

UNIVERSITAT DE BARCELONA
DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT
Facultat de Medicina

QUIMIOTERAPIA CON FÁRMACOS NUEVOS EN EL
CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA
AVANZADO

FELIPE CARDENAL

OCTUBRE 2003

UNIVERSITAT DE BARCELONA
DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT
Facultat de Medicina

Tesis doctoral: QUIMIOTERAPIA CON FÁRMACOS
NUEVOS EN EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO
PEQUEÑA AVANZADO

FELIPE CARDENAL

OCTUBRE 2003

Autorizo la presentación de la tesis doctoral: **Quimioterapia con fármacos nuevos en cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado**

La tesis se basa en la presentación de dos publicaciones que firma el doctorando como primer autor:

1) Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 17:12-18,1999:

2) Three-week schedule of irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre phase II study. *Lung Cancer* 39:201-207, 2003

L'Hospitalet 16 de octubre de 2003

Dr. José R Germà
Director de la tesis

A Carmen, Mariuca, Carmencita y Felipe

A Dña Pilar y a mi padre

AGRADECIMIENTOS

A todos los enfermos voluntarios que participaron en los estudios que se presentan.

Al Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) y muy especialmente a los coautores, investigadores y coinvestigadores de las publicaciones que se presentan. Ellos han sido indispensables para llevar a cabo el proyecto.

A Rafael Rosell, Presidente del GECP, que me confió ser Investigador Principal en los dos estudios que constituyen la presente tesis. Me ha introducido en el mundo de la Investigación Clínica al más alto nivel.

A mis compañeros Ana Montes, Ricard Mesia (coinvestigadores) y Juana Saldaña por su inestimable colaboración para llevar a cabo estos ensayos. Han sido un apoyo definitivo. A todos los Residentes, médicos de plantilla y personal sanitario de planta y hospital de día, que también atendieron a los pacientes.

A Margarita García con la que me he formado como investigador. Imprescindible colaboradora en todos los aspectos no directamente clínicos, incluida la relación con los patrocinadores de la Industria y con los inspectores de la FDA, que revisaron estricta y rigurosamente todos nuestros casos del primer estudio. A Xavi Pérez por su colaboración como data manager y estadístico en el segundo estudio.

A José Ramón Germà, director de esta tesis, por su estímulo y confianza para poder realizar investigación clínica. Su empeño fue definitivo para llevar a cabo estos proyectos.

A Eli Lilly Indianapolis y su agencia en España por la financiación del primer estudio. Especialmente a Balbina Boto, Eva López y Javier Corral por su colaboración y confianza

A Prasarfa y Aventis Farma SA por la financiación del segundo estudio. Especialmente a Jordi Farré, Miquel Balcells, Jesús González y José Luis Tisaire

A todos los Médicos/as de plantilla del servicio de Oncología Médica porque de todos he aprendido y todos me han soportado.

A la Dirección del Institut Català d'Oncologia por su confianza.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología e importancia clínica.....	8
1.2 Desarrollo de la quimioterapia en el cáncer de pulmón de célula no pequeña.....	8
1.3 Cisplatino. El fármaco fundamental de la quimioterapia del cáncer de pulmón de célula no pequeña.....	9
1.4.1 Fármacos nuevos. Gemcitabina. Farmacología.....	10
1.4.2 Fármacos nuevos. Irinotecan. Farmacología.....	13
1.5.1 Monoterapia con gemcitabina.....	17
1.5.2 Combinación gemcitabina-cisplatino y diseño del primer estudio.....	17
1.6 Desarrollo de irinotecan en cáncer de pulmón de célula no pequeña y diseño del segundo estudio.....	19

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos del primer estudio.....	21
2.2 Objetivos del segundo estudio.....	21

3. PUBLICACIONES..... 23

4. DISCUSION

4.1 COMBINACIÓN DE GEMCITABINA Y CISPLATINO

4.1.1 Gemcitabina-cisplatino frente a etopósido-cisplatino.....	24
4.1.2. ¿Cuál es la pauta idónea de la combinación gemcitabina-cisplatino?.....	27
4.1.3 ¿Cuál es la toxicidad esperable de la combinación gemcitabina-cisplatino?.....	32

4.1.4 ¿Hay otras combinaciones más eficaces que gemcitabina-cisplatino?.....	39
4.2. COMBINACIÓN DE IRINOTECAN Y CISPLATINO	
4.2.1 Ensayo fase II de irinotecan-cisplatino.....	42
4.2.2 ¿Vale la pena el desarrollo en fase III de la combinación irinotecan-cisplatino?	45
5. CONCLUSIONES.....	48
6. BIBLIOGRAFIA.....	49

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología e importancia clínica

El cáncer de pulmón constituye el cáncer más frecuente en el mundo y ocupa el primer lugar en toda Europa y Norte América. En la Comunidad Europea es el responsable del 21% de todas las muertes por cáncer en el varón (la principal causa de muerte por cáncer) y del 4% en la mujer¹.

A pesar de los esfuerzos para la erradicación del tabaquismo y del potencial impacto del cribaje de la enfermedad en los fumadores, la epidemia de cáncer de pulmón no declinará sustancialmente en las próximas décadas^{2,3}. La mayoría de los pacientes se mueren como consecuencia de la aparición de metástasis. El desarrollo de tratamiento sistémico para el cáncer de pulmón (representado hasta recientemente de forma exclusiva por la quimioterapia) es, por tanto, de máxima importancia para disminuir la mortalidad de la enfermedad. El cáncer de pulmón de célula no pequeña (carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de célula grande) significa alrededor del 80% de los casos de cáncer de pulmón⁴.

1.2 Desarrollo de la quimioterapia en el cáncer de pulmón de célula no pequeña

Hay dos hechos que caracterizan la década de los 90 en lo que se refiere al tratamiento quimioterápico del cáncer de pulmón de célula no pequeña

(CPCNP) avanzado: primero, el valor de la quimioterapia en esta enfermedad dejaba de ser una controversia después de que varios meta-análisis demostraron su superioridad en cuanto a supervivencia sobre el tratamiento de soporte ^{5,6,7,8}, y segundo, el desarrollo de fármacos nuevos, la mayoría de ellos con diferentes mecanismos de acción, alentaba unos prometedores resultados para esta arma terapéutica. Estos fármacos nuevos: vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel e irinotecan forman parte de lo que se llama quimioterapia de tercera generación en CPCNP. La primera generación viene representada por monoquimioterapia de fármacos antiguos (ifosfamida, etopósido, cisplatino, mitomicina, vinblastina y vindesina), la segunda generación por combinaciones con cisplatino de los fármacos anteriores y la tercera generación por combinaciones con cisplatino (o carboplatino) de los fármacos nuevos.

La culminación de este proceso se produce durante la presente década con la publicación de estudios que comparan regímenes de quimioterapia de tercera generación, y que muestran que se ha alcanzado un “plateau” en el tratamiento con quimioterapia del CPCNP avanzado ^{9,10,11}.

Mi contribución como investigador principal dentro del Grupo Español de Cáncer de Pulmón al desarrollo de dos de estos nuevos fármacos: gemcitabina e irinotecan en el tratamiento del CPCNP constituye esta tesis doctoral.

1.3 Cisplatino. El fármaco fundamental de la quimioterapia del CPCNP

Cisplatino (*cis*-clorodiamino platinum II, CDDP) es un fármaco introducido en los años 70 para el tratamiento de numerosos tumores sólidos (cáncer de pulmón, testículo, ovario, cabeza y cuello, vejiga y esófago) algunos de ellos hasta entonces todavía muy resistentes a la quimioterapia. Durante los años 80 emergió como el fármaco más activo para el tratamiento del CPCNP¹².

Es un complejo de un metal pesado que contiene un átomo central de platino rodeado por dos átomos de cloruro y dos moléculas de amonio en la posición *cis*. Para formar un compuesto químicamente reactivo los grupos cloruro son reemplazados por agua. Estas moléculas reaccionan con ADN, formando uniones covalentes (“aductos”) dentro de la misma hebra o entre las hebras de ADN. Estos “aductos” distorsionan la estructura espacial del ADN y son reconocidos por proteínas especializadas en reconocer el daño al ADN y desencadenar la reparación del mismo. Si no se produce la reparación o es incompleta la célula muere por apoptosis¹³.

La resistencia intrínseca o adquirida al CDDP puede producirse por varios mecanismos: entre ellos unos que son previos a la formación de los “aductos” como la falta de captación del CDDP por la célula o su inactivación por moléculas como el glutatión. Una vez se han producido los “aductos” la eficacia en los mecanismos de reparación del ADN o los defectos en el proceso de apoptosis pueden ser causa de resistencia a CDDP¹⁴.

1.4.1 Fármacos nuevos. Gemcitabina. Farmacología

Gemcitabina (2'-deoxy-2',2'-difluorocitidina) es un análogo de las pirimidinas que fue inicialmente sintetizado como un potente agente antiviral, y posteriormente se evaluó su actividad antitumoral. Es un fármaco con una estructura química muy próxima a citarabina, que en contraste con ésta, tiene actividad en tumores sólidos: cáncer de pulmón, mama, vejiga y ovario. La molécula fundamental de su actividad citotóxica es la diflorodeoxicidintrifosfato (dFdCTP) cuya incorporación al ADN es un requisito para la inducción de apoptosis. La gemcitabina debe ser transportada al interior de la célula y fosforilada por una cinasa de deoxicitidina (fig 1). Fosforilaciones sucesivas generan el trifosfato (dFdCTP). DFdCTP inhibe la ribonucleótido reductasa (RR) lo que lleva a la reducción del pool de deoxiribonucleótidos. La disminución del pool de dCTP comporta una menor inhibición de la cinasa de deoxicitidina . Uno de los principales mecanismos de eliminación de los nucleótidos es su degradación por deaminasas. El trifosfato de gemcitabina (dFdCTP) es un inhibidor directo de la deoxicitidilato (dCMP) deaminasa y la depleción de dCTP (que es un activador requerido por dCMP deaminasa) también contribuye a disminuir la actividad del enzima por lo que hay una serie de procesos de autopotenciación¹⁵. El dFdCTP compite con dCTP para incorporación al ADN por las DNA polimerasas, y la depleción del dCTP favorece la incorporación de dFdCTP al ADN. El dFdCTP actúa como terminador enmascarado de la molécula de ADN. Se produce en definitiva una inhibición de la síntesis de ADN por perturbación del pool de deoxinucleótidos y por interferencia con la elongación de la cadena de ADN.

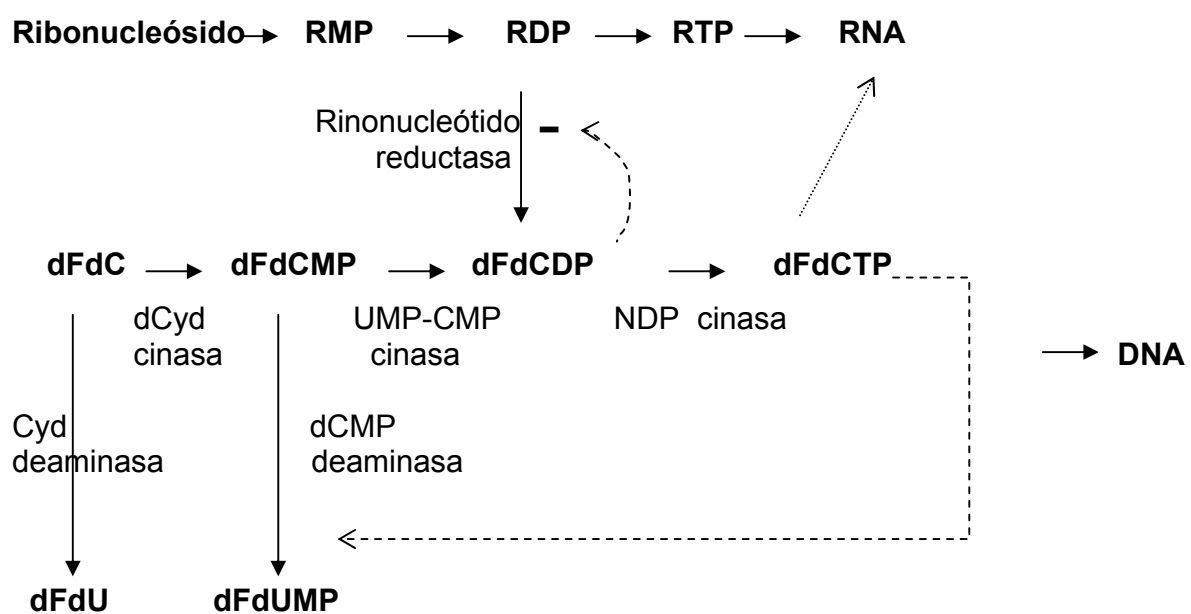


Figura 1. Metabolismo de gemcitabina

El fármaco es específico de ciclo celular y bloquea las células en la interfase G1/S. La citotoxicidad es dependiente de pauta y es mayor cuanto mayor es la exposición a la droga¹⁶.

Los mecanismos de resistencia a gemcitabina pueden producirse a múltiples niveles según se desprende de su complicado mecanismo de acción. La alteración de los mecanismos de transporte al interior de la célula, disminución de actividad de la cinasa de deoxicitidina, expansión del pool de CTP, aumento de actividad de ribonucleótido reductasa, aumento de actividad de deoxicitidilato deaminasa, e inhibición del proceso de apoptosis son los mecanismos sugeridos¹⁷.

Gemcitabina fue aprobada para el tratamiento del cáncer de páncreas y el CPCNP a partir de 1995 en algunos países. En EEUU el estudio que se presenta sirvió para su aprobación por la Food and Drug Administration para su uso en CPCNP en 1999. En España está aprobado su uso para el tratamiento del cáncer de páncreas y CPCNP.

1.4.2 Fármacos nuevos. Irinotecan. Farmacología

Irinotecan (CPT-11) pertenece a una nueva clase de agentes antineoplásicos cuya acción citotóxica se basa en la inhibición de la topoisomerasa I. Es un análogo semisintético de la camptotecina. La camptotecina es un alcaloide natural obtenido del árbol ornamental chino *Camptotheca acuminata* por Wall et al¹⁸ en 1966. La camptotecina se mostraba muy activa *in vitro* y en modelos animales pero producía toxicidad grave e impredecible en ensayos clínicos. Su mecanismo de acción no se comprendió hasta comienzos de los años 80 en que fue

identificada como un inhibidor de la topoisomerasa I. Se sintetizaron muchos derivados de camptotecina para mejorar su índice terapéutico. Uno de estos derivados es el irinotecan (CPT-11), un compuesto soluble en agua sintetizado en Japón en 1983 que ha mostrado actividad clínica en numerosos tumores: cáncer colo-rectal, esofágico, gástrico, páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de cervix, ovario, leucemia, linfomas y gliomas¹⁹. Las principales toxicidades del irinotecan son mielosupresión y diarrea. Puede causar tanto diarrea aguda dentro de un síndrome colinérgico por inhibición de acetilcolinesterasa, como diarrea tardía, posiblemente relacionada con el acumulo del metabolito activo del irinotecan en el intestino. Ocasionalmente, estos efectos secundarios pueden amenazar la vida del enfermo, por lo que es necesario una apropiada selección de los enfermos, optimización de dosis y pautas y modulación biológica de los efectos indeseables²⁰.

Irinotecan se metaboliza a SN-38 por la acción de carboxilesterasas. El SN-38 es 1000 veces más potente que irinotecan. Tanto irinotecan como SN-38 están en equilibrio con sus formas lactona (activa) y carboxilato (inactiva). Este equilibrio es dependiente de pH y proteínas. En la figura 2 vemos la estructura de irinotecan (CPT-11) y su conversión a SN-38. Además de convertirse en SN-38, CPT-11 es detoxificado por citocromoreductasa P-450 CYP3A4 a APC (ácido aminopentanocarboxílico), en una proporción que varía mucho de unos individuos a otros. SN-38 es glucuronizado por el enzima UGT 1A1 en el hígado a una forma inactiva, el glucurónido SN-38 (SN-38G). UGT 1A1 es el principal enzima responsable de la glucuronización de la bilirrubina, que está alterado en los síndromes de Crigler-Najjar (hay una mutación de la región codificante) y Gilbert (mutación de la región promotora).

Los pacientes con estos trastornos del genotipo de UGT 1A1 tienen riesgo de mayor toxicidad por irinotecan, y la incidencia del síndrome de Gilbert alcanza un 20% en algunas poblaciones. Hay medicamentos como el ácido valproico que causan una gran inhibición de la formación de SN-38 G y otros como el fenobarbital son inductores de su formación²¹. Tanto irinotecan como SN-38 son eliminados por la bilis por un transportador de aniones orgánicos. El SN-38 G no es tóxico pero se puede volver a convertir en SN-38 por la acción de las glucuronidasas del intestino y puede ser reabsorbido o causar toxicidad intestinal tardía.

