

Somatostatina, retinoidi, melatonina, vitamina D, bromocriptina e ciclofosfamide in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule in fase avanzata, con basso Performance Status.

SCOPO: I pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in fase avanzata, con basso Performance Status (PS) hanno una scarsa prognosi. In questi pazienti abbiamo determinato la sopravvivenza, i benefici clinici e la tossicità di un regime multiterapico basato su ciclofosfamide ed agenti bioterapeutici.

METODI: Pazienti con una diagnosi di NSCLC stadio IIIB o IV, con nessuna precedente chirurgia o chemio-radioterapia ed un Performance Status (PS) ≥ 2 (scala ECOG) hanno ricevuto una combinazione giornaliera di somatostatina, retinoidi, melatonina, vitamina D, bromocriptina e ciclofosfamide.

RISULTATI: Sono stati arruolati 28 pazienti. L'età mediana era 64 anni (intervallo: 35-74). Il PS era 2 e 3 nel 78.6% e nel 21.4% di pazienti, rispettivamente. La sopravvivenza generale mediana (analisi intenzione al trattamento) era 12.9 mesi (intervallo 1.5-33.5 mesi). I tassi di sopravvivenza generale ad 1- e 2 anni erano il 51,2% e il 21,1%, rispettivamente. Gli effetti collaterali erano molto lievi, costituiti prevalentemente da diarrea, nausea/vomito e sonnolenza di grado 1-2. La maggior parte dei pazienti ha mostrato un miglioramento dei sintomi sia respiratori (tosse e dispnea) che generali (dolore, fatica ed insonnia).

CONCLUSIONI: Pazienti con NSCLC avanzato e basso PS possono trarre beneficio da una combinazione di somatostatina, retinoidi, melatonina, vitamina D, bromocriptina e ciclofosfamide, in termini di sopravvivenza e di qualità della vita, con effetti collaterali molto bassi.

Per informazioni rivolgersi a:

Dr. Achille Norsa

Divisione di Chirurgia Toracica,

Ospedale Maggiore di Verona,

Piazzale Stefani 1 – 37126 Verona

e-mail norsaachille@yahoo.it

INTRODUZIONE

Nei paesi occidentali, il tumore del polmone causa il maggior numero di morti dovuti al cancro (1). Il cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC – Non Small Cell Lung Cancer), inclusi i sottotipi istologici squamoso, adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule, comprende circa l'80% di tutti i tumori del polmone. Secondo il Sistema Internazionale di Stadiazione per il cancro del polmone (International Staging System for Lung Cancer), in generale, il NSCLC avanzato corrisponde ai pazienti con stadio IIIB e IV della malattia (2).

Quando trattati con sola terapia di supporto (Best Supportive Care), i pazienti con NSCLC avanzato hanno una sopravvivenza mediana di 3-4 mesi, con una sopravvivenza ad 1 anno di circa il 15% (3-5). Meta-analisi hanno mostrato che l'aggiunta di chemioterapia a base di platino produce un miglioramento modesto, ma statisticamente significativo, nella sopravvivenza mediana con un miglioramento del 10-15% nella sopravvivenza ad 1 anno, rispetto al solo trattamento con terapia di supporto. Quindi, la chemioterapia a base di platino è il trattamento consigliato standard per il NSCLC avanzato (3-5).

Per pazienti con NSCLC avanzato, uno dei più importanti fattori prognostici è il "Performance Status (PS)", cioè lo stato di validità clinica generale del paziente (6,7). Il vantaggio clinico ottenibile con la chemioterapia a base di platino sembra che essere limitato ai pazienti con un buon PS (valori 0-1 della scala ECOG). Al contrario, pazienti con un $PS \geq 2$ sembrano non avere nessun vantaggio, in termini di sopravvivenza, da trattamenti a base di platino (8,9). Inoltre, diverse sperimentazioni cliniche hanno mostrato che pazienti con NSCLC avanzato e con $PS \geq 2$ hanno avuto tassi di sopravvivenza paragonabili con chemioterapia sia a base di platino che senza composti del platino. Inoltre, il trattamento chemioterapico senza composti del platino mostrava un profilo di tossicità meno severo rispetto al trattamento chemioterapico con composti del platino (10,11).

Per pazienti con $PS \geq 2$, nessun trattamento è ampiamente accettato come standard e numerose opzioni terapeutiche sono disponibili: terapia di supporto senza chemioterapia; chemioterapia a singolo agente; chemioterapia combinata non basata su composti del platino; e chemioterapia combinata basata su composti del platino. È evidente che nuovi approcci antitumorali, con bassi profili di tossicità, capaci di dare benefici clinici, sono urgentemente richiesti per pazienti con NSCLC avanzato e con un basso PS.

In anni recenti, numerosi agenti biologici che inibiscono processi specifici in cellule tumorali sono stati valutati clinicamente (12). Inoltre, strategie biologiche capaci di prevenire danni del sistema immune, causati dalla chemioterapia, potrebbero aumentare potenzialmente il tempo di sopravvivenza nei pazienti con cancro del polmone trattati con chemioterapia. Una strategia antitumorale del genere è stata riportata da Di Bella et al., che utilizzarono un singolo agente

chemioterapευico, la ciclofosfamide, insieme a composti biologici come la somatostatina, i retinoidi, la melatonina, la vitamina D e la bromocriptina (13). Recentemente, è stato mostrato che l'associazione di ciclofosfamide, somatostatina, bromocriptina, retinoidi, melatonina e ACTH è ben tollerata ed efficace nel trattamento del linfoma non-Hodgkin a basso grado avanzato (14). Il razionale per questa associazione farmacologica può essere riassunto come segue: primo, il rilascio dell'ormone di crescita (GH) e della prolattina (PRL), due ormoni coinvolti nella crescita neoplastica, può essere inibito, rispettivamente, dalla somatostatina e dalla bromocriptina (15); secondo, i retinoidi, come la vitamina A ed i suoi analoghi, regolano la crescita e la differenziazione cellulare così come la funzione immune (16); terzo, la melatonina è dotata di proprietà immuno-stimolanti (17). Inoltre, ognuno degli agenti bioterapευici proposti ha effetti antitumorali specifici.

