

□ 원 저 □

## 진행된 비소세포폐암환자에서 Gemcitabine, Cisplatin 복합화학요법의 치료효과

고신대학교 의과대학 내과학교실

신호식, 육동승, 김희규, 최바울, 임현정, 박찬복  
하승인, 옥철호, 장태원, 정만홍

=Abstract=

### Gemcitabine/Cisplatin Combination Chemotherapy in Advanced non-Small Cell lung Cancer

Ho-Sik Shin, M.D., Dong-Seung Yook, M.D., Hee-Kyoo Kim, M.D.,  
Paul Choi, M.D., Hyun-Jeung Lim, M.D., Chan-Bog Park, M.D.,  
Seung-In Ha, M.D., Chul-Ho Ok, MD., Tae-Won Jang, M.D.,  
Maan-Hong Jung, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan Korea*

**Background** : To evaluate the efficacy and safety of gemcitabine and cisplatin chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Materials and Methods** : Forty patients (21 men, 19 women ; age range, 37 to 73 years; median, 63 years) with unresectable stage IIIB to IV NSCLC were evaluated. Patients received cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> (Day 1), gemcitabine 1200mg/m<sup>2</sup> (Day 1 and 8) every 21 days. Eighteen patients had stage IIIB disease and 22 had stage IV. There were 28 patients of adenocarcinoma (70.0%), 11 of squamous cell carcinoma (27.5%), and one of large cell carcinoma (2.5%).

**Results** : Of 40 patients, no patients showed complete response while 15(37.5%) showed partial response, 7(17.5%) had stable diseases, 18(45%) had progressive diseases. During a total of 195 courses of chemotherapy, grade 3 or more granulocytopenia and thrombocytopenia occurred in 12.5% and 2.5% of patients respectively. Non-hematologic toxicity was mild and easily controlled. There was one case of treatment-related death by pneumonia. The median survival was 55 weeks (95% CI, 34~75weeks), and

---

Address for correspondence :

**Ho-Sik Shin, M.D.**

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan Korea

34 Amnam-dong, Suh-ku, Busan, 602-702, Korea

Phone : 051-990-6460 Fax : 051-990-3005 E-mail : shosicks@hosanna.net

the time to progression was 19 weeks (95% CI, 16~23weeks). One year survival rate was 55% and 2 year survival rate was 10%.

**Conclusion :** The efficacy of cisplatin and gemcitabine combination chemotherapy was acceptable in the treatment of advanced NSCLC. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 55:98-106)

**Key words :** Non-small cell lung cancer, Gemcitabine, Cisplatin, Chemotherapy.

## 서 론

폐암은 전세계적으로 가장 흔한 악성 종양이며 지난 20여 년간의 금연운동으로 백인 남성에서의 사망률은 감소한 반면 여성 및 개발도상국의 흡연인구의 증가, 진단수기의 발전 및 환경요인의 변화로 인해 전체발생빈도는 계속 증가하는 추세이다<sup>1,2</sup>. 국내에서도 폐암의 발생빈도는 위암, 간암에 이어 세 번째를 차지하지만 이로 인한 사망률은 수위를 차지하며 이러한 사망률은 지난 10년간 남녀 모두에서 약 3배나 증가하였다<sup>3,4</sup>.

또한 폐암은 진단당시 55% 이상의 환자에서 이미 원격전이를 보여 수술, 방사선, 항암약물요법(단일 또는 다제병용)의 다양한 병합에도 불구하고 전반적인 5년 생존율은 14%에 불과하다. 전체 폐암의 80%를 차지하는 비소세포폐암의 경우 근치적 수술이 불가능한 환자에 있어서는 대증요법이나 화학요법을 실시하게 되는데 최선의 대증요법보다는 cisplatin을 주 약제로 하는 복합화학요법이 환자의 삶의 질이나 수명을 연장시킬 수 있다는 연구결과가 나온 후 많은 환자들이 화학요법을 받고 있다<sup>5</sup>.

