

고령의 비소세포폐암에서 paclitaxel 단독요법

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 계명대학교 의과대학 내과학교실²,
동국대학교 의과대학 내과학교실³, 영남대학교 의과대학 내과학교실⁴

우창민·김소연·이선아·오효진·배성화·류현모·김경찬·현대성
이상채·도영록²·송홍석²·권기영²·박건욱³·김민경⁴·이경희⁴·현명수⁴

=Abstract=

Paclitaxel for elderly patients with advanced NSCLC

Chang-Min Woo, M.D., So Yeon Kim, M.D., Sun-Ah Lee, M.D.,
Hyo Jin Oh, M.D., Sung-Hwa Bae, M.D., Hun-Mo Ryoo, M.D.,
Kyung Chan Kim, M.D., Dae-Sung Hyun, M.D., Sang-Chae Lee, M.D.,
Young Rok Do, M.D.², Hong Suk Song, M.D.², Ki Young Kwon, M.D.²,
Keon Uk Park, M.D.³, Min Kyoung Kim, M.D.⁴,
Kyung Hee Lee, M.D.⁴ and Myung Soo Hyun, M.D.⁴

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea; Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine², Daegu, Korea; Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine³, Daegu, Korea; Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine⁴, Daegu, Korea

Background : Combination chemotherapy including platinum is based on treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). But combination chemotherapy is not tolerable in elderly patients. Paclitaxel is one of the most active single chemotherapeutic agent in advanced NSCLC. We evaluated the efficacy and safety of single paclitaxel chemotherapy in elderly with advanced NSCLC.

Methods : From September 2002 to May 2004, a total 24 patients aged 70 years and older with advanced NSCLC were enrolled in this study. Treatment was consisted with paclitaxel 135 mg/m² intravenously for 3hrs on day 1. Chemotherapy repeated every three weeks until disease progression or severe toxicity developed.

Results : Of the 24 patents, only 18 patient can be evaluated and 4 partial remission, 11 stable diseases and 3 progressive diseases were observed. Based on an intent-to-treatment analysis, The overall response rate was 17%. The estimated median survival and median time to progression were 44 weeks and 18 weeks, respectively. The major toxicity were grade 3 or 4 neutropenia (6%). Other toxicity were myalgia, neuropathy, nausea and oral mucositis, but all of them were usually mild (grade 1, 2) and recovered spontaneously. There were no treatment-related deaths.

Conclusions : This single low dose paclitaxel chemotherapy is highly tolerable with activity

·접 수 : 2005년 4월 25일

·통 과 : 2005년 7월 21일

·교신저자 : 배성화, 대구시 남구 대명4동 3056-6, 대구가톨릭대학병원 의과대학 내과학교실(705-718)

E-mail : sunghwa@cu.ac.kr

comparable to that of conventional dose regimens especially in elderly advanced non-small cell lung cancer.(Korean J Med 70:183-189, 2006)

Key Words : Non small cell lung carcinoma, Elderly, Paclitaxel, Chemotherapy

서 론

전세계적으로 인구의 고령화는 점점 진행되고 있고 우리나라도 예외는 아니어서 2004년 65세 이상의 인구가 총인구의 8.7%를 차지하고 오는 2019년에는 이 비율이 14%를 넘을 것으로 예측된다¹⁾. 2003년 우리나라 사망자의 사망 원인 중 25.9%가 암으로 암이 사망 원인의 1위이다²⁾. 이 중 폐암은 우리나라에서 암 사망률의 1위, 전체 암 발생률의 2위를 차지하고 있고, 다른 고형암들과 마찬가지로 노인에게서 흔히 나타난다. 2002년 한국 중앙암등록사업 연례보고서에 의하면 65세 이상의 폐암 환자가 전체 폐암의 56%를 차지하고, 70세 이상이 34%를 차지한다³⁾.

비소세포폐암은 초기의 경우 광범위 절제로 국소적으로 진행된 경우는 방사선 치료와 화학요법을 병용하거나 방사선 치료 또는 화학요법으로, 진행성의 경우는 화학요법으로 치료하는 것이 원칙이다. 진행성 비소세포폐암의 치료에 대한 1995년 메타분석에서 보존적 치료만을 받은 환자보다 cisplatin을 근간으로 치료받은 환자에서 1년 생존가능성이 10% 높았고⁴⁾, vinorelbine과 gemcitabine, paclitaxel 등의 비교적 신약과 platinum의 조합이 기존의 1세대 cisplatin 복합화학요법보다 높은 반응과 긴 생존기간을 보여⁵⁻⁸⁾ 수행능력이 양호한 환자에서는 적극적인 복합화학요법이 추천되고 있다.

