

수술이 불가능한 제 III기 비소세포폐암에서 Cisplatin 및 Etoposide(EP)의 화학요법과 방사선요법의 병행요법 (2상 임상연구)

원자력병원 내과, 방사선 중앙학과*

허남현, 이춘택, 김재학, 장재진, 남승모, 박연희, 류백렬,
김태유, 임영혁, 강윤구, 김미숙*, 류성렬*, 이진오, 강태웅

= Abstract =

Phase II Study of Concurrent Chemotherapy with Etoposide and Cisplatin (EP) and Radiation Therapy for Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer

Nam-Hyun Hur, M.D., Choon-Taek Lee, M.D., Jae-Hag Kim, M.D., Seung-Mo Nam, M.D.,
Yeon-Hee Park, M.D., Baek-Yeol Ryoo, M.D., Tae-You Kim, M.D., Young-Hyuck Im, M.D.,
Yoon-Koo Kang, M.D., Mi-Sook Kim*, M.D., Seong-Yul Yoo*, M.D., Jhin-Oh Lee, M.D.,
and Tae-Woong Kang, M.D.

Department of Internal Medicine and Radiation Oncology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea*

Background : Various combinations of treatment modalities have been reported in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC), however, the standard treatment modality has not established yet. Recently, the efficacy of concurrent chemotherapy and radiation therapy has been reported in locally advanced lung cancer. We evaluate the response rate, toxicity, and survival of concurrent chemotherapy with etoposide and cisplatin(EP) and radiation therapy for unresectable stage III NSCLC.

Method : Between October 1995 and December 1996, 32 patients with histologically proven unresectable stage III NSCLC without malignant pleural effusion were entered into this study. Twenty-nine patients were eligible for the response, survival, and toxicity analysis. Induction was two cycles of chemotherapy with etoposide and cisplatin plus concurrent chest RT to 4500cGy. Resection was attempted if the clinical response offered surgical resectability. Boost radiation therapy upto 5940cGy and one cycle of EP were performed if the disease were stable or responsive but still unresectable.

Results : Of 29 eligible patients, 22(75.9%) showed partial response(PR). The progression free interval was 6.3months(range 1.1 to 19.5months). Surgical resection was performed in one patient. The median survival was 12.1months and one-year survival rate was 50.6%. The major toxicity was leukopenia(\geq grade 3, 46%).

Thrombocytopenia over grade 3 was found in 11%. Radiation pneumonitis occurred in 13 patients(46%).

Conclusion : Concurrent chemotherapy(EP) plus radiotherapy was effective and tolerable in the treatment of unresectable stage III NSCLC.

Key words : Concurrent chemotherapy and radiation therapy, Unresectable stage III, Non-small cell lung cancer

서 론

비소세포폐암은 전체 폐암의 약 75~80%를 차지하고 있으며, 조기발견에 이은 외과적 절제가 유일한 완치 방법으로 알려져 있다. 그러나 폐암은 초기에는 특이한 증상이 없어 진단 시 절제가 가능한 경우는 25% 정도에 불과하다¹⁾.

비소세포폐암의 치료는 New International Staging System(NISS)^{2,3)}에 따른 병기 I기에서는 외과적 절제를 시행하고, 병기 II기 및 IIIA기에서는 외과적 절제후 방사선 요법 및 보조화학요법을 시행하는 치료가 발표되고 있어 5년 생존율은 II기의 경우 25~50%, IIIA기의 경우 13~34%⁴⁾로 보고되고 있다. 수술이 불가능한 III기(IIIA 및 IIIB)의 경우에는 최근까지 방사선요법이 권장되고 있으나⁵⁾ 중앙생존기간 9~10개월, 3년 생존율 5~10% 정도로 기대에 못 미치고 있는 실정이나⁶⁾, 여기에 화학요법을 추가하여 높은 반응률(50~70%)^{1,6,7)}이 보고된 바 있으며, 최근 화학요법과 방사선요법을 동시에 시행한 시도들이 행해져 대부분 중앙생존기간이 1년 미만으로 보고되고 있으나, 1995년 SWOG 연구보고에 의하면 전체 반응률 58%, 3년 생존율 26%로 고무적인 결과를 발표한 바 있다⁸⁾.

