

국소진행성 비소세포폐암에서 Paclitaxel 매주투여 및 방사선치료 동시요법

단국대학교 의과대학 내과학교실

배강우, 송탁호, 양주연, 김운섭, 박재석, 지영구, 이계영*

Concurrent Chemoradiation with Weekly Paclitaxel in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Kang Woo Bae, M.D., Tak Ho Song, M.D., Joo Yeon Yang, M.D., Yun Seup Kim, M.D., Jae Seok Park, M.D., Young Koo Jee, M.D., and Kye Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine

Background : Paclitaxel is highly beneficial anticancer drug for the treatment of non-small cell lung cancer and has shown remarkable radiosensitizing effect in vitro. We evaluated whether concurrent chemoradiation therapy with weekly paclitaxel (60 mg/m²) could be tolerated and effective in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods : Twenty-two stage III (IIIA:6, IIIB:16) NSCLC patients were treated with weekly administration of paclitaxel (60 mg/m²) on days 1, 8, 15, 22, 29, and 36 in addition to concurrent radiation therapy of 54 Gy. After the initial phase of concurrent chemoradiation, patients received additional two cycles of consolidation chemotherapy with paclitaxel (175mg/m²)/cisplatin (75 mg/m²) or paclitaxel (175 mg/m²)/carboplatin (6AUC) every 3 weeks.

Results : Overall response rate was 81.8% (18/22) with 9.1% (2/22) of complete response and 72.7% (16/22) of partial response rate. Two patients (9.1%) died of chemoradiation-induced pneumonitis after completion of therapy. In total, grade 3 toxicities included pneumonitis (22.7%), esophagitis (22.7%), neuropathy (13.6%), and neutropenia (13.6%). The median survival time was 15 months and 2-year overall survival were 31.8%.

Conclusion : Concurrent chemoradiation therapy with weekly paclitaxel in locally advanced NSCLC showed good local response, but survival rate was not completely satisfactory due to potentially fatal chemoradiation-induced pneumonitis. (*Tuberc Respir Dis 2004; 57:351-357*)

Key words : NSCLC, Concurrent chemoradiation, Weekly paclitaxel.

서 론

과거 절제 불가능한 국소진행성 III병기 비소세포폐암의 치료에 있어서 방사선요법이 표준치료 방법으로 자리잡고 있었으나 그 치료 성적은 평균 생존기간 10개월 내외, 5년 생존율 5-7%로서 저조하였다^{1,2}. 방사선치료 전에 유도 항암화학요법을 시행하는 것이 국소 조절 효과 및 생존율을 향상시킨다는 보고가³⁻⁴ 있는 후 최근에는 항암화학요법과 방사선요법의 병용치

료가 절제 불가능한 III병기 비소세포폐암 치료의 표준요법으로 자리잡고 있다. 항암화학요법과 방사선요법의 병용치료에는 순차적 치료와 동시치료, 그리고 혼합형이 존재하는데 순차적 치료보다는 동시치료가 치료효과가 우월한 것으로 알려져 있다^{5,6}.

Paclitaxel은 암세포의 유사분열시 미세관 (microtubule)을 고착시킴으로써 세포주기G2를 정지시키고 p53-의존성 아포프토시스를 유도시키는 약제로서 비소세포폐암에서 단독요법 및 cisplatin 혹은 carboplatin과 병용요법으로 유의한 임상적 효과를 나타내는 대표적인 항암제이다⁷. 또한 paclitaxel은 세포주기에 미치는 영향뿐만 아니라 방사선-저항성을 보이는 저산소 상태의 암세포를 재산화 (reoxygenation)시킴으로써 방사선치료의 효과를 상승시키는 방사선감작 효과가 있다고 알려져 있다⁸⁻¹⁰. 이러한 paclitaxel에 의한 방사선감작효과는 투여간격을 줄이고 투여빈도를 늘림으로써 감작효과가 상승할 수 있다고 보고되고

본 논문은 2003년도 단국대학교 대학연구비의 보조로 이루어졌음.

Address for correspondence : **Kye Young Lee, M.D.**
Department of Internal Medicine, Dankook University
College of Medicine, 16-5 Anseo-dong, Cheonan
Korea 330-715

Phone : +82-41-550-3916 Fax : +82-41-556-3256

E-mail : kyleemd@dankook.ac.kr

Received : Jun. 15. 2004.