그러나 고령의 환자인 경우 부작용의 증가로 이러한 원칙을 그대로 적용하기는 힘들고 다른 접근이 필요하다. 70세 이상의 진행성 비소세포폐암을 가진 환자의 경우, 동반된 질환과 주요 장기 기능의 장애로 폐암 환자의 발생 연령이 점차 증가함에도 여러 임상연구에 등록되지 못하는 현실이다. 하지만 최근에는 노인 폐암 환자에 대한 관심과 함께 70세 이상의 진행성 비소세포폐암 환자에서의 vinorelbine, gemcitabine 등의 단독요법의 효과에 대한 3상 임상연구가 보고되고 있다^{9, 10)}. 2003년 미국 임상암학회 권고안도 이 결과를 바탕으로 진행성 비소세포폐암 환자에서 platinum을 근간으로 한 이차 요

법이 추천하나, 나이가 많거나 수행능력이 떨어지는 환자에서는 단독 화학요법을 추천하고 있다¹¹⁾.

Paclitaxel은 진행성 비소세포폐암에서 단독 요법으로 11~38%의 반응을 보이는 약제로 현재 비소세포폐암에서 가장 많이 사용되는 화학요법제 중 하나이다¹²⁾. 이에 70세 이상의 진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 단독 요법의 효과를 보기 위해 본 연구를 실시 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2002년 9월부터 2004년 5월까지 대구 경북지역 4개 의과대학에서 진단된 70세 이상의 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자는 병리조직학적으로 비소세포폐암으로 확진되고, 계측 가능한 병변을 가지고 있고, 활동도가 ECOG 기준 0-2로 적절한 골수, 간, 신기능을 가지고 있고(호중구 $1,500/\text{mm}^3$ 이상, 혈소판 $100,000/\text{mm}^3$ 이상, 혈청 bilirubin은 정상 상한치의 1.5배 이하, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase는 정상 상한치의 3배 이하, 혈청 creatinine 1.5 mg/dL 이하) 치료에 영향을 줄 수 있는 다른 심각한 질환을 앓고 있지 않은 경우로 하였다. 조절되지 않는 심질환이 있거나, 조절되지 않는 활동성 감염이 있는 환자, 2등급 이상의 말초신경장애가 있는 환자, 중추신경계 전이나 그 병력이 있는 환자, 기타 연구자가 본 연구에 포함시키기 어렵다고 판단한 환자는 제외하였다. 환자에게는 사전에 설명을 하고 동의를 구하였다.

2. 치료 방법

제 1일에 paclitaxel $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 최종농도가 0.3-1.2 mg/mL가 되도록 0.9% 염화나트륨 주사용액 또는 5% 포도당 주사용액에 혼합하여 3시간에 걸쳐 정주하였고, diphenhydramine 50 mg, ranitidine 50 mg, dexamethasone 20 mg을 paclitaxel 투여 30분 전 정맥 주입하였다. 항 구토제로 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist를 사용하

었다. 치료는 3주 간격으로 진행하였고 치료 반응 평가는 매 2주기마다 RECIST 기준으로, 독성 평가는 NCI 독성 평가 기준(NCI CTC V2.0)을 적용해 매주기마다 제 1일과 제 7일에 평가하였다.

진행성 병변이 보이거나 중증의 독성이 나타나는 경우, 환자가 원하는 경우, 기타 연구자의 판단으로 치료가 불가능하다고 판단된 경우 투약을 중단하였다. 다음 주기 전에 2도 이상의 독성이 관찰되면 회복 후 치료 연기를 하였고, 반복되는 3도 이상의 독성이 관찰되는 경우 치료를 중단하였다.

3. 치료 효과 및 독성 평가

치료 효과에 대한 평가를 위해 매 2주기마다 전산화 단층촬영을 시행하였고, 임상증상의 악화가 있는 경우 이보다 더 자주 시행할 수 있도록 하였다. 치료 효과 판정은 RECIST 기준으로 하였고, 임상적으로 측정이 가능한 병변이 완전 소실되고 4주 이상 지속되는 경우 완전 관해, 측정 가능한 병변의 최장 직경 합이 30% 이상 감소하면서 4주 이상 지속되고 새로운 병변이 생기지 않으면서 다른 병변의 진행이 없는 경우 부분 관해, 새로운 병변의 발생 없이 병변의 최장 직경 합이 30% 이하로 줄거나 25% 이하로 증가하면 불변(SD), 한 개 이상의 병변에서 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 발견된 경우를 진행으로 하였다. 치료에 대한 독성 평가는 NCI 독성 평가 기준(NCI CTC v2.0)으로 하였다.

