

비소세포 폐암 환자의 이차 치료로서 Gemcitabine과 Vinorelbine 혼합 요법의 효과

충남대학교 의과대학 내과학교실, 충남대학교병원 암공동연구소
장필순, 강현모, 이정은, 권선중, 안진영, 이연선, 정성수, 김주옥, 김선영

Gemcitabine Plus Vinorelbine as Second-line Chemotherapy of the Patients of Previously Treated Non-small Cell lung Cancer: Phase II Trial

Pil Soon Jang, M.D., Hyun Mo Kang, M.D., Jeong Eun Lee, M.D., Seon Jung Kwon, M.D., Jin Young An, M.D., Yun Sun Lee, M.D., Sung Soo Jeong, M.D., Ju Ock Kim, M.D., Sun Young Kim, M.D..

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, Cancer Research Institute Daejeon, Korea

Background : Both gemcitabine and vinorelbine are effective anticancer drugs with mild toxicity on non-small cell lung cancer, and monotherapy of these drugs are effective as a second-line chemotherapy. The aim of this trial was to assess the response and toxicity of a combination of gemcitabine and vinorelbine in patients of previously treated for non-small cell lung cancer.

Materials and Methods : 24 patients, initial stage III A/B, IV and previously treated with platinum and taxane based regimens, were enrolled from June 2000 to March 2004. The regimens consisted of vinorelbine 25mg/m² followed by an infusion of gemcitabine 1000mg/m² on day 1 and day 8 every three weeks. This course was repeated more than twice.

Results : Twenty-four patients were analyzed for the response, survival rate, and toxicities. The overall response was 17% with a complete remission rate of 4%. The median time-to progression (TTP) was 3.1 months (95% CI 1-10months), and the survival time was 8.2 months (95% CI 1-23 months). The grade 3/4 toxicities encountered were neutropenia (12.5%), anemia (0%), thrombocytopenia (0%). Non-hematological 3/4 toxicities were not observed.

Conclusion : A combination of gemcitabine and vinorelbine in patients previously treated for non-small cell lung cancer provides a relatively good response rate, and a low toxicity profile. However, further study will be needed to confirm its effectiveness. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58: 344-351)

Key words : Advanced non-small cell lung cancer, Second-line chemotherapy, Gemcitabine, Vinorelbine

서 론

Cisplatin을 기반으로 한 일차 항암화학요법 치료에 실패한 비소세포 폐암 환자에 대해 이차 치료가 정립되기 전까지 최선의 보존적 치료에 의한 성적은 중앙 생존기간이 16-17주 정도로 예후가 극히 불량하였다.¹ 이차 치료가 낮은 효용성을 보인 이유는 기존의 항암화학요법에 사용된 조합이 그대

로 이차 치료에 사용되었기 때문이었고 최근 새로운 항종양 치료제가 나오면서 치료의 효과가 증대되고 있다. 대표적으로 gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, irinotecan 등이 있으며 이 약제들은 일차 치료 약제로서도 생존율의 상승이 입증되었으며 cisplatin과 혼합 요법으로서의 일차 치료 성적도 좋은 편이다²⁻⁴.

Gemcitabine은 nucleoside 유도체로 비소세포 폐암에 대해 가장 강력한 활동성을 지닌 신약중 하나로 단독 요법으로 일차 치료를 하였을 때 반응률은 22%로 보고되고 있다^{5,6}. 최근 이차 약제로 단독 투여 되었을 때도 중간 생존기간은 6-8개월, 1년 생존율은 20% 이상으로 보고되고 있다^{5,7,8}. 흔한 부작용으로 경한 골수기능 저하가 있고 드물게 피부발진과 독감증상 그리고 폐독성이 있다⁹. Vinorelbine은 반합성 vinca-alkaloid

Address for correspondence : Sun Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, 640, Daesa Dong, Choong Gu, Daejeon, Korea

Phone : (042) 220-7154 Fax : (042) 257-5753

E-mail : sykim@cnu.ac.kr

Received : Jan. 17. 2005

Accepted : Mar. 8. 2005

제제로 역시 비소세포 폐암에 대해 명확한 효과가 입증되어 있고 단독 요법으로 일차 치료를 하였을 때 반응률은 20%로 보고되고 있다^{10,11}. 독성으로는 골수기능의 저하와 가역적이며 경한 말초 신경염 그리고 정맥염이 보고되고 있다¹².

