

비소세포 폐암 환자의 2차 치료로서 Gemcitabine과 Vinorelbine의 병합 요법의 효과

고려대학교 의과대학 내과학교실

이은주, 하은실, 박상훈, 허규영, 정기환, 정혜철, 이승룡, 김제형, 이상엽, 신 철, 심재정, 인광호, 강경호, 유세화

Phase II Study of Gemcitabine and Vinorelbine as a Combination Chemotherapy for the Second-Line Treatment of Nonsmall Cell Lung Carcinoma

EunJoo Lee, EunSil Ha, SangHoon Park, GyuYoung Hur, KiHwan Jung, HyeCheol Jeong, SungYong Lee, JeHyeong Kim, SangYeub Lee, Chol Sin, JaeJeong Shim, KwangHo In, KyungHo Kang, SeHwa Yoo,

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background : Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in Korea and the number of lung cancer deaths is increasing. The higher response rates, decreased toxicity and improved performance status of the first-line treatments have resulted in an increased number of patients becoming candidates for second-line therapy. Several new anti-neoplastic agents, including gemcitabine, docetaxel and paclitaxel, have recently demonstrated second-line activity. This phase II study evaluated the efficacy and toxicity of gemcitabine and vinorelbine as combination chemotherapy for Korean patients with NSCLC as a second-line treatment.

Methods : Sixty response-evaluable patients were enrolled from December 2000 to July 2003. We conducted a phase II study of a combination gemcitabine and vinorelbine chemotherapy for patients with histologically confirmed NSCLC that was stage IIIB and IV disease at the time of diagnosis, and the disease had progressed onward or the patients had relapsed after first-line platinum-based chemotherapy. They were treated with intravenous gemcitabine 1000mg/m² and intravenous vinorelbine 25mg/m² on days 1 and 8. This chemotherapy regimen was repeated every 3 weeks.

Results : A total of 215 cycles of treatment were given and the mean number of cycles was 3.6 cycles. All the patients were evaluable for the toxicity profile. The response rate was 10% according to the WHO criteria. The median progression free survival was 3.8 months and the median survival time was 10.1 months. The 1-year survival rate was 32.9%. Grade III and IV neutropenia were seen in 20 (33.3%) and 7 (11.7%) patients, respectively.

Conclusion : The combination of gemcitabine and vinorelbine is active and well tolerated as a second-line therapy for patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. (*Tuberc Respir Dis 2005; 59: 510-516*)

Key words : Nonsmall cell lung cancer, Gemcitabine, Vinorelbine, Phase II study

서 론

폐암은 2000년 이후로 한국에서 사망률 최고의 암이며, 유병율은 증가 하고 있다¹. 새로운 항암제들의 개발로 인해 진행성 비소세포 폐암(advanced non-small cell lung cancer)에서의 1차 항암 치료 반응율은

향상 되었고 반면 독성은 감소하게 되었다. 진행성 비소세포 폐암의 1차 항암 치료에는 platinum을 기반으로 한 gemcitabine, docetaxel, paclitaxel 등의 2제 병합 요법이 최근 주로 사용되고 있다². 새로운 항암제의 사용으로 비소세포 폐암에서 1차 항암 치료의 효과는 많이 향상 되었지만 아직도 많은 환자에서 치료 중 혹은 치료 후에 폐암이 진행하거나 재발되고 있다. 최근 환자의 체력 및 영양 상태의 향상으로 폐암의 진행 및 재발 후에도 신체 수행 상태(performance status)가 양호하여 2차 항암 치료의 대상 환자가 늘어나는 추세이다. 지금까지 효과가 보고된 2차 항암 치료제에는 docetaxel, pemetrexed, gefitinib, erlotinib 등이 있다. Multitargeted antifolate 제재인 pemetrexed는

Address for correspondence : Sang Yeub Lee, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Korea University, 126-1, 5Ka Anam-Dong,
Sungbook-Ku, Seoul, Korea

Phone : 02-920-5570 Fax : 02-929-2045

E-mail : pulsy@korea.ac.kr

Received : Jun. 16. 2005

Accepted : Sep. 16. 2005

비소세포 폐암의 1차 및 2차 치료로 사용되어 docetaxel에 비해 동등한 효과와 감소된 혈액학적 독성을 보여 주었다. 상피세포 성장인자 수용체(epidermal growth factor, EGRF)을 항암 치료의 표적으로 하는 gefitinib과 erlotinib은 2차 내지는 3차 항암 치료에서 대증 치료에 비해 호전된 결과를 보여 주었다.