4. 통계 분석

생존기간은 치료 시작일부터 사망일까지 또는 마지막 추적관찰일까지로 하였고, 무진행 생존기간은 치료의 시작일부터 병변의 진행이 확인된 날까지로 정의하였다. 관해 유지기간은 관해로 판정된 날로부터 진행이 확인된 날까지로 하였다. 생존기간, 무진행 생존기간, 관해 유지기간의 중앙치는 Kaplan-Meier법에 의해 구하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

2002년 9월부터 2004년 5월까지 24명의 환자가 등록되었다. 대상 환자의 중앙 연령값은 74세(범위 70-81)였고, 75세 이상이 9명이었다. 남녀 비는 5:3이었고, 환자의 활동도는 ECOG 기준으로 0이 4명, 1이 12명, 2가 8명이

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	Number of patients	%
Number of patients included	24	
Assessable for response	18	
Assessable for toxicity	24	
Age (years)		
Median	74	
Range	70-81	
Sex		
Male	15	63
Female	9	27
Comorbidity		
No	9	27
At least one	15	63
ECOG performance status		
0	4	17
1	12	50
2	8	33
Stage		
III	8	33
IV	16	67
Histology		
Squamous cell carcinoma	16	67
Adenocarcinoma	6	25
Large cell carcinoma	1	4
NOS	1	4

었다. 조직형은 편평상피암이 16명, 선암이 6명, 그 외의 비소세포폐암이 2명으로 편평상피암이 67%를 차지하였다. 병기는 3기가 8명, 4기가 16명이었다. 24명의 환자 중 15명이 폐암 이외의 다른 만성질환을 가지고 있었고 8명이 만성폐쇄성폐질환, 5명이 고혈압, 4명이 당뇨병, 2명이 허혈성 심질환으로 치료를 받고 있었다(표 1). 총 73주기의 약물 투여를 시행하였으며, 1주기의 치료만 받은 환자가 6명, 2주기 치료가 7명, 3주기 치료가 2명, 4주기 치료가 3명, 5주기 치료가 1명, 6주기 치료가 5명이었다.

2. 치료 효과

24명 중 18명에서만 평가가 가능하였는데, 평가 불가능한 6명 중 4명은 1주기 후 치료를 거부하였고, 2명은 2주기부터 platinum 계열 약제와 병합 치료되었다. 완전관해는 없었고, 부분관해는 4명(17%), 불변은 11명(54%), 진행은 3명(13%)으로 등록된 모든 환자를 대상으로 한 전체

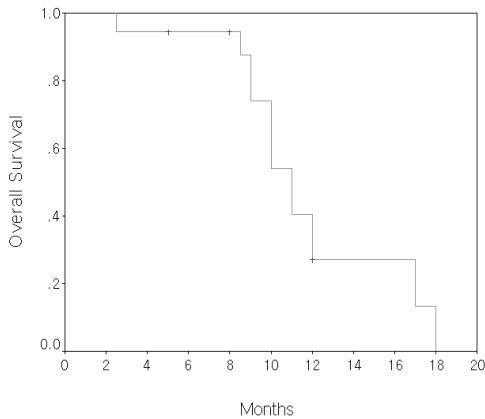


Figure 1. Kaplan-Meier estimation of overall survival.

관해율은 17%였고, 2주기 이상 치료를 받은 환자 18명을 대상으로 한 관해율은 22%이었다. 반응을 보인 4명의 관해 유지기간은 각각 5주, 11주, 23주, 32주였다. 평가 가능했던 18명 환자의 생존기간의 중앙값은 11개월(95% 신뢰구간: 9.5-12.5)(그림 1), 질병의 진행까지의 기간은 중앙값이 4.5개월(95% 신뢰구간: 3.1-5.9)이었다.

