- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.110 Sat, 05 Jul 2025, 20:45:44

Recenti Prog Med 2015; 106: 227-233

Studio PARAMOUNT: significato clinico della continuous maintenance therapy nel tumore del polmone

Cesare Gridelli[1]

Riassunto. Il tumore del polmone non a piccole cellule resta una delle principali cause di morte cancro correlate in entrambi i sessi nel mondo. I pazienti con questa tipologia di tumore non hanno opzioni terapeutiche curative; ne deriva che l'endpoint primario di ogni decisione terapeutica è il prolungamento della sopravvivenza, migliorando o perlomeno mantenendo una buona qualità di vita. L'istologia potrebbe rappresentare un fattore predittivo positivo per i pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule a istologia non squamosa relativamente al trattamento con pemetrexed. Pemetrexed è un antifolato che inibisce principalmente la timidilato sintasi, insieme alla deidrofolato reduttasi e alla glicinamide ribonucletide formil transferasi. Pemetrexed in combinazione con cisplatino è approvato nel trattamento di prima linea e come monochemioterapia nella terapia di mantenimento (sia switch che continuous) del tumore polmonare non a piccole cellule a istotipo non squamoso. La terapia di mantenimento è ampiamente usata come opzione terapeutica in molte altre neoplasie sia solide sia ematologiche, ma per quanto riguarda il tumore polmonare non a piccole cellule rappresenta un approccio terapeutico innovativo. Il razionale in questa nuova tipologia di pazienti è basato sull'evidenza clinica che i pazienti che traggono benefico da una terapia di induzione a base di platino potrebbero trarre beneficio da una monoterapia di mantenimento con agenti chemioterapici di terza generazione interrompendo il cisplatino dopo quattro o sei cicli. Possiamo distinguere due tipi di terapie di mantenimento: continuous maintenance e switch maintenance. I risultati maggiori nel prolungamento della sopravvivenza globale sono stati ottenuti con la strategia di continuous maintenance come riportato nello studio PARAMOUNT.

Parole chiave. Continuous maintenance therapy, NSCLC, NSCLC-non squamoso, pemetrexed, sopravvivenza globale, terapia di induzione, terapia di mantenimento.

PARAMOUNT trial: clinical meaning of continuous maintenance therapy in lung cancer.

Summary. Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains one of the leading causes of cancer related deaths worldwide across both sex. Patients with Advanced -NSCLC (A-NSCLC) do not have curative treatment options, so the primary endpoint of every therapeutic decision aims to prolong survival, improving or maintain a good Quality of Life (QoL). Histology could represent a positive predictive factor for patients with Non squamous NSCLC (Nsq-NSCLC) respect to pemetrexed treatment. Pemetrexed is an antifolate that inhibits primarily thymidylate synthase (TS), together with dihydrofolate reductase and glycinamide ribonucleotide formyl transferase. Pemetrexed in combination with cisplatin is approved in the first line setting and as monotherapy in the switch or continuous maintenance of Non Squamous A-NSCLC. Maintenance therapy is a widely used therapeutic option in other solid and hematologic malignancies, but in the A-NSCLC represent an innovative approach. The rationale in this new setting of patients is based on the evidence that patients who benefit from an initial induction therapy platinum based may benefit from maintenance therapy with the third generation agent dropping the platinum drug after four to six cycles. We can define two types of maintenance therapy: continuation maintenance and switch maintenance. Major results in prolonging Overall Survival (OS) was reported with the continuation maintenance strategy as in the PARAMOUNT trial.

Key words. Continuous maintenance, induction therapy, maintenance therapy, NSCLC, Nsq-SCLC, overall survival, pemetrexed.

Introduzione

Il tumore del polmone resta, ancora oggi, una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole: la sopravvivenza a 5 anni fra i malati di tumore del polmone si attesta intorno al 14% negli uomini e al 18% tra le donne[1].

Svariate meta-analisi condotte nel corso degli anni '90 hanno dimostrato il ruolo della chemioterapia citotossica nel significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con carcinoma polmonare. La più importante di queste[2] ha dimostrato che la terapia citotossica contenente cisplatino, quando confrontata con la migliore terapia di supporto, migliora mediamente la sopravvivenza di 1,5 mesi, con una riduzione del rischio di morte (nel primo anno dalla diagnosi iniziale) del 27%.

Attualmente le più importanti linee-guida nazionali e internazionali concordano nell'affermare che combinazioni a 2 farmaci (doppiette), composte da un derivato del platino (carboplatino o cisplatino) e da un farmaco di cosiddetta terza generazio-

[1]Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Dipartimento di Onco-Ematologia, Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, Avellino.