이에 연구자들은 수술이 불가능한 III기 비소세포폐암에서 cisplatin과 etoposide를 이용한 EP 복합화학요법과 방사선요법을 동시에 시행하여 반응률 및 진행까지의 기간 및 생존율을 평가하고, 이 치료방법의 순응성을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

본 연구는 수술이 불가능한 III기 비소세포폐암환자에서 EP복합화학요법과 방사선요법을 병행한 치료시 반응률 및 순응성을 조사하는 것을 주요 목적으로 하는 전향적 연구로서, 1995년 10월부터 1996년 12월까지 원자력병원에 입원하여, 조직학적으로 비소세포폐암으로 판명되어 이전에 동일질환으로 치료받은 병력이 없고, 병기는 수술이 불가능한 IIIA 및 IIIB인 환자로, 계측 가능한 병변이 있고, 나이는 70세 이하이고, ECOG 기준으로 활동도 0~2이고, 적절한 심장과 폐, 신장 기능을 가진 환자 32명을 대상으로

Table 1. Eligibility criteria

Histologically confirmed non-small cell lung cancer
Previously untreated*
Stage: inoperable stage IIIA and stage IIIB without malignant pleural effusion
Definite measurable lesion(s)
Age ≤ 70
Performance status(ECOG) : 0-2
Adequate heart, liver, lung and kidney functions (Cr < 1.5mg/dl, Ccr > 50ml/min, Bil < 3.0mg/dl, SGOT & SGPT < 3X normal, FEV1 > 1.2L or 50% predicted value)
*previously untreated due to lung cancer(e.g., chemotherapy, radiation therapy or surgery)

하였다(Table 1).

2. 치료방법

본 연구에서 시행한 치료방법은 유도요법으로 3일동안 cisplatin 30mg/m²/D를 30분, etoposide 80mg/m²/D를 생리식염수에 혼합하여 60분 동안 지속적으로 정주하였다. 이렇게 4주 간격으로 2회 투여하였고, 방사선요법은 화학요법을 시작하는 첫날부터 1회 180cGy/D를 1주일에 5회 조사하여 총 4500cGy까지 시행후, 재평가하여 반응이 있으면서 절제가 가능한 경우는 수술을 시행하고, 반응이 있으나 절제가 불가능한 경우와 반응이 없는 경우는 화학요법을 1회 더 시행하면서 방사선요법을 총 5940cGy까지 계속하였으며, 치료중 진행하는 경우는 치료를 중단하였다(Fig 1).

치료중 평가는 방사선 요법을 4500cGy까지 진행 후 흉부 컴퓨터 단층촬영을 시행하여 중간반응을 평가한 후 치료를 계속하는 경우는 3차례 화학요법이 끝난 후 1개월 후에 흉부 컴퓨터 단층촬영을 시행하여 최종적인 반응을 평가하였으며, 그 이후에는 매달 병

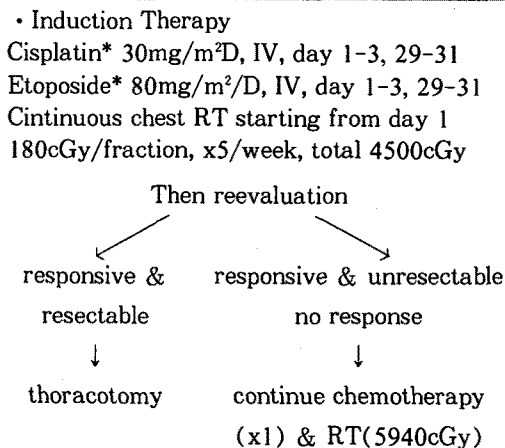
력과 이학적 검사, 흉부 X-선 검사를 시행하여 진행 여부를 추적 관찰하였고, 새로운 증상이 나타날 때 및 증상이 없을 때는 매 3개월마다 흉부 컴퓨터 단층촬영을 시행하여 평가하였다.

