

Pemetrexede no tratamento inicial do adenocarcinoma de pulmão avançado – experiência da clínica privada

Ana Maria Fantini Silva CRM: 5284520-5
Carlos Augusto V. de Andrade CRM: 5237620-0
Mário Alberto D. L. da Costa CRM: 5239979-6
Marcos Veloso Moitinho CRM: 5279737-5

ONCOCLÍNICA – CENTRO DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO
Rio de Janeiro, 2010

■ RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado permanece como uma doença incurável e a sobrevida mediana descrita na literatura é inferior a um ano. Na busca de melhores resultados e de terapias menos tóxicas, novos agentes citotóxicos e alvo-moleculares vem sendo desenhados para uma abordagem mais individualizada do CPNPC, baseada em histologia e expressão de biomarcadores. Recentemente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o pemetrexede passou a fazer parte do arsenal disponível para o tratamento inicial do CPNPC não-escamoso avançado. O presente estudo visa descrever a experiência da incorporação deste tratamento na prática clínica de uma instituição privada. **Metodologia:** Estudo de seguimento, retrospectivo e descritivo realizado através de revisão dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de CPNPC não-escamoso avançado tratados com pemetrexede em 1ª linha no período de janeiro de 2008 a junho de 2010. **Resultados:** Dezoito pacientes preencheram critérios para inclusão no estudo. Com seguimento mediano de sete meses, a SLP mediana foi de 7,4 meses (IC 95%; 4,8-18,2) e a SG mediana foi de 13,8 meses (IC 95%; 4,5-22,4), dados próximos aos apresentados pelos estudos randomizados. Não houve relato de toxicidade grau IV, confirmando a boa tolerância ao tratamento. **Conclusão:** O presente estudo evidencia a eficácia e tolerabilidade do pemetrexede no tratamento do CPNPC não escamoso avançado fora dos moldes de pesquisa, na prática clínica diária.

■ INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos tumores mais comuns e a primeira causa de morte por câncer no mundo.¹ O número de casos novos de câncer de pulmão estimado para o Brasil no ano de 2010 será de 17.800 entre homens e de 9.830 nas mulheres.² Aproximadamente 80% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão são classificados como tendo tipo histológico chamado de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), que incluem adenocarcinoma, carcinoma de células escamo-

sas e carcinoma de células grandes. Ao diagnóstico, 70% dos pacientes com CPNPC apresentam doença avançada, isto é, muitos dos pacientes em estágio IIIB e todos em estágio IV.³ Para estes pacientes o tratamento é feito com intuito paliativo.

Atualmente, para o tratamento de primeira linha no câncer de pulmão não pequenas células avançado ou na doença recorrente, utilizam-se quimioterapias sistêmicas, objetivando prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. Devido o benefício na sobrevida destes tratamentos

ser relativamente curto, é essencial que se evite ao máximo os efeitos negativos de um tratamento quimioterápico.

Até pouco tempo, o tratamento do câncer de pulmão avançado era orientado apenas pelas características clínicas do paciente como performance status, perda de peso e comorbidades, estadiamento e histologia com distinção entre carcinoma de pequenas células e CPNPC.⁴⁻⁵

Após diversos estudos nas últimas décadas sobre o melhor tratamento quimioterápico paliativo, esquemas combinados de platina e uma droga citotóxica de terceira geração (ou seja, aquelas que incluem um taxane, gencitabina ou vinorelbina) tornaram-se o tratamento padrão recomendado como 1ª linha no CPNPC avançado para pacientes com PS 0 ou 1 na escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).⁶ Duas metanálises sugeriram que a cisplatina obtém melhores taxas de resposta e sobrevida mais longa que carboplatina, as custas, no entanto, de maior toxicidade.⁷ Com a quimioterapia de terceira geração, a sobrevida global mediana passou a ser estimada em torno de 8 a 10 meses, conforme a maioria dos estudos randômicos em CPNPC avançado.⁸

Para pacientes PS 2, o tratamento para CPNPC avançado continua controverso. Esses indivíduos tiveram pouca representação em estudos clínicos e a impressão é que este grupo se difere dos demais pacientes com PS 0/1. Na prática clínica, o manuseio dos pacientes PS 2 é empírico e inconsistente, e a quimioterapia com agente único, associado a melhores cuidados de suporte, é uma opção.⁹

Recentemente, mudanças no tratamento do CPNPC surgiram com a introdução de novos agentes citotóxicos e alvo-moleculares e o desenvolvimento de abordagens mais individualizadas baseadas na histologia e expressão de biomarcadores.

