

## 진행성 비소세포폐암에 대한 2차 화학요법으로 paclitaxel과 cisplatin의 제 2상 임상연구

서영태 · 김봉석 · 고지영 · 최동석 · 최성호 · 김혜진 · 안영미 · 노용호 · 이경희\*  
서울보훈병원 내과, 영남대학교 의과대학 내과학교실\*

### Phase II Study of Paclitaxel and Cisplatin as Second-line Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Yeoung Tae Seo, Bong-Seog Kim, Ji Young Go, Dong Suk Choi, Seong Ho Choi,  
Hye Jin Kim, Young Mi Ahn, Yong Ho Roh, Kyung Hee Lee\*

*Department of Internal Medicine, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea*

*\*Department of Internal Medicine, yeungnam University Medical Center, Daegu, Korea*

#### —Abstract—

**Background:** To evaluate the efficacy and safety of paclitaxel and cisplatin against advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) as a second-line chemotherapy.

**Subjects and Methods:** Twenty-five patients were enrolled. The patients received 200 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel as a 3-hour intravenous infusion and 60 mg/m<sup>2</sup> cisplatin as 30-minute intravenous infusion with vigorous hydration on day 1 every 28 days. The response was assessed every 2 cycles.

**Results:** All 25 patients were assessed for their response and toxicity. Partial responses were observed in 5 patients. The overall response rate was 20%(95% confidence interval, 4%~36%) and the median response duration was 4.5(range, 2~11) months. The median time to progression was 3.3(range, 0~14) months. The median overall survival of all patients was 7.4(range, 1.3~39) months. The hematologic toxicities were minor and easily controlled.

**Conclusion:** The combination chemotherapy of paclitaxel and cisplatin as a second-line treatment has a moderate efficacy with an acceptable toxicity in patients with advanced NSCLC.

**Key Words:** Non-small cell lung cancer, Second-line chemotherapy, Paclitaxel, Cisplatin

---

Corresponding Author : Bong-Seog Kim, Department of Internal Medicine, Seoul veterans Hospital, Dunchon-Dong 6-2, Kangdong-Gu, Seoul, 134-791, Korea, Tel: (02) 2225-1319, Fax: (02) 484-8709, E-mail: seog@e-bohun.or.kr

## 서 론

폐암은 전세계적으로 가장 흔한 악성 종양으로, 우리나라에서도 두 번째로 많이 발생하며 가장 높은 암사망률을 일으키는 질환이 되었다.<sup>1)</sup> 폐암의 약 75%를 차지하는 비소세포폐암은 진단 당시 이미 국소적으로 진행되거나 원격전이로 70% 이상의 환자가 근치적 절제술 이불가능한 상태로 확인된다. 따라서 이러한 환자에 있어서는 복합화학요법과 방사선요법 등을 포함한 보조적 요법이 시행된다. 52개 부작위 임상시험 메타분석에 의하면 화학요법이 지지요법보다 진행성 비소세포폐암 환자에서 미미하긴 하지만 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보였다.<sup>2-4)</sup> 화학요법으로 개선된 중앙 생존기간은 약 2~4개월이며, 1년 생존율도 10% 증가를 보였다. 생존기간의 향상과 더불어 cisplatin을 포함한 복합화학요법이 최선의 지지요법보다 삶의 질이 향상됨을 부작위 3상 임상시험으로 또한 확인되었다.<sup>5)</sup> 따라서 좋은 신체 활동도를 가진 진행성 비소세포폐암 환자에서 platinum을 근간으로 한 복합화학요법은 현재까지 표준요법으로 추천되고 있다.<sup>6)</sup>

진행성 비소세포폐암에서 초치료 복합화학요법의 이득에도 불구하고 이들 환자에서 완치를 기대할 수는 없으며, 초치료에서 반응을 보인 환자라도 결국 병의 진행을 겪게 된다. 초치료에 반응이 없으나 신체활동도가 좋은 환자와 초치료에 반응 후 다시 진행한 환자에서 2차요법의 대상이 될 수 있다. 그러나 아직까지 2차 요법의 역할에 대해서는 확립되지 않았으며 많은 2차 화학요법이 시도되고 있다.<sup>7, 8)</sup>

Shepherd 등<sup>9)</sup>은 이전에 platinum을 근간으로 한 복합화학요법으로 치료 경력이 있는 환

자를 대상으로 docetaxel 단독요법을 실시하여 최선의 지지요법에 비해 생존기간이 유의하게 연장됨을 보고하였다.