결 과

1. 환자의 특성

본 연구는 1995년 10월부터 시작되어 1996년 12월 까지 총 32명이 등록되었고 3명이 조기 탈락하여 29명에서 평가가 가능하였다. 등록된 환자 32명의 특성을 살펴보면 연령은 중앙값 58세(42세~69세)로 성비는 남자 29명, 여자 3명이었고, 활동도는 ECOG 기준으로 0~1이 30명, 2가 2명이었고, 조직학적 분류로는 편평세포암이 25명, 선암이 5명, 미분화 비소세포암이 2명이었다. 병기는 진단시 IIIA가 3명, IIIB가 29명이었고, IIIB중에는 T4가 12명, N3가

Fig. 1. Treatment schema



*continuous infusion mixed in normal saline during 30min(cisplatin) and 60min(etoposide)

Table 2. Clinical characteristics of patients

No. of pts(total/evaluable)	32/29
Sex(male/female)	29/3
Age(median)	42-69(58)
Performance status(ECOG)	
0-1	30
2	2
Histologic classification	
squamous cell carcinoma	25
adenocarcinoma	5
undifferentiated	2
Stage	
stage IIIA	3
stage IIIB	29
T4	12
N3	12
T4 & N3	5

12명, T4 및 N3가 5명이었다. 추적관찰기간 2.8개월~19.5개월(중앙값 12.1개월)동안 조기 탈락한 3명 중 2명은 방사선요법 도중 개인 사정으로 치료를 계속할 수 없었던 경우였고, 1명은 화학요법 1회 시행후 치료독성이 심하여 더 이상의 화학요법은 중단후 연구 대상에서 제외되었다(Table 2).

2. 치료결과

치료 결과는 등록된 32명 중 조기 종료한 3명을 제외한 29명에서 평가가 가능하였으며, 완전 관해는 없었고 부분 관해 22명(75.9%), 불변 5명(17.2%), 치료중 진행하였던 경우가 2명(6.9%)이었다. 치료중간 또는 종료후 병기가 감소된 경우는 5명으로 T4에서 T3로 1명, T4에서 T2로 1명, T2에서 T1으로 2명, N3에서 N2로 1명에서 감소되어 전체적으로 IIIB에서 IIIA로 감소된 경우는 2명이었으나 수술을

거부하여 시행치 못하였고 등록시 IIIA기이었으나 수술을 거부하였던 1명에서 병기의 감소는 없었으나 원발병소의 크기가 감소하였고 수술에 동의하여 수술을 시행하였다(Table 3). 진행된 2명의 환자중 1명은 방사선치료를 3910cGy까지 조사중 뇌전이가 발견되어 종료하였고 1명은 4500cGy 조사후 중간 평가시 원 병소가 악화되어 종료하였다.

1997년 6월까지 추적 관찰된 29명중 15명이 사망하였으며 중앙 생존기간은 12.1개월로 나타났고 1년 생존율은 50.6%로 나타났다(Fig 2).

부분 관해 및 불변을 보인 27명중 1997년 6월까지 진행할 때까지의 기간은 중앙값 6.3개월(1.1~19.5+개월)로 나타났고(Fig 3), 처음 진행된 장소는 원발부위 14명(66%), 뇌전이 4명(19%), 골전이 2명(10%), 간으로의 전이가 1명(5%)으로 나타났다(Table 4).

