Cancer Research and Treatment 2003;35(4):294-298

Phase II Study of Gemcitabine and Vinorelbine as Second-Line Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Yoon Jae Kim, M.D.[1], **Joo Hyuk Sohn**, M.D.[1,2], **Chul Kim**, M.D.[1], **Yong Tai Kim**, M.D.[1,2], **Hai Jin Kim**, M.D.[4], **Joong Bae Ahn**, M.D.[3], **Se Kyu Kim**, M.D.[1], **Joon Chang**, M.D.[1], **Nae Choon Yoo**, M.D.[1,2], **Joo Hang Kim**, M.D.[1,2] and **Jae Yong Cho**, M.D.[4]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine; [3]National Health Insurance Corporation, Ilsan Hospital; [4]Young Dong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: **With the increased use of chemotherapy for non small cell lung cancer (NSCLC), a growing group of patients can now be considered for second-line chemotherapy. However, guidelines for the second line treatment remain to be developed. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of the gemcitabine and vinorelbine combination therapy in patients with advanced NSCLC, pretreated with taxane and platinum based regimens. Gemcitabine has already demonstrated activity in this patient group, with the combination therapy having been reported to be well tolerated in previous phase I/II studies.**

Materials and Methods: **Forty two patients with advanced NSCLC (stages III/IV), having received prior taxane and platinum based chemotherapy, with an ECOG performance status (PS) 0～2, and unimpaired hematopoietic and organ function, were treated with vinorelbine, 20 mg/m^2, followed by gemcitabine, 1,000 mg/m^2, both administered on days 1, 8 and 15, every 4 weeks.**

Results: **Out of the 42 patients enrolled, 41 were evaluable for their response, and all 42 for their toxicity. The patient's characteristics were as follows; median age=60 years (42～73), median PS=1 (range 0～2), a gender ratio 31 : 11 males/females, with stages IIIA, IIIB and IV in 3, 14 and 25 cases. The objective responses included a partial response (PR) 8/41 (19.5%), a stable disease 15/41 (36.6%) and a progressive disease 18/41 (43.9%). The median time-to progression (TTP) and survival were 4 months, ranging from 2 to 14 months, and 8 months, ranging from 2 to 17+ months, respectively. Grade 3 neutropenia was seen in 19% of the patient, and there was no grade 4 neutropenia or episodes of febrile neutropenia. No grade 4 thrombocytopenia or other grade 3/4 non-hematological toxicities were observed.**

Conclusion: **The combination of gemcitabine/vinorelbine is active and well tolerated in patients with advanced NSCLC having failed prior taxane/platinum therapy.** ***(Cancer Research and Treatment 2003;35:294-298)***

Key Words: **Non-small cell lung cancer, Second line chemotherapy, Gemcitabine, Vinorelbine**

서 론

서구에서 폐암은 가장 흔한 악성종양이며 그 발생률은 10만 명당 70명 정도로 보고되고 있다. 이 중 수술적 절제가 가능한 경우는 30% 정도로서 처음 발견된 당시부터 이미 진행되어 발견되는 경우가 대부분이기 때문에 5년 생존율은 14% 정도로 보고되고 있다(1). 우리나라에서도 흡연의 인구가 많아짐에 따라 최근 그 발생이 급격하게 증가하고 있는 추세이고 서구와 마찬가지로 처음 발견되었을 때 이미 수술이 불가능한 경우가 많다. 수술이 불가능한 진행성 비소세포 폐암의 경우 치료법의 향상에도 불구하고 아직까지는 대부분의 환자들이 병의 진행으로 생존율이 낮다. 현재 복합 항암화학요법, 고용량의 방사선 요법, 또는 약물 방사선 병합요법이 시도되고 있으며, 1995년 52개의 무작위 비교 연구를 분석한 결과 cisplatin을 기반으로 한 항암화학요법이 사망의 위험률을 27% 낮추어 주고, 무병 생존기간을 2개월 증가시키고 1년 생존율을 10% 연장시켜 준다는 보고가 있어(2), 진행 및 전이성 비소세포 폐암 치료에 현재 cisplatin을 포함한 복합 화학요법이 표준 치료로 이용되고 있다. 그러나 cisplatin을 기본으로 한 약물치료는 적절한 수액요법과 항구토제 등에도 불구하고 오심, 구토를 비롯한 심각한 혈액학적 및 비혈액학적 독성이 문제가 되고 있고,

