

Taxanes

중앙대학교 의과대학 내과학교실

이 상 재

Taxanes Paclitaxel (taxol) and Docetaxel (taxotere)

Sang-Jae Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

서 론

현재 백혈병, 림프종 및 소아육종에서 항암화학요법으로 높은 완치율을 보이게 된 것은 1970년대 초반에 개발된 항암제인 doxorubicin, bleomycin, nitrosoureas 및 cisplatin 등의 역할이 크다. 이후 새로운 항암제 개발이 별다른 성과없이 경과하다가 1980년대 중반에 개발된 cisplatin 유사체인 carboplatin과 mitoxantrone만 임상에서 사용케 되었으나 기존의 치료성적을 크게 향상치 못하였다. 이러한 새로운 항암제 개발의 부진으로 여타의 고형암 치료 성적 역시 큰 성과를 얻지 못하던 중 1990년대에 이르러 과거 doxorubicin의 기대에 걸맞는 10여개의 새로운 항암제들이 임상에 도입되어 유방암, 난소암, 폐암 및 두경부암의 항암화학요법 치료성적에 새로운 전환점이 기대되고 있다. 이들 중 가장 먼저 개발되고 높은 치료성적을 보이는 항암제는 미세관(microtubule)의 중합(polimerization)을 촉진하고 해중합(depolimerization)을 억제하는 색다른 작용기전을 가진 taxanes인 paclitaxel이며 이의 반합성 유사체인 docetaxel도 높은 항암효과가 기대되고 있다.

Paclitaxel은 1950년대 시작된 미국립암연구소의 식물추출물에서 항암력이 있는 물질을 찾는 일련의 과정에서 발견된 것으로 1963년 Wani 등이 태평양 주목(*Taxus brevifolia*)의 껍질에서 taxol을 추출하고 1971년에 화학구조를 규명하였다. paclitaxel의 개발 초기에는 이 추출물의 취득제한 때문에 어려움을 겪었으나 현재는 주목의 껍질 내부에 기생하는 진균

(*Taxomyces andreanae*)에서 생산할 수 있고 유럽 주목의 잎침에서 이의 비활성 전구체인 10-deacetyl-baccatin III에서 대량 생산이 가능하게 되었으며 이를 반합성한 것이 paclitaxel의 유사체인 docetaxel이다^{1, 2)}.

Taxanes의 작용기전

Paclitaxel과 docetaxel은 복잡한 알카로이드 에스테르로 비수용성이며 둘다 탄소 13번 위치에 세포독성에 필요한 에스테르 사슬을 가지고 있으나 전구체인 10-deacetyl-baccatin III는 이 사슬이 없다(Fig. 1).

Taxanes는 항미세관제로 분류되며 다른 항미세관제인 vinca 알카로이드와는 상반된 작용으로 암세포의 유사분열을 억제한다. 미세관은 유사분열방추(mitotic spindle) 형성에 관여하여 세포의 유사분열을 완성시키는데 중요한 역할을 하며 또한 세포의 형태유지, 운동성 및 세포표면 수용체와 핵간의 신호전달 등에 관여하므로 이 미세관은 항암제의 표적이 되어 왔다. vinca 알카로이드는 미세관 구성성분인 tubulin과 가역적으로 결합하여 세포주기의 S기때 미세관 중합을 억제시켜 분열세포가 유사분열의 중기(metaphase)에서 정지되므로 세포독성이 나타난다^{1, 2)}.

