비소세포성 폐암에서 Etoposide-Cisplatin 복합화학요법 및 이와 방사선 치료의 병용요법

한양대학교 의과대학 내과학교실

최 진·임 병 성·최 완 영
신 동 호·박 성 수·이 정 희

— Abstract —

Combination Chemotherapy with Cisplatin and Etoposide in Non-Small Cell Lung Carcinoma

Jin Choi, M.D., Byung Sung Lim, M.D., Wan Young Choi, M.D.
Dong Ho Shin, M.D., Sung Soo Park, M.D. and Jung Hee Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Han Yang University, Seoul, Korea

Of 77 patients with unresectable non-small cell lung cancer 52 patients had recieved chemotherapy with or without radiotherapy and the other 25 patients had been given only supportive treatment without chemotherapy or radiotherapy.

This untreated group of patients was reviewed for information pertinent to the natural history of lung cancer. Cisplatin and etoposide combination was used in treated group.

The overall response rate was 45% with four complete remissions and nineteen partial remissions. Among 52 evaluable patients initial performance status (61% when ECOG 0 or 1, 27% when ECOG 2 or 3) and extent-of-disease (59% when no distant metastases, 26% when distant metastases) affected the response rate of the treated patients, which was significant statistically.

Overall, responding patients survived significantly longer ($p < 0.001$) than non-responders (median survival 60 weeks versus 25). Median survival for treated group with high performance status (ECOG 0 or 1) was 58 weeks compared to 24 weeks with low performance status (ECOG 2 or 3) ($p < 0.001$). Patients having distant metastases have lived shorter compared to those with no distant metastases (median survival 28 weeks vs 48 weeks) ($p < 0.05$). Median survival for treated and untreated patients were 37 and 12 weeks ($p < 0.05$) respectively.

Even among patients with low performance status, treated patients have lived longer than untreated patients, however statistical difference couldn't be compared because of unbalanced patient's characteristics in two groups.

In conclusion, median survival time was related mainly to performance status, extent of disease and response to chemotherapy or radiotherapy. The trial of cisplatin-etoposide chemotherapy with or without radiotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer affects the increase of the survival time. Prospective trial and long term follow up for the untreated group must carefully be investigated.

서 론

폐암 환자의 발생률뿐 아니라 폐암으로 인한 사망률은

매년 증가되고 있는 추세이다¹⁾.

현재 미국에서 매년 진단되는 암 환자중 16% 정도를 차지하고 있으며 암으로 인한 사망중 28% 정도를 차지하고 있다. 한국에서도 경제기획원 통계에 의하면 1986

년도 암으로 인한 사망중 10.5%를 차지하고 있으며 매년 그 수가 증가되고 있다²⁾.

폐암은 흉부 X-선 촬영으로 조기 발견이 가능한 시기가 되면 이미 절반 이상의 환자에서 혈관이나 림파선 전이가 있고 임상 증상을 호소하는 경우는 20% 밖에 되지 않는 것으로 되어 있다. 그러므로 대부분 상당히 진행된 상태에서 발견되므로 그 치료 예후가 불량하다.

국한성 병변을 보이는 비소세포성 폐암의 치료방법으로 폐암과 주위 림파절의 수술적 절제술이 원칙이지만 수술이 가능한 경우가 적어 대부분이 비수술요법에 의존하고 있다^{3~5)}.

방사선 치료는 단독치료를 한 경우 5년 생존율이 10%를 넘지 못하고 있어⁶⁾ 보조적 치료요법으로 활용되고 있다.

화학요법은 소세포성 폐암의 경우 매우 높은 효과를 보이거나 비소세포성 폐암의 경우는 10~20%의 낮은 반응률을 보여 아직은 항암제 투여가 만족할 만한 상태가 아니므로 본 질환에 대한 유효한 화학요법의 개발이 시급하다^{7~8)}. 이와같이 대부분의 폐암 환자가 현재의 치료 방법으로 완치가 될 수 없기 때문에 병의 증상을 완화시키는 보조적인 치료법이 중요하겠고 최근에는 화학요법을 시도하는데 있어서 환자의 수명 및 삶의 질적수준(quality of life)에 점점 관심이 증가되고 있다^{9~12)}.

