

進行非小細胞肺癌に対する化学療法薬選択

河原正明¹

要旨 — **目的**. シスプラチンベースの化学療法は進行非小細胞肺癌の標準治療である. シスプラチンに伴う毒性があるため, それに代わる治療法が研究されている. プラチナベース対ノンプラチナベースの化学療法を比較した第 III 相試験をレビューした. **方法**. 文献ないし学会で報告されたプラチナベース対ノンプラチナベースの化学療法を比較した第 III 相試験を集計した. **結果**. 新規抗癌剤単剤よりも新規抗癌剤+プラチナ製剤の 2 剤の方が生存にベネフィットがあった. プラチナベースの併用化学療法はノンプラチナベース 2 剤より同等あるいは優れていたが, 最近ではノンプラチナベース 2 剤の方が延命効果があったとの報告もある. 一般的にはノンプラチナベースの化学療法は悪心・嘔吐などの上部消化器毒性は少ないがそれ以外の毒性が顕著に減ったということはなかった. **結論**. プラチナベースの 2 剤併用の化学療法は非小細胞肺癌の標準治療でありつづけているが, ノンプラチナベースの化学療法は一部症例にはその代替治療として行われている. 2005 年 4 月にノンプラチナベース 3 剤とプラチナベース 2 剤の比較試験 (JMTO LC0003) の登録完了し解析中である. (肺癌, 2005;45:289-294)

索引用語 — 非小細胞肺癌, ノンプラチナ, 化学療法, 第 III 相

Non-Platinum-Based Regimens

Masaaki Kawahara¹

ABSTRACT — **Objective**. Cisplatin-based combinations are standard regimens in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. However, the high toxicity by cisplatin-based combinations requires investigation of alternative treatments without cisplatin. Phase III studies of platinum-based vs non-platinum-based chemotherapy are reviewed. **Study Design (Methods)**. Phase III studies published or reported in meetings are compiled and reviewed. **Results**. Although some studies did not show a statistically significant difference, a survival benefit for platinum-based doublet including non-platinum new agents was demonstrated compared with single non-platinum agents. Platinum-based doublets were associated with almost equivalent or better response rates and survival compared with non-platinum doublets, although there's one recent study showing a significant survival benefit in a non-platinum doublet. Generally, the toxicity profiles associated with non-platinum combinations were not markedly improved except for upper gastrointestinal tract toxicity such as nausea and vomiting. **Conclusion**. Although platinum-based doublets are still standard for the treatment of non-small cell lung cancer, non-platinum-based doublets may be considered alternative treatment in selected patients. The accrual of a randomized study of non-platinum triplet with platinum doublet (JMTO LC0003) was completed on April, 2005. (*JJLC*. 2005;45:289-294)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Non-platinum, Chemotherapy, Phase III

¹国立病院機構近畿中央胸部疾患センター.
別刷請求先: 河原正明, 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター, 〒591-8555 大阪府堺市長曾根町 1180.

¹National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, Japan.

Reprints: Masaaki Kawahara, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Sakai, Osaka, 591-8555 Japan.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Phase III Trials of Single Non-Platinum With or Without Platinum

study	arm	number of patients	ORR	MST (mo)	1-yr S (%)
Le Chevalier Reference 1)	Vin	612	14	7.1	32
	Cis/Vin		30	9.2	40
	Cis/Vds		19	7.4	30
			p = 0.01 (vs Vin)		
			p = 0.04 (vs Cis/Vin)		
Sederholm Reference 2)	Gem	332	11.5	9	32
	Gem/Carbo		29.6	11	44
			(p = 0.0001)	p = 0.0157	
Lilenbaum Reference 3)	Pacli	587	16	6.7	33
	Carbo/Pacli		30	8.8	37
			(p < 0.0001)	(Log Rank = 0.0024)	
Georgoulas Reference 4)	Doc	307	21.7	8	43
	Cis/Doc		36.5	10.5	44

Vin: vinorelbine, Cis: cisplatin, Vds: vindesine, Gem: gemcitabine, Carbo: carboplatin, Pacli: paclitaxel, Doc: docetaxel.