3. 부작용

혈액학적 부작용 및 비혈액학적 부작용은 24명의 총 73주기에서 평가 가능했다. 백혈구 감소는 8주기에서 발생하였고, 3도 이상의 백혈구 감소는 2주기에서 발생하였다. 호중구 감소는 11주기에서 발생하였고, 3도 이상

의 호중구 감소는 4주기에서 관찰되었다. 빈혈은 13주기에서 발생하였고, 모두 1, 2도로 경미하였다. 백혈구 감소에 의한 발열이 1예에서 있었고, 비혈액학적 부작용으로 구강점막염, 말초신경병증, 구토 등이 있었고, 모두에서 회복되었다(표 2). 치료기간 중 용량 감량은 없었으며 전체 73주기에서 8주기의 치료연기가 있어서 계획된 투약강도(dose intensity)인 45 mg/m²/week의 96%인 43.2 mg/m²/week가 투여되었다. 치료 관련 사망은 없었으며 추적 가능하였던 18명 중 중앙 추적기간 14개월 동안 13명이 사망하였고, 2명은 폐렴에 의해 11명은 폐암의 진행으로 사망하였다.

고 찰

현재 진행성 비소세포폐암 치료는 platinum을 근간으로 하는 복합화학요법이 추천되고 있으나, 고령의 환자의 경우는 다른 동반 질환들이 많고 여러 장기들의 기능 장애로 인한 화학요법의 독성이 증가하여 복합화학요법을 수행하기가 힘들다. 그래서 나이가 많거나 수행능력이 떨어지는 환자에서는 단독 화학요법을 추천하고 있다¹¹⁾. 고령의 환자를 대상으로 하지는 않았지만 paclitaxel 또는 docetaxel, gemcitabine과 같은 새로운 화학약제들은 단독 화학요법으로 적은 독성을 보이면서 보존적 치료만 시행한 군보다 생존 기간을 연장시켰다¹³⁻¹⁵⁾.

인구의 고령화로 인하여 암발생 연령은 점점 높아지고 있고, 폐암의 경우도 예외는 아니다. 진행성 비소세포성폐암의 발생 평균 연령은 68세로 높지만 많은 임상연

Table 2. Incidences of toxicities

Hematologic	No (%) of Cycles (73cycles)			
	G1	G2	G3	G4
Leukopenia	3 (4)	3 (4)	2 (3)	0
Neutropenia	4 (5)	3 (4)	2 (3)	2 (3)
Anemia	8 (11)	5 (7)	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0
Non-hematologic	No (%) of Patients (24 Patients)			
	G1	G2	G3	G4
Febrile neutropenia	0	0	1 (4)	0
Stomatitis	1 (4)	1 (4)	0	0
Neuropathy	3 (13)	2 (8)	0	0
Nausea	0	2 (8)	0	0
Myalgia	4 (17)	2 (8)	0	0

구에서 고령의 환자는 복합화학요법을 잘 견디지 못하여 임상연구에 참여시키지 않거나 치료의 대상에서 제외되고 있다. 다행스럽게도 최근 고령의 비소세포폐암 환자만을 대상으로 한 임상연구들이 진행되고 있다. Gemcitabine 또는 paclitaxel, docetaxel 단독 치료에 대한 2상 연구의 관해율은 18~33%, 중앙생존기간은 5~10.3개월이다¹⁶⁻¹⁹⁾. 대표적인 3상 연구가 Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (ELVIS) 연구와 Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) 연구인데, 70세 이상 환자에서 vinorelbine 단독 사용이 보존 치료와 비교하여 부작용이 적으면서도 생존 기간과 삶의 질의 향상을 보였고, vinorelbine과 gemcitabine의 복합화학요법이 각각의 단독치료보다 우수하지 않음이 밝혀졌다^{9, 10)}.

Paclitaxel은 taxane 계열의 약으로서 비소세포폐암에서 가장 우수한 단독 약제 중 하나이다^{12, 14)}. 진행성 비소세포폐암에서 단독 요법으로 11~38%의 반응을 보이는 약제로 비록 노인을 대상으로 고안되지는 않았지만 평균연령이 65세(범위 23~82세)인 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 보존적 치료와의 비교 3상 단독요법 연구에서 중앙생존기간과 일부 삶의 질을 향상시켰다¹⁴⁾. Paclitaxel은 실험실적 연구에서 135 mg/m² 이상의 농도에서는 베타 튜블린 결합부위 포화도가 plateau를 이룬다고 알려져 있다²¹⁾. 또한 최근까지 보고된 유방암, 난소암, 폐암 등에서 저용량과 고용량의 paclitaxel을 사용하여 반응률, 무진행 생존률, 중앙 생존기간 등을 비교한 연구 결과는 두 군간의 유의한 차이를 밝히지 못했다²¹⁻²³⁾. 그리고 이제까지의 paclitaxel을 175 mg/m² 이상 사용한 대부분의 연구에서 3도 이상의 neutropenia가 30% 이상이었던 점을 고려하여 본 연구는 특히 고령의 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 저용량의 paclitaxel 단독 요법의 효과와 부작용을 보았다. 현재 고령의 진행성 비소세포폐암 환자에서 단독요법으로 효과가 입증된 vinorelbine과 gemcitabine의 반응율이 각각 19.7%, 18.4%, 중앙생존기간이 각각 36주, 28주, 질병 진행까지 기간의 중앙값이 각각 18주, 17주인 것^{9, 10)}과 비교해서 본 연구의 반응율은 17%, 중앙생존기간은 44주, 질병 진행까지 기간의 중앙값은 18주로 비슷한 효과를 보이고 있다.

