

Oncología clínica

## Neumonitis asociada a gemcitabina y paclitaxel, en cáncer de pulmón de célula no pequeña: informe de un estudio fase I/II de escalación de dosis

A. L. Thomas<sup>a</sup>, G. Cox<sup>a</sup>, R.A. Sharma<sup>a</sup>, W.P. Steward<sup>a</sup>, F. Shields<sup>a</sup>, K. Jeyapalan<sup>b</sup>, S. Muller<sup>c</sup>,  
K.J. O'Byrne<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Oncología, Leicester Royal Infirmary, Leicester LE1 5WW, Reino Unido. <sup>b</sup>Departamento de Radiología, Glenfield Hospital, Leicester, Reino Unido. <sup>c</sup>Departamento de Patología, Leicester Royal Infirmary, Leicester, Reino Unido.

Aceptado: 1 septiembre 2000

---

### Resumen

El objetivo de este estudio fase I/II de escalación de dosis era establecer la dosis máxima tolerada (DMT) de gemcitabina y paclitaxel, administrados de forma combinada, en cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP). Doce pacientes con CPCNP estadios IIIB y IV, recibieron paclitaxel administrado por vía endovenosa durante 1 h., seguido de gemcitabina administrada durante 30 min., días 1, 8 y 15, cada 28 días. El principal efecto secundario observado fue la aparición de neumonitis, con 4 pacientes afectados. De ellos, uno experimentó una toxicidad grado 3 después de un ciclo de tratamiento, y los otros presentaron una toxicidad grado 2. Los 4 casos respondieron a prednisona. No se observaron otras toxicidades significativas. De los 8 pacientes evaluables, 3 tuvieron una respuesta parcial y 2, respuestas menores. El estudio fue interrumpido debido a esta toxicidad dosis limitante. La combinación de paclitaxel y gemcitabina muestra una prometedora actividad antitumoral en CPCNP, si bien este esquema terapéutico, puede predisponer a la neumonitis. © 2000 Elsevier Science Ltd. Todos los derechos están reservados.

*Palabras clave:* Gemcitabina; Cáncer de pulmón de célula no pequeña; Paclitaxel; Neumonitis.

---

### Introducción

Durante el siglo pasado, la incidencia de cáncer de pulmón se ha incrementado hasta tal punto que se ha convertido, en Europa y Norteamérica, en la causa más común de fallecimiento relacionado con el cáncer, tanto en hombres como en mujeres [1]. El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) representa aproximadamente, un 80% de todos los casos, y mientras que la cirugía supone la principal opción curativa, menos del 20% de pacientes tienen enfermedad resecable, y son operables en el momento de presentación [2]. Estudios recientes han demostrado claramente que la quimioterapia tiene un papel que jugar en el tratamiento paliativo del CPCNP avanzado, con porcentajes de respuesta objetiva del tumor del orden del 30-40%, y mejorías en la supervivencia global pequeñas, pero significativas, en comparación con el mejor cuidado de soporte [3-

5]. La quimioterapia también se asocia a beneficios en el control sintomático, sin afectar de forma adversa en las medidas de calidad de vida [4,5].

La gemcitabina es un nucleósido de pirimidina análogo de la citosina que inhibe la síntesis y reparación del DNA. Estudios fase II y fase III randomizados de gemcitabina en CPCNP han demostrado unos porcentajes de respuesta objetiva del 17-25%, y están resumidos en la revisión de Sandler [5]. En comparación con el mejor tratamiento de soporte, el tratamiento con gemcitabina mejora significativamente el control de síntomas y la calidad de vida. También se han observado mejoras significativas en términos de la necesidad de radioterapia paliativa, y la mediana de tiempo hasta radioterapia [5].