In particolare è stato dimostrato che recettori specifici per la somatostatina (SSTR) possono essere espressi da cellule tumorali polmonari (18) ed, inoltre, la somatostatina ed i suoi analoghi inibiscono l'angiogenesi tumorale indirettamente, mediante l'inibizione di fattori di crescita come il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) ed il fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF) (19). Come risultato, è stato riportato che il trattamento con analoghi della somatostatina può indurre una significativa inibizione della crescita di tumori polmonari, sia SSTR-positivi che SSTR-negativi, in vivo (18).

Per quanto riguarda i retinoidi, essi sono capaci di inibire la crescita ed indurre apoptosi in molti tipi diversi di cellule tumorali (20). È stata riportata una moderata attività antitumorale dell'acido 13-cis-retinoico (13cRA) o dell'acido all-trans retinico (ATRA), come singoli agenti, in piccoli gruppi di pazienti con cancro polmonare, già precedentemente pre-trattati. Risultati più incoraggianti derivano da studi di combinazione, in cui i retinoidi, specialmente l'ATRA, sono stati aggiunti o all'interferone-alfa o alla chemioterapia e radioterapia (20).

L'utilità della melatonina come un nuovo agente per il trattamento antineoplastico negli esseri umani è ormai stata riconosciuta (21,22). I meccanismi antitumorali della melatonina includono l'attività antiproliferativa, effetti immuno-stimolatori sulle difese antitumorali dell'ospite e proprietà antiossidanti (23). In pazienti con NSCLC, la concomitante somministrazione di melatonina può migliorare l'efficacia della chemioterapia in termini sia di sopravvivenza che di qualità della vita (24).

I composti della vitamina D sono potenti agenti antiproliferativi in un'ampia varietà di tipi di cellule maligne, comprese quelle del cancro del polmone. I loro effetti anti-neoplastici sono associati ad un aumento nell'arresto in fase G0/G1 del ciclo cellulare, induzione di apoptosi e differenziazione e modulazione dell'espressione di fattori di crescita (25). In particolare, il calcitriolo (1 α , 25-dihydroxyvitamin D3), il metabolita attivo della vitamina D, potenzia gli effetti antitumorali di

molti agenti citotossici ed inibisce la motilità e l'invasività delle cellule tumorali, così come la formazione di nuovi vasi sanguigni (26).

L'obiettivo di questo studio era di valutare la sopravvivenza, i benefici clinici e la tossicità di un regime terapeutico combinato, basato su somatostatina, retinoidi, melatonina, vitamina D, bromocriptina e ciclofosfamida in pazienti con NSCLC avanzato e basso Performance Status (ECOG PS \geq 2), non trattati precedentemente con alcun regime chemioterapico.

MATERIALI E METODI

Selezione dei pazienti

I pazienti dovevano avere una diagnosi documentata istologica o citologica di NSCLC avanzato, stadio IIIB o stadio IV. Tutti i pazienti dovevano avere un PS \geq 2 secondo la scala ECOG. Nessuna precedente chemioterapia, chirurgia o radioterapia toracica era permessa per l'eleggibilità. Altri criteri di eleggibilità erano: età \geq 18 anni e malattia misurabile o valutabile bidimensionale. Il consenso informato scritto è stato ottenuto da ogni paziente prima dell'inizio del trattamento.

Trattamento

Il trattamento medico comprendeva una combinazione di somatostatina, retinoidi, melatonina, vitamina D, bromocriptina e ciclofosfamide. La somatostatina era somministrata sottocute ad una dose variabile di 1-3 mg/giorno entro 8-10 ore, utilizzando una siringa temporizzata. La somministrazione iniziava almeno tre ore dopo la cena. I retinoidi (ATRA, vitamina A palmitato e betacarotene a dosi di 5 mg, 5000 UI e 20 mg/giorno, rispettivamente, in 5 ml di vitamina E) erano somministrati oralmente, alle 8 del mattino, prima della colazione. La melatonina era somministrata oralmente ad una dose di 20 mg/giorno, due volte al giorno (10 mg alle 14:00 ed alle 21:00). La vitamina D (dihydrotachysterol) era somministrata oralmente ad una dose di 0.3 mg/di giorno, alle 8 del mattino, prima della colazione. La bromocriptina era somministrata oralmente ad una dose di 2.5 mg/giorno, due volte al giorno (1.25 mg alle 14:00 ed alle 21:00). Infine, la ciclofosfamide era somministrata oralmente ogni giorno alla dose di 50 mg (alle 14:00) o 100 mg (alle 14:00 ed alle 21:00), sulla base della conta cellulare ematica del paziente. I pazienti hanno ricevuto questo regime combinato ogni giorno senza interruzione, per un periodo indeterminato, a meno che si verificasse una tossicità inaccettabile.

