

Pemetrexad in treating patients with locally advanced or metastatic lung adenocarcinoma

Dr. Nader Abdullah*

(Received 24 / 2 / 2022. Accepted 22 / 3 / 2022)

□ ABSTRACT □

Chemotherapy is the primary treatment in metastatic and locally advanced molecular biomarker negative non-small cell lung cancer. Platinum-based chemotherapy with a third-generation agent (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, or vinorelbine) has significantly improved median survival and quality of life in those patients

Pemetrexad in combination with platinum based therapy has recently been considered the preferred first-line treatment option in locally advanced and metastatic non-squamous non-small cell lung cancers. The aim of this retrospective study was to evaluate the efficacy of pemetrexad in patients with locally advanced or metastatic lung adenocarcinoma in terms of recurrence-free survival.

The study included 47 patients who attended the Chemotherapy and Radiotherapy Center from September 2018 to April 2021 who had locally advanced and metastatic lung adenocarcinoma. The average age of patients is 57.74 years, including 34 males and 13 females. The performance status of patients is between 0-2. 17 patients received treatment as a first line, 16 patients as a second line . and 14 patients as a third line. The combination with cisplatin was in 12 patients, with carboplatin 16 patients and 19 patients who received as monotherapy.

The average recurrence-free survival rate, regardless of the treatment line, was 6.55 months (1-24 months). The response was better when it was used as a first line of treatment. The average relapse-free survival rate was 8.59 months compared to 6.56 months as a second line and 4,07 months as the third line with a statistically significant value $p = 0,025$ as well as the response was better in patients with good performance status 0-1 versus 2 9.86 months compared to 3.64 months with a statistically significant value $p = 0.006$. While there was no statistically significant difference in effectiveness according to drug combination, gender and smoking status.

Pemetrexad in combination with platinum based therapy is considered the best treatment option in patients with locally advanced and metastatic lung adenocarcinoma, especially in patients with a good performance status PS=0-1.

Key words: pemetrexad, lung adenocarcinoma, first- third line therapies , efficacy

*Associate Professor - Department of Oncology - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Syria. Nabadallaa@gmail.com

البيميتريكساد في علاج مرضى سرطانة الرئة الغدية المتفاقم موضعيا والنقائلي

د. نادر عبدالله*

(تاريخ الإبداع 24 / 2 / 2022. قُبل للنشر في 22 / 3 / 2022)

□ ملخص □

يعتبر العلاج الكيميائي هو العلاج الأساسي في سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتفاقم موضعيا و النقائلي سلبي المشعرات البيولوجية الجزيئية وتعتبر أملاح البلاتين بالمشاركة مع مركبات الجبل الثالث (جيمسيتابين، باكليتاكسيل ، دوسيتاكسيل و فينوروليبين) هي الخيار العلاجي الأمثل حيث أدت لتحسين معدل البقيا وتحسين نوعية الحياة. يعتبر البيميتريكسيد بالاشتراك مع أملاح البلاتين في الآونة الأخيرة الخيار العلاجي الأمثل كخط أول في سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا غير الحشوية المتفاقمة موضعيا و النقائلية.

تهدف هذه الدراسة الراجعة إلى تقييم فعالية البيميتريكساد عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي من نمط السرطانة الغدية من حيث معدل البقيا بدون نكس. شملت الدراسة 47 مريض ومريضة من المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية من أيلول 2018 وحتى نيسان 2021 لديهم سرطان رئة غير صغير الخلايا نقائلي من نمط السرطانة الغدية. متوسط عمر المرضى 57,74 سنة منهم 34 ذكر و 13 أنثى ، الحالة العامة للمرضى بين 0-2 . 17 مريض تلقى العلاج كخط أول ، 16 مريض كخط ثاني و 14 مريض كخط ثالث. كانت المشاركة مع السيسبلاتين عند 12 مريض ، مع الكاربوبلاتين 16 مريض و 19 مريض كعلاج وحيد.