はじめに

進行,特に IIIB-IV 期の非小細胞肺癌の治療は治癒を目指したい現状である。したがって,治療による毒性を最小に抑えることおよび QOL の向上が治療選択の際には重要である。進行肺癌を対象に多くの臨床試験が報告されている。進行非小細胞肺癌の標準的化学療法はプラチナ製剤+新規抗癌剤の2剤併用であるが, cisplatin によって起る一番困る毒性は悪心・嘔吐などの上部消化管毒性である。また hydration を要するため,治療時間が長く,外来化学療法では無理なことがある。そこで短時間投与でよい carboplatin のような他のプラチナ製剤を用いるかあるいはノンプラチナベースの新規抗癌剤2剤が試みられている。よく用いられるノンプラチナ製剤としては docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine や irinotecan がある。ノンプラチナベース2剤がプラチナベースの2剤併用と効果は同等であって,しかも毒性が少なくなるかを検証するためいくつかの臨床試験が行われている。以下にノンプラチナベースとプラチナベース治療を比較した第 III 相試験の研究結果を紹介する。

I. 新規抗癌剤単剤 vs 規抗癌剤+プラチナ製剤併用

新規抗癌剤単剤対新規抗癌剤+プラチナ製剤併用を比較した試験を Table 1 に掲げた。

a) Le Chevalier らは vinorelbine (30 mg/m², weekly) 対 vinorelbine (同上) + cisplatin (120 mg/m², days 1,2,9, その後6週毎), vindesine (3 mg/m², weekly 6週間, その後2週毎) + cisplatin を 1994 年に報告している。¹ Vinorelbine 単剤は vinorelbine + cisplatin 2 剤に奏効率

(14% vs 30%) においても生存 (MST 7.1 ヶ月 vs 9.2 ヶ月) においても有意に劣っていた。毒性に関しては vinorelbine + cisplatin が有意に好中球減少 (78.7%) が他の2群 (例えば vinorelbine 単剤群では 53.2%) よりも多かった。すなわち1剤よりもプラチナを加えたほうが延命効果がある。

b) スウェーデンからの報告でも gemcitabine (1250 mg/m², days 1, 8, 3 週毎) は gemcitabine + carboplatin (AUC=5 mg·min/ml, day 1, 3 週毎) よりも有意に劣り, MST ではそれぞれ 9.0 ヶ月 vs 11.0 ヶ月で1年生存率は 32% vs 44% である。² しかし, 毒性に関しては grade 3-4 の血小板減少が有意に2剤併用群で多い (1.2% vs 23.9%)。

c) CALGB (Cancer and Leukemia Group B) による paclitaxel (225 mg/m², day 1, 3 週毎) vs paclitaxel + carboplatin (AUC=6, day 1, 3 週毎) の比較試験では MST 6.7 ヶ月 vs 8.8 ヶ月, 1-yr survival 33% 対 37% でプラチナベース2剤が成績がよいが, 生存の差は Kaplan-Meier 法の検定では有意とはなっていない。³

d) Docetaxel (100 mg/m², day 1, 3 週毎, G-CSF なし) 対 docetaxel + cisplatin (80 mg/m², day 2, G-CSF 150 μg/m²/d, days 3-9, 3 週毎) の比較試験では MST 8.0 ヶ月 vs 10.5 ヶ月, 1-yr survival 43% vs 44% である。⁴ 奏効率は 21.7% vs 36.5% で有意 (p=0.004) に高まったが, 生存や time to progression には差がみられていない。G-CSF が併用群に予防投与されているが差がない。この研究では docetaxel の投与量は 100 mg/m² とやや高用量である。Grade 3-4 の悪心・嘔吐, 下痢, 神経障害および腎毒性は有意に2剤併用が多かった。したがってプラ

Table 2. Non-Platinum Combination Therapy: Phase III

study	arm	number of patients	ORR	MST (mo)	1-yr S (%)
Georgoulas Reference 5)	Cis/Doc Gem/Doc	406	32.4 31	10 9.5	86 78
Kosmidis Reference 6)	Pacli/Carbo Pacli/Gem	509	28 35	10.4 9.8	41.7 41.4
Gridelli Reference 7)	Gem/Vin Cis/Vin or Gem	501	25 30	7.4 8.7	31 37
Alberola Reference 8)	Cis/Gem Cis/Gem/Vin Gem/Vin ⇒ Vin/Ifo	557	42 41 27	9.3 8.2 8.1	38 33 34
Smit Reference 9)	Cis/Pacli Cis/Gem Pacli/Gem	480	31.8 36.6 27.7	8.1 8.9 6.7	35.9 33.1 26.7
Laack Reference 10)	Gem/Vin Gem/Vin/Cis	287	13 28.3	8.3 7.5	33.6 27.5
Abratt Reference 11)	Carbo/Vin Gem/Vin	316	20.8 28	8.6 * 11.5 *	34.4 48.9

*: p < 0.05

Cis: cisplatin, Doc: docetaxel, Gem: gemcitabine, Pacli: paclitaxel, Carbo: carboplatin, Ifo: ifosfamide, Vin: vinorelbine.