Valutazione del paziente

La valutazione di base ha incluso la storia medica e l'esame clinico, l'elettrocardiogramma, l'esame mediante raggi X e TAC del torace ed ecografia dell'addome superiore. Le indagini di laboratorio hanno incluso conte ematiche complete, esame delle urine ed esami della funzione epatica e renale. Altre modalità di immagine, come la scintigrafia ossea e la risonanza magnetica, sono state eseguite secondo indicazioni cliniche specifiche. Tutta la valutazione di base è stata eseguita entro 1 mese prima dell'entrata in studio del paziente. Conto ematiche complete e differenziali ed analisi biochimiche venivano eseguiti ogni 2 settimane per valutare i parametri ematologici ed i livelli di fosfatasi alcalina, alanine aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, bilirubina,

creatinina sierica, elettroliti, magnesio, calcio e proteine. Follow-up regolare era eseguito ogni 2-3 mesi.

L'obiettivo principale di questo studio di fase II era di valutare la sopravvivenza generale, che era misurata dal primo giorno di trattamento alla data di morte o ultimo follow-up. Gli obiettivi secondari erano la valutazione della qualità della vita e la tossicità. I miglioramenti sintomatici, inclusa la tosse, la dispnea ed il dolore sono stati valutati dalla revisione della storia clinica durante le consultazioni medico-paziente. Gli effetti tossici sono stati valutati secondo i criteri sviluppati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

L'efficacia clinica è stata analizzata secondo un'analisi "intenzione al trattamento" (intent-to-treat;ITT). La statistica descrittiva è stata riportata come proporzioni e mediane. Le curve di sopravvivenza sono state calcolate mediante il metodo di Kaplan-Meier.

RISULTATI

Ventotto pazienti eleggibili consecutivi (19 uomini e 9 donne) hanno preso parte allo studio, tra maggio 1995 e febbraio 2002. Le caratteristiche dei pazienti sono elencate in Tabella 1. L'età mediana era 64 anni (intervallo: 35 - 74 anni). Sedici pazienti (57.1%) avevano un adenocarcinoma, 8 pazienti (28.6%) avevano un carcinoma a cellule squamose e 4 pazienti (14.3%) avevano un carcinoma a grandi cellule. Ventidue pazienti (78.6%) avevano un ECOG PS di 2 e 6 pazienti (21.4%) avevano un ECOG PS di 3. Gli stadi TNM erano come segue: 6 pazienti stadio IIIB (21.4%) e 22 pazienti stadio IV (78.6%). I siti più comuni di metastasi erano ai linfonodi, al cervello, alle ossa ed al polmone contro-laterale.

Tabella 1 – Caratteristiche dei pazienti

Caratteristiche	N° di pazienti	%
Pazienti totali	28	100
Sesso		
Uomini	19	67.9
Donne	9	32.1
Performance Status (ECOG)		
2	22	78.6
3	6	21.4
TNM stadio		
IIIB	6	21.4
IV	22	78.6
Tipo istologico		
Adenocarcinoma	16	57.1
Squamoso	8	28.6
Grandi cellule	4	14.3
Siti Metastatici *		
Linfonodi	7	29.2
Cervello	6	21.4
ossa	5	17.9
Polmone contro-laterale	4	14.3
Pleura	2	7.1
Ghiandola surrenale	2	7.1
Fegato	2	7.1
Altri	6	21.4
Età, anni		
Mediana	64	
intervallo	(35 - 74)	

* I numeri possono riflettere siti multipli per alcuni pazienti.

Tutti i pazienti erano valutabili per la risposta. Secondo l'analisi ITT la sopravvivenza generale mediana era 12,9 mesi (intervallo 1.5 - 33.5 months) (Figura 1). I tassi di sopravvivenza a 1 e 2 anni erano il 51.2% (95% CI, 31.0-68.2) ed il 21.1% (95% CI, 7.0-40.2), rispettivamente (Figura 1). C'era un miglioramento nei sintomi sia respiratori che generali. La tosse e la dispnea erano migliorate nell'80% e nel 70% dei pazienti, rispettivamente. Il dolore toracico e quello in generale migliorarono nella maggioranza dei pazienti, con riduzione del consumo di analgesici. Altri sintomi come emottisi, fatica ed insonnia erano anche migliorati nella maggior parte dei pazienti.

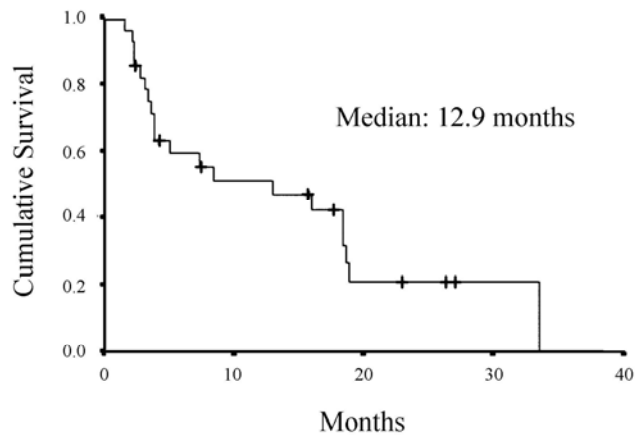


Figura 1. Curva di sopravvivenza generale. Eventi 20 (71.4%); censurati 8 (28.6%; indicati da " + ").

Tutti i pazienti erano valutabili per la tossicità. Non è stata osservata nessuna morte dovuta al trattamento. C'era una tolleranza molto buona del regime combinato in pazienti con PS sia di 2 che 3. Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha effettuato il trattamento a domicilio. I principali episodi di tossicità erano riferibili a sintomi gastro-intestinali (Table 2).

