폐암의 항암 요법*

가톨릭의과대학 내과학교실

김 훈 교

Chemotherapy of Lung Cancer

Hoon-Kyo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

서 론

폐암의 발생률은 구미 선진국에서, 특히 여성에서 계속 증가하고 있으며 암에 의한 사망 1위를 차지하며 이런 추세는 우리나라에서도 예외는 아닐 것이다. 현대 의학의 발전으로 원치 가능한 암의 종류가 늘어나고 있지만 폐암의 5년 생존율은 1960년대의 8%에서 20년 후인 1980년대의 13%로 치료발전에 성공을 거두지 못하였고, 항암요법의 기여도도 미미하였지만 앞으로 항암요법의 역할이 매우 중요하다고 하겠다.

소세포 폐암 (Small Cell Lung Cancer)

소세포 폐암은 폐암 발생의 20~25%를 차지하고 병기는 국한성 병기 (limited disease, LD)와 진행성 병기 (extensive disease, ED)로 구분하며, 병기와 관계없이 모든 소세포 폐암 환자는 항암요법의 대상이 되며, 비소세포 폐암과는 달리 전격적인 임상과정, 항암요법과 방사선 치료에 높은 반응률, 조기 원격전이 등을 특징으로 한다. 과거 20년간 복합 항암요법이 주된 치료로 사용되면서 생존기간이 4~5배 연장되었으나 아직도 치명률은 높다. 소세포 폐암 환자의 치료 효과를 높이기 위해서 교차내성이 없는 항암제의 교대 요법, 항암요법에 방사선 치료를 추가하는 병용요법, 항암치료후 보조수술, 고

용량 요법과 새로운 항암제의 개발 등이 연구되고 있다. 소세포 폐암의 항암요법에 대한 여러 연구자들의 보고를 종합하고, 1989년 Denmark의 Elsinore에서 개최된 제 3차 국제 폐암 연구회 Workshop¹⁾에서 추천된 내용을 정리하고자 한다.

소세포 폐암에 효과가 증명된 (반응률 30% 이상) 항암제는 cyclophosphamide, nitrogen mustard, doxorubicin, methotrexate, hexamethylmelamine, vincristine, etoposide (VP-16), carboplatin, teniposide (VM-26)등이고, 잘 증명되지는 않았지만 cisplatin, nitrosourea 등도 효과가 인정되고 있다. 이상의 항암제를 단독으로 투여했을 때 완전 반응률은 5% 미만이고, 생존기간에 미치는 영향은 크지 않다²⁾.

1970년대에 시도된 임상 시험의 결과 복합 항암요법이 단일 항암요법에 비해 전체반응률, 완전 반응률, 생존기간면에서 월등함이 증명되었다^{2,3)}.

치료 효과가 유사한 여러 복합 항암요법 중 CAV 요법 (cyclophosphamide 1000 mg/m², doxorubicin 45mg/m², vincristine 2 mg, 매 3주 투여)이 1980년대에 가장 많이 사용되어 왔고, 반응률, 생존기간, 장기 생존 기간 면에서 탁월하기 때문에 "Standard regimen"으로 인정되고 있다. 그외에 CMC 요법 (cyclophosphamide, methotrexate, CCNU)과 CAVP16 요법 (cyclophosphamide, doxorubicin, VP-16) 등이 있다. 복합 항암요법 치료 결과는 표 1과 같다. 부작용으로 골수 억압에 의한 백혈구수 감소, 발열 등이 발생하며 치료와 관련된 사망률은 2~7%에 이른다. 치료 효과

*본 논문은 1990년도 가톨릭 중앙의료원 임상 연구비로 이루어 졌음.

표 1. 소세포 폐암의 치료결과 (1973~1983)⁴⁾

병기	반응률	완전 반응률	중양생존 기간	2년 무병 생존기간	장기 생존자
LD	85~95%	50~60%	12~16개월	15~20%	13%
ED	75~85%	15~30%	7~11개월	—	2%

를 높이기 위하여 복합 항암요법에 사용되는 항암제의 용량을 높이거나 CAV 요법에 VP-16을 추가하는 등 항암제의 수를 늘리는 방법으로 환자를 치료하였지만 전체 반응률은 증가시킬 수 있었으나 생존기간을 연장시키지는 못하였고, 심한 골수 억압 부작용을 초래하였을 뿐이었다.