비소세포 폐암의 치료에 단독으로 사용할 경우 15%이상 치료반응이 있는 약제로는 cisplatin, ifosfamide, mitomycin, vindesine, vinblastine, etoposide 등이 알려져 있고<sup>6</sup>, 1990년대 들어오면서 paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, irinotecan 등이 새롭게 효과적인 항암제로 소개되었다<sup>7</sup>. 이 중에서 gemcitabine HCl [2'-deoxy-2',

2'-difluorocytidine monohydrochloride ( $\beta$ -isomer)]은 pyrimidine nucleoside analog로서 DNA합성과 복구과정에서 다수의 억제작용을 나타낸다<sup>8</sup>. 폐암의 화학요법으로는 cisplatin에 이들 새로운 약제들을 조합하여 사용하는 화학요법이 최근 널리 사용되고 있으며 부작용이 심한 cisplatin을 대신하여 새로 개발된 약제들만을 조합하여 사용하는 치료도 시도되고 있다<sup>9</sup>. 본 연구에서는 비소세포 폐암 환자에서 gemcitabine과 cisplatin 복합화학요법 후의 부작용, 치료반응 및 생존기간을 조사하였다.

## 대상 및 방법

2000년 2월부터 2001년 6월까지 고신대학교 복음병원 호흡기 내과에 내원하여 조직학적으로 비소세포 폐암으로 진단 받고 과거 항암요법이나 폐병변에 방사선 치료를 받은 적이 없는 환자들 중 병소가 주위 장기에 인접하여 기술적으로 수술이 불가능(T3 혹은 T4)하거나 쇄골상 임파절이나 흉부 CT상 반대편 종격동에 임파절전이(N3)가 확인된 임상적 TMN병기 IIIB 환자 가운데 화학 방사선동시치료(concurrent chemoradiotherapy)가 불가능하였던 18명과 원격전이가 확인된 stage IV 환자 22명을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 항암 치료를 받기로 동의하였으며, 치료 전 심장, 간, 신장 및 골수기능이 정상이었고 흉부 X-선 사진이나 CT사진에서 제측이 가능한 병소가 있었다. 환자들의 병기판정은 치료시작 전에 자세한 병력 청취, 진찰, 생화학 및 혈청 검사, 흉부 단순 및 컴퓨터

단층촬영, 골주사 등의 검사로 판정하였고 뇌 컴퓨터 단층촬영은 임상증상으로 뇌 전이가 의심되는 경우에만 시행하였다.

전체 40명의 환자 중에 남성이 21명, 여성이 19명이었으며, 연령분포는 37~73세로 중앙값은 63세였다. 병리학적 진단은 1예의 기관지폐포세포암을 포함한 선암이 28명(70.0%), 편평상피세포암이 11명(27.5%), 대세포암이 1명(2.5%)이었다. 전신 신체활동도는 ECOG 1이 15명(37.5%), 2가 25명(62.5%)이었다. 최근 3개월간 체중이 5%이상 감소한 환자가 18명(45%), 5%이하인 환자가 22명(55%)이었다.

Gemcitabine/cisplatin요법은 3주 간격으로 6회 치료하는 것을 원칙으로 하였다. Gemcitabine은 제1일과 제8일에  $1200\text{mg}/\text{m}^2$ 을 1시간 동안 정맥 주사하였고 cisplatin은 gemcitabine 주입이 끝난 뒤  $60\text{mg}/\text{m}^2$ 을 3시간에 걸쳐 정맥 주사하였다. cisplatin을 정맥 주사하기 전에는 신독성의 부작용을 줄이기 위해 치료 전 생리식염수  $2000\text{mL}$ 를 4시간 동안 주사하였고 항구토제는 Ondansetron(Zofran<sup>®</sup>) 8mg을 정주하였다. 골수기능이 회복되지 않아 혈액의 백혈구수가  $3000/\text{uL}$ 미만이거나, 혈청 creatinine이  $1.5\text{mg}/\text{dL}$  이상이거나 환자의 전신상태가 회복되지 않는 경우는 치료를 연기하여 회복된 것을 확인한 후에 치료하였다. 급성 부작용의 빈도와 정도는 WHO 기준에 따라 조사하였으며, 화학요법 7일경 측정된 CBC 결과에 따라 다음 cycle의 항암제의 용량 및 투여 여부를 조정하였다<sup>10)</sup>. 경과 중에 3 및 4도의 백혈구 감소증이 발생한 경우 G-CSF를 호중구가  $1000/\text{uL}$  이상 회복될 때까지 매일 피하 주사하였다.

