

Retrospektywna analiza wyników i tolerancji leczenia pemetreksedem (P) w skojarzeniu z pochodną platyny (Pt) u chorych na zaawansowanego (w stopniu klinicznym IIIB i IV) niedrobnokomórkowego (NDRP), niepłaskonabłonkowego raka płuca, w materiale wybranych ośrodków

Krzysztof Leśniewski-Kmak^{1, 2}, Barbara Radecka³, Iwona Danielewicz², Irena Czech⁴, Jan Korniluk⁵, Zygmunt Konieczny⁶, Karen Duffy⁷, Piotr Wiosek⁸, Natalia Klarecka⁹

Wstęp. Badanie Scagliottiego i wsp. zapoczątkowało stosowanie w leczeniu raka płuca schematów chemioterapii stosownie do konkretnego rozpoznania histologicznego: w raku o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe — w połączeniu z cisplatyną pojawił się pemetreksed.

Cel pracy. Retrospektywna ocena skuteczności i tolerancji paliatywnej chemioterapii z użyciem dwulekowego schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed w rutynowej praktyce klinicznej w okresie przed wprowadzeniem programu lekowego.

Materiał i metody. Do badania włączono 50 chorych na zaawansowanego (stopień kliniczny IIIB lub IV) raka niedrobnokomórkowego o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe. W całej grupie przeprowadzono analizę odpowiedzi i tolerancji leczenia. Czas wolny od progresji określono u 45 chorych, u których nie stosowano innego leczenia przed progresją oraz u których czas do progresji lub zgonu (ewentualnie utraty z obserwacji) był znany.

Wyniki. Chorzy otrzymali od 1 do 5 cykli leczenia, a 34 chorych (68%) — zalecane 3–4 cykle. U żadnego chorego nie uzyskano całkowitej remisji pod wpływem leczenia. U 8 chorych (16%) odnotowano częściową remisję, a u 29 chorych (58%) — stabilizację choroby. Progresja w trakcie leczenia wystąpiła u 13 chorych (26%). Korzyść kliniczną odniosło 17 chorych (34%). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła w ocenianej grupie 19 tygodni (3–92 tyg.). Wśród chorych leczonych cisplatyną mediana czasu do progresji wyniosła 19,8 tygodnia (3–92 tyg.). Tolerancja leczenia była dobra, nie odnotowano powikłań zagrażających życiu. Wystąpiło 10 przypadków neutropenii, 1 małopłytkowość, niedokrwistość pojawiła się u 7 chorych, odnotowano też 6 przypadków powikłań niehematologicznych.

Wnioski. Korzyść kliniczną odniosła około jedna trzecia chorych, a mediana czasu wolnego od progresji była krótsza od uzyskanego we wspomnianym badaniu rejestracyjnym dla pemetreksedu. Leczenie było dobrze tolerowane. Celowe byłoby przeprowadzenie prospektywnego badania obserwacyjnego w celu rzetelnej oceny efektywności i tolerancji rutynowego leczenia schematem zawierającym pemetrekset.

¹Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Oddział Onkologii i Radioterapii, Gdyńskie Centrum Onkologii przy Szpitalu Morskim im. PCK

³Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii

⁴Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

⁵Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁶Oddział Pulmonologiczny z Pododdziałem Chemioterapii, ZOZ Głucholązy

⁷Oncology Day Ward, Letterkenny General Hospital, Republika Irlandii

⁸Oddział Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu

⁹Oddział Chirurgii Ogólnej, Szpital Specjalistyczny im. Floriana Ceynowy w Wejherowie

Retrospective analysis of effectiveness and toleration of treatment with platinum derivative and pemetrexed in patients with advanced (stage IIIB and IV) non-small non-squamous cell lung cancer in a few oncology centers

Background. The Scagliotti trial initiated the use of chemotherapy in non-small cell, non-squamous lung cancer chemotherapy with pemetrexed.

Purpose. Retrospective analysis of effectiveness and toleration of palliative chemotherapy with platinum derivative and pemetrexed.

Materials and methods. The study population was 50 patients with stage IIIB/IV non-small cell non-squamous lung cancer who had been treated with platinum derivative and pemetrexed. Response and toxicity were analyzed in all groups. Progression-free survival was assessed for 45 patients who had not received any other treatment before disease progression and whose date of progression or death was known.

