

ORIGINAL ARTICLE

病理病期 IB~IIIB 期非小細胞肺癌に対する  
carboplatin+weekly paclitaxel 併用  
術後化学療法的安全性に関する検討

岡野義夫<sup>1</sup>・日野弘之<sup>2</sup>・吉田光輝<sup>2</sup>・  
畠山暢生<sup>1</sup>・篠原 勉<sup>3</sup>・大串文隆<sup>1</sup>

Safety of Adjuvant Chemotherapy with Carboplatin and Weekly Paclitaxel  
for Pathological Stage IB-IIIB Non-small Cell Lung Cancer

Yoshio Okano<sup>1</sup>; Hiroyuki Hino<sup>2</sup>; Mitsuteru Yoshida<sup>2</sup>;  
Nobuo Hatakeyama<sup>1</sup>; Tsutomu Shinohara<sup>3</sup>; Fumitaka Ogushi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>3</sup>Department of Clinical Investigation, National Hospital Organization, Kochi Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The aim of this study was to determine the safety of combined therapy of carboplatin (CBDCA) and weekly paclitaxel (PTX) for postoperative pathological stage IB-IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC), and to explore its usefulness. **Patients and Methods.** Postoperative NSCLC patients aged between 29 and 79 with a performance status of 0-1 were enrolled from 2003 April to 2008 October. CBDCA was administered on day 1, while PTX was administered on days 1, 8 and 15 during a therapy period of 28 days. The doses administered were all within the area under the curve (AUC) 5 for CBDCA and 60 mg/m<sup>2</sup> for PTX. Standard therapy was 4 courses. Toxicity was defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. We examined the toxicity and administration ratios of CBDCA and weekly PTX. **Results.** In all patients, G3-4 hematologic toxicities were detected as neutropenia in 8 cases (27.6%), anemia in 3 cases (10.3%), leukopenia in 2 cases (6.9%), thrombocytopenia in 1 case (3.4%), and febrile neutropenia in 1 case (3.4%). G3-4 non-hematologic toxicities were detected as hematemesi in 1 case (3.4%). There were no treatment-related deaths. We stopped the administration of PTX in 11 cases (3.4%), and the PTX delivery rate was 310/321 (96.6%). **Conclusion.** These results showed that the combination of CBDCA and weekly PTX had mild toxicity, and that this combination was effective is feasible and in patients with postoperative NSCLC.

(JLCC. 2011;51:165-170)

**KEY WORDS** — Weekly paclitaxel, Carboplatin, Adjuvant chemotherapy, Non-small cell lung cancer

Reprints: Fumitaka Ogushi, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Kochi Hospital, 1-2-25 Asakuranishimachi, Kochi-city, Kochi 780-8077, Japan (e-mail: fogushi@kochi.hosp.go.jp).

Received October 18, 2010; accepted March 4, 2011.

**要旨** — **目的.** 病理病期 IB~IIIB 期非小細胞肺癌に対する carboplatin (CBDCA) + weekly paclitaxel (PTX) 併用化学療法的安全性を検討する。 **対象と方法.** 2003 年 4 月より 2008 年 10 月までの 5 年 7 ヶ月間の肺癌手術症例で術後化学療法として CBDCA + weekly PTX による化学療法を行った症例を対象とした。 CBDCA は第 1 病日

に、PTX は第 1, 8, 15 病日に 28 日間隔で投与した。 CBDCA AUC=5, PTX 60 mg/m<sup>2</sup> を投与量とし、4 クールを標準治療とした。有害事象の評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 により行った。検討項目は、毒性、完遂率で、これらをレトロスペクティブに検討した。 **結果.** 29 例で検討し

独立行政法人国立病院機構高知病院 <sup>1</sup>呼吸器科, <sup>2</sup>呼吸器外科, <sup>3</sup>臨床研究部。

別刷請求先: 大串文隆, 独立行政法人国立病院機構高知病院呼

吸器科, 〒780-8077 高知県高知市朝倉西町 1 丁目 2 番 25 号 (e-mail: fogushi@kochi.hosp.go.jp)。

受付日: 2010 年 10 月 18 日, 採択日: 2011 年 3 月 4 日。

た。G3/4の血液毒性は、好中球減少8例(27.6%)、貧血3例(10.3%)、白血球減少2例(6.9%)、血小板減少1例(3.4%)、発熱性好中球減少症1例(3.4%)に認めた。G3/4の非血液毒性は、吐血1例(3.4%)に認めた。治療関連死は認めなかった。PTXの投与を中止した回数は

