e um TTP (4,7 meses) na nossa população não seleccionada semelhante ao descrito na literatura. P é uma opção para a segunda linha do CPNPC com uma boa tolerabilidade.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (Sup.2): S9-S20**

**Palavras-chave:** Carcinoma do pulmão de não pequenas células, pemetrexed, quimioterapia de segunda linha.

We have carried out a retrospective analysis of patients (pts) who received P for second-line NSCLC in Portugal from October 2004 to December 2006. Data were collected from the records of pts with locally advanced or metastatic NSCLC and failed first-line chemotherapy enrolled in centers participating in the Portuguese Lung Cancer Study Group (GECPC). Objective response (OR; complete [CR] or partial [PR] response) was evaluated using RECIST and safety was assessed using serious or non-serious adverse events (SAEs/AEs).

By December 2006, 19 GECPC centers had enrolled 244 pts who had received P for  $\geq 1$  cycle, and were considered evaluable for both objective response and safety. Demography: male/female, 175/69; median age, 57.0 years (range 20-81); smoking status, y/ex/n, 116/57/71; adenocarcinoma / squamous-cell carcinoma/other histology, 141/72/31; mean time to progression (TTP) 8.07 months. Disease control in 209 evaluable pts was observed in 116 (55.5%): 2 CR, 45 PR and 69 SD; mean TTP 4.70 months. The majority of AEs were grade 3 anemia (15 pts) and neutropenia (18 pts). The mean overall survival was 17.27 months.

Our retrospective analysis has observed a similar disease control rate with P in 2nd line (55.5%), and TTP (4.7 months) in our current unselected population to that published in the literature. P is an option for second-line NSCLC with a good tolerability.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (Sup.2): S9-S20**

**Key-words:** Non-small cell lung cancer, pemetrexed, second-line chemotherapy

## Introdução

Na Europa, em 2006, estima-se que tenham sido diagnosticados 3 191 600 novos casos de cancro. Destes, o cancro do pulmão é o terceiro mais frequente, logo a seguir ao da mama e ao do cólon e recto, com 412 000 novos casos. Neste período, estimam-se que tenham ocorrido cerca de 1,7 milhões de mortes por cancro, sendo as mais frequentes causadas pelo do pulmão (334 800), que contabiliza 1/5 do total do número de mortes por cancro<sup>1</sup>.

Para os doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com um bom estado geral (bom *performance status*), em estágio IIIB (com derrame pleural) ou IV, o tratamento *standard* é a quimioterapia baseada na platina<sup>2,3</sup>. No entanto, esta confere um tempo de sobrevivência que não ultrapassa os 10 meses<sup>4</sup> e uma taxa de sobrevivência média no 1.º ano de cerca de 10%<sup>5</sup>. Em ensaios clínicos, aproximadamente 30-40% dos doentes recidiva ou progride após esta primeira linha de tratamento, vindo a receber uma segunda linha de tratamento<sup>6-8</sup>.

Para o tratamento de segunda linha do CPNPC, a partir de 2000, recomendava-se o docetaxel na dose de 75 mg/m<sup>2</sup> que, quando comparado com o melhor cuidado de suporte ou com outros fármacos citostáticos (vinorelbina ou ifosfamida), mostrou estar associado a um aumento significativo da sobrevivência e com um perfil de toxicidade aceitável<sup>9, 10</sup>. Em 2004, surgiu o pemetrexed (P), um antifolato multialvo que mostrou uma actividade semelhante ao docetaxel neste grupo de doentes, na dose de 500 mg m<sup>2</sup>, mas com um perfil de tolerabilidade mais favorável<sup>11</sup>. Este último fármaco foi introduzido em Portugal em Outubro de 2004, pelo que o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão (GECP) decidiu realizar uma avaliação da sua eficácia em segunda

## Introduction

An estimated 3 191 600 new cases of cancer were diagnosed in Europe in 2006. Lung cancer was the third most frequent of these, with 412 000 new cases, following breast cancer and colon/rectal cancer. An estimated 1.7 million cancer deaths occurred during this period, with the majority caused by lung cancer (334 800), which make up 1/5 of the total number of cancer deaths<sup>1</sup>.