이와 달리 paclitaxel과 docetaxel은 적은 농도(0.05 μ M)부터 β -tubulin에 가역적으로 결합하여 미세관의 중합을 촉진시키고 이를 과도하게 안정화시켜 해중합이 억제되므로 미세관의 다발화(bundling)가 초래되어 분열세포가 유사분열기로 이행됨을 막아 암

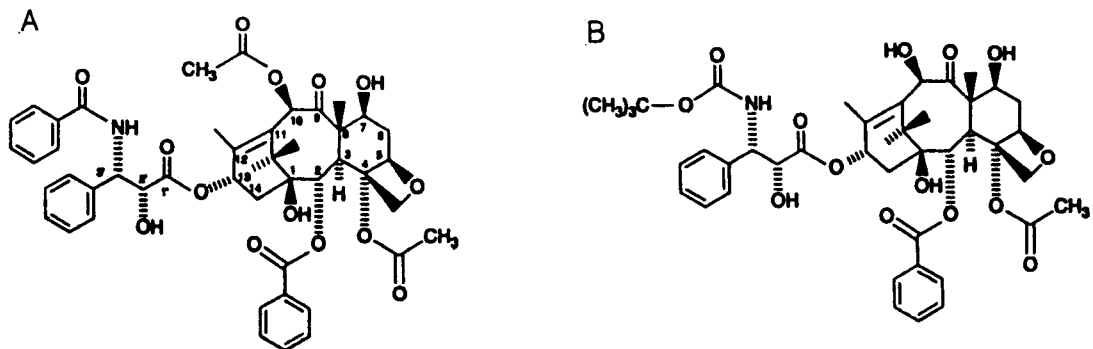


Fig. 1. Structures of the taxanes: (A) paclitaxel; (B) docetaxel.

세포 증식을 억제하며 더 낮은 농도(10 to 100 nM)에서는 유사분열기의 중기와 후기(anaphase)사이에서 지속적인 정지를 유발시킨다. paclitaxel과 docetaxel의 tubulin 결합장소는 같으나 docetaxel의 결합력이 1.9배 높다. 세포독성외에 유의한 작용으로 taxanes는 중성구의 chemotaxis, 이동, 및 식작용을 억제하며 세포의 TNF α 수용체 및 분비를 급격히 감소시킨다^{1, 2)}.

Taxanes의 임상약동학

Paclitaxel의 투여는 135-250mg/m²의 용량을 3시간이나 24시간 정주하며 docetaxel은 75-100mg/m²를 1시간 정주하고 이때 약동학적 특성으로는 둘다 비선형 소실 약물로서 큰 체내 분포용적(Vd), 중추신경계를 제외한 빠른 조직내 흡수, 높은 청소율(clearance rate), 긴 반감기 및 투여 약물의 대부분이 간내 대사를 거쳐 담도로 배설되며 10%미만이 소변에서 검출된다. taxanes의 혈장 단백 결합은 90% 이상에서 이루어지나 빠른 혈장 소실로 볼 때 이 단백결합은 친화력이 낮고 가역적이다^{1, 2)}.

Paclitaxel은 세포주기 phase 특이성 항암제이며 비선형 소실 약물이어서 투여용량을 조금만 증가시켜도 항정상태 혈장농도의 급격한 상승을 초래하게 된다. 현재까지 알려진 약력학으로는 paclitaxel의 용량 제한독성인 중성구 감소의 정도가 혈장 한계치인 0.05-0.1 μ M을 초과한 기간과 적절한 상관관계가 있으며 신경근육계 독성과 구내염은 혈중농도하 곡선면적(AUC)이나 항정상태 혈장농도(Css)와 상관된다^{1, 2)}.

Taxanes의 용량 및 투여방법

Paclitaxel이 이미 상용화가 되었으나 아직도 임상에서 가장 큰 쟁점은 최적의 용량 및 투여방법을 찾는 데 있다. 사용 초기에는 짧은 정주시 발생하는 과민반응 때문에 대부분의 임상연구가 재발성 또는 불응성 난소암 환자를 대상으로 24시간 정주법을 택하였으나 투여전처치로 3시간 정주법도 높은 치료성적을 보이게 되어 투여기간과 용량에 따른 치료효과의 차이가 과연 있는지, 최적용량의 최적 투여기간은 얼마인지, 일정용량과 투여방법이 효과적인 고형암 모두에 공히 적용되는지 또는 고용량 사용할 때 중성구감소 부작용을 줄이기 위하여 G-CSF 사용이 적절한지에 대한 쟁점들이 해결되지 않은 상태이다^{2, 3)}.