La topoisomerasa I (topo I) es un enzima que cataliza la relajación del ADN, mediante el corte de una de las dos cadenas y la formación de un complejo de escisión, gracias a una unión covalente. Esto permite el paso de la otra cadena de ADN a través del corte producido consiguiendo así la relajación de la estructura del ADN. Después se produce nuevamente la unión de la cadena cortada del ADN y la disociación de topo I de la molécula de ADN.

Irinotecan se une de forma reversible al complejo de escisión topo I-ADN. Durante la replicación el avance de la horquilla de replicación colisiona con el complejo topo I-irinotecan-ADN y se producen roturas de doble cadena de ADN. La lesión irreparable de ADN lleva a la muerte celular por apoptosis²². Los inhibidores de topo I se consideran, por consiguiente, agentes citotóxicos específicos de fase S y aunque su efecto principal se produce sobre células en síntesis de ADN, se han observado también efectos citotóxicos independientes de la replicación.

Irinotecan tiene un amplio espectro de actividad en tumores sólidos, pero solamente está aprobado su uso en la práctica clínica para el cáncer colorectal desde el año 2000.

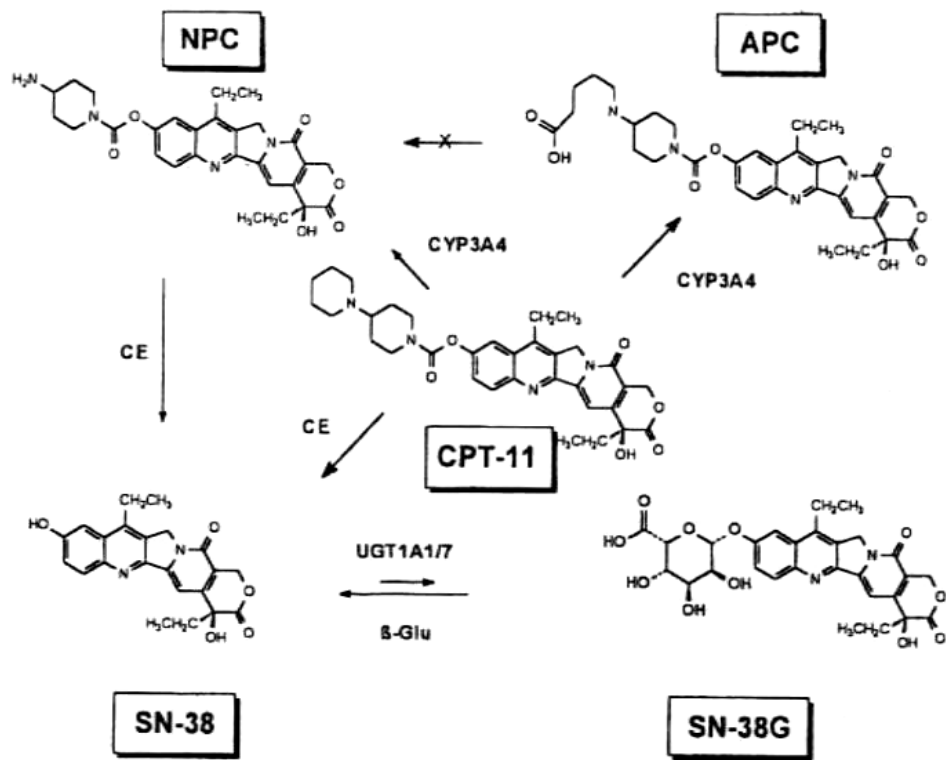


Figura 2. Metabolismo de CPT-11

1.6.1 Monoterapia con gemcitabina

Gemcitabina como monoterapia se mostró activa en tres ensayos clínicos fase II en pacientes con CPCNP^{23,24,25}. Se daba en tres dosis de 800 a 1000 mg/m² semanalmente, en ciclos de cuatro semanas con descanso de una semana. Se observó una tasa de respuestas que iba del 20 al 26%, con una supervivencia mediana que iba de 7 a 10,5 meses. También se observó mejoría en otros parámetros de eficacia tales como peso, requerimiento de analgésicos, dolor, *performance status* y otros síntomas relacionados con el tratamiento.

Gemcitabina era particularmente bien tolerada : había una incidencia de mielosupresión baja: menos del 8% de los enfermos presentó leucopenia, trombocitopenia y anemia grado 3 o 4. Las náuseas y vómitos requirieron tratamiento en un 20% de los casos.

Hay dos estudios fase II randomizados de gemcitabina como droga única^{26,27}. Ambos estudios utilizan como brazo control la combinación de cisplatino y etopósido. Estos estudios confirman la tasa de respuestas de gemcitabina y destacan el mejor perfil de toxicidad de esta monoterapia frente a una quimioterapia de segunda generación.

1.6.2 Combinación gemcitabina-cisplatino y diseño del primer estudio

La eficacia de gemcitabina y cisplatino como agentes únicos en el CPCNP, así como su perfil de toxicidad diferente los hacía atractivos para combinarlos. Además en modelos preclínicos la asociación de

cisplatino y gemcitabina era sinérgica y aditiva¹³. La incorporación de gemcitabina al DNA puede facilitar la formación de aductos ADN-cisplatino y la combinación gemcitabina-cisplatino puede potenciar la inhibición de la reparación del daño al ADN por los procesos de excisión de nucleótidos.

La combinación de cisplatino y gemcitabina en ciclos de 4 semanas en estudios fase II daba una tasa de respuestas que oscilaba del 23 al 43%, con una mediana de supervivencia que iba de 7,7 a 14,1 meses y un porcentaje de supervivencia al año que iba del 30 al 58%^{28,29,30,31,32,33}

Cuando se diseñó el presente estudio había una controversia sobre la pauta que era óptima. Se sabía que en las pautas de cuatro semanas con cisplatino al comienzo del ciclo³⁴ la mielodepresión sobretodo trombocitopenia hacía que se hubiera de omitir con frecuencia la dosis de gemcitabina del día 15 con lo cual los pacientes quedaban un tiempo excesivo sin exposición a esta droga. Por este motivo se escogió una pauta de tres semanas - con una dosis-intensidad teórica de gemcitabina de 833 mg/m²/semana similar a la de las pautas de cuatro semanas (750 mg/m²/semana)- para que evitara las omisiones de dosis y los periodos prolongados sin tratamiento. Por otro lado, con una pauta de tres semanas la dosis-intensidad de cisplatino se mantenía igual en los dos brazos.

Para el brazo control se escogió una combinación de cisplatino y etopósido porque había sido uno de los regímenes más usados antes de la aparición de las nuevas drogas. En los estudios multicéntricos y randomizados publicados durante los años 80 ninguno de los regímenes más ensayados se mostraba superior a los demás. En una revisión de 27 ensayos fase III que incluían un total 3937 enfermos con CPCNP

avanzado, solamente había uno que mostrase una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a eficacia entre los dos brazos³⁵.

1.6 Desarrollo de irinotecan en CPCNP y diseño del segundo estudio

Irinotecan mostró actividad como monoterapia en CPCNP en ensayos fase II con porcentajes de respuesta que iban del 13 al 32%³⁶. Investigar la combinación con cisplatino fue el paso siguiente. La sinergia terapéutica de estos dos fármacos se había demostrado en xenoinjertos de cáncer de pulmón humano³⁷. Los primeros que ensayaron la combinación en estudios fase I en pacientes con CPCNP fueron investigadores japoneses. La mielosupresión y la diarrea tardía era la toxicidad limitante de dosis y ya se observaron respuestas en estos ensayos. Se recomendaban diferentes pautas. En la mayoría de ellas se administraba el cisplatino cada cuatro semanas. Se publicaron dos estudios fase II de la combinación de CPT-11 y cisplatino^{38,39} en que irinotecan se daba justo antes que cisplatino el primer día y después se repetía los días 8 y 15 de un ciclo de 28 días. De Vore et al³⁹ destacaban dificultades para administrar las dosis programadas de CPT-11 y concluían que, si bien la combinación era activa y la toxicidad tolerable, había que explorar otras pautas y modificaciones de dosis para que las dosis de irinotecan administradas se mantuvieran cerca de las programadas.

En Europa el CPT-11 como agente único se utilizaba en una sola dosis de 350 mg/m² en una infusión de 30 minutos cada tres semanas. De Jongue et al⁴⁰ publicaron el estudio fase I de la combinación de irinotecan con cisplatino una sola dosis cada tres semanas en pacientes con tumores primarios diversos en el año 2000. La principal toxicidad de la

combinación era diarrea y mielodepresión. Observaron respuestas en pacientes con CPCNP. La dosis recomendada para estudios fase II era: CPT-11 de 200 a 260 mg/m², dependiendo del estado general del paciente y la quimioterapia previa recibida; y cisplatino 80 mg/m². Esto resulta en la dosis-intensidad de ambas drogas más alta de todas las pautas propuestas o ya estudiadas en estudios fase II.

La pauta investigada en el presente ensayo CPT-11 200 mg/m² y CDDP 80 mg/m², ambos el día 1 cada 3 semanas, tenía dos particularidades: proporcionar la mayor dosis-intensidad de la combinación y aportar las ventajas logísticas y de comodidad para el paciente de una sola administración cada tres semanas.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de la presente tesis fue estudiar el papel de dos fármacos nuevos: gemcitabina e irinotecan en el tratamiento del cáncer de pulmón célula no pequeña avanzado. Se presentan dos estudios.

2.1 Objetivos del primer estudio

El objetivo principal fue comparar la eficacia de la combinación de gemcitabina y cisplatino con la de una combinación convencional : etopósido y cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón célula no pequeña avanzado. La medida de eficacia que constituía el objetivo principal era la tasa de respuestas.

Los objetivos secundarios fueron : comparar la toxicidad y comparar otras medidas de eficacia: tiempo a la progresión, supervivencia y calidad de vida, entre los dos tratamientos.

La comparación se hizo mediante un ensayo randomizado, fase III.

2.2. Objetivos del segundo estudio

El objetivo principal era valorar la eficacia de la combinación de irinotecan y cisplatino en cáncer de pulmón célula no pequeña avanzado.

La actividad de la combinación se mide por tasa de respuestas. Los objetivos secundarios eran valorar la toxicidad, duración de las respuestas, tiempo a la progresión de la enfermedad y supervivencia.

La valoración se hizo mediante un ensayo no-randomizado, de un solo brazo, fase II. Se utilizó una pauta nueva de irinotecan y cisplatino consistente en una sola dosis de las dos drogas cada tres semanas.

3. PUBLICACIONES

Randomized Phase III Study of Gemcitabine-Cisplatin Versus Etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

By Felipe Cardenal, M. Paz López-Cabrerizo, Antonio Antón, Vicente Alberola, Bartomeu Massuti, Alfredo Carrato, Isidoro Barneto, María Lomas, Margarita García, Pilar Lianes, Joaquín Montalar, Catalina Vadell, José Luis González-Larriba, Binh Nguyen, Angel Artal, and Rafael Rosell

Purpose: We conducted a randomized trial to compare gemcitabine-cisplatin with etoposide-cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The primary end point of the comparison was response rate.

Patients and Methods: A total of 135 chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC were randomized to receive either gemcitabine 1,250 mg/m² intravenously (IV) days 1 and 8 or etoposide 100 mg/m² IV days 1 to 3 along with cisplatin 100 mg/m² IV day 1. Both treatments were administered in 21-day cycles. One hundred thirty-three patients were included in the intent-to-treat analysis of response.

Results: The response rate (externally validated) for patients given gemcitabine-cisplatin was superior to that for patients given etoposide-cisplatin (40.6% v 21.9%; $P = .02$). This superior response rate was associated with a significant delay in time to disease progression (6.9 months v 4.3 months; $P = .01$) without an impairment in quality of life (QOL). There was no statis-

tically significant difference in survival time between both arms (8.7 months for gemcitabine-cisplatin v 7.2 months for etoposide-cisplatin; $P = .18$). The overall toxicity profile for both combinations of drugs was similar. Nausea and vomiting were reported more frequently in the gemcitabine arm than in the etoposide arm. However, the difference was not significant. Gemcitabine-cisplatin produced less grade 3 alopecia (13% v 51%) and less grade 4 neutropenia (28% v 56%) but more grade 3 and 4 thrombocytopenia (56% v 13%) than did etoposide-cisplatin. However, there were no thrombocytopenia-related complications in the gemcitabine arm.

Conclusion: Compared with etoposide-cisplatin, gemcitabine-cisplatin provides a significantly higher response rate and a delay in disease progression without impairing QOL in patients with advanced NSCLC.

J Clin Oncol 17:12-18. © 1999 by American Society of Clinical Oncology.

THE OUTCOME OF CHEMOTHERAPY in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) was controversial until recently.¹ Four meta-analyses addressed the question of whether chemotherapy increases survival time in cases of advanced NSCLC,²⁻⁵ and all four studies showed a benefit with chemotherapy.

Recent American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines state that chemotherapy, ideally a plati-

num-based regimen, is appropriate for selected patients with advanced NSCLC who have a good performance status.⁶ The development of new drugs with different mechanisms of action has raised expectations for further improvement. One of these new agents, gemcitabine (Gemzar; Lilly, Louvain, Belgium), has consistently shown activity as a single drug in small^{7,8} and large multicenter⁹ phase II studies. The response rates seen in single-arm phase II studies have been confirmed in two randomized phase II studies.^{10,11}

The combination of gemcitabine and cisplatin was synergistic in preclinical models.¹² Several phase II studies,¹³⁻¹⁷ including a previous study conducted by our group that was based on response rate, median survival time, and a 1-year survival rate,¹⁷ showed activity for the combination that compared favorably with standard cisplatin-based regimens.

In multicenter, randomized studies published during the 1980s, none of the extensively studied regimens were associated with better results. Splinter¹⁸ reviewed a total of 27 phase III trials including 3,937 NSCLC patients receiving combination chemotherapy and found that only one of these 27 studies showed a significant difference in results between the two arms. Etoposide-cisplatin was one of the most widely used regimens, so we chose this combination as the standard treatment arm for this study.

From the Hospital Duran i Reynals, Barcelona; Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; Hospital Miguel Servet, Zaragoza; Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; Hospital General de Alicante, Alicante; Hospital General de Elche, Elche; Hospital Universitario Reina Sofia, Cordoba; Hospital Infanta Cristina, Badajoz; Hospital 12 de Octubre, Madrid; Hospital La Fe, Valencia; Hospital del Mar, Barcelona; Hospital Clínico, Madrid, Spain; and Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN.

Submitted July 8, 1998; accepted September 28, 1998.

This study was supported by grant 17222 from Eli Lilly and Company.

Address reprint requests to Rafael Rosell, MD, Medical Oncology Service, Hospital Germans Trias i Pujol, Crtra. Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain; Email rrosell@ns.hugtip.scs.es.

© 1999 by American Society of Clinical Oncology.

0732-183X/99/1701-0012\$3.00/0

We conducted a randomized trial to compare gemcitabine-cisplatin with etoposide-cisplatin in the treatment of patients with advanced NSCLC. Response rate was chosen as the primary end point of the comparison, and toxicity, quality of life (QOL), time to disease progression, and survival time were selected as secondary end points.

PATIENTS AND METHODS

Patient Selection

Patients eligible for this study had histologic or cytologic diagnosis of NSCLC, stage IIIB or IV (according to the American Joint Committee on Cancer, 1992); were at least 18 years of age; had a Karnofsky performance status greater than or equal to 60; had a life expectancy of more than 12 weeks; and had adequate bone marrow, renal, and hepatic function. Patients had not previously received chemotherapy. At least 3 weeks had elapsed since patients received prior radiation therapy. Patients who had received previous radiotherapy were accepted if their assessable disease was outside the radiation portal. Patients had at least one measurable lesion. Measurable lesions were bidimensionally measurable, with discrete margins evident on computed tomographic scans, magnetic resonance imaging, ultrasound, x-rays, or physical examinations. Patients who had the following characteristics were not eligible: only nonmeasurable disease, hypercalcemia, severe concomitant disease, pregnancy, symptomatic CNS metastases, a history of further malignancy in the last 5 years other than basal cell carcinoma of the skin, or carcinoma-in-situ of the cervix. The protocol was approved by the ethics and human investigation committee of each participating institution. Written informed consent was obtained from all patients before randomization.

Treatment Schedule

Patients were stratified according to sex, performance status, disease stage, and treatment center and were randomized to receive either gemcitabine or etoposide along with cisplatin.

Gemcitabine 1,250 mg/m² was administered intravenously over 30 minutes on days 1 and 8 of each 21-day cycle. Etoposide 100 mg/m² was administered intravenously over 60 minutes on days 1, 2, and 3 of each 21-day cycle. Cisplatin 100 mg/m² was administered by a 60-minute infusion of 5% glucose in normal saline on day 1 in both treatment arms before gemcitabine or etoposide. Cycles were repeated on day 22.

