

肺癌化学療法における塩酸イリノテカンとカルボプラチン併用療法

岡三喜男¹・土井誠志¹

要旨—— **目的・方法**. トポイソメラーゼ I 阻害剤の塩酸イリノテカン (CPT-11) とプラチナ製剤のカルボプラチン (CBDCA) には交叉耐性がなく, 副作用のプロファイルが比較的異なり, また *in vitro* 併用で相乗効果がみられている. ここでは肺癌における CPT-11 + CBDCA 併用療法の成績とタキサンを加えた 3 剤療法について述べる. **結果**. 第 I 相と II 相試験の成績では, CPT-11 + CBDCA の奏効率は小細胞肺癌に対して 79~89%, 進行非小細胞肺癌に対して 22~36% と 1 年生存率 37.6~42.2% である. タキサンを加えた 3 剤併用では奏効率 32~56%, 中間生存期間は 11~16 カ月であるが有害事象の頻度は高い. 主な有害事象は白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 下痢である. **結論**. CPT-11 + CBDCA は他の併用療法と比較的同等の有用性を示し, とくにシスプラチン投与ができない症例, 心機能や腎機能低下症例, 外来治療には推奨される. (肺癌. 2003;43:837-842)

索引用語—— 小細胞肺癌, 非小細胞肺癌, 塩酸イリノテカン, カルボプラチン

Chemotherapy with Irinotecan and Carboplatin in Lung Cancer

Mikio Oka¹; Seiji Doi¹

ABSTRACT —— **Objective and Methods**. No cross-resistance is observed between irinotecan (CPT-11) and carboplatin (CBDCA) *in vitro*. The two drugs show clinically different toxicity profiles and synergistic antitumor effect in cancer cells *in vitro*. Here, we describe the results of combination chemotherapy with CPT-11 and CBDCA, and a three-drug regimen including taxane, in lung cancer. **Results**. Phase I and II trials of CPT-11 and CBDCA yielded response rates of 79 to 89% in small-cell lung cancer, and in advanced non-small-cell lung cancer the response rates were 22 to 36% with a 1-year survival rate of 37.6 to 42.2%. CPT-11 and CBDCA including taxane yielded response rate of 32 to 56% and median survival time of 11 to 16 months in non-small-cell lung cancer, however, adverse events occurred more frequently than in CPT-11 and CBDCA. The principal toxicities of CPT-11 and CBDCA were leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and diarrhea. **Conclusions**. CPT-11 and CBDCA have shown similar effectiveness to those of other chemotherapy regimens in lung cancer. This regimen is recommended especially for patients who cannot have cisplatin and have decreased cardiac or renal function, and is useful for chemotherapy of outpatients. (JLCC. 2003;43:837-842)

KEY WORDS —— Small-cell lung cancer, Non-small-cell lung cancer, Irinotecan, Carboplatin

はじめに

プラチナ製剤であるシスプラチン (CDDP) とトポイソメラーゼ I 阻害剤は, 臨床的に副作用のプロファイルが比較的異なり, *in vitro* では交叉耐性がなく併用で相乗

効果が認められている.¹⁻³ 今回, 同じプラチナ製剤であるカルボプラチン (CBDCA) とトポイソメラーゼ I 阻害剤である塩酸イリノテカン (CPT-11) 併用療法と, その他の新規抗癌剤であるタキサンを加えた 3 剤併用療法の肺癌化学療法における成績について述べる.

¹ 長崎大学医学部附属病院呼吸器内科.

別刷請求先: 岡 三喜男, 長崎大学医学部附属病院呼吸器内科, 〒852-8501 長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号 (e-mail: okamikio@net.nagasaki-u.ac.jp).

¹Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University

School of Medicine, Nagasaki, Japan.

Reprints: Mikio Oka, Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan (e-mail: okamikio@net.nagasaki-u.ac.jp).

