

## Neumonitis asociada al tratamiento con paclitaxel

Patricia Escudero-Acha, Yhivian Peñasco y Alejandro González-Castro\*

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

### Resumen

**Introducción:** El conocimiento de la toxicidad de los fármacos antineoplásicos es crucial en el manejo del paciente oncológico. Presentamos una revisión de la literatura médica existente en lo referente a la neumonitis por paclitaxel (PTX) con el objetivo de analizar las opciones diagnósticas disponibles, las posibilidades terapéuticas y el pronóstico de estos enfermos. **Método:** Se llevó a cabo una búsqueda informatizada de las bases de datos Medline, PubMed y Web of Knowledge. Se buscaron las siguientes palabras clave dentro del título: «taxano», «paclitaxel» y «neumonitis». Se clasificó a los pacientes en supervivientes y fallecidos. Se realizó un análisis descriptivo y comparativo. **Resultados:** Se obtuvieron un total de 51 casos clínicos de enfermos que desarrollaron neumonitis asociada al tratamiento con PTX. Las neoplasias tratadas en orden de frecuencia fueron: la neoplasia de mama (35%), el cáncer de pulmón (25%), tumoraciones gástricas (21.5%), páncreas (10%) y linfoma (4%). El tiempo transcurrido desde la última dosis de PTX recibida y diagnóstico de neumonitis se documentó en el 57% de los casos, con una latencia media de  $208 \pm 174$  horas. La necesidad de ventilación mecánica invasiva y terapia con bolo intravenoso de corticoide se asociaron a la variable mortalidad de los pacientes ( $p < 0.05$ ). **Conclusiones:** La neumonitis asociada a PTX es una entidad potencialmente grave. Es preciso profundizar en el desarrollo de protocolos diagnósticos y terapéuticos, que mejoren el pronóstico en los casos más graves.

**Palabras clave:** Neumonitis. Paclitaxel. Cuidados intensivos.

### Paclitaxel-induced pneumonitis. Review of the literature

#### Abstract

**Introduction:** Knowledge of the toxicity of anticancer drugs is crucial in the management of the cancer patient. We present a review of the medical bibliography regarding paclitaxel-induced pneumonitis in order to analyze the available diagnostic options, therapeutic possibilities and the prognosis of these patients. **Methods:** A computerized search of Medline, PubMed, and Web of knowledge was carried out. The following keywords were searched within the title: "taxane," "paclitaxel" and "pneumonitis." Patients were classified as survivors or dead. A descriptive and comparative analysis was performed. **Results:** A total of 51 clinical cases of patients who developed paclitaxel-induced pneumonitis were obtained. The neoplasms treated in order of frequency were: breast (35%), lung (25%), gastric (21.5%), pancreas (10%) and lymphoma (4%). The time since the last dose of paclitaxel received and diagnosis of pneumonitis was documented in 57% of cases, with an average latency of  $208 \pm 174$  h. The need for invasive mechanical ventilation and therapy with intravenous corticoid bolus were associated with variable mortality of the patients ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Paclitaxel-induced pneumonitis is a potentially serious entity. It is necessary to deepen the development of diagnostic and therapeutic protocols that improve the prognosis in severe cases.

**Key words:** Pneumonitis. Paclitaxel. Taxanes.

#### Correspondencia:

\*Alejandro González-Castro

E-mail: e409@humv.es

Fecha de recepción: 05-07-2019

Fecha de aceptación: 01-11-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000318

Disponible en internet: 20-12-2019

Gac Mex Oncol. 2020;19(1):33-39

www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permyner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El conocimiento de la toxicidad de los fármacos antineoplásicos es crucial en el manejo del paciente oncológico. Aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben agentes antineoplásicos desarrollan toxicidad pulmonar<sup>1</sup>. El paclitaxel (PTX) es uno de los agentes quimioterapéuticos más activos en el tratamiento del cáncer de mama, pulmón y ovario.

Clásicamente ya se conocía que hasta el 30% de los pacientes tratados con PTX experimentan reacciones de hipersensibilidad tipo I, caracterizada por disnea, broncoespasmo, urticaria y/o hipotensión<sup>2</sup>. En este contexto, aunque algún estudio en enfermos con cáncer de mama concluyó que no existían evidencias para asociar el uso de taxanos con toxicidad pulmonar<sup>3</sup>, en otros casos se ha documentado la asociación de lesión pulmonar en pacientes tratados con PTX y radiación concurrente<sup>4,5</sup>.

