

폐암의 항암화학요법

Chemotherapy in Lung Cancer

박 근 철

성균관대 삼성서울병원 혈액 - 종양 내과

서울 강남구 일원본동 50

Keunchil Park, M.D.

Division of Hematology / Oncology, Department of Medicine

Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center

E-mail : kpark@smc.samsung.co.kr

Abstract

Non-small cell lung cancer: As most patients with non-small cell lung cancer present with nonsurgically curable disease, major efforts have been made in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with chemotherapy. Controlled studies of platinum-based chemotherapy vs. supportive care showed statistically significant improvements in survival. During the last several years, the introduction of several new chemotherapeutic agents, such as the taxanes, gemcitabine, vinorelbine, and irinotecan has resulted in improved survival and quality of life for patients with advanced NSCLC. However, the superiority of a regimen in terms of improved survival, quality of life, and toxicity profile has still remained unclear. Newer, targeted therapies hold promise to improve outcome without adding a great deal of additional toxicity.

Small cell lung cancer: Small cell lung cancer (SCLC) is characterized by early dissemination and a rapid, aggressive clinical course. The role of combination chemotherapy in patients with SCLC was well established since 1970's; however, no trend toward longer survival has been observed during the last decade. Even if the use of adjunctive radiation therapy does not help in extending survival in extensive-disease, the use of chemotherapy without radiation therapy is to be discouraged in patients with limited-disease, because randomized trials showed a definite survival advantage for combined modality therapy. In terms of the choice of chemotherapy, etoposide/cisplatin or etoposide/carboplatin have emerged as the regimens of choice because they offer a good therapeutic index and can be combined with radiotherapy. Recently, several active agents such as taxanes, topotecan, vinorelbine, and irinotecan have been used in SCLC.

Keywords : Lung cancer; Chemotherapy

핵심 용어 : 폐암; 항암화학요법

비소세포폐암

(Non - small Cell Lung Cancer)

근 치적 절제가 불가능한 병기 IIIB - IV 비소세포폐암의 경우에는 고식적 항암화학요법이 치료의 근간을 이루며, 이 경우 치료의 목표는 생존기간의 연장과 증상의 완화가 된다. 실제로 비소세포폐암 환자의 55~80%가 처음 진단 당시 국소적으로 진행되거나 전이를 동반하고 있으며, 근치적 수술을 시행받은 환자라 하여도 약 20~50%에서 재발하므로 결국 대다수의 환자는 항암화학요법의 대상이 된다고 할 수 있다. 비소세포폐암에 사용되던 항암제로는 cisplatin, ifosfamide, etoposide 등이 있으나 단독 사용시 반응률은 최고 20%에 불과하여 한때 항암치료의 효과에 대한 근본적인 의문이 제기되던 시기가 있었다(1). 그러나 1995년에 발표된 Non -

small Cell Lung Cancer Collaborative Group의 meta-analysis에서 cisplatin을 근간으로 하는 항암화학요법이 보존적 치료(best supportive care)에 비해 비소세포폐암 환자의 사망위험도를 27% 감소시키고, 1년 생존율을 약 10% 향상시킨다는 결론이 발표되었다. 이후 항암화학요법이 진행성 비소세포폐암의 표준 치료법으로 인정받게 되었다(2).

1999년에 발표된 Thongprasert 등의 보고에서는 항암화학요법이 적극적 지지요법에 비해 생존율과 삶의 질(quality of life) 측면에서 모두 우월하다고 하였고(3), paclitaxel과 docetaxel을 각각 적극적 지지요법과 비교한 연구들에서도 항암화학요법이 생존기간 뿐만 아니라 삶의 질 측면에서도 우월함이 증명되었다(4, 5).