현재 새로운 항종양제의 출현으로 일차 치료의 효과가 증대 되고 있고 재발시에도 좋은 신체 활동도를 보이고 있어서 이차 치료의 대상군도 늘어나는 효과를 보이고 있다. 이렇게 이차 치료의 필요성은 증대되고 있지만 표준 치료가 확립되지 않은 상황에서 Gemcitabine과 Vinorelbine 모두 독성이 강하지 않아서 혼합 요법이 가능한 장점이 있고 일차 치료로서 두 약물을 사용한 1상 임상연구에 의해 적정 용량과 사용 간격은 잘 알려져 있다^{13,14}.

본 연구는 1상 임상연구에서 입증된 용량과 간격으로 반응이 없거나 반응을 보인후에 재발된 진행된 비소세포 폐암에 gemcitabine과 vinorelbine 혼합 요법을 시행하여서 치료 반응률과 생존율 그리고 부작용을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 선택

2000년 6월부터 2004년 3월까지 충남대학교병원에 내원 하여서 진행성 비소세포 폐암 IIIA/IIIB, IV로 진단을 받고 일차 항암화학요법치료를 받은 환자중에 초기 치료에 반응이 없거나, 치료에 반응이 있었으나 병이 진행된 환자를 대상으로 하였다. 연구에 포함된 대상은 측정 가능한 병변이 있고 조직학적으로 비소세포폐암으로 확진되었으며, 신체 활동도는 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)기준으로 Grade 0-2이면서 적절한 골수 (absolute neutrophil count (ANC) > 1,500 /uL, platelet count > 100, 000uL), 간 (AST / ALT < 2× normal, bilirubin 2.0mg/ dL) 및 신기능(creatinin < 1.5mg /dL)을 가진 환자로 추적 관찰 기간이 6개월 이상 인 환자를 대상으로 하였다. 추적 기간이 6개월 이상이지만 항암치료가 2 cycle 미만으로 시행된 경우는 제외시켰고, 치료 및 치료효과 판

정에 영향을 미칠 수 있는 다른 심각한 병을 앓고 있는 자는 연구에서 제외하였다.

2. 병기결정

치료 전에 병력 청취, 신체 검사, 흉부 단순 X-선 검사, 흉부 전산화단층촬영, 전신 골 주사를 시행하였고 신경학적 검사에서 뇌전이가 의심되면 뇌자기공명촬영을 시행하였다. 병기판정은 AJCC(American Joint Committee on Cancer Staging)에 의해 판정하였다.

3. 치료방법

100ml에 희석)을 15분간 정주 후 gemcitabine 1000mg/m²(0.9% 생리 식염수 250ml에 희석하여 30분간 정주)을 제 1일째 투여하였고, 일주일 후에는 같은 용량으로 gemcitabine만 투여하였고 이를 21일 간격으로 시행하였다. 항구토제는 항암제 투여 15분전에 ondansetron 8mg 또는 granisetron 3mg을 정주하였다. 치료에 반응이 없거나 중증의 독성이 발현된 경우는 투여를 중지하였다.

4. 용량조절

치료전 혈액검사를 시행하여서 ANC가 1,500개 이상이고 혈소판 수치가 100,000/uL 이상인 경우에 치료를 시작하였고 항암화학요법 시행 제1일째 ANC가 1,500개 미만이거나 혈소판 수치가 100,000/uL 미만인 경우에는 약물 투여를 1주일 연기하였고, 2주일 후에도 수치가 정상화 되지 않으면 회복까지 치료를 중단하였다. 항암 치료후 일주일후인 제 8일째에 WHO 독성 분류로 grade I/II 해당하는 독성이 발생한 경우는 두 약물 모두 75%만 투여하였고 grade III/IV 경우는 치료를 시행하지 않았다.