O Pemetrexede, um antifolato, faz parte do grupo dos novos agentes citotóxicos. Seu efeito citotóxico decorre da habilidade de inibir fortemente várias enzimas chave dependentes de folato envolvidas na biossíntese de ácidos nucléicos. Essas enzimas incluem a timidilato sintase, a diidrofolato redutase, entre outras. A diversidade de alvos enzimáticos e a capacidade de superar a resistência inata sugerem que o pemetrexede possa ter um maior grau e um espectro mais amplo de atividade tumoral que outros agentes antifolatos, como o metotrexate e o 5-fluoracil.¹⁰

Mielossupressão é a toxicidade dose limitante mais importante conforme demonstrados em estudos de fase 1. Porém, após a instituição de suplementação de rotina de ácido fólico e vitamina B12, houve uma redução sensível da severidade e da frequência dos eventos hematológicos e o pemetrexede se tornou mais facilmente manejável. Outros possíveis eventos adversos são mucosite oral, diarreia e rash cutâneo.¹¹

Como droga isolada, pemetrexede foi comparado com

docetaxel na terapia de 2ª linha do CPNPC. Não houve diferença significativa entre os 2 braços, mas o perfil de toxicidade foi a favor do uso de antifolato.¹² Uma análise retrospectiva mostrou que pacientes com histologia não-escamosa tiveram sobrevida mediana superior quando tratados com pemetrexede, ao passo que pacientes com carcinoma escamoso evoluíram melhor com docetaxel.¹³

Após a confirmação de eficácia em segunda linha paliativa e a dúvida entre a eficácia diferente entre os tipos histológicos, Scagliotti et al conduziram o maior estudo fase III no tratamento do CPNPC avançado, envolvendo 1725 pacientes que foram tratadas na 1ª linha com cisplatina e pemetrexede ou cisplatina e gemcitabina. Mais uma vez a sobrevida mediana foi igual em ambos os grupos (10,3 meses). Entretanto, a análise dos resultados previamente planejada por histologia mostrou melhora da sobrevida global com cisplatina/pemetrexede em pacientes com adenocarcinoma (n=847; 12,6 versus 10,9 meses) e carcinoma de grandes células (n=153; 10,4 versus 6,7 meses). Pacientes com carcinoma escamoso evoluíram melhor com cisplatina e gemcitabina (n = 473; sobrevida mediana 10,8 vs 9,4 meses).¹⁴ Este resultado fez com que a combinação de platina com pemetrexede fosse aprovada na 1ª linha de tratamento de pacientes com tumores não-escamosos pela European Medicines Agency, pela US Food and Drug Administration e também no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Com estes estudos apresentados, o pemetrexede passou a fazer parte do arsenal quimioterápico no tratamento de 1ª linha do CPNPC – subtipo não escamoso. Porém, por ser uma incorporação tão recente, ainda são escassos os dados deste tratamento fora dos moldes de ensaios clínicos. O objetivo do presente estudo é, portanto, avaliar resultados de desfecho e toxicidade dos pacientes com diagnóstico de CPNPC avançado tratados com pemetrexede como primeira linha paliativa em uma instituição privada e comparar se dados previamente obtidos nos estudos clínicos foram reproduzidos na prática clínica.

■ OBJETIVOS

Primário:

Descrever a SLP em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados na Oncoclínica/RJ com pemetrexede em primeira linha, em esquema isolado ou combinado com platina, no período de janeiro de 2008 a junho de 2010.