현재 paclitaxel 투여기간의 최적치를 얻기 위하여 3시간과 24시간 및 3시간과 96시간의 제 3상 무작위 비교연구가 진행중이며 그동안 보고된 내용을 간추리면 재발성 또는 불응성 난소암 환자를 대상으로 paclitaxel 135mg/m²와 175mg/m² 각각을 3시간 및 24시간 정주법으로 투여 결과 과민반응의 발생율과 관해율(17 대 20%)에는 차이가 없고 관해지속기간이 175mg/m² 투여군에서 유의하게 연장되었으나(19 대 15주)⁴⁾, 난소암 환자 334명을 대상으로 250mg/m²와 175mg/m²의 24시간 정주법을 비교한 결과에서는 반응율의 증가(36 대 27.5%)는 보였으나 관해지속기간(5.3 대 4.8개월)과 생존율(12.5 대 11.9개월)의 차이는 관찰되지 못하였다⁵⁾. 또한 재발성 또는 불응성 난소암 환자 191명에서 24시간 정주법의 paclitaxel 치

료 결과를 용량반응관계와 용량강도반응효과를 보기 위해 분석 결과 평균용량 195mg/m², 평균용량강도 61mg/m²/wk, 평균관해율 27.1%이었다. 용량이나 용량강도는 관해와 무관하였으나 중앙크기의 최대감소율을 치료최종점으로 분석시 용량강도가 유의한 역상관계(-5.3% per 10mg/m²/wk의 증가, p<0.001)를 보여 용량과 용량강도의 증가가 치료의 이점을 보이지 않는 것을 관찰하였고 이는 약물의 조직포화도 효과때문일 것으로 추측하고 있다⁶⁾.

그러나 유방암에서는 난소암과는 달리 96시간 정주법이 더 효과적이라는 보고가 있어 paclitaxel 총용량 140mg/m²이나 간전이와 있을 시는 감량하여 105mg/m²를 96시간 정주하여 33명의 전이성 유방암 환자에서 48%의 부분관해를 얻었으며⁷⁾ 이전에 paclitaxel의 3시간이하 정주시 반응치 않은 전이성 유방암 환자 26명을 대상으로 paclitaxel 총용량 120-140mg/m²를 96시간 정주하여 27%의 부분관해와 평균관해지속기간 6개월을 보고하여 paclitaxel의 정주기간이 길어짐에 따라 항암효과의 상승이나 약제내성의 극복이 용이함을 보인 생체의 실험결과를 뒷받침하고 있다⁸⁾.

일반적으로 paclitaxel의 용량은 175mg/m²의 3시간 정주법이나 135-175mg/m²의 24시간 정주법이 사용되고 있으며 최근 G-CSF 병용없이 210mg/m²의 3시간 정주법도 안전하다고 보고되었다⁹⁾.

Paclitaxel은 853.9로 고분자량이며 화학구조가 크고 간대사 약물이므로 강내투여시 높은 항암효과가 기대되는 약물로서 난소암 환자를 대상으로 복강내 투여가 시도되어 일차 투여량이 125mg/m²를 초과하면 심한 복부동통이 유발되나 175mg/m² 이내에서는 전신 부작용은 심하지 않다는 것을 관찰하였고 최근 60-65mg/m²를 일주일 간격으로 복강내 투여시 복강내 유의농도 유지가 가능하고 부작용인 복통, 오심, 구토, 백혈구감소등이 허용범위인 것을 보고하여 이를 토대로 실시될 임상연구 결과가 기대되고 있다¹⁰⁾.