Cisplatin과 어떤 약제의 배합이 더 효과적인가에 대한 결론은 없었으나 이후 대부분의 연구자들은 cisplatin과 vinka alkaloids, 혹은 etoposide의 복합 화학요법을 이용하였다. 다만 cisplatin은 비교적 심한 독성과 투여가 불편한 측면이 있어 비슷한 약제인 carboplatin이 개발되었는데, 3가지의 cisplatin을 포함한 투여방법과 carboplatin 단독투여를 비교한 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)의 연구에서는 carboplatin 단독군이 우월한 생존율과 적은 독성을 보였다고 발표하였다(6). Etoposide + cisplatin과 etoposide + carboplatin을 비교한 European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)의 연구에서는 양 군간에 생존율의 차이는 없었으나 carboplatin이 보다 적은 독성을 보였다(7).

1990년대에 접어들면서 taxanes(paclitaxel, docetaxel), vinorelbine(vinka alkaloids), gemcitabine(deoxycytidine analog), irinotecan과 topotecan(topoisomerase I inhibitors) 등의 신약이 개발되었

고, 각각이 비소세포폐암에 상당한 반응을 보임이 알려지면서 이들 약제가 기존의 다른 약제에 실패한 환자에서 뿐만 아니라 처음 진단된 환자에서의 1차 약제로서도 사용되기 시작하였다.

1. Gemcitabine

Gemcitabine은 cytosine arabinoside와 같은 pyrimidine 유사체 항대사물질이다. Carboplatin과 함께 사용했을 때 비소세포폐암에서 20~25%의 반응을 나타내며, 독성은 비교적 경미하여 골수 억제가 주된 용량제한 독성이다(8).

Hoosier Oncology Group에서 시행한 연구에서는 gemcitabine + cisplatin과 cisplatin 단독의 치료성적을 비교하였는데 gemcitabine + cisplatin군에서 더 높은 반응률과 생존기간을 보였다(9). 이 연구에서는 gemcitabine 1,000mg/m²를 제1일, 8일, 15일에 투여하는 4주 간격의 투여방법을 사용하였는데 상당수의 환자에서 심한 혈액학적 독성을 보였다. Gemcitabine + cisplatin을 etoposide + cisplatin과 비교한 또다른 연구에서는 gemcitabine군에서 통계적으로 유의하게 높은 반응률을 보였으나 생존기간의 차이는 없었다고 보고하였다(10). 유럽 지역에서 이전까지 널리 쓰이던 mitomycin + ifosfamide + cisplatin(MIC) 용법과 gemcitabine + cisplatin을 비교한 연구에서도 양 군간에 생존기간의 차이를 발견할 수 없었다(11).

2. Vinorelbine

Vinorelbine은 vinblastine의 신경독성을 줄인 반합성 vinka alkaloids의 일종이다. 이 약물은 90년대 이후에 개발된 신약 중 제일 처음으로 비소세포폐암에 대해 FDA 승인을 받은 바 있다. 1994년에 유럽에서 발표된

Special Issue · 폐 암

다기관 임상연구에서 vinorelbine+cisplatin은 vindesine+cisplatin에 비해 우수한 반응률과 생존율을 나타내었다(12). Southwest Oncology Group (SWOG)에서도 vinorelbine+cisplatin 용법을 cisplatin 단독투여와 비교한 연구를 시행하여 우월한 반응률과 생존기간을 보였고, 향후 SWOG에서 행해지는 비소세포폐암 연구의 표준치료로 채택되게 된다(13).

3. Paclitaxel

Paclitaxel은 천연물질로부터 항암물질을 개발하려는 미국 National Cancer Institute의 연구로 탄생한 약제로 미국 주목나무 Taxus brevifolia의 껍질로부터 추출되었다. 2000년에 발표된 ECOG의 연구에서는 cisplatin과 고용량(250mg/m²) 혹은 저용량(100mg/m²)의 paclitaxel을 병용하는 용법과 etoposide+cisplatin 용법을 비교하였는데 paclitaxel+cisplatin군이 더 높은 반응률과 생존율을 보였다고 보고하였다. 이 연구결과를 토대로 이후 ECOG에서 행해지는 비소세포폐암 연구의 표준치료로 paclitaxel 135mg/m²+cisplatin이 채택되었다(14).