이에 저자들은 비소세포성폐암 환자들중 수술적 치료가 불가능하였던 stage III과 IV에서 화학요법 및 방사선 치료로 적극적인 치료를 한 치료군과 비치료군에서 생존기간을 조사하고, 치료군에서의 효과 및 부작용을 조사하여 이에 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

대상 환자는 1984년 1월부터 1988년 12월사이 한양대학병원 내과에 입원하여 조직학적으로 비소세포성 폐암으로 진단된 198명중 추적이 가능하였던 환자 77명을 대상으로 하였다. 폐암의 병리조직학적 세포형 분류는 WHO 분류를 따랐다. 환자들은 stage III과 IV로 근치 절제술이 불가능하였고 이중 치료받은 환자는 52명, 치료받지 않는 환자는 25명이었다.

화학요법을 실시한 대상 환자는 심기능, 신기능, 골수기능이 정상인 환자로 혈청 creatinine치가 1.5 mg/dl

이하이고 백혈구수가 4,000/ml 이상, 혈소판수 100,000/ml 이상인 경우에 시행하였다.

2. 화학 요법

모든 환자는 치료전에 흉부 X-선 촬영, 골 주사와 혈액 및 혈청 화학 검사를 실시하였다. 항암제 투여는 제 1일에 etoposide 120 mg/m², cisplatin 60 mg/m²를 투여하고, 제 3, 5일 째 각각 etoposide 120 mg/m²를 투여하였다. 화학요법은 골수기능의 회복에 따라 3~4주마다 시행하였다.

3. 방사선 치료

방사선 치료는 화학 요법을 2회 시행 받은 후 반응을 보이지 않을 때 환자의 수행상태가 화학요법을 하기 어려울 때 실시하였고 화학요법 2회 후 7일째부터 총 5,500~6,500 rad를 6주 정도에 걸쳐 조사하였다. 방사선 치료가 끝난 후 화학요법이 가능한 환자에서 화학요법을 반복 시행하였다.

4. 치료효과 판정

치료 효과는 매 Cycle이 시작되기 전에 이학적 검사 및 흉부 X-선 등의 필요한 검사를 시행하여 판정하였다.

결과 판정은 WHO-EORTC-NCI meeting에서 추천한 방식을 따랐다. 즉 완전관해(complete remission)는 임상적으로 평가 가능한 모든 병변이 소실된 상태로 4주 이상 지속될 때, 부분관해(partial remission)는 측정가능한 병변의 크기가 50% 이상 감소되고 더 이상 진행되는 병변이 보이지 않을 때, 불변(stable disease)는 측정 가능한 병변의 감소가 50% 이하이고 체중이 30% 이상 감소하지 않고 수행상태(performance status)가 감소하지 않은 경우로 하고, 진행(progressive disease)은 병변이 25% 이상 증가하는 경우로 정의하였다¹³⁾. 수행 상태(performance status)는 ECOG Performance Scale로, stage는 American Joint Committee on Cancer에서 추천한 방식으로 하였다^{14,15)}.

생존기간은 진단일로부터 사망일까지 정하고 생존이후의 확인은 환자기록부, 사망진단서, 전화를 이용하였다. 환자의 생존율은 Life table method를 이용하였고¹⁶⁾ 통계적 검증은 t-test와 chi-square test를 이용하였다.

결 과

대상 환자는 총 77예중 화학요법 및 방사선 치료를 받은 환자가 52예이고 치료를 받지 않은 환자가 25예였다. 이들의 평균연령은 치료군과 비치료군에서 각각 58.5세 및 63.4세였다. 성별은 치료군에서 남자 40예, 여자 12예, 비치료군에서 남자 17예, 여자 8예였다. 세포 형별로는 치료군에서 편평세포암종 31예, 선암종 15예, 대세포암종 6예였고 비치료군에서 편평세포암종 14예, 선암종 9예, 대세포암종 2예였다. 중앙범위에 따라 원격전이가 있는 경우(stage IV)와 원격전이가 없는 경우(stage III)는 치료군과 비치료군에서 각각 29예와 23예, 8예 및 17예였다.

수행상태는 ECOG 0-1이 치료군과 비치료군에서 각각 26예 및 5예였고 ECOG 2-3이 각각 26예 및 20예였다(Table 1).