Tabella 2 – Tossicità secondo i criteri dell'OMS

Evento avverso	N° di pazienti (%)	
	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)
Gastrointestinale		
Nausea/Vomito	4 (14.3)	2 (7.1)
Diarrea	7 (25.0)	3 (10.7)
Neurologico		
Sonnolenza	6 (21.4)	--

Il trentasei per cento dei pazienti ebbe diarrea di grado 1 (7 casi) o grado 2 (3 casi). Il ventuno per cento dei pazienti ebbe nausea o vomito di grado 1 (4 casi) o grado 2 (2 casi). Il ventuno per cento dei pazienti (6 casi) ebbe sonnolenza di grado 1. Questi leggeri effetti collaterali non hanno richiesto l'interruzione del trattamento, ma solo una riduzione della dose di somatostatina impiegata ed un cambio della modalità di somministrazione giornaliera della melatonina, cioè la dose di 20mg/giorno è stata suddivisa in tre somministrazioni invece che di due.

DISCUSSIONE

Questo studio riporta che pazienti con NSCLC in fase avanzata, con uno scarso PS e non precedentemente sottoposti a chemio-radioterapia o chirurgia, trattati con una combinazione di somatostatina, retinoidi, melatonina, vitamina D, bromocriptina e ciclofosfamide, hanno avuto una sopravvivenza generale mediana di 12.9 mesi, con tassi di sopravvivenza a 1 e 2 anni del 51,2% e del 21,1%, rispettivamente. C'era anche un miglioramento dei sintomi sia respiratori che generali, mentre gli effetti tossici erano molto modesti.

Il Performance Status è un importante fattore prognostico per la sopravvivenza nei pazienti con NSCLC avanzato (6,7). I pazienti valutati come ECOG PS ≥ 2 sono considerati avere una scarsa prognosi ed essi possono costituire dal 30% al 40% della popolazione di pazienti a cui viene diagnosticato un cancro del polmone (27). Questi pazienti hanno una qualità di vita significativamente indebolita con dispnea, dolore, emottisi, fatica, anoressia e cachessia. La sopravvivenza generale mediana di pazienti con scarso PS è sempre più breve di quella di pazienti con PS di 0-1. Quando trattati con terapia di supporto, inclusa una radioterapia palliativa, corticosteroidi, antibiotici, analgesici, antiemetici e trasfusioni, i pazienti con NSCLC avanzato hanno una sopravvivenza mediana di 2-3 mesi o 4-5 mesi, in PS ≥ 2 o PS di 0-1, rispettivamente (28,29). Un peggior PS è caratterizzato anche da tassi di risposta inferiori alla chemioterapia. In 1960 pazienti, trattati con chemioterapia basata sul cisplatino, tra 1981 ed il 1994, i tempi di sopravvivenza mediani erano 9.4, 6.4 e 3.3 mesi in pazienti con PS di 0, 1 e 2, rispettivamente (28). Allo stesso modo, nella sperimentazione "1594 ECOG", che comparava quattro regimi di combinazione del platino in 1155 pazienti, i tempi di sopravvivenza mediana erano 10.8, 7.1 e 4.1 mesi, con un tasso di sopravvivenza ad 1 anno del 42%, del 30% e del 19% in pazienti con PS di 0, 1 e 2, rispettivamente (30). In anni recenti, per ridurre la tossicità di regimi contenenti il platino, sono state eseguite numerose sperimentazioni randomizzate su regimi di chemioterapia senza platino. Per la monoterapia con il paclitaxel la sopravvivenza mediana per pazienti con PS ≥ 2 era di 4.1 mesi rispetto ai 2.9 mesi della terapia di supporto (28). La monoterapia con vinorelbine è risultata avere una sopravvivenza equivalente (mediana di 18 settimane), con meno tossicità rispetto alla combinazione di vinorelbine con cisplatino, in pazienti con PS ≥ 2 (9). Per la terapia combinata paclitaxel e gemcitabina, la sopravvivenza mediana per pazienti con PS ≥ 2 è stata di 4.8 mesi rispetto ai 10.2 mesi per pazienti con un buon PS di 0-1 (31).

L'obiettivo primario di questo studio era di valutare l'efficacia, in termini di sopravvivenza, di un nuovo approccio terapeutico basato su una combinazione di agenti bioterapeutici con la ciclofosfamide. Comparati ai dati di letteratura sopra citati, i risultati ottenuti sembrano indicare l'efficacia di questo trattamento in pazienti con NSCLC avanzato e scarso PS. Inoltre, il

miglioramento dei sintomi, sia respiratori che generali, indica anche un'efficacia del trattamento in termini di qualità della vita.

Uno dei risultati più significativi ottenuti in questo studio riguarda la tossicità molto lieve osservata, rispetto alle tossicità causate dai comuni regimi chemioterapeutici in uso. I severi effetti collaterali che caratterizzano i regimi chemioterapeutici con o senza platino (includere le tossicità ematologiche e renali e l'ototossicità) spesso non possono essere sopportati da pazienti con NSCLC avanzato e scarso PS. Il nuovo regime proposto in questo studio può, perciò, essere una valida alternativa terapeutica per questo sottotipo di pazienti.

In conclusione, questo studio fornisce un'evidenza preliminare che il regime combinato di somatostatina, retinoidi, melatonina, vitamina D, bromocriptina e ciclofosfamida è attivo nel trattamento di pazienti con NSCLC avanzato e basso Performance Status (ECOG PS \geq 2), non trattati precedentemente con radiochemioterapia o chirurgia, in termini sia di sopravvivenza che di qualità della vita e presenta effetti collaterali molto lievi.