En los casos descritos, el tratamiento de la enfermedad pulmonar inducida por taxanos es puramente empírico, empleando corticoides de forma sistémica con la evidencia de series de casos, sin ningún régimen claramente establecido y con evoluciones posteriores heterogéneas<sup>6</sup>.

Presentamos una revisión de la literatura médica existente en lo referente a la neumonitis por PTX con el objetivo de analizar las opciones diagnósticas disponibles, las posibilidades terapéuticas y el pronóstico de estos enfermos.

## Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda informatizada de los casos clínicos o series de casos de pacientes que hubiesen desarrollado una neumonitis por PTX comprendida entre los años 1995 y 2018.

Para ello fueron consultadas las bases de datos Medline, PubMed y Web of Knowledge, con las siguientes palabras clave dentro del campo título: «taxano», «paclitaxel» y «neumonitis».

Por otra parte, se aplicaron algunos límites a la estrategia de búsqueda, como especie (humanos) y tipo de artículo (artículos originales, caso clínico y series de casos).

La búsqueda fue desarrollada por dos investigadores de forma independiente, sin limitación de idioma. Finalmente se realizó una búsqueda complementaria a partir de la bibliografía de las fuentes anteriores. Se incluyeron los estudios que permitían conocer la toxicidad por PTX, con independencia de los diagnósticos,

los tratamientos concomitantes y la vía, dosis o régimen de administración.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Los resultados se presentan en forma de porcentaje para las variables categóricas, y como media y desviación estándar para las variables cuantitativas continuas.

Se realizó un análisis comparativo de la muestra, clasificando a los pacientes en supervivientes o fallecidos. La comparación entre grupos se llevó a cabo mediante el empleo de la  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher para la comparación de proporciones, y mediante la t de Student para muestras independientes, con o sin corrección de Welch, para la comparación de medias.

Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística considerando la variable fallecimiento como efecto. Para todos los casos, se determinó un valor de  $p < 0.05$  para considerar la significación estadística.

## Resultados

De la búsqueda bibliográfica efectuada se recogieron un total de 22 publicaciones. Fueron excluidos del análisis tres artículos<sup>7-9</sup> por encontrarse en lengua japonesa, sin posibilidad de traducción.

De los 19 artículos<sup>6,10-19</sup> finalmente analizados se obtuvieron un total de 51 casos clínicos de enfermos que desarrollaron neumonitis asociada al tratamiento con PTX, en el periodo seleccionado. El 21.5% de ellos han sido descritos en el último año, 2018.

La edad media de la muestra fue de  $62 \pm 12$  años, siendo el 45% varones. Las neoplasias tratadas en orden de frecuencia fueron: la neoplasia de mama (35%), el cáncer de pulmón (25%), tumoraciones gástricas (21.5%), páncreas (10%) y linfoma (4%). En el 39% de los enfermos había presencia de metástasis a distancia.

Del total de la muestra de 51 pacientes, se documentaba historia de tabaquismo en el 35% de los casos, y un 29% de los pacientes recibían de forma crónica tratamiento corticoideo.

El hallazgo clínico más repetido fue la disnea (61%), seguido de la taquipnea (35%). La hemoptisis únicamente se observó en el 4% de los pacientes. El tiempo transcurrido desde la última dosis de PTX recibida y diagnóstico de neumonitis se documentó en el 57% de los casos, con una latencia media de  $208 \pm 174$  horas. Únicamente en tres pacientes de los 29, el diagnóstico se efectuó en las primeras 24 horas.

La prueba diagnóstica más empleada fue la radiografía de tórax (94% de los enfermos), junto con la

tomografía computarizada (TAC) torácica (en el 74%). El diagnóstico histológico únicamente se consiguió en el 19% de los pacientes de la muestra.

Los datos referidos al tratamiento con PTX recibido, así como las terapias coadyuvantes administradas, las distintas opciones de tratamiento corticoideo recibidas y el resultado, en términos de supervivencia, se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron datos acerca de la relación de los diferentes esquemas de administración del PTX con la presencia o la gravedad de neumonitis. La mortalidad de la muestra fue del 20%.