Correspondence: Jae Yong Cho, Department of Medical Oncology, Young Dong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea. (Tel) +82-2-3497-3310, (Fax) +82-2-3463-3882, (E-mail) chojy@yumc.yonsei.ac.kr

Received March 26, 2003, Accepted July 31, 2003

cisplatin을 기본으로 한 약물로 진행성 비소세포 폐암환자들을 일차 치료하여도 반응이 없거나 재발하는 빈도가 증가하는 추세여서(3), 2차 치료 약제의 필요성이 점점 증가하고 있다.

Gemcitabine은 nucleoside의 항대사물질로 폐암, 췌장 암, 난소암, 유방암 등에 사용되어 왔으며 이전에 항암요법을 시행하지 않은 비소세포 폐암 환자에 사용되어 반응률은 20～26% 정도로 알려져 있으며(4), 최근 2차 약제로 투여되었을 경우에도 효과가 있는 것으로 보고되었다(5). Vinorelbine은 반합성 vinca alkaloid로 비소세포 폐암의 일차 약제로 단독 요법으로 사용되었을 때의 반응률은 10～12% 정도로 알려져 있으며(6～8), 이 두 약물은 사용 스케줄이 비슷한 반면에 약물 작용 및 부작용이 상이하면서 두 약물 모두 독성이 적어서 병합요법을 시행하기에 적절하다. 그러나, 이의 병합요법이 기존의 platinum제를 일차적으로 시행한 군에서의 치료 효과에 관하여서는 아직 많은 연구가 진행되지 않고 있다. 최근에는 많은 진행성 비소세포 폐암 환자들이 새로운 약제들로 구성된 요법으로 일차 항암치료를 시행하여, 이 중 많은 환자들은 운동 수행능력이 양호하여 이차 항암치료의 적응이 되고 있다. 특히 일차 치료로 taxane과 platinum 요법으로 치료를 받고 있어 이 경우 치료 반응이 없는 환자들에게 gemcitabine과 vinorelbine 복합화학요법은 이차 치료 요법으로서 유용하다고 생각한다. 따라서 본 연구에서는 taxane과 platinum으로 일차 치료 후 치료에 반응이 없거나 재발한 비소세포 폐암 환자를 대상으로 하여 gemcitabine과 vinorelbine의 병합요법을 시행하여 그 치료 효과와 생존율 및 독성을 평가하였다.

대상 및 방법

1) 대상 환자

2000년 1월부터 2002년 12월까지 연세의료원 신촌, 영동세브란스병원 및 연세 암센터에 내원한 진행성 비소세포 폐암 환자 중 taxane과 platinum 요법으로 1차 화학 요법을 시행 받은 146명 중 초기에 치료 반응이 없거나(33예, 23%), 치료 반응이 있었던 환자 중 병의 진행이 나타난 예를 대상으로 하였다(9예, 6%). 일차 치료의 치료 반응률은 32%, 1년 생존율은 43%였다. 대상 환자의 선정기준은 본 연구에 자의로 동의하며, 75세 이하인 환자로, 조직학적으로 혹은 세포학적으로 비소세포 폐암으로 확진되고, 활동도는 ECOG 기준으로 0～2이면서, 전산화단층촬영이나 신체 검진상 명확한 측정 가능한 병이 있으며, 적절한 골수, 간 및 신기능을 가졌으며(Hb＞10 gm/dL, WBC＞4,000/mm^3, platelet＞100,000/mm^3, bilirubin＜2.0 mg/dL, AST/ALT＜3×normal, creatinine＜1.5 mg/dL) 조절되지 않는 심각한 동반 질환이 없는 환자를 대상으로 하였다.

2) 병기결정

치료 시작 전에 모든 환자에 있어서 병력 청취 및 신체검사, 흉부 단순 X-선 검사, 흉부 전산화단층촬영 등을 시행하였고 필요한 경우 전신 골 주사와 기관지 내시경을 추가로 시행하였으며 뇌전이가 의심되는 경우 뇌자기공명촬영이나 전산화단층촬영으로 확인하였다. 병기는 AJCC기준에 의한 TNM staging에 따라 결정하였다.

