

## 進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin+Weekly Paclitaxel+ COX-2 阻害薬 (Meloxicam) 併用療法の有効性および安全性の検討

谷川吉政<sup>1</sup>・谷口博之<sup>2</sup>・西山 理<sup>2</sup>・青山昌広<sup>1</sup>・日比野佳孝<sup>1</sup>・  
水谷武史<sup>1</sup>・近藤康博<sup>2</sup>・木村智樹<sup>2</sup>・加藤景介<sup>2</sup>・鈴木隆二郎<sup>3</sup>

**要旨** — **目的.** 根治的手術適応のない進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin+Weekly Paclitaxel+COX-2 阻害薬 (Meloxicam) 併用療法の有効性および安全性について検討する. **対象.** IIIB 期または IV 期, もしくは手術後再発した根治的手術適応がない進行非小細胞肺癌で, 化学療法の先行なく年齢 20 歳から 80 歳未満, PS 0~2, 各主要臓器機能が保持された症例. **方法.** PTX は Day 1, 8, 15 に, CBDCA は Day 1 に 28 日間隔で投与を行った. PTX 投与量は 70 mg/m<sup>2</sup>, CBDCA は AUC=6.0 mg/mL・min とし, PTX, CBDCA の投与順とした. Meloxicam は治療開始第 1 病日から 10 mg を 1 日 1 回連日経口投与とした. **結果.** 計 26 症例を登録し検討した. 内訳は, 男/女: 20 例/6 例, 平均年齢 63 歳 (45 歳~78 歳), PS 0/1/2: 15 例/6 例/5 例, IIIB 期/IV 期: 11 例/15 例, 腺癌/扁平上皮癌: 22 例/4 例であった. 抗腫瘍効果は, CR 1 例, PR 10 例, SD 13 例, PD 2 例で, 全体の奏効率は 42% (11 例/26 例) であった. 有害事象は, Grade 3/4 の好中球数減少を 6 例 (23%) に認め, Grade 3 の血小板減少を 2 例 (8%), Grade 4 の貧血を 1 例 (4%) に認めた. 非血液毒性は, Grade 2 の感染および Grade 3 の発熱を 2 例 (8%), Grade 3 の嘔吐および食欲不振を 2 例 (8%), Grade 2 の末梢神経障害を 2 例 (8%) に認めた. 全体を通して, 重篤な有害事象は認めなかった. **結語.** 進行 NSCLC に対する本治療法の抗腫瘍効果は良好で, 有害事象も軽度であり, その Feasibility が示された. (肺癌, 2006;46:705-710)

**索引用語** — カルボプラチン, パクリタキセル, COX-2 阻害薬, 化学療法, 非小細胞肺癌

## Evaluation of Efficacy and Safety of Carboplatin + Weekly Paclitaxel + a Selective Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitor (Meloxicam) Combination Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Yoshimasa Tanikawa<sup>1</sup>; Hiroyuki Taniguchi<sup>2</sup>; Osamu Nishiyama<sup>2</sup>; Masahiro Aoyama<sup>1</sup>; Yoshitaka Hibino<sup>1</sup>;  
Takeshi Mizutani<sup>1</sup>; Yasuhiro Kondoh<sup>2</sup>; Tomoki Kimura<sup>2</sup>; Keisuke Kato<sup>2</sup>; Ryujirou Suzuki<sup>3</sup>

**ABSTRACT** — **Objective.** We assessed the antitumor efficacy and safety of carboplatin and weekly paclitaxel and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor (meloxicam) combination therapy in patients with advanced non small-cell lung cancer (NSCLC). **Subjects.** Patients with stage IIIB, IV or relapsed NSCLC, aged between 20 and 80 with a PS of 0-2, were eligible. Each major organ function was adequate and cases with previous chemotherapy were not included. **Methods.** Patients received paclitaxel 70 mg/m<sup>2</sup> weekly for 3 of 4 weeks with carboplatin (AUC 6) on day 1, as well as daily meloxicam (10 mg/day). **Results.** Twenty-six patients were treated: gender M/F; 20/6, median age; 63 yr (range,

<sup>1</sup>JA 愛知厚生連加茂病院呼吸器・アレルギー内科; <sup>2</sup>公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科; <sup>3</sup>豊橋市民病院呼吸器・アレルギー内科.