Docetaxel의 용량과 투여방법은 100mg/m²를 1시간 정주하며 매 3주 반복 투여하는 것이 일반적으로 이용되고 있으며 이보다 용량을 낮출 경우 부작용의 빈도는 줄어드나 상대적 치료효과 차이는 확실치 않다. paclitaxel과 마찬가지로 간에서 주로 대사되므로 간전이, 고빌리루빈증 또는 간기능저하시 용량 감

소가 안전하다.

Taxanes의 부작용

1. 과민반응

histamine이나 혈관활성물질의 유리로 투여 후 10분내에 호흡곤란, 기관지경련, 두드러기 및 저혈압이 발생하는 주과민반응과 홍조, 반점 및 홍부긴장등으로 나타나는 부과민반응으로 구별할 수 있으며 이는 taxanes 자체이거나 taxanes의 비수용성 때문에 사용되는 첨가제인 Cremophor EL 또는 polysorbate 80이 원인물질로 인정되고 있다.

paclitaxel의 경우 dexamethasone 20mg을 투여 12시간과 6시간전에 복용 또는 정맥주사하고 30분전에는 diphenhydramine 50mg과 histamine 수용체 길항제인 cimetidine 300mg, famotidine 20mg 또는 ranitidine 150mg을 정맥주사하는 전처치 과정을 실시하므로써 30%에서 관찰되던 과민반응을 3% 이내로 감소케 되었다.

docetaxel은 paclitaxel보다는 과민반응의 빈도와 정도가 적으나 25%에서 관찰되어 지금은 투여 하루 전부터 dexamethasone 8mg을 하루 두차례씩 5일간 경구투여하고 30분전에 histamine 수용체 길항제를 정맥주사하는 전처치를 실시한다.

2. 중성구 감소증

taxanes의 가장 중요한 독성으로 투여 후 8-10일에서 발생하여 15-21일에 완전히 회복되며 용량 누적성은 아니다. 앞서 밝힌바와 같이 paclitaxel의 중성구 감소증은 혈장 한계치인 0.05-0.1uM 이상의 유지기간 즉 투여기간이 길수록 중증으로 발생되나 docetaxel의 경우는 무관한 것으로 알려져 있으나 투여기간의 다양한 연구가 적기 때문에 아직 정확치 않다. Taxanes를 사용할 때 심한 적혈구 감소증이나 혈소판 감소증은 흔하지 않다.

3. 신경병증

Paclitaxel과 docetaxel 투여시 발생하는 말초 신경병증은 감각중세가 주이며 저림과 감각이상이 양측성으로 나타난다. Paclitaxel 250mg/m²이상 투여시 24시간만에도 관찰될 수있으나 상용량에서는 반복 투

여시 발생되고 종종 신경병증은 드물다. Docetaxel은 상용량인 100mg/m²에서 40%의 빈도로 관찰되고 이 빈도는 이전에 platinum 제제를 사용한 경우 두배로 증가하나 알콜남용의 경우를 제외하곤 종종 신경병증은 드물다.

4. 부정맥

Paclitaxel 투여시 29%에서 무증상적인 서맥의 발생이 보고되었으나 좀 더 유의한 심차단의 부정맥은 0.1%에 불과하다. 그러나 paclitaxel과 doxorubicin 병용시 율혈성 심부전증의 빈도가 doxorubicin 단독보다 높다는 보고가 있으므로 이들의 병용시 doxorubicin의 누적용량에 유의하여야 하며 기존에 방실전도 장애나 심실기능이상인 환자에게 paclitaxel 투여시 정기적 심장기능 점검이 필요하다. Docetaxel의 경우 심장기능이상에 대한 보고는 없다.

5. 체액저류

Docetaxel 투여시 관찰되는 용량누적성 독성으로 400mg/m² 초과시 부종, 체중증가, 흉수 및 복수등이 현저하게 관찰되어 치료를 지연시키거나 중단하게 된다. 이 체액저류의 기전으로는 docetaxel이 모세혈관 투과성을 변화시키는 것으로 설명되고 치료 중단 후 수일 내지 수주에 걸쳐 회복되는 가역적 부작용이다. 체액저류의 빈도 감소와 발생시기의 연장은 dexamethasone

methasone 전처치시 유의하게 관찰되었다.