4. Docetaxel

Docetaxel은 paclitaxel과 비슷한 taxane 계열의 약물로 유럽 주목나무인 Taxus baccata의 잎에서 추출된다. 한 연구에서 비소세포폐암에서 docetaxel 단독 투여는 약 16%의 반응률과 25%의 1년 생존율을 보인다고 하였고(15), 이같은 결과는 여러 2상 연구에서 비교적 동일하게 재현되었다. 과거에 platinum이나 taxane 제제로 치료받은 적이 있는 환자를 대상으로 고용량(100mg/m²) 및 저용량(75mg/m²)의 docetaxel, vinorelbine, 그리고 ifosfamide의 치료효과를 비교한

Fossella 등의 연구에서는 각 군간에 전체 생존율의 차이를 발견할 수 없었으나 docetaxel 75mg/m² 군에서 의미있게 높은 1년 생존율을 보고하였다(16).

5. 여러 신약들간의 비교연구

상기한 바와 같이 90년대 이후 출시된 새로운 항암제들은 기존의 약제들에 비해 비소세포폐암 환자의 생존율과 삶의 질을 향상시켰으며, 독성의 측면에서도 많은 개선을 이루었다. 이러한 경험을 바탕으로 신약들간의 비교연구가 활발히 진행되었다. SWOG에서는 vinorelbine+cisplatin과 paclitaxel+carboplatin을 비교한 3상 연구의 결과를 2001년에 발표하였는데 양 군간에 반응율이나 생존기간의 차이는 발견하지 못하였다(17). 다만 이 연구에서는 paclitaxel+carboplatin군이 부작용이 적고 환자들이 더 잘 견딘 반면, 더 많은 비용이 소요되었다고 하였다. 마찬가지로 ECOG에서 시행한 연구에서는 paclitaxel+cisplatin, paclitaxel+carboplatin, docetaxel+cisplatin, gemcitabine+cisplatin의 4가지 용법을 비교하였고, 반응률과 생존기간은 4군 사이에 차이가 없었다고 보고하였다(18). Paclitaxel+carboplatin군에서 가장 부작용이 적었다고 하며, 1차 치료 실패 후 2차 약제에 대한 정보가 없지만 아마도 다른 군에서 사용했던 약제를 투여받았을 가능성이 높기 때문에 결국 여러 신약들이 그 효과에 있어서 별다른 차이가 없음을 시사한다.

소세포폐암(Small Cell Lung Cancer)

소세포폐암은 전체 폐암 중 약 15~25%를 차지하고 있으며, 항암치료에 비교적 잘 반응하는 것으로 알려져 있으나 재발이 흔하고 전체 생존율은 매우 낮다. 병기

I을 제외하면 국소 치료법인 폐절제술이 치료를 하지 않은 경우에 비해 생존율의 향상을 가져온다는 증거가 없어 전신 질환(systemic disease)으로 평가되고 있다. 비소세포폐암에 비해 성장 속도가 빠르며, 치료하지 않았을 경우 중앙 생존치는 병기에 따라 6~12주에 불과하다. 치료한 경우에도 5년 생존율은 전체적으로 4%(제한기 7%, 확장기 1%)에 불과하다(19). 환자의 예후에 있어서 가장 중요한 것은 진단 당시의 병기이며, 항암화학요법이 도입되고 나서 생존기간의 괄목할만한 증가가 있었으나 지난 10여년간 생존율의 증가는 더 이상 이루어지지 못하고 있다.