EP 요법 (VP-16, cisplatin)은 CAV 요법후 재발한 환자에서 50%의 높은 반응률이 확인되어 1차 요법으로 사용되게 되었는데, CAV 요법 등 다른 복합 항암요법과 같은 치료 효과가 있을 뿐 아니라 골수억압 부작용이 비교적 적다는 매력적인 장점이 있다⁵⁾. 최근 치료 효과가 높은 VP-16의 유도체인 VM-26와 위장, 신장 부작용이 적고 치료 효과가 높은 cisplatin의 유도체인 carboplatin의 복합 항암요법에 대한 연구가 진행중에 있다.

복합 항암요법의 반응률은 높지만 대부분 재발하여 실패하게 되는데 항암제에 대한 내성이 가장 중요한 원인으로 생각된다. 항암제에 대한 내성의 발생을 줄이려는 시도중 하나가 교차내성이 없는 두가지 복합 항암요법을 교대로 투여하는 것이다(cyclic alternating combination chemotherapy). 소세포 폐암에서 완전히 교차내성이 없는 복합 항암요법은 아직 개발되지 않았기 때문에 그동안 시도된 교대요법의 결과는 그다지 성공적이지 못하였으나 최근 발표된 CAV 요법과 EP 요법을 교대로 투여하여 얻은 결과는 비교적 고무적이다^{6,7)}. Natale⁶⁾ 등은 45명을 대상으로 CAV/EP 교대 요법을 4회 실시하여 완전 반응률이 LD와 ED에서 각각 67%, 65%, 중앙 생존기간이 LD와 ED에서 각각 18.5개월, 12.2개월의 좋은 결과를 관찰하였다. 한편 Canada 국립 암연구소⁷⁾에서는 표준 치료인 CAV 단독요법과 CAV/EP 교대요법을 ED 289명에서 비교하여 반응률, 생존기간 면에서 CAV/EP 교대 요법이 우월한 결과를 보고하였다. 비록 교대 요법이 생존기간을 증가시키지 못하더라도 동일한 항암요법을 반복 치료하여 야기될 수 있는 cisplatin에 의한 신독성, doxorubicin에 의한 심장독성을

표 2. CAV 요법과 흉부 방사선 치료 결과 (LD)

연구자	치료 기간 (월)	환자수	완전 반응률	중양 생존기간 (월)	2년 무병 생존율 (%)
Johnson 들 ⁸⁾	3~4	36	75	18.5	28
Greco 들 ⁹⁾	14	32	91	16	25
Einhorn 들 ¹⁰⁾	24	19	89	17	26

표 3. 소세포 폐암(LD)에서 항암요법과 병합요법의 비교¹³⁾

	항암요법	병합요법 (항암요법 + 흉부 방사선치료)
완전 반응률	43%	81%
전체 반응률	40/49	46/47
중앙 생존기간	11.6개월	15개월
흉부 재발률	33/49	14/47

줄여서 치료 지표를 향상시킬 수 있다.

1970년대에는 항암요법을 2년까지 계속하였지만 대부분의 항암효과는 치료를 시작해서 6~12주에 나타나고, 치료기간을 연장하거나 유지요법을 하여도 생존기간의 차는 없기 때문에 항암요법에 반응하는 환자에게는 (4~)6개월간 치료하는 것이 원칙이다(표 2). 치료 기간을 제한하므로써 장기 투여에 따른 부작용을 줄일 수 있고, 재발후 구원 항암요법에 대한 높은 반응률을 기대할 수 있는 장점이 있다.

항암요법에 의한 치료 효과를 높이기 위한 시도중 고용량 항암요법이 있다. 소세포 폐암에 항암효과가 있는 항암제를 환자가 최대한으로 견딜 수 있는 고용량으로 단독 혹은 복합 항암요법으로 투여할 때 전체 반응률이나 완전 반응률을 높일 수 있었으나 생존기간 연장에는 별 영향이 없다는 결과로 나타나고 있다^{11,12)}. 심한 골수 억제 부작용을 보상하기 위해 자가 골수이식도 함께 시행하기도 하지만, 고용량 항암요법은 생명을 위협하는 부작용이 흔하고 그 효과가 아직 확실히 증명되지 않았기 때문에 아직 임상 시험으로 시도되고 있다.