Pervenuto il 17 febbraio 2015. Accettato dopo revisione il 17 marzo 2015.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.110 Sat, 05 Jul 2025, 20:45:44

ne (gemcitabina, vinorelbina, tassani, pemetrexed, ecc.), sono da considerarsi le combinazioni di riferimento nel trattamento di prima linea del tumore del polmone non microcitoma localmente avanzato o metastatico[3-5].

Per superare il plateau della prima linea di chemioterapia sono stati studiati nuovi farmaci a bersaglio oppure nuove strategie terapeutiche.

La continuous maintenance therapy (CMT) è una nuova strategia terapeutica per la patologia polmonare e consiste nella continuazione del trattamento con uno o più farmaci già usati nella precedente combinazione di prima linea.

Nel carcinoma avanzato del polmone non a piccole cellule (A-NSCLC) tale strategia consiste nella somministrazione dell'agente di terza generazione combinato con il platino, mantenuto fino alla progressione di malattia. Nello specifico i pazienti candidabili a tale opzione sono quelli che non siano andati in progressione di malattia dopo la terapia di induzione e che abbiano mantenuto un buon Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (PS 0/1). L'obiettivo di questa strategia terapeutica è il ritardo della progressione di malattia, l'aumento della sopravvivenza globale e il mantenimento di una buona qualità di vita (quality of life - QoL).

Lo studio PARAMOUNT ha valutato l'eventuale vantaggio di una CMT con pemetrexed in pazienti affetti da A-NSCLC che non erano progrediti dopo quattro cicli di induzione con cisplatino combinato con pemetrexed.

Disegno dello studio

Lo studio PARAMOUNT è uno studio di fase III, internazionale, randomizzato in doppio cieco, che ha arruolato un totale di 939 pazienti con advanced non-small cell lung cancer (A-NSCLC) non squamoso in stadio avanzato, i quali hanno ricevuto 4 cicli di terapia di induzione con cisplatino in combinazione con pemetrexed (cisplatino 75 mg/mq 1 q21, pemetrexed 500 mg/mq 1q21). Di questi, 539 pazienti nei quali la malattia non era progredita radiologicamente dopo la fase di induzione, e che avevano mantenuto buone condizioni cliniche e un ECOG PS compreso tra 0 e 1, sono stati randomizzati (2:1) a terapia di mantenimento con pemetrexed (500 mg/m^2 al giorno 1 q21 giorni; n=359) o placebo (n=180).

Tutti i pazienti hanno ricevuto adeguata supplementazione vitaminica con vitamina B12 e acido folico e terapia con desametasone a scopo profilattico, sia durante la fase di induzione sia durante quella di mantenimento.

L'obiettivo primario dello studio era l'analisi della sopravvivenza libera da progressione (progression free survival - PFS) dei pazienti trattati con CMT a base di pemetrexed verso quelli con placebo. Obiettivi secondari erano il tasso di risposta tumorale (response rate - RR), la sopravvivenza globale (overall survival - OS) e la QoL.

Risultati dello studio

Relativamente all'endpoint primario dello studio, PFS, la terapia di mantenimento con pemetrexed ha determinato una riduzione del rischio di progressione del tumore rispetto al placebo pari al 38% (hazard ratio [HR] 0,62, IC 95%: 0,49-0,79; p<0,001)[6].

Il dato ancor più interessante è l'incremento della OS dove la terapia di mantenimento con pemetrexed ha determinato una riduzione del rischio di morte statisticamente significativo del 22% con una mediana di OS pari a 13,9 mesi nel braccio sperimentale contro gli 11 mesi del braccio placebo (HR, 0,78; 95% CI, 0,64-0,96; p=0,0195) (figura 1)[6].

Nella pubblicazione del 2013[7] è stato aggiunto il dato della OS dall'inizio della terapia di induzione che è risultato consistente con quello dell'analisi primaria: l'OS mediana è stata di 16,9 mesi (95% CI, 15,8-19 mesi) per il braccio di mantenimento con pemetrexed e 14 mesi (95% CI, 12,9-15,5 mesi) per quello con placebo (figura 2). Tale dato si è dimostrato consistente in tutti i sottogruppi di pazienti che avevano tratto beneficio dai primi quattro cicli di induzione (figura 3)[7]:

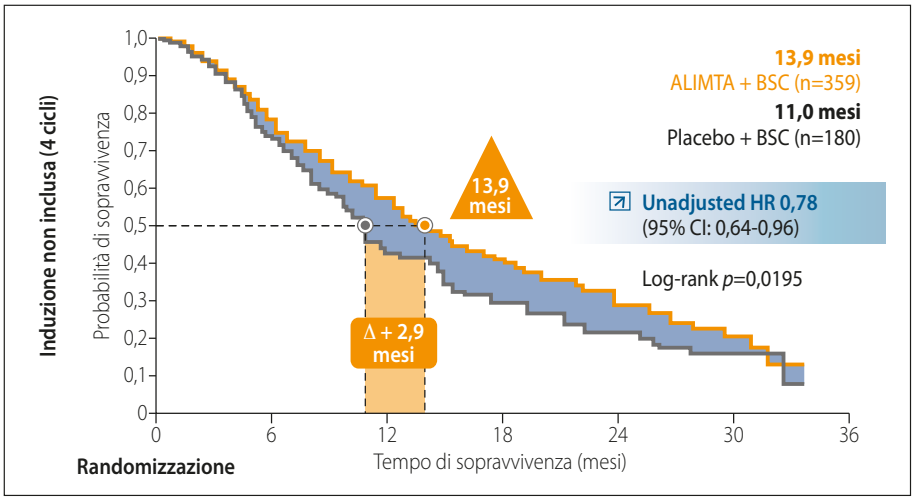

Figura 1. Overall Survival (OS) dalla randomizzazione. I pazienti che avevano ricevuto pemetrexed hanno avuto un vantaggio mediano di sopravvivenza di 2,9 mesi [HR 0,78 (95% CI: 0,64-0,96), p=0,0195].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.110 Sat, 05 Jul 2025, 20:45:44

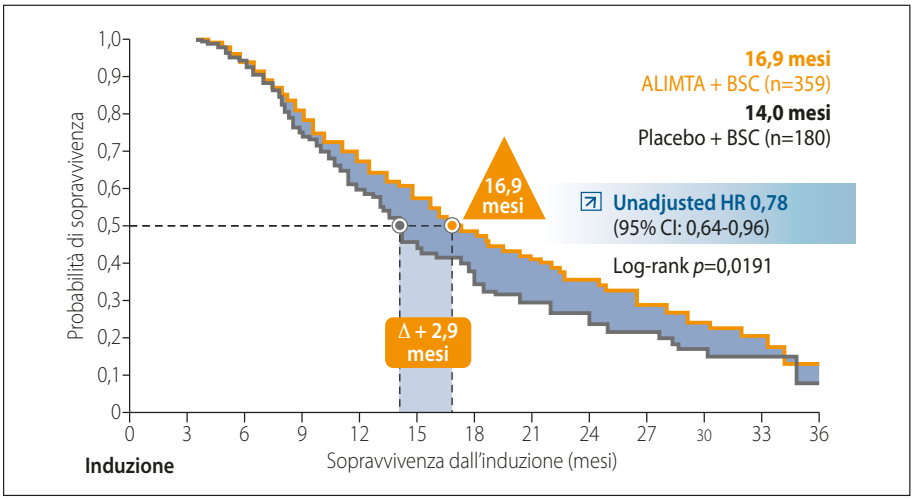

Figura 2. Overall Survival (OS) dall' induzione. Viene mantenuto lo stesso vantaggio presentato calcolando l'OS dalla randomizzazione, 2,9 mesi. Il dato complessivo dell'OS pari a 16,9 mesi è anch'esso statisticamente significativo [HR 0,78 (95% CI: 0,64-0,96), p=0,0191].