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Calculation Formulas of Carboplatin Dosing

I. Calvert formula

$$\text{CBDCA dose (mg/body)} = \text{Target AUC (mg} \times \text{min/ml)} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

a. Creatinine clearance by Cockcroft-Gault formula

$$\text{Creatinine clearance} = [140 - \text{age}] \times \text{weight} \times 1.2 \times (1 - 0.15 \times \text{sex}) / \text{serum creatinine} \times 1000$$

[age (years), weight (kg), sex (male = 0, female = 1), serum creatinine (mmol/l)]

b. 24 hr Creatinine clearance

II. Chatelut formula

$$\text{CBDCA dose (mg/body)} = \text{Target AUC} \times \text{Carboplatin clearance (CBDCA}_{\text{CL}})$$

$$\text{CBDCA}_{\text{CL}} = 0.134 \times \text{weight} + \{218 \times \text{weight} \times (1 - 0.00457 \times \text{age}) \times (1 - 0.314 \times \text{sex})\} / \text{serum creatinine}$$

[weight (kg), age (years), sex (male = 1, female = 0), serum creatinine ($\mu\text{mol/ml}$)]

CBDCA, carboplatin; AUC, area under the concentration-time curve; GFR, glomerular filtration rate

(1) 塩酸イリノテカン (CPT-11)

日本で開発された CPT-11 は中国原産の植物である喜樹 (*Camptotheca acuminata*) から抽出された植物アルカロイドであるカンプトテシン (camptothecin) から半合成された抗癌剤である。CPT-11 は主に肝臓の carboxylesterase で活性型の SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) となり、細胞内の DNA トポイソメラーゼ I を阻害することにより抗腫瘍効果を示す。⁴ 排泄は胆汁が主で SN-38 の一部はそのままの形で、多くは肝の glucuronosyltransferase でグルクロン酸抱合され SN-38 glucuronide (SN-38 G) として胆汁中に排泄され一部は腸肝循環する。^{5,6} 主な有害事象は好中球減少、下痢、肺毒性であり使用においては注意が必要である。^{7,8} 単剤の奏効率は未治療非小細胞肺癌 (NSCLC) に対して奏効率 31.9%、中間奏効期間が 15 週、また中間生存期間 (MST) が 42 週⁷ と paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine などの新規抗癌剤と比較して遜色ない成績である。⁹ また小細胞肺癌 (SCLC) に対しては無効例や再発例に対して奏効率 47%、中間奏効期間が 57 日という成績が得られている。⁸

(2) カルボプラチン (CBDCA)

CBDCA は CDDP と同様にプラチナを含む化合物であり、DNA と結合することで抗腫瘍効果を示す。CBDCA 単剤の奏効率は SCLC で 26.7%、NSCLC で 9%~16% と低い奏効率であるが、新規抗癌剤との併用で良好な生存期間が得られていることから多用されている。CBDCA は CDDP と比較して悪心や嘔吐、神経毒性などの非血液毒性が少なく、¹⁰ 腎障害予防のための大量補液が不要であることから、心機能や腎機能が低下した症例でも使用できるという利点がある。用量規定因子は血小板減少であり、その程度は血中濃度曲線下面積 (AUC) に依存する。¹¹ CBDCA は主に腎で排泄され、Calvert¹² や Chatelut¹³ により投与量の計算式が報告されている (Table 1)。CBDCA の投与量は目標とする AUC (target

AUC) とカルボプラチン・クリアランス (CBDCA_{CL}) の積として表わされる。Calvert 式ではカルボプラチン・クリアランスは糸球体濾過率 (GFR) + 25 としているが、実地臨床で GFR を測定することは困難であり、24 時間クレアチニン・クリアランス (C_{Cr24h}) や Cockcroft-Gault¹⁴ などによる C_{Cr} 推測式で代用されている。しかし C_{Cr24h} は GFR を正確に反映せず、また尿量の変化により C_{Cr24h} も変化するため、安定した数値を得るには頻回に C_{Cr24h} を測定することが必要となる。