Vinorelbine은 반합성의 vinca alkaloid제제로, 유사 분열하는 방추체의 분해를 방해하여 세포분열 중기에 멈추게 함으로써 항암 효과를 보인다³. 진행된 비소세포 폐암 환자에서 1차 치료로써 반응율은 26-33%, 중앙 생존 기간이 33-40주로 비교적 효과를 보이고 있었다⁴⁻⁶.

Gemcitabine은 새로운 pyrimidine antimetabolite cytarabine 유도체로써, 여러 종류의 고형암에 효과가 있다고 알려져 있다⁷. 비소세포 폐암에서 단독 치료 혹은 cisplatin과의 병합 항암 요법 모두에서 효과가 입증된 약으로 1차 치료에서의 주요 반응은 32-54%로 관찰 되었다⁸⁻¹⁰.

비소세포 폐암의 항암 치료에서Gemcitabine과 vinorelbine의 병합 요법을 1차 약제로 사용한 연구에서는 주요 반응율이 41%, 중앙 생존 기간은 8.3개월, 1년 생존율은 33.5%로 보고 되었다¹¹. 그러나, 아직까지도 2차 항암 요법에서는 vinorelbine과 gemcitabine의 역할에 대해서는 정립이 잘 되어 있지 않은 실정이다.

이 두 항암제는 부분적으로 중복되지 않는 독성을 보인다. Vinorelbine은 말초 신경증, 정맥염을 일으킬 수 있고, gemcitabine은 독감 유사 증후, 발열, 발진, 간 수치 상승을 일으킬 수 있다^{8, 16, 17}. 두 약 모두 골수 억제를 유발시킬 수 있으나 그 부작용은 미약하여, 골수 억제가 발생하더라도 골수 성장촉진제를 사용하여 하거나 사용 용량을 감량 해야 하는 경우는 많지 않다. 이러한 면은 2차 항암 요법으로서 이 두 항암제의 병합 사용 가능성을 높게 해 주었다. 연구에 의하면 비소세포 폐암의 2차 항암 치료에서 이 두 항암제의 병합 요법 효과는 중앙 생존 기간이 약 6-8.5개월이었으며, 1년 생존율은 약 17%-35%로 보고 되었다^{11, 18-21}. 국내에서도 비소세포 폐암의 2차 치료에서 이들 두 약제의 병합 사용의 효과에 대한 연구가 있

나, 이들 약제의 주기별 사용 용량이 본 연구와 다르고²² 환자 수가 적어^{22, 23} 제한점이 있다.

본 저자들은 platinum을 기반으로 docetaxel 혹은 paclitaxel의 2제 병합 항암 요법으로 치료 후에 진행되었거나 재발된 진단 당시 IIIB, IV 병기 비소세포 폐암 환자에서의 gemcitabine과 vinorelbine 병합 화학 요법의 치료 반응율, 생존율 및 독성에 대해 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 선택

2000년 12월부터 2003년 7월까지 고려대학교 의료원에 내원하여 비소세포 폐암으로 확진 받은 환자 중 진단 당시 IIIB, IV병기로 platinum을 기반으로 docetaxel 혹은 paclitaxel의 2제 복합 항암 요법을 1차 치료로 시행한 환자 중 병변이 진행되거나 재발된 환자들을 대상으로 하였다. 또한 측정 가능 병변(measurable lesion)을 가지고 있으면서 수행 상태(performance status)가 ECOG 0-2로 비교적 양호한 환자를 대상으로 하였다. 이들은 적절한 간(AST/ALT < 2×normal, bilirubin < 2mg/dL, 신장(creatinine < 1.5mg/dL), 혈액학적(absolute neutrophil count(ANC) > 1,500/ μ L, platelet count > 100,000/ μ L) 기능을 가지고 있었다.

모든 대상 환자는 치료 시작 전 병력 청취, 이학적 검사, 화학 및 혈청 검사를 포함한 혈액 검사, 그리고 흉부 단순 및 컴퓨터 단층 촬영, 골 주사, 뇌 MRI 등의 필요한 검사들을 시행하여 병기를 결정하였다.