Paclitaxel 역시 docetaxel과 작용기전이 같은 항튜뷸린 제제로 진행성 비소세포폐암에서 초치료로 가장 많이 사용되어 온 약제로 2차요법으로도 임상시험이 진행되었다. 이전 치료 경력이 있는 진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 단독요법의 결과를 보면 반응률 0~38%으로 다소 일률적인 결과를 보여주지 못하고 있다.<sup>10, 11)</sup> Stathopoulos 등<sup>12)</sup>은 Cisplatin과 복합요법으로 시행된 연구에서 반응률 40% 반응기간 3개월 이상의 결과를 보고 하였으나 생존기간에 대한 언급은 없었다 따라서 지금까지 진행성 비소세포폐암에서 2차 요법으로서 paclitaxel의 역할은 분명하지 못하다.

이에 저자들은 이전 진행성 비소세포폐암 진단되어 일률적으로 gemcitabine과 carboplatin으로 초치료를 받은 환자<sup>13)</sup>로 이 치료에 반응이 없거나 반응 후 진행한 경우를 대상으로 2차요법으로 paclitaxel과 cisplatin을 사용한 2상 임상연구를 시행하여 그 효과와 독성을 평가하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1) 환자선정 및 평가

2000년 2월부터 2003년 10월까지 서울보훈병원 혈액종양내과에서 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암으로 gemcitabine과 carboplatin 복합화학요법을 시행 받은 후 불응하였거나 반응 후 진행한 환자 중 아래 기준에 적합한 환자를 대상으로 하였다. 선정기준은 ① 조직학적으로 비소세포폐암이 확인된 환자 ② 신체활동도

(ECOG performance status) 0-2 환자 ③ 계측 가능한 병변이 있는 환자 ④ 20세 이상 ⑤ 적절한 골수기능을 가진 환자: 백혈구  $4,000/\mu\text{L}$  이상, 혈소판  $100,000/\mu\text{L}$  이상 ⑥ 적절한 간, 신장 및 심장 기능을 가진 환자 등이었으며, 증상이 있는 뇌전이 환자와 다른 심한 합병증이 있는 경우는 제외하였다. 모든 환자를 대상으로 2차 화학요법에 대한 서면동의서를 받았다.

문진, 이학적 검사, ECOG 기준에 따른 신체활동도를 평가하였고, 혈액검사, 혈액화학검사, 소변검사와 심전도 검사를 시행하였다. 모든 환자에게 흉부 방사선검사와 전산화단층촬영을 시행하였고, 임상적인 필요에 따라 골스캔, 뇌전산화단층촬영, 복부초음파검사, 복부전산화단층촬영 등을 시행하였다.

## 2) 치료 및 용량조절

paclitaxel과 cisplatin 복합화학요법은 paclitaxel  $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 3시간 동안 정주하였고, paclitaxel 투여 후 cisplatin  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 30분 동안 정주하였다. paclitaxel 투여 전 hydrocortisone 100 mg, pheniramine maleate 45.5 mg 그리고 cimetidine 300 mg 혹은 그에 상응하는 약물로 전처치를 하였다. cisplatin은 투여 전 후 신독성을 예방하기 위하여 충분한 수액을 이뇨제와 함께 투여하였다.

복합화학요법은 치료 전날 시행한 혈액검사상 백혈구수  $4,000/\mu\text{L}$ , 혈소판수  $100,000/\mu\text{L}$  이상이면 계획된 총량을 투여하였고, 백혈구수  $3,000\sim4,000/\mu\text{L}$  혹은 혈소판수  $75,000\sim100,000/\mu\text{L}$ 이면 paclitaxel을 계획된 총량의 25%를 감량하여 투여하였고, 혈청 크레아틴수치가  $2.0 \text{ mg}/\text{dL}$  이상이면 cisplatin을 계획된 총량의

25%를 감량하여 투여하였다. 백혈구수  $3,000/\mu\text{L}$  이하이거나 혹은 혈소판수  $75,000/\mu\text{L}$  이하이면 투여를 1주일 연기하였다. 화학요법은 병이 진행하거나 독성으로 인해 더 이상 투여가 불가능할 때까지 시행하였다.