Table 1. Characteristics of the Patients with Non-small Cell Carcinoma of the Lung

Characteristics	Treated Group	Untreated Group	Total
No. of patients	52	25	77
Mean age (range)	58.5 (40-75)	63.4 (39-83)	
Sex			
Male	40	17	57
Female	12	8	20
Histologic type			
squamous cell	32	14	46
adenocarcinoma	15	9	24
large cell	5	2	7
Clinical stage			
stage III	29	8	37
stage IV	23	17	40
Performance status			
*ECOG 0 - 1	26	5	31
ECOG 2 - 3	26	20	46
Treatment modality			
chemotherapy	18		
chemo-radiotherapy	34		

* ECOG : the Eastern Cooperation Oncology Group.

1. 생존 기간

치료군에서 전체 대상환자의 중앙생존 기간은 37주, 비치료군에서는 12주로 나타났다(Fig. 1). 치료군에서 병변의 범위에 따라 비교검토할 때 국한성 병변에서의 중앙 생존기간이 48주로서, 진행성 병변에서의 중앙생존기간 28주에 비해 유의한 연장이 있었다($p < 0.05$)

Fig. 1. Survival curves of treated and untreated group.

Fig. 2. Survival curves according to metastasis.

Fig. 3. Survival curves by modality of treatment.

(Fig. 2).

치료에 따른 성적으로는 화학요법과 방사선 치료의 병용으로 시행한 34예에서 화학요법만 실시한 환자군에 비해 중앙 생존기간이 다소 연장되었으나, 통계학적 유의성이 없었다(Fig. 3). 관해군에서 중앙생존기간이 60주로 비관해군의 25주에 비해, 수행상태가 좋은 환자가 나쁜 환자에 비해 유의한 생존기간의 연장이 있었다($p < 0.001$) (Fig. 4, 5). 그러나 선암종 환자와 편평세포암종 환자에 있어서는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 6).

치료군과 비치료군간의 여러 요인에 있어서 현격한 차이가 있으므로 두 군간의 생존기간의 비교가 불가능하지만, 수행상태가 나쁜 환자에서 치료군이 비치료군에 비해 다소 연장된 생존기간을 보였다(Fig. 5, Table 4).

2. 치료 관해율

치료군 52예중 완전관해 (complete remission)는 4예(8%), 부분관해 (partial remission)는 19예 (37%), 불

Fig. 4. Survival curves by therapeutic response.

Fig. 5. Survival curves by performance status.

변 (stable disease)은 19예 (37%), 진행성병변 (progressive disease)은 10예 (19%)로 전체적인 관해율이 45%이었다.

화학요법을 시행한 18예 중에서 완전관해는 1예 (6%), 부분 관해는 6예 (33%), 불변은 9예 (50%), 진행성 병변은 2예 (11%)로 전체적인 관해율이 39%이고 방사선 치료를 병행한 경우 47%로 추가 반응을 보였다 (Table 3).

관해율의 정도는 수행상태가 좋을 수록 그리고 원격전이 없을수록 통계학적으로 유의하게 ($p < 0.05$) 높은 관해율을 보였으나 편평세포암종과 선암종간의 관해율의 차이는 없었다 (Table 2). 또한 화학요법 단독시행군과 방사선 치료요법과 화학요법을 병행한 군간의 관해율에 있어 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

3. 부작용

치료중 발생한 혈액학적 부작용으로는 백혈구 감소가

Fig. 6. Survival curves by cell types.

Table 2. Response Rate According to Pretreatment Status

	Response rate	P value
Performance status		
ECOG 0 - 1	16/26 (61%)	< 0.05
ECOG 2 - 3	7/26 (27%)	
histologic type		
squamous cell	14/32 (44%)	NS
adenocarcinoma	6/15 (40%)	
large cell	3/ 5 (60%)	
Extension of disease		
limited (stage III)	17/29 (59%)	< 0.05
extended (stage IV)	6/23 (26%)	

Table 3. Response Rate after Treatment

	Chemotherapy	Chemo-radiotherapy	Total
CR	1/18 (6%)	3/34 (9%)	4/52 (8%)
PR	6/18 (33%)	13/34 (38%)	19/52 (36.5%)
SD	9/18 (50%)	10/34 (29%)	19/52 (36.5%)
PD	2/18 (11%)	8/34 (24%)	10/52 (19%)
CR : Complete Remission PR : Partial Remission			
SD : Stable Disease PD : Progressive Disease			

Table 4. Median Survival Times (weeks) According to Characteristics of the Study Groups