بلغ متوسط معدل البقيا بدون نكس بغض النظر عن الخط العلاجي 6,55 شهر (1-24 شهر) كانت الاستجابة أفضل عند استخدامه كخط علاجي أول حيث بلغ متوسط معدل البقيا بدون نكس 8,59 شهر مقابل 6,56 شهر كخط ثاني و 4,07 شهر كخط ثالث مع قيمة هامة احصائيا $p = 0,025$ ، كذلك كانت الإستجابة أفضل عند المرضى ذوي الحالة العامة الجيدة 0-1 مقابل 2 9,86 شهر مقابل 3,64 شهر مع قيمة هامة احصائيا $p=0,006$ بينما لم يلاحظ فرق هام احصائيا بالفعالية حسب المشاركة الدوائية والجنس وحالة التدخين

يعتبر البيميتريكساد بالمشاركة مع أملاح البلاتين الخيار العلاجي الأمثل عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي من نمط السرطانة الغدية وخاصة عند المرضى بحالة عامة جيدة 0-1 PS .

الكلمات المفتاحية : بيميتريكساد، سرطانة الرئة الغدية، الخط العلاجي الأول حتى الثالث والفعالية

* استاذ مساعد في قسم الأورام-كلية الطب البشري-جامعة تشرين-سورية. Naderabdullah@gmail.com

مقدمة

يعتبر سرطان الرئة من أكثر السرطانات شيوعا حيث يحتل المرتبة الثانية بعد سرطان البروستات عند الرجال وسرطان الثدي عند النساء والمرتبة الأولى من حيث الوفيات [1]. يشكل سرطان الرئة غير صغير الخلايا 80-85% من سرطان الرئة [2] مع معدل بقيا لمدة خمس سنوات بين 3-7%. يعتمد العلاج في سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي على المعالجة الكيميائية، المعالجة الشعاعية، العلاج الهدفي والمناعي [3,4].

يعتبر العلاج الكيميائي هو العلاج الأساسي في حالة سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتفاقم موضعيا و النقائلي سلبى المشعرات البيولوجية الجزئية وتعتبر أملاح البلاتين بالمشاركة مع مركبات الجيل الثالث (جيمسيتابين، باكليتاكسيل، دوسيتاكسيل و فينورولبين) هي الخيار العلاجي الأمثل حيث أدت لتحسين معدل البقيا وتحسين نوعية الحياة [5].

بيميتريكسيد هو علاج كيميائي مضاد للقلويات الذي يثبط ثلاثة أنزيمات على الأقل في مسار الفولات. يتدخل البيميتريكسيد في تصنيع كل من البيريميدين والبيورين، وبالتالي يمنع بشكل فعال تصنيع كل من DNA و RNA [6] وثقت العديد من الدراسات فعالية المشاركة العلاجية القائمة على البلاتين مع البيميتريكسيد على غرار المشاركات الدوائية الأخرى [7] يعتبر البيميتريكسيد بالاشتراك مع أملاح البلاتين في الأونة الأخيرة الخيار العلاجي الأمثل كخط أول في سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا غير الحشوية المتفاقمة موضعيا و النقائلية [8,9,10,11].

قارنت دراسة مرحلة III المشاركة بين سيسبلاتين وجيمسيتابين مع المشاركة بين سيسبلاتين وبيميتريكسيد في سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي كخط علاجي أول، أظهرت فعالية متماثلة من حيث معدل البقيا بدون نكس (10,3 شهر مقابل 10,3 شهر) مع تحمل جيد ونوعية حياة أفضل لصالح المشاركة مع البيميتريكسيد ولكن عند دراسة العلاقة بين الفعالية والنمط النسيجي كانت الفعالية أفضل عند المشاركة بين سيسبلاتين والبيميتريكسيد عند مجموعة المرضى مع نمط نسيجي غير حشفي الخلايا (12,6 شهر مقابل 10,9 شهر) وهي الدراسة الأولى التي اعتمدت العلاج حسب النمط النسيجي ومنذ ذلك الوقت اقتصر استطباق البيميتريكسيد لمجموعة المرضى مع نمط نسيجي غير حشفي الخلايا [8].

و قارنت دراسة أخرى مرحلة III بين الدوسيتاكسيل والبيميتريكسيد كعلاج وحيد في الخط العلاجي الثاني لسرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي كخط علاجي ثاني، أظهرت فعالية متماثلة من حيث معدل البقيا بدون نكس (8,3 شهر مقابل 7,9 شهر) مع تحمل جيد وتأثيرات جانبية أقل في مجموعة المرضى المعالجين بالبيميتريكسيد واعتبر من وقتها خيار علاجي جيد كخط علاجي ثاني عند مجموعة المرضى غير المعالجين به بالخط الأول من النمط النسيجي غير حشفي الخلايا [12].