백혈구감소성 발열 등 임상적으로 필요에 따라 조혈자극인자를 사용할 수 있도록 하였으며, 항구토제로 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제를 기본으로 사용하였다.

## 3) 효과 및 독성 평가

치료 기간 중 매 주마다 혈액검사, 혈액화학검사, 심전도 검사와 병력조사, 이학적 검사 및 체중 측정, 신체활동도 등을 평가하고 WHO 독성평가기준에 따른 독성을 평가하였다. 매 2주마다 이학적 검사나 흉부전산화단층촬영을 포함한 방사선 검사를 시행하여 치료 효과를 판정하였다. 반응 판정은 WHO 분류기준에 따라 다음과 같이 정의하였다. 완전 반응은 임상적으로 그리고 방사선학적으로 종양의 증거가 4주 이상 완전히 사라진 상태를 유지할 경우, 부분반응은 확인된 모든 계측 병변의 직경의 합이 50%이상 감소된 상태로 4주 이상 지속되고 새로운 병변의 출현이나 진행된 병변이 없는 경우, 안정성 병변은 모든 계측 병변의 직경의 합이 50% 이내로 줄거나 25% 이하로 커진 경우로 새로운 병변의 출현이 없는 경우, 진행성 병변은 병변이 25%이상 커졌거나 새로운 병변이 생긴 경우로 하였다. 반응유지기간은 부분반응이 확인된 날로부터 병의 진행이 확인되거나 사망한 날까지로 정의하였으며, 무진행생존기간(time to progression, TTP)과 생존기간(overall survival, OS)은 각각 복합화학요법이 시작된 날부터 병의 진행이

확인되거나 사망한 날까지로 정의하였다.

#### 4) 통계 분석

통계 분석은 재인용 컴퓨터로 SPSS (version 10.0) 통계 프로그램을 사용하였다. 예후 인자에 따른 반응률 비교는 Fisher's exact test를 사용하였고, 생존기간은 Kaplan-Meier법을 이용하여 구하였다. 생존기간의 차이 비교를 위해서는 log-rank test를 사용하였다.

### 결 과

#### 1) 환자 특성(Table 1)

2000년 2월부터 2003년 10월까지 총 25명의 환자가 이 연구에 등록되었다. 대상 환자는 모두 남자였고, 나이의 중앙값은 68세(46~75세)였으며, 65세 이상이 18명(72%)이었다. 신체활

Table 1. Patient characteristics

Total no. of patients	25
Male/Female	25/0
Age(years)	
Median	68
Range	46~75
ECOG* performance status	
0~1	17
2	8
Histology	
Squamous cell carcinoma	15
Adenocarcinoma	10
Stage	
IIIA	2
IIIB	9
IV	14
Previous radiotherapy	4

\* Eastern Cooperative Oncology Group.

동도는 0~1이 17명(68%)이었고, 2가 8명이었다. 조직학적 소견은 15명(60%)이 편평세포암이었고, 10명(40%)이 선암이었다. 연구에 등록된 시점에서 병기는 IIIA가 2명, IIIB 9명 그리고 IV가 14명이었다. 4명의 환자가 이전 방사선요법을 받은 경력이 있었다. 전체 83회의 화학요법이 시행되었으며 중앙값은 3회(범위, 1~8회)이었다.

#### 2) 반응률 및 생존기간

전체 25명의 환자에서 반응과 독성의 평가가 가능하였다. 25명의 환자 중 치료 후 완전반응은 없었으며 부분 반응은 5명으로 전체반응률은 20%(95% 신뢰구간: 4~36%)이었다. 반응유지기간의 중앙값은 4.5개월(2~11개월)이었다. 8명의 환자가 치료 후 가장 좋은 반응으로 안정성 병변을 보였고, 나머지 12명의 환자는 병이 진행하였다. 전체 환자의 중앙 무진행생존기간은 3.3개월(0~14개월)이었다. 중앙생존기간은 7.4개월(1.3~39개월)이었으며, 1년 생존율은 35%이었다(Fig 1). 2년 이상 생존한 환자는 4명이었는데 이 중 3명의 환자가 아래사

