

□ 원 저 □

전신병기(Extensive stage) 소세포 폐암 환자에서 항암 화학요법 성적 : VPP/CAV 및 Carboplatin/Etoposide(CE) 복합 화학요법의 치료효과

충남대학교 의과대학 내과학교실, 암공동연구소*

김선영*, 서재철, 김명훈, 박희선, 강동원, 이규승,
고동석, 김근화, 정성수, 김주옥*

= Abstract =

Effect Of VPP/CAV Alternating Chemotherapy Versus Carboplatin/Etoposide(CE) Chemotherapy For Extensive Stage Small Cell Lung Cancer

Sun Young Kim, M.D.*, Jae Chul Suh, M.D., Myung Hoon Kim, M.D.,
Hee Sun Park, M.D., Dong Won Kang, M.D., Kyu Seung Lee, M.D., Dong Seok Ko, M.D.,
Geun Hwa Kim, M.D., Seong Su Jeong, M.D., Ju Ock Kim, M.D.*

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Cancer Research Institute**
Chungnam National University, Taejeon, Korea

Background : To compare the efficacies and side effects of etoposide, cisplatin/cyclophosphamide, adriamycin, vincristine(VPP/CAV) with those of carboplatin, etoposide(CE) in extensive stage small cell lung cancer patients.

Method : Patients with extensive stage small cell lung cancer who has measurable disease were eligible. VPP/CAV group(n=22) was treated with cisplatin(60mg/m² iv. D1) etoposide(100mg/m² iv. D1-3), and 3 weeks later cyclophosphamide(1000mg/m² iv. D1), adriamycin(40mg/m² iv. D1), and vincristine(1.4mg/m² iv. D1), were administered alternatively.

*본 논문의 요지는 1998년도 제50차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

Address for correspondence :

Sun Young Kim, M.D.

Chungnam National University Hospital

640 Dae-Sadong Jungku Taejeon 301-721

Phone : 042-220-7154 Fax : 042-257-5753 E-mail : sykim@chu.ac.kr

CE group (n=22) was treated with carboplatin (325mg/m² iv. D1) and etoposide (100mg/m² iv. D1-3); repeated treatment was performed every 3 weeks.

Result: Forty four patients were eligible for the study. The overall response rate was 61.4% (complete remission rate 0%, partial response rate 61.4%, stable disease rate 25%, progressive disease rate 13.6%), and median survival was 10.8 months. In VPP/CAV group, response rate was 54.5% (complete remission rate 0%, partial response rate 54.4%, stable disease rate 27.3%, progressive disease rate 18.2%), and, in carboplatin/etoposide group, the response rate was 68.2% (complete remission rate 0%, partial response rate 68.2%, stable disease rate 22.7%, progressive disease rate 9.1%). The median survival time was 9.5 months in the VPP/CAV group and 11 months in CE group. The toxicity of both group was moderate, and anemia was more frequent in the CE group.

Conclusion: VPP/CAV regimen and CE regimen produced similar response rates and survival times in extensive stage small cell lung cancer patients. CE regimen may be effective as part of the initial therapy for extensive stage small cell lung cancer. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48: 740-747)

Key words: Small cell lung cancer, VPP/CAV, Carboplatin.

서 론

소세포 폐암은 원발성 폐암중 15-25%를 차지하며^{1,2}, 다른 종류의 폐암과는 달리 진행속도가 빨라서 진단시 이미 전신에 전이가 있는 경우가 흔하나 항암 화학요법이나 방사선요법에 대한 반응이 좋아서 일차적인 치료로 복합 화학요법을 시행한다^{3,4}.