매 화학요법 시행전 전신 진찰과 CBC, 신장, 간 기능 및 전해질검사를 시행하였으며, 일상 생활 수행능력 정도를 파악하였고 흉부 단순 X-선촬영을 시행하였다. 치료반응의 평가는 4회째 치료를 받기 위해서 입원할 당시에 흉부 X-선 및 CT를 촬영하

여 예측 가능한 병소에서 교차하는 가장 긴 두 직경을 서로 곱하여 WHO의 판정기준에 따라서 완전관해 및 부분관해를 반응군으로, 불변 및 진행군은 비반응군으로 나누어서 평가하였다. 생존기간은 약물요법 개시일로부터 사망일까지로 하였고 반응 지속기간은 치료 시작일로부터 진행이 확인된 날까지로 하였다. 생존여부는 환자기록부 및 경찰조사를 의뢰하여 확인하였다.

치료시작전 환자의 변수에 따라 반응의 차이가 있는지를  $\chi^2$  방법을 통해 검정하였으며 질병 반응 지속기간 및 생존기간의 분석은 Kaplan-Meier 방법을 사용했고 체중감소와 전신수행상태 그리고 병기에 따른 생존율의 비교는 Log-Rank법을 이용하였다.

## 결 과

40명의 환자 중 치료 후 완전반응은 한 명에서도 없었으나, 부분반응은 15명(37.5%)에서 있었고, 불변은 7명(17.5%), 진행성 병변은 18명(45%)에서 있었다(Table 2). 조직학적인 진단(폐선암과 편평상피세포암), 치료전 병기(stage IIIB와 stage IV), 체중감소(최근 3개월간 5%이하의 체중감소와 5%이상의 체중감소) 그리고 전신 수행상태(ECOG 1과 2)에 따른 반응은 각각 36.4%와 32.1%( $p=0.22$ ), 33.3%와 31.8%( $p=0.37$ ), 27.3%와 27.8%( $p=0.50$ ), 33.3%와 28.6%( $p=0.30$ )로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

본 연구에서 반응지속기간의 중앙값은 19주(95% CI, 16.3-23.5주)이었다. 생존기간의 중앙값은 55주(95% CI, 34-75주)였으며 1년 및 2년 생존율은 각각 55% 및 10%였다. 치료반응군에서 중앙생존값이 78주(95% CI, 67-88주)로 비반응군의 28주(95% CI, 19-36주)보다 의미있게 증가하였다( $p=0.001$ ) 체중감소군에서 중앙생존값이 32주(95% CI, 15-48주)로 비감소군의 63주(95% CI, 46-79주)보다 의

**Table 1.** Patient characteristics

Characteristics	Patients	
	No	%
Sex		
Male	21	52.5
Female	19	47.5
Age		
Median	56	
Range	31 ~ 76	
Performance status		
ECOG 0-1	15	37.5
2	25	62.5
Histology		
Squamous cell ca	11	27.5
Adenocarcinoma	28	70
Large cell ca	1	2.5
Disease stage at entry		
IIIB	18	45
IV	22	55
Weight loss/3months		
≥ 5%	18	45
< 5%	22	55

미있게 감소하였다. 환자의 병기와 전신 수행상태는 생존율에 의미 있는 영향을 주지 않았다.(각각  $p=0.28$ ,  $p=0.85$ )

혈액학적 부작용은 3도 이상의 과립구 감소증이 5명(12.5%), 혈소판 감소증이 1명 (2.5%)이었으며, 발열성 호중구 감소증으로 입원을 요했던 예는 2명(5%)에서 있었고 grade 4를 보인 환자 1명에서 폐렴이 발생하여 사망하였다. 전신 쇠약감, 백혈구 감소 등의 이유로 11명(27.5%)의 환자에서는 2회나 3회 째 치료부터 항암제를 75%정도로 감량투여하였다. 총 치료 횟수는 195회였고 이중 약물의 감량 횟수는 38회로 총 치료횟수의 19%를 차지하였다.

오심 및 구토의 정도가 3도 이상은 2명(5%)에서 있었으며 그 외 1, 2도 정도의 간효소(ALT/AST)

**Table 2.** Response after 3 cycle of gemcitabine/cisplatin chemotherapy in advanced non small cell lung cancer patients.

