

진행성 비소세포 폐암 환자에서 Ifosfamide, Cisplatin, Etoposide(ICE) 복합화학요법의 효과

영남대학교 의과대학 내과학교실, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹

이 구, 김병덕, 강희정, 이상원, 오현아, 배성화, 이재련
이경희, 현명수, 신경철, 정진홍, 이관호, 류현모¹

= Abstract =

Clinical Efficacy of Combination Chemotherapy with Ifosfamide, Cisplatin, and Etoposide(ICE) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Gu Lee, M.D., Byung Duk Kim, M.D., Hee Jung Kang, M.D., Sang Won Lee, M.D.,
Hyun A Oh, M.D., Sung Hwa Bae, M.D., Jae Lyun Lee, M.D.,
Kyung Hee Lee, M.D., Myung Soo Hyun, M.D. Kyeong Cheol Shin, M.D.,
Jin Hong Jung, M.D., Kwan Ho Lee, M.D. and Hun Mo Ryu, M.D.¹

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University,

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Catholic University of Daegu¹, Daegu, Korea

Purpose : To evaluate the efficacy and toxicity of combination chemotherapy using ifosfamide, cisplatin, and etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC).

Materials and methods : Thirty-three patients with inoperable NSCLC(stage IIIb+IV) who had measurable diseases, and had not been treated with chemotherapeutic drugs, were enrolled in this study(from March 1995 to December 1996). The patients received ifosfamide(1500mg/m²/day, a full drop with Mesna on days 1-5), Cisplatin(80mg/m²/day infusion with a hydration on day 2), and Etoposide(100mg/m²/day infusion for 2 hours on days 1-3). The treatment was repeated every 4 weeks.

Results : Ten patients showed a partial responses (30.3%). The overall survival time of the responders was longer than that of the non-responders (median 55 vs 22 weeks, p=0.01). The toxicities of this treatment were

Address for correspondence :

Kyung Hee Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University,

317-1, Daemyeung-Dong, Nam-Gu, Daegu 705-035 (South Korea)

Phone : 053-620-3845 Fax : 053-654-8386 E-mail : impride@dreamwiz.com

tolerable. Grade 3 or 4 leukopenia was observed in 21%. There was 1 death related to febrile neutropenia. The non-hematologic toxicity was mild. The relative dose intensity given to the patients was 0.86 ifosfamide, 0.87 cisplatin, and 0.89 etoposide, showing an average dose intensity of 0.87.

Conclusion : A combination regimen of ifosfamide, cisplatin, and etoposide is effective and tolerable for treating advanced non-small cell lung cancer. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002, 52 : 309-316)

Key words : Ifosfamide, Cisplatin, Etoposide, Non-small-cell lung cancer, Chemotherapy.

서 론

폐암은 전세계적으로 가장 흔한 악성 종양의 하나이고 북미와 유럽에서는 종양에 의한 사망원인 중 수위를 차지하며, 지난 20년 간 금연운동으로 백인 남성에서의 사망률은 감소한 반면 여성 및 개발도상국의 흡연 인구의 증가, 진단수기의 발전 및 환경요인의 변화로 인해 전체발생빈도는 증가하는 추세이다¹. 국내에서도 최근 그 발생 빈도가 급격히 증가하고 있는데 1992년 이후부터는 위암에 이어 제2의 발병빈도를 보이며 종양에 의한 사망률은 2000년도에 위암, 간암을 제치고 첫 번째를 차지하였다. 또한 이러한 사망률은 지난 10년 간 남녀 모두에서 약 3배나 증가하였다². 비소세포폐암은 전체 폐암의 75-85%를 차지하며 소세포암과는 달리 근치적 절제술이 완치를 기대할 수 있는 치료 방법이나 진단 당시 대부분 절제 불가능한 상태로 10-35%정도만이 수술이 가능하므로 많은 환자에서 방사선 치료와 항암 화학요법이 시도되고 있다³. 하지만 방사선 단독치료의 경우 원격전이로 인한 높은 치료 실패율과 생존율 향상에 미치는 영향이 미미하여 최근에는 항암 화학요법의 중요성이 부각되고 있다. 여러 종류의 화학요법이 시행되고 있으며 cisplatin을 중심으로 mitomycin-C, vinblastine, etoposide 등의 몇몇 제재를 이용한 복합화학으로 관해율과 생존기간 연장을 위한 시도가 행해지고 있으나 아직도 괄목할 만한 치료성적은 보고되지 않고 있다. 이들 중 과거 표준치료로 cisplatin과 etoposide의 복합화학요법이 많이 사용되었으나 반복투여시 신독성, 신경독