Accepted : Jul. 15. 2004.

있다¹¹. 이에 저자들은 수술적 절제가 불가능한 III병기 비소세포폐암 환자를 대상으로 paclitaxel 매주투여와 동시에 시행한 방사선요법의 치료 효과 및 안정성을 확인하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2000년 5월부터 2002년 4월까지 단국대학교병원 내에서 병리조직학적으로 진단 받은 비소세포폐암 환자 중 수술적 절제가 불가능한 III병기 환자 22명을 (IIIA: 6명, IIIB: 16명) 대상으로 본 연구를 시행하였다. IIIB기 환자 중 악성 흉수가 동반된 환자는 제외하였다. 측정 혹은 평가 가능 병소가 있고, WHO 수행상태가 0, 1인 환자를 대상으로 하였으며, 골수, 간, 및 신기능이 적절치 않은 경우나 치료에 영향을 미칠 수 있는 기타 전신질환을 앓고 있는 환자는 제외하였으며, 과거 수술, 항암요법, 및 방사선치료 등 기왕의 치료 경력이 있는 환자는 제외하였다. 병기판정은 단순 흉부방사선 검사, 간 및 부신 부위까지를 포함하는 컴퓨터단층촬영 (CT), 전신 골주사 (bone scan), 필요한 경우 뇌에 대한 자기공명촬영 (MRI) 혹은 CT를 시행하여 결정하였다. 모든 환자로부터 치료에 대한 서면 동의서를 치료 시작 전에 받았다.

2. 치료 방법

항암화학요법은 paclitaxel 60 mg/m²을 생리식염수 200 ml에 혼합하여 3시간에 걸쳐 정맥주입 하였는데 방사선치료 시작일부터 제1, 8, 15, 22, 29, 36일 째에 방사선치료 전에 매주 투여하였다. 전처치로 dexamethasone 5 mg, diphenhydramine 50 mg, 및 cimetidine 300 mg을 paclitaxel 주입 30분 전에 정맥 투여하였다. 항구토제로는 granisetron을 사용하였다. Paclitaxel 투여 전에 일반혈액검사 및 혈액화학검사를 시행하여 백혈구 수가 2,000/mm³ 미만이거나 혈소판수가 70,000/mm³ 미만인 경우는 항암제 투여를 연기하였다. 방사선치료는 1회 180 cGy씩 주 5회 분할

조사하였으며 7주에 걸쳐 총 선량 54-60 Gy를 조사하였다. Paclitaxel 매주투여에 의한 항암화학요법과 방사선치료 동시요법이 끝나면 paclitaxel 175 mg/m²과 cisplatin 75 mg/m² 혹은 carboplatin 6 AUC의 보강 화학요법 2주기를 추가 시행하였다.

3. 치료 효과 및 독성 판정

환자들은 치료 기간 중 매주 일반혈액검사 및 혈액화학검사를 시행과 함께 독성을 추적하였으며 치료 반응 판정을 위해 동시 요법이 끝나고 보강 화학요법이 시작 되기 전과 끝난 4주 후에 CT를 시행하였다. 치료반응 및 독성 평가는 WHO 평가기준에 따라 시행하였다¹².

4. 통 계

통계적 분석은 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 분석하였는데 생존기간의 분석은 Kaplan-Meier 방법으로 시행하였고 생존율 비교는 log-rank 방법을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자 22명의 평균 연령은 64세로 연령분포는 47세에서 74세였으며 남자가 21명(95.5%) 여자는 1명(4.5%)였다. WHO 수행상태는 0가 12명 (54.6%), 1이 10명 (45.4%)였으며 병기 중 IIIA는 6명 (27.3%), IIIB기는 16명 (72.7%)였다. 병리조직학적 분포는 편평상피암이 8례 (36.4%), 선암이 11례 (50.0%), 대세포암은 없었으며 비소세포폐암의 세부적 분류가 어려웠던 경우는 5례 (13.6%)였다(Table 1).