別刷請求先: 谷川吉政, JA 愛知厚生連加茂病院呼吸器・アレルギー内科, 〒471-8505 愛知県豊田市元城町 3 丁目 17 番地 (e-mail: ytanikawa@mac.com).

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Kamo Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Japan; <sup>3</sup>Department of Respi-

ratory Medicine and Clinical Immunology, Toyohashi Municipal Hospital, Japan.

Reprints: Yoshimasa Tanikawa, Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Kamo Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, 3-17 Motoshirocho, Toyota-shi, Aichi 471-8505, Japan (e-mail: ytanikawa@mac.com).

Received March 14, 2006; accepted July 12, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

45-78), stage IIIB/IV; 11/15, PS 0/1/2; 15/6/5, histology AD/SQ; 22/4. Complete response was observed in 1 patient (4%) and partial response in 10 (38%), yielding an overall clinical response rate of 42%. Thirteen patients (50%) had stable disease. Five patients (19%) had grade 3 and one (4%) had grade 4 neutropenia. Two patients (8%) had grade 3 thrombocytopenia and one (4%) had grade 4. Grade 3 or more non-hematological toxicities observed included anorexia and vomiting in 2 (8%) and fever in 2 (8%). Grade 2 peripheral neuropathy was observed only in 2 (8%). No serious adverse events were recognized. **Conclusions.** Meloxicam in combination with carboplatin and weekly paclitaxel chemotherapy is an efficacious and feasible regimen in patients with advanced NSCLC. (*JJLC*. 2006;46:705-710)

**KEY WORDS** — Carboplatin, Weekly paclitaxel, Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, Chemotherapy, Non-small cell lung cancer

## はじめに

非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer : NSCLC) はいわゆる難治癌であり、特に臨床病期 IIIB, IV 期の進行 NSCLC は予後不良である。現在のところ、プラチナ製剤と新規抗癌剤との併用療法が進行 NSCLC に対する標準的治療であると認識されており、Carboplatin (CBDCA) と Paclitaxel (PTX) の 3 週毎の併用化学療法は進行 NSCLC の標準療法の 1 つとして推奨されている。<sup>1,2</sup> さらに、国内外において PTX の毎週投与法が検討されており、より安全かつ効果的な投与法である可能性が示唆されている。<sup>3</sup>

一方、Cyclooxygenase-2 (COX-2) は種々の腫瘍細胞に過剰に発現し、発癌、増殖、浸潤、転移、抗癌剤抵抗性等に関与しているといわれている。<sup>4</sup> 肺癌領域においても特に腺癌において COX-2 が過剰発現していることが認められ、<sup>5</sup> COX-2 過剰発現群において肺腺癌早期症例の生存期間の短縮が示されており、COX-2 は予後不良因子と考えられている。<sup>6</sup> これらの知見より COX-2 をターゲットとした肺癌治療への応用が検討されており、COX-2 阻害薬は、COX-2 を分子標的とする癌治療薬としての有用性が期待される。

今回我々は、IIIB 期および IV 期の進行 NSCLC における PTX および CBDCA の 2 剤併用療法に COX-2 阻害薬として Meloxicam を併用し、その有効性および安全性について検討したので報告する。Primary endpoint は奏効率、Secondary endpoint は有害事象である。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象症例は、以下の適格基準をすべて満たすものとした。1) 組織診または細胞診により確認された非小細胞肺癌であること。2) 根治的手術治療の適応のない IIIB 期または IV 期症例、もしくは手術後再発例であること。3) RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tu-

mors) guidelines での測定可能病変を有すること。4) 年齢が 20 歳以上 80 歳未満であること。5) ECOG PS (the Eastern Cooperative Oncology Group performance status) が 0 から 2 であること。6) 抗腫瘍薬による化学療法の既往がないこと (ただし、胸水例に対する OK-432 による胸膜癒着術、無症状の脳転移症例、骨転移等評価対象病巣外への放射線治療施行例は登録可とする)。7) 主要臓器機能が以下のように保たれていること。白血球数  $\geq 4,000/\mu\text{L}$  または好中球数  $\geq 2,000/\mu\text{L}$ 、血小板数  $\geq 100,000/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン  $\geq 9.5 \text{ g/dL}$ 、GOT および GPT  $\leq$  施設の正常値上限の 2 倍、血清クレアチニン値  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 、 $\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$ 。8) 薬剤過敏またはアレルギーの既往歴がないこと。9) 本試験参加について本人より文書による同意が得られていること。