성, 청력손상, 그리고 심한 오심, 구토 등이 문제가 되었고 치료효과에도 한계가 있었다⁴. 그러므로 절제가 불가능한 비소세포 폐암환자들이 이런 부작용을 감수하면서 고식적 항암화학요법을 받아야되는가에 대해서는 많은 논란이 있었다. 최근에는 taxol, gemcitabine, vinorelbine 등 새로운 항암제가 비소세포 폐암의 치료제로 시도되고 있고 기존의 치료보다 나은 성적이 기대되고 있다. Ifosfamide는 cyclophosphamide의 유도체로 cyclophosphamide보다 더 높은 용량을 사용할 수 있는 약제이며 단일제재로 20% 이상의 반응률이 보고되었다⁵. 이에 본 연구자들은 이들 화학요법중 진행성 비소세포성 폐암 환자들에게 ICE 복합화학요법을 적용하여 치료 효과와 부작용 등에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상환자는 1995년 3월부터 1996년 12월까지 영남대학교 의료원에서 조직학적으로 비소세포성 폐암으로 진단받고 진행성 혹은 전이성 병변 등으로 인해 수술이 불가능한 환자중 과거 항암 화학요법이나 방사선 치료를 받지 않은 환자를 대상으로 하였다. 또한 모든 환자는 측정 가능 병변을 가지고 있으며 심장, 신장, 간 등의 장기기능이 정상이었고, 치료 시작 전 병력 청취, 이학적 검사, 화학 및 혈청검사를 포함한 혈액 검사, 그리고 흉부 단순 및 단층촬영, 골주사 등의 필

요한 검사들을 시행하여 병기를 결정하였다.

2. 치료방법

본 ICE 복합화학요법은 4주 간격으로 총6회 시행하였으며, 그 구체적인 내용은 다음과 같다. Etoposide 100mg/m²을 1일에서 3일까지 정맥주사하였고, ifosfamide는 1,500mg/m²을 1일에서 5일까지 1시간씩 정맥주사하였으며, mesna 250mg/m²을 ifosfamide 주입 전 30분 및 주입후 3시간마다 3회 정맥주사하였다. Cisplatin은 주사시 신독성을 줄이기 위하여 전날 밤부터 충분한 수액을 공급하였고 소변량 유지를 위해 furosemide를 cisplatin 투여 30분전에 주사하고 80mg/m²을 2일에 정맥주사하였으며 투여후 mannitol을 주사하였다. 항구토제는 metoclopramide, dexamethasone과 granisetron을 사용하였다. 매회 항암제 투여 직전 혈액검사와 일반화학검사를 시행하여 그 결과에 따라 항암제 투여 시기와 용량을 결정하였다.

3. 치료효과(반응) 및 부작용 판정기준

치료효과에 대한 평가를 위해 매 치료직전에 신체검사, 흉부 X-선 촬영을 시행하였고 3주기마다 흉부 단층촬영 및 전신 골주사를 시행하였다. 치료효과에 대한 판정은 WHO의 기준에 의하여 계속 가능한 병변이 완전 소실되고 4주 이상 지속된 경우에 완전관해(complete response), 계속 가능 병변의 최대 장경과 이에 수직되는 최대 단경의 곱의 합이 50% 이상 감소되고 어느 한 병변도 진행되지 않고 새로운 병변의 출현이 없이 4주 이상 지속된 경우를 부분관해(partial response), 50% 미만 감소하거나 25% 미만의 증가를 보이는 경우를 불변(stable disease), 25% 이상 증가하거나 새로운 병소가 출현했을 경우에는 진행성병변(progressive disease)으로 판정하였으며 주요반응은 완전관해와 부분관해로 정의하였다. 진행성 병변을 보인 경우에는 ICE 복합항암화학

요법을 중지하였고 새로 발생하거나 항암화학요법 후 잔존한 국소병변에 대하여는 방사선 치료를 추가하였다. 항암화학요법과 관련된 독성은 WHO 기준에 의해 Grade 0에서 4로 구분하였다.