El 14% de la muestra necesitó de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Los siete pacientes requirieron de ventilación mecánica invasiva. Únicamente dos enfermos de los siete que requirieron ingreso en UCI sobrevivieron.

En el análisis comparativo univariante, las variables sexo (ser varón), la necesidad de ventilación mecánica invasiva y terapia con bolo intravenoso de corticoide frente a la neumonitis se asociaron a la variable mortalidad de los pacientes de la muestra. En el grupo de los supervivientes el porcentaje de pacientes que recibieron fármacos quimioterápicos coadyuvantes de forma conjunta con el PTX fue mayor ([Tabla 2](#)).

El modelo de regresión no se pudo ajustar porque el número de observaciones era menor o igual que el número de parámetros del modelo.

## Discusión

Presentamos la mayor revisión de casos de neumonitis asociada al tratamiento con PTX.

En primer lugar, hay que decir que la neumonitis inducida por PTX presenta una incidencia muy variable que oscila entre porcentajes inferiores al 1% o superiores al 10% según la fuente consultada<sup>6</sup>, incidencia que parece razonable considerarse en aumento debido a que hasta el 21.5% de los casos se describen en el último año. Este dato, analizando la presente serie, puede entenderse influenciado por las diferentes neoplasias tratadas (pulmonares o extrapulmonares), la composición del excipiente o la combinación de diferentes fármacos. Es decir, con diferentes regímenes de combinación de quimioterápicos puede ser difícil identificar un único agente culpable. De hecho, la propia incidencia de toxicidad pulmonar por PTX puede verse incrementada por la combinación con otros agentes citotóxicos y concretamente su asociación con gemcitabina parece asociarse con mayor toxicidad pulmonar que su uso en monoterapia<sup>10,11</sup>. Otro dato importante, también descrito, es la asociación del neumonitis por

PTX y la radiación<sup>12</sup>, como se muestra en nuestros resultados. Sin embargo, y considerando la limitación del tamaño de la muestra presentada, no parece encontrarse una clara asociación entre PTX, radioterapia, combinación con otros quimioterápicos y la gravedad del cuadro.

En cuanto a la patogenia que explica el proceso, se cree que son dos los mecanismos implicados: el daño directo por sus efectos citotóxicos o indirectamente mediado por el sistema inmunológico<sup>13</sup>. Este dato podría justificar la gran variación encontrada en los tiempos de latencia desde la administración del fármaco y el diagnóstico del cuadro clínico, teniendo en consideración que a diferente proceso patogénico, diferente perfil de presentación del cuadro clínico.

En cuanto a las comorbilidades que parecen asociarse a este proceso, en la mayor serie publicada de toxicidad pulmonar relacionada con taxanos el 67% de los pacientes afectados tenían evidencia previa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cambios en el intersticio pulmonar ya vistos por TAC<sup>14</sup>. Nuestros resultados, donde hasta dos tercios de los enfermos recibían tratamiento crónico con corticoides por enfermedad pulmonar o presentaban historia de tabaquismo parecen avalar que el daño pulmonar previo ha de tenerse en consideración a la hora de valorar una posible neumonitis por PTX.

Un punto especialmente controvertido es el diagnóstico diferencial de la patología descrita: aquellos pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer, el diagnóstico diferencial de un cuadro de insuficiencia o dificultad respiratoria debe incluir la infección pulmonar, considerar la implicación del propio tumor en el pulmón y la posibilidad de desarrollar una hemorragia alveolar y/o un edema cardiogénico. La neumonitis inducida por citotóxicos debiera de ser un diagnóstico de sospecha por exclusión de otras causas, puesto que no hay un patrón radiográfico que distinga entre la toxicidad pulmonar, la infección oportunista o la infiltración pulmonar carcinomatosa<sup>15</sup>. En este contexto, el lavado broncoalveolar puede tener su utilidad y la biopsia transbronquial aumentar el rendimiento diagnóstico. Es importante destacar que la serie que presentamos únicamente presenta a un 19% de enfermos con el diagnóstico anatomopatológico. Por otra parte, es posible que la ausencia de unos criterios diagnósticos establecidos y uniformes<sup>2,6</sup> puedan influir tanto en los datos publicados en diferentes estudios como en la escasa bibliografía al respecto.