2. 치료 반응 및 생존율

치료 반응 평가는 대상 환자 22명 중 완전관해가 2명 (9.1%), 부분관해가 16명 (72.7%)로 전반적 중앙

Table 1. Patient characteristics

Variables	Number of patients(%)
Total No. of patients	22
Age (years)	
Median	64
Range	47-74
Sex	
Male	21 (95.5)
Female	1 (4.5)
WHO PS	
0	12 (54.6)
1	10 (45.4)
Stage	
IIIA	6 (27.3)
IIIB	16 (72.7)
Histology	
Squamous cell ca.	8 (36.4)
Adenocarcinoma	11 (50.0)
NSCLC	5 (13.6)

Table 2. Summary of response(n=22)

Responses	Number of patients(%)
Complete response	2(9.1)
Partial response	16(72.7)
Stable disease	3(13.6)
Progressive disease	1(4.6)
Overall response (CR+PR)	18(81.8)

반응율은 81.8%였으며, 3명 (13.6%)은 안정질환, 1명 (4.6%)은 진행성 질환으로 판정되었다(Table 2). 중앙 생존기간은 15개월이었으며 1년 생존율은 63.6%, 2년 생존율은 31.8%이었다(Figure 1). 전체 생존기간에 미치는 예후 인자 분석에서 연령, 성별, 병기, 및 조직학적 아형에 따른 차이는 없었다.

3. 독성 평가

혈액학적 독성 평가에서 3명 (13.6%)의 환자에서 3도의 백혈구감소증이 발생하였으나 대부분의 환자에 있어서 빈혈 및 혈소판감소증을 포함한 심각한 혈액학적 독성은 큰 문제가 되지 않았다. 비혈액학적 독성으로는 5명 (22.7%)의 환자에서 3도의 식도염 증세가 발생하였고, 3명 (13.6%)의 환자에서 3도의 신경병증 증세가 발생하였으나, 탈모나 오심/구토 등 소화기 증상은 큰 문제가 되지 않았다. 가장 중요한 독성 소견으로는 폐장염으로서 3도가 2명 (9.1%), 4도가 1명

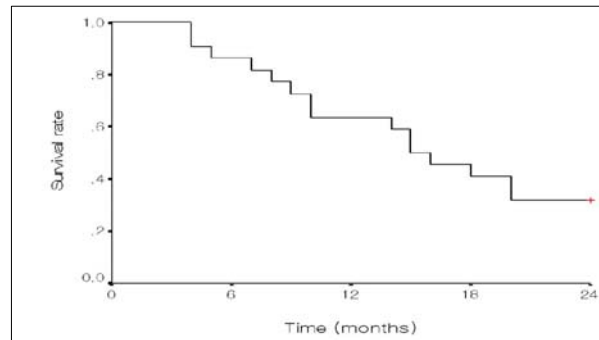


Figure 1. Kaplan-Meier showing overall survival with weekly paclitaxel and concurrent chemoradiation therapy in 22 locally advanced non-small cell lung cancer patients.

(4.5%)에서 발생하였고 2명 (9.1%)은 치명적인 폐장염이 발생하여 결국 사망하였다. 사망한 2례는 중증의 방사선폐렴에 감염성폐렴이 합병되고 종래에는 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

비소세포폐암 환자의 40-50%가 진단 당시 III병기 국소 진행성 질환으로 발견되고 대개는 수술이 불가능하므로 이 시기의 치료성적을 향상시키는 것은 매우 중요하다. 전통적으로 방사선치료가 표준 치료방법으로 자리잡고 있었으나 치료 성적이 중앙 생존기간 9-10개월 그리고 5년 생존율 7%의 저조한 치료성적을 보이는 것으로 알려져 있으며, 치료실패의 원인으로는 국소성 재발보다는 흉곽의 원격전이가 주된 실패 원인으로 보고되고 있다¹³. 따라서 현재 국소 진행성 비소세포폐암의 치료는 전신적 치료 성적을 향상시키기 위하여 항암화학요법과 방사선치료의 병용요법이 주류를 이루고 있다. 실제로 여러 3상 시도와 meta-analysis에 의하면 수술이 불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자에서 일률적이지는 아니지만 병용 치료가 방사선치료 단독보다 우수한 성적을 보고하고 있다^{14,15}.