The standard treatment for non-small cell lung cancer patients (NSCLC) with a good performance status in stage IIIB (with pleural effusion) or IV is platin-based chemotherapy<sup>2,3</sup>. This gives a maximum survival time of 10 months<sup>4</sup> and a mean first year survival rate of approx. 10%<sup>5</sup>. In clinical trials, approximately 30-40% of patients relapse or progress after this first-line treatment and receive a second-line treatment<sup>6-8</sup>.

A 75 mg/m<sup>2</sup> dose of docetaxel was recommended for second-line NSCLC treatment after 2000, which, in comparison with the best support care or other cytostatic drugs (vinorelbine or ifosfamide), was associated with an improved survival rate and an acceptable toxicity profile<sup>9,10</sup>. Pemetrexed (P), a multi-target anti-folate, arrived in 2004 and demonstrated similar activity to docetaxel in this patient group in a 500 mg/m<sup>2</sup> dose, but had a better adverse event profile<sup>11</sup>. Pemetrexed was introduced in Portugal in October 2004, and the Portuguese Lung Cancer Study Group (GECP) decided to conduct a study evaluating its efficacy as second-line treatment in randomised Portuguese NSCLC patients.

linha nos doentes portugueses com CPNPC não seleccionados.

### Material e métodos

Este foi um estudo retrospectivo realizado nos centros que estão representados no GECP através da consulta dos processos clínicos dos doentes seleccionados. Foram avaliados os seguintes parâmetros: demografia dos doentes, resposta objectiva (OR; resposta completa [CR] ou parcial [PR]) usando os critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), tempo até progressão (TTP), taxa de sobrevida global (OS) e avaliação da segurança usando os registos dos acontecimentos adversos graves e não graves (SAE/AE). As toxicidades foram graduadas de acordo com o NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), versão 2.0.

Os doentes elegíveis tinham um diagnóstico de CPNPC localmente avançado ou metastático, que tinha progredido após uma primeira linha de quimioterapia e que receberam uma segunda linha de tratamento com P. O P foi administrado na dose de 500 mg/m<sup>2</sup>, com suplementos de vitamina B12 e de ácido fólico, de 3 em 3 semanas. O reestadiamento dos doentes, para avaliação da resposta, foi realizado de acordo com o estabelecido em cada instituição.

Todos os doentes tratados foram considerados para a análise estatística. O teste exacto de Fisher e o teste de Mann-Whitney foram usados para investigar o significado das relações entre as variáveis qualitativas e as quantitativas, respectivamente.

O TTP foi definido como o tempo desde o primeiro dia da administração da medicação até à data da primeira observação de progressão ou morte devido à doença. A OS foi defi-

### Material and methods

We carried out a retrospective analysis of patients enrolled in centres participating in the Portuguese Lung Cancer Study Group (GECP) through collecting data from selected clinical files. We evaluated patient characteristics, objective response (OR; complete [CR] or partial [PR] response) using RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) criteria, time to progression (TTP), overall survival (OS) and safety, using records of serious or non-serious adverse events (SAEs/AEs).

The toxicities were graded in line with the NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), version 2.0.

Eligible patients had locally advanced or metastatic NSCLC which had progressed after failed first-line chemotherapy and who had received second-line treatment with P. 500 mg/m<sup>2</sup> doses of P were administered every 3 weeks along with a vitamin B12 and folic acid supplement. Patient re-staging to evaluate the response was carried out in line with the principles of each institution.

All patients treated were included in the statistical analysis. The Fisher exact test and the Mann-Whitney test were used to investigate the significance of the relationships between the qualitative and quantitative variables respectively.