Supportive care could include blood-product transfusions and the administration of antibiotics, antiemetics, and analgesics, as appropriate. Hematopoietic growth factors were permitted in the case of prolonged neutropenia. Palliative radiotherapy to a previous painful lesion was allowed, as long as the patient could not be qualified as having progressive disease and the irradiated lesion would not be the only measurable lesion. No other antineoplastic therapy was permitted during the study. Patients received the assigned therapy for as long as they remained stable or responded to treatment, for a maximum of six cycles. Treatment was discontinued if the patient requested it, if the toxicity from the drug regimen was considered to be unacceptable, or if the attending physician thought that a change of therapy would be in the best interest of the patient. Twenty-one patients in the gemcitabine arm and 14 patients in the etoposide arm received radiotherapy during or

after the completion of the study. For 11 patients in each treatment arm, the intent was clearly palliative.

Dosage adjustments for every drug, which were made on the basis of hematopoietic and renal function, were made before each administration. Patients who required a treatment delay of more than 3 weeks for any drug were to be withdrawn from the study.

Treatment Evaluation

The primary end point of this study was response rate. Toxicity, QOL, time to disease progression, and survival time were secondary end points.

A complete response was defined as the complete disappearance of all objective disease. A partial response was defined as a 50% or greater reduction in the size of all measurable tumor areas from baseline (as measured by the sum of the products of the longest perpendicular diameters of all measurable lesions) without the appearance of any new disease and no individual tumor increase of more than 25% in the product of the bidimensional measurements. Progressive disease was defined as an increase of at least 25% in the size of one or more measurable lesions or the appearance of any new lesions. Stable disease was defined as an evaluation that failed to qualify for any of the responses noted. Complete and partial responses had to be confirmed by a second evaluation at least 4 weeks later. All tumor responses were submitted to a peer-review process by two independent radiologists.

Toxicity was graded according to World Health Organization toxicity criteria. The ototoxicity of cisplatin was graded by common toxicity criteria.

Patients were screened not more than a week before randomization, and the following assessments were made: medical history, physical examination, Karnofsky performance status, laboratory assessments, electrocardiogram, chest x-ray, and a self-administered QOL questionnaire.

Complete blood counts were repeated every week on patients in the gemcitabine arm and on days 1 and 15 of each 21-day cycle on patients in the etoposide arm. Symptoms and toxicities were recorded before every scheduled treatment, regardless of treatment delays. Blood chemistry, urine analysis, and a physical examination were repeated at the beginning of every new treatment cycle. The QOL questionnaire was completed at the end of every cycle. A chest x-ray was repeated before every other cycle. Indicated measurable lesions on an imaging study were measured no more than 3 weeks before randomization and just before every other cycle.

The QOL questionnaire completed by patients was the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQC30-LC13 questionnaire, a 30-item core questionnaire with a specific subscale for lung cancer patients that explores functional status, physical and psychological symptoms, social situation, and lung cancer symptoms.^{19,20}

Statistical Considerations

Since the primary end point of the study was to compare response rates between the two treatment arms, the sample size was estimated at 62 patients per treatment arm to provide a power of 0.80 to detect a 25% difference in response rates between the two groups at the 5% level (45% response rate for the gemcitabine arm and 20% for the etoposide arm). Treatment assignments were randomized centrally within four separate strata on the basis of sex, stage, treatment center, and performance status. Response rates were compared using Fisher's exact

test. Logistic regression was used to analyze group differences according to prognostic factors.

The QOL analysis consisted of the comparison of mean scores to baseline values. Within-treatment analysis was conducted with a non-parametric two-sided paired *t* test, and between-treatment analysis was conducted with analysis of variance.

Time to disease progression was defined as the time from the date of randomization to the date the patient was assessed as having progressive disease. Survival was defined as the interval between the date of randomization to the date of death. Kaplan-Meier curves were used to display the survival data. The log-rank test was used to compare the survival curves. A Cox proportional hazards model was used to study the influence of prognostic factors on time to disease progression and survival.

RESULTS

Patient Characteristics

Between July 1995 and June 1996, 135 patients from 12 Spanish centers were enrolled in this study. Of the 135 patients randomized, two patients did not meet the eligibility criteria for efficacy analysis as stated in the protocol: one because of nonmeasurable disease and one who had received less than one cycle of therapy. Both patients were in the etoposide group. The characteristics of all randomized patients are listed in Table 1. The median age of the patients was 59 years (range, 33 to 76). Most of the patients were male (93%). By histologic type, as determined by the

institutional pathologist at the time of registration, 45% had squamous cell carcinoma, 34% had adenocarcinoma, 10% had large cell carcinoma, 10% had undifferentiated carcinoma, and 1% had adenosquamous carcinoma. Male sex and squamous cell carcinoma predominance are epidemiological features of lung cancer in Spain. Fifty percent of the patients had stage IIIB or unresectable local recurrence; 85% of the patients had a good or excellent performance status (Karnofsky score, 80–100). The two groups were well balanced for all of these baseline characteristics (Table 1). Four patients had local (chest) radiotherapy prior to entry onto the study: three in the gemcitabine arm and one in the etoposide arm. Four patients in each treatment arm had undergone curative surgery prior to entry onto study.

Treatment Administration

Only one patient did not receive a single dose of the assigned treatment (etoposide-cisplatin) because he died of a thromboembolic complication the day before he was scheduled for treatment. Thirty patients of 69 in the gemcitabine arm (43%) and 17 patients of 66 in the etoposide arm (26%) received up to six cycles of treatment. The median duration of treatment was 4.1 months in the gemcitabine arm and 3.1 months in the etoposide arm. The median number of cycles administered per patient was five for the gemcitabine arm and four for the etoposide arm. The mean dose per infusion of each drug was close to the planned dose. The mean dose for gemcitabine was 1,117 mg/m² (range, 612 to 1,293 mg), with a median dose of 1,161 mg/m² (93% of planned dose). The mean dose for cisplatin in the gemcitabine arm was 91.6 mg/m² (range, 33 to 101 mg/m²). The chemotherapy schedule in the etoposide arm included etoposide 100 mg/m² days 1 to 3 with cisplatin 100 mg/m² on day 1 of every 21-day cycle. The mean dose for etoposide was 95.6 mg/m² (range, 60 to 100.8 mg/m²), and that for cisplatin in the etoposide arm was 96.2 mg/m² (range, 60 to 108 mg/m²).

Response

Analysis was performed according to intent-to-treat; therefore, response rates were based on all eligible patients. No patient achieved a complete response. There were 28 responders of the 69 patients in the gemcitabine arm, for a response rate of 40.6% (95% confidence interval [CI], 29% to 53%). There were 14 responders of the 64 patients in the etoposide arm, for a response rate of 21.9% (95% CI, 13% to 34%) (*P* = .02; two-sided, Fisher's exact test). Table 2 lists the response rates by age, gender, performance status, and disease stage for each treatment arm. In the gemcitabine arm, the response rates were 36% for stage IIIB patients and 44% for stage IV patients; in the etoposide arm, the response rates were 26% for stage IIIB patients and 17% for stage IV

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	Gemcitabine-Cisplatin (n = 69)		Etoposide-Cisplatin (n = 66)		Chi-Square for Homogeneity (P)
	No.	%	No.	%	
Sex					
Female	5	7.2	5	7.6	NS
Male	64	92.8	61	92.4	
Race					
White	68	98.6	66	100.0	NS
African descent	1	0.7	0		
Age, years					
Median		59		58	.63
Range		33-76		35-75	
Histology					
NSCLC	7	10.1	6	9.1	
Squamous cell carcinoma	28	40.6	33	50.0	.80
Large-cell carcinoma	8	11.6	6	9.1	
Adenocarcinoma	25	36.2	21	31.9	
Adenosquamous carcinoma	1	1.4	0		
Stage					
IIIB	33	47.8	34	51.5	.73
IV	36	52.2	32	48.5	
Karnofsky performance status					
100	14	20.3	10	15.2	
90	24	34.8	22	33.3	.47
80	19	27.5	26	39.4	
70	12	17.4	8	12.1	

Abbreviation: NS, not significant.

Table 2. Response-Rate Analysis Based on Prognostic Factors

Prognostic Factor	Responders/Eligible Patients (% response rate)		P
	Gemcitabine-Cisplatin	Etoposide-Cisplatin	
Age, years			
≤ 65	22/49 (45)	7/42 (17)	.015
> 65	6/20 (30)	7/22 (32)	NS
Sex			
Female	4/5 (80)	0/4 (0)	.048
Male	24/64 (38)	14/60 (23)	.119
Karnofsky performance status			
90-100	16/38 (42)	7/31 (23)	.124
70-80	12/31 (39)	7/33 (21)	.173
Disease stage			
Stage IIIB	12/33 (36)	9/34 (26)	.437
Stage IV	16/36 (44)	5/30 (17)	.019

patients. The majority of responders had a performance status of 80 to 100, and only 21.4% of the gemcitabine arm responders and 14.3% of the etoposide arm responders had a baseline performance status of 70.

Toxicity

Hematologic toxicities are listed in Table 3. Myelosuppression was the main toxicity. Grades 3 and 4 neutropenia were common in both treatment arms. Additional blood cell counts, differential and platelets, were performed on day 15 for both treatment arms. Grades 3 and 4 neutropenia and febrile neutropenia were more pronounced in the etoposide arm. Grade 4 neutropenia was seen in twice as many patients in the etoposide arm as in the gemcitabine arm ($P = .0009$). Five patients in the gemcitabine arm were hospitalized for a total of 18 days for febrile neutropenia, compared with eight patients for a total of 71 days in the etoposide arm ($P = .386$).

Grades 3 and 4 thrombocytopenia occurred more often in the gemcitabine arm ($P = .0457$). However, this difference

Table 3. Hematologic Toxicity

	WHO Grade (%)			
	Gemcitabine-Cisplatin		Etoposide-Cisplatin	
	3	4	3	4
Anemia	22	0	13	2
Neutropenia*	36	28	20	56
Thrombocytopenia†	39	16	8	5
Total % patients				
Febrile neutropenia	7		12	
PRBC transfusion	29		21	
Platelet transfusion	3		8	
Toxic deaths	1		0	

Abbreviation: PRBC, packed RBCs.

* $P = .0009$.

† $P = .0457$.

was not clinically relevant because patients in the gemcitabine arm did not receive more platelet transfusions or have more bleeding events. In fact, two patients in the gemcitabine arm received platelet transfusions, compared with five patients in the etoposide arm. Grade 4 hemorrhage occurred in two patients in each treatment arm. All four of these patients developed hemoptysis, and only one patient (in the etoposide arm) had grade 4 thrombocytopenia at the time of the event.

Grades 3 and 4 anemia were seen in a comparable number of patients in each treatment arm, and the overall number of patients who received red blood cell transfusions was also comparable in both arms.

Table 4 shows the principal nonlaboratory toxicities. The main symptomatic toxicities were nausea and vomiting and alopecia. Reporting of nausea and vomiting was more frequent in the gemcitabine arm, but the difference was not statistically significant. Alopecia was significantly less pronounced in the gemcitabine arm. Five patients in the gemcitabine arm had abnormal renal function, including two patients with acute renal failure, whereas only one patient in the etoposide arm had abnormal renal function. One patient in the gemcitabine arm died of shock associated with pneumonia, bronchospasm, febrile neutropenia, thrombocytopenia, sepsis, and atrial fibrillation. One patient in the gemcitabine arm had grade 4 dyspnea due to superior vena cava syndrome from his primary lung cancer, for which radiation therapy was initiated.

Quality of Life

Sixty-eight patients in the gemcitabine arm and 63 patients in the etoposide arm completed at least one QOL questionnaire. The median number of questionnaires completed was 5.5 in the gemcitabine arm and four in the etoposide arm, with overall on-study compliance rates of 88.1% and 84.5%, respectively. No clinically significant differences in change from baseline within treatment arm or

Table 4. Nonlaboratory Toxicity

	WHO Grade (%)			
	Gemcitabine-Cisplatin		Etoposide-Cisplatin	
	3	4	3	4
Nausea/vomiting	35	4	19	7
Hemorrhage	0	3	0	3
Fever	0	0	0	0
Infection	3	1	8	0
Dyspnea	0	1	0	0
Alopecia*	13	0	51	0
Paresthesias	0	0	2	0

*Statistically significant $P < .0001$.

between treatment arms in functional domains (ie, physical, role, cognitive, emotional, social) or global QOL were observed. In both groups, there was significant improvement in pain, insomnia, cough, hemoptysis, chest pain, and shoulder pain, but no improvement in dyspnea and fatigue. Peripheral neuropathy did not worsen significantly in either treatment arm. Both arms noted significant worsening of nausea/vomiting and alopecia. The only statistically significant between-treatment arm difference in change from baseline was that for alopecia, which was worse in the etoposide arm.

Time to Disease Progression and Response Duration

Time to disease progression curves for all randomized patients are shown in Fig 1. The median time to progression for patients in the gemcitabine arm was 6.9 months (95% CI, 5 to 8.1 months), compared with 4.3 months (95% CI, 3.5 to 4.7 months) for patients in the etoposide arm. The log-rank test showed a statistically significant difference between the two curves ($P = .01$). The probability of the tumor response lasting at least 6 months was estimated to be 79% for patients in the gemcitabine arm and 57% for patients in the etoposide arm. The administration time of radiotherapy in stage IIIB patients did not significantly affect the difference between the two treatment arms (data not shown).

Cox proportional hazards exploratory analysis was performed using the potential prognostic factors of age, sex, disease stage, performance status, prior radiation therapy,

liver metastases, and time since diagnosis as covariates. The proportional hazards assumption was not met for any of these factors, and none was found to be a significant prognostic factor ($P \geq .05$) for survival time or time to progressive disease.

Survival Time

Overall survival time curves for all randomized patients by treatment arm are shown in Fig 2. Patients in the gemcitabine arm had an estimated median survival time of 8.7 months (95% CI, 7.7 to 10.2 months), compared with an estimated median survival time of 7.2 months (95% CI, 6.1 to 9.8 months) for patients in the etoposide arm.

The 1-year survival probability is estimated to be 32% for gemcitabine-cisplatin patients and 26% for etoposide-cisplatin patients. The difference between the two treatment arms is not statistically significant (log-rank test, $P = .19$).

At the time of this analysis (January 15, 1998), the censoring rates for the survival curves were 16% for the gemcitabine-cisplatin arm and 11% for the etoposide-cisplatin arm. The minimum follow-up time was 16 months.