항암화학요법과 방사선치료의 병용요법에는 현재 2-3 주기 유도 화학요법 후 방사선치료를 시행하는 순차적 방법 (sequential chemoradiation)와 동시 치료 (concurrent chemoradiation) 두가지 방법이 시행되고

Table 3. Summary of treatment-related toxicities (n=22)

Grade	0	1	2	3	4	5
	Number(%)					
Esophagitis	1 (4.6)	6 (27.3)	10(45.5)	5(22.7)		
Pneumonitis	2 (9.1)	6 (27.3)	9(40.9)	2(9.1)	1(4.5)	2(9.1)
Nausea/vomiting	19 (86.4)	3 (13.6)				
Hair loss	10 (45.5)	8 (36.4)	4(18.1)			
Neuropathy	4(18.1)	7(31.8)	8(36.4)	3(13.6)		
Neutropenia	7 (31.8)	6(27.3)	6(27.3)	3(13.6)		
Thrombocytopenia	21 (95.5)	1(4.5)				
Anemia	15 (68.2)	5(22.7)	2(9.1)			

있다. 순차적 치료는 유도 화학요법 후 방사선치료를 시행하게 되므로 전반적인 독성을 줄이면서 충분한 양의 약물을 사용할 수 있으며 축소된 종양에 방사선 조사를 하게 되므로 효과를 기대할 수 있는 반면 항암제의 독성으로 인해 방사선치료가 장애를 받게 되고 세포저항이 획득되어 방사선치료의 효과를 감소시킬 수 있으며 치료기간이 너무 길다는 단점이 있다¹⁶⁻¹⁸. 동시 치료는 화학요법과 방사선치료의 시너지 효과를 기대할 수 있고 미세전이를 조절할 수 있는 가능성이 있으며 치료기간이 단축된다는 장점이 있는데 항암제의 용량을 결정하는 것이 중요한 요소의 하나인데 지나치면 독성 증가가 문제되고 낮으면 치료 효과가 저하되는 문제가 발생한다^{5,19}.

Cisplatin을 기반으로 하는 화학요법을 이용한 순차적 치료와 동시치료 같이 비교한 세가지 3상 연구가 보고된 바 있는데 이 중 둘은 동시 치료의 우월성을 증명하였고 하나는 동시 치료를 옹호하는 편으로 결과가 보고된 바 있으나 이 역시 독성 증가의 문제를 지적하고 있다²⁰⁻²². Cisplatin 을 대신하여 carboplatin 을 사용하는 것이 독성을 감소시키는 점에서 유망하며 최근 도입된 새로운 약제 paclitaxel, docetaxel, gemcitabine 등이 *in vitro*에서 방사선 감작 효과가 있다고 알려져 있을 뿐 아니라 독성 면에서 장점이 있기 때문에 현재 많은 연구가 진행되고 있다.

본 연구에서는 paclitaxel 60 mg/m² 매주 투여에 의한 방사선치료 동시요법을 시행하였는데 완전관해 9.1% 및 부분관해 72.6%로서 전반적 치료반응율은 81.8%로서 비교적 높은 결과를 보였다. Choy 등의 paclitaxel 매주투여에 의한 동시방사선요법에 의한 1

상 연구결과에 따르면 paclitaxel 70 mg/m²에서 용량 제한독성 (dose-limiting toxicity: DLT)이 발생하고 주된 독성은 식도염으로 밝히고 있어 매주 60 mg/m² 투여를 paclitaxel 용량으로 결정한 바 있어 본 연구에서도 60 mg/m²를 사용하였다²³. Paclitaxel 투여방법은 3시간에 걸쳐 정맥투여 하였고 *in vitro*에서 관찰되는 paclitaxel의 방사선감작효과를 극대화하기 위하여 paclitaxel을 먼저 투여하고 방사선치료를 받았다. 본 연구결과에서 나타난 81.8%의 전반적 치료반응율은 상당히 고무적인 결과라 할 수 있으나 독성반응에 있어서는 효과판정에 있어서 보다 신중한 접근이 필요하다고 생각된다. Paclitaxel의 주된 독성은 골수억제와 신경병증을 들 수 있는데 일반적으로 골수억제는 일시적인 것으로 알려져 있으며 신경병증도 용량 의존적이며 예측 가능하므로 용량조절에 의해 큰 문제가 되지 않는 것으로 알려져 있다²⁵. 본 연구결과에서도 약 13.6%의 빈도에서 3도 이상의 백혈구감소증과 신경병증이 발생하였으나 임상적으로 크게 문제될 정도는 아니었다. Paclitaxel 매주투여에 의한 주된 독성은 식도염과 폐장염으로 나타났는데 22.7%에서 3도의 식도염이 발생하였고 더욱이 문제되는 것은 폐장염으로서 5명 (22.7%)에서 3도 이상의 폐장염이 발생하였고 이 중에서 2명 (9.1%)의 환자는 방사선폐장염 발생에 이은 감염성 폐렴 및 폐혈증으로 종래에는 사망하였다. 나머지 3명의 환자는 부신피질호르몬제 투여로 회복하였으나 치명적인 방사선폐장염의 발생은 동시요법의 가장 큰 문제점이라고 생각된다. 방사선요법에 의해 치명적인 방사선폐렴은 발생할 수 있는 것으로 알려져 있지만 방사선감작효과가 있는