Por desgracia, el tratamiento de la enfermedad pulmonar inducida por el PTX es empírico. El uso de la

**Tabla 1.** Principales características de la muestra de enfermos en relación al tratamiento quimioterápico, corticoideo y radioterápico recibido, así como la evolución de los mismos

	Autor	Año de Publicación	Dosis PTX	Ciclos PTX	Radioterapia	Quimioterápico coadyuvante	Tto. corticoideo recibido	Seguimiento
1	Schweitzer VG	1995		1	Sí			Superviviente
2	Goldberg	1995	175		-			Superviviente
3	Ramesh K	1996	175	4	-	CBP		Superviviente
4	Ramesh K	1996	175	1	-	CBP	Bolo MPDN + PDN	Superviviente
5	Ramesh K	1996	200		-	CBP		Superviviente
6	Amir Khan	1997	250	1	Sí		Bolo MPDN + MPDN i.v.	Superviviente
7	Amir Khan	1997		1	Sí	ETP, CRB, CPT	Bolo MPDN i.v.	Superviviente
8	Amir Khan	1997	200	2	Sí	ETP, CFF	Bolo MPDN i.v.	Superviviente
9	K. Fujimori	1998	210		-		Bolo MPDN + MPDN i.v.	Fallecido
10	A.L. Thomas	2001	40	4	Sí	GCT	MPDN + PDN	Superviviente
11	A.L. Thomas	2001	40	2	-	GCT	MPDN + PDN	Superviviente
12	A.L. Thomas	2001	40	2	-	GCT	MPDN + PDN	Superviviente
13	A.L. Thomas	2001	40	2	-	GCT	MPDN	Fallecido
14	Patricia Wong	2001	175	4	Sí	5-Flu + DXR + CFF	MPDN	Superviviente
15	Fred J. Kudrik	2002	110	2	-	GCT		Superviviente
16	Fred J. Kudrik	2002	200	1	Sí	GCT	MPDN	Superviviente
17	Nakakubo Y	2003	175		-			Fallecido
18	Taniguchi N	2004		1	-	CBP + ETP	PDN	Superviviente
19	Tse-Kuan Yu	2004	250	4	Sí	5-Flu + DXR + CFF		Superviviente
20	Tse-Kuan Yu	2004	250	4	Sí	5-Flu + DXR + CFF		Superviviente
21	Tse-Kuan Yu	2004	250	4	Sí	5-Flu + DXR + CFF		Superviviente
22	Tse-Kuan Yu	2004	250	4	Sí	5-Flu + DXR + CFF		Superviviente
23	Tse-Kuan Yu	2004	250	4	Sí	5-Flu + DXR + CFF		Superviviente
24	Ohbu M	2005	90		-			Fallecido
25	Kohei Shitara	2006	80	3	-		Bolo MPDN + MPDN	Fallecido
26	Kohei Shitara	2006	80	4	-	CPT	Bolo MPDN + MPDN	Fallecido
27	Noguchi	2006	64		-		MPDN	Fallecido

(Continúa)

**Tabla 1.** Principales características de la muestra de enfermos en relación al tratamiento quimioterápico, corticoideo y radioterápico recibido, así como la evolución de los mismos (*Continuación*)

	Autor	Año de Publicación	Dosis PTX	Ciclos PTX	Radioterapia	Quimioterápico coadyuvante	Tto. corticoideo recibido	Seguimiento
28	Shigeyuki Nagata	2010	120	4	-		Bolo MPDN + MPDN + PDN	Superviviente
29	Shigeyuki Nagata	2010	80	4	-	CAP	Bolo MPDN + PDN	Superviviente
30	Tetsuo Fujimaki	2011			-		Bolo MPDN	Fallecido
31	Tetsuo Fujimaki	2011			-		Bolo MPDN	Fallecido
32	Omalkhair Abulkhair	2011	80	9	-	INMD	PDN	Superviviente
33	BinchaoWang	2011	100	2	-	CBP	Bolo MPDN	Fallecido
34	Patricia Cruz	2014			-		MPDN	Superviviente
35	Patricia Cruz	2014			-		MPDN	Superviviente
36	Patricia Cruz	2014			-		MPDN	Superviviente
37	Patricia Cruz	2014			-		MPDN	Superviviente
38	Bielopolski	2017	80	1	-	DXR + CFF + INMD	Bolo MPDN + PDN	Superviviente
39	Bielopolski	2017	80	1	-		MPDN	Superviviente
40	Bielopolski	2017	80	1	-	ADM + CFF	MPDN	Superviviente
41	Y Ogawa	2018		2	-	GCT	MPDN + PDN	Superviviente
42	Y Ogawa	2018		2	-	GCT	PDN	Superviviente
43	Y Ogawa	2018		3	-	GCT	MPDN + PDN	Superviviente
44	Y Ogawa	2018		2	-	GCT	PDN	Superviviente
45	Y Ogawa	2018		3	-	GCT	MPDN + PDN	Superviviente
46	Nobuyuki Koyama	2018	80	2	-	INMD		Superviviente
47	Nobuyuki Koyama	2018	80	2	-	INMD		Superviviente
48	Nobuyuki Koyama	2018	80	2	-	INMD		Superviviente
49	Nobuyuki Koyama	2018	80	2	-	INMD		Superviviente
50	Nobuyuki Koyama	2018	80	2	-	INMD		Superviviente
51	Nobuyuki Koyama	2018	80	4	-	INMD		Superviviente