5. 반응 및 독성평가

치료 효과에 대한 판정은 항암치료를 2-3 cycle 시

행후에 흉부 단층 촬영을 통해서 WHO에서 제정한 기준에 따라 완전반응, 부분반응, 불변 그리고 진행으로 구분하였고 완전반응은 계측 가능한 병변이 완전히 소실된 상태에서 4주 이상 지속된 경우, 부분반응은 새로운 병변이 없고 기존 병변이 총면적이 50% 이상 감소되어 4주 이상 지속된 경우, 불변을 기존의 병변이 50% 미만의 감소를 보이거나 25% 미만의 증가를 보이는 경우로 진행은 병변이 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 나타난 경우로 판정하였다. 전체 생존기간은 약물의 투여 시점부터 사망일 또는 최종 내원일까지로 하였고, 진행까지의 기간은 약물 투여부터 원발부위의 진행 여부나 전이 여부가 방사선학적 접근을 통해서 확인된 날까지로 정했다. 약물에 의한 부작용은 WHO 기준에 따라 평가 하였다.

6. 연구 방법 및 통계

통계처리는 SPSS 12.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고 대상 환자의 생존기간의 분석은 Kaplan-Meier method를 각 예후인자에 따른 생존율의 비교는 log-rank test를 사용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 24명의 환자가 연구에 포함되었고 연령은 42-72세로 중앙치는 59세 였으며, 남자가 16명(67%) 여자가 8명(33%)이었고, 신체 활동도는 ECOG Grade 0-1이 15명(63%) Grade 2가 9명(37%)이었고, 흡연자가 15명(63%) 비흡연자가 9명(37%) 였다. 치료 시작시의 병기는 IIIA 3명(14%) IIIB 3명(14%) 그리고 IV 18명(72%) 이었다. 조직학적으로 선암이 11명(45%),평편상피세포암이 10명(41%) 나머지 세포형은 3명(14%) 이었다. 항암 화학요법 치료를 하기전에 초치료로 순수하게 항암치료만 받은 환자는 17명이었고 항암치료와 수술을 받은 예는 4명(17%), 항암 치료와 방사선 치료를 같이 받은 예는 3명(14%)이었다. 수술한 경우 2명은 진단시의 병기는 IV 만 뇌전이를 제외하면 IB

여서 수술한후 재발한 경우였다. 일차 치료에 반응이 없었던 환자는 9명(37%)이었고, 반응이 있었으나 재발한 경우는 15(63%)였다. 일차약제의 항암제 마지막 투여일로부터 Gemcitabine과 vinorelbine 투여일까지의 중앙기간은 4.3개월 (1-31개월)이었다 (Table 1).

2. 반응률과 생존기간

24명이 모두 치료효과 판정이 가능 하였고, 완전반응은 1명(4%),부분반응은 3명(13%), 불변은 11명(46%), 진행은 9명(27%)으로 총 치료 반응률은 17%였다. 반응 유지기간의 중앙값은 3.1개월(95% 신뢰구간 1-10개월)이었고 생존기간의 중앙값은 8.2개월(95% 신뢰구간 1-23개월)이었고 1년 생존율은 35%였다. 진단시의 병기, 조직형, 흡연여부, 일차 치료제의 종류, 일차

Table 1. Characteristics of patients with a non-small cell lung cancer

Characteristics	No. (%)
No. of patients	24
Median age,years (range)	59 (42-72)
Sex	
Male	16 (67)
Female	8 (33)
Smoke	
Smoker	15 (63)
Non-smoker	9 (37)
Stage	
IIIA	3 (14)
IIIB	3 (14)
IV	18 (72)
Perfomance status	
0-1	15 (63)
2	9 (37)
Histologic subtype	
Adenocarcinoma	11 (45)
Squamous cell carcinoma	10 (41)
Others	3 (14)
Response (first-line therapy)	
Responder	9 (37)
Non-responder	15 (63)
Previous treatment	
Surgery	4 (17)
Radiotherapy	3 (14)

치료의 치료반응 여부, ECOG 신체 활동도, 수술의 기왕력이나 방사선 치료의 유무에 따른 생존율의 분석 결과 유의한 차이는 없었다 (Figure 1).