DISCUSSION

Gemcitabine-cisplatin treatment provided a significantly higher response rate than did etoposide-cisplatin (40.6% v 21.9%, $P = .02$) in this randomized study of patients with advanced NSCLC. The difference in response rate could not be attributed to an imbalance of other response predictors,

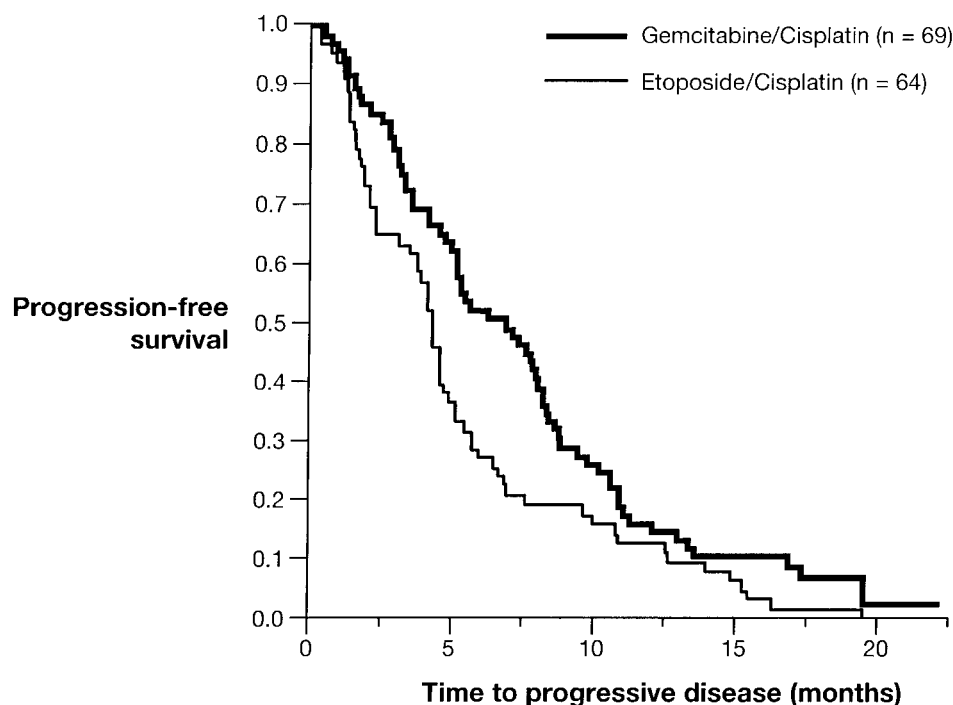
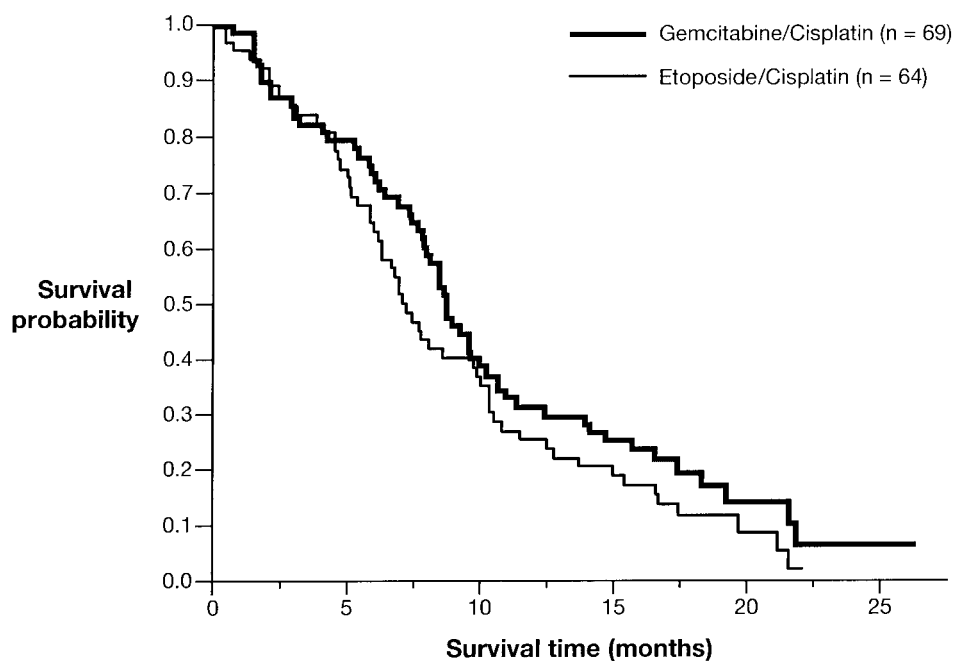


Fig 1. Kaplan-Meier curve for time to progressive disease.

Fig 2. Kaplan-Meier curve for survival time.



such as performance status and stage, because a logistic regression model showed that the single predictor of response was treatment. All tumor responses were confirmed through a peer-review process by two independent radiologists.

Gemcitabine-cisplatin treatment provided a significantly longer time to disease progression than did treatment with etoposide-cisplatin, as determined by Wilcoxon and log-rank tests. In a Cox proportional hazards model, the risk of progression was significantly reduced for patients receiving gemcitabine-cisplatin treatment (response rate = 0.80; 95% CI, 0.65 to 0.99). In this model, there was no significantly increased risk in time to disease progression for other factors studied (stage, performance status, and age).

Grades 3 and 4 neutropenia and thrombocytopenia were commonly detected but were not life-threatening. There was no statistically significant difference in the incidence of neutropenic fever, although grade 4 neutropenia was significantly more frequent in the etoposide arm. There were no statistically significant differences in the frequency of clinically significant (grades 3 and 4) hemorrhagic events between treatment arms.

After myelosuppression, grades 3 and 4 nausea and vomiting were the second most common toxic events overall despite the liberal use of 5-hydroxytryptamine type 3 antagonists and corticosteroids as antiemetics. Nausea and vomiting were more frequently observed in the gemcitabine arm, while alopecia was more frequently found in the etoposide arm. Single-agent gemcitabine is associated with a

much lower incidence of nausea and vomiting, so it is likely that it was the association with cisplatin that caused this adverse effect. Therefore, it could be worth investigating noncisplatin combinations or other schedules for cisplatin. In another study,²¹ cisplatin was given weekly along with gemcitabine, resulting in less gastrointestinal toxicity, but unfortunately this schedule had to be abandoned because of a disappointingly lower response rate. Quality of life was maintained during treatment in both arms.

The higher response rate achieved with gemcitabine-cisplatin did not translate into a statistically significant survival time benefit in the study presented here. Whether response rate is a good surrogate for survival time in advanced cancer is still a matter of controversy.²² Furthermore, the sample size in this study was not chosen to demonstrate a survival time difference, and with the number of patients enrolled, we had no statistical power to detect a difference in survival time. Consequently, a large trial with survival time as the primary end point is necessary for the investigation of this issue.

Time to disease progression is a measure of the quality of response, which takes into account both objective response and stable disease qualifications. Although it is not generally regarded as an interesting outcome in advanced cancer,²³ it usually precedes the observation of survival time differences in larger studies. We believe that the longer time to disease progression in the gemcitabine arm might be an indication of the activity of the combination of gemcitabine and cisplatin.

The gemcitabine-cisplatin regimen used in this study was based on a 21-day schedule. In phase II studies of this combination,¹³⁻¹⁶ based on a 28-day cycle, gemcitabine was given at a dose of 1,000 mg/m² on days 1, 8, and 15, and cisplatin was given at a dose of 100 mg/m² on days 1, 2, or 15. However, the number of omissions and reductions of the day 15 gemcitabine dose was quite high in these trials. Our previous study¹⁷ was based on a 28-day cycle, and cisplatin was given on day 15. In the study presented here, we changed to a 21-day schedule to achieve the same dose intensity of cisplatin in both arms. We omitted the day 15 dose of gemcitabine and increased it to 1,250 mg/m² on days 1 and 8. Our theoretical dose intensity for gemcitabine was 833 mg/m² week, which is higher than that of other treatment schedules. We achieved an actual dose intensity that compares favorably with that of other trials. Our response rate was inside the range of response rates obtained in phase II trials, and the toxicity level was similar,¹³⁻¹⁷ despite a less strictly selected patient population.

In conclusion, this was the first comparative study of the gemcitabine-cisplatin treatment combination for NSCLC. The objective response rate for treatment with gemcitabine-cisplatin was confirmed in a randomized multi-institutional setting. Furthermore, a 21-day schedule was demonstrated to have the same objective response rate as that observed with a 28-day schedule. When compared with that of etoposide-cisplatin, gemcitabine-cisplatin treatment provides a significantly higher response rate and longer time to disease progression, without impairing QOL in patients with advanced NSCLC. Studies with a larger number of patients are needed to demonstrate whether the gemcitabine-cisplatin combination improves survival time.

ACKNOWLEDGMENT

Ramón García-Gomez, MD, and Enrique Aranda, MD, also participated in this study. We would like to thank Anders Pedersen, MD, Medical Director of Lilly Research Laboratories, Javier Corral, MD, also of Lilly Research Laboratories, and Eva López, MD, for technical assistance and Renée O'Brate for assistance with the manuscript.

REFERENCES

- Hansen HH: Is there a role for chemotherapy of non-small-cell lung cancer? *Ann Oncol* 6:79-82, 1995 (suppl 1)
- Grilli R, Oxman AD, Jullian JA: Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: How much benefit is enough? *J Clin Oncol* 11:1866-1872, 1993
- Souquet PS, Chauvin F, Boisse JP, et al: Polychemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 342:19-21, 1993
- Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al: Chemotherapy vs. supportive care in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 106:861-865, 1994
- 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. *BMJ* 311:899-909, 1995
- [American Society of Clinical Oncology] Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:2996-3018, 1997
- Anderson H, Lund B, Bach F, et al: Single agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 12:1821-1826, 1994
- Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al: Efficacy and safety profile of gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 12:1535-1540, 1994
- Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T: Activity of gemcitabine in patients with non-small-cell lung cancer: A multicenter expanded phase II study. *Eur J Cancer* 32A:243-248, 1996
- Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, et al: Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: Early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 8:525-529, 1997
- Perng R-P, Chen Y-M, Ming-Liu J, et al: Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 15:2097-2102, 1997
- Peters GD, Ruiz van Haperen VWT, Bergman AM, et al: Preclinical combination therapy with gemcitabine and mechanisms of resistance. *Semin Oncol* 23:16-24, 1996 (suppl 10)
- Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, et al: Weekly gemcitabine with monthly cisplatin: Effective chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:744-749, 1997
- Crinò L, Scagliotti G, Marangolo M, et al: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 15:297-303, 1997
- Steward WP, Dunlop DJ, Dabouis G, et al: Phase I/II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Preliminary results. *Semin Oncol* 23:43-47, 1996 (suppl 10)
- Einhorn LH: Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in non-small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group Study. *Semin Oncol* 24:24-26, 1997 (suppl 8)
- Anton A, Artal A, Carrato A, et al: Gemcitabine plus cisplatin in advanced NSCLC: Final phase II results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:461, 1997 (abstr 1656)
- Splinter TA: Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 26:1093-1099, 1990
- Aaranson K, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993
- Bergman B, Aarounson NK, Ahmedzai S, et al: The EORTC QLQ-C13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 30A:635-642, 1994
- Shepherd FA, Cormier Y, Burkes R, et al: Phase II trial of gemcitabine and weekly cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 24:27-30, 1997 (suppl 8)
- Buyse M, Piedbois P: On the relationship between response to treatment and survival time. *Stat Med* 15:2797-2812, 1996
- [American Society of Clinical Oncology] Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 14:671-679, 1996

Three-week schedule of irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre phase II study[☆]

F. Cardenal^{a,*}, M. Domine^b, B. Massutí^c, A. Carrato^d, E. Felip^e, P. Garrido^f, O. Juan^g, A. Artal^h, I. Barnetoⁱ, G. López-Vivanco^j, M. Balcells^k, R. Rosell^l

^a Medical Oncology Department, Institut Català d'Oncologia, Av. Gran Via s/n, km 2.7, 08907 L'Hospitalet, Barcelona, Spain

^b Medical Oncology Department, Fundación Jimenez Diaz, Madrid, Spain

^c Medical Oncology Department, Hospital General, Alicante, Spain

^d Medical Oncology Department, Hospital General, Elche, Spain

^e Medical Oncology Department, Hospital Vall Hebrón, Barcelona, Spain

^f Medical Oncology Department, Hospital Ramón i Cajal, Madrid, Spain

^g Medical Oncology Department, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

^h Medical Oncology Department, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain

ⁱ Medical Oncology Department, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain

^j Medical Oncology Department, Hospital de Cruces, Bilbao, Spain

^k Prásfarma, Barcelona, Spain

^l Medical Oncology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

Received 17 June 2002; received in revised form 31 October 2002; accepted 7 November 2002

Abstract

A phase II multicentre study of a 3-week schedule of irinotecan (CPT-11) and cisplatin providing the highest recommended dose intensity of both agents in combination, was conducted in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Seventy-four stage IIIB (not suitable for radiotherapy) or stage IV NSCLC patients were enrolled to receive CPT-11 200 mg/m² i.v. and cisplatin 80 mg/m² i.v. on day 1 every 3 weeks. Relative dose-intensities for CPT-11 and cisplatin were 92 and 95%, respectively. No complete responses were observed. Twenty-five patients out of 73 obtained a partial response (34.2%). Partial responses were confirmed in 18 patients (24.7%; 95% CI, 15.3–36.1%). Median survival overall was 8.2 months, 9.7 months for patients with baseline performance status (PS) 0 and 1, and 4 months for patients with PS 2. The 1-year survival rate was 31%. Major clinical toxicities were grade 3 and 4 delayed diarrhoea (29% of patients) and febrile neutropenia (14% of patients). In conclusion, the present once-every-3-week schedule of CPT-11 and cisplatin is feasible and active in PS 0–1 advanced NSCLC patients, but results do not seem superior to those reported with other schedules.

© 2002 Elsevier Science Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Phase II study; Irinotecan; Cisplatin; 3-week schedule; Non-small cell lung cancer

1. Introduction

Combination chemotherapy including cisplatin has been shown superior to best supportive care in terms of survival and quality of life in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [1].

In recent years, a number of new drugs have undergone clinical development in NSCLC, including the taxanes (paclitaxel and docetaxel) and novel analogues (vinorelbine and gemcitabine) [2]. The combination of these new drugs with cisplatin has been widely introduced into clinical practice in advanced NSCLC, but no combination has emerged as clearly superior to others or even to cisplatin combinations with older drugs with regard to overall survival [3].

Irinotecan (CPT-11) belongs to a new class of antineoplastic agents whose cytotoxic action is mediated by the enzyme topoisomerase I and has a broad range of

[☆] This paper was presented in part at the 9th World Conference on Lung Cancer, Tokyo, Japan, 9–15 September, 2000.

* Corresponding author. Fax: +349-3-260-7741.

E-mail address: fcardenal@csub.scs.es (F. Cardenal).

efficacy in solid tumours. CPT-11 has shown activity as a single agent in NSCLC, with overall response rates of 13–32% reported in phase II trials [4].

Several phase I studies on the combination of CPT-11 and cisplatin in advanced NSCLC have been conducted by Japanese investigators in the last few years [5–10]. Three phase II trials in locally advanced and metastatic NSCLC have recently been published [11–13]. Matsuda et al. [11] in Japan and de Vore et al. [12] in the United States studied the same doses and treatment schedule: courses repeated every 4 weeks included CPT-11 60 mg/m² on days 1, 8 and 15, and cisplatin 80 mg/m² single dose on day 1. De Vore et al. [12] concluded that the regimen studied was active and its toxicity manageable, but other schedules and dose modification provisions should be explored in future studies to avoid unnecessary CPT-11 dose reductions.

In Europe, CPT-11 as a single agent is usually administered as 350 mg/m² i.v. over 30 min once every 3 weeks. De Jonge et al. [14] published a phase I study on the CPT-11/cisplatin combination given once every 3 weeks. These authors recommended CPT-11 200 or 260 mg/m², depending on the physical condition of patients and previous chemotherapy, and cisplatin 80 mg/m² for phase II studies. This is the highest planned dose-intensity of both agents ever recommended compared to the reported planned dose-intensity in previous phase I studies, which, in general, studied the fractionated administration of CPT-11 combined with cisplatin. In order to exploit this high dose-intensity and the potential convenience for the patient of single doses every 3 weeks, we conducted a phase II multicentre study in advanced NSCLC patients using the once-every-3-week schedule of the CPT-11/cisplatin combination, based on de Jonge et al. [14] data (not yet published at the time when the study was designed).

2. Materials and methods

2.1. Patient selection

Patients were considered eligible for the study if they met the following criteria: (1) histologically or cytologically confirmed stage IIIB (not suitable for radiotherapy) or stage IV NSCLC; (2) bidimensionally measurable disease with at least one measurable lesion outside the radiation portal in previously irradiated patients; (3) no prior chemotherapy for advanced disease; (4) no prior exposure to topoisomerase I inhibitors; (5) 18–70 years old; and (6) a World Health Organisation (WHO) performance status (PS) 0, 1 or 2, with a predicted life expectancy of at least 3 months. In addition, the patients had to have adequate organ function as documented by granulocyte count ≥ 2000 /ml, platelet count $\geq 100\,000$ /ml, haemoglobin ≥ 10 g/dl,

serum creatinine ≤ 135 μ mol/l, total bilirubin ≤ 1.25 times and serum AST ≤ 2.5 times the institutional upper limit of normal in the absence of hepatic metastases, and ≤ 1.5 and ≤ 5 , respectively, with hepatic metastases present.

Patients were not eligible for study enrolment if they had any of the following: (1) severe uncontrolled infection; (2) underlying cardiovascular or respiratory disease that could lead to organ failure during the study; (3) prior malignancies except carcinoma of the skin and non-invasive carcinoma of the cervix; (4) history of inflammatory bowel disease; (5) known CNS involvement with tumour; or (6) pregnancy, lactation or refusal to use effective contraception. Patients were required to provide written informed consent before study entry. The study has been approved by the local ethics committee at each centre.

2.2. Treatment

Irinotecan (CPT-11) 200 mg/m² was administered in 250 ml normal saline as a 30-min i.v. infusion, followed by cisplatin 80 mg/m² i.v. on day 1, every 21 days, up to a minimum of 6 cycles in the absence of progression. The next course was delayed for a week if on day 22 neutrophil count was ≤ 1500 /ml, and/or platelet count was $\leq 100\,000$ /ml and/or diarrhoea was not completely recovered. CPT-11 was reduced to 170 mg/m² (87.5%) if on day 28 neutrophil count was ≤ 1500 /ml but ≥ 1000 /ml and/or platelet count was $\leq 100\,000$ /ml, but $\geq 75\,000$ /ml. If on day 28 neutrophil count was < 1000 /ml and/or platelet count $< 75\,000$ /ml, the treatment was delayed for another week, and CPT-11 was reduced to 150 mg/m² if blood cell count had recovered. If during the previous cycle febrile neutropenia (or grade 4 neutropenia) and/or grade 4 diarrhoea occurred, the dose of CPT-11 was reduced to 170 mg/m² for subsequent courses. If the serum creatinine concentration was > 1.5 and < 3.0 the institutional upper limit of normal, the dose of cisplatin was reduced to 60 mg/m².