소세포 폐암의 복합화학요법에는 CAV (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)복합화학요법이 1970년경부터 사용되었고⁵, 이어서 1978년 VPP(etoposide, cisplatin)복합화학요법이 개발되었으며 VPP복합화학요법은 특히 cyclophosphamide로 치료한 후 재발된 경우에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 CAV복합화학요법과 동등하거나 우수한 결과를 나타내어 현재 가장 널리 사용되고 있다⁶. 하지만 VPP복합화학요법을 시행하는 환자에서 골수억제 등의 부작용은 적었지만 cisplatin에 의한 오심과 구토, 감각 신경 장애, 고주파 영역의 청각 장애 등이 문제점으로 제기되었다⁵.

VPP/CAV교대요법은 약제들간에 교차내성이 적을 것이라는 예상과, 각각의 약물의 총용량을 감소시

켜 부작용을 줄일 것으로 판단되어 시도되었으나 VPP 또는 CAV단독요법과 비교하여 치료반응 및 생존기간의 차이가 없어서 표준적인 치료로 받아들이기에 문제가 되었다⁷.

한편 carboplatin은 cisplatin 유도체로 cisplatin에 비하여 골수억제가 심하지만 다른 독성이 적고 치료효과가 cisplatin과 동등하여 소세포 폐암의 치료에 많이 사용되고 있다⁸.

저자들은 전신병기 소세포 폐암 환자중 VPP/CAV교대요법을 받은 환자 군과 CE(carboplatin, etoposide)요법을 받은 환자 군에 대하여 치료반응과 생존기간 그리고 부작용 등을 평가하여 전신병기 소세포 폐암 환자의 초치료 약제로 CE요법이 유용한가에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 1월 1일부터 1997년 12월 31일까지 충남 대학교 병원에서 전신병기 소세포 폐암으로 진단을 받

Table 1. Patients characteristics

Characteristics	VPP/CAV	CE	p value
No. patients	22	22	NS
Median age, years(range)	61(45-78)	60(40-74)	NS
Sex, male/female	21/1	14/8	0.02
Performance			NS
ECOG 0-1	12	14	
ECOG 2-3	10	8	
Smoking, pack years	44	32	NS
Metastatic site			NS
Bone	6	5	
Brain	5	3	
Adrenal gland	4	4	
Liver	3	4	
Lung (opposite)	2	5	
Other	6	5	

Abbreviations :

VPP/CAV, cisplatin etoposide/cyclophosphamide adriamycin vincristine ;

CE, carboplatin etoposide

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

고 측정 가능한 병변이 있으며 적어도 3회 이상의 복합화학요법을 받은 환자 44명을 대상으로 후향적으로 조사하였다.

VPP/CAV교대요법군과 CE요법군은 각각 22명이었으며 양군간에는 CE요법을 받은 환자 군에서 여자가 많은 것을 제외하고는 연령, 평균 활동능력, 흡연력, 전이부위등 환자의 기본특성에는 차이가 없었다 (Table 1).

2. 병기분류

전신병기는 Veterans Administration Lung Cancer Study Group의 분류에 따라 종양이 한쪽 흉곽과 국소 림프절에 국한된 경우를 제한병기로 하였고, 그 이상의 병변을 가진 경우를 전신병기로 하였다. 또한 종격동, 양측 폐문부, 양측 쇄골상와 림프절과 상대정

맥 증후군, 후두신경 마비는 제한기에 포함시켰고 동측의 악성 흉막액, 심낭의 침범이나 반대편 폐실질에 있는 종양은 전신병기에 포함시켰다.

3. 치료방법

VPP/CAV교대요법을 받은 환자들은 cisplatin 60mg/m²를 제 1일에 정주하였고, etoposide 100mg/m²를 제 1일에서 제 3일까지 정주한 후, 3주 후에 다시 cyclophosphamide 1000mg/m², adriamycin 40mg/m², vincristine 1.4mg/m²를 정주하였고 매 3주마다 반복하였다.

CE요법을 받은 환자들은 carboplatin 325mg/m²를 제 1일에 정주하였고, etoposide 100mg/m²를 제 1일에서 제 3일까지 정주하여 매 3주마다 반복하였다.