なお、参加 3 施設における 1 年間の集積可能症例を検討した結果、IIIB・IV 期の対象症例が年間 120~130 例であり、登録基準に合致する症例がその 20% との仮説をたて、登録症例は 25 例以上とした。

### 2. 治療方法

PTX は Day 1, 8, 15 に、CBDCA は Day 1 に投与を行うこととして 28 日間を 1 サイクルとし、原則として 2 サイクル以上を施行することとして治療を行った。PTX 投与量は  $70 \text{ mg/m}^2$  とし、CBDCA 投与量は GFR (Glomerular filtration rate) に Cockcroft-Gault の式で近似した Ccr (Creatinine clearance) を代入した Calvert の式を用いて算出して  $\text{AUC}$  (Area under the curve) =  $6.0 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$  とした。投与順は PTX, CBDCA の順とした。PTX に対する過敏反応予防のための前投薬として、リン酸デキサメタゾン  $24 \text{ mg}$  静注、塩酸ジフェンヒドラミン  $50 \text{ mg}$  経口、および塩酸ラニチジン  $50 \text{ mg}$  静注投与を、いずれも PTX 投与 30 分前までに投与完了することとした。ただし、リン酸デキサメタゾンの投与量は初回投与で過敏反応が発現しなければ、PTX 投与 2 回目以降は担当医の判断により  $4 \text{ mg}$  まで漸減しても可とした。PTX は 1 時間点滴静注とし、投与時には  $0.22 \mu\text{m}$

以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通すこと、および点滴用セット等でPTXの溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate] を含有しているものの使用を避けることとした。CBDCAは1時間点滴静注とし、投与前に制吐剤（5HT<sub>3</sub>拮抗剤）を投与することとした。Meloxicamは治療開始第1病日から10mgを1日1回経口投与とし、連日治療中止まで継続することとした。

### 3. 次回投与開始基準および中止基準

Day 8以降の投与に関して、PTX単独投与（D 8, 15）の前日または当日の白血球数が2,000/ $\mu$ L未満もしくは好中球数1,000/ $\mu$ L未満または血小板数50,000/ $\mu$ L未満の場合、もしくは投与当日に脱毛を除くGrade 2以上の非血液毒性を認めた場合には、その回のPTX投与をスキップすることとした。Grade 4の血液毒性が見られた場合には、以降の投与量をPTX 60 mg/m<sup>2</sup>、CBDCA AUC=5.0 mg/mL $\cdot$ minにそれぞれ減量することとし、両剤とも減量は1回のみとして再度の減量を要する場合はそれ以降の試験治療を中止することとした。また、患者からの拒否があった場合や主治医が投与困難と判断した場合、経過中にGrade 3の呼吸困難が出現した場合、Grade 4の有害反応の結果によりアナフィラキシー、低血圧、敗血症等の重篤な合併症をきたし治療の継続が困難と判断された場合には、それ以降の試験治療は中止することとした。2サイクル目以降の投与開始基準は、2サイクル目以降のDay 1投与時に、投与前日もしくは当日の白血球数3,000/ $\mu$ L以上、好中球数1,500/ $\mu$ L以上、および血小板数75,000/ $\mu$ L以上の基準を満たしていることに加え、血液毒性以外の上記中止基準を満たさない場合とした。投与開始基準を満たさない場合は投与を1週間延期することとし、前回の投与終了後3週間しても基準を満たさない場合、それ以降の試験治療は中止することとした。また、明らかな原病の進行を認めた場合、それ以降の試験治療は中止することとした。

### 4. 観察項目および毒性、抗腫瘍効果の評価方法

治療開始前に身体所見、胸部単純X線写真、胸部CT、骨シンチ、頭部CTまたはMRI、腹部エコーまたはCT、血液生化学検査、腫瘍マーカー、尿検査、心電図、心エコー、気管支鏡検査を施行した。治療開始後は少なくとも、血液一般検査は週2回、血液生化学検査、尿検査、胸部単純X線写真は週1回施行した。胸部CTは各サイクル毎に施行した。毒性の評価はNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2.0)を用いた。また、抗腫瘍効果の判定は、RECIST guidelineに従って評価した。