Prognostic factor	Treated Group	Untreated Group
Histologic type		
squamous cell	33	15
adenocarcinoma	38	11
Performance status		
ECOG 0 - 1	58	
ECOG 2 - 3	24	12
Treatment modality		
chemotherapy	33	
chemo-radiotherapy	41	
Extension of disease		
limited (stage III)	48	
extended (stage IV)	28	
Response		
responder	60	
non-responder	25	
Total	37	12

23%, 혈소판 감소가 4% 있었다. cisplatin 사용으로 인한 신장의 독성은 전체에서 4예가 있었으나 일시적으로 creatinine치가 증가되었다가 정상치로 떨어졌다. 가장 많은 부작용으로 탈모증이 모든 환자에서 발생하였고, 오심 및 구토가 67%에서 있었다.

고 안

폐암중 소세포암종과는 달리 비소세포암종은 비교적 항암화학요법에 잘 반응하지 않는 종양으로 간주되고 있

Table 5. Toxicities Associated with Chemotherapy Regimens (Etoposide, Cisplatin)

Side effects	No. of patient
Alopecia	52/52 (100%)
Nausea/Vomiting	35/52 (67%)
Leukopenia	12/52 (23%)
Anemia	8/52 (15%)
Thrombocytopenia	2/52 (4%)

다^{17,18)}. 종래 사용되어 오던 항암제로서 cyclophosphamide, nitrosourea, methotrexate, adriamycin는 단일제로서 혹은 복합화학요법으로 관해율이 20% 미만 이었고 크게 생존율의 향상이 없었다. 항암제 가운데 ifosfomide, cisplatin, mitomycin-C, vinblastine, vindesine 등은 현재 비소세포암에 좀더 유효한 약제로 인정되고 있고 종래의 복합화학요법으로 소세포암에 유효한 몇가지 약제를 여러가지로 복합하여 시도하였다.

Chanimian 등은 MACC(methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide 및 CCNU) 화학요법시 비소세포암에서 37%의 높은 관해율을 보고하였으나¹⁹⁾ Vogel 등은 관해율 12%로 MACC 화학요법이 생존기간에 유의한 영향을 미치지 못하는 것으로 보고하였다²⁰⁾.

Cisplatin을 추측으로 한 복합화학요법은 처음 CAP(cyclophosphamide adriamycin, and cisplatin)를 최초로 cisplatin과 vindesine, cisplatin과 etoposide 등이 높은 관해율이 있는 것으로 보고되고 있다.

Cisplatin 단독 투여로 대개 20% 정도의 관해율을 보고하고 있으나 cisplatin을 포함한 복합화학요법이 cisplatin을 제외한 나머지 약제들만을 사용했을 때보다 훨씬 큰 효과가 있다고 보고되고 있다²¹⁾. CAP 복합화학요법은 Eagan 등이 비소세포성 폐암에서 39%의 관해율을 보고한 이래 평균 25%의 관해율을 보이고 있다^{22,23)}. Cisplatin과 vindesine을 복합하는 경우 Gralla 등은 85예의 환자에서 43%의 관해율을 보고하였고²⁴⁾ 저자에 따라 20~50%의 관해율을 보고하고 있다. Podophyllotoxin 유도체인 etoposide는 동물실험에서 cisplatin과 복합사용시 상승작용을 보임을 보고하였고 임상적으로 소세포암에서 높은 관해율이 보고되고 있다. 1982년 Longeval은 94예의 환자에서 cisplatin-etoposide 복합화학 요법을 실시하여 38%의 관해율을 보고하였다²⁵⁾.

저자들이 관찰한 비소세포성 폐암에 대한 cisplatin-etoposide 복합화학요법에서 전체적인 관해율이 39%이고 방사선 치료를 병행한 경우 47%로 다른 보고들과 유사한 관해율을 보였다. 이와같이 cisplatin을 주축으로 한 화학요법의 관해율이 보고자에 따라 차이가 나는 것은 여러요인이 관여할 것으로 생각되고 관해율과 생존기간에 영향을 미칠 수 있는 중요한 인자^{26,27)}인 수행상태, 병의 진행정도, 체중감소 여부, 원격전이 장소와 수, 세포 형태 등으로 세분하여 볼때 관해율과 수행상태, 병의 진행정도와는 밀접한 관계가 있는 것으로 관찰되었다.