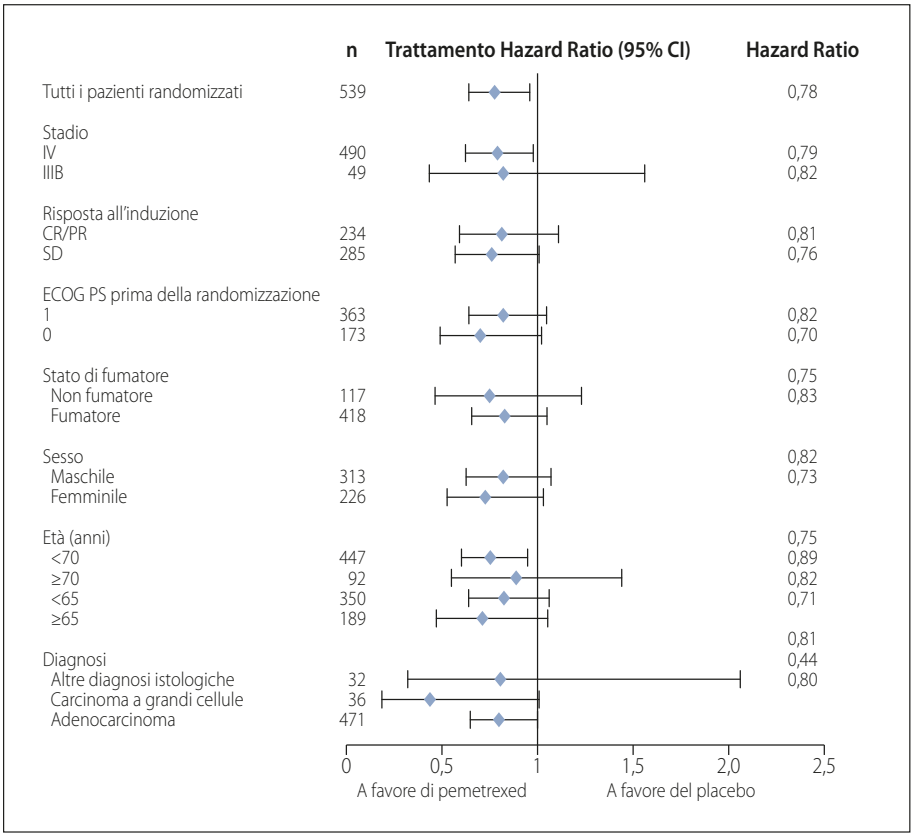

Figura 3. Dall'analisi prepianificata per sottogruppi si osserva come tutti i sottogruppi di pazienti arruolati nello studio PARAMOUNT abbiano tratto vantaggio dalla continuous maintenance therapy (CMT).

pazienti responder completi/parziali (n=234; HR di OS 0,81, IC 95%: 0,59-1,11) e quelli con malattia stabile (n=285; HR di OS 0,76, IC 95%: 0,57-1,01) (figura 4).

Sopravvivenza e durata trattamento

Il numero mediano di cicli di terapia di mantenimento è stato 7,9 (range: 1-44) con pemetrexed e 5 (range: 0-38) con placebo[7].

Il 23,4% dei pazienti nel braccio con pemetrexed aveva completato più di 6 cicli di terapia di mantenimento, rispetto al 13,9% dei pazienti del braccio di controllo (p=0,009).

Tale dato assume ancora maggiore rilevanza andando ad analizzare la sottopopolazione di pazienti che aveva ricevuto almeno 5 cicli di terapia di mantenimento con pemetrexed. In questo sottogruppo di pazienti, nel braccio sperimentale la OS mediana è stata di 24,2 mesi (CI 95%, 19,2-26,8), rispetto ai pazienti che avevano ricevuto placebo per cui il dato è stato 19,7 (CI 95%, 14,2-26,4).

Una percentuale più bassa di pazienti nel braccio con pemetrexed ha interrotto il trattamento a causa di una progressione di malattia rispetto a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.110 Sat, 05 Jul 2025, 20:45:44

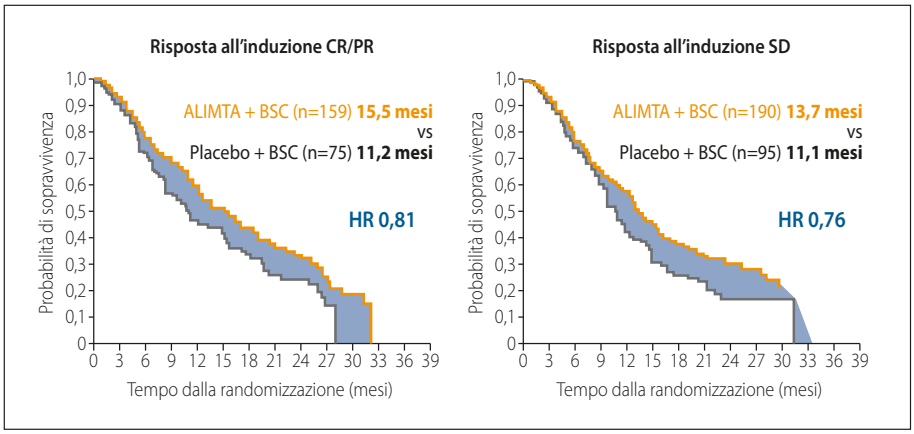

Figura 4. Dall'analisi dei sottogruppi dei pazienti che avevano avuto una risposta [Complete Response (CR), Partial Response (PR)] ai 4 cicli di induzione rispetto a quelli che avevano ottenuto una stabilità di malattia [Stable Disease (SD)] si vede come questi ultimi si siano beneficiati della terapia di mantenimento esattamente come quelli con Complete/Partial Response (PR).