2. 치료 방법

Vinorelbine과 gemcitabine 병합 요법은 폐암이 진행하지 않으면 3주마다 반복하여 총 6회까지 시행하였다. Vinorelbine은 각 주기의 제 1일과 8일에 체표면적(m^2)당 25mg 을 0.9% 생리 식염수 50ml에 희석하여 10분간 정주하였고, gemcitabine은 각 주기의 제 1일과 8일에 체표면적(m^2)당 1000mg을 0.9% 생리

식염수 100ml 에 희석하여 30분간 정주하였다. 항암제 투여 30분 전 dolasetron, dexamethasone, lorazepam 의 항구토제를 투여하였다.

항암 치료 전 시행한 ANC가 1,500/ μ L이상이고 혈소판 수치가 100,000/ μ L 이상인 경우에 치료를 시작하였고 제 8일째에 시행한 검사에서 이 수치 미만인 경우에는 약물 치료를 1주 연기하였고, 2주 후에도 수치가 정상화 되지 않으면 치료를 연기하여 회복된 후에 시행하였다.

항암 치료 후 혈액 검사를 실시하여 호중구 감소(ANC<500/ μ L)를 동반한 발열, Grade IV(WHO 기준)의 백혈구 감소가 5일 이상 지속 시에는 다음 항암 요법 시 용량을 각각 25%씩 감량하여 투여하였다.

3. 치료 반응 및 독성 평가

치료 효과는 매 2주기의 항암 요법 후 이학적 검사, 흉부 단순 및 흉부 단층 촬영을 시행한 후 WHO 규정에 의하여 완전 관해(complete remission), 부분 관해(partial remission), 불변(stable disease), 진행성 병변(progressive disease)으로 판정하였다. 완전 관해는 측정 가능한 병변이 완전히 소실된 상태에서 4주 이상 지속된 경우, 부분 관해는 새로운 병변이 없고 기존 병변의 총 면적이 50%이상 감소되어 4주 이상 지속된 경우, 불변은 기존의 병변이 50%미만으로 감소하였거나 25%미만의 증가를 보인 경우, 진행성 병변은 새로운 병변이 나타나거나 기존의 병변이 25%이상 증가하는 경우로 정의하였다. 치료 주요 반응은 완전 관해와 부분 관해로 정의하였다. 진행성 병변을 보인 경우에는 vinorelbine과 gemcitabine 복합 항암 요법을 중지하였다. 약물에 관련된 독성은 WHO 규정에 의하여 판정하였다. 관해 지속 기간은 관해 판정일로부터 질병의 진행이 관찰될 때까지의 기간으로 산정하였고 중도 탈락된 경우에는 마지막 외래 추적 관찰일까지로 산정하였다. 생존기간은 2차 항암 치료 시작일로부터 사망에 이르기까지의 기간으로 중도 탈락한 경우에는 마지막 외래 추적 관찰일까지로 계산하였다.

통계 처리는 SPSS 10.0프로그램을 사용하였고 대

상 환자의 생존 기간 및 관해 지속 기간은 Kaplan-Meier 법을 이용하였고 그 통계적인 차이는 Log-Rank 법을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자는 총 60명이었다. 연령 분포는 35세 - 80세 (중앙값 63세)였으며 남자가 45명(75%)이었다. 수행 상태는 ECOG기준 0이 11예(18.3%)이고, 1이 42예(70.0%), 2가 7예(11.7%)였다. 조직학적으로 선암(adenocarcinoma)이30예(50%), 편평상피암(squamous

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	No. of patients
Median age, yrs(range)	63 (35 - 80)
sex	
Male	45 (75%)
Female	15 (25%)
ECOG performance status	
0	11 (18.3%)
1	42 (70.0%)
2	7 (11.7%)
Histology	
Adenocarcinoma	30 (50%)
Squamous carcinoma	27 (45%)
BAC	1 (1.7%)
others	2 (3.3%)
Previous therapy	
Chemotherapy alone	44 (73.3%)
Paclitaxel/ Carboplatin	4
Paclitaxel/ Cisplatin	30
Docetaxel/ Cisplatin	9
Cisplatin/Ifosfamide/Etoposide	1
Chemotherapy + Radiation therapy	16 (26.7%)
Paclitaxel/ Carboplatin	2
Paclitaxel/ Cisplatin	11
Docetaxel/ Carboplatin	1
Docetaxel/ Cisplatin	2
Response to first-line treatment	
CR	2 (3.3%)
PR	10 (16.7%)
SD	18 (30.0%)
PD	30 (50%)
Stage at initial diagnosis	
IIIB	19 (31.7%)
IV	41 (68.3%)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, BAC : Bronchioloalveolar Carcinoma, CR: Complete Remission, PR: Partial Remission, SD: Stable Disease, PD: Progress Disease