チナ製剤に耐えられない患者には単剤投与が妥当と結論されている。

以上より新規抗癌剤単剤よりそれにプラチナを加えたほうが成績が良いといえよう。

II. ノンプラチナベース 2 剤 vs プラチナベース 2 剤

2 剤の比較試験を Table 2 に一覧した。

a) Georgoulas らは cisplatin (80 mg/m², day 2, 3 週毎) + docetaxel (100 mg/m², day 1, 3 週毎) + G-CSF vs gemcitabine (1100 mg/m², days 1,8, 3 週毎) + docetaxel + G-CSF の比較試験を行った。⁵ MST はそれぞれ 10 ヶ月 vs 9.5 ヶ月で差はない。

b) Kosmidis らは paclitaxel (200 mg/m², day 1, 3 週毎) + carboplatin (AUC = 6, day 1, 3 週毎) vs paclitaxel + gemcitabine (1000 mg/m², days 1,8, 3 週毎) を比較している。⁶ ここでも MST はそれぞれ 10.4 ヶ月 vs 9.8 ヶ月で差がない。

すなわち、2 つのギリシャの比較試験でプラチナベース、ノンプラチナベースの 2 剤比較ではどちらもほぼ同じ奏効率と生存であった。

c) Gridelli らは gemcitabine + vinorelbine (Gem + Vin), cisplatin + vinorelbine (PV), cisplatin + gemcitabine (PG) の第 3 相試験をイタリア・カナダの共同研究で行っているが、主たる目的はノンプラチナの gemcit-

abine + vinorelbine が生存に不利に働かずに QOL でベネフィットがあるかを検討したものである。⁷ 70 歳未満の 526 例が登録された。QOL の評価は QLQ-C40, QLQ-LC13 を用いている。Gemcitabine + vinorelbine の治療は gemcitabine 1000 mg/m², days 1,8, vinorelbine 25 mg/m², days 1,8 である。Gemcitabine + cisplatin では gemcitabine 1200 mg/m², days 1,8 で cisplatin 80 mg/m², day 1, vinorelbine + cisplatin では vinorelbine 30 mg/m², days 1,8 で cisplatin は 80 mg/m², day 1 である。いずれの治療も 3 週毎投与で計 6 サイクルである。QOL の測定は治療前、1 サイクル中の day 8 と第 1, 2, 3 サイクルの終りである。第 1 のエンドポイントは第 2 コースの終りの時点での global health status のスコアの比較である。Cisplatin + vinorelbine および cisplatin + gemcitabine はイタリア、カナダでよく用いられているのでコントロールアームとして選ばれている。Gem/Vin, PG, PV の登録症例数は 2 : 1 : 1 である。結果としてプラチナベース群対ノンプラチナ群の平均投与サイクル数はそれぞれ 3.8 と 3.9 サイクルで、36% と 37.5% が 6 サイクル完遂している。治療期間の中央値はそれぞれ 85 日と 83 日である。Day 8 の治療スキップはそれぞれ 9.8%, 12.4% と大差ない。6 サイクルまでに完遂せずに終わったのは疾患関連によるものはそれぞれ 31.6%, 43.8% である。毒性あるいは拒否によるものはプラチナベースのほ