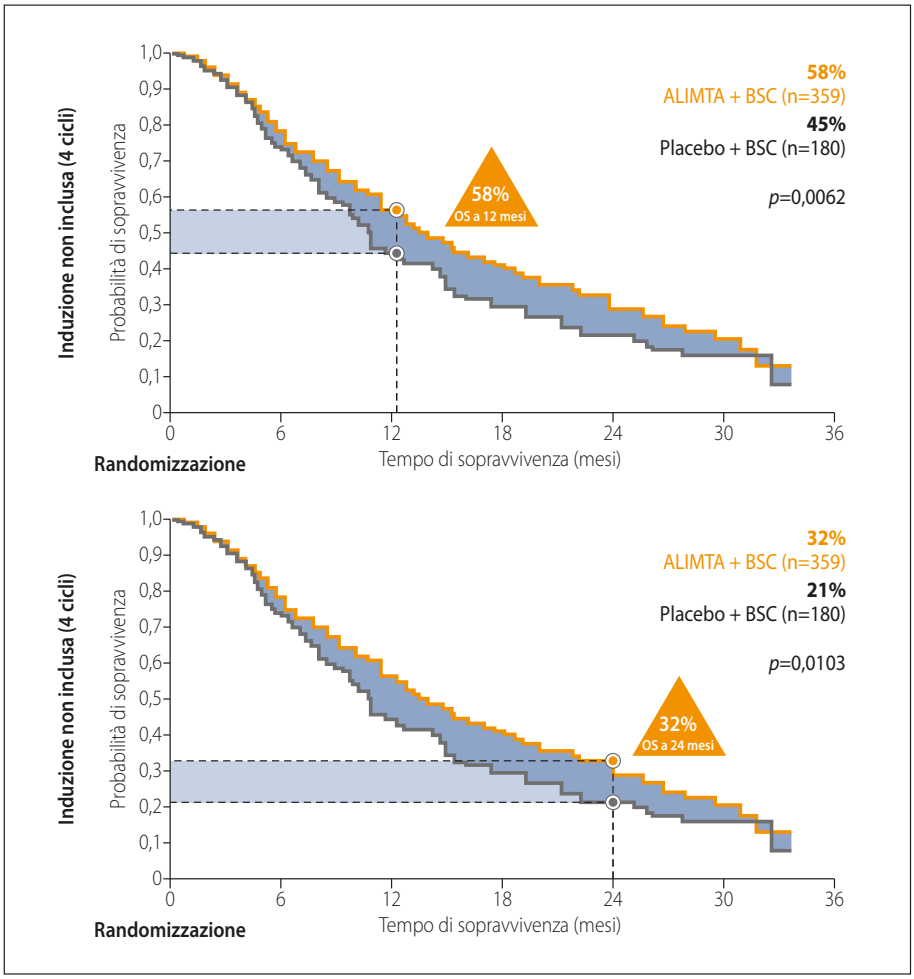

Figura 5 a-b. Analizzando le curve di OS rispettivamente a 12 e a 24 mesi si osserva come ci sia un 58% di sopravvivenza a 1 anno e un 32% di sopravvivenza a 2 anni.

quelli nel braccio placebo (rispettivamente 69,4% vs 84,4%).

Si è, inoltre, documentato che nel braccio sperimentale il 28% dei pazienti ha ricevuto un numero superiore a 10 cicli di mantenimento con pemetrexed che si è tradotto in una percentuale pari al 58% di pazienti sopravviventi a un anno e al 32% a due anni (figura 5a e 5b).

Come da recente meta-analisi[8], il dato dei 4 cicli di induzione previsti dal disegno dello studio clinico rappresenta un'adeguata durata della terapia di induzione[8].

Dall'analisi dei dati provenienti da 4 trial[9-12] che confrontavano 3/4 contro 6 cicli di terapia di prima linea/induzione a base di platino, si è visto che un trattamento di prima linea prolungato non si associa a un incremento statisticamente significativo dell'OS rispetto a un numero di cicli inferiori (3/4).

Tale dato è stato confermato in tutti i sottogruppi predefiniti di pazienti, classificati per sesso, PS,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.110 Sat, 05 Jul 2025, 20:45:44

età e istologia e anche in relazione alla risposta di malattia ottenuta durante i primi 4 cicli di terapia.