4. 통계 분석 방법

관해지속기간은 관해 판정일로부터 질병의 진행이 관찰될 때까지의 기간으로 산정하였으며, 생존기간은 치료개시일로부터 환자가 사망하거나 가장 최근에 진료 받은 날까지로 산정하였고 중도탈락한 경우에는 전화를 통하여 생존여부를 확인하였다. 대상 환자의 생존 기간 및 관해지속 기간은 Kaplan-Meier법을 이용하였고 그 통계적인 차이는 Log-Rank법을 이용하였다. 각 군간의 통계적 유의성은 p값이 0.05이하인 경우로 정의하였다. 용량강도(dose intensity)는 단위 시간에 투여된 약제의 용량으로 단위는 mg/m²/week로 표시하였다. 화학요법을 시행하면서 여러 가지 여건에 따라 약제의 용량을 감소하고 시간을 연장시킨 후 계산된 용량강도를 수용용량강도(received dose intensity)라 하고, 표준용량강도(standard dose intensity)와 비교하여 나타낸 것을 상대수용용량강도(relative received dose intensity)라 하였다. 복합화학요법의 경우 각각 약제의 상대수용용량강도의 합을 약제의 수로 나눈 것을 평균 상대수용용량강도(average received dose intensity)라 하였다.

결 과

1. 대상환자의 특징

대상환자는 총 33명이었다. 연령 분포는 38-70세로 평균 56세였다. 성별분포는 남성이 29명, 여성이 4명이었다. 조직학적으로는 편평상피세포암(squamous carcinoma)이 18명(54.5%), 선암(adenocarcinoma)이 12명(36.4%), 기타 3명(9.1%)이었다. 또 국소적 진행이 있었던 경우(stage IIIb)는

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	No. of patients
No. of patients	33
Sex(M/F)	29/4
Median age(yr)	56
Range	38-70
Stage	
IIIb	12(36.4%)
IV	21(63.6%)
Pathology	
Squamous cell carcinoma	18(54.5%)
Adenocarcinoma	12(36.4%)
Others	3(9.1%)

12명(36.4%), 전이성 병변이 있었던 경우(stage IV)는 21명(63.6%)이었다(Table 1).

2. 치료효과

ICE 복합항암화학요법은 총 130회가 시행되었고, 환자당 시행된 중앙값은 3.9회였다. 전체 33명의 환자 중 완전 관해는 없었으며, 부분 관해는 10명으로 주요반응에 해당하는 반응율은 30.3%였다. 나머지, 불변은 14명(42.4%), 진행은 9명(27.3%)이었다. 관해 지속기간의 중앙값은 48주(18-70주)였고 전체 환자의 중앙 생존기간은 35주(1-107주)였다. 반응

군 10명 중 stage IIIb가 3명, stage IV 7명 이었다.

반응군의(PR 10명) 전체 생존기간이 51.20 ± 8.89 주이고 무반응군의 경우 28.39 ± 4.29 주로 반응군이 무반응군에 비해 통계적으로 유의한($p=0.01$) 생존율의 향상을 보였고 전체 33명의 전체 생존기간은 35.30 ± 4.36 주로 관찰되었다(Table 2). 자의로 치료를 중단한 예가 3례 있었다.

3. 부작용

전체 33명의 환자중 비혈액학적 부작용으로는 오심 24명(73%), 탈모증 22명(67%), 구내염 11명(33%), 설사 5명(15%), 말초신경염 2명(6%), 간독성 2명(6%)으로 관찰되었고 Grade 3-4 이상의 중요한 혈액학적 부작용으로는 호중구 감소증 7명(21%), 혈소판 감소증 5명(15%), 빈혈 3명(9%)으로 관찰되었으며 치료 관련 사망은 1례(3%)로 호중구 감소증으로 인한 패혈증으로 사망한 경우였고 나머지 부작용들은 모두 보전적인 치료로 회복되었다.