Secundário:

Descrever a SG destas pacientes.

Descrever características da população tratada.

Descrever taxa de resposta.

Descrever efeitos adversos relatados.

Comparar dados encontrados com os dados da literatura.

■ MATERIAIS E MÉTODOS**Desenho do estudo**

Estudo de seguimento, retrospectivo e descritivo, realizado através da avaliação dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de câncer pulmão não pequenas células localmente avançado/ metastático que receberam tratamento com Pemetrexede, combinado ou não a uma platina (carboplatina ou cisplatina) em 1ª linha, na clínica, no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2010. A lista dos pacientes foi obtida através dos registros do Sistema de Informação de quimioterapia da instituição. Os prontuários destes pacientes foram revisados para coleta de informações, então arquivadas através de formulário padronizado. Na coleta de dados, entre as características dos pacientes, foram avaliadas a idade, PS, presença de comorbidades, tabagismo, estágio inicial da doença, data do diagnóstico, tipo histológico e situação atual da doença.. Em relação ao tratamento com pemetrexede, foram pesquisados o número de ciclos utilizados, a data do primeiro e último ciclo, a taxa de resposta clínica e radiológica, se houve tratamento de manutenção, a data da progressão após o tratamento e a data do óbito ou da última consulta na clínica. Ainda na coleta de dados sobre os tratamentos específicos, foram avaliadas as linhas de tratamento posteriores ao tratamento com pemetrexede. O objetivo primário do estudo foi descrever a SLP após o uso da pemetrexede em 1ª linha. As fichas foram colocadas em planilha eletrônica (Microsoft Excel 97ã) para análise estatística. A SLP e a SG foram determinadas através da construção de curvas de Kaplan-Meier.

Conceitos

O tempo, em meses, entre o primeiro dia do primeiro ciclo de pemetrexede até a documentação de progressão da doença, morte, ou interrupção do seguimento foi denominado SLP. A SG é aqui definida como o intervalo de tempo entre o primeiro dia do primeiro ciclo do tratamento até a data de óbito ou data da última visita ao hospital (serviço de emergência ou visita ambulatorial). Os pacientes ainda vivos foram censurados na data correspondente à última consulta na clínica.

A avaliação de resposta radiológica, realizada após pelo menos dois ciclos do tratamento, foi feita através de doença mensurável de forma unidimensional por imagem (radiografia simples, ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética).¹⁵ Foi utilizado o termo resposta completa (RC) para documentar o desaparecimento de toda doença mensurável, na ausência de novas lesões.¹⁵ Resposta parcial (RP) foi definida como redução $\geq 30\%$ na soma dos maiores diâmetros de todas as lesões tumorais.¹⁵ Progressão de doença (PD) foi documentada nos pacientes

com aumento $\geq 20\%$ na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais, reaparecimento de lesão que havia desaparecido e aparecimento de nova lesão.¹⁵ Foram classificados como DE aqueles pacientes com redução tumoral, porém sem critérios suficientes para RP, bem como aqueles com aumento de volume tumoral que não preencheram critérios para PD, tendo como referência a menor soma dos maiores diâmetros desde o início do tratamento.¹⁵

Entre os critérios clínicos de avaliação de resposta, foram considerados o PS, avaliação de sintomas relacionados à doença, análise unidimensional de lesões clinicamente mensuráveis, assim como continuidade do seguimento. Aumento $\geq 20\%$ no diâmetro de lesões mensuráveis, surgimento de novas lesões, piora subjetiva dos sintomas associados, perda de avaliação por piora do PS, interrupção do seguimento ou morte foram considerados critérios clínicos de progressão de doença. Melhora dos sintomas associados, redução $\geq 30\%$ no diâmetro de lesões clinicamente mensuráveis ou desaparecimento completo sem surgimento de novas lesões foram considerados critérios de resposta clínica. Pacientes sem critérios de resposta ou progressão foram classificados como tendo obtido doença clínica estável.