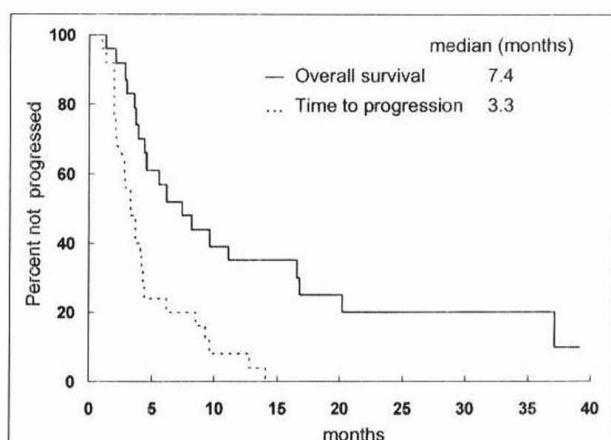


Fig. 1. Time to progression and overall survival curves of total patients

Table 2. Analysis of prognostic factors

	response			TTP*		OS <sup>†</sup>	
	n	%	p	median (month)	p	median (month)	p
<b>Age</b>							
≤60	7	14		6.3		8.2	
>60	18	20	0.564	3.8	0.573	6.2	0.854
<b>Performance status (ECOG)</b>							
0-1	17	29		4.3		8.2	
2	8	0	0.116	2.1	0.018	4.3	0.387
<b>Histology</b>							
SQ <sup>‡</sup>	15	13		3.3		8.2	
Adeno <sup>§</sup>	10	30	0.301	6.2	0.019	7.4	0.222
<b>Stage</b>							
III	11	18		3.3		6.2	
IV	14	21	0.622	4.1	0.568	9.6	0.445

\* time to progression, <sup>†</sup> overall survival, <sup>‡</sup> squamous cell carcinoma, <sup>§</sup> adenocarcinoma.

(irressa<sup>®</sup>, gefitinib, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor)를 복용하여 1명의 환자에서 부분반응이 있었고, 반응유지 기간은 12개월이었다.

### 3) 예후인자분석

나이, 신체활동도, 조직학적 소견 및 병기로 예후인자 분석을 하였을 때, 반응률에 영향을 미치는 인자는 없었다 생존기간에 대한 단변량 분석에서 신체활동도와 조직학적 소견이 무진

Table 3. Toxicities of paclitaxel and cisplatin chemotherapy

WHO grade	1	2	3	4
Hematologic toxicities (% of total 83 cycles)				
Leukopenia	1	1	0	0
Granulocytopenia	3	1	0	0
Thrombocytopenia	16	2	1	0
Anemia	74	16	4	0
Non-hematologic toxicities (% of total 25 patients)				
Nausea/Vomiting	20	12	0	0
Diarrhea	4	0	0	0
Stomatitis	4	0	0	0
Alopecia	28	32	12	0
Neuropathy	16	20	8	0
Myalgia	8	0	0	0

행생존기간에 영향을 미치는 예후인자로 확인되었다. 즉, 신체활동도가 ECOG 0~1이 2보다 그리고 편평세포암이 선암보다 유의하게 무진행생존기간이 길었다. 그러나 다변량분석에서는 유의한 예후인자는 확인되지 않았다. 전체 생존기간에 대한 유의한 예후인자도 없었다 (Table 2).

#### 4) 부작용

혈액학적 부작용은 매 화학요법 직전 시행한 혈액검사를 통하여 평가되었다. 혈액학적 부작용은 매우 적어 WHO 3, 4도의 백혈구감소증은 없었으며, 3도의 혈소판감소증이 83회의 화학요법 중 1회에서만 발생하였다. 또한 치료와 연관된 사망예도 없었다.

비혈액학적 부작용 역시 감내할 만 하였다. 주된 비혈액학적 부작용은 신경독성으로 11명에서 발생하였으며, WHO 2, 3도의 신경독성이 25명 중 각각 5명, 2명에서 발생하였다. 다른 비혈액학적 부작용은 쉽게 조절이 되었으며 탈모 이외에 WHO 3도 이상의 비혈액학적 부작용은 없었다(Table 3).

### 고 찰

진행성 혹은 전이성 비소세포폐암에서 2차 항암화학요법의 역할은 아직 분명하지 않다. 2차 항암화학요법이 진행성 비소세포폐암에서 치료에 불응한 환자나 진행한 환자에서 생존기간에 영향을 미칠 수 있다는 근거는 없다하더라도 좋은 신체활동도를 가진 환자에서 2차 항암화학요법은 적절한 대안이 될 수 있음을 최근 보고에서 시사하고 있다.