**Table 1.** Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients
Age	
Range	45-78
Mean	63
Gender	
Male	20
Female	6
Performance status	
0	15
1	6
2	5
Stage	
IIIb	11
IV	15
Histology	
Adenocarcinoma	22
Squamous cell carcinoma	4
Prior therapy	
Postoperative recurrence	4
Operation of brain	1
$\gamma$ -knife neurosurgery	1
None	20

**Table 2.** Clinical Response to Chemotherapy

Response	No. of patients
CR	1
PR	10
SD	13
PD	2
Response rate (95% C.I.)	42.3% (33.0-51.6%)

CR, Complete response; PR, Partial response; SD, Stable disease; PD, Progressive disease.

## 結 果

### 1. 患者背景

症例の背景因子をTable 1に示す。対象症例は、2003年10月から2004年10月の間に公立陶生病院およびJA愛知厚生連加茂病院に登録された26症例である。内訳は、年齢45~78歳（平均63歳）、男性20例、女性6例で、PS 0 15例、PS 1 6例、PS 2 5例であった。臨床病期はIIIB期11例、IV期15例で、組織型は腺癌22例、扁平上皮癌4例であった。前治療については、原発巣手術後再発例4例、脳転移手術例1例、脳転移 $\gamma$ ナイフ後1例、前治療なし20例であった。

### 2. 抗腫瘍効果

評価病変の治療効果をTable 2に示す。1例（4%）に

**Table 3.** Hematologic Toxicity for All Cycles

Toxicity	No. of patients				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leukopenia	7	4	11	4	0
Neutropenia	9	2	9	5	1
Anemia	2	13	7	3	1
Thrombocytopenia	12	11	1	2	0

Complete response (CR) が得られ、10例 (38%) に Partial response (PR) が得られた。Stable disease (SD) は13例 (50%), Progressive disease (PD) は2例 (8%) であった。全体での奏効率は42% (11例/26例) であった。また、26例のうち5例で Down stage が得られたため根治手術が可能となったが、そのうち CR が得られた1例において Pathological にも CR が確認された。

### 3. 有害事象

血液毒性の結果を Table 3 に示す。Grade 3 および Grade 4 の好中球数減少をそれぞれ5例 (19%), 1例 (4%) に認めた。発熱性好中球数減少は認めなかった。Grade 4 の貧血を1例 (4%), Grade 3 の血小板減少を2例 (8%) に認めたが、Grade 4 の血小板減少は認めなかった。

非血液毒性の結果を Table 4 に示す。Grade 2 の感染および Grade 3 の発熱を2例 (8%) に認めたが、2例とも抗生剤投与等で速やかに改善した。Grade 3 の嘔吐および食欲不振を2例 (8%) に認めたが、制吐剤投与等にて遷延することなく回復し認容可能であった。Grade 2 の末梢神経障害は2例 (8%) に認められたが、Grade 3 以上の毒性を認めたものはなかった。肝障害は Grade 1 を3例、Grade 2 を1例、合計4例 (15%) に認めたが一過性であった。過敏反応は認めなかった。全症例、全サイクルを通じて、重篤な有害事象は認めなかった。

### 4. 化学療法施行サイクル

治療方法の項において既述した規定にて投与量は適宜修飾されたが、6サイクル施行1例、4サイクル施行7例、3サイクル施行5例、2サイクル施行11例、1サイクル施行2例であった。なお、1サイクルで終了した2例はいずれも PD 例であった。

## 考 察

近年、発癌における様々な因子が解明されつつあるが、多段階発癌機構の一端に作用したり、癌細胞の増殖、進展に関与する因子を阻害するなどして選択的に抗腫瘍効果を発揮するいわゆる分子標的薬剤が注目され、その効果が期待されている。

1994年に Aspirin 使用により肺癌発病リスクが減少

**Table 4.** Nonhematologic Toxicity for All Cycles

Toxicity	No. of patients				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anorexia	12	7	5	2	0
Vomiting	22	2	0	2	0
Alopecia	13	12	0	1	0
Neuropathy	22	2	2	0	0
Transaminase	22	3	1	0	0
Blood urea nitrogen	26	0	0	0	0
Fever	22	2	0	2	0
Infection	22	2	2	0	0
Hypersensitivity	26	0	0	0	0