3. 부작용

독성 평가는 WHO 기준을 이용하였고 혈액학적 독성과 비혈액학적 독성으로 나누어서 평가를 하였다. 3도 이상의 중성구 감소는 12% 였고 모두 보존적 치료 후에 치료를 재개할 수 있었다. 중성구 감소의 기간도 짧아서 감염까지 이른 예는 없었다. 3도 이상의 혈소판 감소는 관찰되지 않았으며 비혈액학적 독성에서는 오심과 구토가 12.5%에서 관찰되었다 (Table 3).

고 찰

Gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, iri-

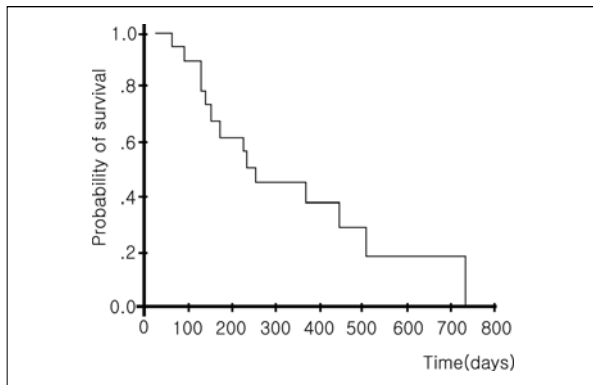


Figure 1. Kaplan-Meier probability of the overall survival for patients treated with gemcitabine and vinorelbine as a second line therapy. The overall survival time was 8.2 months and the one-year survival rate was 35%.

Table 2 First-line chemotherapy regimens for non-small cell lung cancer

Regimens	No.(%)
Cisplatin + Paclitaxel	310 (42)
Cisplatin + Etoposide	4 (17)
Carboplatin + Docetaxel	3 (12.5)
Docetaxel	3 (12.5)
Cisplatin	2 (8)
Paclitaxel	2 (8)

notecan 등 새로운 항종양 약물이 등장한 이후 이 약물들과 cisplatin의 혼합 요법 또는 단독 요법에 의한 치료가 많이 시행되고 있다. 이들 약물에 의한 단독 요법 치료의 경우 반응률은 15-30%, 중앙 생존기간은 6-13개월까지 보고되었고 1년 생존율은 30%를 넘고 있다^{5,6,15,16}. 본 연구에서 사용된 gemcitabine과 vinorelbine 혼합요법이 일차 약제로 사용된 경우에는 반응률이 41%, 중앙 생존기간은 8.3개월 이었고 33.5%의 1년 생존율을 보였다¹⁷. Cisplatin 또는 carboplatin과의 혼합 요법시에 반응률은 25-60%까지 증가하였고 30-60%의 1년 생존율을 보였다^{7,15,16,18,19}. 최근에 3상 연구의 결과도 보고되었는데 Laack 등²⁰ 은 총 287명의 환자를 대상으로 gemcitabine과 vinorelbine 병합군과 gemcitabine과 vinorelbine에 cisplatin을 병합한 군으로 나누어서 일차 치료시 반응률과 생존율을 비교하였는데 cisplatin 병합군에서 유의한 생존율의 이득은 없었고 독성만 큰 것으로 보고하였다.

