

ORIGINAL ARTICLE

## 間質性肺炎合併肺癌に対する 2nd line 化学療法 of 検討

磯部和順<sup>1</sup>・秦 美暢<sup>2</sup>・錦木教平<sup>1</sup>・坂本 晋<sup>1</sup>・  
高井雄二郎<sup>1</sup>・栃木直文<sup>3</sup>・伊豫田明<sup>2</sup>・本間 栄<sup>1</sup>

### Acute Respiratory Deterioration After Second-line Chemotherapy in Patients with Interstitial Pneumonia Associated with Lung Cancer

Kazutoshi Isobe<sup>1</sup>; Yoshinobu Hata<sup>2</sup>; Kyohei Kaburaki<sup>1</sup>; Susumu Sakamoto<sup>1</sup>;  
Yujiro Takai<sup>1</sup>; Naobumi Tochigi<sup>3</sup>; Akira Iyoda<sup>2</sup>; Sakae Homma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Surgery, Division of Chest Surgery,  
<sup>3</sup>Department of Surgical Pathology, Toho University, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The aim of this study was to evaluate the effectiveness and frequency of acute respiratory deterioration after second-line chemotherapy in patients with interstitial pneumonia associated with lung cancer. **Methods.** The records of 44 patients with lung cancer complicated by interstitial pneumonia treated between April 2004 and April 2013 were retrospectively evaluated in order to determine the clinical characteristics, second-line chemotherapy regimens and frequency of acute respiratory deterioration after second-line chemotherapy. **Results.** Acute respiratory deterioration after anti-cancer therapy was noted in eight of the 44 (18.2%) patients, five (62.5%) of whom died of respiratory failure. The frequency of acute respiratory deterioration among the patients treated with second-line chemotherapy was higher than that among the patients treated with first-line chemotherapy (8 of 80, 10%). The response rate and median progression-free survival after second-line chemotherapy were 0% and 1.4 months for small cell lung cancer and 3% and 1.8 months for non-small cell lung cancer, respectively. **Conclusions.** Acute respiratory deterioration is a frequent complication of second-line chemotherapy. Because the clinical effectiveness of second-line chemotherapy regimens was poor in the patients with lung cancer associated with interstitial pneumonia in the present study, the risks and benefits of such regimens should be carefully considered in this subgroup.

(JLCC. 2014;54:761-766)

**KEY WORDS** — Primary lung cancer, Interstitial pneumonia associated with lung cancer, Anti-cancer therapy-related acute respiratory deterioration, Second-line chemotherapy

Reprints: Kazutoshi Isobe, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: kazutoshiisobe@aol.com).

Received May 14, 2014; accepted August 26, 2014.

**要旨** — **目的.** 間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) 合併肺癌に対する 2nd line 化学療法の有用性, および抗癌剤関連急性呼吸障害の実態を明らかにする. **対象および方法.** 2004 年 4 月~2013 年 4 月に化学療法を施行した IP 合併肺癌 80 例中, 2nd line 化学療法を施行した 44 例を対象とし, 患者背景, 治療レジメン, 抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度を retrospective に検討した. **結果.** 抗癌剤関連急性呼吸障害を 8 例 (18.2%) に認め, 5/8

例 (62.5%) が死亡した. 2nd line における抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度は 1st line の頻度 (8/80 例, 10%) と比較すると高い傾向にあった. 2nd line 化学療法の奏効率, 無増悪生存期間 (中央値) は, 小細胞肺癌で 0%, 1.4 ヶ月, 非小細胞肺癌で 3%, 1.8 ヶ月であった. **結語.** IP 合併肺癌における 2nd line 化学療法は抗癌剤関連急性呼吸障害が 1st line と同様に認められ, 臨床効果が乏しいことから, リスクとベネフィットを考え慎重に施行すべ

東邦大学医学部<sup>1</sup>内科学講座呼吸器内科学分野(大森),<sup>2</sup>外科学講座呼吸器外科学分野,<sup>3</sup>病院病理学講座.  
別刷請求先: 磯部和順, 東邦大学医療センター大森病院呼吸器

内科, 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1(e-mail: kazutoshiisobe@aol.com).  
受付日: 2014 年 5 月 14 日, 採択日: 2014 年 8 月 26 日.