11回(3.4%)でありPTXの投与完遂率は96.6%であった。**結論**。本治療法は副作用が軽微であり、安全に実施することができた。

**索引用語**—— Weekly paclitaxel, Carboplatin, 補助化学療法, 非小細胞肺癌

## はじめに

進行肺癌に対する化学療法は、腫瘍縮小効果による延命効果を期待するのに対して、術後補助化学療法は完全切除であるがゆえに、微小転移細胞の殺細胞効果に期待した。再発、進展の阻止、遅延にある。また、完全切除例においては既に治癒している可能性もあるため、治療関連死はなんとしても避けなければならない。

現在、NSCLCに対する標準治療は、プラチナ製剤と新規抗癌剤との併用療法であるとされ<sup>1,2</sup> Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)では、その毒性の少なからずCBDCA+PTXを進行NSCLCに対する標準治療として推奨した<sup>3</sup>。その際、PTXは3週間隔/3時間投与方法が標準的とされた。しかしながら近年、PTXの投与方法としてweekly/1時間投与が注目されており、様々な癌種で、その抗腫瘍効果増強と毒性軽減の可能性が示唆されている<sup>4,5</sup>。

しかし、NSCLCの術後症例に対するCBDCA+weekly PTX療法の認容性については報告されていない。

今回われわれは、CBDCA+weekly PTX併用療法の術後NSCLCに対する認容性を検討するために、レトロスペクティブに解析を行った。本併用療法の安全性を検証し、若干の文献的考察を加え報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象症例は2003年4月より2008年10月までに、肺癌手術症例で術後化学療法としてCBDCA+weekly PTX併用療法を施行した29例とした。

### 2. 治療方法

PTXは治療開始第1, 8, 15病日に、CBDCAは治療開始第1病日に投与した。投与順はPTX, CBDCAの順とし、原則として28日間隔で治療を行った。PTXに対するアナフィラキシー反応予防のための前投薬として、リン酸デキサメタゾン8mg静注、塩酸ジフェンヒドラミン50mg経口、およびファモチジン20mg静注投与を、いずれもPTX投与30分前までに終了することとした。PTXは1時間点滴静注とし、投与時には、0.22 μm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などでPTXの溶解液が接触する部分に、DHEP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(5HT3拮抗剤)を投与することとした。CBDCA投与量はCalvert式にて算出し、Ccrの実測値はCockcroft-Gaultを用いた。投与量はCBDCA AUC=5 (mg/ml・min)、PTX 60 mg/m<sup>2</sup>とし、4クールを標準治療とした。

### 3. 治療開始基準および中止基準

第2週目以降の投与においては、PTX投与の前日または当日の白血球数が2000/μl未満もしくは好中球数が1000/μl未満または血小板数が5万/μl未満の場合、もしくは投与当日にG2以上の非血液毒性(脱毛を除く)を認めた場合あるいは主治医が投与を適さないと判断した場合には、PTX投与を中止することとした。2コース目以降の投与開始基準は、2コース目以降の第1病日投与時に、投与前日もしくは当日に白血球数3000/μl以上、好中球数1500/μl以上、および血小板数10万/μl以上の基準を満たしていることとした。投与開始基準を満たさない場合は投与を中止することとし、前回の投与終了後3週間を経過しても基準を満たさない場合、それ以降の治療は中止することとした。

### 4. 観察項目および毒性、完遂率

治療前に身体所見、胸部単純X線写真、胸部CT、血液検査、生化学検査、尿検査、腫瘍マーカー、心電図を施行した。治療開始後、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査は少なくとも週1回施行した。また、胸部単純X線写真は週1回施行した。毒性の評価はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0を用いた。また、完遂率は実施されたPTX投与回数を予定されたPTX投与回数で割ることにより算出した。