항암요법 후 높은 재발률, 80%에 이르는 원발 병소의 재발율을 줄이기 위해 흉부 방사선치료를 추가하는 병합요법이 특히 LD에서 시도되어 왔는데, 과거의 후향적 연구결과 병합요법으로 흉부 재발율이 약 33%로 감소되었고, 골수억압, 폐, 식도 부작용은 증가하고, 중앙 생존기간은 증가하지 않은 반면, 2년 무병 생존 기간은 증

가한 것으로 종합할 수 있다. 최근 5~6년간 시도된 전향적 비교 임상 시험은 병합요법으로 완전 관해율이 증가하였고, 흉부 재발률이 의미있게 감소하였고, 중앙생존기간은 1~4개월 향상되었고, 2년 생존율은 7~14% 증가하였으나 3년 이후의 생존기간은 차가 없는 것으로 보고되었다¹³⁾. 병합요법은 항암요법후 방사선 치료를 실시하는 방법 (sequential combined modality), 항암요법과 방사선치료를 동시에 실시하는 방법 (concurrent chemoradiotherapy), 항암요법과 방사선치료를 교대하여 치료하는 방법 (alternating combined modality) 등 여러가지 형태가 있으나 가장 바람직한 방법은 아직 설정되지 않았고, 방사선치료를 추가하므로서 증가하는 독성을 최소화하는 방향으로 연구되고 있다. 현재 가장 많이 이용되는 병합요법은 항암요법을 4~6회 실시한 후 흉부 방사선치료를 추가하는 것이다.

소세포 폐암은 반응률이 높은 복합 항암요법의 개발로 완치 가능한 악성 종양으로 기대되었으나 장기 생존자는 비교적 드물다⁴⁾. 재발은 2년 후에도 계속되며^{14,15)} 6년 후에도 재발 예가 있으나¹⁶⁾ 5년 후에는 재발이 매우 적으므로 5년 무병 생존률이 현대 치료에 의해 소세포 폐암이 치료될 수 있다는 것을 증명하는 중요한 지표가 될 것이다. 장기 생존자 중 제 2의 폐암, 특히 비소세포 폐암의 발생과 흡연에 따르는 호흡기 질환에 의한 사망이 중요한 문제로 지적되고 있다. 10년 이상 추적한 Johnson¹⁶⁾들은 치료한 환자 252명중 32명 (13%)이 2년 이상 무병 생존하였고, 12명 (5%)만이 10년 이상 무병 생존자 (LD 10%, ED 1.5%)였으며, 2년이상 무병 생존후 22명이 사망하였는데 원인은 9명은 2~6.2년 후 재발로, 5명에서는 비소세포 폐암으로, 3명은 다른 악성 종양으로 보고하고 있다.

결론적으로 소세포 폐암은 치료 효과가 높은 2~3가지 항암제를 복합 항암요법으로 (4~)6개월간 치료하는 것이 표준 치료법으로 추천되며, LD에서는 항암 요법 (4~)6회후 흉부 방사선 치료를 추가하는 병합요법이 권장되고 있다. 현재 치료로 소세포 폐암 환자의 생존기간이 연장되고 약 5%에서는 10년 이상의 장기 생존자도 있지만 반응률의 증가, 생존기간의 증가 등 아직 개선되어야 할 치료 분야가 많고 새로운 강력한 항암제의 개발, 새로운 병합요법의 개발등이 연구되어야 하겠다. 최근 조심스럽게 시도된 Phase II 임상시험 결과중 경구 VP-16의 효과가 기대되고 있다^{17,18)}.

비소세포 폐암 (Non-Small Cell Lung Cancer)

폐암의 75~80%를 차지하는 비소세포 폐암은 항암요법이나 방사선치료에 의한 반응률이 매우 낮다. 1986년 제창된 새로운 병기 분류¹⁹⁾에 따른 Stage IIIb와 Stage IV가 항암요법의 대상이 되지만 반응률이 낮고 생존기간 연장 효과가 없기 때문에 아직 표준치료법이 없다. 최근 Stage III 환자에 대한 선행 항암요법과 병합 요법 등의 새로운 연구가 활발히 진행되고 있다.