단독 요법으로 이차 치료에 사용된 경우도 보고가 많이 되어있는데 Crino 등²¹ 은 83명을 대상으로 Gemcitabine 1000mg/m²을 제 1일, 8일, 15일 매 4주마다 사용한 2상 연구에서 19%의 반응률과 7.9개월의 중앙 생존기간을 보였었고 Reddy 등²² 은 27명을 대상으로 같은 용량을 제 1일, 8일 매 3주마다 시행한 연구에서 반응률은 7% 중앙 생존기간은 8.4개월 이었다. Vinorelbine을 단독으로 해서 이차 치료에 사용된 경우는 Gemcitabine보다 성적이 좋지 않는데 Pronzato 등²³ 에 의하면 14명을 대상으로 25mg/m²을 매 1주마다 투여한 2상 연구에서 반응률은 0% 중앙 생존기간은 3개월이었고 Fuks 등²⁴ 은 15명을 대상으로 3mg/m²을 매 1주마다 치료한 결과 역시 반응률은 0%였고 중앙 생존기간도 3개월로 비슷하였다. Taxane이 단독으로 이차 치료에 사용된 경우도 보고가 되고 있는데 Socinski 등²⁵ 은 13명을 대상으로 Paclitaxel 140mg/m²을 4주마다 투여하였고 그 결과 반응률은 0% 였고 중앙 생존기간은 6개월 이었고 Ruckdeschel 등²⁶ 은 14명을 대상으로 250mg/m²을 매 3주마다 투여하였고 반응률은 14%, 중앙 생존기간은 3.9개월 이었다. Hainsworth 등²⁷ 은 Paclitaxel의 용량을 135mg/m²과 200mg/m²으로 나누어서 투여를 하였는데 반응률은 용량에 비해

하였다. 최근에 이차 약제로 gemcitabine과 vinorelbine 혼합 요법을 사용한 여러 보고가 있었고 Hainsworth 등²⁸ 에 의하면 55명의 환자를 대상으로 한 연구에서 반응률은 18%였고 중앙 생존기간은 6.5개월, 1년 생존율은 20%를 보고하였다. 비슷한 시기에 발표된 Camps 등³¹ 의 연구에서는 16명을 대상으로 하였고 반응률은 6.25% , 중앙 생존기간은 5.8개월로 보고하였다. 최근의 연구는 전보다 결과가 좋아졌는데 Chen YM 등³³ 은 16명을 대상으로 해서 중앙 생존기간은 8.3개월, 1년 생존율은 34.3%였다. 반응률은 31.3%였는데 이는 2 cycle 후의 측정치이다. Park 등³⁵ 은 38명을 대상으로 하였고 반응률은 21% 중앙 생존기간은 8.1개월이

었다 (Table 4).

아직 이차 치료의 표준 요법이 정해지지 않아서 다른 약제들의 병합 요법도 연구되고 있는데 taxane과의 병합 요법의 경우 Androulakis 등³⁶ 은 23명을 대상으로 Gemcitabine (900mg/m²)과 Docetaxel (100mg/m²)을 3주마다 투여한 사용한 연구에서 반응률은 15%, 중앙 생존기간은 6.5개월로 보고 하였다. 또 49명을 대상으로 같은 용량의 Gemcitabine과 Paclitaxel (175mg/m² 제 8일째 매 3주마다)을 병합 하였을 때의 반응률은 18%, 중앙 생존기간은 11개월이었다³⁷. Hotton 등³⁸ 은 22명을 대상으로 Vinorelbine (15mg/m², 제 1, 8, 15일째)과 Docetaxel (100mg/m², 제 8일째)을 3주마

Table 3. Toxicities (WHO grade) of gemcitabine and vinorelbin

Toxicities	WHO grade			
	1 No.(%)	2 No.(%)	3 No.(%)	4 No.(%)
Hematology				
Anemia	6 (25)	12 (50)	0	0
Neutropenia	4 (16)	5 (21)	2 (8)	1 (4)
Thrombocytopenia	2 (8)	0	0	0
Non-hematology				
Phlebitis	4 (16)	4 (16)	0	0
Nausea/vomiting	9 (37.5)	8 (33)	3 (12.5)	0
Oral mucositis	5 (21)	3 (12.5)	0	0
Peripheral neuropathy	5 (21)	3 (12.5)	0	0
Creatinin	2 (8)	3 (12.5)	0	0
AST/ALT	8 (33)	2 (8)	0	0