うが多く、30.8%、15.5%であり、ノンプラチナのほうが予定した治療を行い易いことを示している。Global QOLの改善（10ポイント以上の）は両群で差がなくどちらも約40%（38%、39%）にみられた。Global QOLの増悪比率もそれぞれ37%、38%であった。奏効率はプラチナベースで30%、gemcitabine + vinorelbineで25%であった（ $p=0.30$ ）。MSTはプラチナ群で38週、gemcitabine + vinorelbineで32週である（one-sided, $p=0.08$ ）。毒性ではプラチナ群では貧血、好中球減少および白血球減少の骨髄抑制、嘔吐、腎毒性、脱毛、聴力障害と倦怠感が有意に多くみられ、ノンプラチナのgemcitabine + vinorelbine群では肝障害（grade1:14%、grade2:6%、grade3:<1%、grade4:1%）がプラチナ群（それぞれ6%、1%、2%、<1%）よりも多かった。これらの毒性が気になる症例にはノンプラチナを考慮したほうがよいと結論されている。

d) スペインのAlberolaらはcisplatin（100 mg/m², day 1）+ gemcitabine（1250 mg/m², days 1,8）（CG）、cisplatin（100 mg/m², day 1）+ gemcitabine（1000 mg/m², days 1,8）+ vinorelbine（25 mg/m², days 1,8）のcisplatinベースの3剤（CGV）、gemcitabine（1000 mg/m², days 1,8）+ vinorelbine（30 mg/m², days 1,8）、3週毎の3サイクル後にvinorelbine（30 mg/m², days 1,8）+ ifosfamide（3 g/m², day 1）、3サイクルのノンプラチナのsequential doublet（GV-VI）の第3相比較試験（Spanish Lung Cancer Group）を行っている。⁸ プライマリーエンドポイントは全生存期間である。奏効率はそれぞれ42%、41%、27%でノンプラチナの2剤が有意に劣っていた。しかし、MSTはそれぞれ9.3ヶ月、8.2ヶ月、8.1ヶ月で、TTPは6.3ヶ月、6.7ヶ月、5.5ヶ月で、いずれにおいても3群間に有意な差はない。1年、2年生存率はcisplatin + gemcitabineで38%、13%、cisplatin + gemcitabine + vinorelbineで33%、16%、gemcitabine + vinorelbine + ifosfamideで34%、11%でほぼ同じである。ノンプラチナの2剤grade3-4の好中球減少が少なく（32%、57%、27%）、発熱性好中球減少症はそれぞれ4%、19%、5%で同時3剤投与群で一番高い。Grade3-4の血小板減少はノンプラチナの2剤で有意に少なかった（19%、23%、3%）。Grade3-4の嘔吐もノンプラチナの2剤が最も少なかった（22%、32%、6%）。このノンプラチナのsequential doubletは古いifosfamideが含まれている。以上よりノンプラチナが最も毒性の点では優れていた。しかし、ノンシスプラチンのベネフィットは実証されなかったことからcisplatin + gemcitabineが勧められている。

e) Smitらは3 arm trialを報告している。⁹ Arm A: paclitaxel（175 mg/m², 3時間）+ cisplatin（80 mg/m², day

1）対 arm B: gemcitabine（1250 mg/m²）+ cisplatin（80 mg/m²）vs arm C: paclitaxel（175 mg/m²）+ gemcitabine（1250 mg/m²）。ここではpaclitaxel + gemcitabineがノンプラチナレジメンである。⁹ この研究はarm A vs arm Bおよびarm B vs arm Cのarm 2つが1組の比較試験である。480症例が登録された。MSTはそれぞれ8.1ヶ月、8.9ヶ月、6.7ヶ月であった。奏効率はそれぞれ31.8%、36.6%、27.7%であった。骨髄抑制はarm A、B間に有意差がみられた（arm Bで最も高い）以外は二次エンドポイント（奏効率、奏効期間、PFS、毒性、QOL、治療コスト）に差はなかった。PFSはノンプラチナのarm C 3.5ヶ月はarm Aの4.2ヶ月に比べて短く（ $p=0.044$ ）、奏効期間もそれぞれ6.9ヶ月 vs 8.0ヶ月と有意に短い（ $p=0.04$ ）。Arm A vs arm Cの比較ではgrade3-4の白血球減少はpaclitaxel + gemcitabine群の21.1%はpaclitaxel + cisplatinの11.9%よりも有意に高かった。血小板減少もpaclitaxel + gemcitabine群6.2%はpaclitaxel + cisplatinの1.3%よりも有意に高かった。Paclitaxel + gemcitabine群ではgrade3-4の毒性は悪心6.2%、嘔吐5.6%、倦怠感11.2%、脱毛を含めた皮膚毒性11.8%の頻度である。これらの毒性はpaclitaxel + cisplatin群と有意な差はみられていないが、grade3-4の悪心・嘔吐はpaclitaxel + cisplatin群で8%台で、ノンプラチナベース群でやや低頻度である。コースを重ねる毎に悪心・嘔吐はarm A、arm Cともに増加したが、ノンプラチナベースではその程度は、selection biasがあるが、有意に低い。またEORTC QLQ-C30によるglobal QOLはarm A、C間で差がない。Arm Cはコストではarm Aよりも25%上回っていた。後治療をこの研究では規定しておらずarm CでPD（増悪）となった場合ほとんど（24/28例）がプラチナベースの治療を受けている。ノンプラチナベース2剤はプラチナベース2剤を超えることが出来なかったため、EORTCは今後もプラチナベースがリファレンスアームであると結論している。