Fossella 등<sup>14)</sup>은 platinum에 불응한 비소세

포폐암에서 2차 요법으로 docetaxel 단독요법을 보고하였는데, 44명의 환자 중 반응률은 21%였으며 중앙생존기간은 42주였다. 또 이러한 결과는 비교적 신체활동도가 좋은 환자에서 상대적으로 더 좋았다. Shepherd 등<sup>9)</sup>은 이전 platinum은 근간으로 한 화학요법의 경력이 있는 진행성 비소세포폐암 환자 104명을 대상으로 최선의 지지요법과 docetaxel 단독요법의 전향적 무작위 임상시험을 시행하여, docetaxel 단독요법이 최선의 지지요법보다 통계적으로 유의한 생존기간의 향상을 보고하였다.

paclitaxel도 docetaxel처럼 2차 요법으로 평가되었다. paclitaxel을 130~250 mg/m<sup>2</sup>의 다양한 용량으로 3~4주 주기로 치료하여 0~38%의 반응률을 보고하고 있다. 비소세포폐암에서 platinum은 복합화학요법의 근간을 이루는 약제이며, 지지요법에 비해 미미하지만 통계적으로 유의한 생존기간의 연장과 삶의 질의 향상을 가져올 수 있다.<sup>2~5)</sup> Stathopoulos 등<sup>12)</sup>은 taxane 이외의 다른 약물과 cisplatin으로 초치료를 한 비소세포폐암에서 paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)에 ciaplatin (90 mg/m<sup>2</sup>)을 복합 투여하여 38%의 반응률을 보고하였다.

이 연구에서는 25명의 gemcitabine과 carboplatin으로 동일하게 초치료를 받은 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>)과 ciaplatin (60 mg/m<sup>2</sup>)을 복합 투여하였다. paclitaxel의 용량은 Hainsworth 등<sup>12)</sup>이 2차 요법으로 paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>이 135 mg/m<sup>2</sup>보다 이전 platinum으로 치료 받은 경험이 있는 환자에서 반응률이 더 높다는 결과를 토대로 하였다. 이 연구는 반응률 20%, 중앙생존기간 7개월 그리고 1년 생존율이 35%로 고무적인 결과를 보여주었다. 이

연구의 대상 환자가 Fossella 등<sup>14)</sup>이 보고한 환자군과 비교하여 신체활동도(신체활동도 ECOG 2, 32% vs 5%)와 나이(중앙값, 68세 vs. 57세)에서 상대적으로 불량한 예후를 가지고 있었음에도 불구하고 반응률과 중앙생존기간에서 비슷한 결과를 보여 주었다. platinum에 대한 내성기전에 대해서는 아직 정립되지 않았으며, platinum-민감성 혹은 platinum-저항성에 대한 정의도 분명하지 않다. platinum은 초치료에 표준약제이기 때문에 이전 치료에서 carboplatin을 사용하였더라도 2차 요법에 cisplatin의 사용은 그 역할이 있을 수도 있다고 판단된다.

이 연구에서 주된 부작용으로는 신경독성으로 11명에서 발생하였고 이 중 2도 이상의 신경독성이 7명이었다. paclitaxel의 중요 부작용이 탈모와 함께 신경독성이며 cisplatin도 신장독성과 함께 누적 용량증가와 함께 신경독성이 상승함으로 이 연구의 신경독성은 비교적 빈번히 관찰되었다고 판단된다. 그러나 2차 요법의 시행이 대개 4차 이내로 국한되기 때문에 심각한 문제는 발생되지 않았다.

진행성 비소세포폐암에서 화학요법을 비롯한 치료의 중요한 목적은 질병과 연관된 증상의 완화일 것이다. 최근 새로운 분자표적 약제들이 소개되어 기존의 세포독성 약제들과는 다른기전으로 부작용이 적고 구강으로 복용하는 상당한 이점을 가지고 사용되고 있다. 이들 약제들로는 erlotinib (Tarceva®, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), gefitinib (Iressa®) 등이 있으며 이들 약제는 구제요법으로 사용되어 10~20% 정도의 반응률은 보고하고 있다.<sup>15, 16)</sup>

pemetrexed (Alimta®)는 다중표적 항엽산제로 다양한 암종에 임상연구가 되고 있는데, 최

근이전 치료 경력이 있는 진행성 비소세포폐암을 대상으로 docetaxel과 비교 3상 연구 결과가 보고되었다.<sup>17)</sup> 이 연구에서 효과 측면에서는 두 군에서 동일하였으나, pemetrexed군에서 docetaxel군보다 부작용이 유의하게 적게 보고됨으로서 향후 비소세포폐암의 구제요법에 상당한 영향을 줄 것으로 생각된다.