cell carcinoma)이 27예(45%)이었으며 그 밖의 조직 형태가 3예(5%)이었다. 1차 치료로 항암 치료만 받은 환자는 44예(73.3%), 항암 치료와 방사선 치료를 병용한 환자는 16예(26.7%)였다. 병기별로는 IIIb가 19예(31.7%), IV가 41예(68.3%)였다. 이전의 방사선 치료를 포함하여 1차 항암 요법에 대한 반응은 완전 관해가 2예(3.3%), 부분 관해가 10예(16.7%), 불변이 18예(30.0%), 진행성 병변이 30예(50.0%)였다 (Table 1).

2. 치료 효과

Vinorelbine과 gemcitabine 병합 항암 요법은 총 215회 시행 되었고, 환자당 시행된 평균값은 3.6회였다. 60예 중 완전 관해는 없었으며 부분 관해는 6명으로 치료 주요 반응은 10%였다. 11예(18.3%)에서는 불변을 보였고, 43예(71.7%)에서는 진행성 병변으로 악화되었다. 1년 생존율은 32.9% 였으며, 생존 중앙값은 10.1개월이었다. 관해 지속 중앙 기간은 3.8개월이었다 (Table 2, Figure 1).

Table 2. Overall response rate

	No. of patients	%
CR	0	0
PR	6	10.0
SD	11	18.3
PD	43	71.7
Total	60	100

CR: Complete Remission, PR: Partial Remission, SD: Stable Disease, PD: Progress Disease

3. 부작용

비혈액학적 부작용으로는 대부분의 환자에서 경도의 오심과 구토, 탈모증이 관찰되었으며 WHO grade 3의 오심, 구토는 2예(3%)였으며, grade 4의 오심, 구토는 없었다. 혈액학적 부작용으로는 골수 억제에 의한 백혈구 감소가 가장 많은 부작용으로 관찰되었다. Grade 3 백혈구 감소가 33.3%, grade 4가 11.7%로 비교적 흔히 발생하였다. 그러나 혈소판 감소는 grade 3가 6.7%, 빈혈은 grade 3가 10%로 비교적 빈도가 낮았고 grade 4는 발생하지 않았다 (Table 3).

기타 부작용에는 grade 3의 말초 신경염이 1예, 호중구 감소가 동반된 폐렴으로 사망 한 경우가 1예 있었다. 그 외 정맥염, 발진 등의 피부 병변, 의미 있는 간수치 상승은 없었다.

고 찰

최근 새로운 항암제들의 출현으로 진행성 비소세포 폐암에서의 1차 항암 치료 반응율은 향상 되었지만, 항암 치료 후 대부분은 재발, 진행되기 때문에 2차 항암 치료의 대상은 줄지 않고 있다.

Table 3. Hematologic toxicity

Toxicity	No. of patients(%)	
	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	20 (33.3)	7 (11.7)
Thrombocytopenia	4 (6.7)	0
Anemia	6 (10.0)	0

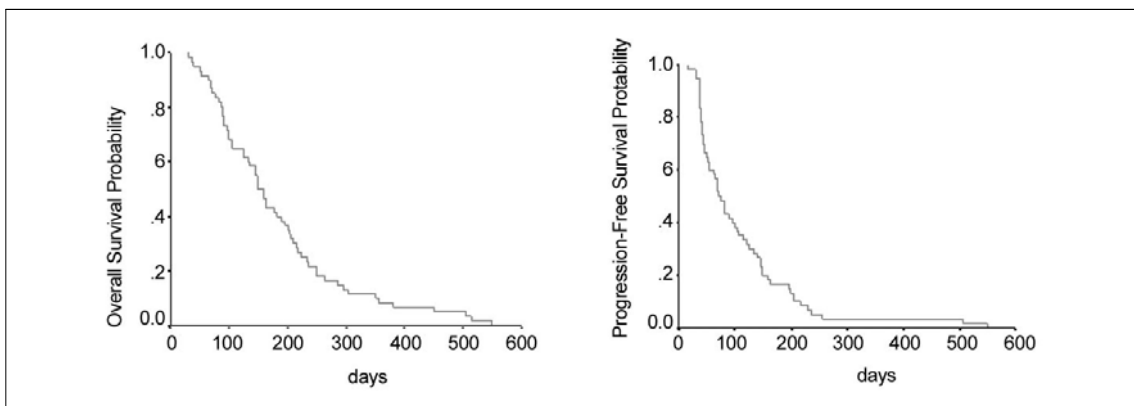


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for patients who had received 2nd line therapy. The median survival was 10.1 months and the one-year survival rate was 32.9%. The median progression free survival was 3.8months.