بسبب التحمل الجيد والأعراض الجانبية الخفيفة، العديد من الدراسات اختبرت فعاليته كعلاج محافظ في سرطان الرئة غير صغير الخلايا وغير الحشفي بعد المعالجة الهجومية المعتمدة على المشاركة بين البلاتين وأدوية الجيل الثالث. ففي دراسة PARMOUNT مرحلة III التي شملت مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي وغير الحشفي والمعالجين بالسيسبلاتين والبيميتريكسيد أربع جرعات، في حال الاستجابة وعدم تفاقم الإصابة تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين، مجموعة استمرت بالعلاج بالبيميتريكسيد كعلاج محافظ والمجموعة الثانية بالدواء الوهمي (بلاسيبو)، أظهرت

النتائج تخفيض نسبة الوفيات بمعدل 22% في مجموعة المرضى المعالجين بالبيمتركسيد مع زيادة في معدل البقاء العام (13,9 شهر مقابل 11 شهر) [13,14].

أهمية البحث وأهدافه:

- **الهدف الرئيسي:** تقييم فعالية البيمتركسيد عند مرضى سرطانة الرئة الغدية المتفقم موضعيا والنقائلي من حيث معدل البقاء بدون نكس.
- **الهدف الثانوي:** تقييم الاستجابة حسب العمر، التدخين، الجنس، الخط العلاجي المستخدم. والحالة العامة للمريض.

طرائق البحث ومواده:

- 1- عينة الدراسة:
شملت الدراسة مرضى سرطانة الرئة الغدية المتفقم موضعيا و النقائلي المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي بين ايلول 2018 وحتى نيسان 2021.
 - 2- معايير الإدخال:
 - (a) سرطان رئة غير صغير الخلايا نقائلي
 - (b) من نمط السرطانة الغدية
 - (c) معالجين بالبيمتركسيد خط علاجي أول ، ثاني وثالث
 - (d) تقييم شعاعي كل ثلاثة أشهر حتى تفقم الإصابة
 - 3- معايير الاستبعاد:
 - (a) سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي من النمط غير الغدي
 - (b) سرطان الرئة غير النقائلي
 - (c) سرطان الرئة صغير الخلايا
 - (d) الحالة العامة < 2
 - (e) المرضى غير مكتملي المعلومات الخاصة بالدراسة
- تم جمع بيانات المرضى من حيث العمر، الجنس، التدخين، الحالة العامة، الخط العلاجي، الدواء المستخدم بالمشاركة (كاربولاتين ، سيسبلاتين) ومدة العلاج من خلال مراجعة أضايبير المرضى.
- 4- المرضى والطرائق المستخدمة:
جميع مرضى سرطانة الرئة الغدية المتفقم موضعيا والنقائلي المعالجين بالبيمتركسيد بجرعة 500ملغ /م² كل ثلاثة أسابيع بالمشاركة مع سيسبلاتين بجرعة 75 ملغ/م² أو الكاربولاتين AUC5 أو كعلاج وحيد. كخط علاجي أول، ثاني وثالث. يتم إجراء تقييم شعاعي بالطبقي المحوري كل ثلاثة أشهر حتى تفقم الإصابة (يعرف بظهور إصابات جديدة، زيادة حجم الإصابة البدئية < 25% أو حدوث الوفاة).

5- البرنامج الإحصائي:

البرنامج الإحصائي المستخدم هو SPSS V. 26 - القوانين المستخدمة: الإحصاءات الوصفية - اختبار Oneway ANOVA - Independent T-Test - اختبار

النتائج والمناقشة

النتائج:

شملت الدراسة 47 مريض ومريضة لديهم سرطانة رئة غدية متفاقم موضعيا ونقائلي و المعالجين بالبيميتريكسيد المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي بين ايلول 2018 وحتى نيسان 2021. يلخص الجدول التالي الخصائص السريرية لمرضى الدراسة:

الجدول رقم (1): الخصائص السريرية لمرضى الدراسة.

