

□ 원 저 □

진행성 비소세포폐암 환자에서 Vinorelbine의 단독요법

충남대학교 의과대학 내과학교실

김명훈, 박희선, 이연선, 안진영, 권선중, 정성수, 김주옥, 김선영

= Abstract =

Vinorelbine Monotherapy on Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Myung Hoon Kim, M.D., Hee Sun Park, M.D., Jin Yong An, M.D.,
Sun Jung Kwon, M.D., Yun Sun Lee, M.D., Sung Su Jeong, M.D.,
Ju Ock Kim, M.D., Sun Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Background : Unresectable non-small cell lung cancer has a poor response to chemotherapy and has an unfortunate prognosis. More effective and less toxic cytotoxic agents are needed to improve the outcome of these patients. The efficacy and safety of vinorelbine monotherapy in these advanced lung cancer patients was evaluated.

Methods : Sixteen patients with non-small cell lung cancer in stage III or IV, who received vinorelbine alone as an initial anticancer chemotherapy from June 1996 to December 2000 were enrolled in this study. Vinorelbine was given intravenously at a dose 30mg/m² every week.

Results : Among the sixteen patients, six had a partial response(38%) and the median survival was 16 weeks. The median response duration was 27 weeks (95% CI 6-47), and the time to progression was 16 weeks(95% CI 6-26). Among a total of 112 cycles, neutropenia(WHO grade 3 or 4) and anemia(grade 3) occurred in 9% and 3%, respectively. Only 1 patient required hospitalization for neutropenic fever. Non-hematologic toxicity was minor and was easily controlled.

Conclusion : Vinorelbine monotherapy was well tolerated, and moderately effective in patients with advanced non-small cell lung cancer. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 475-484)

Key words : Non-small Cell Lung Cancer, Vinorelbine monotherapy

Address for correspondence :

Sun Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University

Daesadong, Jungku, Daejeon, Korea, 301-721

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

서 론

폐암은 전 세계적으로 가장 흔한 악성 종양 중 하나로 암으로 인한 사망 중에서 가장 많은 원인을 차지하고 있다. 전체 폐암의 80% 정도를 차지하고 있는 비소세포폐암은 진단 당시 이미 진행되어 있어서 완치를 위한 수술적 절제가 가능한 경우는 20% 미만이다. 국소 진행성의 경우는 방사선 요법이 적용 될 수가 있으나 재발 또는 전이성 병변 때문에 대다수는 고식적 목적의 항암화학치료를 요하게 된다^{1,2}. 수술적 절제술이 불가능한 이러한 비소세포폐암은 불행하게도 항암화학요법에 잘 반응하지 않으며 생존기간도 8개월을 넘지 못하는 극히 불량한 예후를 갖고 있다³. 그러나 근치적 절제술이 불가능한 제 3 또는 4병기 환자를 대상으로 항암화학요법과 최선의 지지 요법에 관한 다수의 비교임상 보고에 의하면, 항암화학요법을 받은 군에서, 특히 신체활동도가 비교적 좋은 환자들에게서 증상의 호전과 생존기간의 연장이 있었다⁴. Cisplatin을 근간으로 하는 복합화학요법의 투여가 이들 진행성 비소세포폐암 환자들에게 가장 좋은 치료법으로 알려져 있으며⁵ 보조적인 치료요법을 받은 군보다 중앙생존기간의 2개월 연장과 1년 생존률의 10% 연장이 있었고 25-60%의 반응률이 있었다⁶⁻⁸. 그러나 다른 한편으로 Cisplatin의 투여에 따른 심한 오심과 구토, 신경독성, 신독성 등의 부작용으로 환자의 삶의 질이 저하되는 경우가 많았다^{9,10}. 따라서 최근에 폐암 환자들에 대한 항암화학요법 중 이러한 부작용을 줄이면서 효과 면에서 우수한 약제에 대한 관심이 높아지게 되었다.

Vinorelbine은 반 합성 vinca alkaloid로서 mitotic microtubule에 선택적 작용을 하고 기존의 vinblastine, vincristine보다 신경독성이 적으며 강력한 항암효과가 있어서^{11,12} 단독 요법의 제 2상 임상 시험에서는 29%의 반응률이 보고되었다¹³. 그리고 단독요법과 비교한 복합화학요법이 전반적인 환자의 상태를 고려해볼 때 중앙생존기간에 큰 차이가 없다는 것이 여러 연구에서 보고 된 바 있다¹⁴⁻¹⁶.