Response	No of patients (%)
Complete remission	0
Partial remission	15 (37.5)
Stable disease	7 (17.5)
Progressive disease	18 (45)

상승, 구내염, 설사, 발열, 발진, 탈모, 감염, 변비가 발생하였으나 쉽게 조절할 수 있었다. 그 외 심장, 폐, 신장, 신경학적 기능장애, 약물 과민반응과 같은 부작용은 관찰되지 않았다(Table 4).

본 연구에서는 치료 시작 시에 전신활동도가 ECOG가 2인 환자 28명중 5명(17%)에서 치료 후 ECOG 1으로 호전되는 결과를 보였다.

## 고 찰

1990년대에 약물치료로 진행성 비소세포폐암 환자의 생존율이 증가하게 되면서 1997년의 ASCO Clinical Practice Guideline은 진행된 비소세포 폐암 환자 중 전신활동도(Performance status)가 좋은 환자들에게는 platinum 제제를 기본으로 한 복합요법을 표준 치료로 제시하였다<sup>10</sup>. 그리고 gemcitabine, irinotecan, topotecan, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, fotemustine 등이 새로 개발되면서 과거 치료받지 않았던 환자를 대상으로 단일제제로 15~25%의 반응률이 보고되면서 이들 약제를 이용한 병용요법이 주목받게 되었다<sup>7</sup>. 이들 중 gemcitabine은 단독요법으로 일관성 있게 높은 치료반응을 보여 주었는데 Andersone등<sup>11</sup>은 다기관 2상 임상연구에서 82명의 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 gemcitabine 800-1000mg/m<sup>2</sup>/wk를 매 4주마다 제1일, 8일, 15일에 투여하여 20%의 반응률을 보고하였고 국내에서 장등<sup>12</sup>도 같은

**Table 3.** Response by pretreatment variables.

Variable	Total No. of patients	Response(%)	p value
Histology			0.22
Squamous cell ca.	11	4(36.4)	
Adenocarcinoma	28	9(32.1)	
Large cell ca.	1	0	
Disease stage at entry			0.37
IIIB	18	6(33.3)	
IV	22	7(31.8)	
Weight loss/3months			0.50
≥5%	18	5(27.8)	
<5%	22	6(27.3)	
Performance status			0.30
ECOG 0-1	15	5(33.3)	
2	28	8(28.6)	

**Table 4.** Hematologic and nonhematologic toxicities.

No of patients	WHO grade			
	1	2	3	4
Neutropenia	2	7	4	1
Thrombocytopenia	2	0	1	0
Elevated OT/PT	12	0	0	0
Nausea/vomiting	11	5	1	1
Mucositis	1	0	0	0
Infection(sepsis)	1	0	0	1

방법으로 40명의 진행성 비소세포폐암 환자에게서 20%의 반응을 보고한 바가 있다.

Gemcitabine과 cisplatin의 병합요법은 전임상 모델(preclinical model)에서 상승작용을 보여 보다 향상된 성적을 나타내었다.<sup>13</sup> Schiller등<sup>14</sup>은 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 paclitaxel/cisplatin, gemcitabine/cisplatin, docitaxel/cisplatin 및 paclitaxel/carboplatin을 이용한 3상 비교임상연구에서 gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> 제1일, 8일, 15일에 cisplatin을 제1일에 100 mg/m<sup>2</sup>을 매 4주마다 투여

한 군에서 22%의 반응율과 8.1개월(95%CI. 7.2-9.4)의 중앙생존기간 그리고 반응지속 기간은 4.2개월(95%CI. 3.7-4.8)로 다른 군에 비해서는 생존율 및 치료 반응율이 높은 경향이 있었고 paclitaxel/cisplatin군에 비해서 유의하게 반응지속기간은 길었으나 빈혈 및 혈소판 감소등의 부작용이 더 높음을 보고 하였다. Cardenal등<sup>15</sup>은 stage IIIB이상의 진행성 비소세포 폐암환자 69명을 대상으로 3주마다 gemcitabine 1,250 mg/m<sup>2</sup>을 제1일, 8일에 cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>을 제1일에 투약하여

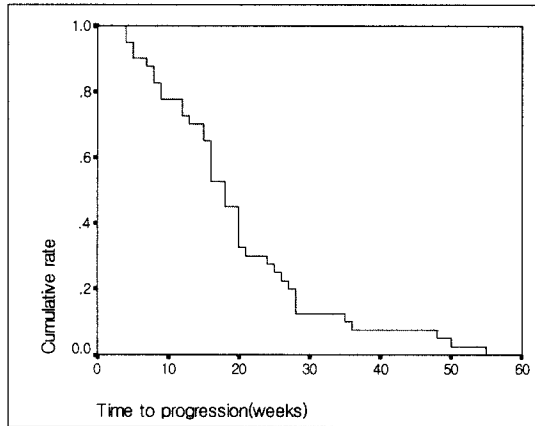


Fig. 1. Kaplan-Meier plot of the time to progression of disease in the study patients.