きである。

索引用語——原発性肺癌，間質性肺炎合併肺癌，抗癌剤

関連急性呼吸障害，2nd line 化学療法

## はじめに

間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) には 3.9~7.5% に肺癌が合併することが知られている。<sup>1,3</sup> IP 合併肺癌症例においては，手術，化学療法などの肺癌治療に伴い致死的な IP の急性増悪が生じることがあるため，治療法の選択に難渋する場合が多い。<sup>4</sup> 我々は，IP 急性増悪と抗癌剤による薬剤性肺炎を臨床的に区別することが困難であるため，両者を合わせて抗癌剤関連急性呼吸障害と定義し報告した。<sup>5</sup> しかしながら，IP 合併肺癌症例における 2nd line 化学療法の有用性や，抗癌剤関連呼吸障害の頻度については明らかにされていない。

## 対象および方法

2004 年 4 月~2013 年 4 月に当センターで化学療法を施行した IP 合併肺癌 80 例中，プラチナ併用化学療法後に 2nd line 化学療法を施行した 44 例 (55%) を対象として，患者背景，治療レジメン，抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度を retrospective に検討した。

通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) の定義は，ATS/ERS/JRS/ALAT の 2011 年版特発性肺線維症ガイドラインにおける UIP パターンおよび possible UIP パターンを UIP パターンとし，inconsistent with UIP パターンを non-UIP パターンとした。<sup>6</sup> IP の画像診断は 2 名の呼吸器内科医と 2 名の放射線科医で行い，コンセンサスを得た。

抗癌剤関連急性呼吸障害は，日本呼吸器学会のガイドラインの IP 急性増悪の定義に準じて以下のように定義した。<sup>7</sup>

1) 肺癌治療後に 1 ヶ月以内の経過で以下の①~③を満たすものとした。

①呼吸困難の増強，② HRCT 所見で線維化所見 + 新たに生じたスリガラス陰影 + 浸潤影，③動脈血酸素分圧の低下 (同一条件下で PaO<sub>2</sub> 10 torr 以上)。

2) 明らかな肺感染症，気胸，肺塞栓や心不全を除外する。CRP，LDH の上昇，KL-6，SP-A，SP-D などの上昇を参考所見とした。

統計学的手法は，2 群間の比較検討には unpaired-t 検定，危険因子の同定にはロジスティック解析，生存期間の同定には Kaplan-Meier 法を用いた。危険率 5% 未満を統計上有意差ありとした。

患者背景を Table 1 に示す。平均年齢が 70.5 歳 (56~

83 歳)，男性 38 例，女性 6 例，performance status (PS) は PS 0 が 8 例，PS 1 が 33 例，PS 2 以上が 3 例であった。組織型は腺癌が 19 例，扁平上皮癌が 8 例，小細胞肺癌が 13 例，分類不能非小細胞肺癌が 4 例であった。臨床病期は II 期が 3 例，III 期が 29 例，IV 期が 10 例，術後再発が 2 例であった。IP の亜分類は特発性間質性肺炎が 40 例，膠原病肺が 4 例で，UIP パターンが 23 例，non-UIP パターンが 21 例であった。喫煙指数は 1130 ± 647 であった。

2nd line 化学療法のレジメンでは，小細胞肺癌 (n = 13) ではノギテカン (NGT) が 6 例，ニドラン (ACNU) + バクリタキセル (PAC) が 4 例，塩酸イリノテカン (CPT-11) が 1 例，アムルビシン (AMR) が 2 例であった。非小細胞肺癌 (n = 31) ではドセタキセル (DOC) が 12 例，ビノレルビン (VRB) が 9 例，シスプラチン (CDDP) + VRB が 4 例，ペメトレキセド (PEM) が 4 例，カルボプラチン (CBDCA) + DOC が 1 例，ゲムシタビン (GEM) + CPT-11 が 1 例であった (Table 2)。2nd line の施行コース数は平均 2.2 (1~7) コースであった。

**Table 1.** Patient Characteristics (n = 44)

Mean age (Range)	70.5 (56-83) years
Gender (Male/Female)	38/6
PS 0/1/2	8/33/3
Histology	
Sm/Ad/Sq/NSCLC	13/19/8/4
Clinical stage	
II/III/IV/Rec	3/29/10/2
Subclassification of IP	
IIPs/RA-IP/SSs-IP/MPA-IP	40/2/1/1
UIP-pattern/non-UIP-pattern	23/21
Smoking history	
Current/Former/Never	15/27/2
Smoking index	1130 ± 647

PS: performance status, Sm: small cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, Rec: recurrence after surgical resection, IIP: idiopathic interstitial pneumonia, RA: rheumatoid arthritis, SS: systemic sclerosis, MPA: microscopic polyangiitis, UIP: usual interstitial pneumonia, non-UIP: non-usual interstitial pneumonia.