4. 용량강도

ICE 복합요법 중 계획된 3가지 약제의 표준용량강도는 ifosfamide는 $1,500\text{mg}/\text{m}^2/\text{wk}$, cisplatin은 $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{wk}$, etoposide는 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{wk}$ 이었지만, 실제

Table 2. Treatment results

Total No. of evaluable patients	33
Complete response	0 (0%)
Partial response	10 (30.3%)
Stable disease	14 (42.4%)
Progressive disease	9 (27.3%)
Median survival of responder(weeks)(range)*	55(13-107)
Median duration of non-responder(weeks)(range)	22(1-78)
Median survival duration(weeks)	35

* $p=0.01$

Table 3. Dose intensity

	Ifosfamide	Cisplatin	Etoposide
Standard dose intensity (mg/m ² /wk)	1500	20	75
Received dose intensity (mg/m ² /wk)	1285.6	17.4	67.1
Relative received dose intensity	0.86	0.87	0.89
Average received dose intensity 0.87			

로 환자에게 투여된 상대적 수용용량강도는 ifosfamide가 0.86, cisplatin이 0.87, etoposide가 0.89로 평균적으로 0.87의 용량강도가 주입되었다(Table 3).

고 찰

비소세포폐암은 전체 폐암의 약 80%를 차지하는데 근치적 수술이 완치를 위한 표준치료이나 진단 당시 3기 이상의 진행성 병변을 보여 이미 절제가 불가능한 환자가 대부분이다⁶. 근치적 절제가 불가능한 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암의 치료는 방사선 치료나 항암화학요법이 시도되고 있다. 방사선치료는 비교적 국한된 병소에서는 어느 정도의 효과를 기대할 수 있으나 원격전이나 악성 흉막삼출이 동반된 진행성 병변에서는 도움을 주지 못하고 있다.

진행성 비소세포암에 대한 항암화학요법은 여러 가지 약제가 시도되었는데 이중 단일 약제로 효과가 있다고 알려진 cisplatin, carboplatin, mitomycin C, ifosfamide, vinblastine, vindesine, etoposide 등이 있다. 그 중에서도 cisplatin, mitomycin C, vinca alkaloids가 비소세포폐암의 치료에 비교적 효과가 좋은 약제로 알려져 있고 단독약제로도 15~20% 가량의 반응률을 보인다⁷. 또한 상기 약제들은 다양한 복합화학요법이 시도 되어 15~60%의 반응률을 보인다. 최근까지도 항암화학요법에 의해 생존 기간의 연장은 고식적 지지요법에 비해 미미하였으나 다수의 복합화학요법 특히 cisplatin을 근간으로하는 복합화학요법이 지지요법에 비해 6-8주정도 유의하게 생존기간을 연장시키고 1년생존율을 약 10%정도 증가시킨다고 보고됨에 따라 활동도가 양호한 환자군의 경우에

는 적극적인 복합화학요법을 1차적으로 추천하는 것이 최근의 경향이다^{8,9}. 또한 최근 새로 개발된 paclitaxel, docetaxel, irinotecan, gemcitabine, vinorelbine 등은 단일 약제로 15~25%의 높은 반응율과 함께 40% 전후의 1년 생존율이 보고되어 상기 약제들을 이용한 새로운 복합화학요법으로 진행성 비소세포폐암의 치료성적의 향상이 기대된다¹⁰⁻¹².