이에 저자들은 수술로 근치적 절제술이 불가능한 진행성 비소세포폐암 환자들을 대상으로 vinorelbine 단독요법의 치료효과 및 부작용에 대하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1996년 6월부터 2000년 12월까지 충남대학교병원에 내원하여 병리조직학적으로 비소세포폐암으로 확진을 받고 항암화학요법 당시 진행성 혹은 전이성 병변으로 근치적 절제술이 불가능한 III와 IV 병기인 16명을 대상으로 하였다. 활동도는 ECOG기준으로 0에서 3에 해당이 되고 과거 항암화학요법이나 방사선요법을 받은 적이 없고 적절한 골수 및 간 및 신기능 (백혈구 > 4000/ μ L, 혈소판 > 100,000/ μ L, 총 bilirubin < 2.0mg/dL, AST/ALT < 정상치의 3배, 혈청 creatinine < 1.5mg/dL)을 가진 환자로 하였다. 동반 질환으로 폐결핵이 2명 있었고 심부전 및 만성 B형 간염이 각각 1명씩 있었다.

2. 방 법

대상 환자에 대하여 병력청취, 신체검사 및 활동도를 파악하였고, 방사선학적 검사(단순흉부촬영, 흉부전산화촬영) 및 필요한 경우에 골주사, 복부 초음파검사 등을 시행하여 AJCC(American Joint Committee on Cancer Staging)에 의해 병기를 판정하였다.

치료는 vinorelbine 30mg/m²을 100ml 생리 식염수에 섞어서 10분간 정맥 주사를 하였다. 최소 3회 이상을 매 주마다 시행을 하였고 vinorelbine 투여 전에 말초혈액에서 백혈구 수가 3,500/ μ L 이하인 경우는 투여 용량을 50% 감량하거나 항암화학요법을 1주일 또는 백혈구 수가 회복 될 때까지 연기하였다. Vinorelbine을 투여 받는 모든 환자는 필요시 적혈구 수혈, 조혈성장인자, 항구토제, 항생제를 사용하여 지

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	No. of patients (%)
Sex	
Male	14 (88)
Female	2 (12)
Age	
Median/range	64/50-76
Performance status (ECOG)	
0-1	6 (38)
2	8 (50)
3	2 (12)
Histology	
Squamous cell	8 (50)
Non-Squamous cell	8 (50)
Stage	
IIIA	1 (6)
IIIB	2 (12)
IV	13 (82)

치료법을 받았다.

3. 치료 효과의 판정 및 부작용의 판정

치료 효과의 판정은 반응률과 생존 기간으로 평가를 하였다. 반응의 판정은 WHO에서 제정한 기준에 따라 완전반응, 부분반응, 불변, 진행의 4단계로 구분하였다. 즉 완전반응은 측정 가능한 병변이 소실되어 최소한 4주 이상 지속된 경우, 부분반응은 새로운 병변의 출현이 없으면서 측정 가능한 병변의 두 직경의 곱의 합이 50% 이상 감소하여 4주 이상 지속된 경우, 진행은 측정 가능한 병변의 두 직경의 곱의 합이 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 생긴 경우, 불변은 위의 세 가지 어디에도 해당되지 않는 경우로 각각 정의하였다.

반응의 판정은 3회 이상의 vinorelbine을 투여 받고 추적된 환자들을 대상으로 방사선검사로 결정하였다. 생존 기간은 진단 당시부터 사인에 관계없이 사망

Table 2. Response to vinorelbine

Response	No. of patients (%)
Complete remission	0
Partial remission	6 (38)
Stable disease	4 (24)
Progressive disease	6 (38)
Overall survival (median)	16 weeks
No. of vinorelbine cycles	112

하거나 추적이 종료되었던 날까지의 기간으로 하였다. 반응지속기간은 항암화학요법에 반응이 확인된 날부터, 무진행생존기간은 항암화학요법 시행 후 진행으로 평가되지 않은 날부터 각각 진행하거나 사망한 날까지 계산하였다. Vinorelbine 투여에 대한 부작용은 WHO의 기준에 따라 1도에서 4도까지 구분하여 평가하였다.