Al igual que gemcitabina, paclitaxel como agente único, que actúa promoviendo la polimerización tubular e inhibiendo el desmontaje microtubular, tiene actualmente, un papel

en el manejo del CPCNP. Una revisión publicada recientemente muestra que paclitaxel, administrado en esquemas y dosis distintos, tiene un porcentaje de respuesta objetivo en pacientes sin quimioterapia previa del 21-56%, supervivencia mediana de 6-11 meses y un porcentaje de supervivencia de 1 año del 38-53%; los mejores resultados se han obtenido con esquemas semanales. Paclitaxel, administrado a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> durante 3 h. cada 3 semanas, prolonga significativamente la supervivencia, comparado con el mejor tratamiento de soporte (6,8 *versus* 4,8 meses; P=0,045) [6].

Gemcitabina y los taxanos han mostrado, *in vitro*, una actividad antitumoral sinérgica dependiente del esquema [7]. Por lo tanto, nosotros postulamos que la combinación de gemcitabina y paclitaxel, puede resultar, al menos, tan efectiva como la pauta establecida de cisplatino/carboplatino, y paclitaxel o gemcitabina en el tratamiento del CPCNP. Dados los resultados favorables de paclitaxel semanal en tumores sólidos, incluyendo CPCNP [6], se utilizó una modificación de estos esquemas, en combinación con gemcitabina día 1, 8 y 15 estándar, en una pauta de 28 días.

## Pacientes

### Selección de pacientes

Para ser considerados para la inclusión en el estudio, se requería la confirmación histológica o citológica del diagnóstico de CPCNP, y la ausencia de quimioterapia previa. Se consideraron elegibles, pacientes con recidiva de la enfermedad después de radioterapia o cirugía. Radioterapia paliativa era permitida, hasta 4 semanas previas siempre que fuera administrada en zonas fuera del pulmón y no fuera utilizada para evaluar la respuesta. Eran requisitos adicionales, edad  $\geq 18$  años, enfermedad mensurable uni o bi-dimensionalmente, performance status del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\leq 2$ , esperanza de vida  $\geq 12$  semanas, no presentar ningún trastorno médico significativo o condición que comprometiera la terminación del estudio. Los pacientes tenían que tener un recuento total de neutrófilos (RTN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , un recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ , hemoglobina  $\geq 9,0$  g/l, creatinina sérica dentro de los límites normales, bilirrubina  $\leq 1,5 \times$  superior al límite normal (SLN), aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT)  $< 3 \times$  SLN (o AST o ALT  $< 5 \times$  SLN si metástasis hepáticas documentadas). Los pacientes eran excluidos del estudio si existía embarazo o lactancia, habían presentado otro cáncer primario en los 5 años anteriores o habían recibido algún agente anticanceroso o de investigación durante 2 semanas antes de empezar el tratamiento. No estaba permitido que los pacientes recibieran ningún tratamiento de quimioterapia o inmunoterapia concurrente mientras permanecían en el estudio.

La evaluación previa al tratamiento en el estudio inicial, incluyó un análisis de sangre completo (ASC), bioquímica renal, hepática y ósea, y una tomografía computarizada

(TC) de tórax y abdomen superior. Mientras el paciente estaba en tratamiento, se le practicaba semanalmente un ASC. El perfil bioquímico se repetía antes de cada ciclo de quimioterapia. Después de cada dos ciclos de tratamiento, se realizaba una TC para evaluar la respuesta.

Se consideró evaluable la respuesta de todos los pacientes que completaban dos ciclos de quimioterapia. Una lesión era considerada mensurable si al menos medía 1 cm de diámetro en cada una de las dos dimensiones perpendiculares de la TC. Se definió una respuesta completa (RC) la desaparición de la enfermedad mensurable o evaluable. Una respuesta parcial (RP) se definió como una reducción en la suma del resultado de todas las medidas bi-dimensionales de las lesiones evaluadas en el balance inicial de  $\geq 50\%$ . Una reducción en la enfermedad mensurable de  $\geq 25\%$  y  $< 50\%$  era considerada como una respuesta menor. La enfermedad se consideraba estable (EE), si las lesiones medidas en el balance inicial, reducían su tamaño  $< 25\%$  o aumentaban  $< 25\%$ . La enfermedad progresiva (EP), se definió como un incremento de  $\geq 25\%$  en la suma de las lesiones mensurables, o la aparición de nuevas metástasis.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético local, y los pacientes sólo eran incluidos después de dar por escrito su consentimiento informado.