1. 제한기(Limited Disease) 소세포폐암의 치료

소세포암은 수술 또는 방사선치료와 같은 국소치료 후에 원격전이가 빈번히 발생되고 생존율이 극히 저조하여 일반적으로 초기라 하여도 전신 질환(systemic disease)으로 판단하여 치료하는 것이 원칙이다. 비교적 활동도가 양호한 환자의 제한기 소세포폐암의 경우 항암화학요법과 흉부 방사선치료를 병합요법이 항암화학요법 단독의 경우에 비해 생존율을 높이고 국소 재발률을 감소 시킴이 알려져 있다(20). 15년간에 걸쳐 보고된 16개의 무작위 3상 연구들을 분석한 Pignon 등의 meta-analysis에서도 항암화학요법과 흉부 방사선치료를 병합요법이 항암화학요법 단독의 경우에 비해 더 높은 생존율을 나타낸다고 보고하였다(21). 그러나 구체적인 병합요법의 방법, 즉 두 치료방법의 순서, 방사선치료를 분할 방법(fractionation), 방사선 조사의 범위, 조사량 등에 있어서는 논란이 있어왔다.

병합요법의 순서에 대한 논란에서는 크게 동시(current), 교대(alternating), 순차(sequential) 치료의 비교가 활발한 연구의 대상이었다. 위에 언급한

Pignon 등의 meta-analysis에서는 세 방법에서 특별한 차이가 발견되지 않았으나, 이후 여러 연구에 의해 항암화학요법과 흉부 방사선치료를 비교적 초기에 동시 병합하는 방법이 항암치료가 모두 끝난 후 방사선치료를 시작하는 순차 병합요법에 비해 우월한 것으로 여겨지고 있다(22, 23).

현재 활동도와 폐기능이 좋은 제한기 소세포폐암 환자 치료의 표준은 항암화학요법과 흉부 방사선치료를 동시 병합요법이다. 그런데 방사선치료를 항암화학요법의 어느 주기에 병합하느냐 하는 문제에 있어서는 논란의 여지가 있다.

308명의 제한기 소세포폐암 환자를 대상으로 한 National Cancer Institute of Canada의 연구에서는 비교적 초기(2차 항암치료 주기에 방사선치료를 병합)에 시행하는 것이 후기(6차 항암치료 주기에 방사선치료를 병합)에 시행하는 것에 비해 생존율의 측면에서 우월하다고 보고하고 있다(24). 그러나 Cancer And Leukemia Group B의 연구에서는 항암화학요법 제1일째에 방사선치료를 병합한 군과 항암화학요법 제64일째에 방사선치료를 병합한 군간에 유의한 생존기간 차이를 관찰할 수 없었다(25).

항암제의 선택에 있어서 cyclophosphamide, etoposide, adriamycin, vincristine, cisplatin, carboplatin 등 여러 약제들의 조합이 사용되고 있는데 이 중 특별히 어느 조합이 가장 우수한가는 아직 확립되어 있지 않다. 다만 etoposide+cisplatin(EP)의 2제 복합 화학요법이 비교적 독성이 적고 우수한 항암효과를 보여 가장 널리 쓰이고 있는 실정이다. 특히 etoposide는 이른바 schedule-dependent한 특성이 있어 경구 체제의 지속적 복용이 효과와 독성의 측면에서 유리한 점이 있고, 특히 방사선치료와의 병용시 방사선 감작효과(radiosen-

Special Issue · 폐 암

sensitizing effect)가 있어 유용하다. 신약 중에서는 irinotecan이 강력한 방사선 감작효과가 있고, 몇몇 2상 연구에서 다른 약제의 조합과 비슷한 반응률을 보이는 것으로 알려지고 있다.

전체 소세포폐암 환자에서 뇌전이의 비율은 약 40~50%이며, 완전관해에 도달한 환자가 뇌전이로 재발하는 경우도 17~28%에 이르는 것으로 보고되고 있다. 항암화학요법과 흉부 방사선치료의 동시 병합요법으로 치료받은 제한기 소세포 환자의 약 30~40%가 치료 후 완전관해에 이르는데 이 경우 예방적 뇌조사(prophylactic cranialirradiation)가 생존기간의 향상을 위해 권장된다(26).