REFERENZE

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533-43.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
3. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21.
4. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Bmj* 1995;311:899-909.
5. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994;106:861-5.
6. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
7. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M, Fujii M. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15:67-77.
8. Bunn PA, Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002;20:23S-33S.
9. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small-cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol* 2001;12:1667-70.
10. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, Fountzilias G, Skarlos D, Economopoulos T, Tsavdaridis D, Papakostas P, Bacoyiannis C,

Dimopoulos M. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3578-85.

11. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, Palamidas P, Vlachonikolis I. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;357:1478-84.
12. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part I. *J Clin Oncol* 2002;20:2881-94.
13. Di Bella L, Rossi MT, Scalera G. Perspectives in pineal functions. *Prog Brain Res* 1979;52:475-8.
14. Todisco M, Casaccia P, Rossi N. Cyclophosphamide plus somatostatin, bromocriptin, retinoids, melatonin and ACTH in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas at advanced stage: results of a phase II trial. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:171-7.
15. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998;352:1455-61.
16. Niles RM. Recent advances in the use of vitamin A (retinoids) in the prevention and treatment of cancer. *Nutrition* 2000;16:1084-9.
17. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002;2:167-79.
18. O'Byrne KJ, Schally AV, Thomas A, Carney DN, Steward WP. Somatostatin, its receptors and analogs, in lung cancer. *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 2:78-108.
19. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther* 2004;102:61-85.
20. Toma S, Raffo P, Isnardi L, Palumbo R. Retinoids in lung cancer chemoprevention and treatment. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 5:S95-102.
21. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care Cancer* 2002;10:110-6.

22. Vijayalaxmi, Thomas CR, Jr., Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002;20:2575-601.
23. Conti A, Maestroni GJ. The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. *J Pineal Res* 1995;19:103-10.
24. Lissoni P, Chilelli M, Villa S, Cerizza L, Tancini G. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res* 2003;35:12-5.
25. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs--a brief overview. *Mol Cell Biochem* 2003;253:247-54.
26. Trump DL, Hershberger PA, Bernardi RJ, Ahmed S, Muindi J, Fakih M, Yu WD, Johnson CS. Anti-tumoural activity of calcitriol: pre-clinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:519-26.
27. Kelly K. Challenges in defining and identifying patients with non-small cell lung cancer and poor performance status. *Semin Oncol* 2004;31:3-7.
28. Blackhall FH, Bhosle J, Thatcher N. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients with performance status 2. *Curr Opin Oncol* 2005;17:135-9.
29. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
30. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
31. Isla D, Rosell R, Sanchez JJ, Carrato A, Felip E, Camps C, Artal A, Gonzalez-Larriba JL, Azagra P, Alberola V, Martin C, Massuti B. 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.

Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals

Volume 21, Number 1, 2006

Mary Ann Liebert, Inc.

Somatostatin, Retinoids, Melatonin, Vitamin D, Bromocriptine, and Cyclophosphamide in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with Low Performance Status.

BACKGROUND: The prognosis of low performance status (PS) patients with advanced non-small-cell-lung cancer (NSCLC) is dismal. In these patients we have determined the survival, clinical benefits and toxicity of a multidrug regimen based on cyclophosphamide and biotherapeutical agents.

METHODS: Patients with a diagnosis of stage IIIB or stage IV NSCLC, no previous surgery or chemo-radiotherapy, and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS \geq 2 received a daily combination of somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide.

RESULTS: Twenty-eight patients were enrolled. The median age was 64 years (range: 35–74). The PS was 2 and 3 in 78.6% and 21.4% of patients, respectively. The median overall survival (intent-to-treat analysis) was 12.9 months (range 1.5–33.5 months), The overall survival rates at 1- and 2-years were 51,2% and 21,1%, respectively. The side effects were very mild, mostly consisting of diarrhoea, nausea/vomiting, and drowsiness of grade 1-2. Most patients experienced an improvement of both respiratory (cough and dyspnoea) and general (pain, fatigue and insomnia) symptoms.

CONCLUSIONS: Low PS patients with advanced NSCLC may benefit from a combination of somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide, in terms of survival and quality of life, with very low side effects.

Please send correspondence to:

Dr. Achille Norsa, MD

Division of Thoracic Surgery,

Ospedale Maggiore di Verona,

Piazzale Stefani 1 – 37126 Verona, Italy

e-mail norsaachille@yahoo.it

INTRODUCTION

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths in Western countries¹. Non-small cell lung cancer (NSCLC), including the histological subtypes of squamous, adeno- and large cell carcinomas, accounts for approximately 80% of lung tumours. According to International Staging System for Lung Cancer, advanced NSCLC generally correspond to patients with stage IIIB and stage IV disease².

When managed by best supportive care, patients with advanced NSCLC have a median survival of 3-4 months, with a 1-year survival of approximately 15%³⁻⁵. Meta-analyses have shown that the addition of platinum-based chemotherapy produces a modest, but statistically significant, improvement in median survival, and offers a 10%- to 15%-improvement in 1-year survival as compared to treatment with best supportive care alone. Thus, platinum-based chemotherapy is the standard recommended treatment for advanced NSCLC³⁻⁵.