f) Laackらはgemcitabine（1000 mg/m², days 1,8, 3週毎）+ vinorelbine（25 mg/m², days 1,8, 3週毎）対 gemcitabine + vinorelbine + cisplatin（75 mg/m², day 2, 3週毎）の比較試験を報告している。¹⁰ Gemcitabine + vinorelbineにcisplatinを追加することで奏効率は13%から28.3%と有意に上昇したが、生存には差がみられなかった。毒性においても3剤と2剤ではgrade3-4の好中球減少は44% vs 17%、貧血は9% vs 1%、血小板減少は31% vs 3%に起こっており有意差がある。また3剤群では脱毛、悪心・嘔吐、下痢、クレアチン上昇が有意に多かった。Grade 3-4のALT/AST上昇は0% vs 15%で2剤群に出現している。QOL（EORTC QLQ-C30/LC13）の個々の項目では有意差は両群間で差はみられていない。

Table 3. Comprehensive Review in Advanced NSCLC Randomized Trials Including 12181 Pts From 1992-2002 by Raftopoulos¹⁴

Regimen	No. of patients	MST (months)
New agents + CDDP	6140	9.4
New agents + CBDCA	3080	9
New agents w/o platinum	1019	8

ノンプラチナベース 2 剤と比べても、プラチナベースの 3 剤は毒性のみが増えて生存へのベネフィットはないことを示唆している。

g) Abratt らは arm A : vinorelbine (30 mg/m², days 1,8) + carboplatin (AUC=5, day 1) vs arm B : vinorelbine (25 mg/m², days 1,8 + gemcitabine 1000 mg/m², days 1,8) の比較試験を行って 2004 年の ASCO で報告している。¹¹ 316 人が登録され、2 年で 31 施設が参加している。投与の中央値は 4 コース。Median RDI (relative dose intensity) は vinorelbine 91% (A) 94% (B), carboplatin 94%, gemcitabine 93% であり、どちらもコンプライアンスは良好である。追跡期間中央値 21.5 ヶ月の時点での MST は arm A で 8.6 ヶ月、arm B で 11.5 ヶ月、1 年生存率はそれぞれ 34.4% vs 48.9% でノンプラチナベースの arm B が有意に優れていた (p=0.01)。PFS は 3.9 ヶ月 vs 4.4 ヶ月でほぼ同等であった。Arm A でより多くの発熱性好中球減少症 (10.9% vs 0.6%)、治療関連死 (2.6% vs 0%) であった。Grade 3-4 の毒性は貧血 21.3% vs 5.2%、白血球減少症 21.9% vs 7.8%、好中球減少症 44.5% vs 23.7%、血小板減少症 5.1% vs 1.2%、感染は 9.2% vs 2.6% で、いずれも arm B で頻度は少なかった。悪心・嘔吐もそれぞれ 3.9% vs 1.9%、下痢 2% vs 0%、便秘 3.9% vs 1.9%、末梢神経炎 1.3% vs 0% である。プライマリーエンドポイントである奏効率は arm A 20.8%、arm B 28.0% でほぼ同等であった。疼痛、呼吸困難、咳、血痰、倦怠感、食欲不振、PS、および体重から評価した臨床的ベネフィットは 32.4% vs 41% で有意差はなかった。結論としてはノンプラチナベース 2 剤は有意に良好な MST であり、奏効率および PFS はプラチナベース 2 剤と同等、コンプライアンスも同等、血液学的毒性は少ないと報告している。ノンプラチナベースの arm B は carboplatin ベース化学療法と同等であると結論付けている。