## 結果

### 1. 患者背景

Table 1に症例の背景因子を示す。2003年4月より2008年10月の間に、独立行政法人国立病院機構高知病院呼吸器科に入院し、手術が施行された非小細胞肺癌患

**Table 1.** Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients
Age	
Mean	66.4
Range	29-79
Gender	
Male	17
Female	12
Performance status	
0-1	29
2	0
Stage	
IB	7
IIA	1
IIB	3
IIIA	14
IIIB	4
Histology	
Adenocarcinoma	21
Squamous cell carcinoma	6
Unclassified	2

者は164例であり、そのうち74例に術後化学療法が施行された。未実施例の特徴は、PS不良、術後合併症の遷延、患者が希望しないことであった。術後化学療法のレジメンは、UFT 31例、CBDCA+weekly PTX 29例、CDDP+VNR 5例、CDDP+GEM 4例、S-1 3例、GEM+VNR 1例、CBDCA+PTX 1例であり、これらのうちのCBDCA+weekly PTX 併用療法が施行された29例を対象とした。CBDCA+weekly PTXは併用化学療法の72.5%を占めていた。UFT実施例の特徴は31例中29例が病理病期I期であった。CBDCA+weekly PTXの29例の内訳は、年齢分布29~79歳(年齢中央値62歳)、男性17例、女性12例で、PSは全例が0~1であった。臨床病期はIB期7例、IIA期1例、IIB期3例、IIIA期14例、IIIB期4例であり、組織型は腺癌21例、扁平上皮癌6例、分類不能2例で、手術からCBDCA+weekly PTX併用療法を開始するまでの間隔は平均で44.9日(18~105日)であった。

## 2. 毒性

血液毒性の結果をTable 2に示す。G3の白血球減少は2例(6.9%)に認められた。G4の白血球減少は認められ

**Table 2.** Hematologic Toxicity

Toxicities	n (% patients)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematological toxicities				
Leukopenia	6 (20.7)	13 (44.8)	2 (6.9)	0
Neutropenia	1 (3.4)	8 (27.6)	6 (20.7)	2 (6.9)
Febrile neutropenia	NA*	NA*	1 (3.4)	0
Thrombocytopenia	8 (27.6)	3 (10.3)	0	1 (3.4)
Anemia	13 (44.8)	13 (44.8)	3 (10.3)	0

\*Not applicable because there were no observed NCI-CTC criteria. NCI-CTC=National Cancer Institute-Common Terminology Criteria.

**Table 3.** Non-hematologic Toxicity

Toxicities	n (% patients)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Non-hematological toxicities				
Nausea	14 (48.3)	6 (20.7)	0	0
Vomiting	3 (10.3)	2 (6.9)	0	0
Diarrhea	9 (31.0)	2 (6.9)	0	0
Arthralgia	6 (20.7)	0	0	0
Myalgia	6 (20.7)	0	0	0
Allergic reaction	1 (3.4)	0	0	0
Neuropathy	2 (6.9)	1 (3.4)	0	0
Hematemesis	0	0	1 (3.4)	0
Alopecia	15 (51.7)	0	NA*	NA*

\*Not applicable because there were no observed NCI-CTC criteria. NCI-CTC=National Cancer Institute-Common Terminology Criteria.

**Table 4.** Paclitaxel Delivery Rate

	No. of PTX courses	No. of completed courses	Delivered%
Total	321	310	96.6

なかった。G3の好中球減少は6例(20.7%)、G4の好中球減少は2例(6.9%)に認められ、G-CSF製剤は2例に投与し、1例は2日間投与にて軽快し、もう1例は5日間投与にて軽快した。また、全コースを通じて、38°C以上の発熱を伴うG3以上の好中球減少は1例(3.4%)、全107コース中1コース(0.9%)に認め、G4の血小板減少は1例(3.4%)、全107コース中1コース(0.9%)に認められた。非血液毒性をTable 3に示す。G3、G4の非血液毒性はG3の吐血を1例に認めたが、この1例は幽門後壁に露出血管を有する潰瘍を認めたため、エタノール0.2mlと生理食塩液1mlを2回局所に局注し、トロンピン5000単位を散布した。Hb 7.6 g/dlであったため、輸血は施行せず、PPIの投与によって軽快した。末梢神経障害は全107コース中、G1を5コース(4.7%)に、G2を2コース(1.9%)に認めたのみであり、G3以上の神経障害は認められなかった。過敏反応はG1を1例(3.4%)に認めたのみで、治療継続に影響するものはなかった。