**Table 2.** Regimens of Second-line Chemotherapy (n = 44)

NSCLC (n = 31)	
DOC	12 (38.7%)
VRB	9 (29.0%)
CDDP + VRB	4
PEM	4
CBDCA + DOC	1
GEM + CPT-11	1
SCLC (n = 13)	
NGT	6 (46.2%)
ACNU + PAC	4
AMR	2
CPT-11	1

NSCLC: non-small cell lung cancer, DOC: docetaxel, VRB: vinorelbine. CDDP: cisplatin, PEM: pemetrexed, CBDCA: carboplatin, GEM: gemcitabine, CPT-11: irinotecan, SCLC: small cell lung cancer, NGT: nogitecan, ACNU: nimustine, PAC: paclitaxel, AMR: amrubicin.

**Table 3.** Frequency of Anti-cancer Therapy-related Acute Respiratory Deterioration (n = 44)

Regimen	Frequency % (n)
NSCLC	16.1% (5/31)
GEM + CPT-11	100% (1/1)
PEM	25% (1/4)
VRB	22.2% (2/9)
DOC	8.3% (1/12)
CDDP + VRB	0% (0/4)
CBDCA + DOC	0% (0/1)
SCLC	23.1% (3/13)
ACNU + PAC	50% (2/4)
AMR	50% (1/2)
NGT	0% (0/6)
CPT-11	0% (0/1)
All	18.2% (8/44)

## 結果

2nd line 化学療法の抗癌剤関連急性呼吸障害は8/44例(18.2%)に認められ、UIPパターンが5例とnon-UIPパターンが3例で、うち5/8例(62.5%)が死亡した。死亡した5例はUIPパターンが4例とnon-UIPパターンが1例であった。抗癌剤関連急性呼吸障害を発症したレジメンはACNU+PACとVRBが2例ずつ、AMR、

**Table 4.** Risk Factors for Acute Respiratory Deterioration According to the Univariate Logistic Regression Analysis (n = 44)

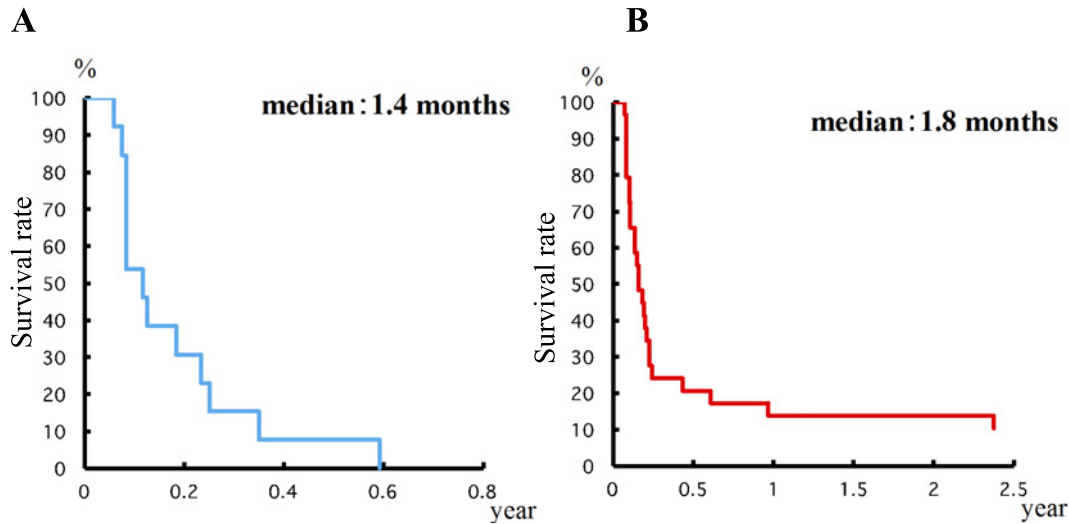
Predictor	Odds ratio (95%CI)	p-value
Age	0.96 (0.86-1.07)	0.51
PS	0.87 (0.21-3.51)	0.85
UIP-P	1.49 (0.31-7.19)	0.61
LDH	0.99 (0.99-1.01)	0.56
KL-6	1.001 (1.000-1.001)	0.19
SP-D	0.99 (0.99-1.01)	0.73
PaO <sub>2</sub>	1.02 (0.98-1.07)	0.37
%VC	0.97 (0.93-1.01)	0.13
%DL <sub>CO</sub>	1.001 (0.96-1.04)	0.95
%FEV <sub>1.0</sub>	1.006 (0.97-1.05)	0.76
S.I.	1.001 (1.000-1.003)	0.026

UIP-P: UIP pattern, S.I.: smoking index.