The TTP was defined as the time from the first day of medication administration to the date of the first sign of progression or death caused by the disease. The OS was defined as the time from diagnosis to death. TTP and OS were analysed using the Kaplan-Meier method. The response rate was defined as the percentage of patients among all the eligible patients with a CR or PR. The response rate was calculated with a cor-

nida como o tempo desde a data do diagnóstico até à data da morte. TTP e OS foram analisados pelo método de Kaplan-Meier. A taxa de resposta foi definida como a percentagem de doentes com uma CP ou PR entre todos os doentes avaliáveis. A taxa de resposta ao tratamento foi calculada com o correspondente intervalo de confiança de 95% (CI). A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS, na versão 15.0.

### Resultados

Entre Outubro de 2004 e Dezembro de 2006, os 19 centros representados no GECP registaram 244 doentes que receberam P  $\geq 1$  ciclo e que foram considerados avaliáveis.

As características demográficas dos doentes foram resumidas no Quadro I.

Do total dos doentes, eram 175 do sexo masculino e 69 do feminino. A idade mediana foi de 57,0 anos, com uma variação entre 20-81 anos. Cento e setenta e três doentes tinham uma história de tabagismo e 222 apresentaram-se com um *performance status* de 0-1. Em termos histológicos, 141 eram adenocarcinomas e 72 carcinomas eram do tipo de células escamosas. O esquema de quimioterapia de primeira linha utilizado englobou platina em 239 doentes, gemcitabina em 155 e taxano em 58. O número médio de ciclos de quimioterapia administrado em primeira linha foi de 4,8 ciclos/doente. O TTP médio da primeira linha foi de 8,07 meses (Fig. 1), não se encontrando qualquer diferença estatisticamente significativa entre qualquer um dos esquemas de quimioterapia utilizados.

Com a utilização de P em segunda linha, administraram-se um total de 1041 ciclos, tendo em média cada doente recebido 4,3

responding 95% confidence interval (CI). Statistical analysis was performed using the SPSS software package version 15.0.

### Results

Between October 2004 and December 2006, the 19 GECP centres represented had enrolled 244 patients who had received P for  $\geq 1$  cycle, and were considered eligible. Table I shows the patients' characteristics.

175 of the patients were male and 69 female. The mean age was 57.0 years old, with a 20-81 year variation. 173 had a smoking status and 222 had a 0-1 performance status. 141 had adenocarcinomas and 72 squamous cell carcinomas. 239 patients had platin-based first-line chemotherapy, 155 gemcitabine-based and 58 taxane-based. The mean number of first-line chemotherapy cycles administered was 4.8 cycles/patient. Mean first-line TTP was 8.07 months (Fig. 1), with no statistically significant difference seen between any of the chemotherapy schemes used.

A total of 1041 cycles of second-line P was administered, with each patient receiving mean 4.3 cycles. Disease control in 209 eligible patients was observed in 116 (55.5%): 2 CR, 45 PR and 69 SD. Mean second-line TTP was 4.70 months (Figure 2). Mean overall survival was 17.27 months (Figure 3). In terms of tolerance, P was a drug with a good adverse events profile. The majority of the AEs were anaemia (15 patients) and grade 3 neutropaenia (18 patients) (Table II).

The authors also analysed the TTP and OS of the squamous cell carcinoma patient group and the adenocarcinoma and large-cell carcinoma patient group. The TTPs of these two groups were different and while

## PEMETREXED NA SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO DO CARCINOMA DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS – A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

A Araújo, F Barata, B Parente, S Rego, E Teixeira, M Melo, H Queiroga, J Cunha, J Duarte, A Coelho

**Quadro I** – Características iniciais dos doentes e da doença

Características	% de doentes (n=244)
Género	
Masculino	71,7
Feminino	28,3
Idade (anos)	
Mediana	57
Variação	20-81
História de tabagismo	
Não	29,1
Ex	23,4
Sim	47,5
Performance status	
0	16,8
1	74,2
2	9,0
Histologia	
Adenocarcinoma	57,8
Carcinoma de células escamosas	29,5
Outros	12,7
Estádio	
IIIB	32,4
IV	67,6
Esquema de primeira linha	
Platina prévia	98,0
Gemcitabina prévia	63,5
Taxano prévio	23,8

ciclos. O controlo da doença, avaliável em 209 doentes, foi observado em 116 (55,5%): 2 CR, 45 PR e 69 SD. O TTP médio da segunda linha foi de 4,70 meses (Fig. 2). A sobrevivência global média foi de 17,27 meses (Fig. 3). Relativamente à tolerância, o P mostrou-se um fármaco com poucos efeitos adversos, tendo sido a maioria dos AE constituídos por anemia (15 doentes) e neutropenia (18) de grau 3 (Quadro II).