생존기간은 수행상태, 병의 진행정도 및 치료에 대한 반응에 밀접한 관계를 보여주고 있으며 방사선치료가 병행된 경우 생존기간의 연장을 보였으나 통계적 의의가 없었고, 세포형별에 따른 차이도 관찰할 수 없었다.

방사선 치료병행은 수행상태가 나쁜 경우, 화학요법 치료에 반응이 없는 경우에 시행하였으므로 방사선 치료에 대한 치료 효과를 엄밀히 비교할 수는 없었다.

치료군과 비치료군간의 여러요인에 있어서 현격한 차이가 있으므로 두군간의 생존기간의 비교가 불가능하다. 전체 치료군에 대한 중앙생존기간은 39주로 비치료군 12주에 비하여 연장된 생존기간을 보였으나 수행상태가 나쁜 경우 (ECOG 2-3)에는 치료군의 중앙생존기간이 24주 비 치료군의 중앙생존기간이 12주로 다소 연장된 생존기간을 보였다.

수술 불가능한 비소세포성 폐암에서 이와같은 화학요법이 관해율에 있어서는 어느 정도 향상을 보이고 있지만 이것이 환자의 생존기간을 어느 정도 증가시키고, 삶의 질 (quality of life)을 향상시키지는지는 관심의 대상이 되었고 현재 삶의 질을 향상시켜주려는 노력이 시도되고 있다.

그러므로 비소세포성 폐암 환자에서 수행상태가 나쁘고 (ECOG 2-3) 병이 진행된 환자에서 화학요법이나 방사선 치료를 할 경우 환자의 생존기간 및 삶의 질 (quality of life) 등을 고려하여 잘 선별하여 시행하여야 하겠고 보존적 치료요법 (supportive care)에 좀더 관심을 가져야 하겠다.

결 론

저자들은 1984년 1월부터 1988년 12월 사이 한양대학 병원 내과에 입원하여 조직학적으로 비소세포성 폐암으

로 진단된 환자중 화학요법과 방사선 치료를 시행한 환자와 치료 받지 않은 환자를 대상으로 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 치료군에서 전체 대상환자의 중앙생존기간은 37주, 비치료군에서는 12주로 나타났다 ($p < 0.05$).

수행상태가 나쁜 환자 (ECOG, Grade 2-3)에서 치료군의 중앙생존기간이 24주로 비치료군의 중앙생존기간 12주에 비해 다소 연장된 생존기간을 보였다.

2) 치료군의 52예중 완전관해는 4예 (8%), 부분관해는 19예 (37%), 진행성 병변은 10예 (19%)로 전체적인 관해율은 45%이었고 환자의 수행상태가 좋을수록, 원격전이가 없을수록 높은 관해율을 보였다.

3) 치료군에서 관해군의 중앙생존기간이 60주로 비관해군의 중앙생존기간 25주에 비해 생존기간이 유의하게 연장되어 있었으며 ($p < 0.001$) 수행상태가 좋은 환자가 나쁜 환자에 비해 유의한 생존기간의 연장이 있었고 ($p < 0.001$), stage III 환자와 stage IV 환자의 중앙생존기간은 각각 48주, 28주로 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$).

4) 치료중 발생한 부작용은 탈모증, 구역, 구토 등이 제일 많았으며 혈액학적 부작용 및 신장독성이 있었으나, 모두 가역적인 부작용으로 전예에서 회복되어 환자의 사망에 직접적인 영향을 주지 않았다.

이상과 같은 결과로 비소세포성 폐암환자에서 치료군과 비치료군간의 비교는 불가능하지만 치료군에서 비치료군보다는 생존기간의 연장이 있는 것으로 사료되며 수행 상태가 나쁘고, 병이 진행된 환자에서 화학요법이나 방사선치료를 할 때 환자의 생존기간을 어느 정도 증가시키고, 삶의 질 (quality of life)를 어느 정도 향상시키는지를 염두에 두고 치료에 임하여야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Silverberg E: Cancer statistics. 1987. CA 37:2, 1987
- 2) 사망원인 통계보고 및 추계인구. 1986년. 경제기획원 : 사망진단서, 출생증명서 작성지침. p 196. 경제기획원, 대한의학협회, 대한병원협회, 1988
- 3) 김영준, 김주환, 노재경, 정현철, 임세중, 박용준, 장준, 김정규, 이원영 : 비소세포성 폐암에 대한 cisplatin, vp-16 복합화학요법의 효과. 대한내과학회 잡지 36:637, 1988
- 4) 권순인, 김구열, 김시영, 윤취중, 유지홍, 강홍모, 조