■ RESULTADOS

Dezoito pacientes realizaram pelo menos um ciclo do tratamento com pemetrexede e tiveram seus dados incluídos neste estudo. A idade mediana dos pacientes foi de 66,5 anos, variando de 42 a 87 anos e o sexo predominante foi o feminino, 66,7% da amostra. História de tabagismo foi presente em 83,3% do grupo e a existência de comorbidades em 14 pacientes (77,8%), sendo que 7 pacientes (38,9%) apresentavam 3 ou mais comorbidades.

O subtipo histológico mais encontrado foi o adenocarcinoma, descrito no tumor de quinze pacientes (83,3%). Em três pacientes, o tumor foi apenas classificado como câncer de pulmão não pequenas células. Nestes pacientes, o início do tratamento foi anterior à determinação pelo FDA quanto à limitação do pemetrexede ao subtipo histológico não escamoso.

Ao início do tratamento quimioterápico, os pacientes tiveram avaliação de PS, sendo que 12 pacientes tinha PS de 0 ou 1 (66,7%) e seis tinham PS 2 (33,3%). Quinze pacientes (83,3%) apresentavam doença metastática ao diagnóstico, e os principais sítios de metástase encontrados foram pleuropulmonar (50%) e osso (27%). As características de base dos pacientes estão resumidas na tabela 1.

Sobre o tratamento, apenas um paciente, dos dezoito tratados, utilizou pemetrexede isolado. Os demais utilizaram a droga associada a uma platina, sendo em 13 pacientes (76%) carboplatina e 4 pacientes (24%) cisplatina.

O número mediano de ciclos com a combinação de pe-

metrexedo foi de 5,8 ciclos, variando de um a doze ciclos. Cinco pacientes utilizaram pemetrexedo até a progressão. Apenas seis pacientes (33,3%) não realizaram pelo menos 4 ciclos de pemetrexedo, cinco devido progressão de doença e um devido outras causas (AVC). Com tempo de seguimento mediano de 7 meses, foi documentado óbito em dez pacientes (55,5%) e progressão de doença em doze (66,7%). A taxa de SLP mediana foi de 7,4 meses (IC 95%; 4,8 – 18,2 meses) e a taxa de SG mediana de 13,8 meses (IC 95%; 4,8 – 22,4 meses). As curvas de Kaplan-Meier de SLP e SG estão expostas como figuras 1 e 2, respectivamente, em anexos. Entre treze pacientes com relato de avaliação clínica/radiológica de resposta, foi documentada resposta parcial em cinco (38,5%), doença estável em cinco (38,5%) e progressão de doença em três pacientes (23%) durante o tratamento. Após falha ao tratamento, seis pacientes (50%) receberam outras linhas de quimioterapia e seis (50%) receberam apenas suporte clínico.

Sobre efeitos adversos, pemetrexedo, em regime isolado ou combinado, foi muito bem tolerado como tratamento inicial nos pacientes. Toxicidade hematológica grau III foi relatada em quatro pacientes (22,2%): três casos de anemia (2 pacientes usavam pemetrexedo associado à carboplatina e um associado à cisplatina), resolvida após hemotransfusão, e um caso de plaquetopenia associado ao 3º ciclo de pemetrexedo e carboplatina, com melhora após atraso da quimioterapia em uma semana. Não houve relato de toxicidade hematológica grau IV. Dois pacientes apresentaram quadro de reação alérgica durante infusão da quimioterapia. Nos dois casos o efeito adverso foi atribuído à platina e ambos seguiram o uso de pemetrexedo sem intercorrências. Não houve descrição de toxicidade gastrointestinal grau III/IV.