クレアチニンの測定法には酵素法 (PAP 法) と Jaffé 法がある。現在、日本におけるクレアチニンの測定法は酵素法であるが、上記の式が発表された当時の測定法は Jaffé 法であった。同法は酵素法より測定値が約 0.2 高いためこの測定法で投与量を計算した場合は過量投与となり、毒性が強くなる可能性がある。¹⁵ Chatelut 式は体重、年齢、性別、血清クレアチニン値を用いて直接 CBDCA_{CL} を計算する式であり、蓄尿が不要のため外来で CBDCA を使用する際に血液検査、身長、体重測定により投与量が容易に決定できる。しかし、この式の血清クレアチニン値測定法は Jaffé 法であり PAP 法ではない。このため酵素法 (PAP 法) で測定した場合に数値の変換が必要である。¹⁵ 我々は過去のクレアチニン測定データから変換式を用いて CBDCA 投与量を計算している。

(3) 小細胞肺癌における CPT-11 + CBDCA

CDDP と CPT-11 の併用療法は進展型 (ED-SCLC) に対して比較的良好な成績を示し、Kudoh らの第 II 相試験において CR 率 29%、奏効率 84%、中間生存期間 13.2 カ月の報告がある。¹⁶ これを基に Noda らは ED-SCLC に対して CDDP + CPT-11 vs CDDP + Etoposide の無作為化第 III 相試験を行い、CDDP + CPT-11 群が奏効率、MST とともに CDDP + Etoposide 群を上回った (奏効率 84.8% vs 67.5%, $P=0.02$, 中間生存期間 12.8 カ月 vs 9.4 カ月, $P=0.002$).¹⁷ このことから CDDP + CPT-11 は ED-SCLC に対して標準的治療となりつつある。CDDP と同じプラ

Table 2. Chemotherapy with Irinotecan and Carboplatin in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Study	Phase	Dose		Response rate (%)	MST	1 year-survival rate (%)	Major toxicities
		CBDCA	CPT-11 (mg/m ²)				
Takeda ²⁵	II n = 36	AUC = 5 _{dl} †	50 _{dl, 8, 15}	25	10.3 mo	42.2	Neutropenia, anemia thrombocytopenia
Read ²⁶	II n = 21	AUC = 5 _{dl} †	200 _{dl}	26			Neutropenia, neutropenic fever
Fukuda ¹⁸	I / II n = 12/61	AUC = 5 _{dl} ‡	50 _{dl, 8, 15}	36/34	10.0 mo	37.6	Neutropenia, anemia thrombocytopenia, diarrhea
Okamoto ^{27*}	I n = 20	AUC = 5 _{dl} †	60 _{dl, 8, 15}	35			Neutropenia, anemia, N&V thrombocytopenia, diarrhea
Sato ²⁰	I n = 18	300 mg/m ² _{dl}	50 _{dl, 8, 15}	22			Neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea
Sunpaweravong ²⁸	I n = 10	AUC = 5 _{dl} †	50 _{dl, 8}				Neutropenia, anemia thrombocytopenia, diarrhea

* rhG-CSF support; † calculated by Calvert formula; ‡ calculated by Chatelut formula; N & V, nausea and vomiting CBDCA, carboplatin; CPT-11, irinotecan; MST, median survival time; AUC, area under the concentration-time curve