6. 피부 독성

탈모증은 paclitaxel과 docetaxel 모두에서 대부분 관찰되며 docetaxel 투여시 50-75%에서 앞팔과 손에 특징적인 홍반성 반점상 구진이 소양감을 동반하면서 관찰된다.

7. 기 타

Paclitaxel 투여시 오심 및 구토가 발생되며 투여기간이 길수록 점막염 발생 빈도가 높아진다. Docetaxel 투여시 반이상의 환자에서 권태감이 유발되며 일부에서는 용량감소 또는 치료중단에 이르게 된다.

Taxanes와 비소세포폐암

Paclitaxel과 docetaxel은 진행성 또는 재발성 비소세포폐암에 단독 사용시 20-35%의 관해율과 일년 생존율 40%로 매우 효과적인 새로운 항암제이나 특기할만한 차이는 paclitaxel은 과거 cisplatin이 포함된 복합항암화학요법에 치료가 실패한 경우에는 3% 관해율로 효과적이지 못하나¹¹⁾ docetaxel은 과거 cisplatin 사용과는 무관하게 비슷한 치료성적을 보여 paclitaxel과는 달리 docetaxel과 cisplatin과는 교차내성이 없는 것으로 생각되고 있으며 그동안 보고된

Table 1. Clinical Trials of Paclitaxel-containing Regimens in NSCLC

Ref.	Stage	Schedule	Evaluable	PR(%)	MS(wk)	1-YSR(%)
12	IV	P 200mg/m ² (24h) Q 21 days	25	24	40	
13	IV	P 250mg/m ² (24h) Q 21 days	24	21	24	41.7
14	IIIB-IV	P 135-215mg/m ² (24h)/day 1 CBDCA AUC=7.5 Q 21 days G-CSF 5μg/m ² /days 3-17	53	62	53	54
15	IIIA-IV	P 150-250mg/m ² (3h)/day 1 CBDCA AUC=6 Q 21 days	27	63		
16	IIIB-IV	P 135-175mg/m ² (24h)/day 1 CBDCA AUC=6 Q 28 days	47	26	25.2	25
17	III	Chemotherapy, weeks 0, 3, 6, 9 P 135mg/m ² (1h)/day 1 C 60mg/m ² /day 2 E 100mg/m ² /day 1, 2, 3 Radiotherapy, weeks 6-12, 6000 cGy	33	82		58

Abbreviations: P, paclitaxel; CBDCA, carboplatin; C, cisplatin; E, etoposide

Table 2. Phase II Trials of Docetaxel in Chemotherapy-Naive and -Refractory NSCLC

Ref.	Stage	Chemotherapy	Evaluable	RR(%)	MRD(wk)	MS(mo)
19	III-IV	naive	29	31	23	6.3
20	IIIB-IV	naive	39	33	19	12.0
21	III-IV	naive	48	21	28	7.1
22	III-IV	naive	42	9	36	11.0
21	III-IV	refractory	44	13.6	26	5.8
23	IIIB-IV	refractory	42	21	30	11

Schedule of docetaxel, 100mg/m² Q 21 days

제 2상 및 제 3상 치료성적은 다음과 같다(Table 1, 2).

Paclitaxel 단독 치료로 진행성 또는 재발성 비소세포폐암의 일년생존율이 20%미만에서 40%로 연장됨을 밝힌 후 carboplatin과 병용치료로 치료성적이 향상되었다고 보고되고 이 성적의 차이는 paclitaxel의 용량과 유관할 것으로 생각되어지나¹⁴⁻¹⁶⁾ 이 병용요법이 기존의 cisplatin 병용요법보다 효과적인지, paclitaxel과 carboplatin의 최대용량이 필요한 것인지 또는 paclitaxel 투여기간을 줄여도 같은 효과를 얻을지에 대해서는 아직 명확치 않다.