■ Discussão

Como estudo descritivo, o presente levantamento se limita a verificar os desfechos e as características relacionadas aos pacientes e ao tratamento.¹⁶ O desenho do estudo não inclui, portanto, análise de associações como a hipótese de que o uso de pemetrexedo aumente o SLP ou a SG na população estudada, tendo em vista a ausência de grupo controle.¹⁶ Além disso, a coleta de informações sobre os casos foi realizada retrospectivamente, através de revisão de prontuários. Esta forma de coleta é sabidamente limitada e pode estar sujeita a diversos tipos de erros sistemáticos.¹⁶ São comumente encontrados dados incompletos em prontuário, bem como existe heterogeneidade nas condutas tomadas pelos médicos que assistiram os pacientes, incluindo a dose utilizada do tratamento, exames solicitados para o acompanhamento das pacientes, frequência dos exames, modificações no esquema de tratamento devido a efeitos tóxicos e conduta após progressão de doença. Por outro

lado, o presente estudo reflete a prática atual em nosso serviço e tem a vantagem de gerar informações sobre os resultados obtidos considerando peculiaridades encontradas em nossa prática diária.

No período de janeiro de 2008 a junho de 2010, dezoito pacientes receberam tratamento com a combinação de pemetrexedo com intuito paliativo. Com seguimento mediano de 7 meses, foi observada SLP de 7,4 meses e SG mediana de 13,8 meses. Estes resultados são coerentes com os dados da literatura, inclusive, com uma discreta tendência à superioridade, considerando o estudo fase III de pemetrexedo associado à cisplatina em primeira linha (tabela 3)¹⁴. Algumas características dos pacientes incluídos no presente trabalho podem favorecer o melhor prognóstico e devem ser consideradas durante a análise destes dados, como a predominância do sexo feminino e de pacientes com performance status. A seleção do subtipo histológico adenocarcinoma, fator preditivo positivo para o tratamento com pemetrexedo, também contribuiu para melhores desfechos se comparado aos estudos randomizados que apresentavam amostra com diversos subtipos histológicos.

O fato da maioria da amostra (76%) ter utilizado pemetrexedo associado à carboplatina, ao invés de cisplatina, parece não ter influenciado no desfecho de sobrevida neste estudo, contrariando, assim, dados prévios da literatura, demonstrados na tabela 3.¹⁸ No entanto, a escolha pela carboplatina certamente contribuiu para boa tolerância da quimioterapia e o baixo índice de efeitos adversos neste grupo, que se destaca pela idade mediana avançada e a presença de várias comorbidades.

Um outro ponto importante a ser ponderado é quanto ao uso de manutenção de pemetrexedo até a progressão. Recentemente, o uso de pemetrexedo foi comparado a placebo na terapia de manutenção de pacientes com CPNPC que não progrediram após 4 ciclos de quimioterapia à base de platina (associado à gemcitabina ou taxane) na 1ª linha. Houve um aumento significativo na sobrevida livre de progressão em favor de pemetrexedo em pacientes com tumores não-escamosos (n=482; 4,37 meses contra 1,84 mês; p<0,00001). Resultados preliminares também mostram um aumento da sobrevida global (14,4 meses VS 9,4 meses; p=0,005) com pemetrexedo.¹⁷ No presente estudo, cinco pacientes fizeram manutenção com pemetrexedo após ter realizado 4 a 6 ciclos de quimioterapia a base de platina e pemetrexedo. Não há dados consistentes na literatura quanto à continuação do pemetrexedo no tratamento inicial, mas esta ação pode ter contribuído positivamente para os resultados de sobrevida encontrados. Faz-se necessário mais informações científicas para confirmar tal possibilidade.

Como o presente estudo apresenta número reduzido de pacientes, uma análise posterior, incluindo eventos futuros,

é necessária para confirmar nossos dados iniciais. Mas, a partir do que já foi apresentado, pode-se concluir que o pemetrexede na prática clínica diária, fora dos moldes científicos, foi tão eficaz e bem tolerado como visto no trabalhos randomizados para o tratamento inicial do CPNPC não-escamoso avançado.