한편 반합성 podophyllotoxin 유도체인 etoposide가 DNA topoisomerase II와의 상호작용에 의한 DNA 파손, free radical의 형성 등을 통하여 항암작용을 보이는 것이 알려지며 생식세포종, 비호지킨림프종, 소세포폐암 등의 치료로 이용되고 있다. 비소세포폐암에 대해서는 etoposide 단독으로는 10% 전후의 반응률로 다소 효과가 떨어진다. 그러나 동물 실험에서 EP(etoposide/cisplatin) 복합요법이 synergic effect를 보임이 알려지며 소세포암에서 효과적임이 보고된 이후, 여러 연구에서 비소세포암에서도 반응률 20~40%의 치료결과를 보고하였다. 그리하여 EP 복합화학요법이 비소세포암에 대한 중요한 치료방법의 하나로 자리잡았다¹³. 그러나 이러한 치료효과에서도 환자의 평균 생존기간을 현저히 연장시키지는 못하였다. 따라서 EP 복합요법의 치료성적을 향상시키기 위하여 몇 가지 시도가 이루어졌는데, cisplatin을 증량하거나, EP 복합요법에 새로 개발된 약제는 병용하는 방법이 주로 사용되었다.

Cisplatin을 증량하는 시도는 일부 연구에서 반응률의 향상을 보고하기도 하였으나¹⁴⁻¹⁵ 일부에서는 용량의 차이에 따른 반응률의 차이를 보이지 않는다고 보고하여¹⁶⁻¹⁷ cisplatin의 용량에 따른 반응률에 상반된 견해를 보여 지속적인 연구가 필요하리라고 생각된다.

Table 4. Comparison of dose in ICE regimens

Source	Ifosfamide(g/m ²)	Cisplatin(mg/m ²)	Etoposide(mg/m ²)
Shepherd et al ²⁰	4.0 on day 1	25 daily for 3 days	100 daily for 3 days
Shirinian et al ²¹	1.8 daily for 3 days	20 daily for 3 days	80 daily for 3 days
신 등 ²²	1.8 daily for 3 days	20 daily for 3 days	80 daily for 3 days
조 등 ²³	1.0 daily for 4 days	20 daily for 4 days	75 daily for 4 days
본 연구	1.5 daily for 5 days	80 on day 2	100 daily for 3 days

또한 고용량의 cisplatin 투여가 심한 오심과 구토, 신장 및 신경장애를 일으키는 사실을 고려한다면, 반응물의 뚜렷한 향상이 확인되지 않은 실정에서 본 치료를 시도한다는 것은 적절치 않을 수 있다. 한편 새로운 약제를 추가하는 시도로 ifosfamide에 대한 연구들이 최근에 진행되었다. 간의 mixed microsomal oxidase system에 의해 활성화대체로 변화한 후 빠르게 증식하는 암세포의 DNA에 cross-linking하여 항암효과를 나타내는 ifosfamide는 cisplatin이나 etoposide와는 달리 비교적 골수기능억제가 약하고 주된 용량제한독성(dose limiting toxicity)인 출혈성 방광염이 항암치료전 전처치와 투여시 mesna를 병합 투여함으로써 예방이 가능하여짐에 따라 각종 고형암의 치료에 널리 사용되게 되었다¹⁸. 비소세포폐암에서 Ifosfamide는 단일제제로는 21~32%의 반응률과 반응군에서 약 10개월의 중앙 생존기간이 보고되었으며 cisplatin과 병용시에 40% 내외의 반응률을 보여 복합요법에 ifosfamide를 추가하는 ICE 복합화학요법이 시도되고 있다¹⁹.

ICE 복합화학요법에 대한 국내외의 연구들을 살펴 보면, Shepherd 등²⁰의 보고에서 46명의 환자에서 반응률 37% 전체생존기간은 26주였고 백혈구 감소를 동반한 발열이 30%이고 치료관련 사망이 1예있었다. Shirinian 등²¹은 37명의 환자에서 전체 반응률이 40.5%, 전체생존기간 28주였으나 Grade 3, 4의 백혈구 감소가 90%로 높은 부작용을 나타내었다. 국내에서는 1998년 신등²²이 시행한 2상 임상시험과 2000년 조등²³의 연구에서 각각 전체 36명, 20명의 환자에서 반응률 28%, 25% 전체 생존기간 42주,

28주였으며 Grade 3, 4 이상의 백혈구감소증은 8.7%, 1.6%의 결과를 보고하였다. 특히 Shirinian 등, 신등의 연구에서는 반응률이 기존의 다른 복합화학요법과 비슷하였으나, 활동도가 양호한 환자군에서는 반응률이 매우 좋았다는 연구 결과를 보고하였다.