するという疫学的調査が報告され、<sup>7</sup> その後も Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) の肺癌に対する抗腫瘍効果について様々な検討がなされてきたが、この作用の分子標的として COX-2 が重要と考えられている。

肺癌における COX-2 の発現に関しては、免疫組織染色法を用いた検討において正常肺胞上皮細胞には COX-2 はほとんど発現されていないのに対して、Atypical adenomatous hyperplasia では1/3の症例で、さらに肺腺癌では約70%の症例に過剰発現していたという報告<sup>8</sup> や、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌の順に強く発現している<sup>5</sup> との報告がある。また、COX-2 発現と肺癌の予後との関係については、肺腺癌根治手術例の検討にて、COX-2 陰性群ではI期の術後5年生存率が88%であるのに対して、COX-2 陽性群では66%とCOX-2 陽性群で有意に予後が不良であった。<sup>6</sup> 肺癌に対するCOX-2 阻害薬の抗腫瘍効果については、アポトーシスの誘導、血管新生抑制、浸潤や転移の抑制等がその機序としてあげられる<sup>4</sup> が、COX-2 阻害薬のうち Meloxicam が COX-2 発現肺癌細胞株に対して抗腫瘍効果を示すこと<sup>9</sup> や Nimesulide が用量依存的に *In vitro* で非肺小細胞癌細胞の増殖を阻害すること<sup>10</sup> などが報告されている。また、抗癌剤との関連においては、抗癌剤との接触により癌細胞の COX-2 発現レベルが増強されることが報告されており、<sup>11</sup> COX-2 阻害薬を抗癌剤と併用することにより抗腫瘍効果の増強が観察されている。<sup>12,13</sup> その臨床的応用として、IB~IIIA 期 NSCLC 29例に対して術前化学療法として標準的的化学療法である CBDCA+PTX 併用療法に COX-2 阻害薬である Celecoxib を追加する治療の検討が行われ、奏効率65%、組織学的有効率24%、CR5例と従来の成績よりも高い腫瘍縮小効果が認められ、腫瘍内 Prostaglandin E2 (PGE2) レベルの抑制も確認されたことから、本療法が腫瘍縮小効果の向上に寄与する可能性が示唆された。<sup>14</sup>

一方、進行 NSCLC に対する推奨される化学療法のひとつとして、CBDCA と PTX の 3 週毎の併用化学療法はその効果および認容性に関する評価がすでに確立され、標準的投与方法とされてきた。しかし、その至適投与方法は必ずしも確立されているとはいえない。PTX 低用量の毎週投与時における薬物動態の検討の結果、Intensity を高める Dose-dense therapy 実行の可能性および有害事象の軽減の可能性が示されたため、<sup>15</sup> 国内外において PTX の毎週投与方法の検討がなされてきた。NSCLC に対する CBDCA 併用 Weekly PTX における至適投与量についての報告は少ないが、Belani らの比較試験では CBDCA AUC = 6.0 (D 1), PTX 100 mg/m<sup>2</sup> (D 1, 8, 15) として検討しており、<sup>16</sup> 本邦では平林らが用量設定試験の結果、CBDCA AUC = 6.0 (D 1), PTX 70 mg/m<sup>2</sup> (D 1, 8, 15) の投与量が最も推奨される用量とし、<sup>17</sup> 大橋らは第 I/II 相試験にて CBDCA AUC = 6.0 (D1) および PTX 80 mg/m<sup>2</sup> (D1, 8, 15) を至適投与量とするのが妥当であると述べている。<sup>18</sup>

以上の背景より、我々は平林らの推奨用量である CBDCA AUC = 6.0 (D1) と PTX 70 mg/m<sup>2</sup> (D1, 8, 15) の Weekly PTX の併用化学療法に COX-2 阻害薬として Meloxicam を、本邦承認用量である 10 mg で連日併用し、その有効性および安全性について検討した。Meloxicam は本邦で NSAIDS として承認され安全性も確立されており、Celecoxib 等で報告されている心血管系の副作用の報告も稀であり、化学療法に併用する薬剤として妥当であると判断した。