본 연구에서는 gemcitabine과 vinorelbine 병합 항암 요법을 비소세포 폐암에서 2차 항암 치료로 사용하였다. 3주 간격으로 반복하였으며 각 주기의 제 1일과 8일에 두 약제를 투여하였다. 치료 주요 반응은 10%, 중앙 생존 기간은 10.1개월이었고 1년 생존율은 32.9%였다. 관해 지속 중앙 기간은 3.8개월로 비교적 효과는 긍정적이었다.

Hainsworth 등¹⁸과 Herbst¹¹ 연구는 본 연구와는 달리 4주 간격으로 시행하였고 각 주기의 제1일, 8일, 15일에 gemcitabine을 1000mg/m², vinorelbine은 각각 20mg/m², 30mg/m²로 투여하였다. Kosmas 등²⁰의 연구는 본 연구와 동일한 용량과 주기로 시행되었다. 이들 연구의 치료 주요 반응은 17-22.5%였으며, 중앙 생존 기간은 6.5-8.5개월, 1년 생존율은 17-30%였다. 본 연구에 비해 이들 연구에서 치료 반응이 높았던 이유는 각 환자에게 투여되는 항암제의 용량이 본 연구에 비해 많았기 때문으로 추정된다. 반면 중앙 생존 기간이나 1년 생존율이 본 연구에 비해 낮은 것은 항암제의 많은 용량에 의한 독성의 증가, 이로 인한 수행 상태의 악화 및 항암제 투여 중단 또는 진단 시의 나쁜 병기에 의한 것으로 추측 된다.

Kosmas 등²⁰의 연구는 본 연구와 동일한 용량과 주기로 시행 되었고 연령, 수행 상태, 병기에서 큰 차이가 없었다. 그러나 Kosmas 등²⁰의 연구에서는 환자당 시행된 항암 치료 횟수가 4회로 본 연구의 3.6회에 비해 높아서 주요 반응의 호전에 영향을 주었을 가능성이 있을 것으로 사료된다. 또한 5일 이상의 grade 4의 백혈구 감소, 발열을 동반한 백혈구 감소증, grade 4의 혈소판 감소증, 위장 계통을 제외한 grade 3, 4의 비혈액학적 부작용이 발생하면 다음 항암 치료

시 20% 용량 감량을 하였고, 40% 용량 감량에도 위의 부작용이 발생하면 항암 치료를 중단하였다. 본 연구에 비해 용량 조절을 좀더 엄격하게 하여 부작용은 상대적으로 적었다. Kosmas 등²⁰의 연구는 40명을 대상으로 시행되었고 본 연구는 60명으로 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 하였다.

Gemcitabine의 용량만 체표면적당 800mg/m²로 적게 투여한 Pectasides 등²¹의 연구에서는 치료 주요 반응은 2.6% 및 중앙 생존 기간은 7.3개월로 본 연구에 비해 낮았으나 1년 생존율은 35%로 큰 차이를 보이지 않았다. 약물에 의한 독성은 gemcitabine용량이 낮았던 Pectasides 등²¹의 연구에서 빈도가 낮게 관찰되었다.

국내 다른 연구에서는 평균 연령이 각각 55, 59세로 본 연구(63세)에 비해 적어 골수 기능이 비교적 잘 유지되어 있고, 각 치료시마다 혈액학적 부작용에 따른 용량 조절이 좀 더 엄격하게 제시되어 혈액학적 독성은 본 연구보다 낮게 관찰 되었을 것으로 사료된다. 그러나 중앙 생존 기간이나 1년 생존율은 본 연구가 더 향상된 결과를 보여 주었다. 이런 점들을 볼 때 독성과 반응율, 생존 기간의 향상을 위한 각 항암제의 용량 및 주기, 감량 기준에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다^{22,23}.