Table 2. Response rate according to regimen

Response	VPP/CAV (%)	CE (%)	Total (%)
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	12 (54.5)	15 (68.2)	27 (61.4)
SD	6 (27.3)	5 (22.7)	11 (25.0)
PD	4 (18.2)	2 (9.1)	6 (13.6)

Abbreviations :

VPP/CAV, cisplatin, etoposide/cyclophosphamide, adriamycin, vincristine ;

CE, carboplatin, etoposide ; CR : Complete Response ; PR : Partial Response ;

SD : Stable Disease ; PD : Progressive Disease

VPP/CAV교대요법을 받은 환자 22명중 6명의 환자에서 총 9회의 고식적인 방사선 치료가 행해졌으며 부위는 뇌(5례), 골(2례), 흉부(1례), 척수(1례)였다.

CE요법을 받은 환자 22명중 12명의 환자에서 총 17회의 고식적인 방사선 치료가 행해졌으며 부위는 뇌(5례), 상대정맥 중후군(5례), 흉부(4례), 골(2례), 후복강(1례)였다.

4. 치료반응의 평가 및 분석

매회 복합화학요법을 시행하기 전에 철저한 이학적 검사 및 일반 혈액검사, 생화학검사 및 흉부 단순촬영을 하였고, 흉부 전산화 단층 촬영은 진단시와 6차례 복합화학요법 후 시행하였다. 반응의 평가는 세계보건기구의 정의를 기준으로 하였으며 3차례 이상 복합화학요법후 최대 반응을 보인 경우로 평가하였다. 복합 화학치료의 독성은 WHO 분류기준에 따라서 0-IV도로 평가하였다.

생존기간은 진단일부터 사망일까지로 하였으며, 환자 기록부와 전화문의로 확인하였고, 반응 유지기간은 최대반응일에서부터 진행이 확인된 날, 또는 사망일까지로 하였다.

통계학적인 방법으로는 생존 기간의 비교에는 Kaplan-Meier method를 사용하였고, 양군간의 비교에는 log-rank test를 사용하였다.

결 과

1. 복합화학요법에 대한 반응

44명의 환자 중에서 27명(61.4%)의 환자에서 반응이 있었다. VPP/CAV교대요법군에서는 22명의 환자 중에서 12명(54.5%)에서 반응이 있었고 CE요법군에서는 22명의 환자 중에서 15명(68.2%)에서 반응이 있었으나 양군간에 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다($p=0.353$)(Table 2).

2. 생존기간

전체 44명 환자의 중앙 생존기간은 10.8개월이었고 반응이 있던 군은 13.3개월, 반응이 없던 군에서는 8.5개월로 반응이 있던 군에서 통계학적으로 유의하게 생존기간이 길었다($p=0.0016$)(Fig. 1).

VPP/CAV교대요법군의 중앙 생존기간은 9.5개월, CE요법 군에서는 11개월이었으나 통계학적인 의미는 없었다($p=0.3037$)(Fig. 2).

3. 반응유지기간

전체 반응 유지기간은 5.5개월이었고 VPP/CAV교대요법군은 5.3개월, CE요법 군은 5.8개월이었으나 통계학적인 차이는 없었다($p=0.8093$).

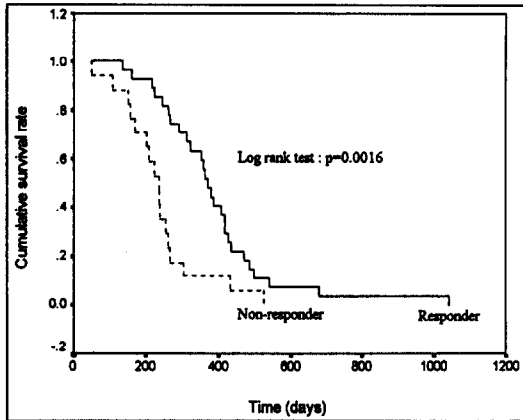


Fig. 1. Survival curve according to response.