Results. Patients received 1 to 5 cycles of chemotherapy, but 34 (68%) had recommended 3 to 4 cycles. No patient achieved complete remission. 8 (16%) had a partial response and stabilization was reached in 29 (58%). Progression of the disease occurred in 13 patients (26%). Clinical benefit was achieved in 17 patients (34%). Median progression-free survival was 19 weeks (range 3–92 weeks), and for patients treated with cisplatin 19.8 weeks (3–92 weeks). Treatment toleration was good. No life threatening side effects were reported. Toxicity was as follows: 10 cases of neutropenia, 1 of thrombocytopenia, 7 of anemia, and 6 of non-hematological toxicities were also reported.

Conclusions. Clinical benefit was achieved in one-third of patients. Progression-free survival was shorter than for non-squamous cell cancer patients treated with cisplatin and pemetrexed in the Scagliotti trial. Treatment was well tolerated. For better assessment of treatment effectiveness and toxicity a observational study would be useful.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 2: 119–123

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, pemetreksed, cisplatyna

Key words: non-small cell lung cancer, pemetrexed, cisplatin

Wstęp

Rak płuca jest od kilku dziesięcioleci najczęstszym na świecie nowotworem. W 2008 roku rozpoznano 1,61 miliona nowych zachorowań (12,7% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów). W tym samym roku stwierdzono 1,38 miliona zgonów z powodu raka płuca, (18,2% wszystkich zgonów z powodu choroby nowotworowej), co spowodowało, że rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn i czwartą co do częstości wśród kobiet [1]. Najświeższe opublikowane dane dotyczące populacji polskiej pochodzą z 2009 roku. Rozpoznano wówczas 14 703 nowe przypadki zachorowań u mężczyzn (21,4% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe, najczęstszy nowotwór) i 5900 u kobiet (8,5% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe, trzecie miejsce po raku piersi i raku jelita grubego) [2]. Rak płuca rozpoznawany jest najczęściej w stadium zaawansowanym i dotyczy to również jego niedrobnokomórkowych postaci, dlatego leczenie operacyjne jest możliwe do zastosowania u mniej niż połowy chorych. W zaawansowanych postaciach raka niedrobnokomórkowego płuc stosuje się leczenie paliatywne, w tym chemioterapię. Do niedawna u wszystkich chorych kwalifikujących się do dwulekowej chemioterapii paliatywnej stosowano schematy zawierające pochodną platyny, nie biorąc pod uwagę postaci histologicznej raka niedrobnokomórkowego. Dopiero badanie Scagliottiego

i wsp. zapoczątkowało stosowanie schematów chemioterapii w oparciu o konkretne rozpoznanie histologiczne. W badaniu tym pemetreksed w połączeniu z cisplatyną okazał się być skuteczniejszy niż gemcytabina u chorych na raka o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe, natomiast w przypadkach raka płaskonabłonkowego skuteczniejszym lekiem okazała się gemcytabina [3]. W Polsce dostępność pemetreksedu jest ograniczona, przede wszystkim ze względu na wysoką cenę. Miało to szczególnie duże znaczenie przed wprowadzeniem programu lekowego, ale problem istnieje nadal w ośrodkach z niedostatecznym kontraktem. Nie bez znaczenia były również w niektórych ośrodkach ograniczone możliwości określania podtypu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Cel pracy

Celem pracy jest retrospektywna ocena skuteczności i tolerancji paliatywnej chemioterapii z użyciem dwulekowego schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed w rutynowej praktyce klinicznej w kilku ośrodkach polskich w okresie przed wprowadzeniem programu lekowego i w jednym ośrodku zagranicznym.

Materiał i metody

Do badania włączono 50 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o utkaniu innym niż płaskonabłonko-

Tabela I. Charakterystyka chorych

	N (%)
Płeć:	
kobiety	22 (44)
mężczyźni	28 (56)
Wiek:	
mediana	60, 5 lat (zakres: 39–74)
wiek < 65 r. ż.	33 (66)
wiek ≥ 65 r. ż.	17 (34)
Stan ogólny:	
PS 0	27 (54)
PS 1	17 (34)
PS 2	6 (12)
Stopień zaawansowania:	
IIIB	10 (20)
IV	32 (64)
rozszew po operacji	8 (16)
Postaci histologiczne:	
gruczolakorak	49 (98)
rak mieszany (z przewagą gruczolowego)	1 (2)

we. Wyjściowe zaawansowanie kliniczne określono jako stopień IIIB lub IV według 7 edycji klasyfikacji TNM dla raka niedrobnokomórkowego płuc. W badanej grupie znaleźli się także chorzy z rozszewem po uprzednim leczeniu operacyjnym z powodu wczesnego nowotworu, a także chorzy z rozszewem do ośrodkowego układu nerwowego po operacyjnym usunięciu przerzutów. Leczenie wszystkich chorych zakończono do czasu zbierania danych.