3. 치료 독성

혈액학적 독성은 매주 혈액검사를 실시하여 최저치를 중심으로 평가한 결과, 백혈구 감소는 WHO 기준으로 3등급 이상이 13명(45%), 혈소판 감소는 3등급 이상이 3명(11%)으로 대부분 회복되었다. 다음 화학요법 시작 전에 검사한 혈액검사 상에서는 1명이 복합화학요법 1회 시행후 4등급의 백혈구 감소증으로 연구대상에서 제외된 후 방사선치료만 계속하였고, 1명은 화학요법 2회 시행후 2등급의 백혈구 감소증이 계속되어 치료를 종료하였으며 6명에서 3등급 이상의 백혈구 감소증으로 1~2주간 화학요법을 지연한 후 2등급 이상으로 회복되어 치료를 계속하였고, 혈소판 감소증은 1명에서 3등급으로 나타났으나 회복되어 치료를 계속하였다. 비혈액학적 부작용으로 오심과 구토는 항구토제로써 Ondansetron을 사용하여 대부분의 환자에서 WHO 기준으로 2등급 이하로 나타났고, 방사선요법에 의한 식도염은 대부분의 환자에서 경도 또는 중등도의 연하곤란을 호소하였으나 전체 환자에서 RTOG 기준으로 2등급 이하로 나타났으며 이로 인하

Table 3. Treatment result

Response Rate : 22/29(75.9%)			
(95% Confidence interval : 60~92%)			
PR	22/29(75.9%)		
SD	5/29(17.2%)		
PD	2/29(6.9%)		
Down-staging : down-staged/total	5/29		
	pre-Tx	post-Tx	No
T stage	T4	T2	1
	T4	T3	1
	T2	T1	2
N stage	N3	N2	1
overall stage	IIIB	IIIA	2

*evaluated with 29evaluable patients who received at least 2cycles of chemotherapy and 4500cGy of radiation therapy

**The resection was performed in 1 patient who refused operation previously, but she was not down staged, and postop stage was also stage IIIA

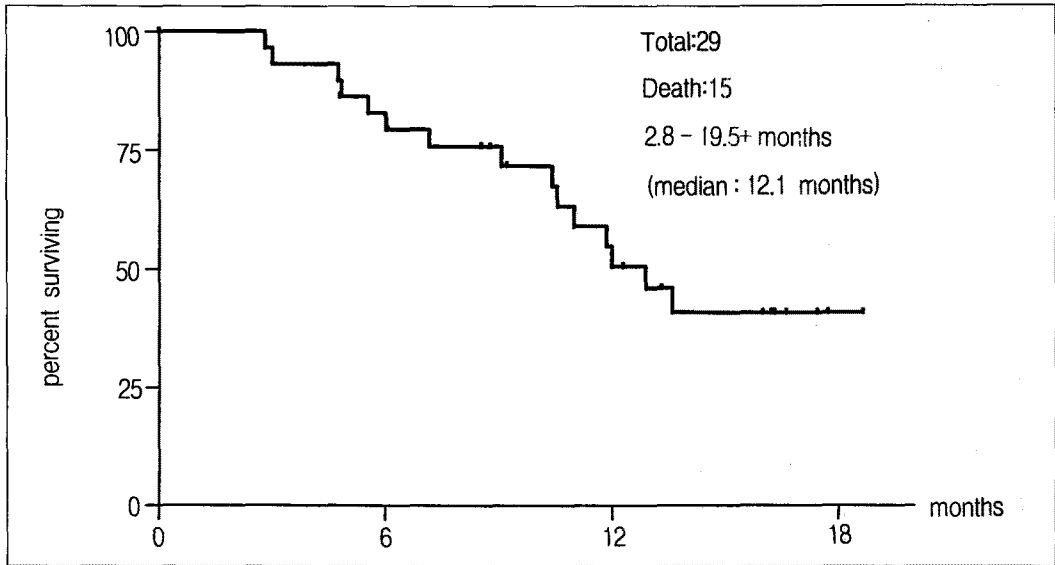


Fig. 2. Overall survival of 29 evaluable patients analyzed by Kaplan & Meier method