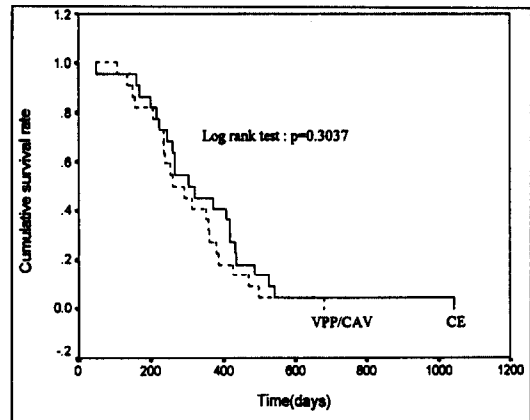


Fig. 2. Survival curve according to regimen.

Table 3. Toxicity

Toxicity	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
VPP/ Anemia	30 (39.5)	9 (11.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
CAV Leukopenia	21 (27.6)	17 (22.4)	9 (11.8)	3 (3.9)
Thrombocytopenia	2 (2.6)	0 (0)	1 (1.3)	1 (1.3)
Nausea/Vomiting	16 (21.1)	7 (9.2)	0 (0)	0 (0)
CE Anemia	29 (25.2)	29 (25.2)	10 (8.7)	2 (1.7)
Leukopenia	35 (30.4)	40 (34.8)	9 (7.8)	3 (2.6)
Thrombocytopenia	6 (5.2)	7 (6.1)	4 (3.5)	3 (2.6)
Nausea/Vomiting	31 (27)	16 (13.9)	4 (3.5)	1 (0.9)

Abbreviations :

VPP/CAV, cisplatin, etoposide/cyclophosphamide, adriamycin, vincristine ;

CE, carboplatin, etoposide

4. 부작용

총 191회의 복합화학요법에 대해서 평가를 하였고 이중 VPP/CAV교대요법군이 76회(39.8%), CE요법군이 115회(60.2%)였다.

치료에 따른 grade III 및 grade IV의 혈액학적인 부작용은 VPP/CAV교대요법군에서 백혈구감소가 12회(15.7%), 혈소판감소가 2회(2.6%), 빈혈이 2회(2.6%)에서 관찰되었고, CE요법 군에서는 백혈구감소가 12회(10.4%), 혈소판감소가 7회(6.1%), 빈혈이 12회(10.4%)에서 관찰되었으며 이중 빈혈이

CE요법 군에서 통계학적으로 의미 있게 많았다($p=0.017$).

비혈액학적인 부작용은 VPP/CAV교대요법군에서 오심과 구토가 I 도는 16회(21.1%), II도는 7회(9.2%)에서 관찰되었으나, 신독성은 관찰되지 않았다. CE요법 군에서는 오심과 구토가 I 도가 31회(27%), II도가 16회(13.9%), III도가 4회(3.5%), IV도가 1회(0.9%)에서 관찰되었고, 신독성은 I 도가 1회(0.9%)에서 관찰되었으나 통계학적인 차이는 없었다(Table 3).