4. 분석방법

통계적 분석은 SPSS (version 10.0) 통계 프로그램을 이용하여 분석하였다. 대상 환자의 반응지속기간, 생존기간의 분석은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였다. 각 예후 인자에 따른 생존률의 비교는 Log-Rank법을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성 (Table 1)

진행성 비소세포폐암으로 진단을 받은 환자들 중 vinorelbine 단독으로 초치료를 받은 16명이 대상이 되었고 2001년 8월 31일까지 추적되었다. 중앙연령은 64세 (50세-76세)였고 남녀 비는 14:2였으며 ECOG 기준에 따른 신체활동도는 0-1이 6명 (38%), 2 이상이 10명 (62%) 이었다. 병리조직학적으로는 편평상피세포암이 8명 (50%), 선암이 5명 (31%), 대세포암이 2명 (13%), 미분화암이 1명 (6%)였으며,

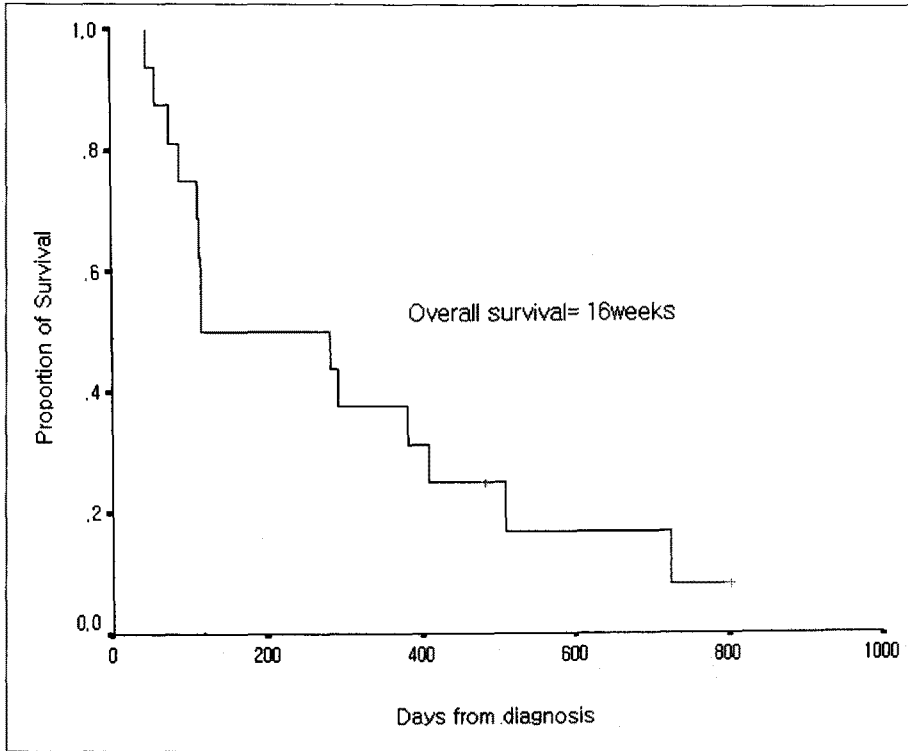


Fig. 1. Overall survival of 16 patients.

vinorelbine으로 치료시 병기별로는 IIIa 1명(6%), IIIb 2명(12%), 그리고 IV 13명(82%)이었다. 병기 IIIa로 평가된 1명은 폐 기능 검사상 폐 기능 저하로 수술적 절제가 불가능하였다. 환자들에게 시행된 항암화학요법은 총 112회로 중앙값이 6회(범위 3회-16회)였다. 이후 vinorelbine으로 초치료 후 방사선 치료를 받은 1명과 다른 항암화학요법을 받은 2명이 있었다.

2. 반응률과 생존기간 (Table 2) (Fig. 1)

전체 16명중 완전관해는 없었고 부분관해는 6명(38%), 불변이 4명(24%), 진행이 6명(38%)으로 전체적인 반응률은 38% 이었다. 중앙생존기간은 16주(95%신뢰구간: 0주-37주)였고 반응군에서는 42주(95% 신뢰구간: 20주-63주), 비반응군에서는 16

주(95% 신뢰구간: 12주-20주)였으나 두 군간 통계적 유의성은 없었다($p=0.3393$). 반응군에서 중앙 반응지속기간은 27주였고(95% 신뢰구간: 6주-47주), 무진행생존기간의 중앙값은 16주(95% 신뢰구간: 6주-26주)였다.