Tto.: tratamiento; PTX: paclitaxel; CBP: carboplatino; ETP: etopósido; CRB: citarabina; CPT: cisplatino; CFF: ciclofosfamida; GCT: gemcitabina; 5-Flu: 5-fluorouracilo; DXR: doxorubicina; CAP: capecitabina; INMD: inmunomodulador; AMD: adriamicina; PDN: prednisona; MPDN: metilprednisona.

terapia glucocorticoide sistémica se basa en la evidencia de informes de casos aislados o series de casos, pero no hay un régimen de tratamiento establecido. De

hecho, algunos autores describen la progresión de la enfermedad pulmonar inducida por el taxano a insuficiencia respiratoria y posterior fallecimiento en aquellos

**Tabla 2.** Diferencias entre variables de los supervivientes y fallecidos de la muestra

Variable	Supervivientes (41)				Fallecidos (10)				p
	Media	DE	n	%	Media	DE	n	%	
Edad (años)	61	13			69	7			0.11
Sexo varón			14	38.9			9	90.0	0.05
Neoplasia tratada									
Gástrica			7	17.1			4	50.0	0.23
Linfoma			2	4.9			1	12.5	-
Mama			17	41.5					0.59
Páncreas			5	12.2					-
Pulmonar			10	24.4			3	37.5	0.19
Presencia de metástasis			16	59.3			4	57.1	0.30
Presencia de neumopatía			5	16.1			1	12.5	0.72
Historia de tabaquismo			12	44.4			6	85.7	0.05
Tto. previo con corticoides			12	42.9			3	42.9	0.89
Dosis de PTX adm.	139	75			105	58			0.26
Tto. RT coadyuvante			12	36.4					-
Tto. QT coadyuvante			33	89.2			3	30.0	0.05
Tiempo hasta dco. (horas)	547	860			199	183			0.76
Necesidad de VM			2	6.9			5	71.4	0.05
Bolo i.v. corticoide			5	20.0			6	75.0	0.05

Tto.: tratamiento; DE: desviación estándar; PTX: paclitaxel; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; dco.: diagnóstico; VM: ventilación mecánica.

pacientes tratados con glucocorticoides<sup>16-18</sup>. Nuestros datos, con el inconveniente de no haber podido realizar un análisis estadístico más potente, sitúan la terapia con bolo intravenoso de corticoides entre los factores que se asociaron a mayor gravedad y peor pronóstico.

Las principales limitaciones del presente trabajo son las secundarias a su carácter retrospectivo. En primer lugar, es preciso atender a la aparición de un posible sesgo de publicación, tanto por la disposición de los clínicos a mostrar sus casos como por la presencia de publicaciones en las bases de datos consultadas. Por otra parte, la búsqueda de determinadas palabras clave o la limitación a su aparición en el título de la publicación también acotan el número de estudios analizados. Una profundización en este aspecto podría aumentar el número de pacientes analizados y mejorar la calidad de los resultados. Tampoco se diferenció según indicación de la quimioterapia, los fármacos concomitantes, el tratamiento y el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de la toxicidad. Debido a que nuestra búsqueda se centró en la toxicidad por este agente, incluye el

análisis de un estudio donde su utilización se vincula a la colocación de un dispositivo a nivel coronario en el contexto de cardiopatía isquémica<sup>20</sup>. La exclusión de este tipo de pacientes o la inclusión de determinados pacientes oncológicos podría influir en el análisis realizado. Finalmente, es preciso recordar que nuestro trabajo se centra en la toxicidad inducida por PTX, excluyendo el resto de taxanos. Un estudio más amplio, con inclusión de diferentes fármacos podría influir en las conclusiones obtenidas, aunque sería preciso realizar un estudio dirigido de forma expresa.