本治療法の抗腫瘍効果は、26 例において 1 例の CR を含む 11 例が奏功し、全体で 42% の奏効率であった。奏功した 11 例中 5 例で Down stage が得られ根治的手術が可能となり、CR 例は手術により Pathological にも CR が確認された。以上の結果は、COX-2 inhibitor (Meloxicam) が CBDCA と PTX を用いた化学療法の抗腫瘍効果を増幅させる可能性を示唆していると考えられる。今回の検討では腫瘍内の COX-2 発現や PGE2 レベルの測定は施行していないが、PTX が腫瘍細胞内の COX-2 や PGE2 レベルを増加させるという報告<sup>11</sup> もあり、このことが PTX の抗腫瘍効果を弱める可能性があるとする、PTX と COX-2 inhibitor を併用投与することはむしろ理にかなっているかもしれない。

毒性に関しては、Grade 3, 4 の好中球減少がそれぞれ 5 例 (19%), 1 例 (4%), Grade 4 の貧血が 1 例 (4%) に認められたが重篤な有害事象は認めず、全体的に軽度であった。末梢神経障害は Grade 2 以下が 4 例に認められたが Grade 3 以上は認めず、筋肉痛は認めなかった。CBDCA と PTX の併用化学療法においては末梢神経障害、関節痛、筋肉痛がしばしば問題となり、特に末梢神

経障害は患者 QOL の低下のみならず、抗腫瘍効果が得られているにもかかわらず治療中止を余儀なくされることがある。よってその克服が課題となるが、NSAIDS として Meloxicam を予防投与することがこれらの有害事象の減少に寄与する可能性も考えられた。PD の 2 例は 1 サイクルで投与終了したものの、それ以外の 24 症例は全例 2 サイクル以上投与可能であったことから本併用化学療法は認容性の高い治療であると考えられた。

## 結 語

進行 NSCLC に対する Carboplatin + Weekly Paclitaxel + COX-2 阻害薬 (Meloxicam) 併用療法は、奏効率 42% と高かった。有害事象として Grade 3 以上の好中球減少が 6 例 (23%), Grade 4 の貧血が 1 例 (4%) に認められたが Grade 3 以上の末梢神経障害を認めず、認容性に優れていた。以上より、進行 NSCLC に対する本治療法の Feasibility が示された。

本論文の要旨は第 45 回日本肺癌学会総会 (10 月、横浜) において発表した。

## REFERENCES

- 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;346:92-98.
- Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. 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;19:3210-3218.
- Chang AY, Rubins J, Asbury R, et al. Weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2001; 28(4 suppl 14):10-13.
- Castelao JE, Bart RD 3rd, DiPerna CA, et al. Lung cancer and cyclooxygenase-2. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1327-1335.
- Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res*. 1998;58:4997-5001.
- Achiwa H, Yatabe Y, Hida T, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in primary, resected lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 1999;5:1001-1005.
- Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology*. 1994;5:138-146.
- Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, et al. Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer Res*. 1998;58:3761-3764.
- Tsubouchi Y, Mukai S, Kawahito Y, et al. Meloxicam inhibits the growth of non-small cell lung cancer. *Anticancer*

- cer Res.* 2000;20:2867-2872.
10. Hida T, Kozaki K, Muramatsu H, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis and enhances cytotoxicity of various anticancer agents in non-small cell lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2006-2011.
  11. Subbaramaiah K, Hart JC, Norton L, et al. Microtubule-interfering agents stimulate the transcription of cyclooxygenase-2. Evidence for involvement of ERK1/2 AND p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem.* 2000;275:14838-14845.
  12. Teicher BA, Korbut TT, Menon K, et al. Cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors as modulators of cancer therapies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;33:515-522.
  13. Soriano AF, Helfrich B, Chan DC, et al. Synergistic effects of new chemopreventive agents and conventional cytotoxic agents against human lung cancer cell lines. *Cancer Res.* 1999;59:6178-6184.
  14. Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, et al. Celecoxib, a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:2645-2650.
  15. Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16:3353-3361.
  16. Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol.* 2003;21:2933-2939.
  17. 平林正孝, 奥田雅人, 遠藤和夫, 他. 進行肺非小細胞癌に対する Carboplatin + Weekly Paclitaxel 併用療法の用量設定試験. *肺癌.* 2001;41:767-772.
  18. 大橋信之, 駄賀晴子, 西野亮平, 他. 進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin + weekly Paclitaxel 併用化学療法の第 I/II 相試験. *肺癌.* 2004;44:77-82.