チナ製剤であるCBDCAを用いたSCLCに対するCBDCA+CPT-11の成績は少ない。我々は初回治療としてSCLCを含む未治療固形癌を対象に第I相試験を行い、至適投与量はCBDCA (AUC5, Chatelut 式, day 1) + CPT-11 (50 mg/m², days 1, 8, 15), SCLCに限っては奏効率85% (11/13), CR率31%, PR率54%と第I相試験ではあるが良好な成績を報告した。¹⁸ この結果を基にKinoshitaらは未治療SCLCに対するCBDCA (AUC5, Chatelut 式 on day1) + CPT-11 (50 mg/m², days 1, 8, 15) の第II相試験を発表した。¹⁹ LD-SCLCにおいて奏効率89%, CR率37%, またED-SCLCにおいて奏効率79%, CR率21%であり, MSTはLD-SCLCで27.7カ月, ED-SCLCで9.7カ月であった。¹⁹ 毒性は (Grade 3以上) 貧血40%, 白血球減少33%, 好中球減少74%, 血小板減少41%, 非血液毒性においては下痢13%, 悪心と嘔吐8%であり, 本療法は耐受性に優れSCLCに対して有望な併用療法であると結論した。¹⁹ SatoらはSCLCとNSCLCに対する第I/II相試験を行い至適投与量はCBDCA (300 mg/m², day 1) + CPT-11 (50 mg/m², days 1, 8, 15) とし, SCLCに対しては奏効率81%であった。²⁰ しかしCBDCAの実測AUC値が2.87~9.31と幅が広く, 限局型に対して奏効率が80%以下であったため第II相試験が中断となった。再発, 治療抵抗性SCLCに対する第II相試験ではNakaら²¹ はCBDCA (AUC2, days 1, 8, 15) + CPT-11 (50 mg/m², days 1, 8, 15) で奏効率31%, MST 6.1カ月, またHiroseら²² はCBDCA (AUC5, Calvert 式, day 1) + CPT-11 (50 mg/m², days 1, 8) にて奏効率68%, MSTは194日であり, 他のsecond-lineと比較しても有効な併用と思われる。

(4) 非小細胞肺癌におけるCPT-11+ CBDCA (Table 2)

進行NSCLCに対するプラチナ製剤+新規抗癌剤の

ECOG4群比較試験²³ では, 奏効率17~22%, MST7.4~8.1カ月, 1年生存率31~36%と新規抗癌剤の間で差がなく, いずれかのプラチナ製剤+新規抗癌剤併用が標準治療と考えられる。Negoroら²⁴ はCDDP (80 mg/m², day 1) + CPT-11 (60 mg/m², days 1, 8, 15) とCDDP (80 mg/m², day 1) + vindesine (3 mg/m², days 1, 8, 15), CPT-11単剤 (100 mg/m²) の第III相試験が行われ, 奏効率43.7%, 31.7%, 20.5%, MST 50.0週, 45.6週, 46.0週と有意差は認めなかったが既存の併用療法より良好な効果を認めている。またCPT-11単剤もCDDP+vindesine群と比較して有効性は劣らないことを示し, CPT-11がNSCLCに対して有効な薬剤であることが再確認された。わが国のプラチナ製剤+新規抗癌剤 (CDDP+gemcitabine, CDDP+vinorelbine, CBDCA+paclitaxel) とCDDP+CPT-11の4群比較試験では, 奏効率30~33%と差がなく今後の生存率などの解析結果が待たれる。第II相とIII相試験でのCDDP+CPT-11の成績は奏効率30~40%, 1年生存率30~40%, MST 10カ月であり, 同じプラチナ製剤であるCBDCAとCPT-11の併用第II相試験の成績はTakedaら²⁵ が報告している。CBDCA (AUC 5, Calvert 式, day 1) + CPT-11 (50 mg/m², days 1, 8, 15) で奏効率25.0%, MST 10.2カ月, 1年生存率42.2%と前述のCPT-11単剤の成績を下回っていた。血液毒性 (Grade 3以上) では白血球減少76.5%, 貧血26.5%, 血小板減少47.1%と比較的高頻度であり, 25%の症例で血小板輸血が必要であった。非血液毒性は悪心・嘔吐36.1% (Grade 3), 下痢5.9% (Grade 3以上), 脱毛5.9% (Grade 3), 皮疹2.9% (Grade 3以上) であった。奏効率が低かった原因として骨髄抑制によるCPT-11のdose intensityが低下したことを挙げている。Readら²⁶ はCBDCA (AUC5, day 1) + CPT-11 (250 mg/m², day 1より200