III. JMTO LC-0003

JMTO (Japan Multinational Trial Organization) は gemcitabine (1000 mg/m², days 1,8, 3 週毎) + vinorelbine (25 mg/m², days 1,8, 3 週毎) 3 コース後に docetaxel (60 mg/m², day 1, 3 週毎) 3 コースのノンプラチナ新

規抗癌剤 3 剤の逐次併用の第 II 相試験を行った。¹² 45 症例での奏効率は 47.7% であり、MST は 15.7 ヶ月および 1 年生存率は 59% と良好な成績であった。このノンプラチナ 3 剤併用化学療法と carboplatin (AUC=6) + paclitaxel (225 mg/m², 3 週毎, 6 コース) との比較第 III 相試験 (JMTO LC0303) を実施中である。プラチナベースの paclitaxel の用量は 225 mg/m² と設定した。これは同用量を標準としている米国の Southwest Oncology Group (SWOG) との共同研究によるためである。登録予定症例数は 400 例で、平成 17 年 4 月に 401 例をもって登録を完了した。

IV. 考察

非小細胞肺癌に対して、新規抗癌剤単剤よりそれにプラチナを加えたほうが成績が良い。しかし、プラチナベースの 2 剤併用化学療法は奏効率および生存においてノンプラチナと同等か優っている。D'Addario らによるメタアナリシスではプラチナ 2 剤併用 vs ノンプラチナ 2 剤の奏効率の odds ratio は 1.11 (95%CI : 0.95-1.29) であり、有意差はなく、ほぼ同等である。¹³ また Raftopoulos らによる 1992~2002 年の新規抗癌剤を用いたレジメン別の systematic review の結果を Table 3 に示した。¹⁴ いずれも 2 剤併用であるが各治療群では 1000 症例以上が検討されている。MST は新規抗癌剤 + cisplatin で 9.4 ヶ月、新規抗癌剤 + carboplatin で 9.0 ヶ月、ノンプラチナの新規抗癌剤併用では 8.0 ヶ月である。若干ノンプラチナレジメンが低い、その差はわずかである。またノンプラチナベース化学療法は骨髄・消化器毒性が少なく、外来化学療法が容易であるという利点がある。

ノンプラチナベース 3 剤は未定現時点ではプラチナベースの化学療法は標準治療であり、ノンプラチナベースの化学療法は PS の不良な症例に用いられているのが現状である。ノンプラチナ 3 剤はプラチナベース 2 剤と比べてどうかは未定であり、我々は第 III 相試験でノンプラチナベース化学療法の位置付けを明らかにしていきたいと考えている。

REFERENCES

1. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Random-

- ized 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;12:360-367.
2. Sederholm C. Gemcitabine (G) compared with gemcitabine plus carboplatin (GC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:291a.
 3. Lilenbaum R, Herndon J, List M, et al. Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:1a.
 4. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou M, et al. Preliminary analysis of a multicenter phase III trial comparing docetaxel (D) versus docetaxel/cisplatin (DC) in patients with inoperable advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:291a.
 5. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001;357:1478-1484.
 6. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3578-3585.
 7. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3025-3034.
 8. Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a 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.
 9. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC 08975. *J Clin Oncol*. 2003;21:3909-3917.
 10. Laack E, Dickgreber N, Muller T, et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22:2348-2356.
 11. Abratt RP, Szczesna A, Mattson K, et al. Vinorelbine (NVB)-carboplatin (CBDCA) vs non-platinum doublets in inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts)-final results of the Glob 2 phase III with patient benefit analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22:621s.
 12. Hosoe S, Komuta K, Shibata K, et al. Gemcitabine and vinorelbine followed by docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial of nonplatinum sequential triplet combination chemotherapy (JMTO LC00-02). *Br J Cancer*. 2003;88:342-347.
 13. D'Addario G, Pintilie M, Cerny T, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of the published literature. *Lung Cancer*. 2003;41:S68-S69.
 14. Raftopoulos H, Gralla RJ, Nelli F, et al. Can survival differences be found among cisplatin, carboplatin, and non-platinum regimens? Results of a comprehensive review of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) randomized trials including 12181 patients from 1992-2002. *Lung Cancer*. 2003;41:S68.