비록 각 연구들마다 항암제 사용 용량 및 주기의 차이가 있어 치료 결과를 비교하는 데에는 제한점이 있겠으나 본 연구는 기존의 연구들에 비해 향상된 수명 기간과 1년 생존율을 보여 주었다(Table 4). 본 연구에 등록된 환자수가 60명으로 기존의 연구에 비해 비교적 숫자가 많아 2차 항암 요법으로써의 gemcitabine과 vinorelbine 병합 요법의 역할을 다시 한번

Table 4. Present and previous studies of the gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy as second line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer

Trial	Present	Hainsworth ¹⁸	Herbst ¹¹	Kosmas ²⁰	Pectasides ²¹	Jang ²²	Park ²³
Schedule(days)	21	28	28	21	21	21	21
Gemcitabine(mg/m ²)	1000	1000	1000	1000	800	1000	1000
Vinorelbine(mg/m ²)	25	20	30	25	25	25	30
Number of patients	60	50	36	40	39	24	38
Response rate(%)	10	18	17	22.5	7.3	17	21
Median survival(months)	10.1	6.5	8.5	7	7.3	8.2	8.1
1- year survival(%)	32.9	20	30	17	35	35	13.2

확인시켜 주었다. 또한 기존의 platinum을 근간으로 하는 항암 요법시 보였던 구역, 구토, 신독성, 신경 독성 등의 의미 있는 부작용은 gemcitabine과 vinorelbine 병합 항암 요법에서는 비교적 적게 관찰되었다. 이는 환자들에게 항암 요법에 대한 순응도를 증가시켰다²⁴⁻²⁶.

본 연구를 통해 볼 때 아직까지 비소세포 폐암의 2차 항암 요법의 표준 치료가 정립되지 않은 실정에서 gemcitabine과 vinorelbine의 병합 요법은 비교적 효과적인 반응을 및 생존율을 보이고 있다. 본 연구는 이전의 연구보다 많은 수의 환자를 대상으로 하였다. 따라서 2차 항암 요법으로써의 gemcitabine과 vinorelbine의 병합 요법의 역할에 대해 기존의 연구들에 비해 좀더 명확한 근거를 제공할 수 있을 것으로 사료된다. 그리고 본 연구는 향후 3상 연구의 필요성을 제시해 줄 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

새로운 항암제의 사용으로 비소세포 폐암에서 1차 항암 치료의 효과는 많이 향상 되었지만 많은 환자에서 치료 중 혹은 치료 후에 폐암이 진행하거나 재발되고 있다. 최근 환자의 체력 및 영양 상태의 향상으로 폐암의 진행 및 재발 후에도 신체 수행 상태(performance status)가 양호하여 2차 항암 치료의 대상 환자가 늘어나는 추세이다. 그러나 아직까지 표준화된 2차 항암 치료가 없는 실정으로 gemcitabine과 vinorelbine의 병합 요법은 비교적 다른 기전의 독성을 보여 병합 요법으로서의 가능성을 높여 주었다. 이에 저자들은 1차 항암 요법에 반응을 보이지 않거나 재발한 진행성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 gemcitabine 과 vinorelbine 병합 요법을 시행하여 치료 반응율, 생존율 및 독성에 대해 연구하였다.

대상 및 방법 :

2000년 12월부터 2003년 7월까지 고려대학교 의료원에 내원하여 비소세포 폐암으로 확진 받은 환자 중 진단 당시 IIIB, IV병기로 platinum을 기반으로 docetaxel 혹은 paclitaxel의 2제 복합 항암 요법을 1

차 치료로 시행한 환자 중 진행하거나 재발한 환자들을 대상으로 gemcitabine과 vinorelbine 병합 요법의 치료 반응율, 생존율 및 독성을 분석하였다.

결 과 :

Vinorelbine과 gemcitabine 병합 항암화학 요법은 총 215회가 시행되었고, 환자당 시행된 평균값은 3.6회였다. 주요 반응에 해당하는 관해율은 10%였다. 1년 생존율은 32.9% 였으며, 생존 중앙값은 10.1개월이었다. 관해 지속 기간 중앙값은 3.8개월이었다. 대부분에서 경도의 오심과 구토, 탈모증이 관찰되었으며 WHO grade 3의 오심, 구토는 2예(3%)였으며, grade 4의 오심, 구토는 없었다. Grade 3 백혈구 감소가 33.3%, grade 4가 11.7%로 비교적 흔히 발생하였다. 호중구 감소가 동반된 폐렴으로 사망이 1예 보고되었다.