### Tratamiento

A dosis nivel 1, paclitaxel era administrado inicialmente en infusión intravenosa (i.v.) de 1-h, de 40 mg/m<sup>2</sup>, el día 1. A continuación, se administraba 800 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina intravenosa, durante 30 min. Ambas infusiones se repetían los días 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Se realizó una escalación de dosis hasta paclitaxel, 40 mg/m<sup>2</sup>, con gemcitabina, 1.000 mg/m<sup>2</sup>, en el nivel 2, y paclitaxel, 50 mg/m<sup>2</sup>, con gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en el nivel 3. Los pacientes tratados a niveles de dosis 1 y 2, recibieron 8 mg de dexametasona, 50 mg de ranitidina y 10 mg i.v. de clorfeniramina, 30 min. antes de la dosis de gemcitabina. El tratamiento con 16 mg vía oral de dexametasona, continuó 24 h después de quimioterapia. Se prescribió metoclorpromida oral para las náuseas. A dosis nivel 3 la premedicación con dexametasona se aumentó a 20 mg vía oral. Los últimos 3 pacientes recibieron 8 mg i.v. de dexametasona como parte de la premedicación, y 16 mg de dexametasona oral 24 h después de quimioterapia, y el día 21 de la semana de "descanso".

La inclusión de pacientes se llevó a cabo en cohortes de tres, y se planificó parar la escalación de dosis si  $\geq 1$  de 3 o  $\geq 2$  de 6 pacientes experimentaban una toxicidad dosis limitante (TDL). Esta se definió como cualquier toxicidad no hematológica grado 3 ó 4 (excluyendo alopecia o náuseas y vómitos que, posteriormente, eran controlados) que requería de una reducción de dosis; cualquier toxicidad hematológica que requería una reducción de dosis; cualquier situación adversa relacionada con los fármacos que resultara en la supresión de un tratamiento o su aplazamiento o la exclusión justificada del paciente del estudio, incluyendo cualquier reacción de hiper-

Tabla 1  
Características de los pacientes

Características	Pacientes n (%)
Hombre:mujer	9 (75): 3 (25)
Edad (años) mediana (intervalo)	68 (54-76)
Performance status ECOG	
0	3 (25)
1	8 (67)
2	1 (8)
Histología	
Adenocarcinoma	8 (67)
Carcinoma de células escamosas	2 (17)
Carcinoma de células grandes	1 (8)
Carcinoma pobremente diferenciado	1 (8)
Estadio enfermedad	
IIIB	2 (17)
IV	10 (83)
Tratamiento previo	
Cirugía	5 (42)
Radioterapia	2 (17)
Quimioterapia	0

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

sensibilidad grado 3. Antes de que el reclutamiento para el próximo nivel de dosis pudiera empezar, al menos 1 paciente tenía que terminar dos ciclos de tratamiento, y todos los pacientes de una cohorte, como mínimo un ciclo.

Las reducciones de dosis en respuesta a la toxicidad, se planificaron para ser aplicadas únicamente al paclitaxel, siendo reducida un 25% en los niveles 1 y 2, y a los niveles de dosis previos, en el nivel 3. El tratamiento era administrado en base a un esquema de dosis plena si RTN > 1.5 x 10<sup>9</sup>/l y plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l. Si cualquiera de estos estaba por debajo del límite los días 1, 8 ó 15, se suspendía el tratamiento. Era obligatoria una reducción de dosis en cualquier RTN ≤ 0,5 x 10<sup>9</sup>/l durante > 7 días, plaquetas ≤ 25 x 10<sup>9</sup>/l en cualquier momento, y si ocurría un episodio de fiebre neutropénica o sangrado trombocitopénico.