الخصائص	العدد الكلي 47
متوسط العمر (سنة)	57,74 سنة (29-73)
الحالة العامة:	
1-0	22 (46,8%)
2	25 (53,2%)
التدخين:	
مدخن	27 (57,4%)
غير مدخن	20 (42,6%)
الخط العلاجي:	
خط أول	17 (36,2%)
خط ثاني	16 (34%)
خط ثالث	14 (29,8%)
البروتوكول العلاجي:	
مشاركة مع سيسبلاتين	12 (25,6%)
مشاركة مع كاربوبلاتين	16 (34%)
علاج وحيد	19 (40,4%)
الجنس	
ذكر	34
أنثى	13

1. فعالية البيميتركسيد في سرطانة الرئة الغدية المتفاقم موضعيا ونقائلي

من بين 47 مريض ومريضة لديهم سرطانة رئة غدية متفاقم موضعيا ونقائلي المعالجين بالبيميتركسيد . بلغ معدل البقيا بدون نكس 6,55 شهر (1- 24 شهر) بغض النظر عن الخط العلاجي والبرتوكول المستخدم

2. دراسة الفعالية حسب الخط العلاجي:

عند دراسة العلاقة بين الفعالية والخط العلاجي المستخدم. كان معدل البقيا بدون نكس عند استخدام البيميتركسيد كخط علاجي أول 8,59 شهر مقابل 6,56 شهر في حال استخدامه كخط علاجي ثاني و 4,07 شهر في حال استخدامه كخط علاجي ثالث مع قيمة هامة إحصائيا لصالح استخدامه باكرا بالخط العلاجي الأول بالمقارنة مع الخط العلاجي الثاني والثالث. ويظهر الجدول التالي النتيجة عند تطبيق اختبار Independent T-Test للعينات المستقلة.

الجدول رقم (2): العلاقة بين الفعالية والخط العلاجي.

الخط العلاجي	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الانحراف المعياري	F	Sig.	القرار
الأول	17	8.59	6.042	4.002	0.025	يوجد اختلاف
الثاني	16	6.56	3.898			
الثالث وما بعد	14	4.07	1.940			

3. دراسة الفعالية حسب المشاركة الدوائية (سيسبلاتين أو كاربوبلاتين):

عند دراسة العلاقة بين معدل البقيا بدون نكس والمشاركة الدوائية، وجدنا فعالية أفضل بالمشاركة مع السيسبلاتين (7,25 شهر) مقابل (6,88 شهر) للكاربوبلاتين.. ويبين الجدول التالي النتيجة التي لم تتضمن فرق هام إحصائيا.

الجدول رقم (3): العلاقة بين متوسط معدل البقيا ونوع المشاركة الدوائية.

المشاركة الدوائية	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الانحراف المعياري	t	Sig.	القرار
cisplatin	12	7.25	5.86	0.187	0.712	لا يوجد اختلاف
carboplatin	16	6.88	4.75			

4. دراسة الفعالية حسب الحالة العامة (0-1 مقابل 2):

بدراسة معدل البقيا بدون نكس حسب الحالة العامة، وجدنا فعالية أفضل عند المرضى مع حالة عامة جيدة (0-1) ps (9,86) شهر مقابل (3,64) شهر للحالة العامة (ps =2) مع $p = 0,006$ وقيمة هامة إحصائيا.

الجدول رقم (4): العلاقة بين متوسط معدل البقيا والحالة العامة.

الحالة العامة (ps)	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الانحراف المعياري	t	Sig.	القرار
1-0	22	9.86	4.89	6.012	0.006	يوجد اختلاف
2	25	3.64	1.60			

5. دراسة الفعالية حسب حالة التدخين:

أظهرت الدراسة فعالية أفضل للدواء عند غير المدخنين حيث بلغ معدل البقيا بدون نكس 7,10 شهر مقابل 6,15 شهر للمدخنين بدون قيمة هامة إحصائية $p=0,479$.

الجدول رقم (5): العلاقة بين متوسط معدل البقيا وحالة التدخين.

التدخين	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الانحراف المعياري	t	Sig.	القرار
مدخن	27	6.15	6.15	0.682	0.479	لا يوجد
غير مدخن	20	7.10	7.10			اختلاف

6. دراسة الفعالية حسب الجنس:

كان معدل البقيا بدون نكس عند الذكور (6,15) شهر مقابل (7,62) شهر عند الإناث بدون قيمة هامة إحصائية $p=0,442$.

الجدول رقم (6): العلاقة بين متوسط معدل البقيا والجنس.