혈액학적 부작용은 vinorelbine과 gemcitabine군에서

3도 이상의 호중구 감소증이 각각 10%, 3.5%, 3도 이상의 빈혈이 각각 1.3%, 0.9%, 전체 혈소판 감소증이 각각 3%, 7%인 것^{9, 10)}에 비하여 본 연구에서는 3도 이상의 호중구 감소증이 6%, 빈혈은 모두 1, 2도로 경미하였으며 혈소판 감소증은 관찰되지 않았다. 비혈액학적 부작용면에서는 근육통과 신경증이 각각 25%에서 관찰되었고, 오심과 구강점막염이 각각 8%에서 관찰되었지만 모두 2도 이하였고, 자연 회복되었다. Paclitaxel은 24시간 지속 주입과 3시간 주입방법이 모두 가능하지만 최근의 연구에서는 3시간 주입방법이 효과적인 면에 차이가 없으면서 치료 순응도나 독성면에서 더 나은 결과를 보이고 있다^{21, 24, 25)}. 이를 근거로 본 연구에서도 3시간 주입방법을 사용하였으며 고령의 환자군에서도 부작용이 경미하여 외래에서도 충분히 치료가 가능할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 환자 등록이 원활하지 않아 비교적 적은 수인 24명을 대상으로 했고 고령의 환자에서 생물학적 나이를 고려하지 않았다는 점, 환자의 삶의 질에 대한 분석이나 치료에 대한 만족도 등이 평가되지 않은 한계점이 있다. 그러나 이러한 한계점에도 불구하고 고령의 진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel은 vinorelbine, gemcitabine과 함께 비교적 적은 독성으로 단독 요법으로서 효과적으로 사용할 수 있으리라 생각된다.

Paclitaxel의 적절한 용량을 결론짓기 위해서는 더 많은 3상 연구결과가 나와야 할 것으로 생각되며 또한 고령의 진행성 비소세포폐암 환자들에서 위에서 언급한 한계점을 해결하고 3주 간격보다는 적은 부작용으로 약물투여량을 높일 수 있는 매주 투여 방법에 대한 임상연구와 단독요법과 복합요법의 무작위 비교 임상시험 등을 고려해 봐야 할 것이다.

요 약

목적 : 진행성 비소세포폐암 치료의 근간은 platinum을 바탕으로 한 복합화학요법이다. 하지만 고령의 환자의 경우 복합화학요법을 적용하기 어려운 경우가 많다. Paclitaxel은 진행성 비소세포폐암에서 가장 우수한 약제 중 하나이다. 저자들은 고령의 진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 단독요법의 효과와 부작용에 대해서 살펴보았다.

방법 : 2002년 9월부터 2004년 5월까지 진행성 비소세포폐암으로 진단된 70세 이상의 24명의 환자를 대상으로 하였다. 치료는 제 1일에 paclitaxel 135 mg/m²을 3

시간에 걸쳐서 정맥 주입 했다. 치료는 병이 진행하거나 심한 독성이 나타날 때까지 3주 간격으로 시행하였다.

결과 : 24명의 환자 중 18명에서 평가가 가능 하였고 이 중 4명이 부분관해, 11명은 불변, 3명은 진행했다. 전체 관해율은 17%였고, 전체 생존기간과 무진행 생존기간의 중앙값은 각각 44주와 18주였다. 3, 4도의 호중구 감소증이 6%에서 생겼고, 그밖에 근육통, 신경증, 오심과 구강점막염 등의 부작용이 있었지만 모두 1, 2도로 경미했다. 치료관련 사망은 없었다.