40.6%의 반응율과 8.7개월의 중앙생존기간, 그리고 반응지속기간은 6.9개월이라고 보고 하였다(Fig. 1, 2). 본 연구에서 gemcitabine 1,200 mg/m<sup>2</sup>을 제1일, 8일에 cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>을 제1일에 투약하여 37.5%의 반응율과 중앙생존기간 11.5개월(95% CI, 10.0-14.2), 반응지속기간은 4.8개월(95% CI, 4.0-5.8)로 비슷한 결과를 보였다. Cardenal등<sup>15</sup>은 치료전과 후의 quality of life의 설문조사를 통해 치료 후에 동통과 기침, 객혈에서 의미 있는 호전이 있다고 하였는데 Gatzemeier등<sup>16</sup>도 gemcitabine 투여시 진통제 사용량 감소 및 통증의 호전과 함께 활동능력의 호전을 보고하였다. 본 연구에서도 치료 시작시에 전신활동도가 ECOG가 2인 환자 28명중 5명(17%)에서 치료 후 ECOG 1으로 호전되어 유사한 결과를 보였다. 본 연구에서는 조직학적 진단이나 전신 활동상태, 병기에 따른 반응율의 차이는 관찰할 수 없었다. Cardenal등<sup>15</sup>도 조직학적 진단이나 병기에 따른 반응율의 차이는 없다고 하였다.

치료후 부작용으로 3도 이상의 중증 과립구 감소증은 12.5%에서 발생하였으며, 발열성 호중구 감소증으로 입원을 요하였던 경우는 2명(5%)으로 그중 1명이 폐렴으로 사망하였다. 3도 이상의 혈소판 감소증이 1명(2.5%)에서 관찰되었으나 임상적

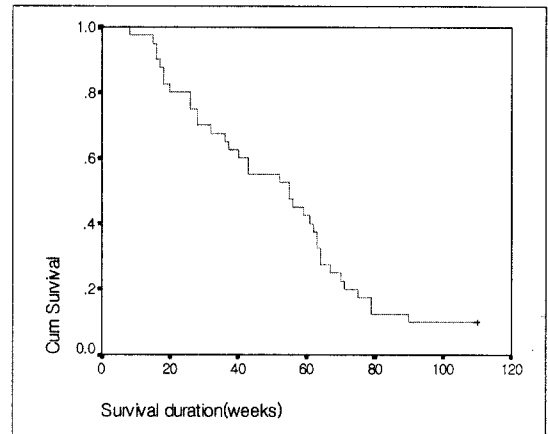


Fig. 2. Kaplan-Meier plot of the survival duration in the study patients.

인 증상을 일으키지는 않았다. Schiller등<sup>10</sup>은 3도 이상의 중성구 감소증은 63%, 발열성 호중구 감소증은 4%로 보고하였고 Cardenal등도 3도 이상의 중성구 감소증은 64%로, 본 연구에서 중성구 감소증의 발생이 더 적었는데 이는 Schiller등<sup>14</sup>과 Cardenal등<sup>15</sup>의 연구와 비교할 때 gemcitabine의 투여량은 본연구와 유의한 차이는 없었지만 cisplatin의 투여량이 100mg/m<sup>2</sup>으로 본연구보다 많았기 때문으로 생각된다. 본 연구결과에서 대량환자수는 적었지만 치료반응율, 생존기간 및 부작용면에서 살펴보면 비소세포폐암의 gemcitabine/cisplatin 화학요법의 경우 cisplatin용량을 60mg/m<sup>2</sup>으로 투여하는 것이 더 안전할 것으로 추정된다. 기타 부작용으로는 1도의 간독성이 10명(30%)에서 발생하였으나 보존적인 치료로 호전되었다. 오심, 구토, 설사, 발열, 발진, 탈모, 감염, 변비들이 보고되었으나 대증요법으로 쉽게 조절할 수 있었다. 이러한 부작용들은 기존에 비소세포폐암의 치료에 사용되는 항암화학요법제제와 비교할 때 큰 차이가 없었다<sup>17,18</sup>.