3) 치료방법

항암화학요법은 vinorelbine 20 mg/m^2 (0.9% 생리 식염수 100 ml에 희석하여 10분간 정주)과 gemcitabine 1,000 mg/m^2 (0.9% 생리 식염수 250 ml에 희석하여 30분간 정주)을 각각 제1일, 8일과 15일째 투여하였고 약물의 투여는 외래에서 4주 간격으로 시행함을 원칙으로 하였다. 항구토제는 ondansetron 8 mg 혹은 granisetron 3 mg을 항암제 투여 전 정주하였다. 병의 진행이 없으면 최대 6회까지 투여하였으며, 치료 반응이 없거나 환자가 중증의 독성을 나타내어 투약이 어려운 경우 및 환자가 투약을 거절하는 경우에는 투약을 종료하였다. 매 약물 투여 전 혈액검사를 실시하여 백혈구 수치가 3,000/mm^3 미만이거나 혈소판 수치가 100,000/mm^3 미만인 경우는 투여를 1주 연기하였으며, 연속 2주 이상 연기되면 회복까지 치료를 일시 중단하였다. NCI 독성 분류로 grade III-IV 해당하는 독성이 발생한 경우에는 gemcitabine과 navelbine을 20% 감량하여 투여하였으며, 다시 발생시 40% 감량하여 투여하였다.

4) 반응 및 독성평가

매 약물 투여 시에 혈액검사를 시행하였고, 매 2주기마다 흉부 전산화단층촬영을 시행하여 치료 반응을 평가하였다. 필요 시 양전자방출 단층촬영 (PET)을 시행하였다. 치료효과에 대한 판정은 WHO 표준 기준에 따라 임상적으로 계측 가능한 병이 완전히 소실되고 이것이 4주 이상 지속된 경우 완전반응, 새로운 병이 발생하지 않고 기존 병의 총면적이 50% 이상 감소되며 4주 이상 지속된 경우 부분반응, 기존 병이 50% 미만의 감소를 보이거나 또는 25% 미만의 증가를 보이는 경우에 불변, 그리고 병이 25% 이상 증가되거나 새로운 병이 발생하는 경우 진행으로 판정하였다. 골전이나 악성늑막 삼출 악화 시에도 질병의 진행으로 간주하였다. 약물의 용량강도(dose intensity)와 상대 용량강도(relative dose intensity)를 측정하였으며, 병의 진행까지 기간은 약물 투여시점부터 진행이 확인된 날로 정의하였고 전체

생존기간은 약물 투여 시점부터 최종 관찰일 또는 사망일로 정의하였다. 항암화학요법 후의 부작용은 NCI 독성분류를 사용하여 평가하였다.

5) 연구방법 및 통계

본 연구의 목표는 치료 반응률, 반응유지 기간, 및 전체 생존기간을 평가하였고, 치료에 따른 독성을 평가하여 치료의 안정성을 평가하고자 하였다. 생존기간의 산출 비교는 Kaplan-Meier method 및 log-rank test를 이용한 단변량 분석을 시행하였다. 최소 치료 반응률 20% 예상(7% 신뢰 구간)으로 계산된 대상 환자의 수는 40예였다.

결 과

1) 대상 환자의 특성

총 42명의 환자가 연구에 포함되었고, 이 중 1예는 1회 치료 후 치료 중단하여 치료 평가에서는 제외되었으나 독성평가에는 포함되었다. 연령분포는 42～73세로 중앙치가 60세이었으며 남자가 31명(74%), 여자가 11명(26%)이었으며, 활동도는 ECOG 0～1이 35명(83%), 2가 8명(17%)으로 대부분 양호하였다. 치료 시의 병기는 IIIA 3명(7%), IIIB 14명(33%) 및 IV 25명(60%)이었다. 조직학적으로는 평편상피세포암이 15명(36%), 선암이 25명(60%)였고, 나머지 세포형이 2명(5%)이었다. 과거치료로서 수술을 시행한 예가 6명(14%), 방사선 치료를 시행한 예가 12명(29%)이었다. 일차 항암화학요법은 taxotere과 cisplatin 요법 20명(48%), paclitaxel과 cisplatin 요법 18명(43%), paclitaxel과 carboplatin 요법 4명(9%)이었다(Table 1).