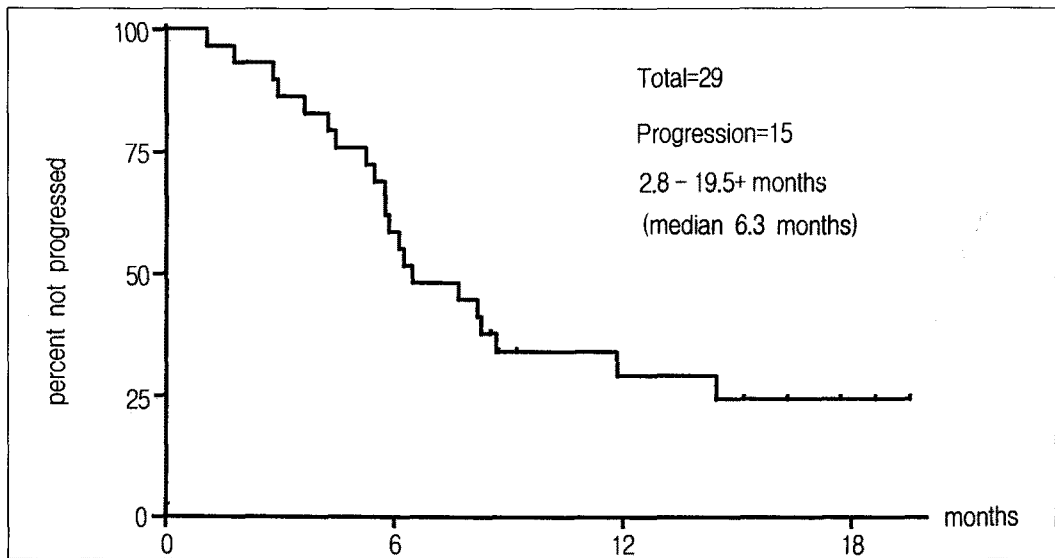


Fig. 3. Progression free interval of 29 evaluable patients analyzed by Kaplan & Meier method

여 치료를 중단한 경우는 없었고, 치료종료후 방사성 폐렴은 13명(46%)에서 나타났으나 이로 인하여 심한 호흡곤란을 유발한 경우는 없었다(Table 5).

4. 통계적 의의

단변수 분석을 통하여 치료전 각 변수의 생존율에 대

Table 4. Initial progression site*

Site	No/Total(%)
Locoregional**	14/21(67)
Brain	4/21(19)
Bone	2/21(9)
Liver	1/21(5)

*during of after finish of treatment

**primary site and regional lymph nodes

한 영향을 평가한 결과, 나이(>58 vs <58, p=0.259), N 병기(N0-2 vs N3, p=0.466), T 병기(T1-3 vs T4, p=0.299)는 모두 생존율에는 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났으며, 성별(남자 27, 여자 2) 및 병기(IIIA 3, IIIB 26)의 비교 분석에서는 통계적인 의의가 없는 것으로 나타났다.

고 찰

폐암은 전 세계적으로 가장 흔한 악성종양 중의 하나이며, 최근 계속적으로 증가추세에 있는 몇 안되는 종양중 하나이다¹⁾. 우리나라에서도 폐암은 근래에 급격히 증가하고 있으며 1994년 보건복지부의 한국인 암등록 조사자료 분석보고서에 의하면 장기별 상대적 빈도에서 폐암은 11.1%로 위암 이어 2위를 차지하고 있고, 성별 빈도에서는 남자에서 위암에 이어 2위, 여자에서는 자궁경부암, 위암, 유방암, 대장암에 이어 5위를 차지하고 있다⁹⁾. 비소세포 폐암은 전체 폐암의 75~80%를 차지하고 있으나 처음 진단시 절제가 가능하여 완치가 가능한 경우는 25% 정도에 불과하며, 전체 비소세포폐암환자의 5년 생존율은 15% 이하이다¹⁾. 병기 II기 및 III기 비소세포폐암에서 부분적 또는 완전절제후 재발하는 경우 65~75%는 원격 전이된 장소에서 나타남이 알려져 있고, 1980년대부터 수술후 전신적 보조화학요법이 시행되어 생존율의 향상을 가져왔음이 보고되어 왔다^{1,10)}. 전신적 전이가 없는 비소세포폐암환자에서 화학요법을 추가함으로써 진단시 발견하지 못했던 미세병소전이를 제거하고 국소적