U wszystkich chorych zastosowano pemetreksed i pochodną platyny (cisplatynę lub karboplatynę). Wszyscy włączeni chorzy otrzymali premedykację zgodnie z obowiązującym schematem. Całą grupę objęto analizą odpowiedzi według kryteriów RECIST i tolerancji leczenia według CTC 4.0. Czas wolny od progresji określono u 45 chorych (90%), u których nie zastosowano innego leczenia przed progresją choroby oraz u których czas do progresji lub zgonu (ewentualnie utraty z obserwacji) był znany. Ze względu na brak informacji o zgonach zdecydowanej większości chorych nie przeprowadzono analizy czasu całkowitego przeżycia.

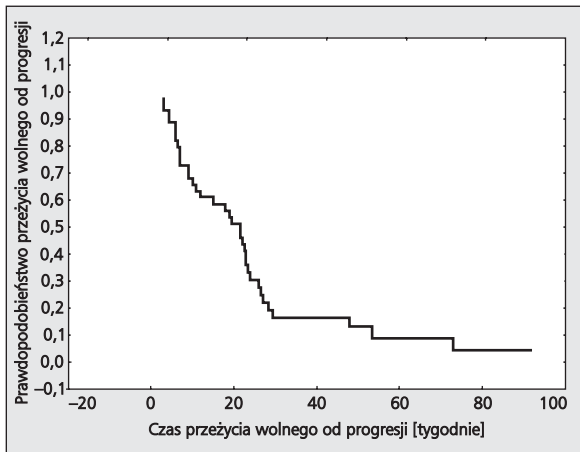
Wyniki

Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli I. Dokumentacja medyczna nie zawierała na ogół informacji na temat wyjściowej utraty masy ciała chorych. Ocenę odpowiedzi i dane dotyczące tolerancji odnaleziono w dokumentacji wszystkich chorych. Spośród pięciu chorych, u których nie oceniono czasu do progresji, dwóch otrzymało radioterapię pomimo braku informacji o progresji,

u pozostałych trzech chorych zastosowano leczenie podtrzymujące: erlotinib (w dwóch przypadkach) i pemetreksed (jeden przypadek). Jakkolwiek radioterapia nie jest standardowo stosowana bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii paliatywnej, jeżeli w jej trakcie nie nastąpiła progresja, to utrzymywanie się dolegliwości u chorych, którzy nawet osiągnęli stabilizację choroby, mogło być powodem zastosowania napromieniowań we wspomnianych dwóch przypadkach. Najbardziej prawdopodobne jest jednak, że nastąpiła progresja choroby, ale w dokumentacji nie udało się odnaleźć rzeczywistego powodu wdrożenia radioterapii. Również leczenie podtrzymujące nie jest postępowaniem standardowym, a z dokumentacji chorych wynikało, że powodem decyzji o jego zastosowaniu był dobry stan ogólny chorego, dobra tolerancja chemioterapii oraz silna motywacja zainteresowanych. Teoretyczną podstawą do takiego postępowania było badanie PARAMO-UNT, zaprezentowane najpierw podczas konferencji ASCO w 2011 roku, oraz badania SATURN i IFCT-GFPC 0502 [4–6]. Zaznaczyć jednak należy, że w żadnym z wymienionych badań z zastosowaniem erlotinibu w leczeniu podtrzymującym w skład schematu indukcyjnego nie wchodził pemetreksed. U większości chorych w skład stosowanego schematu z pemetreksedem wchodziła zgodnie z rejestracją cisplatyna (45 chorych — 90%), jednak u 5 chorych (10%) — karboplatyna. W dwóch przypadkach (obniżenie klirensu kreatyniny i toksyczność hematologiczna) zamieniono w trakcie leczenia cisplatynę na karboplatynę. Chorzy otrzymali od 1 do 5 cykli leczenia, najczęściej zalecane 3–4 cykle (34 — 68% chorych). Udokumentowana progresja choroby była przyczyną przerwania leczenia po pierwszym lub drugim cyklu u 8 chorych — 15%. W dokumentacji dwóch chorych (4%) nie udało się odnaleźć przyczyny przerwania chemioterapii po jednym i dwóch cyklach i wdrożenia paliatywnej radioterapii. Sześcioro (12%) chorych otrzymało 5 cykli chemioterapii.

U żadnego chorego nie uzyskano pod wpływem leczenia całkowitej remisji. U 8 chorych (16%) odnotowano częściową remisję, a u 29 chorych (58%) — stabilizację choroby. Progresja w trakcie leczenia wystąpiła u 13 chorych (26%). Korzyść kliniczną definiowaną jako suma odpowiedzi całkowitych, częściowych i stabilizacji trwających przynajmniej 6 miesięcy odniosło 17 chorych (34%). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła w ocenianej grupie 19 tygodni (3–92 tyg.). Wśród chorych leczonych cisplatyną mediana czasu do progresji wyniosła 19,8 tygodnia (3–92 tyg.). Krzywą Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji przedstawia rycina 1.