Cholinergic symptoms occurring during or within one hour after receiving CPT-11 were treated with atropine. Patients were instructed to take loperamide as therapy for delayed diarrhoea starting immediately after the first poorly formed or loose stool, with a dose of 2 mg every 2 h until diarrhoea-free for at least 12 h. Administration of granulocyte/macrophage-colony stimulating factors was not permitted, unless strictly indicated to avoid the repetition of neutropenic complications. Patients were to be discontinued from study participation if they withdrew consent, had disease progression, experienced grade 4 neutropenia or grade 4 diarrhoea in spite of two dosage reductions, or if the treatment had to be postponed for more than 2 weeks, regardless of the cause.

2.3. Evaluation

Before treatment, patients underwent medical history and physical examination, complete blood count, serum chemistries and baseline tumour measurement. Before each chemotherapy course the following assessments were performed: medical history with toxicity assessment, physical examination, performance status, weight, complete blood count and serum chemistries. Toxicities were graded according to NCIC CTG Expanded Common Toxicity Criteria (revised December 21st, 1994). Tumour response was assessed according to WHO criteria. Confirmation of response required a repeat imaging study demonstrating continued tumour response at least 4 weeks after the first study. Tumour reassessment by the same imaging method used to establish baseline tumour measurement was performed every two courses of therapy.

2.4. Statistics

The primary goal of this study was the objective response rate. The sample size calculation was based on the two-stage ‘minimax’ design of Simon [15]. A targeted objective response rate of 40% versus an objective response rate of no interest of 20% with a power of 0.90 at a one-sided significance level of 0.05 was chosen. Assuming an inevaluability rate of less than 20%, an accrual of ≥ 70 patients was projected. All patients receiving at least one course of therapy were considered assessable for toxicity and all eligible patients receiving at least one course of therapy were considered assessable for efficacy. Estimates of 95% confidence intervals (CI) on response rate and median and 1-year survival were calculated. Time-to-event end-points were calculated using Kaplan–Meier methods with appropriate censoring. The duration of each response was defined from the first observation of response to the first observation of progression. Time to progression was calculated from the date of enrolment to the date of progression or death. Baseline patient characteristics were evaluated using multivariate (logistic regression) analyses to determine their possible effect on survival, including age (< 65 vs. ≥ 65 years), disease stage (IIIB vs. IV), PS (0, 1 vs. > 1), and site of metastatic disease. Dose-intensity of CPT-11 and cisplatin was calculated by dividing the total dose received by the number of weeks in the study.

3. Results

3.1. Patient characteristics

Between July 1998 and July 1999, a total of 74 patients were recruited from 11 centres in Spain. All

Table 1
Baseline patient characteristics

Characteristic	n = 74
Median age (years, range)	58 (42–70)
<i>Gender (n, %)</i>	
Males	68 (92%)
Females	6 (8%)
<i>Stage at original diagnosis (n, %)</i>	
IIIB	14 (19%)
IV	60 (81%)
<i>Baseline PS (n, %)</i>	
0	19 (26%)
1	41 (55%)
2	14 (19%)
<i>Histology (n, %)</i>	
Squamous cell carcinoma	20 (42%)
Adenocarcinoma	19 (40%)
Large cell carcinoma	6 (15%)
Undifferentiated carcinoma	1 (3%)
Prior surgery (n, %)	3 (4%)

the registered patients met the eligibility criteria. The characteristics of the patient population are listed in Table 1. The median age was 58 years, ranging from 42 to 70 years. There was a large predominance of male patients, reproducing the epidemiological sex pattern of NSCLC in Spain. Nineteen percent of patients had stage IIIB, whereas 81% of patients had stage IV. Eighty-one percent of the patients had good or excellent performance status. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma accounted for 82% of all the histologies, without a predominance of either of these two types. All the patients except three had presented with advanced NSCLC. These three patients were in progression after a surgical curative attempt.

3.2. Treatment administration

All but one of the patients received at least one course of treatment. The total number of cycles administered to these 73 patients was 293. The median number of cycles per patient was 4 (range, 1–10 cycles). There was a delay in the initiation of the next course of therapy (both drugs) in 30% of the cycles, and involving 55% of the patients. The main cause of the one-week treatment delay was haematological depression. The dose of CPT-11 was slightly reduced, as per protocol, in 39% of the patients. Nevertheless, the dose of CPT-11 was not reduced more than once. The dose of cisplatin was reduced in 4% of the patients due to increases in serum creatinine.

The median dose–intensities of CPT-11 and cisplatin were 92 and 95% of those planned, respectively. Twenty-five patients (34%) received the planned six or more courses of therapy, and 48 discontinued chemotherapy

before the sixth course. The main reasons for treatment discontinuation were progression of disease (29 patients, 60%) followed by adverse events (11 patients, 23%) and patient decision. There was a correlation between poor PS (PS 2 vs. PS 0 and 1) and treatment discontinuation due to an adverse event (data not shown), which suggests an influence of poor PS on toxicity; but the number of cases in each group was too low to permit a firm statement on this point.

3.3. Efficacy

The objective response rate results are displayed in Table 2. No complete response was observed. There were 25 partial responses out of 73 eligible patients who received at least one course of treatment (34.2%); seven responses were not confirmed by a subsequent evaluation at least 4 weeks apart. Thus, the confirmed partial response rate on an intent-to-treat analysis was 24.7% (95% CI, 15.3–36.1%). Twenty-two patients showed stable disease (30.1%) and 15 patients manifested progression of the disease (20.5%). Eleven patients (15.1%) went off the study without initial tumour reevaluation, nine of them received only one cycle of therapy. The main cause for early discontinuation was adverse events.

The median duration of response was 6.3 months (95% CI, 5.3–9.3 months) and the median time to progression was 3.9 months (95% CI, 3.2–7.5 months). Response rates were higher in patients with stage IIIB (50%) than in those with stage IV (18.6%) ($P = 0.03$) and in those patients with PS 0–1 (27.1%) compared with those with PS 2 (14.3%) ($P = 0.494$).

Median survival was 8.2 months (95% CI, 6.1–10.2 months). Thirty-one percent of the patients were alive at one year (95% CI, 21.1–43.4%). Neither age (≤ 65 years vs. > 65 years) nor stage (IIIB vs. IV) had a significant

impact on survival, but PS (PS 0, 1 vs. 2) did have. Patients with PS 0 and 1 (59 patients) had a median survival of 9.7 months (95% CI, 7.7–11.1 months), whereas patients with baseline PS 2 (14 patients) had a median survival of 4 months (95% CI, 1.4–4.9 months) (Logrank test $P < 0.001$). In the multivariate analysis, PS remained an independent variable predictive of survival.

3.4. Toxicity

Toxicity was mild on the first day of each course of therapy: 6% of patients complained of severe nausea and vomiting. Cholinergic syndrome was never serious. Tables 3 and 4 display the main toxicities according to the number of patients affected and the number of cycles in which they were observed. Grade 3 and 4 neutropenia was the most frequent toxicity, although it was probably undervalued because no blood counts were planned between the days of treatment. Grade 3 and 4 delayed diarrhoea was the major clinical toxicity (29% of the patients and 7% of the cycles). Moderate to severe delayed nausea and vomiting was reported in 25% of the patients and 7% of the cycles, while febrile neutropenia developed in 14% of the patients and 4% of the cycles. Despite this toxicity, only one treatment-related death occurred during the study. A small proportion of patients developed severe asthenia, infection and peripheral neuropathy. Grade 3 and 4 anaemia and thrombocytopenia and creatinine elevation were rarely observed. No patient had severe oral mucositis.

4. Discussion

The response rate, median survival and 1-year survival observed in this study are within the range reported in large multicentre phase III trials with combinations of cisplatin or carboplatin and new chemotherapeutic agents. The combination with paclitaxel resulted in response rates of 15–41%, median survivals of 8–9.7 months and 1-year survival rates of 30–43% [16–21]. The combination with docetaxel showed a response rate of 17%, with a median survival of 7.4 months and a 1-year survival rate of 31% [20]. The combination of cisplatin with gemcitabine showed response rates of 21–41%, median survivals of 8.1–8.8 months and 1-year survival rates of 32–39% [22–24]. The combination of cisplatin with vinorelbine has provided response rates of 26–43%, median survivals of 7.7–9.3 months and 1-year survival rates of 26–40% [25–27]. Overall, these results are lower than those expected by the same regimens in phase II trials [28]. This discrepancy has mainly been attributed to patient selection but publication bias, small size of unicentre trials, and differences in the way of

Table 2
Efficacy

End-point	Result
<i>Response</i>	
Complete response <i>n</i> , %	0 (0)
Partial response <i>n</i> , (%) [95% CI, %]	25 (34.2) [23.5–46.3]
Confirmed <i>n</i> , (%) [95% CI, %]	18 (24.7) [15.3–36.1]
Unconfirmed <i>n</i> , %	7 (9.6)
Stable disease <i>n</i> , %	22 (30.1)
Progressive disease <i>n</i> , %	15 (20.5)
Non evaluable <i>n</i> , %	11 (15.1)
<i>Survival</i>	
Median overall (95% CI) mo	8.2 (6.1–10.2)
PS 0–1 (95% CI) mo	9.7 (7.7–11.1)
PS 2 (95% CI) mo	4 (1.4–4.9)
1-year (95% CI)%	31 (21.1–43.4)
Median time to progression (95% CI) mo	3.9 (3.2–7.5)

Table 3
Clinical toxicities

Adverse event	Grade			Grade		
	% of patients			% of cycles		
	Any n (%)	3	4	Any n (%)	3	4
Alopecia	53 (73)	–	–	196 (67)	–	–
Asthenia	30 (41)	8 (11)	0 (0)	68 (23)	9 (3)	–
Delayed diarrhoea	57 (78)	14 (19)	7 (10)	122 (42)	15 (5)	7 (2)
Febrile Neutropenia	10 (14)	10 (14)	–	11 (4)	11 (4)	–
Infection	10 (14)	2 (3)	3 (4)	12 (4)	2 (1)	3 (1)
Mucositis	13 (17)	–	–	21 (7)	–	–
Nausea/vomiting						
First day	40 (55)	4 (5)	1 (1)	89 (32)	5 (2)	1 (0)
Delayed	60 (82)	16 (22)	2 (3)	153 (52)	18 (6)	2 (1)
Neurosensory	14 (19)	3 (4)	0 (0)	41 (14)	3 (1)	–

assessing and reporting response rates are contributing factors.

In this study performance status stands as a variable that is strongly predictive of survival. Survival for PS 2 patients has been very poor. The analysis of recent studies of cisplatin-based chemotherapy [29,30] and even of studies with combination chemotherapy without cisplatin [31] have shown PS 2 patients to be a very poor prognostic group. Therefore PS 2 patients are a distinct subset that should be addressed specifically in phase II or III trials of new chemotherapy combinations in NSCLC.

To our knowledge, this is the first trial reported in manuscript form on the 3-week schedule of the CPT-11/cisplatin combination proposed by de Jonge et al. [14]. The regimen is feasible: a dose-intensity of 61.3 mg/m² per week for irinotecan and 25.3 mg/m² per week for cisplatin was achieved. Moreover, this is the highest dose-intensity of the combination ever actually delivered in a phase II trial, and it was obtained without the addition of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). Table 5 shows the more relevant data from published large phase II studies of the combination of cisplatin and irinotecan (involving 50 or more patients).

Two of these studies [11,12] used a weekly schedule of irinotecan (days 1, 8 and 15) with a single dose of cisplatin (day 1) in 4-week cycles. The third study [32] used a fractionated weekly schedule of irinotecan as well as cisplatin for 4 consecutive weeks, followed by a 2-week rest. One could expect our schedule to be more active than others as a result of the higher dose-intensity, but this does not seem to be the case when we compare the results of different studies (Table 5).

The response rate obtained in the present study is similar to that reported by de Vore et al. [12] (28.8%), but lower than those reported by Jagasia et al. [32], and Masuda et al. [11]. Caution is advised when making comparisons between different trials since patient selection may account in part for the differences: patients with stage IIIB disease suitable for definitive thoracic radiation were not enrolled in this trial and 38% of patients had bone and/or liver metastasis. Neither median survival nor 1-year survival rates favour the schedule tested in this trial, although they cannot be reliably evaluated in single-arm trials (Table 5).

The once-every-3-week CPT-11/cisplatin combination achieved a high dose-intensity with manageable toxicity. Single-agent therapy with irinotecan at a dose of 350

Table 4
Toxicity: Laboratory parameters*

Adverse event	Grade			Grade		
	% of patients			% of cycles		
	Any n (%)	3	4	Any n (%)	3	4
Neutropenia	47 (64)	23 (32)	8 (11)	122 (42)	48 (16)	8 (3)
Anemia	45 (6)	6 (8)	2 (3)	105 (36)	6 (2)	2 (1)
Thrombocytopenia	13 (18)	2 (3)	1 (1)	16 (5)	3 (1)	1 (0)
Elevated creatinine	6 (8)	1 (1)	0 (0)	6 (8)	1 (0)	–

* Assessed every 3 weeks.

Table 5
Phase II studies of the combination of cisplatin and irinotecan with 50 or more patients

	Masuda [11]	De Vore [12]	Jagasia [32]	Present study
<i>N</i>	69	52	50	73
Stage IV disease <i>n</i> (%)	43 (62)	41 (78)	43 (86)	60 (81)
PS 2 <i>n</i> (%)	12 (17)	8 (15)	9 (18)	14 (19)
Overall response (%)	48	29	36	25
MST (months)	10.1	9.9	11.6	8.2
1-year survival (%)	33	37	46	31
TTP (months)	–	5.1	6.9	3.9
Grade 3/4 diarrhoea (%)	19	17	26	29
Febrile neutropenia (%)	–	11.5	6	14
Toxic deaths (<i>n</i>)	2	0	1	1
Irinotecan Delivered dose* (RDI %)	–	34 (75.5)	38.7 (89)	61.3 (92)
Cisplatin Delivered dose* (RDI %)	–	20 (100)	12.7 (62)	25.3 (95)

MST, median survival time; TTP, time to progression; RDI, relative dose-intensity.

* mg/m² per week.

mg/m² once every 3 weeks is complicated by grade 3 or 4 diarrhoea in 34% of patients [33]. The 29% incidence of severe delayed diarrhoea is close to that reported by Jagasia et al. [32], but does not compare favourably with the 17% reported by de Vore et al. [12] and the 19% reported by Masuda et al. [12]. The incidence of neutropenic fever was that expected from the published phase I study [16] and is a low rate in view of the high delivered dose-intensity of both drugs.

The importance of irinotecan dose-intensity in the treatment of NSCLC is an unsettled issue, partly because data are limited. These data have been reviewed and reported in abstract form [34]. That review suggests that there was an increase in response rate when irinotecan was used as a single drug, but there was no increase in tumour cell-kill beyond a dose of 30 mg/m² per week when irinotecan was given in combination with other drugs. Our study is a contribution to this issue.

In conclusion, this study confirms the activity of the combination of CPT-11 and cisplatin in advanced NSCLC patients, and mainly in those with good to excellent baseline PS. The 3-week schedule of both drugs is feasible and achieved a high dose-intensity with substantial, but manageable, toxicity. Since the results of our study do not seem superior to those reported in other phase II trials of the same combination in NSCLC, we do not intend to develop the present schedule of CPT-11 and cisplatin further.

Acknowledgements

We would like to thank Jordi Farré (Prasfarma), Javier Pérez (Institut Català d'Oncologia) and José L Tisaire (Aventis Farma S.A.) for their collaboration in

the study and Warwick David Orr and René O'Brate for assistance with the manuscript.