Table 4. Result of the gemcitabine and vinorelbine combination second-line therapy

Author	Year	No.	Result		
			Response(%)	Median survival(month)	1-year survival (%)
Hainsworth JD	1999	55	18	6.5	20
Herbst RS ²⁹	1999	26	12	7.4	
Herrero CC ³⁰	2000	16	6	6.8	
Camps C	2000	16	6.2	5.8	
Komas C ³²	2001	40	22.5	7.0	17
Chen YM	2003	17	31.3	8.3	34.3
Kim YJ ³⁴	2003	42	19.5	8.0	24.1
Park YH	2004	38	21	8.1	
Present	2004	24	17	8.2	35

요 약

다 사용한 연구에서 반응률은 18%, 중앙 생존기간은 9.1개월로 보고하였고 Chang 등³⁹은 11명을 대상으로 Vinorelbine (25mg/m² 제 1, 8일째)과 Paclitaxel (175mg/m² 제 2일째)을 병합 치료한 결과 27%의 반응률과 6개월의 중앙 생존값을 얻었다. Irinotecan은 Cisplatin과의 병합 요법이 많이 시행되고 있는데 Nakinishi 등⁴⁰은 16명의 환자를 대상으로 Cisplatin (90mg/m²)과 irinotecan (60mg/m²)을 4주마다 사용한 결과 31%의 반응률을 얻었다.

본 연구에서의 치료 반응률은 17%, 중앙 생존기간은 8.2개월, 1년 생존율은 35%로 기존의 다른 연구와 큰 차이는 보이지 않았다. 일차 치료로 taxane과 platinum 혼합 요법, taxane 단독 요법으로 치료를 받은 군과 고식적인 cisplatin 병합군을 비교했을 때 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았고 일차 치료에 반응이 없었던 군과 반응후에 재발한 군도 차이는 없었다. 그의 성별, ECOG 활동도, 흡연 여부, 진단시의 병기 그리고 수술 및 방사선 치료의 여부도 생존율 및 반응률과는 관계가 없었다.

Gemcitabine을 단독으로 이차 치료에 사용한 경우 Crino 등²¹)에 의하면 3도 이상의 혈액학적 독성으로는 중성구 감소가 6%, 빈혈이 2% 그리고 혈소판 감소증이 7%에서 나타났고 비혈액학적 독성으로는 피로감이 1%, 피부변화가 1%에서 관찰되었다. 이차 약제로 gemcitabine과 vinorelbine 혼합 요법을 사용한 여러 보고에 의하면 혈액학적 독성으로 3도 이상의 중성구 감소가 19-53% 정도로 나타났고 3도 이상의 빈혈과 혈소판 감소는 20% 미만이었다^{28,31-35}. 본 연구에서는 혈액학적 독성으로 3도 이상의 중성구 감소가 12%로 나타났고 중증의 빈혈이나 혈소판 감소는 관찰되지 않았다. 비혈액학적 독성으로 3도의 오심, 구토가 12.5%에서 관찰되었고 다른 중증의 독성은 관찰되지 않았다.

아직 비소세포 폐암의 이차 치료의 표준이 확립되지 않은 상태에서 gemcitabine과 vinorelbine 혼합요법은 다른 항종양 약제와 비교해서 생존율과 반응률은 비슷하고 독성은 적어서 이차 치료에 효과적이라고 생각되고 추후에 다른 약제와의 3상 연구를 통한 효용성이 비교 검증되어야 할 것으로 사료된다.

배 경 :

Gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, irinotecan 새로운 항종양제의 출현으로 일차 치료의 효과가 증대 되고 있고 재발시에도 좋은 신체 활동도를 보이고 있어서 이차 치료의 대상군도 늘어나는 효과를 보이고 있다. 치료의 필요성은 증대 되고 있지만 현재까지 표준 치료가 확립되지 않은 상황에서 Gemcitabine과 Vinorelbine 모두 독성이 강하지 않아서 혼합 요법이 가능한 장점이 있고 비소세포폐암에 대한 효과도 입증되어있어서 본 연구는 반응이 없거나 반응을 보인후에 재발된 진행된 비소세포 폐암에 gemcitabine과 vinorelbine 혼합 요법을 시행하여서 치료 반응률과 생존율 그리고 부작용을 평가하였다.