비소세포성 폐암에 효과가 있는 항암제는 vinblastine, ifosfamide, mitomycin-C, vindesine, cisplatin, doxorubicin, etoposide와 cyclophosphamide 등으로 반응률은 12~27%이고 반응기간은 2~4개월로 짧고 완전 반응은 매우 드물고 생존 기간을 의의있게 연장시키지는 못한다. 최근 carboplatin, 10-EDAM과 trimetrexate 등도 비소세포 폐암에 항암 효과가 있다는 것이 보고되고 있다.

과거 15년간의 복합 항암요법의 결과를 종합하면 전이가 있는 환자의 반응률은 20~40% (평균 36%)이고 완전 반응률은 5% 미만이고 반응 기간은 4~6개월이다. 여러 항암제중 cisplatin을 포함한 복합 항암요법의 반응률이 약간 높고, 항암요법에 반응한 환자의 생존기간이 의의있게 연장되었다는 보고도 있지만^{20,21)}, 복합 항암요법에 의한 생존기간 연장의 결정적인 근거는 아직 없다. 또한 복합 항암요법이 단일 항암요법에 비해 부작용이 심하고 반응률은 높지만 전체 생존기간, 반응기간, 항암요법에 반응한 환자의 생존기간면에서 월등하다는 증거도 아직 밝혀진 바 없다^{22,23)}.

전이성 비소세포 폐암 환자에서의 항암요법과 보조요법 (supportive care)의 비교에서 Canada 국립 암연구소의 결과²⁴⁾는 항암요법이 환자에서의 생존기간연장을 Ganz 등²⁵⁾은 생존 기간의 차가 없음을 보고하고 있어서 과연 항암요법이 전이성 환자에서 치료 효과가 있는지, 삶의 질을 높일 수 있는지, 부작용만 더 하는지는 아직 의문이다²⁶⁾.

그러나 원격 전이가 없고 흉부에 국한되고 치료전 일상생활 수행능력 (performance status)이 좋은 비소세포 폐암 환자에 대한 복합 항암요법의 치료 효과는 전이성 환자에서와는 달리 반응률이 매우 높기 때문에²⁰⁾ 항암요법의 효과를 정확히 판정하고 발전시키기 위해서는

표 4. 소세포 폐암의 재발^{14,15)}

무병기간	24개월	30개월	36개월
재발률	32%	18~26%	14%

표 5. 비소세포 폐암 환자에서 수술전 선행 항암 요법

연구자	환자수	항암요법	반응률	절제률	중앙생존 기간
Gralla 등 ²⁷⁾	58	MVP	74%	57%	19.5개월
Burkes 등 ²⁸⁾	30	MVP	87%	78%	—
Spain 등 ²⁹⁾	28	MVP+XRT	65%	—	22개월
Bitran 등 ³⁰⁾	20	EP+VDS	70%	—	9개월
Weiden 등 ³¹⁾	53	FP+XRT	57%	5%	10.5개월

XRT: radiotherapy, VDS: vindesine

비교적 초기 병기의 일상생활 수행능력이 좋은 환자를 선택하는 것이 중요하다. 또한 Stage I, II 환자에서도 수술후 완치 가능성이 높지 않고 방사선 치료 효과도 팔목할만하지 못하기 때문에 항암 요법의 역할은 매우 중요하다고 할 수 있다. 항암요법에 의한 치료효과를 높이기 위한 최근의 임상 시도는 수술전 선행 항암요법, 항암요법과 방사선 치료의 병합요법, 수술후 보조 항암요법과 방사선치료 등이다.