최근에 미국의 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)에서 보고한 제 3상 연구에서 560명의 진행성 또는 재발성 비소세포폐암 환자를 대상으로 EC (VP-16+cisplatin), PC (paclitaxel+cisplatin) 및 PCG (paclitaxel+cisplatin+G-CSF)로 나눠 비교시 관해율 (12, 26.5 및 32.1%), 평균생존율 (7.7, 9.6 및 10개월) 및 일년생존율 (31.6, 36.9 및 39.1%)을 관찰하여 paclitaxel과 cisplatin 병용요법 성적이나은 경향을 보였으나 이 병용요법과 paclitaxel과 carboplatin의 병용요법 비교연구 보고는 아직 없다¹⁸⁾.

주목할만한 보고로서 비절제성 제 3기 환자 33명을 대상으로 paclitaxel을 포함한 복합항암화학요법과 방사선치료를 병용하여 완전관해율 36%를 포함한 82%의 관해율과 58%의 일년생존율을 기록한 것은 비소세포폐암 치료 방법의 개발 가능성을 예상케하는 고무적인 것이다¹⁷⁾.

Taxanes와 난소암

Paclitaxel의 임상사용이 미국에서 처음으로 인정된 것이 1992년 진행성 난소암이며 이는 과거 cisplatin이 포함된 복합항암화학요법 치료 경력이 있는 진행성 난소암 환자에서 30%이상의 관해율, 평균관해지속기간 6개월 및 평균 생존기간 일년이라는 좋은 성적에서 기인된 것이다²³⁾. 현재 진행성 난소암의 표준치료는 cisplatin과 cyclophosphamide 복합항암화학요법으로 60-80%의 높은 관해율을 보이나 장기생존율은 10%미만으로 아직 만족할 수 없던 차에 paclitaxel의 높은 고식적 치료 성적은 미국의 GOG (Gynecologic Oncology Group)로 하여금 새로운 제 3상 비교연구를 시도케 하여 386명의 진행성 난소암 환자를 대상으로 cisplatin/paclitaxel과 cisplatin/cyclophosphamide 두치료군을 비교시 관해율(73대 60%), 관해지속기간(18대 13개월) 및 평균생존기간(38대 24개월)로 paclitaxel 포함군이 기존 표준 치료법보다 모든 성적에서 유의하게 좋다고 보고하여 진행성 난소암의 일차 치료로 paclitaxel의 역할이 강조되었다²⁴⁾.

Docetaxel도 미국과 유럽에서 실시된 제 2상 성적들을 보면 과거 cisplatin이 포함된 복합항암화학요법 치료 경력이 있는 진행성 난소암 환자 284명에서 관해율 29%, 평균관해지속기간 4-5개월로 효과적이다^{25, 26)}.

Taxanes와 전이성 유방암

전이성 유방암 환자에서의 paclitaxel 치료성적은

Table 3. Clinical Trials of Paclitaxel and Paclitaxel-containing Regimens of Metastatic Breast Cancer

Ref.	Schedule	Prior-Tx	Evaluable	RR(%)	MRD(mo)
27	P 200-250mg/m ² (24h) Q 21 days	—	25	56	9
28	P 250mg/m ² (24h) Q 21 days	—	26	62	
29	P 250mg/m ² (24h) Q 21 days	1	21	38	4.5
	200mg/m ² (24h) Q 21 days	2	22	32	
	200mg/m ² (24h) Q 21 days	3	29	17	
30	P 125-200mg/m ² (3h) Q 21 days	—	32	94	8-11
	D 60mg/m ² /TV bolus				