- 경삼 : 진행성 비소폐암에서 cisplatin, etoposide, vinblastine (PEV)의 복합화학요법의 효과. 대한내과학회잡지 38:354, 1990
- 5) Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ: Results of resection in non-oat carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 198;386, 1983
 - 6) Coy P, Knelly GM: The role of curative radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Cancer* 45:698, 1980
 - 7) Hoffman PC, Bitran JD, Golmb HM: Chemotherapy of metastatic non-small cell bronchogenic carcinoma. *Seminars in Oncology* 10:111, 1983
 - 8) Sarna GP, Holmes EC, Petrovich Z, Figlin RA: Lung cancer. In: Haskell CM, eds, *Cancer treatment*. 2nd ed, p 180, Philadelphia. WB Saunders Co, 1985
 - 9) Ganz PA, Haskell CM, Figlin RA, Soto NL, Siau J: Estimating the quality of life in clinical trial of patients with metastatic lung cancer using the karnofsky performance status and the functional living index. *Cancer* 61:849, 1988
 - 10) De Haes JCJM, Van Knippenberg FCE: The quality of life in of patients: A review of the literature *Soc Sci Med* 20:809, 1985
 - 11) Fayers PM, Jones DR: Measuring and analyzing quality of life in cancer clinical trials: A review. *stat Med* 2:429, 1983
 - 12) Schipper H, Levitt M: Measuring the quality of life: Risks and benefits. *Can Treat Rep* 69:1115, 1985
 - 13) WHO handbook for reporting results of cancer treatment, Geneva: World Health Organization 1979
 - 14) Fishman AP: Pulmonary diseases and disorders, 2nd ed. Vol 3:1984, New York, McGraw-Hill, Co 1988
 - 15) Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89:225s, 1986
 - 16) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observation. *Am Statistical Association Journal* 53:457, 1958
 - 17) Hande KR, Desprez RM: Chemotherapy and Radiation Therapy for non-small cell lung carcinoma. *Clinics in Chest Medicine* 3:399, 1982
 - 18) Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ: Cancer of the lung. In: Devita Jr, VT. eds *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2nd ed, p 507 Philadelphia, JB, Lippincott Co, 1985
 - 19) Chahinian AP, Arnold DJ, Cohen JM, Purpora DP, Jaffrey IS, Teirstein AS, Kirschner PA, Holland JF: Chemotherapy for bronchogenic carcinoma: Methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide and lomustine. *JAMA* 237:2392, 1977
 - 20) Vogl SE, Mehta CR, Cohen MH: MACC chemotherapy for adenocarcinoma and epidermoid carcinoma of the lung: Low response rate in a cooperative group study, *Cancer* 44:864, 1979
 - 21) Eagan RT, Fleming TR, Frytak S, Creagan ET, Ingle JN, Kvals LK: A role of cis-dichlorodiamineplatin in squamous cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 64:87, 1980
 - 22) Eagan RT, Ingle JN, Frytak S, Rubin J, Kvals LK, Carr DT, Coles DT, O'Fallon JR: Platinum-based polychemotherapy versus dihydroglucitol in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 61:1339, 1977
 - 23) Evans WK, Feld R, De Boer G, Osoba D, Curtis JE, Baker MA, Myers RE, Quirt IC, Pritchard KI, Brown TC, Kutas GJ, Blackstein ME, Ottema B, Millband L: Cyclophosphamide, doxorubicin and cis-platin in the treatment of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 65:947, 1981
 - 24) Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP, Broun DWJ, Dukeman ME, Martini N, Young CW, Golbey RB: Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung: A randomized trial investigating two dosage schedules. *Ann Intern Med* 95:414, 1981
 - 25) Longeval E, Klastersky J: Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. A study by the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium). *Cancer* 50:2751, 1982
 - 26) Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *JNCI* 65:25, 1980
 - 27) Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE, Smith TL, Gehan EA, Samuels ML: Survival with inoperable lung cancer. An integration of prognostic variables base on simple clinical criteria. *Cancer* 39:303, 1977