References

- [1] Carney DN, Hansen HH. Non-small-cell lung cancer-stalemate or progress? *N Engl J Med* 2000;343:1261–2.
- [2] Schiller JH. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Mina JD, editors. *Lung Cancer: Principles and Practice*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott, 2000:887–902.
- [3] Gandara DR, Edelman MJ, Lara P, Derick L. Current status and novel therapeutic approaches in advanced non-small cell lung cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 35th Annual Meeting. Spring 1999: 362–9.
- [4] Sandler A, van Oosterom AT. Irinotecan in cancers of the lung and cervix. *Anti-Cancer Drugs* 1999;10(suppl 1):S13–7.
- [5] Kobayashi K, Shinbara A, Kamimura M, et al. Irinotecan (CPT-11) in combination with weekly administration of cisplatin (CDDP) for non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:53–8.
- [6] Masuda N, Fukuoka M, Takada M, et al. CPT-11 in combination with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1775–80.
- [7] Masuda N, Fukuoka M, Kudoh S, et al. Phase I and pharmacologic study of irinotecan in combination with cisplatin for advanced lung cancer. *Br J Cancer* 1993;68:777–82.
- [8] Masuda N, Fukuoka M, Kudoh S, et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor support for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:90–6.
- [9] Mori K, Ohnishi T, Yokoyama K, Tominaga K. A phase I study of irinotecan and infusional cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;39:327–32.
- [10] Ueoka H, Tabata M, Kiura K, et al. Fractionated administration of irinotecan and cisplatin for treatment of lung cancer: a phase I study. *Br J Cancer* 1999;79:984–90.
- [11] Masuda N, Fukuoka M, Fujita A, et al. A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small-cell

- lung cancer. CPT-11 Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 1998;78:251–6.
- [12] De Vore RF, Johnson DH, Crawford J, et al. Phase II study of irinotecan plus cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2710–20.
- [13] Mori K, Machida S, Yoshida T, Yoshida M, Kano Y, Tominaga K. A phase II study of irinotecan and infusional cisplatin with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:467–70.
- [14] De Jonge MJA, Sparreboom A, Planting AS, et al. Phase I study of 3-week schedule of irinotecan combined with cisplatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:187–94.
- [15] Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1998;10:1–10.
- [16] Belani CP, Natale RB, Lee JS, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;15:382 (abstract 1751).
- [17] Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2133–41.
- [18] Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623–31.
- [19] Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3390–9.
- [20] Schiller JH, Harrington D, Sandler A, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
- [21] Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Livingston RB, Gandara DR. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210–8.
- [22] Cardenal F, Lopez Cabrerizo MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12–28.
- [23] Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999;17:3522–30.
- [24] Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122–30.
- [25] Depierre A, Chastang C, Quoix E, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol* 1994;5:37–42.
- [26] Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360–7.
- [27] Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459–65.
- [28] Bunn P, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998;5:1087–100.
- [29] Johnson DH, Zhu J, Schiller J, et al. E1594-A randomised phase III trial in metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC)-Outcome of PS 2 Patients (pts): An Eastern Cooperative Group Trial (ECOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:461a (abstract 1779).
- [30] Le Chevalier T, Brisgand D, Soria J, et al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2001;6(Suppl 1):8–11.
- [31] Isla D, Rosell R, Sanchez JJ, et al. Spanish Lung Cancer Group Phase II trial of paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1071–7.
- [32] Jagasia MH, Langer CJ, Johnson DH, et al. Weekly irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Clin Cancer Res* 2001;7:68–73.
- [33] Vanhoefer U, Harstrick A, Asterrath W, Cao S, Seeber S, Rustum YM. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview. *J Clin Oncol* 2001;19:1501–18.
- [34] Stewart DJ, Banerjee S, Dahrouge S, Tomiak E, Bailey J. Irinotecan dose-response relationships in non-small cell lung cancer and resistance mechanisms. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:271b (Abstr 2836).

4. DISCUSIÓN

4.1 COMBINACIÓN DE GEMCITABINA Y CISPLATINO

4.1.1. Gemcitabina-cisplatino frente a etopósido-cisplatino

En este ensayo gemcitabina-cisplatino produjo una tasa de respuestas significativamente superior a etopósido-cisplatino (40,6% vs 21,9%, $p=0,02$) en pacientes con CPCNP avanzado, lo que confirmó la hipótesis de que la combinación de cisplatino y gemcitabina era más activa . Esta diferencia no se podía atribuir a un desequilibrio de otros factores predictivos de respuesta, porque un análisis de regresión logística de factores pronósticos (edad, sexo, performance status y estadio) mostró que el único factor predictivo de respuesta era el tipo de quimioterapia administrada. Todas las respuestas habían sido revisadas por dos radiólogos independientes.

El tiempo a la progresión fue superior de forma significativa en los pacientes tratados con gencitabina y cisplatino que en aquellos tratados con etopósido y cisplatino (6,9 comparado con 4,3 meses $p=0.01$). En este caso igualmente, ningún otro factor pronóstico, salvo el tipo de quimioterapia administrada, disminuía el riesgo de progresión.

El tiempo a la progresión de la enfermedad es un resultado controvertido en el tratamiento del cáncer. Es una medida de la calidad de las respuestas que tiene en cuenta todos los enfermos que han recibido al menos una dosis de tratamiento. Es por tanto, una medida de la duración de la respuesta de aquellos pacientes que responden, pero también del tiempo que los demás enfermos tardan en presentar progresión. El tiempo a la progresión es una medida de la actividad del tratamiento. Se ha cuestionado, no obstante, su relevancia para los enfermos, en comparación con otros datos de eficacia más tradicionales como el tiempo de supervivencia o más valorados por los pacientes como calidad de vida⁴¹ y también se ha cuestionado la objetividad de la evaluación de este resultado, porque depende de la intensidad de la monitorización de la enfermedad.

El mayor porcentaje de respuestas conseguido con gemcitabina y cisplatino no se tradujo en una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa (supervivencia mediana 8,7 comparado con 7,2 meses $p=0.19$). No obstante, el estudio no estaba diseñado para observar una diferencia en la supervivencia, y con el número de pacientes reclutado en este estudio no había poder estadístico suficiente para detectar tal diferencia. Un ensayo con un mayor número de enfermos con la supervivencia como objetivo principal es necesario para ver si cisplatino- gemcitabina prolonga la supervivencia comparado con

cisplatino-etopósido. Un estudio internacional, multicéntrico, de 522 pacientes, publicado un año más tarde que el presente estudio, contestó de forma indirecta a esta pregunta⁴² y a él se hará referencia más adelante cuando se sitúe la combinación gemcitabina-cisplatino en el momento actual.

Las dos combinaciones comportaron una toxicidad similar. La combinación gemcitabina-cisplatino, como era de esperar por lo que se conocía de los estudios fase II, produjo más trombocitopenia grado 3 y 4, mientras que etopósido-cisplatino produjo más neutropenia. Estas diferencias en cuanto a toxicidad hematológica que no se tradujeron en diferencias clínicas, porque la mayor frecuencia de neutropenia en el brazo control no se acompañó de una incidencia significativamente mayor de neutropenia febril ni de infección grave. Por otra parte, el aumento de trombocitopenia en el brazo experimental no se asoció a una mayor incidencia de hemorragia grave ni tampoco de transfusión de plaquetas. Al contrario, se transfundieron más plaquetas en el brazo control. Sólo en un caso hubo una hemorragia grave acompañada de trombocitopenia grado 4 y fue en el brazo control. La anemia importante aparece en los dos grupos con igual frecuencia. En cuanto a toxicidad no hematológica hay una diferencia significativa en la alopecia, ya que como era de esperar la alopecia fue poco frecuente en el brazo de gemcitabina; y una incidencia notable en los dos grupos de náuseas y vómitos, a pesar de la utilización regular de los inhibidores de la serotonina y dexametasona.

La combinación de gemcitabina y cisplatino no fué más tóxica que etopósido y cisplatino. Hay que señalar como toxicidades con más relevancia clínica de la combinación nueva: la neutropenia febril con una

incidencia del 7% de los pacientes y las náuseas y vómitos intensos con una incidencia del 39% de los pacientes. La trombocitopenia (por debajo de 50.000 plaquetas) fue bastante frecuente, pero resultó un dato de laboratorio que no se acompañaba de problemas clínicos. Más adelante en la discusión se revisaran todos los datos que conocemos actualmente sobre la toxicidad de la combinación gemcitabina-cisplatino

La mejor forma teórica de conocer el impacto de la quimioterapia sobre los pacientes es el estudio de la calidad de vida, porque es una medida del balance entre el alivio de síntomas y control de la enfermedad que produce el tratamiento y los efectos indeseables del mismo.

El cumplimiento en contestar el cuestionario de calidad de vida fue superior al 80%. No se observaron diferencias significativas en calidad de vida global a lo largo del tratamiento ni entre los brazos de tratamiento, por lo que se concluye que la calidad de vida se mantenía a lo largo del tratamiento independientemente de la quimioterapia asignada.

4.1.2 ¿Cuál es la pauta idónea de la combinación gemcitabina y cisplatino?

Ahora que la combinación gemcitabina y cisplatino se ha convertido en una de las pautas más utilizadas para el tratamiento del CPCNP, que es una combinación estándar, de la que se ha acumulado mucha literatura, parece oportuno preguntarse: de las diversas pautas y dosis utilizadas ¿cuál es la idónea?

Ya desde un primer momento se apreció que la pauta tenía relevancia en modelos animales, tanto desde el punto de vista de la respuesta tumoral

como de la toxicidad⁴³. En estudios fase I se observó que la toxicidad limitante de dosis era la mielosupresión. Se observó que cuando se daba gemcitabina antes que cisplatino (de 4 a 24 h antes) se producía menos leucopenia que cuando se administraba en el orden inverso⁴⁴. Por otra parte, cuando se daba cisplatino 24 horas antes que gemcitabina se producía el mayor acúmulo de dFdCTP en leucocitos y mayores niveles de platino en plasma⁴⁵. Varios regímenes de gemcitabina y cisplatino se han utilizado en fase II en pacientes con CPCNP avanzado y es necesario revisar si hay diferencias entre ellos en términos de eficacia, toxicidad y dosis realmente administrada sobre la dosis programada.

Regímenes de cuatro semanas: En estos regímenes la gemcitabina se ha dado semanalmente, los días 1, 8 y 15 a dosis de 800 a 1500 mg/m². El cisplatino a dosis de 100 mg/m² se ha dado los días 1²⁸ o 2³⁰, o 15^{29,31,34}. En otros estudios se dió a dosis de 25 a 30 mg/m² los días 1, 8 y 15^{32,33}. Por último, un estudio administra cisplatino 30 mg/m² día 1 y 8 y gemcitabina 1000 mg/m² los días 2,9 y 16⁴⁶. Comparando los diversos estudios se observa una influencia de la pauta en la toxicidad y en las dosis que se conseguía realmente administrar⁴⁷. La administración de cisplatino en el día 1 y 2 daba lugar a una incidencia mayor de trombocitopenia que la administración el día 15. Por el contrario, la administración de cisplatino al principio del ciclo daba lugar a menos neutropenia comparado con la administración el día 15. Debido a que los parámetros hematológicos determinan la dosis que se administra de gemcitabina los días 8 y 15 se ha estudiado si el día de la administración de cisplatino influía sobre las dosis de gemcitabina administrada.

Efectivamente, la administración de cisplatino el día 15 se asociaba con una mayor dosis media de gemcitabina por infusión y con un menor porcentaje de pacientes que requería omisión de la dosis de gemcitabina (14-29% comparado con 54 a 80% para pacientes que recibían cisplatino el día 1 o 2).

Se observaron unas diferencias en la tasa de respuestas y en la supervivencia entre los diferentes estudios fase II de la combinación cisplatino-gemcitabina por los que surgió la pregunta de si la pauta influye sobre la eficacia. Contestar concluyentemente esta pregunta requiere un estudio fase III. No obstante, para ver si la pauta tenía influencia en la eficacia de la combinación se incluyeron factores pronósticos de los pacientes incluidos en seis estudios fase II en modelos de regresión logística. Los factores que se introdujeron en el modelo eran sexo, estadio y *performance status* además de la pauta de administración del cisplatino (día 2 y 15 vs día 1 o día 1, 8 y 15)⁴⁸. El resultado de este análisis fue que de todos los factores pronósticos solamente la pauta predecía una tasa de respuestas mayor (42% vs 29% $p=0,036$). Aun teniendo en cuenta las limitaciones de este tipo de análisis retrospectivo, a partir de él se sugiere una mayor eficacia para las pautas con cisplatino el día 2 y 15.

Así pues, el análisis de estos primeros ensayos fase II demuestra que dar cisplatino después de gemcitabina proporciona un perfil de toxicidad más favorable y que retrasando cisplatino hasta el día 15 se mantiene mejor la dosis intensidad de gemcitabina.

Un estudio randomizado fase II estudia dos de las mejores pautas de cisplatino y gemcitabina cada 4 semanas⁴⁹ reduciendo la dosis de cisplatino a 80 mg/m² y administrándolo el día 2, en una pauta (brazo A)

y el día 15 (brazo B) en la otra. Gemcitabina igual en las dos pautas: 1000 mg/m² días 1,8 y 15. Este estudio confirma que el cumplimiento de las dosis programadas es superior (la omisión de la dosis de gemcitabina solo se producía en el 7% de los cursos en el brazo B) y que la toxicidad hematológica es menor con cisplatino el día 15, y observa además, ausencia de toxicidad no hematológica importante reduciendo la dosis de cisplatino. Todo esto sin que haya diferencias en la tasa de respuestas. El tiempo a la progresión y la supervivencia fué superior en el brazo de cisplatino el día 15, pero este brazo había más enfermos con factores pronósticos favorables (estadio IIIB y con buen PS).

Como no se puede saber si hay diferencias de eficacia entre las diversas pautas porque esto requeriría un gran ensayo fase III que las comparase directamente, lo que se considera un esfuerzo desproporcionado; el pragmatismo de observar si el tratamiento se puede llevar a cabo (se pueden mantener las dosis programadas) ha sido el punto más importante para escoger una pauta. En este sentido, la frecuente omisión de la gemcitabina del día 15 en las pautas cada cuatro semanas, llevaron a estudiar pautas cada tres semanas, con una dosis intensidad programada similar, asumiendo que ésta se podría mantener mejor.

Regímenes de tres semanas: El grupo italiano al observar, en su amplia experiencia con la pauta de cuatro semanas con cisplatino el día 2⁵⁴, que tenían una reducción del 30% de la dosis-intensidad programada de gemcitabina por la omisión de dosis de gemcitabina del 15, decidieron estudiar una pauta de tres semanas. Pusieron en marcha un estudio randomizado fase II con dos brazos con ciclos de 21 días; en un brazo

cisplatino 100 mg/m^2 y en el otro 70 mg/m^2 el día 2, y mantuvieron la dosis-intensidad teórica de gemcitabina administrando 1250 mg/m^2 día 1 y 8⁵⁰. Observaron una toxicidad hematológica menor con esta pauta de tres semanas, con un buen porcentaje de respuestas (44 %) y una reducción de la dosis-intensidad de gemcitabina de solamente un 12% con respecto a la programada. En el grupo de cisplatino 70 mg/m^2 el perfil de toxicidad era particularmente favorable con una toxicidad hematológica muy moderada (14% de los pacientes trombocitopenia grado 4) y en donde la única toxicidad no hematológica de alto grado OMS fue náuseas/vómitos (7% de los pacientes). Como la eficacia de esta pauta parecía comparable a la de las pautas de 28 días, esta última pauta fue la elegida para un estudio fase III, actualmente ya publicado¹⁰. La pauta de tres semanas (cisplatino día 1, gemcitabina día 1 y 8) también fué estudiada en un pequeño estudio fase II con un predominio de pacientes estadio III, con muy buenos resultados⁵¹

Duración de la infusión de gemcitabina : La infusión estándar de gemcitabina es de 30 minutos. Sin embargo, se sugiere que una administración más prolongada con una velocidad de infusión fija ($10 \text{ mg/m}^2/\text{minuto}$) puede ser más efectiva. Esta dosis más prolongada permite mantener durante más tiempo niveles intracelulares mayores del metabolito de la gemcitabina, el dFdCTP, responsable de su actividad citotóxica. En un estudio fase II randomizado con gemcitabina a dosis altas en infusión estándar o prolongada en cáncer de páncreas se consigue un mayor nivel intracelular de trifosfato de gemcitabina, y unos resultados superiores en cuanto a supervivencia con la infusión de 10

mg/m²/minuto, con una toxicidad comparable a la de las infusiones estándar⁵².

Esta forma de administrar la gemcitabina a una velocidad de infusión fija, se ha estudiado en el CPNCP en una combinación con cisplatino⁵³. En este estudio se randomizan 112 enfermos a la infusión estándar o la prolongada de gemcitabina (en ambos casos una dosis de 1000mg/m²) junto con cisplatino 80 mg/m² el día 15. La infusión prolongada se muestra algo más activa (34 vs 26% de tasa de respuestas) y también algo más tóxica, aunque con buena tolerancia clínica. Este estudio confirma el excelente perfil de toxicidad de cisplatino el día 15 en la pauta de cuatro semanas.

En resumen, la pauta de administración de cisplatino y gemcitabina afecta el perfil de toxicidad y la cantidad de fármaco que se puede administrar. En este sentido si se utiliza una pauta de cuatro semanas la administración de cisplatino el día 15 es más favorable. Con una dosis de cisplatino de 80 mg/m² el día 15 cada 4 semanas se obtiene el mejor perfil de toxicidad de la combinación. Con pautas de tres semanas (cisplatino 70 mg/m²) se obtiene una dosis-intensidad y una toxicidad comparable a la de la mejor pauta de 4 semanas. Desconocemos si hay una diferencia de actividad entre pautas, según el día de administración de cisplatino o entre las de 3 y 4 semanas, aunque parece poco probable que haya una diferencia clínicamente relevante, que justifique el esfuerzo de un gran estudio fase III. La infusión de gemcitabina a una velocidad fija junto con cisplatino es factible y puede representar una ulterior optimización de la pauta.