진행성 비소세포폐암에서 표준화된 구제요법이 아직 정립되지 않았고, 치료의 목적이 생존기간의 연장과 더불어 삶의 질 향상에 더 무게가 있다. 표준요법에 실패한 환자나 재발한 환자는 그 예후가 매우 나쁘고 또한 심한 증상을 자주 호소하게 된다 이 들 환자에서 신체활동도가 양호하다면 적극적인 구제요법이 시도되어야 하며 새로운 기전의 약제를 비롯한 다양한 약제와 그 복합요법으로 대규모 3상 임상연구가 진행되어 구제요법의 정립된 지침 마련에 지속적인 노력이 필요할 것으로 판단된다.

## 요 약

gemcitabine과 carboplatin으로 치료받은 경력이 있는 진행성 비소세포폐암 환자 25명을 대상으로 2차 화학요법으로 paclitaxel과 cisplatin을 사용하여 다음과 같은 결과를 확인하였다.

전체 25명 중 5명에서 부분반응이 관찰되었으며, 반응군의 반응지속기간은 2~11개월로 중앙값 4.3개월이었다. 전체 환자의 무진행생존기간은 0~11개월로 중앙값 3.3개월이었으며, 생존기간은 1.3~39개월로 중앙값 7.4개월이었다. 전체 83회의 화학요법 중 WHO 3도의 혈소판감소증이 1회에서만 관찰되었으며, 비혈액학적 부작용도 감내할 만 하였다.

이상의 결과, paclitaxel과 cisplatin 복합화학

요법은 진행성 비소세포폐암 환자에서 2차 요법으로 사용하였을 때 부작용이 적으며 효과적인 치료법의 하나로 판단된다.

### 참 고 문 헌

1. Central Cancer Registry Center in Korea. Ministry of health and welfare, republic of Korea. Annual report of the central cancer registry in Korea (2002.1~2002.12). 2003.
2. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993 Oct;11(10):1866-72.
3. Marino P, Pampallona S, Pretoni A, Cantoni A, Invernizzi F. Chemotherapy vs. supportive care in advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994 Sep;106(3):861-865.
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 randomized clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
5. Bunn PAJ, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998 May;4(5):1087-100.
6. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
7. Belani CP. Single agents in the second-line treatment of non-small cell lung Semin Oncol 1998 Jun;25(3):10-14.
8. Fossella FV, Lee JS, Hong WK. Management strategies for recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug;24(4):455-62.
9. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000 May;18(10):2095-103.
10. Socinski MA, Steagall A, Gillenwater H. Second-line chemotherapy with 96-hour infusional paclitaxel in refractory non-small cell lung cancer: report of a phase II trial. *Cancer Invest* 1999;17(3):181-8.
11. Hainsworth JD, Thompson DS, Greco FA. Paclitaxel by 1-hour infusion: An active drug in metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 July;13(7):1609-14.
12. Stathopoulos GP, Rigatos S, Malamos NA. Docetaxel combined with cisplatin as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancers refractory to cisplatin. *Oncol Rep* 1999 Jul-Aug;6(4):797-800.
13. Park JW, Park HY, Park YB, Kang JW, Kim SH, Lee GL, et al. A phase II study with gemcitabine and carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Res Treat* 2002;34:23-7.
14. Fossella Fossella FV, Lee JS, Shin DM, Calayag M, Huber M, Perez-Soler R, et al. Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum-refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 Mar;13(3):645-51.
15. Ciardiello F, Tortora G. Interaction between the epidermal growth factor receptor and type I protein kinase A: biological significance and therapeutic implication. *Clin Cancer Res* 1998 Apr;4(4):821-8.
16. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with

- advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003 Jun 15;21(12):2237-46.
17. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Rawel 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 May 1;22(9):1589-97.
-