GEM + CPT-11, PEM, DOCが各1例ずつであった。1st line 化学療法における抗癌剤関連急性呼吸障害は8/80例(10%)であり(data not shown)、有意差はないものの2nd line 化学療法での抗癌剤関連急性呼吸障害の発症頻度は1st line 化学療法に比べ高い傾向にあった( $p=0.11$ )。抗癌剤関連急性呼吸障害を発症した症例の1st line のレジメンはCBDCA + PACが3例、CBDCA + エトポシド(VP-16)およびCBDCA + DOCが2例ずつ、S-1が1例で、1st line から2nd line までの期間は平均70.4(21~158)日であった。

各レジメン別の抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度は、小細胞肺癌でACNU+PACが50%(2/4例)、AMRが50%(1/2例)であった。非小細胞肺癌ではGEM+CPT-11が100%(1/1例)、PEMが25%(1/4例)、VRBが22.2%(2/9例)、DOCが8.3%(1/12例)であった(Table 3)。抗癌剤関連急性呼吸障害発症後のレジメン別の死亡率はACNU+PAC, AMR, DOCが100%、VRBが50%と高値であった。抗癌剤関連急性呼吸障害は2nd line 投与後平均12.5(7~22)日で発症し、治療はステロイドパルス療法が全例で施行され、sivelestatが4例、シクロスポリンが3例に使用されていた。また、間質性肺炎マーカーではKL-6が6/8例で発症前の値から1.3~6.4倍の上昇、SP-Dは全例で発症前の値から1.1~3.3倍の上昇が認められた。

抗癌剤関連急性呼吸障害の危険因子を同定するためロジスティック解析を行った。危険因子のうち年齢、LDH、KL-6、SP-D、PaO<sub>2</sub>、%VC、%DL<sub>CO</sub>、%FEV<sub>1.0</sub>、喫煙指数は連続変数を用いて、PSは0~1対2以上、IPの画像パターンはUIPパターン対non-UIPパターンで解析した。単変量解析において喫煙指数のみで有意な関連性を認めた(オッズ比:1.001, 95%信頼区間:1.000~1.003、



**Figure 1.** The median progression-free survival after second-line chemotherapy was 1.4 months for small cell lung cancer (n = 13) (A) and 1.8 months for non-small cell lung cancer (n = 31) (B).

$p=0.026$ ) (Table 4). しかし、多変量解析では有意な関連性を示す因子は認められなかった。

2nd line 化学療法の最良治療効果は、小細胞癌では奏効率 (RR) が 0%, 病勢制御率 (DCR) が 46% であり、無増悪生存期間 (PFS) は中央値 1.4 ヶ月であった。非小細胞癌では RR が 3%, DCR が 55% であり、PFS は中央値 1.8 ヶ月であった (Figure 1)。

## 考 察

原発性肺癌において、プラチナ製剤投与後増悪時の 2nd line 化学療法は有用であることが示されている。<sup>8</sup> 小細胞癌では主に AMR<sup>9</sup> や NGT,<sup>10</sup> 非小細胞肺癌では PEM<sup>11</sup> や DOC<sup>12</sup> が頻用され、日本肺癌学会のガイドラインでも推奨されている。しかし、IP 合併肺癌については通常の臨床試験における対象から除外されており、また IP 合併肺癌に限定した 2nd line 化学療法の臨床試験はなく、エビデンスに乏しいのが現状である。

IP 合併肺癌における 1st line 化学療法では、小細胞肺癌に対する CBDCA + VP-16,<sup>13</sup> 非小細胞肺癌に対する CBDCA + PAC<sup>14</sup> の有用性が確立されつつあるが、2nd line 以降の化学療法について有用性を示す報告はない。これは、IP 合併肺癌における 2nd line 化学療法は 1st line 化学療法に比較して有用性が期待し難い上に、1st line 化学療法終了後や再発時に PS が低下してしまうことが多いためと考えられる。さらに、抗癌剤を繰り返し投与することで抗癌剤関連急性呼吸障害発症のリスクを増加させる可能性が懸念されることから、実地臨床において best supportive care との選択に悩む場合も少なくない。

今回、2nd line 化学療法に限定した本検討での抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度は 18.2% (8/44 例) であった。IP 合併肺癌全体の抗癌剤関連急性呼吸障害は約 22.0~22.7% と報告されており、<sup>15,16</sup> 2nd line 化学療法でも 1st line 化学療法と同様に抗癌剤関連急性呼吸障害の発症に注意すべきである。さらに初回化学療法の影響や 2nd line までの期間の関与についても症例を集積し検討を行っていく必要がある。