Table 3. Chemotherapy with Irinotecan, Carboplatin, and Taxanes in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Study	Phase	Dose		Taxanes	Response rate (%)	MST	Major toxicities
		CBDCA	CPT-11 (mg/m ²)				
Pectasides ^{29*}	II n = 50	AUC = 2 _{d1, 8}	60 _{d1, 8, 15}	DTX 20 mg/m ² _{d1, 8, 15}	56	14.8 mo	Neutropenia, diarrhea, neutropenic fever
Natale ³⁰	I / II n = 40 †	AUC = 6 _{d1}	100 _{d1}	PTX 225 mg/m ² _{d1}	51.5	11.6 mo	Neutropenia, neutropenic fever
Socinski ³¹	II n = 40	AUC = 5 _{d1}	100 _{d1}	PTX 175 mg/m ² _{d1}	32	12.5 mo	Neutropenia, neutropenic fever, diarrhea, asthenia, N&V, anemia, dyspnea
Fujita ^{32*}	I n = 22	AUC = 5 _{d1}	50 _{d1}	DTX 60 mg/m ² _{d1}	38.1	278 days	Diarrhea
Fujita ^{33*}	I n = 31	AUC = 5 _{d1}	60 _{d1, 8}	DTX 30 mg/m ² _{d1, 8}	32.3	490 days	Diarrhea, neutropenic fever

Carboplatin dose was calculated by Calvert formula. *rhG-CSF support; † Phase II study only; N & V, nausea and vomiting CBDCA, carboplatin; CPT-11, irinotecan; MST, median survival time; AUC, area under the concentration-time curve; PTX, paclitaxel; DTX, docetaxel

mg/m², day 1 に減量)の第 II 相試験で奏効率 26% (MST 未発表), 毒性 (Grade 3 以上) は CPT-11 200 mg/m² 群で白血球減少 7/16, 血小板減少 2/16, であり, 非血液毒性では肺炎, 肺塞栓, 憩室炎, 心嚢水貯留 (各 1 例) であったが, 下痢は見られなかった. 第 I 相試験の成績では前述の Fukuda ら¹⁸ は同レジメンにて未治療 NSCLC に対して奏効率 36%, また Sato ら²⁰ の第 I/II 相試験では 22% であった. また Okamoto らの rhG-CSF 製剤併用の CBDCA + CPT-11 の第 I 相試験の報告では,²⁷ 至適投与量が CBDCA (AUC5, Calvert 式, day 1) + CPT-11 (60 mg/m², days 1, 8, 15) とし, 奏効率 37% であった. 毒性は CBDCA が AUC5, CPT-11 70 mg/m² で 2/6 に Grade 4 の下痢があり MTD となっている. また比較的貧血や血小板減少が高頻度であった. Sunpaweravong らは CBDCA (day 1) + CPT-11 (days 1, 8) で CBDCA (AUC 5) + CPT-11 (50 mg/m², days 1, 8) が至適投与量と決定した.²⁸ 毒性 (Grade 3 以上) は血小板減少 5/14, 白血球減少 2/14, 好中球減少 6/14, 発熱を伴う白血球減少 2/14, 貧血 1/14, 下痢 3/14 であった.

(5) 非小細胞肺癌と小細胞肺癌に対する CBDCA + CPT-11 + 新規抗癌剤の 3 剤併用

NSCLC に対して CBDCA + CPT-11 + 新規抗癌剤の併用療法は, タキサンを中心に行われている (Table 3). Pectasides ら²⁹ は CBDCA (AUC2, Calvert 式, days 1, 8, 15) + CPT-11 (60 mg/m², days 1, 8, 15) + docetaxel (20 mg/m², days 1, 8, 15) に G-CSF 製剤を併用した第 II 相試験を行い, 50 例に対し奏効率 56%, 奏効期間 9.6 カ月, MST 14.8 カ月, 1 年生存率 55% と良好な成績を示した. 血液毒性 (Grade 3 以上) は好中球減少 26% であったが, 発熱を伴う好中球減少 14% と高率であった. 非血液毒性 (Grade 3 以上) は下痢が 28%, うち入院が必要で