고 찰

소세포 폐암의 화학요법은 단독화학요법보다 복합화학요법이 반응률이 높으며 1970년대부터 CAV(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)복합화학요법이 시도되었고 전신병기 소세포 폐암 환자에서 반응률은 50-90%, 완전 관해율은 10-20%, 중앙생존기간은 9개월로 보고되었다⁸. VPP복합화학요법은 1970년대 말부터 사용되어서 전신병기 소세포 폐암 환자에서 반응률은 78%, 완전 관해율은 41%, 중앙생존기간은 9개월로 보고되었고⁹, CAV복합화학요법이 실패한 환자 군과 adriamycin이 적용이 되지 않은 심질환자, 간, 중추신경계에 전이가 있는 환자 군에서 효과가 있음이 알려져 있어서¹⁰, CAV복합화학요법이 실패한 경우나 VPP/CAV교대요법, CAV복합화학요법후 반응이 있는 환자를 대상으로 많이 사용되고 있다¹¹. Goldie-Coldman가설로 암세포를 치료하기 위해서는 암세포에 효과적인 모든 항암제제를 고용량으로 투여하여야 하지만 그만큼 부작용도 커지기 때문에 상호 교차 내성이 없는 항암제제를 교대로 투여하는 것이 효과적이라는 보고이후¹², 전신병기 소세포 폐암 환자들에서 VPP/CAV교대요법으로 치료한 결과에 대한 보고¹³를 보면 반응률은 64.3%, 완전 관해율은 21.4%로 높았지만 소세포 폐암자체가 진행속도가 빠르고 재발율이 높아서 생존기간은 차이가 없었다. 하지만 교대요법으로 각각의 항암제제의 총용량을 감소시켜서 항암제제의 부작용은 감소시키는 장점은 있었다¹³. 하지만 cisplatin으로 인한 오심과 구토 증상, 신독성, 신경독성과 이 독성이 문제점으로 대두되었고 이후 CE요법이 시도되어 전신병기 소세포 폐암 환자의 경우 반응률은 59%, 완전 관해율은 5%로 보고되어서 기존의 치료방법과 차이는 없었지만 나이가 많은 환자들과 비혈액학적인 부작용이 심했던 환자들에서 적당한 치료로 알려졌다^{14,15}.

본 연구에서 전체 반응률은 61.4%이었고, 중앙생존기간은 10.8개월로, 나이, 성별, 흡연력등은 반응율에 영향을 미치지 못하였다. 하지만 반응이 있던 군에

서 중앙 생존기간이 13.3개월로 반응이 없던 군에서의 8.5개월보다 길어서 반응을 이끌어 내는 것이 생존기간에 중요한 영향을 미침을 알 수 있었다. 총 44명 환자중 방사선치료는 18명(41%)에서 시행되었고 이 중에서 뇌방사선치료가 9명(20.4%), 상대정맥중후군 방사선치료와 골방사선치료가 각각 5명(11.4%), 흉부 방사선치료가 4명(9.1%), 후복강과 척수방사선치료가 각각 1명(2.3%)씩 시행되었으나 고식적인 목적으로 시행되었으며 반응율이나 생존기간에는 영향을 끼치지 못하였다. 한편, 치료경과중 11명의 환자에서 새로운 전이가 발생하였고 이중에서 뇌전이가 7명(15.9%), 골 전이가 3명(6.8%), 반대편 폐와 척수가 각각 1명(2.3%)이 있었으며, 이중 1명은 반대편 폐전이와 골 전이가 함께 있었다. 전체 소세포 폐암의 경과 중에서는 뇌전이가 15명(34%), 골 전이가 14명(32%), 반대편 폐 또는 부신에 전이가 각각 8명(18.2%), 간 전이가 7명(15.9%)에서 발생하여서 폐원발병소이외에 뇌나 골, 부신, 간과 같이 전이가 빈발하는 곳에 대한 조기 진단방법 및 적극적인 치료방법 요구되나 각각의 전이부위에 따른 치료반응율은 차이가 없었다.

VPP/CAV교대요법의 경우 반응률은 54.5%, 중앙생존기간은 9.5개월이었고 WHO grade III 이상의 독성도는 빈혈이 2.6%, 백혈구 감소증이 15.7%, 혈소판감소증이 2.6%이었고 WHO grade III 이상의 비혈액학적인 독성은 관찰되지 않았다. 다른 연구와 비교해 보면 송등¹³의 연구에서는 반응률은 64.3%, 중앙생존기간은 18.5개월이었고 WHO grade III 이상의 독성도는 백혈구 감소증이 35.5%, 혈소판 감소증이 19.4%, 오심과 구토가 41.9%로 반응율은 유사하나 중앙 생존기간이 비교적 짧았는데 송등의 연구에는 제한병기 환자가 54.8%가 포함되어 있고 본 연구에서 투여용량이 적었던 것이 원인이 될 수 있다.