전체생존기간은 본 연구에서 35주로, 여러 연구들²⁰⁻²³과 약간의 차이가 있었는데 이는 각 연구마다 대상 환자의 ECOG 수행상태, 경제적인 면, 대체의학 등의 치료외적인 이유로 항암치료를 포기한 환자의 수, 방사선 치료의 동반 유무와 투여약물의 용량과 투여방법에 약간의 차이가 있으므로 이를 바로 비교하기는 힘들 것으로 생각된다(Table 4). 본 연구에서도 여러 가지 이유로 항암치료를 포기한 환자가 3명이나 되었고 약제의 용량강도(dose intensity) 또한 다른 여러 연구와는 차이가 있었다(Table 3).

주된 용량제한독성은 다른 연구와 마찬가지로 백혈구감소증이었고 본 연구에서는 Grade 3, 4 이상의 백혈구감소증이 21%로 Shepherd 등이 보고한 30%, Shirinian이 보고한 90%보다는 낮게 나타났으나 신 등이 보고한 8.7%, 조등이 보고한 1.6%보다는 높게 나타났다. 이는 각 연구마다 ifosfamide, etoposide와 etoposide의 용량강도가 다르므로 직접적인 비교는 어려운 것으로 투여방법에 따른 차이도 한가지 이유가 되리라 생각되어진다(Table 3). 비혈액학적 부작용으로는 오심, 탈모증, 구내염, 설사, 말초신경염, 간독성 등이 관찰되었고 호중구 감소증으로 인한 패혈증과 간독성으로 인한 전격성 간염으로 사망한 경우가 2례 있었고 나머지 부작용들은 모두 보전적인 치료로 회복되었다.

이상의 결과로 진행성 비소세포폐암에 대한 ICE 복합화학요법에서는 본 연구와 같은 약제를 사용 한 다른 보고들이나 다른 약제들의 복합화학요법들과 유사한 치료 효과와 부작용을 관찰할 수 있었다. 그러나 아직까지는 객관적으로 확립된 연구결과가 없는 실정으로 좀더 많은 환자를 통한 객관적인 연구와 방사선 요법과의 병행시의 치료효과에 대한 노력이 향후 계속 필요하리라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

비소세포 폐암은 전체 폐암의 75-85%를 차지하며 근치적 절제술이 완치를 기대할 수 있는 치료 방법이나 진단 당시 대부분 절제 불가능한 상태로 10-35% 정도만이 수술이 가능하므로 많은 환자에서 방사선 치료와 항암 화학요법이 시도되고 있다. 이에 본 연구자들은 진행성 비소세포성 폐암 환자들에게 ICE 복합화학요법을 적용하여 치료 효과와 부작용 등을 조사하였다.

방 법 :

1995년 3월부터 1996년 12월까지 조직학적으로 비소세포성 폐암으로 진단받고 진행성 혹은 전이성 병변 등으로 인해 수술이 불가능한 환자중 과거 항암 화학요법이나 방사선 치료를 받지 않은 환자를 대상으로 하여 ICE 복합화학요법 (Ifosfamide 1.5gm/m² full drop with Mesna day 1-5, Cisplatin 80mg/m²/day infusion with hydration day 2, Etoposide infusion for 2 hours day 1-3)을 4주 간격으로 시행하였다.

결 과 :

전체 33명의 환자 중 완전 관해는 없었으며, 부분 관해는 10명 (30.3%)이었다. 반응군이 무반응군에 비해 통계적으로 유의한 (p=0.01) 생존율의 향상을 보였고 전체 33명의 전체 생존기간은 35.30 ± 4.36주로 관찰되었다. 부작용은 수용할만 한 것으로 관찰되었고 Grade 3-4 이상의 중요한 혈액학적 부작용으로는 호

중구 감소증이 21%에서 관찰되었다. 환자에게 투여된 약제의 상대적 수용용량강도는 ifosfamide가 0.86, cisplatin이 0.87, etoposide가 0.89로 평균적으로 0.87의 용량강도가 주입되었다.