인 효과도 나타내는 것으로 알려지고 있고 병기 IIIA 및 IIIB에서 화학요법의 전체반응률은 수술이나 방사선치료를 병행하였을 때 50~70%로 전신적 전이가 있는 환자에서보다 2배 정도 높게 나타나고 있다¹⁾. 또한 화학요법은 방사선요법과 병행함으로써 화학제재(예 : cisplatin)가 방사선감작물질로 작용하여 더 효과적임이 알려져 있다¹¹⁾. Cisplatin과 etoposide는 생체내에서 및 생체외에서 서로 상승작용을 나타내어 소세포 또는 비소세포폐암의 치료에 병용되어 왔으며 방사선요법과 병행치료시에도 그 독성은 견딜만한 것으로 보고되고 있다^{1,12)}.

수술이 불가능한 III기 비소세포폐암에서 방사선요법은 표준치료로 알려져 왔으나 대부분의 보고에서 장기생존율은 실망적으로 낮은 정도로 보고되고 있고^{1,4,5,13)}, 방사선요법은 대부분의 환자에서 종양자체의 크기를 줄이고 임상증상을 호전시키지만 국소적인 치료 실패율도 40~70% 정도로 높게 보고되고 있다¹⁾. 최근 방사선요법과 다양한 화학요법을 병용한 복합치료에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다^{8,11,14~18)}. 방사선요법과 화학요법을 병용한 치료와 방사선요법을 단독으로 시행한 비교임상연구들의 보고에 따르면 Cisplatin이 포함되지 않은 복합화학요법시에는 생존율의 향상을 보이지 않았으나¹⁸⁾ Cisplatin을 포함한 화학요법을 병용한 경우에는 통계적으로 유의한 생존율 향상을 보였다^{11,15,17,19)}. 1995년 SWOG 2상 임상연구 결과에 따르면 비소세포폐암 병기 IIIA 및 IIIB환자에서 수술과 방사선요법 및 복합화학요법(Cisplatin+Etoposide)을 병용한 치료시 전체 반응률은 59%이었고, IIIA(N2)군에서 85%의 절제율 및 IIIB군에서 80%의 절제율을 보였으며 26%의 3년 생존율을 보고한 바 있고⁸⁾, 같은 해 Furuse등의 보고에 의하면 MVP(mitomycin, vindesin, cisplatin) 복합화학요법을 병용한 치료시 전체반응률 86.9% 및 2년 생존율 36.7%을 보고하면서 치료독성은 견딜만한 것으로 보고하였다¹⁴⁾. 본 연구에서는 수술이 불가능한 III기 비소세포폐암환자에서 방사선요법 및 EP 복합화학요법을 병행한 결과 전체 반응률

Table 5. Toxicities of treatment

Hematologic toxicities*(N=28)				
Grade	I	II	III	IV
Leukopenia(%)	2(7)	13(46)	12(43)	1(4)
Thrombocytopenia(%)	22(78)	3(11)	2(7)	1(4)
Non-hematologic toxicities				
Nausea/Vomiting(%)	19(67)	9(33)	0	0
Esophagitis**(%)	14(50)	14(50)	0	0
Radiation pneumonitis***(%)	13/28(46)			