### 3. 治療完遂率

PTX投与実施予定回数、投与実施回数、投与完遂率をTable 4に示す。107コース、310回のPTX投与が行われた。すべてのコースを通じて、予定されたPTXの投与が中止されたのが7症例、計11回であった。1例目はG2の白血球、好中球減少と主治医の判断によって4コース目の第8病日の投与が中止された。2例目はG3の白血球、好中球減少によって2コース目の第15病日と、G2の白血球、好中球減少と主治医の判断によって3コース目の第15病日の投与がそれぞれ中止された。3例目はG2の好中球減少と主治医の判断によって1コース目の第8病日と、G3の好中球減少で2コース目の第15病日の投与がそれぞれ中止された。4例目はG1の下痢と主治医の判断によって4コース目の第15病日の投与が中止された。5例目はG3の白血球減少によって3コース目の第15病日と、G3の好中球減少によって4コース目の第15病日の投与が中止された。6例目はG1の下痢と主治医の判断によって3コース目の第15病日と、G4の血小板減少によって4コース目の第15病日の投与が中止された。7例目はG1の発熱によって1コース目の第15病日の投与が中止された。PTX投与全107コース321回の治療完遂率は96.6%であった。

この29例は2010年12月現在、生存が23例、死亡が

6例で、再発を認めた症例が13例、現在までに再発を認めない症例が16例であった。再発症例において、CBDCA+weekly PTX投与開始日から再発までの平均日数は363日(56~1113日)であったが、再発の症例数が少ないためにprogression free survivalの解析には達していない。

### 考 察

今回われわれは、病理病期IB~IIIB期NSCLCに対するCBDCA+weekly PTX併用術後化学療法の安全性について、レトロスペクティブに解析を行った。その結果、血液毒性、末梢神経障害を含む非血液毒性も軽微であり、治療完遂率も96.6%と良好であり、本治療法は認容性に優れていることが示唆された。

現在まで、NSCLCの術後化学療法はCDDP+VNRが標準的とされている。<sup>6,7</sup> また、進行肺癌に対する化学療法と異なり、術後補助化学療法では、標的病変を認めず、micrometastasisの癌細胞の殺傷効果、または肺癌の再発時期を遅らせることによる延命効果を期待する。したがって、術後補助化学療法による全身状態の悪化および治療関連死は避けなければならない。ゆえに、手術によるPSの悪化、腎機能低下、高齢者症例に対して、必ずしもCDDPの投与が適しているとは言えない。そこで、進行肺癌に対する標準治療とされているCBDCA+weekly PTX併用術後補助療法として用いた。既に、CALGB9633試験<sup>8</sup>においてT2N0M0IB期のNSCLCの完全切除例で、割付後4年時の全生存率でCBDCA+PTX群が経過観察群と比較して12%のabsolute benefitが見られ、ハザード比0.62、p値は0.028により中間解析の結果、予め計画していた中止基準を満たしたため、試験が中止され、CBDCA+PTX群の有効性が証明されているが、その後の追跡報告で、長期予後に関しては、延命効果に統計学的な有意差は認められなかった。

現在まで、PTXの投与法は3週間隔/3時間投与法が標準的とされてきた。<sup>9,10</sup> しかしながら、その至適投与法は確立されているとは言えず、これまで様々な投与法が試みられている。weekly/1時間投与に関しては、PTXが低濃度からアポトーシスおよび血管新生阻害作用が得られることや、<sup>11</sup> 薬剤の投与間隔を短くし、腫瘍細胞に薬剤を頻回に曝露させることにより再増殖の時間を与えないというdose-dense therapyの概念から、その抗腫瘍効果増強の可能性が報告されている。<sup>12</sup> 一方、weekly投与により好中球減少と相関があるとされる血中濃度0.05 μM/lを超える持続時間が、3週間隔投与に比し短くなることや、<sup>12-15</sup> 臨床的にもPTXのDLTである好中球減少や末梢神経障害が有意に減少し、認容性が高かったことが報告され、標準投与法に比し毒性軽減の可能性も