Fig. 3 Buccheri등<sup>19</sup>은 환자의 생존율에 영향을 미치는 인자로 체중감소, 병기, 전신활동도라고 보고하였는데 본 연구에서 병기와 전신 활동도에 따

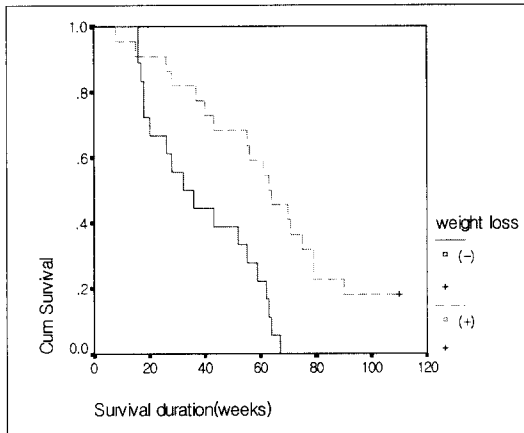


Fig. 3. Kaplan-Meier plot of the survival duration by the percent of weight loss in the study patients.

른 의미 있는 생존율의 차이는 보이지 않았고 이는 대상 환자가 적고 경과 관찰기간이 짧았기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서 조직형태에 따른 치료 반응율은 차이가 없었다. 그러나 선암이 차지하는 비율은 전체 대상 환자중 28명(70%), IIIb 병기 환자중 18명(75%)으로 편평상피세포암에 비해 높았다. 이는 국소 진행형 비소세포 폐암의 표준 치료로써 최근 화학방사선 동시치료(concurrent chemoradiotherapy)가 널리 받아 들여짐에 따라 IIIb 병기이면서 중심성 병변을 가진 편평상피세포암들이 화학요법 단독치료를 받은 경우가 줄어들었기 때문으로 판단된다.

다른 국내 보고에서도 국소 진행성 비소세포폐암 환자 62명을 대상으로 화학방사선 동시 치료를 실시한 최<sup>20</sup>등의 연구에서 편평상피세포암은 41명(66%)으로 선암의 11명(18%)에 비해 많았고 백<sup>21</sup>등의 연구에서도 비슷하였다. 따라서 향후 IIIb 병기 비소세포폐암에서 화학요법 단독으로 치료 받은 경우에 선암이 차지하는 비율이 발생 빈도에 비해서 상대적으로 더 높아질 것으로 예측된다.

이상의 결과로 진행된 비소세포폐암에서 gemci-

tabine 1200mg/m<sup>2</sup>(제1,8일)과 cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>(제1일)을 사용하는 것은 안전하고 효과적인 치료 방법으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

진행된 비소세포폐암환자에서 gemcitabine과 cisplatin 복합화학요법 후 치료효과와 부작용 및 생존기간을 조사한다.

### 방 법 :

수술이 불가능한 IIIb기와 IV기 비소세포폐암환자 40명(남성이 21명이며 여성은 19명; 연령분포는 37에서 73세 사이이며 중간값은 63세)을 대상으로 하였다. 병리학적 진단은 선암이 28명(70.0%), 편평상피세포암이 11명(27.5%), 대세포암이 1명(2.5%)이었으며 병기는 3기(IIIb)가 18명 (45%), 4기(IV)가 22명(55%)이었다. Gemcitabine은 제 1일과 제8일에 1200 mg/m<sup>2</sup>을 1시간 동안 정맥 주사하였고, cisplatin은 제1일 gemcitabine 주입이 끝난 뒤 60 mg/m<sup>2</sup>을 3시간에 걸쳐 정맥 주사하였으며 21일 주기로 반복하여 시행하였다. 급성 부작용의 빈도와 정도는 WHO 기준에 따라 조사하였다.