ANEXOS

Tabela 1. Características de base dos pacientes tratados com pemetrexede (n=18)

Características	Número de pacientes (%)
<i>Idade mediana</i>	66,5 anos (42-87)
<i>Sexo</i>	
Feminino	66,7%
Masculino	33,3%
<i>História de tabagismo</i>	
Sim	83,3%
Não	16,7%
<i>OS</i>	
0/ 1	66,7%
2	33,3%
<i>Estágio inicial</i>	
I	11,1%
II	-
III	5,5%
IV	83,3%
<i>Histologia</i>	
adenocarcinoma	83,3%
Não especificada	16,7%
<i>Comorbidades</i>	
0	22,2%
1	16,7%
2	22,2%
3 ou mais	38,9%

Tabela 2. Estudos de pemetrexede em CPNPC avançado – 1ª linha.

Autor	Ano	Platina + Pemetrexede	TR	SLP total	SLP(não-escamoso)	SG total	SG (não-escamoso)
Scagliotti et al. ¹⁴	2008	cisplatina	30,6%	4,8 m	5,3m	10,3 m	12, 6m
Bjorn et al. ¹⁸	2009	carboplatina	-	-	-	7,3 m	7,8 m
Estudo atual	2010	CDDP (24%) Carbo (76%)	38,3%	-	7,4 m	-	13,8 m

Abreviações: N = número de pacientes incluídos; TR = taxa de resposta global; TLP = tempo mediano livre de progressão; SG = sobrevida global mediana; m = meses

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão.

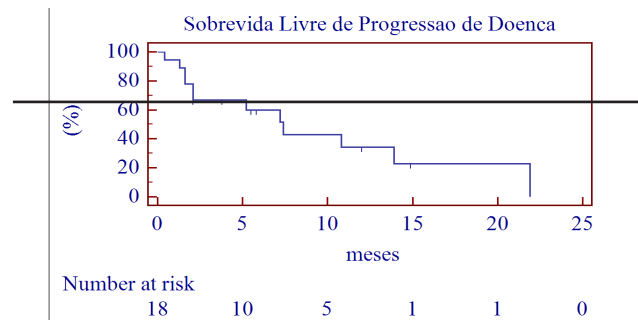
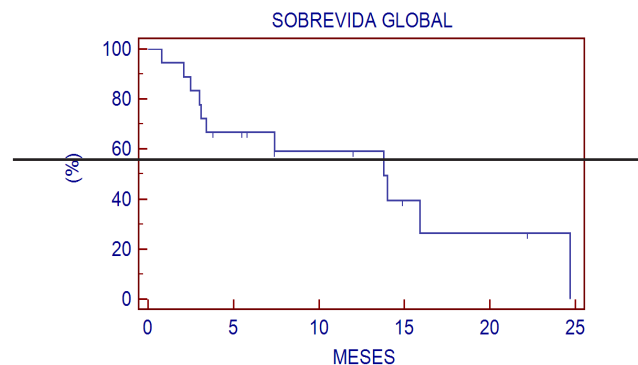


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BJ, Kleihues P. World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2003.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Esti-

- mativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Available at <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>
3. Jemal A, Siegel R, Ward et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-30.
 4. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122:1037-1057
 5. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1468-1481.
 6. Bunn PA, Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002; 20:23S-33S.
 7. Chan AM, Mao AJ, Wu T, Zhang Y. Meta-analysis comparing carboplatin and cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2005) 23(Suppl 16):674.
 8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
 9. Lilenbaum RC. Treatment of patients with advanced lung cancer and poor performance status. *Clin Lung Cancer* 2004; 6 Suppl2:S71-4.
 10. Shih C, Chen V, Gossett LS, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer* 1997; 57:1116-23.
 11. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:1556-61.
 12. 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.
 13. Syrigos KN, Martins RG, Scagliotti GV, et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009; 392: 1-6.
 14. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J 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: 3543-3551.
 15. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92 (3): 205-216.
 16. Rothman KJ, Greenland S. Types of epidemiologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*, Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 5: 67-78.
 17. Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. *J Clin Oncol*. 2008; 26:426s. Abstract 8011
 18. Gronberg BH, Bremmes RM, Flotten O et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3217-24.