Los pacientes podían ser tratados por un máximo de seis ciclos o hasta la aparición de EP, algún evento adverso serio y sin resolución o cualquier dolencia que comprometiera su participación en el estudio.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 12 pacientes, 9 hombres y 3 mujeres, con un intervalo de edad de 54-76 años (mediana de 68 años). Dos pacientes habían recibido radioterapia previa y 5 habían recidivado después de cirugía (tanto lobectomía como neumonectomía). En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes. La media del número de ciclos de tratamiento recibido por los pacientes, fue de 2 (intervalo ciclo 1 día 8 hasta ciclo 4 día 21).

## Toxicidades

Cuatro pacientes desarrollaron neumonitis, uno en el pri-

mer nivel y otro en el segundo nivel de dosis, y otros dos, incluyendo el paciente con toxicidad grado 3, en el tercer nivel de dosis. Tal como se ilustra en la tabla 2, los pacientes se presentaron con un cuadro clínico muy parecido. El "síndrome" observado en todos los casos, ocurrió durante el ciclo 2 ó 4 de tratamiento y en la semana de descanso. Los pacientes describieron un incremento de la disnea, especialmente de esfuerzo, tos seca, malestar y pirexia de bajo grado que se mantuvo durante pocos días. El diagnóstico se realizó mediante TC de alta resolución, y en los 2 primeros casos, para excluir una causa infecciosa.

Todos los pacientes respondieron a altas dosis de esteroides, en una semana o menos. Ninguno había recibido en el curso de la enfermedad radioterapia sobre el tórax. A uno se le había practicado previamente una neumonectomía. Ninguno de los pacientes recibían diuréticos o medicación concomitante (como amiodarona) que pudiera predisponer a neumonitis. Se decidió no reclutar 3 pacientes extras en los primeros dos niveles de dosis, después la aparición de neumonitis porque, a pesar de que los pacientes fueron excluidos del estudio, la neumonitis fue transitoria y reversible.

Como parecía que los corticosteroides aliviaban los síntomas de los pacientes que desarrollaron la complicación de neumonitis en cohortes 1 y 2, 3 pacientes en cohorte 3, recibieron dosis más altas de dexametasona profiláctica. Desafortunadamente, persistió la aparición de neumonitis. Ya que neumonitis apareció hacia la mitad del período de 2 semanas (días 17-28), cuando el paciente no recibía tratamiento citotóxico, los últimos 3 pacientes del estudio recibieron 16 mg el día 21 (la semana de "descanso"), como profilaxis. Desafortunadamente, esto no previno el desarrollo de neumonitis. Por lo tanto, neumonitis era la TDL, y debido a su alta incidencia con la pauta utilizada, y como aparecieron los resultados de otros ensayos clínicos (ver discusión), el estudio se cerró. Tal como se muestra en la tabla 3, a parte de neumonitis, los efectos tóxicos de la pauta fueron moderados.

## Respuesta

A pesar de que la respuesta al tratamiento no era un objetivo principal del estudio, todos los pacientes incluidos tenían una enfermedad mensurable. De estos, 8 eran evaluables para respuesta. Tres, tuvieron una respuesta parcial objetiva, 2, una respuesta menor, y 3, presentaron enfermedad progresiva. De los 4 pacientes no evaluables, 3 no recibieron una quimioterapia adecuada para determinar una respuesta, y el cuarto falleció antes de la valoración de la misma.