3. 예후인자 분석 (Table 3)

성별, 연령, 활동도, 병기, 조직학적 아형, 반응에 따른 생존기간의 차이를 비교 분석한 결과 생존기간에 영향을 미치는 유의한 예후인자는 없었다.

4. 부작용 (Table 4)

혈액학적 부작용은 vinorelbine을 투여한 이후 다음 치료를 받기 직전에 시행한 혈액검사를 기준으로 하였

Table 3. Analysis of prognostic factors

	No. of patients	Median Survival(Wks)	<i>p</i>
Sex			
Male	14	8	0.3359
Female	2	16	
Age			
≤60	6	16	0.9108
>60	10	40	
Histology			
Squamous cell	8	42	0.7104
Non-Squamous cell	8	46	
Performance status			
0-1	6	30	0.8755
≥2	10	30	
Stage			
III	3	31	0.2076
IV	13	30	
Response to vinorelbine			
responder	6	41	0.3393
non-responder	10	16	

Table 4. Toxicities of vinorelbine

	No. of patients
Hematologic toxicities (% of total 112 cycles)	
Leukopenia (grade 3-4)	10 (9)
Anemia (grade 3)	3 (3)
Thrombocytopenia	0
Non-hematologic toxicities (% of total 16 patients)	
Infection	1 (6)
Nausea	6 (38)
Peripheral neuropathy	1 (6)
Phlebitis	5 (31)

다. 총 112회(중앙값 6, 범위 3-16회)의 항암화학요법 중 3도 이상의 백혈구감소증이 10회(9%) 있었으나 호중구감소에 동반된 발열로 항생제 치료를 한 경우는 1예가 있었다. 3도 이상의 빈혈이 3회(3%)

있었고 혈소판감소증은 없었다. 비혈액학적 부작용으로 오심과 구토가 6명(38%)에서 있었으나 항 구토제의 투여로 대부분 조절이 되었다. 그 외에 신경독성이 1명(6%), 그리고 vinorelbine의 투여와 관련된

정맥염이 5명(31%)에서 있었다.

고 찰

비소세포폐암은 전체 폐암의 80%를 차지하고 있고 진단 당시에 수술적 절제가 불가능한 진행 또는 전이된 상태로 발견되는 경우가 많으며 항암화학요법에도 잘 반응을 하지 않아서 예후가 매우 불량하다^{2,3}. 이러한 진행성 비소세포폐암에 여러 가지 약제들이 시도되었는데 이 중 mitomycin C, adriamycin, ifosfamide, etoposide, cisplatin, taxanes, gemcitabine, vinca alkaloids은 단일 약제로 효과가 있다고 알려져 있으며 15-20% 정도의 항암 효과가 있다고 보고되었다^{16-18,20}. 최근에 cisplatin을 근간으로 하는 복합화학요법이 가장 좋은 치료법으로 추천되어 왔으나⁸ 약제의 독성 때문에 고령이나 특히 신체 활동이 저하된 환자에게서의 사용은 제한되어 왔다²¹. 따라서 비교적 독성이 적으면서 항암효과는 우수한 약제에 대한 연구가 필요하게 되었다.

Depierre등²²은 절제가 불가능한 78명의 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 vinorelbine (30mg/m²)을 매주 투여해서 29%의 반응률, 34주의 중앙반응지속기간과 함께 독성이 적음을 보고하였다. 본 연구에서도 38%의 높은 반응률을 확인할 수 있었으나 반응군의 중앙반응지속기간은 27주로 Depierre등의 연구 결과보다 짧았다. 그러나 III기 이상의 고령의 환자에게 vinorelbine 단독요법을 시행한 다른 연구^{23,24}와 비교해 볼 때 (중앙반응지속기간=14주, 중앙무진행생존기간=11주) 본 연구에서 각각 연장이 있었다(중앙반응지속기간=27주, 중앙무진행생존기간=16주). 반면에 중앙생존기간은 16주로 다른 연구결과²²⁻²⁴와 비교해서 짧았다. 본 연구의 대상 환자 조건에서 대부분 병기가 4병기이고(82%) ECOG 활동도도 좋지 않은 환자들이 많이 포함되어 있어서 (ECOG 2이상=62%) 이러한 차이가 있었던 것으로 생각된다. 그리고 적은 대상 환자의 수 때문에 통계적 유의성이 없었던 것으로 생각된다.