For patients with advanced NSCLC, performance status (PS) has long been known to be one of the most important prognostic factors^{6,7}. The clinical benefit achievable with platinum-based chemotherapy seems to be restricted to patients with a good PS (0-1 ECOG scale). On the contrary, patients with a PS ≥ 2 seem to have no survival benefit from platinum-based treatment^{8,9}. Moreover, several clinical trials have shown that advanced NSCLC patients with PS ≥ 2 had a comparable survival rates with either platinum-based or platinum-free chemotherapy. Compared to the former, the latter regimen also showed a less severe toxicity profile^{10,11}.

For patients with PS ≥ 2 , no treatment is widely accepted as the standard and several treatment options are available: best supportive care without chemotherapy; single-agent chemotherapy; non-platinum-based combination chemotherapy; and platinum-based combination chemotherapy. It is evident that novel anti-tumoural approaches with low toxicity profiles, capable of giving clinical benefits, are urgently required for advanced NSCLC patients with a low PS.

In recent years, numerous biological agents that inhibit specific processes in tumour cells have undergone clinical evaluation¹². Moreover, biological strategies capable of counteracting chemotherapy-induced damage of the immune system could potentially increase the survival time in lung cancer patients treated by chemotherapy. A similar anti-tumoural strategy was reported by Di Bella et al, who employed a single chemiotherapeutic agent, cyclophosphamide, together with biological compounds as somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, and bromocriptine¹³. Recently, it has been shown that the association of cyclophosphamide, somatostatin, bromocriptin, retinoids, melatonin, and ACTH is well tolerated and effective in treatment of low-grade advanced non-Hodgkin lymphoma¹⁴. Rationale for this pharmacological association can be summarized as follows: first, the release of both growth hormone (GH) and prolactin (PRL), two hormones involved in neoplastic growth, is inhibited by somatostatin and bromocriptine,

respectively¹⁵; second, retinoids, such as vitamin A and its analogues, regulate cell growth, differentiation, and immune function¹⁶; third, melatonin is endowed with immuno-stimulant properties¹⁷. Moreover, each of the proposed biotherapeutical agents have specific anti-tumoural effects.

In particular, it has been demonstrated that specific somatostatin receptors may be expressed by lung tumours¹⁸ and, moreover, somatostatin and its analogues inhibit tumoural angiogenesis indirectly by inhibition of growth factors like vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF)¹⁹. As a result, treatment with somatostatin analogues results in significant growth inhibition of both SSTR-positive and SSTR-negative lung tumours, *in vivo*¹⁸.

On the other hand, retinoids are capable of inhibiting growth and inducing apoptosis in a variety of tumour cell lines²⁰. As far as the role of retinoids in lung cancer treatment is concerned, a moderate activity of 13-cis-retinoic acid (13cRA) or all-trans retinoic acid (ATRA), as single agents, has been reported in small series of mostly pre-treated patients with advanced lung cancer patients. More encouraging findings derive from combination studies, in which retinoids, especially ATRA, are added to either alpha-interferon or chemotherapy and radiotherapy²⁰.

The usefulness of melatonin as a new agent for antineoplastic treatment in humans is finally being recognized^{21,22}. The anti-tumour mechanisms of melatonin include anti-proliferative activity, immuno-stimulatory effects on host anticancer defenses, and antioxidant properties²³. In non-small cell lung cancer patients, the concomitant administration of melatonin may improve the efficacy of chemotherapy in terms of both survival and quality of life²⁴.

Vitamin D compounds are potent anti-proliferative agents in a wide variety of malignant cell types, including lung cancer. Their anti-neoplastic effects are associated with an increase in G0/G1 arrest, induction of apoptosis and differentiation, and modulation of growth factor expression²⁵. In particular, calcitriol (1alpha,25-dihydroxyvitamin D3), the active metabolite of vitamin D, potentiates the anti-tumour effects of many cytotoxic agents and inhibits motility and invasiveness of tumour cells, as well as the formation of new blood vessels²⁶.

The objective of this study is to evaluate the survival, the clinical benefits, and toxicity of a combined regimen based on somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC and a low performance status (ECOG PS \geq 2).

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection

Eligible patients were required to have histologically or cytologically documented advanced NSCLC, stage IIIB or stage IV. All patients were required to have an ECOG PS of ≥ 2 . No prior chemotherapy, surgery or thoracic radiotherapy was permitted for eligibility. Other eligibility criteria included: age ≥ 18 years and bidimensionally measurable or assessable disease. Written informed consent was obtained from each patient before the entered the study.

Treatment

The medical treatment included a combination of somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide. Somatostatin was administered subcutaneously at a dose ranging 1-3 mg/day within 8-10 hours using a syringe pump. The administration started at least three hours after dinner. Retinoids (ATRA, vitamin A palmitate and beta-carotene at doses of 5mg, 5000 UI and 20 mg/day, respectively, in 5ml of vitamin E) were given orally, at a 8 a.m., before breakfast. Melatonin was administered orally at a dose of 20 mg/day, two times a day (10 mg at 2 p.m. and at 9 p.m). Vitamin D (dihydrotachysterol) was given orally at a dose of 0.3 mg/day, at 8 a.m. before breakfast. Bromocriptine was administered orally at a dose of 2.5 mg/day, two times a day (1.25 mg at 2 p.m. and at 9 p.m). Finally, cyclophosphamide was given orally every day at the dose of 50 mg (at 2 p.m) or 100 mg (at 2 p.m. and at 9 p.m), on the basis of the patient blood cell count. Patients received this combined regimen every day without interruption, for an indefinite period unless unacceptable toxicity occurred.