Da un punto di vista clinico, programmare un numero di cicli di prima linea a base di platino inferiore a 6 rappresenta una valida opzione per il trattamento di prima linea di questo setting di pazienti.

Tale dato assume ancora maggiore significatività in considerazione delle evidenze cliniche che mostrano i vantaggi della terapia di mantenimento dopo quattro cicli di induzione di terapia a base di platino. L'impiego di 6 cicli di induzione (comunque ancora molto utilizzato nella pratica clinica) potrebbe indurre solo un aumentato rischio di tossicità cumulativa[8].

Safety e QoL

Il profilo di sicurezza del trattamento è stato valutato mediante costante controllo clinico e laboratoristico dei pazienti, mentre la determinazione della QoL è stata effettuata mediante somministrazione a tutti i pazienti del questionario autocompilativo EQ-5D.

Tale questionario consta di due parti: la prima è relativa alla percezione del proprio stato di salute, cura personale, dolore o stress, ansia o depressione, capacità di svolgere le proprie attività quotidiane; la seconda è rappresentata da una scala visiva analogica (Visual Analogue Scale - VAS) che permetteva al paziente di dare una valutazione del proprio stato di salute in una scala da 0 (peggiore stato di salute immaginabile) a 100 (migliore stato di salute immaginabile).

Durante la fase di induzione, il 67,8% dei pazienti ha completato 4 cicli di induzione con pemetrexed e cisplatino, con un tasso di interruzione di trattamento del 9,4%.

Durante la terapia di induzione gli effetti collaterali di grado lieve (G1-2) maggiormente riportati sono stati nell'ordine:

- nausea (33,3%);
- fatigue (24,7%);
- vomito (18,1%);
- anemia (13,6%);
- neutropenia (8,8%)
- anoressia (8,7%);
- costipazione (7,9%);
- diarrea (7,5%),

mentre tra quelli di grado severo (G3-4) quello maggiormente riportato (≥ 5% dei pazienti) è stata la neutropenia (8,4%)[11].

Per quanto riguarda la fase di mantenimento, quest'ultimo effetto collaterale correlato a una esposizione long-term a pemetrexed non ha mostrato alcun aumento dell'incidenza di infezioni G3-5 (1,2% di pazienti che hanno ricevuto più di 6 cicli di mantenimento verso 2,9% di quelli che ne hanno ricevuto un numero di cicli uguale o inferiore a 6; p=0,691) (tabella 1)[14].

La compliance alla compilazione del questionario EQ-5D è stata del 79,4% durante il periodo di induzione: in questa fase è stato rilevato un miglioramento statisticamente significativo della QoL rispetto al baseline soprattutto in corrispondenza dei cicli 3 (variazione media rispetto baseline 0,03, p=0,003) e 4 (variazione media rispetto baseline 0,03, p=0,001).

Il medesimo miglioramento rispetto alla valutazione baseline è stato descritto anche con la VAS, in corrispondenza dei cicli 3 e 4 (rispettivamente 0,6 e 1,13)[13].

Durante la fase di mantenimento, la compliance all'EQ-5D è stata alta in entrambi i bracci, 84,3% nel braccio con pemetrexed (1834 valutazioni completate su un totale di 2176 visite) e 80,9% nel braccio con placebo (807 valutazioni completate su un totale di 998 visite).

Mentre per tutta la durata della terapia il PS dei pazienti si mantiene tra 0 e 1, in corrispondenza della prima visita successiva all'interruzione del trattamento si è riportato un significativo peggioramento sia di sintomi che della QoL[9] (figura 6).

Un ulteriore dato a supporto della buona tollerabilità del trattamento è stato quello riportato dai pazienti che avevano ricevuto più di 6 cicli di terapia di mantenimento con pemetrexed, i quali non hanno presentato differenze significative in termini di tossicità di ogni grado rispetto a quelli che ne avevano ricevuto un numero inferiore. L'unica eccezione è stata un aumento dell'incidenza di neutropenia di grado 3-4, che è risultata dell'8,3% nel braccio con pemetrexed rispetto al 2,2% dei pazienti trattati con placebo (p=0,015)[7].