앞서 언급한 대로 소세포폐암의 치료에 항암화학요법이 도입된 후 생존기간의 괄목할 만한 증가가 있었으나 지난 10여년간 생존율의 증가는 더 이상 이루어지지 못하고 있다. 이러한 답보상태를 개선하기 위한 여러 노력이 있어왔는데 G - CSF 등을 이용한 고용량강도 항암화학요법이나 고용량 항암화학요법과 자가 조혈모세포 이식 등의 방법이 시도되었으나 뚜렷한 생존율의 향상을 가져오지는 못했다.

2. 확장기(Extensive Disease) 소세포폐암의 치료

확장기 소세포암의 경우에는 방사선치료를 병용하는 것이 생존기간의 향상에 도움이 되지 않는다고 알려져 있다. 따라서 활동도가 양호한 소세포폐암 환자의 치료의 근간은 항암화학요법이며, 일부 전이병소로 인한 증상이 있거나 뇌전이가 있는 경우에만 방사선치료를 이용한다. 많은 약제가 소세포폐암에서 단일약제로서 효과를 보이는데, CAV(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine), EP(etoposide, cisplatin), CAVE(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etopo-

side) 등의 복합 항암화학요법이 20% 내지 30%의 완전관해율과 60% 내지 80%의 전체관해율을 보여 단일 약제에 비해 우수한 것으로 알려져 있다(27, 28). Meta-analysis를 통해 수 많은 복합방법 중 특별히 우월한 조합은 없는 것으로 생각되고 있으나(29), 투여의 편의성과 부작용을 고려할 때 현재까지 가장 선호되어 온 복합화학요법은 platinum(cisplatin or carboplatin)과 etoposide의 조합이다. Carboplatin은 cisplatin에 비하여 동등한 효과를 나타내면서도 독성이 적어 특히 확장기 소세포폐암의 치료에 많이 이용되고 있다.

1990년대로 접어들면서 irinotecan(CPT-11), topotecan, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine 등의 신약이 개발되었으며, 이들 약제는 단일약제로서 각각 8%에서 50%까지의 반응률을 보고하고 있다.

그러나 기존의 표준요법인 EP와 비교하여 유의한 생존율의 증가를 보인 것은 irinotecan과 cisplatin의 조합이다. Noda 등이 2002년에 발표한 바에 따르면 irinotecan과 cisplatin의 복합 화학요법이 기존의 EP에 비해 반응률(65% vs 52%)이나 생존율(중앙값 12.8개월 vs 9.4개월; 2년 생존율 19.5% vs 5.2%)이 우수하다고 보고하였다(30).

현재 미국에서는 이 연구결과를 확인하기 위한 최소한 2개 이상의 대규모 3상 연구가 진행 혹은 계획중이다. National Cancer Institute의 후원을 받는 3상 연구에서는 제15일째의 irinotecan 투여가 독성 및 환자의 불편함으로 인하여 실제 투여가 어려운 점을 감안해 제1일과 8일에 irinotecan과 cisplatin을 각각 65mg/m²과 30mg/m²씩 투여하는 방법이 사용되었고, 최근 환자 등록이 완료되었다. SWOG에서도 최근 Noda의 연구와 동일한 용량과 투여방법으로 3상 연구를 계획중이다.

3. 재발한 환자의 구제요법(Salvage Therapy)

재발한 소세포폐암 환자의 중앙 생존기간은 4~5개월로 매우 짧다. 그러나 재발한 환자의 상당수는 여전히 비교적 양호한 활동도를 보여 항암화학요법을 재시도할 수 있다. 이때 구제요법의 성공 여부는 1차 치료 후 재발까지의 기간(3개월 기준), 1차 약제에 대한 반응 정도, 1차 치료시의 약제, 환자의 활동도 등이다.