this different attained statistical significance ( $P=0.040$ ) (Figure 4), there was no statistically significant difference seen in the OS ( $P=0.675$ ).

### Discussion and conclusions

We carried out a retrospective analysis of randomised daily clinical practice patients who received second-line locally advanced

PEMETREXED NA SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO DO CARCINOMA DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS – A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

A Araújo, F Barata, B Parente, S Rego, E Teixeira, M Melo, H Queiroga, J Cunha, J Duarte, A Coelho

**Table I** – Initial patient and disease characteristics.

Characteristics	% of Patients (n=244)
Type	
Male	71.7
Female	28.3
Age (years)	
Mean	57
Variation	20-81
Smoking status	
No	29.1
Ex	23.4
Yes	47.5
Performance status	
0	16.8
1	74.2
2	9.0
Histology	
Adenocarcinoma	57.8
Squamous cell carcinoma	29.5
Others	12.7
Stage	
IIIB	32.4
IV	67.6
1 <sup>st</sup> line scheme	
Previous platin	98.0
Previous gemcitabine	63.5
Previous taxane	23.8

Os autores analisaram também TTP e OS entre os grupos de doentes com carcinoma de células escamosas e o grupo com adenocarcinomas e carcinoma de grandes células. Verificou-se que o TTP nestes dois grupos era diferente e que essa diferença era estatisticamente significativa ( $P=0,040$ ) (Fig. 4), não se observando qualquer diferença estatisticamente significativa na OS ( $P=0,675$ ).

or metastatic NSCLC treatment with P. In comparing our results with those of the randomised phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel<sup>11</sup> we found no statistically significant differences in the two study populations. The response rates gleaned (CR/PR/SD) were similar to those found in the literature, with a 55.5% disease control in our study and 54.9% in a study published earlier<sup>11</sup>. The TTP of P was 3.4

# PEMETREXED NA SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO DO CARCINOMA DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS – A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

A Araújo, F Barata, B Parente, S Rego, E Teixeira, M Melo, H Queiroga, J Cunha, J Duarte, A Coelho