4.1.3 ¿Cuál es la toxicidad esperable de la combinación de cisplatino y gemcitabina?

La toxicidad esperable de la combinación en la práctica diaria la podemos conocer a partir de estudios fase III con un gran número de enfermos. Tres de estos estudios contabilizan un total de 705 enfermos que han utilizado la pauta de cuatro semanas con cisplatino 100 mg/m² día 1 o 2. La toxicidad hematológica (Tabla 1) es muy parecida en los tres estudios y coincide con los datos fase II: hay una incidencia alta de neutropenia y trombocitopenia con poca relevancia clínica. La anemia da lugar a que alrededor de una tercera parte de los enfermos necesiten transfusiones de hematíes. En cuanto a la toxicidad no hematológica destaca la frecuencia relativamente alta de náuseas y vómitos que afectan de un 20 a 40% de los enfermos y una pequeña incidencia de toxicidad renal grado 3 y neuropatía periférica grado 3. Las muertes por toxicidad producidas por infección o en el curso de una fiebre neutropénica son muy raras (Tabla 2)

Tabla 1. Toxicidad hematológica. Pauta cada 28 días. Cisplatino 100 mg/m² día 1 o 2. Porcentaje de pacientes con efecto adverso

Efecto adverso	Schiller ⁹	Crino ⁵⁴	Sandler ⁵⁵
% de pacientes	n=293	n=152	n=260
Granulocitopenia			
Grado 3	24	23.8	21.7
Grado 4	39	15.9	35.3
Trombocitopenia			
Grado 3	22	25.7	25
Grado 4	28	38.2	25.4
Anemia			
Grado 3	27	24.3	21.8
Grado 4	1	6.6	3.2
Neutropenia febril	4	1	4.6
Transfusión de plaquetas	-	15	20.4
Transfusión de hematíes	-	23	37.7
Hemorragia*			
Grado 3	-	0.7	0.8
Grado 4	-	0.7	0.4

* No se acompañó de trombocitopenia grado 4

Tabla 2. Toxicidad no hematológica. Pauta cada 28 días. Cisplatino 100 mg/m² día 1 ó 2 días. Porcentaje de pacientes con efecto adverso

Efecto adverso		Schiller ⁹ N=293	Crinò ⁵⁴ N= 152	Sandler ⁵⁵ N=260
Infección	Grado 3	4	0.7	-
	Grado 4	3	0.0	-
Nausea	Grado 3	37	-	25
	Grado 4	-	-	2
Vómitos	Grado 3	7	17	11
	Grado 4	28	1.3	12
Diarrea	Grado 3	2	1.3	0
	Grado 4	1	0.0	2
Alopecia	Grado 3	-	11.8	-
Oral	Grado 3	-	0.0	1
	Grado 4	-	1.3	1
Cardiaca	Grado 3	1	1.3	1.6
	Grado 4	4	0.0	2.7
Pulmonar	Grado 3	-	3.3	2
	Grado 4	-	0.7	3
Neuropatía periférica				
	Grado 3	5	0.7	11.5
	Grado 4	0	0.0	0.0
Renal	Grado 3	3		4.4
	Grado 4	0		0.4
Muertes por toxicidad		4*	1.2 [^]	0

*cardiaca, renal, infección[^] insuficiencia renal aguda e insuficiencia cardiaca

La toxicidad que se produce con las pautas de tres semanas de la combinación de gemcitabina y cisplatino en CPCNP avanzado en ensayos fase III se muestra en las tablas (3 y 4) y corresponde al presente ensayo y a un ensayo italiano¹⁰. Los regímenes tienen una diferencia: la dosis de cisplatino es de 100 mg/m² día 1 en el presente estudio y 75 mg/m² día 2 en el estudio italiano, mientras que la dosis de gemcitabina es la misma los día 1 y 8 en ambos ensayos. Se observa que la toxicidad tanto hematológica como no hematológica es comparable cuando se emplean dosis altas de cisplatino (comparando los resultados del presente ensayo con los de la Tablas 1 y 2 mientras que la reducción de la dosis de cisplatino (comparando las dos columnas de la Tablas 3 y 4) da lugar a menos neutropenia grado 4 y menos trombocitopenia grado 3, y lo que es más destacable: menos neutropenia febril, menos vómitos severos, menos toxicidad renal.

En resumen, los efectos indeseables clínicamente peor tolerados de la combinación de cisplatino y gemcitabina son anemia, náuseas y vómitos y ocasionalmente fiebre neutropénica e insuficiencia renal. Todos ellos son menos frecuentes al reducir la dosis de cisplatino. La combinación cisplatino 75 a 80 mg/m² día 1 y gemcitabina 1000 a 1250 mg/m² día 1 y 8 cada 3 semanas es la pauta de la combinación más utilizada en Europa^{10,56}, Canadá y Japón⁵⁷.

Tabla 3. Toxicidad hematológica. Pautas cada 3 semanas. Cisplatino 100 mg/m² día 1 o 75 mg/m² día 2. Porcentaje de pacientes

Efecto adverso	Cardenal N=69	Scagliotti ¹⁰ N=197
Granulocitopenia		
Grado 3	36	30.8
Grado 4	28	8.1
Trombocitopenia		
Grado 3	39	19.3
Grado 4	16	17.3
Anemia		
Grado 3	22	15.7
Grado 4	0	2
Neutropenia febril	7	0,5
Transfusiones de plaquetas	3	8
Transfusión de hematies	29	-
Hemorragia*		
Grado 3	0	0
Grado 4	3	0

*No se acompañó de trombocitopenia grado 4

Tabla 4. Toxicidad no-hematológica. Pautas cada 3 semanas.
Cisplatino 100 mg/m² día 1 ó 75 mg/m² día 2. % de pacientes

Efecto adverso	Cardenal N=69	Scagliotti¹⁰ N=197
Infección		
Grado 3	3	-
Grado 4	1	-
Vómitos		
Grado 3	35	5,6
Grado 4	4	1
Alopecia		
Grado 3	13	-
Cardiaca		
Grado 3	-	0,5
Grado 4	-	2,5
Pulmonar		
Grado 3	-	-
Grado 4	1	-
Renal		
Grado 3	-	0
Grado 4	-	0,5
Muertes por toxicidad*	1	4

*número de casos

4.1.4 ¿Hay otras combinaciones más eficaces que gemcitabina-cisplatino?

Ninguna combinación de fármacos nuevos con compuestos de platino se ha demostrado más eficaz que gemcitabina y cisplatino. Esta combinación se ha comparado directamente con: vinorelbina-gemcitabina-cisplatino y vinorelbina-gemcitabina secuencial con ifosfamida-vinorelbina⁵⁸. Se ha comparado indirectamente con vinorelbina-cisplatino¹⁰ y paclitaxel-cisplatino (2 estudios)^{9,11} y con paclitaxel-carboplatino (2 estudios)^{9,10}. En ninguno de estos estudios se observa una diferencia significativa en el objetivo principal del estudio, es decir supervivencia, entre gemcitabina-cisplatino y el régimen que se compara. Generalmente hay una pequeña ventaja sin significación estadística a favor de gemcitabina-cisplatino en lo que se refiere a supervivencia y tiempo a la progresión.

Un meta-análisis pendiente de publicación definitiva que incluye todos los estudios randomizados que tienen un brazo de gemcitabina combinada con un compuesto de platino⁵⁹ observa una diferencia absoluta de supervivencia y tiempo a la progresión de 3,9% y de 4,2% al año a favor de gemcitabina y compuesto de platino. Estas diferencias alcanzan significación estadística para supervivencia cuando el brazo que se compara son combinaciones de segunda generación.

En cuanto a la toxicidad, gemcitabina-cisplatino produce más trombocitopenia y menos neutropenia que otras combinaciones de cisplatino con fármacos nuevos, siendo por lo demás su perfil de toxicidad comparable al de otras combinaciones cuando se utilizan dosis

de cisplatino de 70 a 80 mg/m², según se observa en los ensayos más modernos todavía pendientes de publicar de forma definitiva^{57,60}

La integración de tratamientos dirigidos a nuevas dianas con la quimioterapia no ha permitido por el momento mejorar los resultados de ésta en el CPCNP avanzado. El régimen gemcitabina-cisplatino se ha intentado mejorar, combinándolo con gefitinib, prinomastat y affinitak. Gefitinib es un inhibidor del receptor de tirosincinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Es un fármaco ya aprobado para su uso en CPCNP en Japón y EEUU. El fármaco no aumenta la toxicidad de la combinación gemcitabina-cisplatino pero tampoco ha demostrado aumentar su eficacia en un estudio fase III que utilizaba placebo en el grupo control⁵⁶. Prinomastat es un inhibidor de metaloproteinasas. Su combinación con gemcitabina-cisplatino no ha demostrado aumentar la actividad de la quimioterapia en un estudio de 362 enfermos, randomizado frente placebo⁶¹. Affinitak (ISIS 3521) es un oligonucleótido antisentido inhibidor de la proteincinasa C alfa (PKC- α). Todavía no se han dado a conocer los resultados de un estudio randomizado que lo asocia con gemcitabina-cisplatino, pero este estudio ha sido interrumpido prematuramente al conocerse que Affinitak no mejoraba ninguno de los parámetros de eficacia del tratamiento cuando se administra junto a paclitaxel y carboplatino⁶².

Los estudios genéticos pueden mejorar la predicción de eficacia de la quimioterapia. Concretamente el estudio de la capacidad de reparación del ADN puede informar sobre la sensibilidad a gemcitabina y cisplatino. El gen ERCC1 es una endonucleasa importante en la reparación por excisión de nucleótidos del daño al ADN producido por el tratamiento con cisplatino y sus combinaciones. La expresión de ERCC1 en las

muestras del tumor se ha asociado con un peor pronóstico en un estudio retrospectivo de pacientes con CPCNP avanzado tratados con la combinación de cisplatino y gemcitabina⁶³. Este resultado se está intentando evaluar prospectivamente en un estudio del Grupo Español de Cáncer de Pulmón que investiga si una combinación sin cisplatino puede ser más efectiva que otra basada en cisplatino en pacientes cuyo tumor tiene una alta expresión de ERCC1.

La integración de fármacos no citotóxicos dirigidos a nuevas dianas con los tratamientos convencionales (quimioterapia, radioterapia) y la aplicación de los análisis genéticos al tratamiento farmacológico quimioterápico y no quimioterápico del cáncer constituyen dos grandes retos actuales de la investigación clínica oncológica.

4.2 COMBINACIÓN DE IRINOTECAN Y CISPLATINO

4.2.1 Estudio fase II de irinotecan-cisplatino

La combinación de irinotecan y cisplatino en este ensayo fase II multicéntrico en pacientes con CPCNP avanzado mostró una tasa de respuestas del 24.7%, por lo que la debemos considerar una combinación activa. Otros parámetros secundarios de eficacia como mediana de supervivencia y tasa de supervivencia al año del presente estudio fueron: 8,2 meses y 31%, respectivamente.

Los tres parámetros de eficacia (tasa de respuestas, mediana de supervivencia y supervivencia al año) están dentro de los rangos de estos resultados publicados recientemente en ensayos fase III para la mayoría de combinaciones de compuestos de platino con drogas de tercera generación^{9,64,65,66,67,68,69,70,71}. Los regímenes de tercera generación proporcionan a pacientes con CPCNP avanzado y buen *performance status* una tasa de respuestas alrededor del 30%, una mediana de supervivencia alrededor de 8,5 meses y una supervivencia al año de un 30%⁹.

En este estudio el *performance status* (PS 2 comparado con PS 0 y 1) destacó como factor pronóstico importante. La presentación con PS 2 se correlacionaba con una supervivencia francamente inferior a la de los pacientes que se presentaban con un PS 0 ó 1. Este hecho también ha sido destacado recientemente por varios autores^{72,73,74,75} y hay acuerdo sobre que el PS 2 identifica un grupo con un pronóstico peor, pero se sigue discutiendo si estos enfermos se benefician o no del tratamiento con

quimioterapia y si desarrollan mayor toxicidad. Para investigar mejor estos puntos se deben diseñar estudios que valoren específicamente este grupo de enfermos y no conjuntamente con el de los pacientes con un PS mejor⁷⁶. La influencia del PS, la edad y las enfermedades concomitantes en los resultados de los tratamientos en los pacientes con cáncer de pulmón es un tema de gran actualidad clínica debido a la creciente incidencia de cáncer en estas poblaciones.

Este es el primer ensayo que se publica de la combinación de CPT-11 y cisplatino en el esquema de dosis única cada tres semanas a las dosis propuestas en el estudio fase I de Jonge et al⁴⁰. El esquema es realizable y además el sistema de modificación de dosis (que primaba el retraso en el inicio del siguiente ciclo sobre la reducción de la dosis) se demostró muy acertado porque se consiguió la dosis-intensidad más alta jamás conseguida con otros esquemas de la combinación : 61,3 mg/m²/semana de CPT-11 y 25,3 mg/m²/semana de cisplatino. Además, esta dosis se consiguen sin añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) al esquema de tratamiento.

Se han publicado algunos ensayos fase II de la combinación de irinotecan y cisplatino. En estos ensayos se han empleado esquemas diversos . En todos los casos los ciclos son de cuatro e incluso seis semanas. Se ha utilizado cisplatino día 1 a dosis de 80 mg/m² e irinotecan a dosis de 60 mg/m² día 1,8 y 15^{38,39}. En un intento de aumentar la sinergia de irinotecan y cisplatino y mantener la dosis del primero más cerca de la dosis teórica se han fraccionado ambos fármacos: cisplatino 30mg/m² junto con irinotecan 65 mg/m² días 1, 8, 15 y 21. El ciclo se repite a los 42 días⁷⁷. Otro estudio utiliza la combinación de forma fraccionada semanal durante dos semanas con dos semanas de descanso. La dosis de

cisplatino es de 60 mg/m² junto con irinotecan 50 mg/m² día 1 y 8. El ciclo se repite a los 28 días⁷⁸. Los datos más relevantes de estos cuatro estudios junto con el presente ensayo se observan en la Tabla 5.

La tasa de respuestas obtenida en el presente estudio es similar a la de Vore et al³⁹ pero es inferior a la de los otros estudios de la tabla. Tampoco la mediana de supervivencia ni la tasa de supervivencia al año favorecía nuestro esquema de tratamiento (Tabla 5) Evidentemente, se debe ser cauto cuando se comparan resultados entre diferentes estudios porque la selección de los enfermos puede explicar las diferencias. En nuestro ensayo los enfermos con estadio III o tenían derrame pleural o adenopatía supraclaviculares o tumores localmente tan voluminosos que no podían ser tratados con radioterapia y un 38% de los enfermos tenían metástasis óseas y/o hepáticas.

El presente esquema de tratamiento obtuvo una dosis-intensidad muy alta con una toxicidad substancial aunque reversible. La incidencia de diarrea grado 3 y 4 está en las tasas altas de los esquemas de irinotecan aceptados. La incidencia de fiebre neutropénica es la esperada según lo descrito en el estudio fase I⁴⁰, y no es una tasa elevada teniendo en cuenta la alta dosis-intensidad de ambos fármacos.

Nuestro estudio parece apoyar la hipótesis de que irinotecan en combinación en CPCNP tiene una dosis límite (30 mg/m² por semana) por encima de la cual no se consigue mayor muerte de células tumorales⁷⁹.

La combinación de cisplatino/irinotecan se debe dar en una pauta fraccionada, al menos para el irinotecan. La buena tolerancia de la pauta de Jagasia et al⁷⁷ en CPCNP no se ha observado en pacientes con cáncer gástrico⁸⁰ El tipo de fraccionamiento semanal de ambas drogas con una

semana de descanso parece una forma interesante de dar la combinación. Los pacientes seguirían recibiendo cuatro dosis en seis semanas pero el periodo de recuperación estaría dividido en dos. El régimen sería el siguiente: cisplatino 30 mg/m² e irinotecan 65 mg/m² ambos día 1 y 8 cada 3 semanas.

4.2.2 ¿Vale la pena el desarrollo en fase III de la combinación irinotecan-cisplatino?

Los resultados del presente estudio, con una incidencia relativamente alta de fiebre neutropénica y probabilidad de diarrea retardada grado 3 y 4 (una toxicidad rara con otras combinaciones), no hacen atractiva esta pauta de la combinación de irinotecan y cisplatino para un desarrollo en fase III.