また、抗癌剤関連急性呼吸障害まで IP の診断がつかなかったなど、様々な理由のため、9% (4/44 例) に IP に禁忌とされている抗癌剤 (GEM + CPT-11 : 1 例, AMR : 2 例, CPT-11 : 1 例) が使用されており、うち 2/4 例 (50%) に抗癌剤関連急性呼吸障害が発症していた。1st line では上記の禁忌薬剤の使用は認めず、抗癌剤関連急性呼吸障害の頻度が 1st line より 2nd line で高かった要因の一つとして考えられた。2nd line 化学療法投与前に今一度、既存肺における IP の有無を再確認する必要がある。

IP 合併肺癌に対する 2nd line 治療薬として選択可能な薬剤は、小細胞肺癌では NGT, PAC, DOC, 非小細胞肺癌では DOC, VRB, PEM, S-1 が挙げられる。本検討では抗癌剤関連急性呼吸障害が少ないレジメンとして、小細胞肺癌 (n = 13) では NGT が 6 例中 0 例 (0%), 非小細胞肺癌 (n = 31) では DOC が 12 例中 1 例 (8.3%) であった。峯岸ら<sup>17</sup> は全国 17 施設にアンケート調査を行い、278 例の IP 合併肺癌における 2nd line 化学療法の集計結果を報告している。その中で、抗癌剤関連急性呼吸障害の発症頻度は、小細胞肺癌における NGT は 13 例中 3 例で 23.1%, 非小細胞肺癌における DOC は 72 例中 11

例で15.3%と報告されている。また、1st lineとしての有用性が報告されている CBDCA + VP-16 と CBDCA + PAC では、それぞれ15例中0例(0%)および31例中3例(9.7%)と2nd lineとしても比較的安定的な結果が報告されているが、既に1st lineで多く使用されているため、2nd lineとしての有用性は限られたものと考えられる。その他、PEM, VRB, AMRなどは抗癌剤関連急性呼吸障害が28.6%, 25.0%, 33.3%と高頻度であることが報告されており、2nd lineにおいてNGTとDOCは比較的安全性が高い薬剤であると考えられる。ただし、これは単剤での使用成績であり、プラチナ製剤併用でCBDCA + DOCとして用いた場合、1st lineにおいて6例中4例(66.7%)という発症頻度が報告されており、注意が必要である。

IP合併肺癌における2nd line化学療法のRR, PFS(中央値)は小細胞肺癌(n=13)で0%, 1.4ヶ月、非小細胞肺癌(n=31)でも3%, 1.8ヶ月であった。IP非合併肺癌の2nd line化学療法では小細胞肺癌のNGTはRR:13%, PFS:2.3ヶ月,<sup>9</sup>非小細胞肺癌におけるDOCはRR:8.8%, PFS:2.9ヶ月<sup>18</sup>と報告されており、これらと比較しても臨床効果の乏しい傾向が認められた。しかし、本研究は単施設の後向き研究であるので、今後、前向きの他施設共同臨床試験での確認が必要であると考えられた。

## 結 語

IP合併肺癌における2nd line化学療法では抗癌剤関連急性呼吸障害が1st lineと同様に認められ、臨床効果は乏しいことから、リスクとベネフィットを考え慎重に施行すべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反:なし

## REFERENCES

- Park J, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2001;17:1216-1219.
- Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol*. 2001;76:53-57.
- Chiyo M, Sekine Y, Iwata T, Tatsumi K, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1141-1146.
- 磯部和順, 秦 美暢, 杉野圭史, 佐野 剛, 高井雄二郎, 木村一博, 他. 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討. *肺癌*. 2007;47:849-854.
- Isobe K, Hata Y, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Homma S. Clinical characteristics of acute respiratory deterioration in pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. *Respirology*. 2010;15:88-92.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
- 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き(改訂第2版). 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会, 編集. 東京:南光堂;2011:53-66.
- Fossella F, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-2362.
- Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, Maemondo M, Suzuki T, Gomi K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol*. 2008;26:5401-5406.
- O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5441-5447.
- Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. 2009;14:253-263.
- Mukohara T, Takeda K, Miyazaki M, Takifuji N, Terakawa K, Negoro S. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/M<sup>2</sup>) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;48:356-360.
- Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, Mizutani H, Kosaihiro S, Okano T, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol*. 2011;6:801-807.
- Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer*. 2011;71:70-74.
- Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H, Sudoh J, Noro R, Okano T, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med*. 2009;48:665-672.
- Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1242-1246.
- 峯岸裕司, 弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行/術後再発肺癌の二次治療以降の化学療法に関する実態調査. び

まん性肺疾患に関する調査研究班 平成 24 年度研究報告書. 2013;87-92.

18. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III

trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.