En conclusión, la neumonitis por PTX es una entidad potencialmente grave. Es preciso profundizar en el conocimiento de esta entidad para mejorar el proceso diagnóstico y el tratamiento posterior, valorando la sospecha diagnóstica de esta entidad según contextos descritos.

### Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaran no presentar ningún tipo de conflicto de intereses a la hora de realizar el presente manuscrito.

## Contribución de autores

Patricia Escudero-Acha: concepción y diseño del trabajo. Yhivian Peñasco: obtención de datos. Alejandro González-Castro: concepción y diseño, borrador del artículo.

## Bibliografía

1. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol.* 2006;17:372-9.
2. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med.* 1995;332:1004-14.
3. Yu TK, Whitman GJ, Thames HD, Buzdar AU, Strom EA, Perkins GH, et al. Clinically relevant pneumonitis after sequential paclitaxel-based chemotherapy and radiotherapy in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1676-81.
4. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler I, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1806-11.
5. Kim S, Tannock I, Sridhar S, Seki J, Bordeleau L. Chemotherapy-induced infiltrative pneumonitis cases in breast cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18:311-5.
6. Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O, Landes M, Stemmer SM, Salamon F. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J Chemother.* 2017;29:113-7.
7. Nakakubo Y, Naoe K, Okushiba T, Matsumura Y, Watanabe F, Kawamura T. A case of paclitaxel-induced acute bilateral pneumonitis in advanced breast cancer. *J Jpn Clin Surg.* 2003;64:823-36.
8. Hasegawa K, Maruyama M, Ebuchi M, Sakoma T. A case of paclitaxel-induced acute bilateral pneumonitis in advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer.* 2005;51:447-53.
9. Uto N, Niimi M, Osako T, Yokoyama H. Two case reports of pneumonitis induced by the weekly administration of paclitaxel. *Jpn J Pharmacol.* 2005;41:1395-7.
10. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:1185-91.
11. Shukuya T, Takahashi T, Tamiya A, Ono A, Igawa S, Tsuya A, et al. Evaluation of the safety and compliance of 3-week cycles of vinorelbine on days 1 and 8 and cisplatin on day 1 as adjuvant chemotherapy in Japanese patients with completely resected pathological stage IB to IIIA non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39:158-62.
12. Vahid B, Marik P. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest.* 2008;133:528-38.
13. Delaunoy LM. Mechanisms in pulmonary toxicology. *Clin Chest Med.* 2004;25:1-14.
14. Tamiya A, Naito T, Miura S, Morii S, Tsuya A, Nakamura Y, et al. Interstitial lung disease associated with docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2012;32:1103-6.
15. Wong P, Leung AN, Berry GJ, Atkins KA, Montoya JG, Ruoss SJ, et al. Paclitaxel-induced hypersensitivity pneumonitis: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:718-20.
16. Vahid B, Marik P. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest.* 2008;133:528-38.
17. Nagata S, Ueda N, Yoshida Y, Matsuda H, Maehara Y. Severe interstitial pneumonitis associated with the administration of taxanes. *J Infect Chemother.* 2010;16:340-4.
18. Ostoros G, Pretz A, Fillinger J, Soltesz I, Dome B. Fatal pulmonary fibrosis induced by paclitaxel: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:391-3.
19. Koyama N, Katayanagi S, Kawachi S. Pre-existing interstitial lung disease as a risk factor for pneumonitis associated with ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer: The impact of usual interstitial pneumonia. *PLoS ONE* 2018;13(6): e0198886.
20. Tetsuo F, Kimihiko K, Satoshi F, Kazuko W, Toshiyuki M, Takeshi H. Acute interstitial pneumonitis after implantation of paclitaxel-eluting stents: A report of two fatal cases. *Int J Cardiol.* 2011;148:21-4.