*CBC checked weekly, graded by WHO criteria

**graded by RTOG scale

***identified by radiologic study(chest X-ray, chest CT scan)

은 75.9%, 중앙생존기간은 12.1+개월, 1년 생존율은 50.6%로 나타났다. 본 연구에서의 주된 치료독성은 백혈구감소증과 방사선치료에 의한 식도염이었으며 1예에서 복합화학요법 1회 시행후 4등급의 백혈구감소증이 나타나 더 이상의 복합화학요법은 중단후 방사선요법만 시행하였고 1예에서 복합화학요법 2회 시행후 백혈구 감소증이 지속되어 더 이상의 화학요법은 중단하였으며, 대부분의 환자에서 방사선요법에 의한 증등도의 연하곤란을 호소하였으나 치료를 중단해야할 정도로 심한 경우는 없었다. 치료와 관련된 직접적인 사망은 1예에서 치료종료후 부분관해상태에서 집에서 지내던 중 2개월 후에 갑자기 사망하였으며 정확한 사망원인은 확인되지 않았으나 방사선폐렴의 악화에 의한 것으로 추정된다.

본 연구에서 시행한 방사선요법은 1회 180cGy를 1주일에 5회 조사하면서 총 5940cGy까지 계속하는 기존의 방사선 치료방법을 사용하여 높은 반응률을 나타냈으나 최근 저용량을 분획조사하면서 총 용량을 증가시키는 방법을 이용한 연구들이 발표되어 12~22개월의 중앙 생존기간을 보고하였고 치료독성도 견딜만한 정도로 보고하고 있어서 이에 대한 별도의 연구가 필요할 것으로 보인다^{11, 15, 16}. 본 연구에서 시행한 수술이 불가능한 III기 비소세포폐암환자에서 방사선 및 EP복합화학요법을 병용한 치료방법은 비교적 안

전하면서 높은 반응률을 보였으나 이 치료방법의 진정한 유용성에 대한 평가는 현재까지 표준치료로 인정되고 있는 방사선요법과의 3상 임상연구를 요할 것으로 사료된다.

요 약

서 론 :

비소세포폐암은 전체 폐암의 약 75%를 차지하고 있으며 조기 발견에 이은 외과적 절제가 유일한 완치방법으로 알려져 있다. 그러나 병기 III기에서는 정립된 치료방법이 없고 여러 종류 및 조합의 치료방법이 시도되고 있다. 이에 연구자들은 수술이 불가능한 병기 IIIA 및 악성흉수를 제외한 병기 IIIB의 과거 치료력이 없는 비소세포폐암 환자에서 cisplatin, etoposide를 이용한 복합화학요법을 동시에 시행하여 그의 효과 및 순응성을 조사하였다.

대상 및 방법 :

1995년 10월부터 1996년 12월까지 원자력병원에 입원하여 조직학적으로 비소세포폐암으로 진단된 병기 III기의 환자중 수술이 불가능한 IIIA 및 IIIB의 환자를 대상으로 하였다. 복합화학요법은 cisplatin 30mg/m²/D, etoposide 80mg/m²/D를 방사선요법과 동시에 시작하여 3일간 투여후 4주 간격으로 총

3회 투여하였고, 방사선요법은 5940cGy까지 진행후 치료효과를 평가하였다.

결 과 :

총 대상환자 32명 중 조기종료한 3명을 제외한 29명에서 평가가 가능하였으며, 완전관해는 없었고 부분관해 22명(75.9%), 불변 5명(17.2%), 치료중 진행하였던 경우가 2명(6.9%)으로 전체관해율은 75.9%, 중앙 생존기간 12.1개월, 1년 생존률은 50.6%로 나타났다. 치료에 의한 주된 독성은 백혈구감소로 WHO기준으로 3등급이상인 13명(45%)에서 나타났고 혈소판감소는 3등급이상인 3명(11%)에서 나타났으나 모두 회복되었고, 그밖에 오심과 구토는 대부분의 환자에서 2등급이하이었으며 방사성폐렴은 13명(46%)에서 나타났다.