## Discusión

Este informe sugiere que gemcitabina en combinación con paclitaxel, es una pauta activa en pacientes con CPCNP pero, con el esquema y dosis empleados, la neumonitis puede ser un problema significativo. Gemcitabina y, rara vez paclitaxel, pueden causar toxicidad pulmonar [8-12]. Ésta

Tabla 2  
Resumen clínico de los pacientes con neumonitis asociada al tratamiento

Paciente (nivel de dosis)	Historia clínica incluyendo comienzo, síntomas y signos	Investigaciones	Tratamiento y resultados
1 (1)	Día 17-21 del ciclo 4 Desarrolló disnea, tos seca, pirexia y malestar. No alteraciones detectadas en el examen.	OA-pO <sub>2</sub> 8.0 kPa TCAR Broncoscopia y lavado mostraron ausencia de infección	Prednisolona 30 mg dos veces al día Respondieron, clínicamente, en 1 semana y, radiológicamente en dos Disminuir esteroides en 1 mes
2 (2)	Día 22-28 del ciclo 2 Desarrollaron disnea, malestar y pirexia de bajo grado Sibilantes dispersos, en exploración bilateral	OA-pO <sub>2</sub> 9.8 kPa Rx tórax-infiltrados pulmonares bilaterales TCAR imágenes alveolares Biopsia pulmonar compatible con neumonitis inducida por fármacos	Prednisolona 30 mg, dos veces al día Respondieron clínica y radiológicamente en 1 semana Disminuir esteroides en 2 semanas
3 (3)	Día 25-28 del ciclo 2 Desarrollaron disnea, tos seca y malestar Sibilantes del lado izquierdo inspiratorios y crepitaciones bi-basales, en la exploración	Rx tórax-infiltrados pulmonares TC-sombras alveolares con extensión de infiltrados pulmonares	Prednisolona 30 mg, dos veces al día Respondieron clínica y radiológicamente, en 6 días
4 <sup>a</sup> (3)	Día 23-28 del ciclo 2 Desarrollaron disnea de esfuerzo y pirexia de bajo grado En la exploración taquipneico, sin otros signos detectados	Saturación de oxígeno del aire=79% Rx tórax-infiltrados pulmonares TCAR-Extensa opacidad	Prednisolona 30 mg, dos veces al día Clínicamente mejor en 4 días y mejora en la Rx de tórax. Colapso repentino en la sala y exitus presuntamente por émbolo pulmonar

TCAR, tomografía computadorizada de alta resolución; OA, Oximetría arterial; Rx-tórax; radiografía de tórax; TC, tomografía computadorizada.

\* TC sugería consolidación basal izquierda, por lo que al paciente también se le administró una cefalosporina intravenosa.

suele ser moderada y auto-limitada, a pesar de que se han descrito casos fatales con gemcitabina como monoterapia [9]. El cuadro clínico de neumonitis observada en nuestros pacientes era similar al de estos casos, pero ninguno presentaba signos de edema pulmonar. Se sabe que gemcitabina es un radiosensibilizador y, por supuesto, en ensayos clínicos en los que se administra tanto gemcitabina como radioterapia concurrente, la incidencia de toxicidad pulmonar está aumentada [11]. Asimismo, la combinación de paclitaxel y radioterapia simultáneos, puede causar toxicidad pulmonar significativa: un estudio reciente fase II registró síntomas, de moderados a severos, en casi la mitad de los pacientes tratados [12]. Sin embargo, es importante reconocer que la toxicidad pulmonar puede ser reducida significativamente y, al parecer, la eficacia de la radioterapia aumentada, cambiando el esquema y reduciendo las dosis de ambos agentes [11, 13].

En pacientes con cáncer de vejiga se ha documentado una toxicidad pulmonar severa, utilizando docetaxel combinado con gemcitabina [14]. Dunsford y colegas informaron de 3 casos de neumonitis en pacientes que recibían 60 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel, y 1.000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina. Un paciente falleció de síndrome de distrés respiratorio del adulto. Postularon que el mecanismo fue similar al de la bleomicina en el pul-

món ya que uno de los pacientes empeoró rápidamente después de la administración de altas dosis de oxígeno. En nuestro estudio, sólo un paciente requirió oxígeno-terapia en reposo, no empeoró con la misma, y mejoró con corticosteroides. Por consiguiente, no podemos confirmar esta observación.