결 론 :

Platinum을 기반으로 하는 1차 항암 치료 후 재발하거나 진행한 비소세포 폐암 환자에서 gemcitabine과 vinorelbine 병합 항암 요법은 비교적 효과적이고 안전한 항암 치료법으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Kim DH, Seo JW, Jung CS. The result of cause of death in 2003. Korea National Statistical office; 2004.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
3. Hanna NH. Second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer: recent data with pemetrexed. *Clin Lung Cancer* 2004;5:S75-9.
4. Bonomi PD. Therapeutic advances in second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004;6:154-61.
5. Ardizzoni A, Tiseo M. Second-line chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Chemother* 2004;16:104-7.
6. Comis RL. The current situation: erlotinib and gefitinib in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2005; 10:467-70.
7. Johnson SA, Harper P, Hortobagyi GN, Pouillart P. Vinorelbine: an overview. *Cancer Treat Rev* 1996;22: 127-42.

8. Depierre A, Lemaire E, Dabouis G, Garnier G, Jacoulet P, Dalphin JC. A phase II study of vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991;14:115-9.
9. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, Kinuwaki E, Motomiya M, et al. 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.
10. Carrato A, Rosell R, Camps C, Anton A, Garcia-Gomez R, Aranda E, et al. Modified weekly regimen with vinorelbine as a single agent in unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17:261-9.
11. Herbst RS, Khuri FR, Lu C, Liu DD, Fossella FV, Glisson BS, et al. The novel and effective non-platinum, nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2002;95:340-53.
12. Sander AB, Nemunaitis J, Denham C, von Prael J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-30.
13. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, Goedhals L, Hacking D, Rugg TA. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12:1535-40.
14. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, Figoli F, Clerici M, de Marinis F, et al. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1997;15:297-303.
15. Laack E, Mende T, Benk J, Cheaissani A, Scholtze J, Lorenz C, et al. Gemcitabine and vinorelbine as first-line therapy for non-small cell lung cancer: a phase II trial. *Eur J Cancer* 2001;37:583-90.
16. Shepherd FA. Phase II trials of single-agent activity of gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: an overview. *Anticancer Drugs* 1995; 6:19-25.
17. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, de Marinis F, Ianniello G, Cigolari S, et al. 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.
18. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Litchy S, Erland JB, Hon JK, Brierre JE, et al. Gemcitabine and vinorelbine in the second-line treatment of non-small cell lung carcinomas patients. *Cancer* 2000;88:1353-8.
19. Camps C, Martinez EN, Jaime AB. Second-line treatment with gemcitabine and vinorelbine in non-small cell lung cancer (NSCLC) cisplatin failures: a pilot study. *Lung Cancer* 2000;27:47-53.
20. Kosmas C, Tsavaris N, Panopoulos C, Vadiaka M, Stavroyianni N, Kourelis T, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy in non-small cell lung cancer after prior treatment with taxane+platinum-based regimens. *Eur J Cancer* 2001;37:972-8.
21. Pectasides D, Kalofonos HP, Samantas E, Nicolaidis C, Papacostas P, Onyenadum A, et al. An out-patient second-line chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: a phase II study of the Hellenic co-operative oncology group. *Anticancer Res* 2001;21:3005-10.
22. Jang PS, Kang HM, Lee JE, Kwon SJ, An JY, Lee YS, et al. Gemcitabine plus vinorelbine as second-line chemotherapy of the patients of previously treated non-small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 2005; 58:344-51.
23. Park YH, Lee JC, Kim CH, Ryoo BY, Kim HT. Gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for non-small cell lung cancer after treatment with paclitaxel plus platinum. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:245-9.
24. Georgoulas V, Samonis G, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiafaki X, Rapti A, et al. Comparison of docetaxel/cisplatin to docetaxel/gemcitabine as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: early results of a randomized trial. *Lung cancer* 2001; 34:S47-51.
25. Georgoulas V, Scagliotti G, Miller V, Eckardt J, Douillard JY, Manegold C. Challenging the platinum combinations: docetaxel combined with gemcitabine or vinorelbine in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001;28:15-21.
26. Kosmidis P. Interim results of a Phase III trial. Paclitaxel/carboplatin vs paclitaxel/gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Oncology* 2000;14:41-8.