الجنس	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الانحراف المعياري	t	Sig.	القرار
ذكور	34	6.15	4.41	- 0.956	0.442	لا يوجد
إناث	13	7.62	5.44			اختلاف

1. المناقشة:

يعتبر سرطان الرئة من أكثر السرطانات إحداثا للوفيات حيث يحتل المرتبة الأولى عند النساء والرجال [1]. بشكل سرطان الرئة غير صغير الخلايا 80-85% [2] وغالبا ما يتظاهر بمراحل متقدمة ونقائلية وهذا ما يسيء للإذار بشكل كبير.

تبقى المعالجة الكيميائية هي الخيار العلاجي عند مجموعة كبيرة من سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتفاقم موضعيا والنقائلي وخاصة سلبى المشعرات البيولوجية. يعتبر البيميتريكساد بالمشاركة مع أملاح البلاتين الخيار العلاجي الأمثل عند مجموعة مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا غير حشفي الخلايا المتفاقم موضعيا والنقائلي.

تم دراسة فعالية هذا الدواء عند مجموعة مرضى سرطانة الرئة الغدية المتفاقم موضعيا والنقائلي. أظهرت دراستنا أن متوسط معدل البقيا بدون نكس عند المرضى المعالجين بغض النظر عن الخط العلاجي والبروتوكول المستخدم بلغ 6,55 شهر (1-24 شهر)، ولاحظنا أن هذه الفعالية كانت أفضل عند استخدامه كخط علاجي أول حيث كان معدل البقيا بدون نكس 8,59 شهر في دراستنا عند استخدامه بالخط العلاجي الأول مقابل 12,6 بالدراسات العالمية (8) وهذا الفرق قد يعود للتشخيص المبكر والسريع بالإضافة للحالة العامة الجيدة للمرضى وبالتالي البدء المبكر باستخدام الدواء والمعالجة بينما لدينا قد يحتاج التشخيص لفترة زمنية أطول بسبب تأخر التشخيص وإجراء التلويبات المناعية بالإضافة للحالة العامة السيئة عند أغلب مرضانا. وعند دراسة فعاليته بالخط العلاجي الثاني بلغ معدل البقيا بدون نكس 6,56 شهر مقابل 7,9 شهر بالدراسات العالمية (12). في حال استخدامه كخط علاجي ثالث بلغ معدل البقيا بدون نكس 4,07 شهر ويعود السبب في نقص الفعالية إلى الحالة العامة السيئة للمرضى في هذه المرحلة.

عند دراسة العلاقة بين معدل البقيا بدون نكس والمشاركة الدوائية ، وجدنا فعالية أفضل بالمشاركة مع سيسبلاتين (7,25 شهر) مقابل (6,88 شهر) للكاربوبلاتين وبدون قيمة هامة إحصائيا $p=0,187$ وهذا يتوافق مع معظم الدراسات العالمية حيث تنصح أغلب المراكز العالمية بمشاركة الدواء مع أحد أملاح البلاتين حيث يعتمد الخيار على وظيفة الكلية والحالة العامة للمريض بحيث يستطب سيسبلاتين. في حالة الوظيفة الكلوية الجيدة والحالة العامة الجيدة أما في حال اضطراب الوظيفة الكلوية والحالة العامة السيئة يستطب الكاربوبلاتين(15).

بدراسة معدل البقيا بدون نكس حسب الحالة العامة ، وجدنا فعالية أفضل عند المرضى مع حالة عامة جيدة (0- ps 1 (9,86) شهر مقابل (3,64) شهر للحالة العامة (2) مع $p = 0,006$ وقيمة هامة إحصائيا وتعتبر هذه النتيجة منطقية ومتوافقة مع أغلب الدراسات العالمية حيث المرضى مع حالة عامة جيدة أكثر تحملا للدواء (16)

أظهرت الدراسة فعالية أفضل للدواء عند غير المدخنين حيث بلغ معدل البقيا بدون نكس 7,10 شهر مقابل 6,15 شهر للمدخنين بدون قيمة هامة إحصائيا $p= 0,479$ وهذا يتوافق مع بعض الدراسات التي أشارت إلى نتائج سيئة للمعالجة الكيميائية عند استخدامها كخط علاجي أول عند المدخنين (17) حيث أغلب الدراسات لم تشير لدور التدخين والفعالية للمعالجة الكيميائية بعكس المعالجة الهدفية بمثبطات التيروسين كيناز التي أثبتت فعاليتها عند غير المدخنين بسبب شيوع طفرات EGFR (18)

كان معدل البقيا بدون نكس عند الذكور (6,15) شهر مقابل (7,62) شهر عند الإناث بدون قيمة هامة إحصائيا $p=0,344$ وقد يعود ذلك لقلة عدد المرضى النساء في العينة (13) مريضة مقابل (34) مريض وهذا ما تشير إليه أغلب الدراسات العالمية بأن الإنذار أفضل عند النساء مقارنة بالرجال (19).