Los resultados de nuestro estudio, deben situarse en su contexto. Varios estudios recientes han evaluado, en tumores sólidos (incluido el CPCNP), la combinación de gemcitabina con taxanos, con alentadores porcentajes de respuesta del 30-44%, en pacientes sin quimioterapia previa [5, 15-19]. El valor de combinar gemcitabina con un taxano en CPCNP está además subrayado por los resultados de tres estudios de CPCNP, basados en la aplicación de tres citostáticos en cada uno, fases I/II recientemente publicados, en los que gemcitabina se combina con cisplatino o carboplatino y paclitaxel. Se registraron porcentajes de respuesta del 44-68% [20-22]. A pesar de que también se han descrito en forma de abstractos muchas otras combinaciones de gemcitabina y un taxano con esquemas de fármacos diferentes, ninguno ha utilizado la dosis relativamente baja de paclitaxel como en nuestro estudio. Sin embargo, en todos los estudios, la toxicidad pulmonar era rara [5, 15-22]. En particular, en el mayor estudio comparativo, no se evidenció un incremento significativo de

Tabla 3

Toxicidad hematológica y no hematológica, más desfavorable de la combinación de paclitaxel y gemcitabina (todos los pacientes y todos los ciclos)

Toxicidad	grado CCT (número de pacientes)			
	1	2	3	4
Anemia	-	-	-	-
Neutropenia	3	1	1	-
Trombocitopenia	4	-	-	-
Náuseas/vómitos	2	-	-	-
Síntomas flu-like	-	1	-	-
Neumonitis	-	3	1	-
Anorexia	-	1	-	-
Cistitis	-	1	-	-

CCT, criterios comunes de toxicidad.

la toxicidad pulmonar en el brazo de tratamiento con gemcitabina/docetaxel, comparado con el brazo de cisplatin/docetaxel [19].

Se han realizado dos estudios de gemcitabina y paclitaxel con un diseño parecido al nuestro [23, 24]. La principal diferencia con estos estudios es la dosis inicial más alta de 60 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel. En el primer estudio se administraron profilácticamente 25 mg de metilprednisolona oral, 12 h antes de la quimioterapia, y 250 mg de hidrocortisona i.v., 15 min antes de quimioterapia (no se muestran datos). En el segundo estudio, los pacientes recibieron 20 mg orales de dexametasona 6 y 12 h previas a quimioterapia. De acuerdo con los resultados de otras pautas combinadas, se observó una alentadora actividad antitumoral sin toxicidades inesperadas tal como neumonitis. Por lo tanto, mientras que la etiología precisa de la toxicidad pulmonar observada en nuestros pacientes no está clara, nosotros postulamos que la dosis más baja de paclitaxel utilizada (40-50 mg/m<sup>2</sup> en nuestro estudio) puede haber sensibilizado el pulmón a los efectos inflamatorios establecidos de la gemcitabina. Nosotros aceptamos que la incidencia de neumonitis en nuestro estudio es superior a la observada en la literatura, y que la causa permanece oscura. Ya que actualmente existen más ensayos que investigan esta combinación, nosotros creemos que incluso es más importante informar de esta toxicidad inesperada por lo que otros investigadores estarán al corriente de su posible aparición.

En conclusión, estudios recientes indican que la combinación de gemcitabina con taxanos, tiene una actividad antitumoral en CPCNP equivalente a otras asociaciones de dos fármacos con cisplatino. Poli-quimioterapias con 3 citostáticos que contienen platino incluyendo gemcitabina y un taxano, pueden ser incluso más efectivas, mejorando los porcentajes de respuesta y supervivencia. Estudios randomizados fase III en curso, proporcionarán respuestas definitivas en un futuro próximo. A los pacientes que desarrollen disnea durante el tratamiento, se les debería practicar una Rx de tórax y pruebas de función pulmonar. Si se sospecha neu-

monitis, debería realizarse una TC de alta resolución. Si hay evidencia de neumonitis sin infección, deberá iniciarse tratamiento corticosteroide.