Toksyczność leczenia oceniana była w dniu przypadającego kolejnego cyklu leczenia oraz w przypadkach nieplanowanych wizyt wywołanych objawami niepożądanymi. Wyniki zawarte są w tabeli II.



Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji

Tabela II. Charakterystyka działań niepożądanych w trakcie leczenia schematem zawierającym pemetreksed i pochodną platyny w badanej grupie

Toksyczność	Nasilenie ½ stopnia	Nasilenie ¾ stopnia
Neutropenia	6 (12%)	4 (8%)
Małopłytkowość	1 (2%)	0 (0%)
Niedokrwistość	7 (14)	0 (0%)
Wzrost kreatyniny	3 (6%)	(0%)
Hiperpotasemia	1 (2%)	(0%)
Infekcje	2 (4%)	(0%)

Omówienie

Leczenie zaawansowanego raka płuca prowadzone jest w Polsce zarówno w ośrodkach onkologicznych, jak i oddziałach chorób płuc. Trudności w znalezieniu grupy większej niż pięćdziesiąt osób zakwalifikowanych do leczenia pochodną platyny (którą w dodatku, zgodnie z rejestracją, powinna być cisplatyna) i pemetreksedem świadczą o powolnym przebijaniu się leku do rutynowego stosowania w okresie poprzedzającym wprowadzenie programu lekowego. Z pewnością ważnym tego powodem jest względnie wysoka cena pemetreksedu, ale także fakt, że wiele zakładów patomorfologii nie dysponowało i nadal nie dysponuje możliwością wykonywania barwień immunohistochemicznych. Z drugiej jednak strony wśród przypadków nadesłanych do niniejszej pracy byli chorzy, u których schemat z pemetreksedem stosowano poza wskazaniami rejestracyjnymi i zaleceniami: w skojarzeniu z karboplatiną, w leczeniu indukcyjnym lub uzupełniającym po operacji (ci chorzy nie zostali włączeni do analizy); 6 chorych (12%) zostało zakwalifikowanych do leczenia schematem dwulekowym pomimo złego stanu ogólnego (PS 2) [7, 8]. Zaledwie około

jedna trzecia leczonych odniosła korzyść kliniczną, a mediana czasu wolnego od progresji była wśród badanych krótsza niż 5,3 miesiąca w grupie chorych z rakiem o histologii innej niż płaskonabłonkowa w badaniu rejestracyjnym dla pemetreksedu [3]. Jest to też wynik gorszy niż przytoczony w badaniu dla populacji dalekowschodniej [9]. Warto w tym miejscu przytoczyć badanie Grupy Norweskiej, w którym nie tylko stosowano karboplatinę w obu ramionach (drugim podawanym lekiem był pemetreksed lub gemcytabina), ale chorzy z PS 2 stanowili w nich 22 i 23 % [10]. Taki dobór chorych może być przyczyną uzyskania odmiennych niż w badaniu Scagliottiego wyników. W innym badaniu, w którym stosowano schemat złożony z pemetreksedu i karboplatyny, był on porównywany ze schematem karboplatyna/docetaksel [11]. W pracy tej oceniano jednak czas do progresji, który wyniósł dla schematu zawierającego pemetreksed 6 miesięcy w porównaniu z 4,1 miesiąca dla leczenia porównawczego (różnica nieznamienista statystycznie). Dodanie do chemioterapii inhibitora kinazy serynowej/treoninowej nie przyniosło poprawy wyniku. Takie same schematy chemioterapii porównywano w badaniu brazylijskim, a wyniki mierzone czasem całkowitego przeżycia były prawie identyczne [12]. Karboplatinę stosowano też w japońskim badaniu z eskalacją dawki u osób starszych (od 75 roku życia), rekomendując dawkę karboplatyny obliczaną z $AUC \times 5$ i pemetreksedu 500 mg/m² [13]. Randomizowane badania, w których porównywano skuteczność i tolerancję leczenia schematami zawierającymi pemetreksed i pochodną platyny w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, zebrano w metaanalizie [14]. Na jej podstawie można wnosić o większej skuteczności schematów z pemetreksedem w zakresie przeżyć całkowitych w porównaniu ze schematami zawierającymi inne leki, jednak w analizie z podziałem na rodzaj pochodnej platyny okazuje się, że dotyczy to tylko chemioterapii zawierającej cisplatynę (badanie Scagliottiego). Metaanaliza nie wykazała znamiennej różnicy w zakresie czasu wolnego od progresji i odsetka odpowiedzi. Jeżeli chodzi o analizę tolerancji, to przewaga schematów z pemetreksedem pojawiła się w zakresie powikłań ze strony układu białokrwinkowego, a nie wykazano różnic jeżeli chodzi o pojawianie się i głębokość niedokrwistości i małopłytkowości. Z kolei wśród toksyczności pozaszpikowych mniejsze narażenie na nudności charakteryzowało chorych ze schematami niezawierającymi pemetreksedu, a nie stwierdzono różnicy ryzyka wymiotów. Brak było też różnic w występowaniu i nasileniu biegunek. O praktyce stosowania w Europie pemetreksedu u chorych z wcześniej nieleczonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca można dowiedzieć się z badania obserwacyjnego Schnabela i wsp. [15]. Spośród 1567 uczestników tego prospektywnego badania 569 było leczonych schematem pemetreksed/pochodna platyny. W tej grupie 97,2% stanowili chorzy z postacią niepłaskonabłonkową raka płuca.