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	No (%)
No of total patient	42 (100)
Age (years)	
Median (range)	60 (42～73)
Sex	
Male	31 (74)
Female	11 (26)
Performance status	
0～1	35 (83)
2	8 (17)
Stage	
IIIa	3 (7)
IIIb	14 (33)
IV	25 (60)
Histology	
Squamous cell	15 (35)
Adenocarcinoma	25 (60)
Others	2 (5)
Previous treatment	
Surgery	6 (14)
Radiotherapy	12 (29)
First-line chemotherapy	
Taxotere+cisplatin	20 (48)
Paclitaxel+cisplatin	18 (43)
Paclitaxel+carboplatin	4 (9)

2) 반응률과 생존기간

42명의 환자 중에서 41명의 환자가 치료 효과의 평가가 가능 하였고, 완전반응은 1예도 관찰되지 않았으며, 부분반응은 8명(19.5%). 불변은 15명(36.6%), 진행은 18명(43.9%)으로, 총 치료반응률은 19.5% 였다. 반응을 보인 환자의 반응 유지기간의 중앙값은 4개월(2～14개월)이었고 생존기간의 중앙값은 8개월(2～17개월)이었으며, 전체환자의 1년 생존율은 24.1%였다(Fig. 1).

조직형, 병기, 1차 치료에 대한 치료 반응 여부 및 ECOG 활동도에 따른 다변량 분석 결과 치료반응률 및 생존율에 유의한 차이는 없었다.

3) 용량강도

Gemcitabine의 용량강도의 중앙치는 637.7 mg/m^2/week (505.3～723.1 mg/m^2/week)였으며, 상대 용량강도의 중앙치는 81.6% (64.7～93.6%)였다. Vinorelbine의 경우에는 용량강도의 중앙치는 11.8 mg/m^2/week (8.0～13.5 mg/m^2/week)였으며, 상대 용량강도의 중앙치는 75.3% (63.9～89.8%) 였다. 평균 상대 용량강도는 78.4% (54.7～93.6%)였다. 제1, 2주

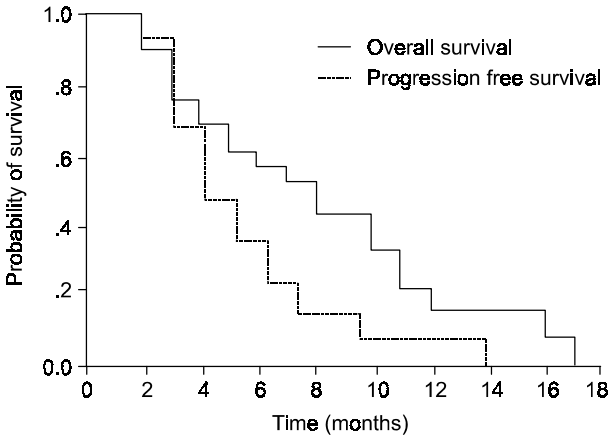

Fig. 1. Kaplan-Meier probability of progression free and overall survival for patients treated with gemcitabine and vinorelbine as second line chemotherapy. The median progression free and overall survival time was 4 and 8 months respectively, and the one year survival rate was 24.1%.

Table 2. Toxicities (NCI - common Toxicity criteria (CTC) grade) of gemcitabine and vinorelbine (n=42)

Toxicity	NCI - CTC grade			
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
Hematological				
Leukopenia	12 (29)	11 (26)	8 (19)	0
Thrombocytopenia	8 (19)	3 (7)	2 (5)	0
Anemia	12 (29)	5 (12)	2 (5)	0
Non-hematological				
Nausea and vomiting	8 (19)	2 (5)	0	0
Mucositis	1 (2)	0	0	0
Peripheral neuropathy	12 (29)	4 (9)	0	0
Diarrhea	3 (7)	1 (2)	0	0
Hepatic	3 (7)	1 (2)	0	0
Asthenia, fatigue	5 (12)	2 (5)	0	0

및 3주째 gemcitabine과 vinorelbine 상대 용량강도의 중앙치는 각각 78.4%, 75.3% 및 72.2%이며, 3주째 감소 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

4) 부작용

42명의 환자에서 총 153회의 화학요법이 시행되었으며 독성평가는 혈액학적 독성과 비혈액학적 독성으로 나누어 평가하였으며 NCI 기준으로 3도에 해당하는 부작용은 혈액학적으로 백혈구 감소가 19%로 가장 많았고, 그외 빈혈과 혈소판 감소가 모두 5% 관찰되었다(Table 2). 이들은 모두 보존적 치료로 조절가능하였고 용량 감량하여 치료를 진행하였다. 4도에 해당하는 심한 독성으로 조기 사망한 환자는 1예에서도 발생하지 않았다. 비혈액학적 부작용은 모두 1～2도로 조절 가능하였다.