결 론 :

이상의 결과로 Ifosfamide, Cisplatin, Etoposide (ICE) 복합화학요법은 부작용은 수용할만하면서 기존의 복합항암치료와 유사한 반응을 보여 진행성 비소세포암의 한 치료 방법으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. American Cancer Society: Cancer facts & figures-1996. Atlanta : American Cancer Society Inc., 1996.
2. 보건복지부. 한국인 암등록 보고서, 2002.
3. Minna JD, Neoplasm of the lung. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York : MacGraw-Hill, Inc. ; 1998.p.552-62.
4. Sculier JP, Klastersky J, Giner V, Bureau G, Thiriaux J, Dabouis G, et al. For the european lung cancer working party. Phase II randomized trial comparing high-dose cisplatin and carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1994;12:353-9.
5. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med 1992;12:1434-41.
6. Ihde DC, Minna JD. Non-small cell lung cancer. I. Biology, diagnosis and staging. Curr Probl Cancer 1991;15:61-104.
7. Miller VA, Rigas JR, Grant SC, Pisters KM, Kris MG. New chemotherapeutic agents for non-small cell lung cancer. Chest 1995;107:S306-11.
8. Hickish TF, Smith IE, Middleton G, Nicolson M.

- Patient preference for extended palliative chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lancet* 1995;345:857-8.
9. Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer : A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1996;311:899-909.
 10. Feigal EG, Christian M, Cheson B, Grever M, Friedman MA. New chemotherapeutic agents in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20:185-201.
 11. Strauss GM, Lynch TJ, Elias AD, Jacobs C, Herbst R, Leong T, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide/paclitaxel in advanced lung cancer : update and preliminary survival analysis. *Semin Oncol* 1997;24:S12-73-80.
 12. Chang HJ, Ahn JB, Lee JG, Shim KY, Rha SY, Kim SK, et al. Efficacy of gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a phase II study. *J Korean Cancer Assoc* 1999;31:523-32.
 13. Longeval E, Klastersky J. Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell and adenocarcinoma. A study by the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium) *Cancer* 1982;50:2751-6.
 14. Klastersky J, Sculier J, Bureau G, Libert P, Ravea P, Vandermoten G, et al. Cisplatin versus cisplatin plus etoposide in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1087-92.
 15. Reed E. Platinum analogs In DeVita DT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Principles and Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia : Lippincott, 1993.p.390-400.
 16. Klastersky J. Therapy with cisplatin and etoposide for non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1986;13(suppl 3):104-14.
 17. Rosso R, Salvati F, Ardizzoni A, Gallo CC, Rubagotti A, Belli-M, et al. Etoposide versus etoposide plus high dose cisplatin in the management of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1990;66:130-4.
 18. Andriole GI, Sandlund JT, Miser IS, Arasi V, Linehan M, Magrath IT. The efficacy of MESNA (2-mercaptoethane sodium sulfonate) as a uroprotectant in patients with hemorrhagic cystitis receiving further oxazaphosphorine chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:799-803.
 19. Drings P. European experience with ifosfamide in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1989; 17:22-30.
 20. Shepherd FA, Evans WK, Gross PE, Latreile J, Logan D, Maroun J, et al. Ifosfamide, cisplatin, and etoposide(ICE) in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992;19 (suppl 1):54-8.
 21. Shirinian M, Lee JS, Dhingra HH, Greenberg J, Hong WK. Phase II study of cisplatin, ifosfamide with mesna and etoposide (PIE) chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992;19(suppl 1):49-53.
 22. Shin SW, Kim BS, Shim JJ, Kim YH, Kang KH, Choi YH, et al. Combination chemotherapy with cisplatin, etoposide and ifosfamide(PIE) in the advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1998;30:225-30.
 23. Cho YS, Kim SY, Kim JH, Yoon HJ, Cho KS. Combination chemotherapy with VP-16, ifosfamide, and cisplatin(VIP) in the advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Cancer Assoc* 2000;32:86-92.