### 결 과 :

40명의 환자 중 치료 후 완전관해는 없었으며 부분관해는 15명(37.5%), 무반응군은 7명(17.5%), 진행성 병변은 18명(45%)으로 전체 반응률은 37.5%이었다. 혈액학적 부작용으로는 grade 3이상의 중증 호중구 감소증이 5명(12.5%)있었으며, 발열성 호중구 감소증으로 입원을 요하였던 경우는 2명(5%)으로 그중 1명이 폐렴으로 사망하였고 혈소판 감소증은 1명(2.5%)에서 있었다. 비혈액학적 부작용으로는 1도의 간독성이 10명(30%)에서 발생하였으나 보존적인 치료로 호전되었으며 그 외 오심, 구토, 설사, 발열, 발진, 탈모, 감염, 변비들이 보고되었으나 대증요법으로 쉽게 조절할 수 있었다. 본

연구에서 반응지속기간의 중앙값은 19주(95% CI, 16.3-23.5주)이었다. 1년 및 2년 생존율은 각각 55% 및 10%였다. 생존기간의 중앙값은 55주(95% CI, 34-75주)였다

#### 결 론 :

Cisplatin, gemcitabine 복합항암약물요법은 수술적 처치가 불가능한 진행된 비소세포폐암의 치료에 비교적 효과적이었으며 부작용 발생도 적었다.

#### 참 고 문 헌

1. Jensen OM, Estève J, Moller H, Renald H. Cancer in European Community and its member states. Eur J Cancer 1990;26(11-12): 1167-256
2. American Cancer Society: Cancer facts & figures-1996. Atlanta: American Cancer Society Inc. 1996
3. Kim IS. The current status of the five major causes of death in Korea. J Korea Med Assoc 1995;38(2):132-45
4. Kim JP. The survival rates of the five major neoplastic diseases in Korea. J Korean Med Assoc 1995;38(3):157-64
5. Minna JD. Chapter 90. Neoplasms of the lung. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York : McGraw-Hill, Inc. ; 1998. p. 552-62
6. Rapp E, Pater JL, William A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol 1998;6(4):633-41
7. Miller VA, Rigas JR, Grant SC, Pisters KM, Kris MG. New chemotherapeutic agents for non-small cell lung cancer. Chest 1997;107 (6Suppl):306S-11S
8. Poplin EA, Corbett T, Flaherty L, Torasoff P, Redman BG, Valdivieso M, et al. Difluorodeoxycystidine (dFdC, Gemcitabine). A phase I study. Invest New Drugs 1992; 10(3):165-70
9. Bunn PA, Kelly K. New combination in the treatment of lung cancer. Chest 2000;117 (4Suppl):1385-433
10. American Society of Clinical Oncology, Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1997;15(3):2996-3018
11. Anderson H, Lund B, Bach F, Thatcher N, Walling J, Hansen HH. Single agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. A phase II study. J Clin Oncol 1994;12(5):1821-6
12. Chang HJ, Ahn JB, Lee JG, Shin KY, Rha SY, Kim SK, et al. Efficacy of gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. A phase II study. J Korean Cancer Assoc 1999;31(3):523-32
13. Peters GD, Ruiz van Haperen VWT, Bergman AM. Preclinical combination therapy with gemcitabine and mechanism of resistance. Semin Onco 1996;23(10 Suppl):16-24
14. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. For the Eastern Cooperative Oncology Group, Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. New Engle J Med 2002;346(2):92-8



15. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 1999;17(1): 12-8
  16. Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T, Weynants P, Cottier B, Groen HJ, et al. Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer. A multicenter extended phase II study. *Eur J Cancer* 1994;32(2): 243-8
  17. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, Goedhals L, Hacking K, Rugg TA. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small cell lung cancer. A phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1535-40
  18. Fossella FV, Lippman SM, Shin DM, Torassoff P, Calayag-Juns M, Perez-Soler R, et al. Maximum-tolerated dose defined for single-agent gemcitabine. A phase I dose-escalation study in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin oncol* 1997;15(1):310-6
  19. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000;117(5):1247-55
  20. 최은경, 김종훈, 장혜숙, 김상위, 서철원, 이규형, 등. 절제 불가능한 제 3기 비소세포성 폐암의 다분할 방사선 치료와 MVP 복합 항암요법의 동시 치료에 대한 예비적 결과. 대한 방사선 종양학회 1995;13(2):157-62
  21. 백창원, 윤소영, 서재홍, 최철원, 김병수, 신상원, 등. 국소 진행성 비소세포폐암에 대한 Cisplatin과 경구 Etoposide를 사용한 방사선 화학 동시요법의 치료효과. 대한암학회지 2000;32(4):682-9
-