결 론 :

수술이 불가능한 병기 IIIA 및 악성흉수를 제외한 병기 IIIB기 비소세포암환자에서 EP 복합화학요법과 방사선요법을 동시 병행한 치료는 비교적 안전하면서 효과적이었으며, 이에 대한 평가는 방사선요법을 단독으로한 치료와의 3상 연구를 요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Shepherd FA : Future directions in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, **21** : 48, 1994(suppl 4)
2. Mountain CF : A new international classification system for lung cancer. *Chest* **89** : 225S, 1986 (suppl)
3. Mountain CF : Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* **15** : 236, 1988
4. Sandler AB, Buzaid AC : Lung cancer : a review of current therapeutic modalities. *Lung* **170** : 249, 1992
5. Minna JD, Sekido Y, Fong KM, Gazdar AF : Chapter 30, *Cancer of the Lung*, DeVita VT,

Hellman S. Jr., Rosenberg SA, *Cancer, Principles & practice of oncology*, 5th Ed, p849, Philadelphia · New York, Lippincott-Raven 1997

6. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, Birch R, Omura G, Perez CA, Greco FA : Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med*, **10** : 33, 1990
7. Sause WT, Scott C, Talor S, Johnson D, Livingston D, Komaki R, Emami B, Curran JC, Byhardt RW, Turrisi AT, Dar AR, Cox JD : Radiation therapy oncology group (RTOG) 8808 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*, **87** : 198, 1995
8. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi III AT, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, Fosmire H, Taylor SA, Stelzer KJ, Beasley KR, Livingston RB : Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIa(n2) and IIIb non-small-cell lung cancer; mature results of southwest oncology group phase II study 8805. *J Clin Oncol*, **13** : 1880, 1995
9. 이세일, 박홍길, 안돈희, 박찬용, 고재욱, 서창인, 허윤석, 서경애 : 한국인 암등록 조사자 료 분석보고서, p18, 서울, 대한민국 보건복지부, 1996
10. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM, Ayoub JI, Wilson KS, Latreille J, Wierzbicki RF, Hill DP : Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-report of a canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, **6** : 633,

1988

11. Bonomi P : Treatment of stage III non-small cell lung cancer with thoracic radiation therapy and simultaneous platinum chemotherapy. *Semin Oncol*, 21 : 101, 1994(suppl)
12. Longeval E, Klastersky J : Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, a study by the EORTC lung cancer working party(Belgium). *Cancer* 50 : 2751, 1982
13. Strauss GM, Langer MP, Elias AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ : Multimodality treatment of stage IIIa non-small-cell lung carcinoma : a critical review of the literature and strategies for future research. *J Oncol*, 10 : 829, 1992
14. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Kodama N, Akira M, Nakajima S, Takada M, Kusunoki Y, Negoro S, Matsui K, Masuda N, Takifuji N, Kudoh S, Nishioka M, Fukuoka M : Phase II study of concurrent radiotherapy and chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 13 : 869, 1995
15. Byhardt RW, Scott CB, Ettinger DS, Curran WJ, Doggett RLS, Coughlin C, Scarantino C, Rotman M, Emami B : Concurrent hyperfractionated irradiation and chemotherapy for unresectable non-small cell lung cancer. *Cancer*, 75 : 2337, 1995
16. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L : Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 13 : 452, 1995
17. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Mili-savljevic S : Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer : a randomized study. *J Clin Oncol*, 14 : 1065, 1996
18. Trovo MG, Minatel E, Veronesi A, Roncadin M, Paoli A, Franchin G, Magri DM, Tirelli U, Carbone A, Grigoletto E : Combined radiotherapy and chemotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced epidermoid bronchogenic carcinoma. *Cancer* 65 : 400, 1990
19. Caro SK, Walter van den Bogaert, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, Paul van Houtte, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A, Renaud A, Rodrigus P, Lons SU, Sculier JP, Nico van Zandwijk, Bartelink H : Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell cancer. *New Engl J Med*, 326 : 524, 1992
20. Pritchard RS, Anthony SP : Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer, a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 125 : 723, 1996
21. Sorensen JB, Badsberg JH, Olsen J : Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung : a multivariate regression analysis of 259 patients. *Cancer Reserch* 49 : 5748, 1989
22. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M, Fujii M : Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer : univariate and multivariate analysis including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 15 : 67, 1996