Patient evaluation

Baseline evaluation included medical history and physical examination, electrocardiogram, chest X-rays, thorax computed-tomography scan and ultrasonography of the upper abdomen. Laboratory investigations included complete blood counts, urinalysis, and renal and liver function tests. Other imaging modalities, such as bone scintigraphy and magnetic resonance imaging, were performed according to specific clinical indications. All baseline imaging procedures were performed within 1 month before the study entry. Complete and differential blood counts and biochemical analysis was performed every 2 weeks to assess hematologic parameters and levels of alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin, serum creatinine, electrolytes, magnesium, calcium, and protein. Regular follow-up was performed every 2-3 months.

The primary endpoint of this phase II study was to evaluate the overall survival, that was measured from the first day of treatment to the date of death or last follow-up. Secondary objectives were assessment of quality of life and toxicity. Symptom improvement, including cough, dyspnoea and pain were evaluated by medical history review at doctor-patient consultations. Toxic effects were assessed according to criteria developed by the World Health Organization (WHO).

Clinical efficacy was analyzed according to an intent-to-treat (ITT) analysis. Descriptive statistics were reported as proportions and medians. Survival curves were calculated by the Kaplan-Meier method.

RESULTS

Between May 1995 and February 2002 twenty-eight consecutive eligible patients (19 males and 9 females) were enrolled on the study. Patient characteristics are listed in Table 1. The median age was 64 years (range; 35 – 74 years). Sixteen patients (57.1 %) had adenocarcinoma, 8 patients (28.6 %) had squamous cell carcinoma, and 4 patients (14.3 %) had large cell carcinoma. Twenty-two patients (78.6%) had an ECOG PS of 2, and 6 patients (21.4%) had a ECOG PS of 3. TNM stages were as follows: stage IIIB 6 patients (21.4%) and stage IV 22 patients (78.6 %). The most common sites of metastases were in the lymph nodes, brain, bone and controlateral lung.

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	N° of patients	%
Total Patients	28	100
Gender		
Male	19	67.9
Female	9	32.1
Performance Status (ECOG)		
2	22	78.6
3	6	21.4
TNM staging		
IIIB	6	21.4
IV	22	78.6
Histologic type		
Adenocarcinoma	16	57.1
Squamous	8	28.6
Large cell	4	14.3
Metastatic sites *		
Lymph nodes	7	29.2
Brain	6	21.4
Bone	5	17.9
Controlateral Lung	4	14.3
Pleura	2	7.1
Adrenal Gland	2	7.1
Liver	2	7.1
Other	6	21.4
Age, years		
Median		64
Range		(35 – 74)

* Numbers reflect multiple sites for some patients.

All patients were valuable for response. According to ITT analysis the median overall survival was 12,9 months (range 1.5 – 33.5 months) (Fig. 1). The survival rates at 1 and 2 years were 51.2% (95% CI, 31.0-68.2) and 21.1% (95% CI, 7.0-40.2), respectively (Fig. 1).There was improvement in both respiratory and general symptoms. Cough and dyspnoea improved in 80% and 70% of patients, respectively. Chest and general pain improved in the majority of patients, with reducing of analgesic consumption. Other symptoms as haemoptysis, fatigue, and insomnia were also ameliorated in most patients.

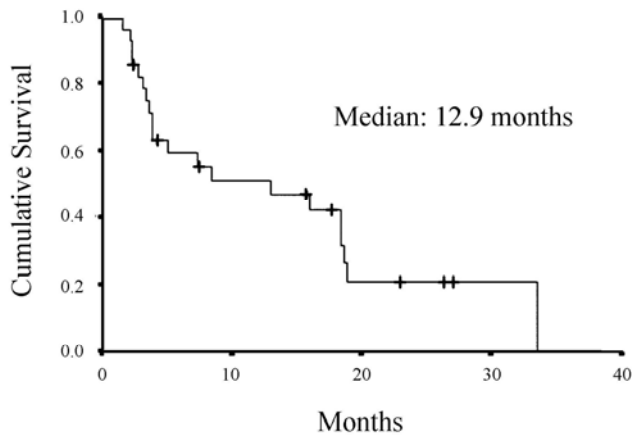


Figure 1. Overall survival curve. Events 20 (71.4%); censored 8 (28.6%; indicated by “ + ”).

All patients were valuable for toxicity. No treatment-related death was observed. There was a very good tolerance of the combined regimen in patients with PS of both 2 and 3. Moreover, most patients carried on the treatment at home. The main episodes of toxicity were referable to gastrointestinal symptoms (Table 2).

Table 2. Toxicity according to WHO criteria.

Adverse event	N° of patients (%)	
	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)
Gastrointestinal		
Nausea/Vomiting	4 (14.3)	2 (7.1)
Diarrhoea	7 (25.0)	3 (10.7)
Neurological		
Drowsiness	6 (21.4)	--

Thirty-six percent of the patients experienced grade 1 (7 cases) or grade 2 (3 cases) diarrhoea. Twenty-one percent of the patients experienced grade 1 (4 cases) or grade 2 (2 cases) nausea or vomiting. Twenty-one percent of the patients (6 cases) had grade 1 drowsiness. These mild side effects did not require the interruption of the treatment but only a reduction of the dose of somatostatin employed and of the daily schedule of melatonin administration i.e. the 20 mg/day dose was subdivided into three instead of two administrations.

DISCUSSION

This study reports that chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC and a poor PS, treated with a combination of somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide, had a median overall survival of 12.9 months with 1- and 2-year survival rates of 51,2% and 21,1%, respectively. There was also an improvement in both respiratory and general symptoms while toxic effects were very modest.