대상 및 방법 :

2000년 6월부터 2004년 3월까지 충남대학교병원에 내원하여 진행성 비소세포 폐암 IIIA/IIIB, IV로 진단을 받고 일차 항암화학요법치료를 받은 환자중에 초기 치료에 반응이 없거나, 치료에 반응이 있었으나 병이 진행된 환자로 추적 관찰 기간이 6개월 이상인 환자를 대상으로 생존율과 반응률 그리고 독성을 분석하였다.

결 과 :

총 치료 반응률은 17%, 반응 유지기간의 중앙값은 3.1개월(1-10개월)이었고 생존기간의 중앙값은 8.2개월(1-23개월) 그리고 1년 생존율은 35%였다. 항암화학요법에 의한 독성은 3도 이상의 중성구 감소가 12%, 오심과 구토가 12.5% 였다.

결 론 :

일차 치료에 반응이 없거나 재발한 비소세포 폐암 환자의 이차 치료로 gemcitabine과 vinorelbine 혼합요법은 효과적이라고 생각되며 향후 3상 연구를 통한 다른 약제와의 비교 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kim SY, Kim GH. Recent advances in lung cancer chemotherapy. *Tuberc Respir Dis* 2000;49:533-45.
2. le Chevalier T, Brisgard D, Douillard JY, Pujol JL,

- Alberola V, Monnier A, et al. *Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vindesine alone in advanced non-small cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 1994;12:360-7.
3. Sandler A, Ettinger DS. *Gemcitabine: single agent and combination therapy in non-small cell lung cancer.* *Oncologist* 1999;4:241-51.
 4. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, et al. *Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients versus etoposide with cisplatin.* *J Clin Oncol* 2000;18:623-31.
 5. 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 multicentre, extended phase II study.* *Eur J Cancer* 1996;32A:243-8.
 6. 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.
 7. Crio L, Mosconi AM, Scagliotti G, Selvaggi G, Bovello S, Rinaldi M, et al. *Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study.* *J Clin Oncol* 1999;17:2081-5.
 8. van Putten JW, Baas P, Codrington H, Kwa HB, Muller M, Aaronson N, et al. *Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer.* *Lung Cancer* 2001;33:289-98.
 9. Green MR. *Gemcitabine safety overview.* *Semin Oncol* 1996;23:32-5.
 10. 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.
 11. Furuse K, Kuboto 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.
 12. Johnson SA, Harper P, Hortobagyi GN, Pouillart P. *Vinorelbine: an overview.* *Cancer Treat Rev* 1996;22:127-42.
 13. Lorusso V, Carpagnano F, Frasci G, Panza N, de Rienzo G, Cisternino ML, et al. *Phase I/II study of gemcitabine plus vinorelbine as first-line chemotherapy of non-small cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 2000;18:405-11.
 14. Krajnik G, Wein W, Greil R, Marhold F, Mohn-Staudner A, Kummer F, et al. *Vinorelbine/gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase I trial.* *Eur J Cancer* 1998;34:1977-80.
 15. Francis PA, Rigas JR, Kris MG, Pisters KM, Orazem JP, Woolley KJ, et al. *Phase II trial of docetaxel in patients with stage III and IV non-small cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 1994;12:1232-7.
 16. Gatzemeier U, Heckmayr M, Neuhauss R, Schluter I, Pawel JV, Wagner H, et al. *Phase II trial of paclitaxel for treatment of advanced inoperable non-small cell lung cancer.* *Lung Cancer* 1995;12:S101-6.
 17. Laack E, Mende T, Benk J, Chemaissani 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.
 18. Kosmidis P, Mylonakis N, Fountzilas G, Samantas E, Athanasiadis A, Skarlos D. *Paclitaxel and carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer.* *Semin Oncol* 1996;23:68-70.
 19. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, et al. *Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of non-small cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis.* *J Clin Oncol* 1995;13:1860-70.
 20. Laack E, Dickgreber N, Muller T, Knuth A, Benk J, Lorenz C, et al. *Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 2004;22:2348-56.
 21. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, Selvaggi G, Novello S, Rinaldi M, et al. *Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial.* *J Clin Oncol* 1999;17:2081-5.
 22. Reddy GR, Gandara DR, Edelman MJ. *Gemcitabine in platinum treated non-small cell lung cancer.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:521.
 23. Pronzato A, Landucci M, Vaira F, Vigani A, Bertelli G. *Failure of vinorelbine to produce responses in pre-treated non-small cell lung cancer patients.* *Anti-cancer Res* 1994;14:1413-5.
 24. Fuks JZ, Egorin MJ, Aisner J, van Echo DA, Ostrow S, Bachur NR, et al. *Therapeutic efficacy and pharmacokinetics of vindesine and of vindesine-cisplatin in previously treated patients with non-small cell lung cancer.* *Cancer Chemother Pharmacol* 1983;10:104-8.
 25. Socinski MA, Steagall A, Gillenwater H. *Second-line chemotherapy with 96-hour infusional paclitaxel in refractory non-small cell lung cancer: report of a phase II trial.* *Cancer Invest* 1999;17:181-8.
 26. Ruckdeschel J, Wagner HW. *Second-line chemotherapy for resistant, metastatic non-small cell lung cancer:*