관해기간이 길었던 환자에게는 동일 약제를 재투여하는 것이 도움이 될 수 있고, 1차 약제로 CAV 요법을 사용했던 재발 환자는 EP 요법으로 45~50%의 반응률을 기대할 수 있다. 신약 중에서는 topotecan이 비교적 우수한 효과와 적은 독성을 지녀 2차 약제로 선택될 수 있다(31).

결 론

이상에서 살펴본 바와 같이 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암이나 소세포폐암 환자의 경우 치료의 근간을 이루는 것은 항암화학요법이다. 항암화학요법이 보존적 치료에 비해 생존율과 증상의 조절 측면에서 이점이 있으나 여전히 다수의 환자는 병의 진행으로 사망한다. 따라서 치료 성적을 더욱 향상시키고자 새로운 약제가 계속 개발되고 있으며 최근에는 폐암의 분자생물학적 특성을 이용한 새로운 치료전략이 속속 개발되고 있어 기대를 모은다. ㉠

참 고 문 헌

1. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med 1992;327:1434-41
2. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995;311(7010):899-909
3. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. Lung Cancer 1999;24(1):17-24
4. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Thatcher N, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(13):1074-80
5. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Berille J, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2000;27(3):145-57
6. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum RH, Green MD, Comis R, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1989;7(11):1602-13
7. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, Dabouis G, Bureau G, Thiriaux J, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. J Clin Oncol 1990;8(9):1556-62
8. Iaffaioli RV, Tortoriello A, Facchini G, Caponigro F, Gentile M, Illiano A, et al. Phase I-II study of gemcitabine and carboplatin in stage IIIB-IV non-small-cell lung

Special Issue · 폐 암

- cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(3):921-6
9. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Einhorn LH, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):122-30
 10. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Rosell R, et al. 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* 1999;17(1):12-8
 11. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Tonato M, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3522-30
 12. Le Chevalier T, Pujol JL, Douillard JY, Alberola V, Monnier A, Besson F, et al. A three-arm trial of vinorelbine (Navelbine) plus cisplatin, vindesine plus cisplatin, and single-agent vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer: an expanded analysis. *Semin Oncol* 1994;21(5 Suppl 10):28-33
 13. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Livingston RB, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(7):2459-65
 14. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Johnson D, et al. 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* 2000;18(3):623-31
 15. Gandara DR, Vokes E, Green M, Bonomi P, Devore R, Belani C, et al. Activity of docetaxel in platinum-treated non-small-cell lung cancer: results of a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2000;18(1):131-5
 16. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Hammershaimb L, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-62
 17. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Gandara DR, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3210-8
 18. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Johnson DH, et al. The Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8
 19. Cancer principles and practice of oncology. Vincent T. DeVita Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. 6th ed. 2001 Lippincott-Williams & Wilkins. page 983-1018
 20. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Faulkner C, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987;316(15):912-8
 21. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Lebeau B, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*

- 1992;327(23):1618-24
22. Carlson RW, Sikic BI, Gandara DR, Hendrickson CG, Wittlinger PS, McWhirter KM, et al. Late consolidative radiation therapy in the treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 1991;68(5):948-58
23. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Saijo N, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3054-60
24. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Dixon P, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11(2):336-44
25. Perry MC, Herndon JE 3rd, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2466-7
26. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Aisner J, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341(7):476-84
27. Souhami RL, Rudd R, Ruia de Elvira MC, James L, Gower N, Trask C, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign Trial. *J Clin Oncol* 1994;12:1806-13
28. Medical Research Council Working Party. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer: a stopped multicenter randomised trial. *Lancet*. 1996;348:563-8
29. Klasa RJ, Murray N, Coldman AH. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991;9:499-508
30. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Saijo N, et al. The Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91
31. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, Moreau L, Bildat S, Ross G, et al. Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1743-9