En Japón ya se han llevado a cabo al menos tres ensayos clínicos fase III en CPCNP avanzado y la combinación irinotecan-cisplatino se ha convertido en el régimen de referencia. Uno de estos ensayos que compara la combinación irinotecan-cisplatino con vindesina-cisplatino y ésta última con irinotecan en monoterapia en enfermos con CPCNP avanzado ya ha sido publicado⁸¹. Con unos 165 enfermos por brazo no encuentra diferencia estadísticamente significativa en supervivencia entre irinotecan-cisplatino y vindesina-cisplatino (11,6 vs 10,6 m), ni entre ésta última combinación e irinotecan en monoterapia (10,6 y 10,7 m). El régimen irinotecan-cisplatino produce mayor porcentaje de respuestas (43,7 vs 31,7%), menos neutropenia grado 4 y más diarrea 3/4 que vindesina- cisplatino. Irinotecan en monoterapia produce menos respuestas (31 vs 20,5%), mucha menos neutropenia y más diarrea que

vindesina-cisplatino. La pauta de irinotecan- cisplatino utilizada es la de Matsuda et al²⁹ con una dosis de cisplatino de 80 mg/m² cada 4 semanas. Utiliza la misma dosis de cisplatino para el brazo control. Otro estudio japonés con un planteamiento muy parecido al anterior que compara irinotecan-cisplatino (misma pauta que el estudio anterior) con vindesina-cisplatino no se ha publicado todavía de forma completa⁸². Un tercer estudio⁵⁷ compara tres regímenes de quimioterapia: cisplatino-gemcitabina, cisplatino-vinorelbina y carboplatino-paclitaxel con cisplatino-irinotecan, que es la combinación de referencia y no encuentra diferencia en la tasa de respuestas .

En EEUU los resultados del estudio de Jagasia et al⁷⁷ eran los mejores que tenía este reconocido grupo de investigadores en un ensayo fase II en CPCNP avanzado. Este hecho les motivaba a estudiar la combinación en fase III. La pauta utilizada sería distinta de la japonesa y consistiría en fraccionamiento de cisplatino e irinotecan durante 4 semanas con ciclos de 6 semanas.

En conclusión, mientras en Japón la combinación irinotecan-cisplatino se ha convertido en el régimen de referencia, todavía no existe ningún dato de estudios en fase III procedente de los países occidentales.

Tabla 5. Ensayos fase II de la combinación de irinotecan y cisplatino

	Masuda (38)	De Vore (39)	Jagasia (77)	Ueoka (78)	Presente estudio
N	69	52	50	44	73
Estadio IV n (%)	43(62)	41(78)	43(86)	30(68)	60(81)
PS 2 n (%)	12(17)	8(15)	9(18)	5(11)	14(19)
Overall response %	48	29	36	45	25
Mediana de Superv (meses)	10,1	9,9	11,6	12,5	8,2
Superviv al año %	33	37	46	57	31
TP (meses)	--	5,1	6,9	8	3,9
Diarrea grado 3 y 4 %	19	17	26	25	29
Neutropenia febril %	--	11,5	6	2,3	14
Muertes por trato. n	2	0	1	1	1
Irinotecan					
Dosis administrada* (DIR%)	---	34 (75,5)	38.7(89)	22(88)	61.3 (92)
Cisplatino					
Dosis administrada* (DIR %)	---	20 (100)	12.7(62)	26(88)	25.3 (95)

TP tiempo a la progresión *mg/m²/semana, DIR dosis-intensidad relativa

5. CONCLUSIONES

5.1 GEMCITABINA-CISPLATINO COMPARADO CON ETOPOSIDO-CISPLATINO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMON DE CÉLULA NO PEQUEÑA AVANZADO PROPORCIONA UNA TASA DE RESPUESTAS SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR Y UNA PROLONGACIÓN EN EL TIEMPO HASTA LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD SIN EMPEORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

5.2. GEMCITABINA-CISPLATINO SE HA CONVERTIDO EN UNA DE LAS COMBINACIONES MÁS ACTIVAS Y MEJOR TOLERADAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMON DE CÉLULA NO PEQUEÑA.

5.3. IRINOTECAN-CISPLATINO EN UNA PAUTA DE UNA SOLA DOSIS CADA TRES SEMANAS ES UN REGIMEN REALIZABLE, MANTENIENDO LAS DOSIS PROGRAMADAS Y ACTIVO, EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA AVANZADO Y *PERFORMANCE STATUS* 0 Y 1. PROPORCIONA UNA TOXICIDAD CONSIDERABLE AUNQUE REVERSIBLE.

5.4 LA PAUTA EMPLEADA EN EL PRESENTE ESTUDIO NO PARECE SUPERIOR EN CUANTO A EFICACIA O SEGURIDAD A OTRAS PAUTAS PUBLICADAS

6. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Hasleton PS. Respiratory System. Chap 36 in the Cancer Handbook. MR Allison editor in chief. Nature Publishing Group 2002, 503-21
- ² Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nature Rev Cancer* 2001;1:82-86
- ³ Mulshine JL. Screening for lung cancer: in pursuit of premetastatic disease. *Nature Rev Cancer* 2003;3: 65-77
- ⁴ Rivera PM, Detterbeck FC, Loomis DP. Epidemiology and classification of lung cancer Chap 3 in *Diagnosis and treatment of lung cancer*. Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA and Rosenman JG (ed) . Saunders 2001, 25-44
- ⁵ Grilli R, Oxman AD, Jullian JA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: How much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993;11:1866-72
- ⁶ Souquet PS, Chuavin F, Boisse JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21
- ⁷ Marino P, Pampallona S, Preatoni A et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994;106:861-5
- ⁸ 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. *BMJ* 1995;311:899-909
- ⁹ 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

-
- 10 Scagliotti G, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-91
- 11 Van Meerbeeck J, Smit E, Lianes P, et al. EORTC Lung Cancer Group. 08975: a randomized study with new combination chemotherapies in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:308a (abst 1228)
- 12 Bunn P: The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1989; 16 (suppl 6): 10-21
- 13 Siddik ZH: Mechanism of action of cancer chemotherapeutic agents: DNA-interactive alkylating agents and antitumor platinum-based drugs. Chapter 84B in the *Cancer Handbook*. MR Allison editor in chief. Nature Publishing Group 2002, 1295-312
- 14 Giaccone G (Guest editor): Current and future use of platinum compounds in cancer therapy. A seminar-in print. *Drugs* 2000; 59 (suppl 4):1-38
- 15 Plunkett W, Huang P, Searcy CE, Gandhi V: Gemcitabine: preclinical pharmacology and mechanism of action. *Semin Oncol* 1996;23 (suppl 2):3-15
- 16 Grem JL, Keith B: Mechanism of action of cancer chemotherapeutic agents: Antimetabolites. Chapter 84A in the *Cancer Handbook*. MR Allison editor in chief. Nature Publishing Group 2002, 1271-93
- 17 Peters GJ, Ruiz van Haperen VWT, Bergman AM, Veerman G et al. Preclinical combination therapy with gemcitabine and mechanism of resistance. *Semin Oncol* 1996;23 (suppl 2):16-24
- 18 Wall ME, Wani MC, Cook CE, Palmer KH. Plant antitumor agents I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloid leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata.*; *J Am Chem Soc* 1966;88:3888-3890

-
- ¹⁹ Masuda N, Kudoh S, Fukuoka M. Irinotecan: pharmacology and clinical applications. *Crit Rev Onc Hematol* 1996;24:3-26
- ²⁰ Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanism of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann Oncol* 2002;13:1841-51
- ²¹ Gupta E, Wang X, Ramírez J, Retain MJ. Modulation of glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan, by valproic acid and phenobarbital. *Cancer Chemther Pharmacol* 1997;39:440-44
- ²² Liu LF, Desai SD, Li TK et al. Mechanism of action of camptothecin. *Ann NY Acad Sci* 2000;922:1-10
- ²³ Anderson H, Lund B, Bach P, et al. Single agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1821-1826
- ²⁴ Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al. Efficacy and safety profile of gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12:1535-1540
- ²⁵ Gatzemeier U, Shepherd FA, LeChevalier T. Activity of gemcitabine in patients with non-small-cell lung cancer: A multicenter expanded phase II study. *Eur J Cancer* 1996;32 A:243-248
- ²⁶ Manegold C, Bergmen B, Chemaissani A, et al . Single agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: Early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997;8:525-529
- ²⁷ Perng R-P, Chen Y-M, Ming-Liu J, et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15:2097-2102
- ²⁸ Sandler AB, Ansari R, Mc Clean J et al. Gemcitabine plus cisplatin in non-small cell lung cancer. A phase II study. *Eur J Cancer* 1995; 131A:S255

-
- ²⁹ Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, et al: Weekly gemcitabine with monthly cisplatin : Effective chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:744-749
- ³⁰ Crinò L, Scagliotti G, Marangolo M, et al. Cisplatin-Gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1997;15:297-303
- ³¹ Steward WP, Dunlop DJ, Dabouis G, et al. Phase I/II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: preliminary results. *Semin. Oncol* 1996; 23(suppl 10):43-47
- ³² Shepherd FA, Cormier Y, Burkes R et al. Phase II trial of gemcitabine and weekly cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;23 (suppl 8):27-30
- ³³ Green MR, Eisenberg M, Kosty L et al. Activity and tolerability of gemcitabine plus weekly cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:468a (abst 1798)
- ³⁴ Anton A, Diaz-Fernandez N, Gonzalez-Larriba JL et al. Phase II trial assesing the combination of gemcitabin and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;22:139-48
- ³⁵ Splinter TAW: Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990 ;26:1093-1099,
- ³⁶ Sandler A and van Oosterom AT. Irinotecan in cancers of the lung and cervix. *Anti-cancer Drugs* 1999;10 (suppl 1): S13-S17
- ³⁷ Kudoh S, Takada M, Masuda N et al. Enhanced antitumor efficacy of a combination of CPT-11, a new derivative of camptothecin, and cisplatin against human lung tumor xenografts. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84:203-7
- ³⁸ Masuda N, Fukuoka M, Fujita A et al. A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. CPT-11 Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 1998; 78:251-6

-
- ³⁹ De Vore RF, Johnson DH, Crawford J et al. Phase II study of irinotecan plus cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2710-20
- ⁴⁰ De Jonge MJA, Sparreboom A, Planting AS et al. Phase I study of 3-week schedule of irinotecan combined with cisplatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:187-194
- ⁴¹ American Society of Clinical Oncology: Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14:671-679
- ⁴² Sandler AB, Nemunaitis C, Denham C: Phase III gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:122-130
- ⁴³ Van Moorsel CJA, Pinedo HM, Veerman G, Vermoken JB, Postmus PE, Peters GJ. Scheduling of gemcitabine and cisplatin in Lewis Lung tumor bearing mice. *Eur J Cancer* 1999;35:808-14
- ⁴⁴ Kroep JR, Peters GJ, van Moorsel JA, Catik A, Vermorken JB, Pinedo HM et al. Gemcitabine-cisplatin: a schedule finding study. *Ann Oncol* 1999; 10:1503-1510
- ⁴⁵ van Moorsel CJA, Kroep JR, Pinedo HM et al. Pharmacokinetic schedule-finding study of the combination of gemcitabine and cisplatin in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 1999;10:441-48
- ⁴⁶ Huisman C, Giaccone G, van Groeningen CJ et al. Combination of gemcitabine and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study with emphasis on scheduling. *Lung Cancer* 2001;33:267-275
- ⁴⁷ Abbratt RP, Sandler A, Crinò L et al. Combined cisplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer: Influence of scheduling on toxicity and drug delivery *Semin Oncol* 1998;25(suppl 9):35-43

-
- ⁴⁸ Shepherd FA, Abratt R, Crino L et al. The influence of gemcitabine and cisplatin schedule on response and survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30:117-125
- ⁴⁹ Ricci S, Antonuzzo A, Galli L et al. A randomized study comparing two different schedules of administration of cisplatin in combination with gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2000;89:1714-9
- ⁵⁰ Rinaldi M, Crinò L, Scagliotti GV et al. A three-week schedule of gemcitabine-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer with two different cisplatin dose levels: a phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2000;11:1295-300
- ⁵¹ Castellano D, Lianes P, Paz Ares L, Hidalgo M, Guerra JA, Gomez Martin G : A phase II study of a novel gemcitabine plus cisplatin regimen administered every three weeks for advanced non-small cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 1998;9:457-9
- ⁵² Tempero M, Plunkett W, van Hamperen VR et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: Thirty –minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3402-8
- ⁵³ Ceribelli A, Gridelli C, Marinis F et al. Prolonged gemcitabine infusion in advanced non-small cell lung cancer. A randomized phase II study of two different schedules in combination with cisplatin. *Cancer* 2003;98:337-43
- ⁵⁴ Crino L, Scagliotti GV, Ricci S et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-30.
- ⁵⁵ Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-3

-
- ⁵⁶ Giaccone G, Johnson DH, Manegold C, et al : A phase III clinical trial of ZD 1839 (“Iressa”) in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (INTACT-1). *Ann. Oncol* 2002;13(suppl 5):2
- ⁵⁷ Ohe Y, Saijo N, Ohashi Y et al. Preliminary results of the four-arm comparative study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Japan. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:624a (abst 2509)
- ⁵⁸ Alberola V, Camps C, Provencio M et al. Cisplatin plus gemcitabine versus cisplatin –based triplet versus non-platinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: A spanish lung cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3207-3213
- ⁵⁹ Le Chevalier T, Brown A, Natale R, et al. Gemcitabine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of survival and progression-free survival. *Lung Cancer* 2003;41(suppl 2):S70 (abst 237)
- ⁶⁰ Martoni A, Marino F, Sperandi F, et al. Multicenter randomized clinical trial of cisplatin (CP)+ vinorelbine (VNR) vs CP + gemcitabine (GEM) in advanced NSCLC: Results of the first analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:625a (abst 2512)
- ⁶¹ Bissett D, O’Byrne KJ, von Pawel J et al. Phase III study of the matrix metalloprotease (MMP) inhibitor prinomastat (P) in combination with gemcitabine (G) and cisplatin (C) in non-small cell lung cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2002;21:296a (abst 1183)
- ⁶² Lynch TJ, Raju R, Lind M et al: Randomized phase III trial of chemotherapy and antisense oligonucleotide LY900003 (ISIS3521) in patients with advanced NSCLC: Initial report. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2003;22:622a (abst 2504)
- ⁶³ Lord RV, Brabender J, Gandara D et al : Low ERCC-1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabin chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286-91

-
- ⁶⁴ Belani CP, Natale RB, Lee JS et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). Proc Amer Soc Clin Oncol 1998;15:382 (abst 1751).
- ⁶⁵ Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1998;16:2133-41.
- ⁶⁶ Bonomi P, Kim K, Fairclough D et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2000;18:623-31.
- ⁶⁷ Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2000;18:3390-9.
- ⁶⁸ Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:2459-65
- ⁶⁹ Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Livingston RB and Gandara DR. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Trial trial. J Clin Oncol 2001;19: 3210-8.
- ⁷⁰ Depierre A, Chastang C, Quoix E et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. Ann Oncol 1994;5:37-42.

-
- ⁷¹ Le Chevalier T, Brisgard D, Douillard JY et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-7.
- ⁷² Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB et al. Outcome of patients with Performance Status of 2 in Eastern Cooperative Group Study E1594. A phase III trial in patients with metastatic non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2639-47
- ⁷³ Billingham L, Cullen M. The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:1667-70
- ⁷⁴ Soria J-C, Brisgard D and Le Chevalier T. PS 2 patients with advanced non-small cell lung cancer should not benefit from cisplatin-based chemotherapy, experience of a large European randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:1667-1670
- ⁷⁵ Isla D, Rosell R, Sanchez JJ et al. Spanish Lung Cancer Group Phase II trial of paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1071-77
- ⁷⁶ Cullen M: Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in PS 2 patients. *Lung Cancer* 2003;41(suppl 3):S27
- ⁷⁷ Jagasia MH, Langer CJ, Johnson DH et al. Weekly irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A multicenter phase II study. *Clin Cancer Res* 2001;7:68-73.
- ⁷⁸ Ueoka H, Tanimoto M, Kiura K et al.: Fractionated administration of irinotecan and cisplatin for treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study of Okayama Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2001; 85:9-13
- ⁷⁹ Stewart DJ, Banerjee S, Dahrouge S, Tomiak E, Bailey J. Irinotecan dose-response relationships in non-small cell lung cancer and resistance mechanisms. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:271b (abst 2836)

⁸⁰ Ajani JA, Backer J, Pisters PV et al: CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Results of a phase II study. *Cancer* 2002; 94:641-6

⁸¹ Negoro S, Masuda N, Takada Y et al: Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88:335-41

⁸² Niho S, Nagao K, Nishiwaki Y et al. Randomized multicenter phase III trial of irinotecan (CPT-11) and cisplatin (CDDP) versus CDDP and vindesine (VDS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:492a (abst 1897)