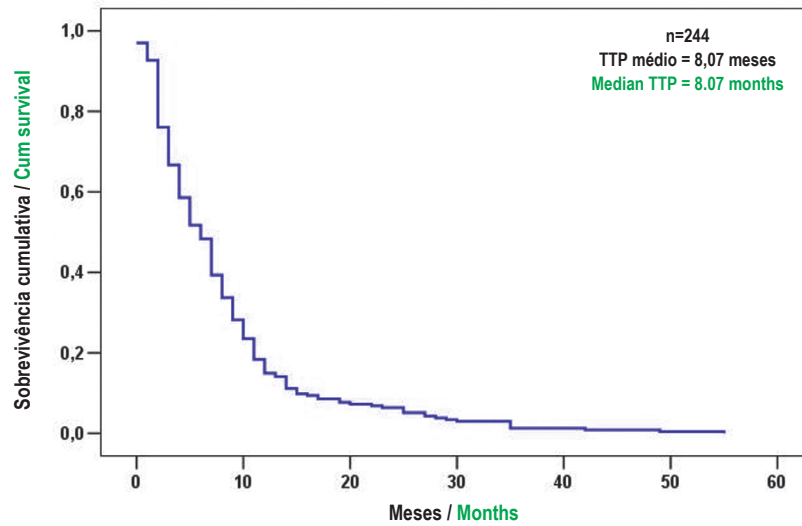


Fig. 1 – Tempo até progressão (TTP) da primeira linha de quimioterapia

Fig. 1 – Time to progression (TTP) of first-line chemotherapy

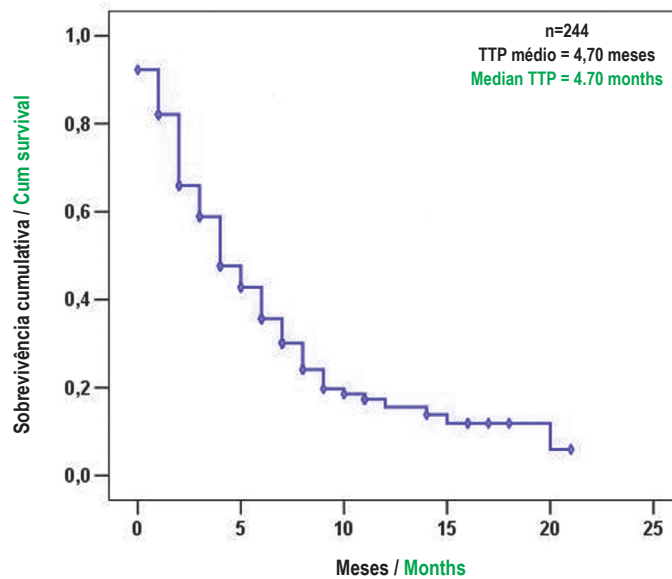


Fig. 2 – Tempo até progressão (TTP) da segunda linha de quimioterapia

Fig. 2 – Time to progression (TTP) of second-line chemotherapy



# PEMETREXED NA SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO DO CARCINOMA DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS – A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

A Araújo, F Barata, B Parente, S Rego, E Teixeira, M Melo, H Queiroga, J Cunha, J Duarte, A Coelho

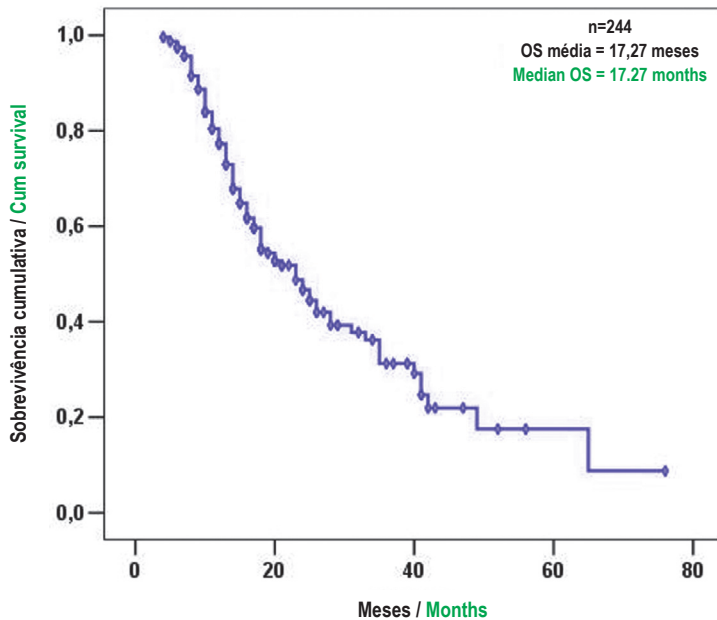


Fig. 3 – Sobrevivência global (OS)

Fig. 3 – Overall survival (OS)