부분반응이 있었던 군에서 혼합형태의 반응(mixed response)이 1예 있었는데 vinorelbine으로 치료당시에 부신에 전이가 있었던 환자로 치료 후에 원발 부위인 폐 병변은 50%이상 감소하였으나 전이성 병변인 부신은 15% 정도 증가를 해서 부분 반응과 불변이 동시에 있었고 전체적으로 50%이상 감소했기에 부분반응으로 평가를 하였다.

마지막 추적일(2001년 8월 31일) 까지 생존하고 있는 환자는 두 명이 있었다. 한 명은 진단을 받을 당시 IIIb 병기였고 6회의 vinorelbine으로 치료를 받은 후 부분 관해 상태로 추적이 되었고(생존기간=69주), 다른 한 명은 IV병기로 4회의 vinorelbine으로 치료를 받고 반응이 없어서 이후 다른 항암화학요법으로 치료를 받고 진행 상태로 추적되었다(생존기간=115주).

예후인자로 연령²⁵, 성²⁶⁻²⁸, ECOG 신체활동도와 항암화학요법에 대한 반응여부^{29,30} 충분한 기간까지 추적되지는 않았지만 생존률의 증가와 관계가 있다는 기존의 연구결과가 있었다. 본 연구에서 반응군과 비반응군과의 중앙생존기간은 각각 42주(95% 신뢰구간: 20주-63주), 16주(95% 신뢰구간: 12주-20주)였으나 통계적 의의는 없었다(p=0.3393). 이러한 결과는 대상수가 적어서 통계적 유의성이 없었던 것으로 생각 할 수 있겠다. 그러나 비반응군에서 생존기간이 다른 반응을 보이지 않은 환자들보다 상대적으로 연장된 환자들이 2명이 있었는데 (중앙생존기간=73주, 115주) 이들은 초치료로 시행한 vinorelbine에는 반응이 없었으나 이후 시행한 방사선 치료 또는 다른 항암치료를 시행 받은 군이었다. 1명은 초치료에 반응이 없어서 흉부 방사선치료를 받은 76세 남자였고 다른 1명은 마찬가지로 초치료에 반응이 없어서 이후 9차례의 carboplatin, Gemcitabine요법과 6차례의 Taxol, 3차례의 Taxotere로 치료를 받고 진행 상태로 조사 기간까지 추적되고 있는 50세 여자 환자였다. 반응군에서도 다른 반응을 보인 환자들보다 생존기간이 연장된 (중앙생존기간=103주) 1명도 vinorelbine 초치료 이후에 7차례의 cisplatin 요법과

6차례의 Taxotere를 시행 받은 61세 남자 환자였다. 따라서 vinorelbine 초치료 이후의 항암요법 및 방사선 치료가 생존기간에 영향을 주었을 것으로 생각할 수 있겠다. 그러나 이에 대해서는 더 많은 대상환자수로의 조사가 필요하겠다.

본 연구에서 혈액학적 부작용은 총 112회의 항암화학요법 중 3-4도의 백혈구감소증이 9%에서 발생하였고 이로 인한 항암화학요법의 감량 및 지연은 총 9회로 8%에서 있었으나 호중구감소로 인한 발열로 항생제 치료를 받은 경우는 1예만 있었다. Le Chevalier³¹는 3-4도의 백혈구 감소증이 52%의 환자에서 발생한 것으로 보고하였는데 본 연구에서는 이 보다 적었고 다른 연구^{22, 24, 32}에서 보고된 5-35%의 발생 빈도와 비교에서도 적은 편이었다. Vinorelbine 투여를 농도와 투여시간에 따른 무작위 교차 임상시험에서 정맥염은 33%로 비교적 흔한 부작용이었다³³. 본 연구 결과에서는 5명(31%)의 환자에서 vinorelbine 투여와 관련된 정맥염이 발생하였고 기존에 보고된 것과 발생 빈도에서 차이가 없었다. 그 외에 경한 오심과 구토가 있었으나 보조적 요법으로 잘 조절이 되었고 적은 빈도의 빈혈과 신경독성이 있었으나 항암화학요법을 중단할 만큼 심각하지는 않았다.