Abbreviations: P, paclitaxel; D, doxorubicin

anthracycline의 초기 성적에 필적할만큼 높아서 관해를 60%를 보였으며 이전 치료 병력시 복합항암화학요법 종류의 증가에 따라 관해율의 감소는 관찰되었으나 여전히 의미있는 관해율을 얻게되고 이 관해율은 과거 anthracycline 저항 병력과는 무방하다는 것을 알게되었다(Table 3). 더욱이 paclitaxel/doxorubicin 투여시 94%의 놀라운 관해율 보고는 paclitaxel과 doxorubicin 각각과 두가지 병용등 3가지 치료법의 비교연구가 진행중에 있으므로 그 결과에 따라 전이성 유방암의 표준치료가 결정될 것으로 생각된다. 또다른 유방암에서의 paclitaxel 역할에 대한 연구로서 고위험군 유방암 환자에서 수술후 보조항암화학요법으로 paclitaxel/anthracycline 사용과 paclitaxel/anthracycline을 절제성 유방암 환자에서 일차 치료로 사용후 보조적 수술 및 항암화학요법을 실시하는 연구들이 진행되고 있고 전이성 유방암 환자에서 일차 치료로 paclitaxel 단독요법과 CMFB 복합항암화학요법을 비교한 연구의 중간보고 결과는 관해율 각각 31%, 36%, 관해유지기간 각각 5.5, 6.4개월 및 평균생존기간 각각 16.5, 11.3개월로 차이가 없다³¹⁾.

Docetaxel도 전이성 유방암에서 높은 관해율이 관찰되어 과거 치료경력이 없는 경우는 59%, 일차치료에 실패한 경우는 49%이며 특히 과거 anthracycline이나 mitoxantrone에 진행된 경우도 48%의 관해율이 보고되었다³²⁾.

요 약

Taxanes인 paclitaxel과 docetaxel은 최근에 개발된 새로운 항암제로서 비소세포폐암, 진행성 난소암

및 전이성 유방암에서 기존의 항암제보다 높은 치료성적을 보여 이들이 포함된 복합항암화학요법이 이들 고형암에서 새로운 표준치료법으로 쓰이게 될 전망이다. 현재 진행되고 있는 많은 비교연구의 결과가 조만간 taxanes의 용량, 투여방법 및 임상적응증을 좀 더 명확하게 밝혀줄 것이다. 더욱이 현재까지 밝혀진 결과에서 docetaxel은 모약제인 paclitaxel의 반합성제이나 단순히 유사약제가 아닌 새로운 항암제로서 색다른 치료효과와 부작용을 가지고 있고 특히 진행성 위암, 췌장암, 전이성 흑색종 및 두경부암등에서 유의한 치료성적이 보고되므로서 광범위한 항암제로서 위치를 차지할 것으로 예측된다²⁵⁾.

이에 우리는 계속 보고되는 있는 이들 taxanes의 연구 결과에 맞추어 신속하게 임상에 적용하므로서 많은 고형암 환자의 치료에 도움을 주어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Rowinsky EA, Onetto N, Canetta RM, Arbusk SG: *Taxol: The first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. Semin Oncol* 19:646-662, 1992
- 2) Rowinsky EA, Donehower RC: *Antimicrotubule agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. Cancer chemotherapy and biotherapy, 2nd Philadelphia Lippincott-Raven, 263-286, 1995*
- 3) Arbusk SG: *Paclitaxel: What schedule? what dose. J Clin Oncol* 12:233-236, 1994
- 4) Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al.: *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