## Agradecimientos

Este trabajo recibió el soporte de una beca de Lilly Oncology y de Bristol-Myers Squibb, UK y fue dirigido bajo el auspicio del Institute of Cancer Studies, Leicester.

## Referencias

- Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the recommendations of European cancer experts consensus meeting. Helsinki, October 1997. *Lung Cancer* 1997, **17**, 6.
- Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Cancer of the lung, section 2: non-small cell lung cancer. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, PA, JB Lippincott, 1997, 858-910.
- 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. *Br Med J* 1995, **311**, 899-909.
- Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999, **17**, 3188-3194.
- Sandler A, Ettinger DS. Gemcitabine: single agent and combination therapy in non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 1999, **4**, 241-251.
- Socinski MA. Single-agent paclitaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 1999, **4**, 408-416.
- Zoli W, Ricotti L, Dal Susino M, et al. Docetaxel and gemcitabine activity in NSCLC cell lines and primary cultures from human lung cancer. *Br J Cancer* 1999, **81**, 609-615.
- Carmichael J, Possinger K, Philip P, et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995, **13**, 2731-2736.
- Pavlakis N, Bell D, Millaward M, Levi J. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 1997, **80**, 286-291.
- Ramanathan R, Reddy V, Holbert J, Belani C. Pulmonary infiltrates following administration of paclitaxel. *Chest* 1996, **110**, 289-292.
- Lawrence TS, Eisbruch A, Shewach DS. Gemcitabine-mediated radiosensitization. *Semin Oncol* 1997, **24** (2 Suppl. 7), 24-28.
- Reckzeh B, Merte H, Pflüger K-H, et al. Severe lymphocytopenia and interstitial pneumonia in patients treated with paclitaxel and simultaneous radiotherapy for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996, **14**, 1071-1076.
- Carney DN. Paclitaxel and radiotherapy - the European experience in non-small cell lung cancer. *Oncology* 1999, **13** (Suppl.4), 51-53.
- Dunsford ML, Mead GM, Bateman AC, et al. Severe pulmonary toxicity in patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. *Ann Oncol* 1999, **10**, 943-947.
- Androulakis N, Kouroussis C, Kakolyris S, et al. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small cell lung cancer after cisplatin- or docetaxel-based chemotherapy: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1998, **9**, 1127-1130.
- Le Chevalier T. Non-platinum based combinations in advanced non-small cell lung cancer. *Oncology* 1999, **13** (Suppl. 4), 48-50.
- Spiridonidis CH, Laufman LR, Jones J, et al. Phase I study of docetaxel dose escalation in combination with fixed weekly gemcitabine in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1998, **16**, 3866-3873.

18. Georgoulas V, Kouroussis C, Androulakis N, et al. Front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1999, **17**, 914-920.
19. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Docetaxel plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a preliminary analysis of a multicenter randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 1999, **35** (Suppl.4), S249.
20. Frasci G, Panza N, Comella P, et al. Cisplatin, gemcitabine, and paclitaxel in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a phase I-II study. *J Clin Oncol* 1999, **17**, 2316.
21. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Erland JB, et al. Phase I/II trial of paclitaxel by 1-hour infusion, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1999, **85**, 1269-1276.
22. Sorensen JB, Stenbygaard LE, Dombernowsky P, Hasen HH. Paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin in non-resectable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1999, **10**, 1043-1049.
23. De Braud F, De Pas T, Sessa C, et al. Dose-finding phase I study with weekly taxol (T) and gemcitabine (G) in chemo-naive patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO* 1999, **18**, 500a.
24. Einhorn LH, Raghavan D, Kindler H, et al. A phase I study of gemcitabine plus paclitaxel combination therapy in patients with refractory solid tumours. *Proc ASCO* 1998, **17**, 207a