あった症例が 6% あり, CPT-11 によると思われる毒性が増強していた. また嘔気や嘔吐が 18%, 神経毒性 10%, 全身倦怠感 10% と他の CBDCA + CPT-11 併用療法と比較して高率であった. Natale ら³⁰ は CBDCA + CPT-11 + paclitaxel の第 I/II 相試験を行い, 第 II 相試験において CBDCA (AUC6, day 1) + CPT-11 (100 mg/m², day 1) + paclitaxel (225 mg/m², day 1) で好中球減少 35% が見られ, また発熱を伴う好中球減少 30% と骨髄毒性は高頻度であった. 奏効率 51.5% は良好であったが毒性が強く薬物動態における相互作用が強く見られたと推測している. Socinski³¹ は CBDCA + CPT-11 + paclitaxel 併用療法を行い CBDCA (AUC5, Calvert 式, day 1) + CPT-11 (100 mg/m², day 1) + paclitaxel (175 mg/m², day 1) の 3 週間隔にて治療を行い, 奏効率 32%, MST12.5 カ月, 1 年生存率 50%, 2 年生存率 21% であった. 有害事象 (Grade 3 以上) は好中球減少 78% と高率であり発熱を伴った症例は 20% であった. また倦怠感 20%, 下痢 20%, 嘔気 18%, 嘔吐 13%, 貧血 10%, 呼吸困難 10% と Grade 3 を超える非血液毒性も高頻度であった. Fujita らは G-CSF 使用による 2 つの CBDCA + CPT-11 + docetaxel 3 剤併用第 I 相試験を行った.^{32,33} CBDCA (AUC5, Calvert 式, day 1) + CPT-11 (50 mg/m², day 1) + docetaxel (60 mg/m², day 1) 3 週間隔と, CBDCA (AUC5, Calvert 式, day 1) + CPT-11 (60 mg/m², days 1, 8) + docetaxel (30 mg/m², days 1, 8) 3 週間隔について奏効率と MST はそれぞれ前者が 38.1% と 278 日, 後者が 32.3% と 490 日, 後方で MST の延長がみられた. DLT は前者で下痢, 後方で下痢と発熱性好中球減少であった.

Glisson らは ED-SCLC に対して paclitaxel + CPT-11 + CBDCA の第 II 相試験を行った.³⁴ 26 例の ED-SCLC に対して paclitaxel (175 mg/m², day 1) + CPT-11 (100 mg/

m², day1) + CBDCA (AUC5, day 1)を行い、奏効率 88.5%, CR 率 57.7%, MST 12.3 カ月, 1 年生存率 38.5%, 2 年生存率 19.2% であり Performance Status が 0/1/2 = 15% / 39% / 46% と不良群が多かったにも関わらず良好な成績であった。しかし 3 剤併用の意義は未だ証明されておらず、頻用されていないのが現状である。

まとめ

今回、肺癌に対する CPT-11 + CBDCA の併用療法についてまとめた。本レジメンは同じプラチナ製剤である CDDP との併用療法と比較して、腎毒性が低く大量輸液が不要であることから、外来治療が可能である。また心機能や腎機能低下症例にも比較的 safely に投与できるため有用な併用療法と思われる。しかし骨髄抑制のなかでとくに血小板減少に注意が必要である。CBDCA の投与量の計算には各種の方法があり、腎機能や全身状態を考え投与量を決定する。