期待されている。<sup>15</sup>

肺癌の臨床試験における CBDCA + PTX 併用療法の標準投与方法での末梢神経障害については、先に述べた CALGB9633 試験では grade III 以上が 173 例中 8 例 (4.6%) に認められたのに対し、高齢者および進行肺癌を対象とした Sakakibara らおよび Belani らの報告ではそれぞれ 40 例中 10 例 (25%), 214 例中 18 例 (8.4%) であった。このように患者背景の違いによって末梢神経障害の発現に差があるものの、Sakakibara らおよび Belani らの報告による比較対象である weekly 投与での grade III 以上の頻度はそれぞれ 40 例中 0 例 (0%) と 217 例中 12 例 (5.5%) であり、いずれも weekly 投与での末梢神経障害が軽度であった。<sup>8,16,17</sup> 本報告での末梢神経障害は G1 が 2 例 (6.9%), G2 が 1 例 (3.4%) に認められたものの G3 以上は経験されず、過去の臨床試験の結果と矛盾していない。

CBDCA + PTX 併用療法は、他のプラチナ製剤と新規抗癌剤を用いたレジメンに比し低毒性であることが報告されているものの、好中球減少はほぼ同等で、末梢神経障害と筋肉痛がより多く出現することが知られており、<sup>18,19</sup> 本併用療法の課題である。本研究での好中球減少、末梢神経障害、および筋肉痛の頻度の少なさは、weekly 投与の特徴を反映していると考えられる。

PTX の weekly 投与方法は 3 週間隔/3 時間投与方法と比較して、間質性肺炎の発症率が高くなると懸念されているが、weekly 投与方法群 217 例中 3 例に、3 週間隔/3 時間投与方法群 214 例中 5 例に肺炎が認められ、少数例の検討ではあるが、PTX を weekly 投与にしても 3 週間隔/3 時間投与と肺毒性のリスクは変わらないと考えられる。<sup>17</sup>

NSCLC に対する術後化学療法での CBDCA + weekly PTX 併用療法は、従来の 3 週間隔の併用療法に比して、好中球減少や末梢神経障害、さらに筋肉痛といった副作用を軽減している可能性があり、腎機能低下、PS 不良、高齢者症例への NSCLC に対する化学療法の有用な選択肢の一つと考えられる。

## REFERENCES

- Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, 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;18:623-631.
- Yana T, Takada M, Origasa H, Ijima T, Yamamoto N, Nakagawa K, et al. New chemotherapy agent plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:328a.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98.
- Klaassen U, Wilke H, Strumberg D, Eberhardt W, Korn M, Seeber S. Phase I study with a weekly 1 h infusion of paclitaxel in heavily pretreated patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 1996;32A:547-549.
- Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, O'Flaherty C, McKenzie M, O'Connor C, et al. Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:187-192.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
- Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-5051.
- Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol*. 1995;13:1860-1870.
- Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, 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.
- Gianni L, Kearns CM, Giani A, Capri G, Viganó L, Locatelli A, et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol*. 1995;13:180-190.
- Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, Tong W, Tepler I, Currie V, 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.
- Glantz MJ, Choy H, Akerley W, Kearns CM, Egorin MJ, Rhodes CH, et al. Weekly paclitaxel with and without concurrent radiation therapy: toxicity, pharmacokinetics, and response. *Semin Oncol*. 1996;23(Suppl 16):128-135.
- Tamura T, Sasaki Y, Nishiwaki Y, Saijo N. Phase I study of paclitaxel by three-hour infusion: hypotension just after infusion in one of the major dose-limiting toxicities. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86:1203-1209.

15. Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Rosenberg P, Sorbe B, Puistola U, et al. An updated analysis of a randomized study of single agent paclitaxel given weekly versus every 3 weeks to patients with ovarian cancer treated with prior platinum therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:380a.
16. Sakakibara T, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:795-799.
17. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:468-473.
18. Huang CH, Langer CJ, Minniti C, Nahum K, Seldomridge J, Hutter B, et al. Phase III toxicity trial of carboplatin (Cb) plus either docetaxel (D) or paclitaxel (P) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary findings of OPN-001. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:337a.
19. Ohe Y, Saijo N, Ohashi Y, Nishiwaki Y, Nakagawa K, Tamura T, et al. Preliminary results of the Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Japan. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:624.