Nel 2014 un'analisi "updated long-term" del profilo di safety dei pazienti dello studio PARAMOUNT ha confermato un beneficio clinicamente e statisticamente significativo per il trattamento con pemetrexed come CMT non associato a significative problematiche di tossicità, anche nel trattamento prolungato.Tale dato va interpretato alla luce del fatto che alla valutazione baseline il 31,5% dei pazienti aveva un ECOG PS pari a 0 e il 67,9% pari a 1: tale setting di pazienti risultavano essere all'arruolamento e alla randomizzazione asintomatici o con sintomatologia lieve. Ne consegue, quindi, che lo score migliorativo dei sintomi, valutato secondo il test EQ-5D, difficilmente avrebbe potuto riportare miglioramenti clinicamente significativi rispetto alle valutazioni baseline[8].

Il fatto che non ci siano stati tassi di peggioramento dei sintomi e/o della QoL sottolinea ancor di più quanto il profilo di tossicità del pemetrexed non abbia alcun impatto negativo sulla QoL e permetta al paziente di avere un prolungato controllo di malattia e di sintomi con grande vantaggio sulla percezione del proprio stato di salute[14].

Conclusioni

I risultati dello studio PARAMOUNT hanno modificato sostanzialmente gli algoritmi terapeutici del trattamento dei pazienti affetti da A-NSCLC a istologia non squamosa, supportando solidamente il concetto del CMT in una patologia in cui tale approccio non era riuscito a ottenere finora risultati clinicamente significativi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.110 Sat, 05 Jul 2025, 20:45:44

Tabella 1. Possibili eventi avversi farmaco-correlati durante la terapia di mantenimento*.

	Pemetrexed (n=359)		Placebo <n=180)	
Eventi avversi	Grado 1-2 (%)	Grado 3-4 (%)**	Grado 1-2 (%)	Grado 3-4 (%)**
Tossicità di laboratorio				
Anemia	11,7‡	6,4‡	4,4‡	0,6‡
Neutropenia	5,0‡	5,8‡	0,6‡	0‡
Leucopenia	2,8‡	2,2	0‡	0
Trombocitopenia	2,2	1,9	0	0
Creatininemia	2,8	0	1,1	0
ALT	2,5	0,3	0,6	0
AST	2,5‡	0	0‡	0
Tossicità non di laboratorio				
Fatigue	17,5‡	4,7‡	10,6‡	1,1‡
Nausea	13,4‡	0,6	2,2‡	0
Vomito	7,5‡	0,3	1,1‡	0
Edema degli arti	6,7	0	3,3	0
Neuropatia sensoriale	5,3	0,3	6,1	0,6
Mucositi orali/stomatiti	4,5‡	0,6	1,1‡	0
Anoressia	4,5‡	0,3	1,1‡	0
Diarrea	4,2	0,3	2,2	0
Glomerular Filtration Rate (GFR)	4,2	0	1,7	0
Lacrimazione oculare	4,2‡	0	0,6‡	0
Dolore§	4,2	1,1	2,2	0
Febbre non neutropenica	2,8‡	0	0‡	0
Costipazione	2,5	0	2,8	0
Sindrome dell'occhio secco	2,2	0	0	0
Rash, desquamazione cutanea	1,4	0	0	0
Neutropenia febbrile	0	1,9	0	0

* Dati ottenuti dall'aggiornamento safety effettuato nel febbraio 2011. Sono riportate le tossicità di ogni grado verificatesi in ≥2% dei pazienti in entrambi i bracci di trattamento, insieme ad alcune tossicità selezionate. Le tossicità sono state riportate usando il Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) versione 3.0.22; ** In aggiunta a tossicità grado 3-4 potenzialmente farmaco-correlate, ci sono state tre tossicità non ematologiche di Grado 5 (decessi) durante il periodo della terapia di mantenimento: una nel braccio con pemetrexed (polmonite) e due nel braccio placebo (arresto respiratorio e morte improvvisa, non diversamente specificata). Non ci sono state tossicità ematologiche di grado 5 (decessi) farmaco-correlate; ‡ La differenza tra bracci di trattamento è stata significativa (Fisher's exact test p≤,05); § Termine combinato.