paclitaxel 동시투여가 방사선편발생 및 정도를 증가 및 악화시킬 수 있는지에 대해서는 향후 연구가 반드시 필요할 것으로 사료된다. 그리고 최종 직접사인에 있어서 방사선편발생에 의한 호흡부전보다는 회복지연에 의한 2차 감염에 의한 폐렴 및 패혈증이 원인이라고 판단되는데 동시요법이 면역기능에 미치는 영향도 평가해볼 가치가 있을 것으로 사료된다. Kirkbride 등이 시행한 국소진행성 비소세포폐암 환자들을 대상으로 한 paclitaxel 격주투여에 의한 동시방사선편발생의 치료성적을 보면 전반적 치료반응율 78%에 1년 생존율 64%로서 본 연구결과와 유사한 결과를 보고하면서 모든 환자에서 림프구감소증이 관찰된다고 보고하고 있으며 이는 2차 감염에 대한 위험도를 높일 수 있는 인자가 될 수 있다고 보고하고 있다²⁵. 확실치는 않지만 paclitaxel 투여 전에 전처치로 사용되는 dexamethasone 투여가 방사선편발생 및 감염성 폐렴 발생에 어떠한 영향을 미치는지도 검토해볼 필요가 있다고 생각된다.

본 연구의 생존율 결과를 보면 중앙생존기간 15개월, 1년 생존율 61.3%, 2년 생존율 31.8%로서 Choy 등이 보고한²³ 중앙생존기간 20개월, 1년 생존율 61%, 2년 생존율 33%의 결과와 유사한 결과를 보였고 paclitaxel 격주 투여에 의한 동시요법의 성적을 보고한 Canadian study에서²⁵ 중앙생존기간 1.31년, 1년 생존율 64% 등의 결과와 유사한 결과를 보였다. 그러나 두 연구결과에서는 본 연구에서와 같이 치명적인 방사선편발생이 발생하였다고 보고한 바는 없다. 다만 일본에서 시행된 연구로서 같은 taxane 계열의 약물인 docetaxel 매주 투여에 의한 동시요법의 연구결과를 보면 본 연구결과와 마찬가지로 91%의 높은 치료반응율을 나타냈지만 32명의 환자 중 3명 (9%)의 환자에서 방사선편발생으로 사망한 것으로 보고하고 있어, paclitaxel에 의한 동시방사선편발생에서 치명적인 방사선편발생에 대한 우려는 버릴 수 없을 것으로 사료된다. 결론적으로 국소진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 매주투여에 의한 동시방사선편발생은 높은 치료반응율을 보이는 국소조절능력을 가지고 있으나 치명적인 방사선편발생이 발생할 위험이 있고 아직 뚜렷한 생존율의 향상으로 이어지기에는 아직

미흡한 점이 있어 향후 보강 연구가 반드시 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

최근 항암화학요법과 방사선요법의 병용치료는 국소진행성 비소세포폐암 치료에 있어서 표준치료방법으로 자리잡고 있으며 동시요법이 순차적요법에 비해 치료반응율에 있어서 우수하다고 알려져 있다. 본 연구는 비소세포폐암 치료에 있어서 우수한 효과를 보이고 방사선감작 효과가 있다고 알려진 paclitaxel (60 mg/m²) 매주투여와 동시 방사선요법의 III병기 비소세포폐암 환자에서의 치료효과와 독성을 조사하기 위하여 시행하였다.