CE요법군에서 반응률은 68.2% 중앙 생존기간은 11개월이었고 WHO grade III 이상의 독성도는 빈혈이 10.4%, 백혈구 감소증이 10.4%, 혈소판 감소증이 6.1%이었고 WHO grade III 이상의 비혈액학적

인 독성중 오심과 구토가 4.4%로 관찰되었다. 다른 연구와 비교해보면 carboplatin을 체표면적당 450mg, etoposide를 제1일부터 제3일까지 체표면적당 100mg을 투여한 결과¹⁴ 반응률은 59%, WHO grade III 이상의 독성도는 백혈구 감소증이 8%, 혈소판 감소증이 11%이었고, carboplatin을 calvert formula에 근거한 AUC를 고려하여 투여한 결과¹⁶를 보면 반응률은 75%이었고 WHO grade III 이상의 독성도는 백혈구 감소증이 60% 혈소판 감소증이 51%로 반응률은 비슷하였지만 AUC를 고려하여 투여하는 것이 가능한 최대용량을 투여하여 최대의 치료효과를 가져올 것으로 생각되며 이로 인한 골수억제는 조절성장자극인자를 적절하게 사용하면 큰 문제가 되지 않을 것이다¹⁷.

VPP/CAV교대요법과 CE요법을 비교해보면 양군간에 반응률 및 중앙 생존기간은 비슷하였고 독성도도 비슷하였으나 CE요법에서 빈혈이 통계학적으로 의미가 있게 많았다. 그러나, 대부분의 환자에서 농축 적혈구수혈만으로도 충분히 회복된 경우가 대부분이었고 양군 모두에서 비혈액학적인 부작용은 경미하였다. 본 연구는 기존의 VPP/CAV교대요법이 현재까지 소세포 폐암의 항암치료의 근간을 이루고 있음에도 불구하고 주로 cisplatin에 의한 독성으로 인하여 환자들이 힘들어함에 착안하여 유사 백금제제인 carboplatin을 투여하여 치료반응과 부작용을 비교하였으며 양군간에 치료반응률 및 중앙생존기간은 비슷하였다. 하지만 cisplatin을 투여할 때마다 필요한 고용량의 항구토제, 이뇨제, 수화(hydration)등은 carboplatin을 투여할 때는 필요하지 않아서 CE요법은 고령 및 다량의 수화가 위험할 수 있는 심폐질환이 동반된 폐암환자의 초치료약제로 유용함을 확인할 수 있었다¹⁸.

소세포 폐암의 치료는 최근 급속도로 발전하여 치료 반응률의 향상과 중앙생존기간의 연장이 있었으나 소세포 폐암자체가 진행속도가 빠르고 재발이 잦아서 장기 생존기간의 향상은 아직 연구하여야 할 과제로 남아 있으며, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine,

topotecan, teniposide등이 최근 좋은 성적을 거두고 있으나 보다 나은 반응률의 향상과 생존기간의 연장을 위한 치료약제의 개발 및 조합이 필요하다¹⁹.

결론적으로 이번 연구에서 CE요법은 VPP/CAV교대요법과 비교하여 동등한 효과를 나타내었고, 부작용도 경미하여 전신병기 소세포 폐암 환자의 초치료 약제로 적절할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

저자들은 전신병기 소세포 폐암 환자중 VPP/CAV교대요법을 받은 환자군과 CE요법을 받은 환자군에 대하여 치료반응과 생존기간 그리고 부작용 등을 평가하여 전신 병기 소세포 폐암 환자의 초치료로 CE요법이 유용한가에 대하여 알아보려고 하였다.

방 법 :

VPP/CAV교대요법을 받은 환자들은 cisplatin 60mg/m²를 제 1일에 정주하였고, etoposide 100mg/m²를 제 1일에서 제 3일까지 정주한 후, 3주 후에 다시 cyclophosphamide 1000mg/m², adriamycin 40mg/m², vincristine 1.4mg/m²를 정주하였고 매 3주마다 반복하였다.