386 (67,8%) chorych otrzymywało pemetreksed z cisplatyną, a 183 (32,2%) — z karboplatiną.

Leczenie schematem zawierającym pemetreksed w obserwacji własnej było dobrze tolerowane. Nie wystąpił żaden przypadek gorączki neutropenicznej ani inne powikłania zagrażające życiu. Wprawdzie mała liczba odnotowanych powikłań hematologicznych wynikała zapewne głównie z faktu, że nie wykonywano rutynowo badania krwi pomiędzy cyklami chemioterapii, ale potwierdza też, że chorzy nie mieli powodów do częstego zgłaszania się poza wyznaczonymi terminami kolejnych cykli leczenia.

Wnioski

- Kwalifikacja do chemioterapii paliatywnej pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego, niepłaskonabłonkowego raka płuca schematem dwulekowym zawierającym pemetreksed odbywała się dość często poza wskazaniami rejestracyjnymi i zaleceniami.
- Korzyść kliniczną odniosła około jedna trzecia leczonych, a czas wolny od progresji był krótszy od uzyskanego w badaniu rejestracyjnym, co można tłumaczyć stosowaniem u niektórych chorych karboplatyny i ich gorszym stanem ogólnym (PS2).
- Leczenie było dobrze tolerowane.
- Ze względu na wysokie koszty leczenia pemetreksedem celowe byłoby przeprowadzenie prospektywnego badania obserwacyjnego w celu rzetelnej oceny efektywności i tolerancji rutynowego leczenia tym lekiem; taką rolę może spełnić niedawno wprowadzony program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem wymogu zbierania danych w Centralnych Systemach Medycznych — analogicznie jak w szeregu innych terapiach refundowanych w ramach programów lekowych.

Dr Krzysztof Leśniewski-Kmak

Oddział Onkologii i Radioterapii
Szpital Morski im. PCK w Gdyni
ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia
e-mail: klkmak@szpital-morski.pl

Otrzymano: 31 sierpnia 2012 r.

Przyjęto do druku: 3 stycznia 2013 r.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F i wsp. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. (<http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.)
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie; 2011.
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy — naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
4. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M i wsp. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2011; 29: suppl, abstr. 7510.
5. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L i wsp. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521–529.
6. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, i wsp. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28: suppl, abstr. 7507.
7. D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20, suppl 4: iv68-iv70.
8. Jassem J, Biernat W, Drosik K i wsp. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej. *Pneumonol. Alergol Pol* 2010; 78, 6: 418–431.
9. Hu X, Jiao S, Zhang S i wsp. Efficacy and Toxicity of Pemetrexed or Gemcitabine Combined with Cisplatin in the Treatment of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2012; 20: 569–575.
10. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O i wsp. 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. *J Clin Oncol* 2009; 1: 3217–3224.
11. Socinski MA, Raju RN, Stinchcombe T i wsp. Randomized, phase II trial of pemetrexed and carboplatin with or without enzastaurin versus docetaxel and carboplatin as first-line treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1963–1969.
12. Rodrigues-Pereira J, Kim JH i wsp. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1907–1914.
13. Tamiya A, Tamiya M, Shiroyama T i wsp. Dose escalation study of carboplatin-pemetrexed followed by maintenance pemetrexed for elderly patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* w druku
14. Ming Li, Qian Zhang, Peifang Fu i wsp. Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 2012; 7: e37229.
15. Schnabel Ph A, Smit E, de Castro Carpeno J. i wsp. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: Baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 2012; 78: 263–269.