- 5) Omura GA, Brady MF, Delmore JE, et al.: A randomized trial of paclitaxel at 2 dose levels and filgrastim at 2 doses in platinum pretreated epithelial ovarian cancer: A gynecologic oncologic group, SWOG, NCCTG and ECOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:280, 1996
- 6) Rowinsky EA, Mackey MK, Goodman SN: Meta analysis of paclitaxel dose-response and dose-intensity in recurrent or refractory ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:284, 1996
- 7) Wilson WH, Berg SL, Bryant G, et al.: Paclitaxel in doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: A phase I/II trial of 96-hour infusion. *J Clin Oncol* 12:1621-1629, 1994
- 8) Seidman AD, Hochhauser D, Gollub M, et al.: Ninety-six-hour paclitaxel infusion after progression during short taxane exposure: A phase II pharmacokinetic and pharmacodynamic study in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:1877-1884, 1996
- 9) Schiller JH, Storer B, Tutsch K, et al.: Phase I trial of 3-hour infusion of paclitaxel with or without granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 12:241-248, 1994
- 10) Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al.: Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol* 13:2961-2967, 1995
- 11) Murphy WK, Winn RJ, Huber M, et al.: Phase II study of taxol (T) in patients (PT) with non-small cell lung cancer (NSCLC) who have failed platinum (P) containing chemotherapy (CTX). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:363, 1994
- 12) Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, et al.: Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Ins* 85:384-388, 1993
- 13) Chang AY, Kim K, Glick J, et al.: Phase II study of taxol, merbarone, and piroxantrone in stage IV non-small-cell lung cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group results. *J Natl Cancer Ins* 85:388-394, 1993
- 14) Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al.: Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 13:1860-1870, 1995
- 15) Vafai D, Israel V, Zaretsky S, et al.: Phase I/II trial of combination carboplatin and taxol in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:352, 1995
- 16) Paul D, DeVore RD, Handle K, et al.: Phase II trial of carboplatin (C) + paclitaxel (T) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:361, 1995
- 17) Greco FA, Stroup SL, Gray JR, et al.: Paclitaxel in combination chemotherapy with radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 14:1642-1648, 1996
- 18) Bonomi P, Kim K, Chang A, et al.: Phase III trial comparing etoposide (E) cisplatin (C) versus taxol (T) with cisplatin-G-CSF (G) versus taxol-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:382, 1996
- 19) Francis PA, Rigas JR, Kris MG, et al.: Phase II trial of docetaxel in patients with stage III and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:1232-1237, 1994
- 20) Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, et al.: Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:1238-1244, 1994
- 21) Burris H, Eckardt J, Fields S, et al.: Phase II trials of taxotere in patients with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12:335, 1993
- 22) Fossella FV, Lee JS, Berille J et al.: Summary of phase II data of docetaxel (taxotere), an active agent in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC. *Semin Oncol* 22:22-29, 1995 (suppl 4)
- 23) Rowinsky EA, Donehower RC: Paclitaxel(Taxol). *N Engl J Med* 332:1004-1014, 1995
- 24) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334:1-6, 1996
- 25) Kaye SB: Docetaxel (Taxotere) in the treatment of solid tumors other than breast and lung cancer. *Semin Oncol* 22:30-33, 1995 (suppl 4)
- 26) Piccart MJ, Gore M, ten Bokkel Huinink W, et al.: Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Ins* 87:676-681, 1995
- 27) Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al.:

- Phase II trial of taxolm an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. J Natl Cancer Inst. 83:1797-1805, 1991*
- 28) Reichman BS, Seidman AD, Crown JP et al.: *Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 11:1943-1951, 1993*
 - 29) Seidman A, Crown J, Reichman B, et al.: *Lack of cross-resistance of taxol (T) with anthracyclin (A) in the treatment of metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 12:63, 1993*
 - 30) Gianni L, Munzone E, Capri G, et al.: *Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. J Clin Oncol 13:2688-2699, 1995*
 - 31) Bishop JF, Dewar J, Tattersall MH et al.: *A randomized phase III study of Taxol (paclitaxel) VS CMFP in untreated patients with metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 15:110, 1996*
 - 32) Ravdin PM and Valero V: *Review of docetaxel (taxotere), a highly active new agent for the treatment of metastatic breast cancer. Semin Oncol 22:17-21, 1995 (suppl 4)*
-