CE요법을 받은 환자들은 carboplatin 325mg/m²를 제 1일에 정주하였고, etoposide 100mg/m²를 제 1일에서 제 3일까지 정주하여 매 3주마다 반복하였다. 양군 모두에서 필요한 경우에는 고식적인 방사선 치료를 시행하였다.

결 과 :

전체 반응률은 61.4%이었고 중앙 생존기간은 10.8개월이었다. VPP/CAV교대요법군의 경우 반응률은 54.5%, 중앙 생존기간은 9.5개월이었고, CE요법군의 경우 반응률은 68.2%, 중앙 생존기간은 11개월이었으나 양군간에 통계학적인 차이는 없었으며 부작용은 비슷하였으나, CE요법 군에서 빈혈이 더 많았다.

결 론 :

CE요법은 VPP/CAV교대요법과 동등한 반응률을

보였으며 부작용도 수용할만하여 전신병기 소세포 폐암환자에서 초치료 약제로 적절할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. 김효진, 정만표, 허대석, 방영주, 한성구, 심영수 등. 한국인의 폐암 (1980년-1984년). 대한내과 학회지 1994;46:221-7.
2. Elias AD. Small cell lung cancer : state-of-the-art therapy in 1996. Chest 1997;112 (4 Suppl) : 251S-8S
3. Hansen HH, Rorth M. Lung cancer. Cancer Chemother Biol Response Modif 1996;16:474-86
4. Clark R, Ihde DC. Small-cell lung cancer : treatment progress and prospects. Oncology (Huntingt) 1998;12(5):647-58
5. Einhorn LH : Initial therapy with cisplatin plus VP-16 in small cell lung cancer. Semin Oncol 1986;13(3 Suppl 3):5-9
6. Cosmis RL. Cisplatin : the future. Semin Oncol 1994;21 (5 Suppl 12) : 109-13
7. Ettinger DS. The role of carboplatin in the treatment of small cell lung cancer. Oncology 1998 ; 12 (1 Suppl 2):36-43
8. Ueoka H. Etoposide in the treatment of small-cell lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho 1996;23 (14):1920-4
9. Sierocki JS, Hilaris BS, Hofpman S, Golbey RB, Wittes RE. Small cell carcinoma of lung : experience with six-drug regimen. Cancer 1980;45(3): 417-22
10. Evans WK, Sheper FA, Feld R. VP-16 and cisplatin as first line therapy for small cell lung cancer. J Clin Oncol 1985;3(11):1471-7
11. Miles DW, Earl HM, Souhami RL, Harper PG, Rudd R, Ash CM et al. Intensive weekly chemotherapy for good-prognosis patients with small cell lung cancer. 1991;J Clin Oncol 9(2):280-5
12. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. Cancer Treat Rep 1979;66(3): 439-49
13. 송홍석, 정강호, 전영준. 소세포폐암에서 CAV/PE 교대복합화학요법의 치료효과. 대한내과학회지 1995;49(6):793-801
14. Viren M, Liippo K, Ojala A, Helle L, Hinkka S, Huovinnen R, et al. Carboplatin and etoposide in extensive small cell lung cancer. Acta Oncol 1994;33(8):921-4.
15. Bishop JF. Carboplatin/etoposide in small cell lung cancer. Oncology 1992;49(Suppl 1):11-7
16. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17 (11):3540-5
17. Ruckdeschel JC. The future role of carboplatin. Semin Oncol 1994;21(5 Suppl12):114-8.
18. Carney DN. Carboplatin/etoposide combination chemotherapy in the treatment of poor prognosis patients with small cell lung cancer. Lung Cancer 1995;12 (Suppl3):S77-83.
19. Ghaemmaghami M, Jett JR. New agents in the treatment of small cell lung cancer. Chest 1998; 113(1 Suppl):86S-91S.