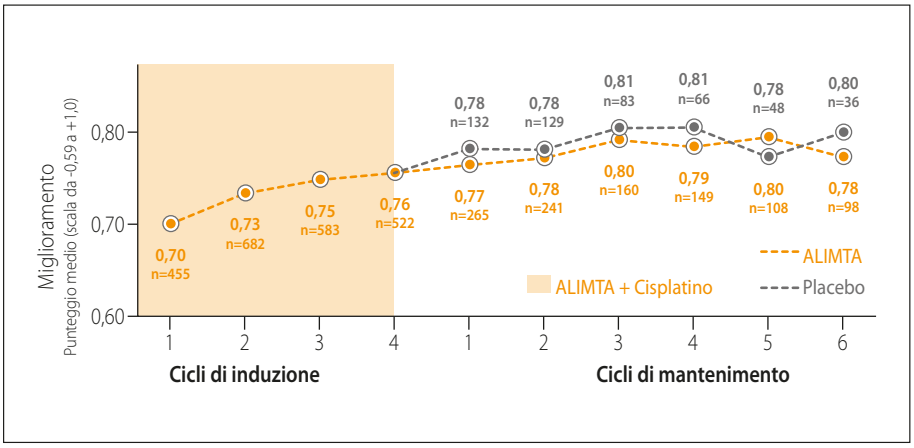

Figura 6. L'analisi dei dati di QoL, effettuata mediante compilazione del questionario EQ-5D, mostra come i pazienti abbiano mantenuto una buona QoL e un buon ECOG PS per tutta la durata del trattamento con pemetrexed.
Modificata da Gridelli[13].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.110 Sat, 05 Jul 2025, 20:45:44

A due anni dalla pubblicazione dei primi dati di PFS[6], seguiti nel 2013 dai dati finali dell'OS[7], varie ulteriori analisi sono state condotte per valutare l'effettivo impatto clinico dello studio nella gestione ottimale di questa tipologia di pazienti, e sempre nuovi dati si aggiungono ancora oggi a conferma della solidità del trial e dell'efficacia del trattamento.

La CMT è la strategia terapeutica raccomandata da linee-guida nazionali e internazionali per ottenere un controllo della malattia associato a un ritardo della progressione e a un aumento della sopravvivenza, in pazienti con buon ECOG PS affetti da NSCLC avanzato e metastatico che non siano andati in progressione di malattia durante la terapia di induzione[3-5], poiché:

- aumenta la PFS e la OS dei pazienti che non siano progrediti durante i primi quattro cicli di terapia di induzione e che avevano mantenuto un ECOG PS di 0-1[6];
- tali vantaggi sono stati riportati in tutti i sottogruppi di pazienti esaminati, compresi anche i pazienti di età superiore ai 70 anni, dove si è osservato un trend positivo ma privo di significatività statistica probabilmente dovuta alla ridotta numerosità di questo sottogruppo;
- i pazienti che dopo i primi 4 cicli di induzione hanno riportato una Stable Disease (SD) hanno beneficiato della terapia di mantenimento esattamente come quelli con Complete/Partial Response (PR)[15];
- una recente meta-analisi ha confermato come una maggiore durata della terapia di prima linea a base di platino non sia correlata a un incremento in OS rispetto a soli 4 cicli[8];
- il trattamento prolungato con pemetrexed non impatta negativamente sulla QoL, ma anzi mantiene un buon ECOG PS dei pazienti[13];
- i pazienti che ricevono almeno 5 cicli di terapia di mantenimento con pemetrexed presentano un vantaggio che sembra essere ancora maggiore in OS rispetto a quelli che ne ricevono un numero inferiore, mantenendo lo stesso profilo favorevole di safety;
- il trattamento con pemetrexed è stato ben tollerato dai pazienti e le tossicità riportate sono state tutte consistenti con il profilo di tossicità di pemetrexed precedentemente descritto[6].

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2014. AIOM-AIRTUM.
2. 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 randomized clinical trials. Br Med J 1995; 311: 899-909.
3. AIOM. Linee guida Neoplasie del polmone. Edizione 2014.
4. de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C; Italian Association of Thoracic Oncology. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011; 73: 1-10.
5. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii27-39.
6. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13: 247-55.
7. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, 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.
8. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2014; 15: 1254-62.
9. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. J Clin Oncol 2001; 19: 1336-43.
10. von Plessen C, Bergman B, Andresen O, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2006; 95: 966-73.
11. Park JO, Kim S-W, Ahn JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5233-9.
12. Barata FJ, Parente B, Teixeira E, et al. Optimal duration of chemotherapy in non-small-cell lung cancer: multicenter, randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs 6 cycles of carboplatin and gemcitabine. J Thorac Oncol 2007; 2 (suppl 4): S666 (abstr P2-235).
13. Gridelli C, de Marinis F, Thomas M et al. Final efficacy and safety results of pemetrexed continuation maintenance therapy in the elderly from the PARAMOUNT phase III study. J Thorac Oncol 2014; 9: 991-7.
14. Pujol JL, Paz-Ares L de Marinis F, et al. Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2014; 15: 418-25.
15. Reck M, Paz-Ares LG, de Marinis F, et al. PARAMOUNT: descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2014; 9: 205-13.