결론 : 고령의 진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 단독요법은 효과적이고, 큰 부작용 없이 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

색인 단어 : 비소세포폐암, 고령, 파클리탁셀, 화학요법

REFERENCES

- 1) 통계청. 2004 고령자 통계. Available from: URL: <http://www.nso.go.kr>
- 2) 통계청. 2003년 사망원인통계결과. Available from: URL: <http://www.nso.go.kr>
- 3) Ministry Health and Welfare. 2002 Annual report of Korea Central Cancer Registry (published in 2004). Available from: URL: <http://www.ncc.re.kr>
- 4) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995
- 5) le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, Riviere A, Lianes P, Chomy P, Cigolari S. Randomized 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* 12:360-367, 1994
- 6) Cardenal F, Lopez-Cabrero MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, Barneto I, Lomas M, Garcia M, Lianes P, Montalar J, Vadell C, Gonzalez-Larriba JL, Nguyen B, Artal A, Rosell R. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:12-18, 1999
- 7) Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D. 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* 18:623-631, 2000
- 8) Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van Zandwijk N, Pennucci MC, Scagliotti G, van Meerbeeck J, van Hoesel Q, Curran D, Sahnoud T, Postmus PE. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16:2133-2141, 1998
- 9) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:66-72, 1999
- 10) Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantadosi F, Barbera S, Ferrau F, Piazza E, Rosetti F, Clerici M, Bertetto O, Robbiati SF, Frontini L, Sacco C, Castiglione F, Favaretto A, Novello S, Migliorino MR, Gasparini G, Galetta D, Iaffaioli RV, Gebbia V. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95:362-372, 2003
- 11) Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22:330-353, 2004
- 12) Socinski MA. Single-agent paclitaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 4:408-416, 1999
- 13) Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, Parisi A, Pham Tran N, Olivares R, Berille J. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 27:145-157, 2000
- 14) Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, Anderson H, Gustafson N, Jeaynes A, Gallant G, Washington T, Thatcher N. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:1074-1080, 2000
- 15) ten Bokkel Huinink WW, Bergman B, Chemaissani A, Dornoff W, Drings P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Liippo K, Mattson K, von Pawel J, Ricci S,

- Sederholm C, Stahel RA, Wagenius G, Walree NV, Manegold C. *Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer* 26:85–94, 1999
- 16) Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Tibaldi C, Bertuccelli M, Lopes Pegna A, Petruzzelli S, Algeri R, Bonifazi V, Fioretto ML, Orlandini C, Conte PF. *Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. Lung Cancer* 27:75–80, 2000
- 17) Martoni A, di Fabio F, Guaraldi M, Piana E, Ramini R, Lelli G, Palomba G, Artioli F, Bandieri E, Robustelli Della Cuna G, Preti P. *Prospective phase II study of single-agent gemcitabine in untreated elderly patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol* 24:614–617, 2001
- 18) Fidias P, Supko JG, Martins R, Boral A, Carey R, Grossbard M, Shapiro G, Ostler P, Lucca J, Johnson BE, Skarin A, Lynch TJ. *A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res* 7:3942–3949, 2001
- 19) Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Litchy S, Morrissey LH, Barton JH, Bradof JE, Greco FA. *Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. Cancer* 89:328–333, 2000
- 20) Rowinsky EK, Jiroutek M, Bonomi P, Johnson D, Baker SD. *Paclitaxel steady-state plasma concentration as a determinant of disease outcome and toxicity in lung cancer patients treated with paclitaxel and cisplatin. Clin Cancer Res* 5:767–774, 1999
- 21) Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, Kerr I, Vermorken JB, Buser K, Colombo N. *European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. J Clin Oncol* 12:2654–2666, 1994
- 22) Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, Spielmann M, Catimel G, Conte P, Klaassen U, Namer M, Bonnetterre J, Fumoleau P, Winograd B. *Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol* 14:1858–1867, 1996
- 23) Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, Murphy BA, Vlock DR, DeConti RC, Adams GL. *Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. J Clin Oncol* 19:1088–1095, 2001
- 24) du Bois A, Luck HJ, Buser K, Meerpohl HG, Sessa C, Klaassen U, Meden H, Bochtler H, Diergarten K. *Extended phase II study of paclitaxel as a 3-h infusion in patients with ovarian cancer previously treated with platinum. Eur J Cancer* 33:379–384, 1997
- 25) Gianni L, Kearns CM, Giani A, Capri G, Vigano L, Lacatelli A, Bonadonna G, Egorin MJ. *Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. J Clin Oncol* 13:180–190, 1995