결론으로 본 연구에서 매주 vinorelbine을 투여하는 치료방법은 수술적 절제가 불가능한 진행성 병기이면서 활동도가 좋지 않은 비소세포폐암 환자들에게 비교적 적은 부작용과 기존의 연구결과와 비슷한 반응률이 있었음을 관찰 할 수 있었다. 따라서 vinorelbine 단독요법이 진행성 병기이고 활동도가 좋지 못한 비소세포폐암 환자들에게 비교적 안전하게 적용 될 수 있는 효과적인 치료방법 중 하나로 생각되며 앞으로 더 많은 대상 환자 수로 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

수술적 절제가 불가능한 진행된 병기의 비소세포폐암

에 대한 항암화학요법의 성적에 대해서 논란이 있어왔다. 이에 저자들은 기존의 여러 연구에서 보고된 vinorelbine의 항암효과와 비교적 적은 독성의 결과를 바탕으로 수술적 절제가 불가능한 진행된 병기의 비소세포폐암 환자들을 대상으로 vinorelbine 단독요법의 치료효과와 부작용을 알아보려고 하였다.

방 법 :

조직학적으로 비소세포폐암으로 진단을 받은 환자들 중 치료 당시 III 또는 IV 병기이고 초치로 다른 항암화학요법을 받지 않고 vinorelbine 단독요법을 받은 16명을 대상으로 하였으며, 매주 30mg/m² 용량으로 정주 하였다. 임상기록을 통한 후향적인 방법으로 분석하였다.

결 과 :

1) 수술적 절제가 불가능한 병기 3,4기의 비소세포폐암으로 조직학적 진단을 받은 16명중 남녀 비는 14:2이고 중앙연령은 64세였다.

2) 반응평가로 완전 관해는 없었고 부분 관해는 6명(38%), 불변이 4명(24%), 진행이 6명(38%)으로 전체적인 반응률은 38%이었다.

3) 중앙생존기간은 16주(95% 신뢰구간: 12주-20주)였고 반응군에서 중앙 반응지속기간은 27주(95% 신뢰구간: 6주-47주), 중앙 무진행생존기간은 16주였다(95% 신뢰구간: 6주-26주).

4) 생존기간에 영향을 미치는 통계적으로 유의한 요인은 없었다.

5) 부작용으로 3도 이상의 백혈구 감소증이 총 112회 중 10회(9%)에서 있었으나 호중구감소로 인한 발열로 입원치료를 받은 경우는 1예에서 있었고 vinorelbine투여와 관련된 정맥염은 16명 중 5명(31%)에서 있었다. 그 외 다른 부작용은 보조적 요법으로 잘 조절되었다.

결 론 :

Vinorelbine을 매 주마다 수술적 절제가 불가능한 진행성 병기 및 ECOG 활동도가 저하되어 있는 비소세포폐암 환자들에게 투여하는 것은 비교적 안전하고 효과적인 항암치료법으로 사료된다.