- the role of taxol. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:357.*
27. Hainsworth JD, Thompson DS, Greco FA. *Paclitaxel by 1-hour infusion: an active drug in metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1995;13:1609-14.*
 28. 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 carcinoma patients: a minnie pearl cancer research network phase II trial. Cancer 2000;88:1353-8.*
 29. Herbst RS, Khuri FR, Jung M. *Phase II study of combination weekly gemcitabine and vinorelbine in patients with previously treated non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:462a.*
 30. Camps C, Martinez EN, Jaime AB. *Second-line treatment with gemcitabine and vinorelbine in non-small cell lung cancer cisplatin failures: a pilot study. Lung Cancer 2000;27:47-53.*
 31. Camps C, Martinez EN, Jaime AB. *Second-line treatment with gemcitabine and vinorelbine in non-small cell lung cancer cisplatin failures: a pilot study. Lung Cancer 2000;27:47-53.*
 32. Komaz 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.*
 33. Chen YM, Perng RP, Lee CS, Lin WC, Tsai CM, Whang-Peng J. *Phase II study of gemcitabine and vinorelbine combination therapy in patients with non-small cell lung cancer not responding to previous chemotherapy. Am J Clin Oncol 2003;26:567-70.*
 34. Kim YJ, Sohn JH, Kim C, Kim YT, Kim HJ, Ahn JB, et al. *Phase II study of gemcitabine and vinorelbine as second-line chemotherapy in non-small cell lung cancer. Cancer Res Trea 2003;35:294-8.*
 35. Park YH, Lee JC, Ryoo BY, Kim CH, 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.*
 36. Androulakis N, Papadakis E, Bania E. *Second-line treatment with docetaxel and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:491.*
 37. Androulakis N, Kouroussis C, Kakolyris S, Tzannes S, Papadakis E, Papadimitriou C, et al. *Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small cell lung cancer after cisplatin or docetaxel-based chemotherapy: a multicenter phase II trial. Ann Oncol 1998;9:1127-30.*
 38. Hotton KM, Kim K, Larson ML. *Phase I/II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer pre-viously treated with platinum-based chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:509.*
 39. Chang AY, DeVore R, Johnson D. *Pilot study of vinorelbine and paclitaxel in patients with refractory non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1996;23:19-21.*
 40. Nakanishi Y, Takayama K, Takano K, Inoue K, Osaki S, Wataya H, et al. *Second-line chemotherapy with weekly cisplatin and irinotecan in patients with refractory lung cancer. Am J Clin Oncol 1999;22:399-402.*
-