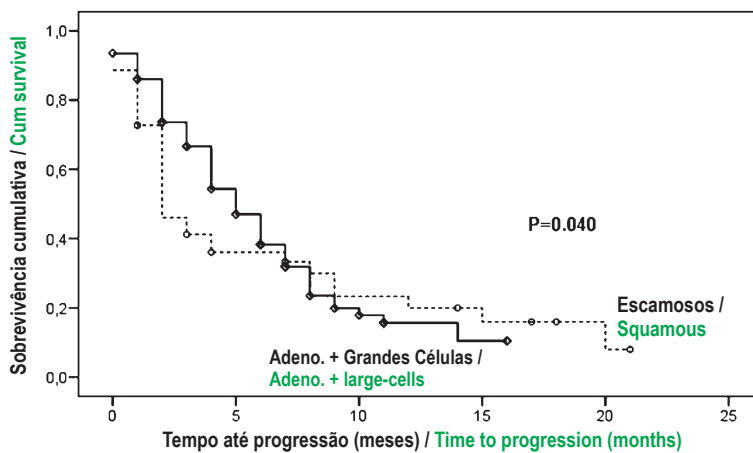


Fig. 4 – Tempo até progressão (TTP) da segunda linha de quimioterapia, nos grupos de doentes com carcinoma de células escamosas e com adenocarcinomas e carcinoma de grandes células

Fig. 4 – Time to progression (TTP) of second-line chemotherapy in the squamous cell carcinoma patient group and the adenocarcinoma and large-cell carcinoma patient group.

**Quadro II** – Acontecimentos adversos (AE) de grau 2 e 3, com o uso do pemetrexed

AE, n	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Hematopoiético		
Anemia	15 (6,1%)	1 (0,4%)
Neutropenia	18 (7,4%)	0 (0%)
Trombocitopenia	2 (0,8%)	0 (0%)
Gastrintestinal		
Náusea / vômito	6 (2,5%)	1 (0,4%)
Outros		
Alopecia	8 (3,3%)	0 (0%)

### Discussão e conclusões

Este é um estudo retrospectivo sobre o uso de P em segunda linha de tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático, em doentes não seleccionados da nossa prática clínica diária. Se compararmos os resultados com os do estudo de fase III, randomizado entre P e docetaxel<sup>11</sup>, verifica-se que as populações dos dois estudos apresentam uma demografia sem diferenças estatisticamente significativas. As taxas de resposta obtidas (CR/PR/SD) foram em tudo semelhantes ao que está descrito na literatura, com um controlo da doença de 55,5% no presente estudo e de 54,9% no anteriormente publicado<sup>11</sup>. O TTP do P foi de 3,4 meses, enquanto no presente estudo se verificou ser de 4,70 meses. Tal pode ficar a dever-se ao tempo que decorre entre as avaliações do tumor no ensaio clínico e na nossa prática diária. Relativamente à toxicidade encontrada, verifica-se um número ligeiramente superior de anemia e de neutropenia relativamente ao descrito, mas tal é logicamente decorrente de a nossa população não ter sofrido selecção e, portanto, poder ter um maior número de comorbilidades do que as descritas no ensaio clínico.

months, while we found it to be 4.70 months. This could be due to the time elapsing between tumour evaluations in clinical trial and in our daily practice. In terms of the toxicity found, we found a greater amount of anaemia and neutropenia than that described in earlier studies, but that would be a natural result of our population being randomised and consequently having a greater amount of co-morbidities that those described in clinical trial.

Unlike that found in a study into first-line treatment of NSCLC with P and cisplatin<sup>12</sup> we found a statistically significant difference in the TTP between the squamous cell carcinoma patient group and the adenocarcinoma and large-cell carcinoma patient group. This difference, however, was not seen in the OS.

Overall, our retrospective study in a randomised population in our daily clinical practice, showed similar results to those described in clinical trials. The results suggest that P is a sound choice for locally advanced or metastatic second-line NSCLC and one with a good adverse events profile.

## PEMETREXED NA SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO DO CARCINOMA DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS – A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

A Araújo, F Barata, B Parente, S Rego, E Teixeira, M Melo, H Queiroga, J Cunha, J Duarte, A Coelho

Table II – Grade 2 and 3 adverse effects (AE) with pemetrexed use

AE, n	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Haematopoietic		
Anaemia	15 (6.1%)	1 (0.4%)
Neutropaenia	18 (7.4%)	0 (0%)
Thrombocytopaenia	2 (0.8%)	0 (0%)
Gastrointestinal		
Nausea / vomit	6 (2.5%)	1 (0.4%)
Others		
Alopecia	8 (3.3%)	0 (0%)

Ao contrário do descrito num estudo na primeira linha do tratamento do CPNPC com P e cisplatina<sup>12</sup>, no presente estudo verificou-se que havia uma diferença estatisticamente significativa no TTP entre o grupo de doentes com carcinoma de células escamosas e o grupo com adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. Essa diferença, no entanto, não tinha tradução na OS.