수술전 선행 항암요법의 대상은 주로 Stage IIIa 환자로서 항암요법으로 국소 미세전이 병소를 박멸하고 병기를 낮추어서(down staging) 완전 절제의 기회를 높일 수 있는 장점이 있으나, 항암요법 기간중 진행하면 수술의 기회를 놓칠 수 있고 항암요법에 관련되어 수술에 의한 이환률과 사망률이 증가할 수 있는 단점이 있다. 아직 가장 좋은 항암요법, 적절한 항암요법의 횟수 등은 연구되어야 할 과제이지만 EP 요법(etoposide, cisplatin), FP 요법(5-FU, cisplatin)과 MVP 요법(mitomycin C, vinblastine, cisplatin), CAP 요법(cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin) 등이 가장 많이 사용되고 있다. 수술전 선행 항암요법 시도 결과 매우 높은 반응률(50~70%), 절제가 불가능했던 폐암이 절제 가능하게 되고, 15~20% 환자에서는 병리학적 완전반응(절제 표본에서 암세포가 발견되지 않는)이 관찰 되는 등 고무적인 효과가 보고되고 있고, 항암요법과 방사선 치료를 병합하기도 한다(표 5). 그러나 생존기간면에서의 선행 항암요법의 결과는 아직 연구대상 환자수가 적기 때문에 조심스럽게 판단해야 하며 더 많은

연구 결과가 필요하다.

항암요법에 방사선치료를 추가하는 병합요법은 방사선치료 범위 밖의 암 세포에도 손상을 주고 방사선치료 효과를 높여서(chemotherapy as radiation sensitizer) 완치 목적으로 시도할 수 있다는 이론적인 매력이었다. Johnson 등³²⁾은 방사선치료와 방사선치료에 vindesine(3 mg/m², 매주 6주간)을 추가한 병합요법, vindesine 단독투여의 효과를 319명의 수술이 불가능하였던 환자에서 비교하였는데 방사선 치료, 병합 요법을 받은 환자의 반응률은 30%, 34%로 vindesine 단독 요법의 10%에 비해 높았지만 생존기간은 차가 없어서 병합요법이 효과 있음을 증명하지 못하였다. Cisplatin을 포함한 항암요법에 방사선 치료를 추가한 임상시도 결과^{33,34)} 미미한 생존기간의 연장을 보였을 뿐 아직 병합요법의 좋은 결과는 없는 실정므로 Phase III 임상시도로 더 연구되어야 하겠다.

수술후 재발을 방지하거나 잔여 병소를 제거하기 위해 치료하는 보조 항암요법과, 방사선치료의 병합 요법의 효과는 아직 불명하기 때문에 수술후 보조요법은 표준 치료법으로 추천되고 있지 않다.

결론적으로 진행성 비소세포 폐암에서의 항암요법의 효과는 비교적 회의적이지만 정확한 임상 병기의 결정을 통한 적절한 초기 환자의 선택, 강력한 효과가 있는 항암제의 개발, 이러한 항암제를 이용한 수술전 선행 항암요법 등의 임상 시도를 통해 좋은 치료 효과와 생존기간이 연장될 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Kristijansen PE, Hansen HH: Mangement of small cell lung cancer. A summary of the Third International Association for the Study of Lung Cancer Workshop on Small Cell Lung Cancer. JNCI 82:263-266, 1990
- 2) Bunn PA Jr, Ihde DC: Small cell bronchogenic carcinoma. A review of therapeutic results. Cancer Treat Rep 1:169-208, 1981
- 3) Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, et al: The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. Cancer 44:406-413, 1979
- 4) Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS, et al: Small cell lung cancer 1973-1983: Early progress and recent

- obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **10**:515-539, 1984
- 5) Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al: VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **3**:1471-1477, 1985
 - 6) Natale RB, Shank B, Hilaris BS, Wittes RE: Combination cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine rapidly alternating with combination cisplatin and VP-16 in treatment of small cell lung cancer. *Am J Med* **79**:303-308, 1985
 - 7) Evans WK, Feld R, Murray N, et al: Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. *Ann Intern Med* **107**:451-458, 1987
 - 8) Johnson RE, Brerton HD, Kent CH: Total therapy for small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* **66**:625-630, 1979
 - 9) Greco FA, Richardson RL, Snell JD, et al: Small cell lung cancer, complete remission and improved survival. *Am J Med* **66**:625-630, 1979
 - 10) Einhorn LH, Bond WH, Hornback N, et al: Long term results in combined modality treatment of small cell carcinoma of the lung. *Sem Oncol* **5**:309-313, 1978
 - 11) Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, et al: A randomized comparison of high-dose versus conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **5**:1731-1738, 1987
 - 12) O'Donnel MR, Ruckdeschel JC, Baxter D, et al: Intensive induction chemotherapy for small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* **571**-575, 1985
 - 13) Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW, et al: Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* **10**:655-662, 1987
 - 14) Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, et al: Mortality and morbidity in long-term surviving patients treated with chemotherapy with or without irradiation for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **4**:1044-1052, 1986
 - 15) Johnson BE, Ihde DC, Bunn PA, et al: Patients with small cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. Data on potential cures, chronic toxicities, and late relapses after a five-to eleven-year follow-up. *Ann Intern Med* **103**:430-438, 1987
 - 16) Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, Ilona Linnoila R, Anderson MJ, Cohen MH, Glatstein E, Minna JD, Ihde DC: Ten-Year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* **8**:398-401, 1990
 - 17) Clark PI, Cottier B, Joel SP, et al: Prolonged administration of single-agent oral etoposide in patients with untreated small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **9**:226 (#878), 1990
 - 18) Johnson DH, Strupp J, Greco FA, et al: Prolonged administration of oral etoposide in previously treated small cell lung patients. A Phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **9**:227, (#878), 1990
 - 19) Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. *Chest* **89**:2258-2328, 1986
 - 20) Longeval E, Klastersky J: Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma-A study for the EORTC lung cancer working party (Belgium). *Cancer* **50**:2751-2756, 1982
 - 21) Albain K, Crowley J, LeBlanc M, et al: Does cisplatin-based therapy improve survival in extensive non-small cell lung cancer? Southwest Oncology Group Studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* **9**:227 (#877), 1990
 - 22) Rosso R, Salvati F, Ardizzoni A, et al: Etoposide versus etoposide plus cisplatin in the treatment of advanced non small cell lung cancer. A FONICAP randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **6**:A732, 1987
 - 23) Luedke DW, Sarma PR, Greco FA, et al: Preliminary report of a randomized trial of vindesine as vindesine with mytomycin or with cisplatin in non-small Cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **6**:A670, 1987
 - 24) Rapp E, Pater J, Willan A, et al: A comparison of best supportive care to two regimens of combination chemotherapy in the management of advanced non-small cell lung cancer. A report of a Canadian multicentre trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **6**:168, 1987
 - 25) Ganz PA, Giflin RA, Haskell CM, et al: Supportive care versus supportive care plus chemotherapy in advanced metastatic lung cancer. Response, survival and quality of life. *Proc Am Soc Clin Oncol* **6**:171, 1987

- 26) Hansen H.H.: Advanced non-small-cell lung cancer: To treat or not to treat? *J Clin Oncol* 5:1711-1712, 1987
- 27) Gralla RJ, Kris MG, Martini N, Zaman M: A neoadjuvant trial in stage IIIa non-small cell lung cancer in patients with clinically apparent mediastinal node involvement with MVP chemotherapy. *Lung Cancer* 4:A161, 1988
- 28) Burkes R, Ginsberg RF, Shepherd M, et al: Phase II pilot program of neoadjuvant chemotherapy for stage III (T1-3, N2, Mo) unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 4:A166, 1988
- 29) Spain R, Anderson P, Speer J, et al: Improved survival with mitomycin-C, cis-platinum in stage III limited, initially inoperable, non-small cell lung cancer. In: *Proceedings of the IV World Conference on Lung Cancer*, Toronto, Canada, 1985, p 33
- 30) Bitran JD, Golomb HM, Hoffman PC, et al: Protochemotherapy in non-small cell lung carcinoma. An attempt to increase surgical resectability and survival. A preliminary report. *Cancer* 57:44-53, 1986
- 31) Weiden P, Piantadosi S: Preoperative chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 113:33-38, 1990
- 32) Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, et al: Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 113:33-38, 1990
- 33) Van Houtte P, Klastersky J, Nguyen H, et al: Comparative randomized study of chest radiotherapy preceded or not by chemotherapy with cisplatin, etoposide and vindesine for the treatment of non-small cell lung cancer. *Proc Am Asso Cancer Res* 25:795, 1984
- 34) Wils JA, Utama I, Naus A, et al: Phase II randomized trial of radiotherapy alone versus the sequential use of chemotherapy and radiotherapy in stage III non small cell lung cancer. Phase II trial of chemotherapy alone in stage IV non small cell lung cancer. *Eur J Cancer. Eur J Cancer Clin Oncol* 20:911-914, 1984