방 법 :

III병기 비소세포폐암 환자 22명 (IIIA:6, IIIB:16)을 대상으로 paclitaxel (60 mg/m²)을 제 1, 8, 15, 22, 29, and 36일째에 매주 투여하고 동시에 54 Gy의 방사선 치료를 시행하였다. 초기 동시치료를 종료하고 paclitaxel (175mg/m²)/cisplatin (75 mg/m²) 혹은 paclitaxel (175 mg/m²)/carboplatin (6AUC) regimen으로 보강화학요법을 3주 간격으로 2주기 시행하였다.

결 과 :

전반적 치료반응율은 81.8% (18/22)로서 완전관해가 9.1% (2/22), 부분관해가 72.7% (16/22)의 결과를 보였다. 두명의 (9.1%) 환자가 치료종료 후 방사선편발생의 합병증으로 사망하였다. 3도 이상의 독성 반응은 방사선편발생 (22.7%), 식도염 (22.7%), 신경병증 (13.6%), 및 백혈구감소증 (13.6%)의 결과를 나타내었다. 중앙생존기간은 15개월이었고 1년 및 2년 생존율은 각각 63.6%와 31.8%였다.

결 론 :

국소진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 매주 투여에 의한 동시 방사선요법은 우수한 중앙반응율을 나타내지만 치명적인 방사선편발생의 발생 위험이 있으므로 향후 보완연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Petrovich Z, Stanley K, Cox JD, Paig C. Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types: final report of randomized trial. *Cancer* 1981;48:1335-40.
- Cox JD, Pajak TF, Herskovic A, Urtasun R, Podolsky WJ, Seydel HG. Five-year survival after hyperfractionated radiation therapy for non-small-cell carcinoma of the lung (NSCLC): results of RTOG protocol 81-08. *Am J Clin Oncol* 1991;14:280-4.
- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940-5.
- Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:198-205.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
- Curran WJ, Scott C, Langer C. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;10:1891.
- Greco FA. Paclitaxel-based combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34(Suppl 4):S53-6.
- Milas L, Hunter NR, Mason KA, Milross CG, Saito Y, Peters LJ. Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor radioresponse by paclitaxel. *Cancer Res* 1995;55:3564-8.
- Milas L, Hunter NR, Mason KA, Kurdoglu B, Peters LJ. Enhancement of tumor radioresponse of a murine mammary carcinoma by paclitaxel. *Cancer Res* 1994;54:3506-10.
- Caffo O. Radiosensitization with chemotherapeutic agents. *Lung Cancer* 2001;34 (Suppl 4):S81-90.
- Zanelli GD, Quaia M, Robieux I, Bujor L, Santarosa M, Favaro D, et al. Paclitaxel as a radiosensitizer: a proposed schedule of administration based on in vitro data and pharmacokinetic calculations. *Eur J Cancer* 1997;33:486-92.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.
- Johnson DH. Locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer: new treatment strategies. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 1):123S-126S.
- Belani CP. Combined modality therapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: new chemotherapy combinations. *Chest* 2000; 117 (4 Suppl 1):127S-132S.
- Jassem J. Combined modality treatment with chemotherapy and radiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34(Suppl 2):S181-3.
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B [CALGB] 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1210 - 5.
- Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Laplanche A, Quoix E, et al. Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:58.
- Gaspar LE. Optimizing chemoradiation therapy approaches to unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2001;13:110-5.
- Movsas B, Scott C, Curran WJ. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (QTWIST). Analysis of Radiation Therapy Oncology Group [RTOG] 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20: 313a.(Abstract)
- Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:335 - 42.
- Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191-8.
- Choy H, Akerley W, Safran H, Clark J, Rege V, Papa A, et al. Phase I trial of outpatient weekly paclitaxel

- and concurrent radiation therapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2682-6.
24. Rowisky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995;332:1004-14.
25. Kirkbride P, Gelmon K, Eisenhauer E. Paclitaxel and concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: the Canadian experience. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:102-7.