Performance status is an important prognostic factor for survival in patients with advanced NSCLC^{6,7}. Patients assessed as ECOG PS ≥ 2 are considered to have a poor PS and they may constitute up to 30% to 40% of the population of newly diagnosed patients with lung cancer²⁷. These patients experience a significantly impaired quality of life with dyspnoea, pain, haemoptysis, fatigue, anorexia, and cachexia. Median overall survival of patients with poor PS is always shorter than that of patients with PS of 0-1. When managed by best supportive care, including palliative radiotherapy, corticosteroids, antibiotics, analgesics, antiemetics, and transfusion, patients with advanced NSCLC have a median survival of 2-3 months and 4-5 months in PS ≥ 2 or PS of 0-1, respectively^{28,29}. A worse PS is also characterised by lower response rates to chemotherapy. In 1960 patients, treated with cisplatin-based chemotherapy between 1981 and 1994, the median survival times were 9.4, 6.4, and 3.3 months in patients with a PS of 0, 1, and 2, respectively²⁸. Similarly, in the ECOG 1594 trial, which compared four platinum combination regimens in 1155 patients, the median survival times were 10.8, 7.1, and 4.1 months, with a 1-year survival rate of 42%, 30% and 19% in patients with a PS of 0, 1, and 2, respectively³⁰. In recent years, to reduce the toxicity of platinum-containing regimens, several randomized trials of platinum-free chemotherapy have been carried out. For paclitaxel monotherapy the median survival for patients with PS ≥ 2 was 4.1 months compared with 2.9 months for best supportive care²⁸. Vinorelbine monotherapy resulted in equivalent survival (median 18 weeks) with less toxicity than the combination of vinorelbine with cisplatin in patients with PS ≥ 2 ⁹. For paclitaxel and gemcitabine combined therapy, the median survival for patients with PS ≥ 2 was 4.8 months compared with 10.2 months for patients with good PS³¹.

The primary objective of this study was to evaluate the efficacy, in terms of survival, of a novel therapeutic approach based on a combination of biotherapeutical agents with cyclophosphamide. Compared with the aforementioned literature data, the results obtained seem to indicate the efficacy of this treatment in patients with advanced NSCLC and poor PS. Moreover, the improvement of both respiratory and general symptoms also indicates an efficacy of the treatment in terms of quality of life.

One of the most significant findings in this study is the very mild toxicity observed in comparison with the toxicity caused by the commonly used chemotherapy regimens. The severe side effects

that characterize the platinum-containing or platinum-free regimens (including haematotoxicity, nephrotoxicity, and ototoxicity) can be often not acceptable for lung cancer patients with poor PS. The novel regimen proposed in the present study may, therefore, be a valid therapeutic alternative for this subtype of patients.

In conclusion, this study provides preliminary evidence that the combined regimen of somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide is active in the treatment of chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC and a poor PS, in terms of both survival and quality of life, and presents very mild side effects.

REFERENCES

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533-43.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
3. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21.
4. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Bmj* 1995;311:899-909.
5. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994;106:861-5.
6. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
7. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M, Fujii M. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15:67-77.
8. Bunn PA, Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002;20:23S-33S.
9. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small-cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol* 2001;12:1667-70.
10. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, Fountzilias G, Skarlos D, Economopoulos T, Tsavdaridis D, Papakostas P, Bacoyiannis C,

- Dimopoulos M. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3578-85.
11. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, Palamidas P, Vlachonikolis I. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;357:1478-84.
 12. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part I. *J Clin Oncol* 2002;20:2881-94.
 13. Di Bella L, Rossi MT, Scalera G. Perspectives in pineal functions. *Prog Brain Res* 1979;52:475-8.
 14. Todisco M, Casaccia P, Rossi N. Cyclophosphamide plus somatostatin, bromocriptin, retinoids, melatonin and ACTH in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas at advanced stage: results of a phase II trial. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:171-7.
 15. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998;352:1455-61.
 16. Niles RM. Recent advances in the use of vitamin A (retinoids) in the prevention and treatment of cancer. *Nutrition* 2000;16:1084-9.
 17. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002;2:167-79.
 18. O'Byrne KJ, Schally AV, Thomas A, Carney DN, Steward WP. Somatostatin, its receptors and analogs, in lung cancer. *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 2:78-108.
 19. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther* 2004;102:61-85.
 20. Toma S, Raffo P, Isnardi L, Palumbo R. Retinoids in lung cancer chemoprevention and treatment. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 5:S95-102.
 21. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care Cancer* 2002;10:110-6.

22. Vijayalaxmi, Thomas CR, Jr., Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002;20:2575-601.
23. Conti A, Maestroni GJ. The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. *J Pineal Res* 1995;19:103-10.
24. Lissoni P, Chillelli M, Villa S, Cerizza L, Tancini G. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res* 2003;35:12-5.
25. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs--a brief overview. *Mol Cell Biochem* 2003;253:247-54.
26. Trump DL, Hershberger PA, Bernardi RJ, Ahmed S, Muindi J, Fakih M, Yu WD, Johnson CS. Anti-tumoural activity of calcitriol: pre-clinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:519-26.
27. Kelly K. Challenges in defining and identifying patients with non-small cell lung cancer and poor performance status. *Semin Oncol* 2004;31:3-7.
28. Blackhall FH, Bhosle J, Thatcher N. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients with performance status 2. *Curr Opin Oncol* 2005;17:135-9.
29. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
30. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
31. Isla D, Rosell R, Sanchez JJ, Carrato A, Felip E, Camps C, Artal A, Gonzalez-Larriba JL, Azagra P, Alberola V, Martin C, Massuti B. 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.