그러나 이에 대해서 더 많은 비소세포폐암 환자를 대상으로 하는 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 박근칠. 진행성/전이성 폐암의 항암화학요법-과연 필요한가? 대한내과학회지 1999;57:737-9.
2. 김종률, 김봉석, 나병주, 소미진, 이진한, 정오영, 이귀래, 노용호. 진행성 비소세포폐암에 대한 Vinorelbine과 Carboplatin의 제 2상 임상연구. 대한암학회지 2000;32:690-8.
3. Alfredo Carrato, Rafael Rosell, Carlos Camps, Antonio Anton, Ramon Garcia-Gomez, Enrique Aranda, Bertomeu Massuti et al. Modified weekly regimen with vinorelbine as a single agent in unresectable non-small cell lung cancer. Lung cancer 1997;17:261-9.
4. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer : A meta-analysis. Lancet 1993;342:19-21.
5. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med 1992;327:1434-41.
6. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer : A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995;311:899-909.
7. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small lung cancer : how much benefit is enough? J Clin Oncol 1993;11:1866-72.
8. 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 1998; 6:633-41.
9. Sculier JP, Klastersky J, Giner V, Bureau G, Thiriaux J, Dabouis G, Efremidis A, Ries F, Berchier MC, Sergysels R, et al. Phase II randomized trial comparing high dose cisplatin with moderate dose cisplatin and carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol 1994;12:355-9.
10. Feld R. Quality of life in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1987;23:357-9.
11. Cindy Toso, Celeste Lindley. Vinorelbine: a novel vinca alkaloid. Am J Health Syst Pharm 1995; 52:1287-304.
12. Furuse K, Fukuoka M, Kuba M. Japan Vinorelbine Lung Cancer Cooperative Study Group : Randomized study of vinorelbine versus vindesine in previously untreated stage IIIb or IV non-small cell lung cancer. Ann Oncol 1996;7: 815-20.
13. Jehl F, Debs J, Herlin C. Determination of Navelbine and desacetylnavelbine in biological fluids by high performance chemotherapy. J Chromatogr 1990;25:225-33.
14. Depierre A, Chastang C, Quoix E. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer : a randomized trial. Ann Oncol 1994;5:37-42.
15. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC. 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;7:1602-13.
16. Lienbaum RC, Langenberg P, Dickersin K. Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;82:116-24.
 17. Lad TE, McGuire WP. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1985;7:155-76.
 18. Itri LM, Gralla RJ. A review of Etoposide in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treated Rev* 1982;9(SA):115-8.
 19. Crino L, Clerici M, Figoli F. Chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer : a comparison of three active regimens. A randomized trial of the italian Oncology Group for Clinical Research. *Ann Oncol* 1995;6:347-53.
 20. Klastersky J, Sculier JP. Non surgical combined modality therapies in non small cell lung cancer. *Chest* 1986;89S:289-94.
 21. Lee-Chiong TL Jr, Matthay RA. Lung cancer in the elderly patients. *Clin Chest Med* 1993;14:453-78.
 22. Depierre A, Lamarie E, Dabouis G, Garnier G, Jacoulet P, Dalphin JC. A phase II study of navelbine in the treatment of non small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991;14:115-9.
 23. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, De Marinis F, Ianniello G, Cigolari S, Cariello S, Di Costanzo F, D'Aprile M, Rossi A, Migliorino R, Bartolucci R, Bianco AR, Pergola M, Monfardini S. Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. A two-stage phase II study. *Eur J Cancer* 1997;33:392-7.
 24. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, Kinuwaki E, Motomiya M, Nishiwaki Y, Niitani H, Sakuma A, the Japan Vinorelbine Lung Cancer Study Group. A phase II study of vinorelbine, a new derivative of vinca alkaloid, for previously untreated advanced non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11:385-91.
 25. Albain KS, Crowley JJ, Leblanc M. Survival determinants in extensive-stage non small cell lung cancer : the Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
 26. Feld R, Borges M, Giner V. Prognostic factors in non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11(S3):19-23.
 27. Sakurai M, Shinkai T, Egushi K. Prognostic factors in non small cell lung cancer : multiregression analysis in the National Cancer Center Hospital(Japan). *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:563-6.
 28. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J et al. The European Lung Cancer Working Party. Prognostic factors for survival in advanced non small cell lung cancer : univariate and multivariate analysis including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1502 patients. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
 29. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long term survivors in metastatic non-small cell lung cancer : an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-9.
 30. Sculier JP, Paesmans M, Libert P. Prognostic factors in advanced stage non small cell bronchial cancer : experiences of the European Lung Cancer Working Party. *Rev Mal Respir* 1997;14:445-9.
 31. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in

- advanced non-small cell lung cancer : results of a European Multicenter Trial including 612 patients. J Clin Oncol 1994;12:360-7.
32. Buccheri Gianfranco, Ferrigno Domenico. Vinorelbine in elderly patients with inoperable non small cell lung carcinoma. Cancer 2000;88: 2677-85.
33. 김연경, 박연희, 류백렬, 이재철, 강운구. Vinorelbine 투여방법에 따른 정맥염 발현의 무작위 교차 임상시험. 대한내과학회지 1999;S202.