CBDCA + CPT-11 + 新規抗癌剤の 3 剤併用療法については、奏効率は比較的高いものの血液毒性や非血液毒性が強く注意が必要である。

REFERENCES

1. Fukuda M, Nishio K, Kanzawa F, et al. Synergism between cisplatin and topoisomerase I inhibitors, NB-506 and SN-38, in human small cell lung cancer cells. *Cancer Res.* 1996;56:789-793.
2. Kano Y, Akutsu M, Suzuki K, et al. Effects of carboplatin in combination with other anticancer agents on human leukemia cell lines. *Leukemia Res.* 1993;17:113-119.
3. Kanzawa F, Sugimoto Y, Saijo N, et al. Establishment of a camptothecin analogue (CPT-11)-resistant cell line of human non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 1990;50:5919-5924.
4. Hsing Y-H, Hertzberg R, Hecht S, et al. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J Biol Chem.* 1985;260:14873-14878.
5. Kaneda N, Nagata H, Furuta T, et al. Metabolism and pharmacokinetics of the camptothecin analogue CPT-11 in the mouse. *Cancer Res.* 1990;50:1715-1720.
6. Atsumi R, Suzuki W, Hakusui H, et al. Identification of the metabolites of irinotecan, a new derivative of camptothecin, in rat bile and its biliary excretion. *Xenobiotica.* 1991;21:1159-1169.
7. Fukuoka M, Nishitani H, Suzuki A, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:16-20.
8. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:1225-1229.
9. Green MR. New directions for chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Chest.* 1993;103:S370-S372.
10. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol.* 1998;9:13-21.
11. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationship between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:520-528.
12. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989;11:1748-56.
13. Chatelut E, Canal P, Brunner V, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:573-580.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
15. Ando M, Minami H, Ando Y, et al. Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level. *Clin Cancer Res.* 2000;6:4733-4738.
16. Kudoh S, Fujiwara Y, Takeda, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:1225-1229.
17. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;346:85-91.
18. Fukuda M, Oka M, Soda H, et al. Phase I study of irinotecan combined with carboplatin in previously untreated solid tumor. *Clin Cancer Res.* 1999;5:3963-3969.
19. Kinoshita A, Fukuda M, Fukuda Ma, et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) and carboplatin (CBDCA) in patients with small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:316a.
20. Sato M, Ando M, Minami H, et al. Phase I/II and pharmacologic study of irinotecan and carboplatin for patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;48:481-487.
21. Naka N, Kawahara M, Okishio K, et al. Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1992;37:319-323.
22. Hirose T, Horichi N, Ohmori T, et al. Phase II study of irinotecan and carboplatin in patients with the refractory or relapsed small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2003;40:333-338.
23. Schiller JH, Harrington D, Berani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
24. Negoro S, Masuda N, Takeda Y, et al. Randomized phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003;88:335-341.
25. Takeda K, Takifuji N, Uejima H, et al. Phase II study of irinotecan and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002;38:303-308.

26. Read WL, McLeod H, Faust J, et al. A phase II study of irinotecan and carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:672.
27. Okamoto H, Nagatomo A, Kunitoh H, et al. A phase I study and pharmacologic study of a carboplatin and irinotecan regimen combined with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1998;82:2166-2172.
28. Sunpaweravong P, Holden S, Ratts V, et al, A University of Colorado phase I trial of irinotecan and carboplatin in advanced lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:657.
29. Pectasides D, Visvikis A, Kouloubinis A, et al. Weekly chemotherapy with carboplatin, docetaxel and irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Eur J Cancer*. 2002;38:1194-1200.
30. Natale RB, Socinski M, Sandler A, et al. Phase I/II trial of irinotecan, carboplatin, and paclitaxel in advanced or metastatic NSCLC. *Oncology (Huntingt)*. 2000;14 (Suppl 5): 29-34.
31. Socinski MA, Sandler AB, Israel VK, et al. Phase II study of irinotecan, paclitaxel and carboplatin in patients with previously untreated stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2002;95:1520-1527.
32. Fujita A, Takabatake H, Takagi S, et al. Phase I study of carboplatin, docetaxel and irinotecan with recombinant human granulocyte colony stimulating factor support in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2000;11:821-824.
33. Fujita A, Ohkubo T, Takabatake H, et al. Phase I study of carboplatin, irinotecan and divided schedule with recombinant human colony stimulating factor support in patients with stage IIIB or IV non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2002;13:505-509.
34. Glisson SD, Larocca RV, Hargis JB, et al. Paclitaxel, irinotecan, and carboplatin are effective in treating extensive stage small cell lung cancer: results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:664.