Globalmente, o presente estudo retrospectivo realizado numa população não selecionada, da nossa prática clínica diária, apresenta resultados em tudo semelhantes aos descritos nos ensaios clínicos. Os resultados sugerem que o P é uma boa opção para a segunda linha de tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático e que este apresenta uma boa tolerabilidade.

### Bibliografia / Bibliography

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-92.
2. Sculier JP, Paesmans M, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Schnerber J, Giner V, Berchier C, Sergysels R, Mommen P, Klasterky J. Long-term survival after chemotherapy containing platinum derivatives in patients with advanced unre-

sectable non-small cell lung cancer. European lung cancer working party. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1342-7.

3. Natale RB. Overview of current and future chemotherapy agents in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24(2 Suppl 7):S7-S37.

4. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, *et al.* Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with older platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47:69-80.

5. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909.

6. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, Graziano SL, Peery MC, Saville W, Chahinian P, Weeks JC, Holland JC, Green MR. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *JCO* 2005; 23:190-6.

7. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinó L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *JCO* 2002;20: 4285-91.

8. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, ten Velde GPM, Mattson K, De Marinis F, Harper P, Salvati F, Robinet G, Lucenti A, Bogaerts J, Gallant G. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *JCO* 2000;18: 3390-9.

9. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *JCO* 2000;18: 2095-103.
10. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *JCO* 2000;18:2354-62.
11. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn Jr PA. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *JCO* 2004; 22: 1589-97.
12. Scagliotti G, Purvish P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Simms L, Posther Sugarman K, Obasaju C, Blatter J. Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemonaive patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thoracic Oncol* 2007;2 (suppl4):S306.

## Centros participantes / Participating centres

**C H Barlavento Algarvio** – Carlos Boavida, Cinta Olmedo; **C H Cova da Beira** – M.<sup>a</sup> de La Salette Valente, M.<sup>a</sup> de Jesus Valente; **C H Coimbra** – Fernando Barata, Ana Figueiredo; **C H V N Gaia** – Bárbara Parente, Ana Barroso, Sara Conde, Sofia Neves; **H de S. Marcos, Braga** – João Cunha, Lurdes Ferreira; **H Figueira Foz** – Amélia Pereira; **H Garcia de Orta, Almada** – José Duarte, Dolores Canário; **H Pedro Hispano, Matosinhos** – Teresa Guimarães; **H S João Deus, Famalicão** – Glória Ferreira; **H S Sebastião, Vila da Feira** – Francisco Pimentel, Inês Carvalho; **H S Bernardo, Setúbal** – António Meleiro; **H S João, Porto** – Henrique Queiroga, Venceslau Hespagnol, Adriana Magalhães, Teresa Ferreira; **H Sra. Oliveira, Guimarães** – M.<sup>a</sup> Manuel Figueiredo, António M. Duarte Araújo; **H Pulido Valente, Lisboa** – Agostinho Costa, Margarida Cristóvão, M.<sup>a</sup> José Melo, Paula Alves; **H Santa Maria, Lisboa** – Encarnação Teixeira, Renato Sotto-Mayor; **H Vila Real, Peso da Régua** – Ana M.<sup>a</sup> Fernandes; **H Universidade de Coimbra** – Alice Pego, Amélia Sousa; **IPO – Lisboa** – Teresa Almodovar, Jorge Dionísio, Duro da Costa; **IPO – Porto** – António Araújo, Sónia Rego, Ana Coelho, Raquel Catarino, Isabel Azevedo, Marta Soares.