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

أظهرت هذه الدراسة فعالية جيدة للبيميتريكساد بالمشاركة مع أملاح البلاتين كخيار علاجي ممتاز عند مرضى سرطانة الرئة الغدية المتفام موضعيا و النقائلي بالخط العلاجي الأول وخاصة عند المرضى بحالة عامة جيدة $PS=0-1$ وأن التأخر بإعطائه ينقص من فعاليته.

التوصيات:

- 1- ضرورة إعطاء البيميتريكساد بالمشاركة مع أملاح البلاتين كخط علاجي أول عند مرضى سرطان الرئة الغدية المتفام موضعيا والنقائلي.
- 2- أهمية التشخيص السريع والبدء المبكر للمعالجة.

Reference

- [1] Siegel, R. L., K. D. Miller, and A. Jemal. Cancer . statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33
- [2] Planchard D and all, *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237, *Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma.* 2014. *Nature* 511:543–550.
- [3] Sholl, L. M., D. L. Aisner, M. Varella-Garcia, L. D. Berry, D. Dias-Santagata, I. I. Wistuba, *et al.* 2015. *Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the lung cancer mutation consortium experience.* *J. Thorac. Oncol.* 10:768–777.
- [4] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR: American society of clinical oncology *treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003.* *J Clin Oncol* 2004, 22:330-353.
- [5] Hanauske AR, Eismann U, Oberschmidt O, Pospisil H, Hoffmann S, Hanauske-Abel H, Ma D, Chen V, Paoletti P, Niyikiza C: *In vitro chemosensitivity of freshly explanted tumor cells to pemetrexed is correlated with target gene expression.* *Invest new drug* 2007, 25(5):417-423.
- [6] Kreuter M, Vansteenkiste J, Griesinger F, Hoffmann H, Dienemann H, De Leyn P, Thomas M: *Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer. Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: the TREAT protocol.* *BMC Cancer* 2007, 7:77.
- [7] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D: *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC.* *J Clin Oncol* 2008, 26:3543-3551.
- [8] Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F: Pemetrexed as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2009, 5:781-787.
- [9] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA: *The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies.* *Oncologist* 2009, 14:253-263.
- [10] Rossi A, Ricciardi S, Maione P, de Marinis F, Gridelli C: *Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer.* *Lung Cancer* 2009, 66(2):141-149.
- [11] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, *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.
- [12] Paz - Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, *et al.* *PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 2013;31:2895-902.

- [13] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, *et al.* *Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study.* *Lancet* 2009;374:1432-40.
- [14] Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. *Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis.* *Lung Cancer.* 2019 Sep;135:196-204. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.010. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31446995.
- [15] Cheong KA, Chrystal K, Harper PG. *The management of PS2 patients with advanced non-small cell lung cancer.* *Int J Clin Pract.* 2006 Nov;60(11):1493-6. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.00878.x. Epub 2006 Aug 15. PMID: 16911572.
- [16] Cortellini A, De Giglio A, and all *Smoking status during first-line immunotherapy and chemotherapy in NSCLC patients: A case-control matched analysis from a large multicenter study.* *Thorac Cancer.* 2021 Mar;12(6):880-889. doi: 10.1111/1759-7714.13852. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33527756; PMCID: PMC7952794.
- [17] Schuette W, Eberhardt WE, Waller C, Schirmacher P, Dietel M, Zirrgiebel U, Radke S, Thomas M [Subgroup Analysis of the Non-interventional REASON Study: PFS and OS According to Age, Smoking History, Gender, and Histology in NSCLC Patients Treated with Gefitinib or Chemotherapy]. *Pneumologie.* 2016 Sep;70(9):579-88. German. doi: 10.1055/s-0042-109760. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27603946.
- [18] Barquín M, Calvo V ,and all. *Sex is a strong prognostic factor in stage IV non-small-cell lung cancer patients and should be considered in survival rate estimation.* *Cancer Epidemiol.* 2020 Aug;67:101737. doi: 10.1016/j.canep.2020.101737. Epub 2020 May 22. PMID: 32450544.