고 찰

최근 수술 후 재발하였거나 수술이 불가능한 진행 비소세포폐암 환자들을 대상으로 항암화학요법, 특히 taxane계 약물과 platinum계 약물의 병용요법(paclitaxel과 platinum, taxotere와 platinum)이 일차 치료로 널리 이용되고 있으며, 과거 약제들과 platinum의 병용 요법에 비해 향상된 성적들이 보고되고 있다. 그러나 아직 치료효과와 장기 생존율은 낮아 2차 치료로서 구제 요법의 필요성이 점점 증가하고 있다(9～11).

Vinorelbine은 비소세포 폐암의 2차 약물로 단독으로 사용된 경우, 약 20%의 반응률을 보였다(12～14). 우리나라에서는 1차 약제로서의 vinorelbine은 단독 혹은 병합요법으로의 연구는 있으나 2차 약제로서의 vinorelbine에 관한 연구는 없었다.

Gemcitabine은 vinorelbine보다는 2차 약제로서 비소세포폐암에 더 많은 보고가 있는 약으로 단독으로 사용하였을 때 관해율은 6～20%인 것으로 알려져 있다(15～20). 2차 약제로서 gemcitabine을 paclitaxel과 병용 투여하여 18%의 치료 반응률(21), topotecan과의 병합요법으로 18%의 치료 반응률이 보고되었다(22). 이것은 단독으로 사용하였을 경우와 비교하여 커다란 차이를 보이지 않는 결과였다. 본 연구에 사용된 gemcitabine과 vinorelbine의 병합요법은 1차 약제로 사용되었을 경우 36%의 치료 반응률과 8.3개월의 중앙생존기간의 보고가 있었다(23). 그 후 2차 약제로 gemcitabine과 vinorelbine을 병합하여 사용한 여러 보고에서 20～22.5%의 치료 반응률이 보고되어 2차 약제로서의 가능성을 보여주었다(24,25).

본 연구에서 전체 환자의 치료 반응률은 19.5%였으며, 이는 다른 연구자들의 보고와 유사하였다. 항암화학요법에 의한 독성은 gemcitabine과 vinorelbine 단독으로 사용한 보고에서 전반적으로 부작용이 적은 것으로 나타났고 이 두 약제의 병합요법을 시행한 보고 중 비교적 독성이 높은 보고에서도 3/4도 이상의 독성은 백혈구 감소가 25%, 혈소판 감소가 19%, 빈혈이 22%여서 전반적으로 중등도 정도의 부작용을 보고하였다(26). 본 연구에서는 3도의 혈액학적 독성으로 백혈구 감소가 19%, 혈소판 감소와 빈혈이 각각 5%의 환자에서 관찰되었다. 백혈구 감소가 비교적 빈번히 발현되었으나 감염이 동반되어 사망하거나 치료 중단한 경우는 발생하지 않았다. 비혈액학적 부작용으로는 경도의 오심 및 구토, 전신 피로감 등이 발생하였으나 항암제 치료계획에 영향을 미치지 않았으며 조절 가능하였다.

기존의 항암화학요법은 3주 간격으로 2회 투여하는 요법과 4주 간격으로 3회 투여요법이 사용된다. 본 연구에서는 4주간격의 투여 방법을 택하였다. 평균적인 상대 용량 강도는 78.4%여서 비교적 적정 용량이 투여되었으며, 이는 비혈액학적 부작용이 심하지 않아 환자들의 순응도가 높았기 때문으로 생각된다. 3주 혹은 4주 간격의 투여 중 어느 것이 환자에게 적은 부작용을 나타내면서 적절한 약물 반응을 나타낼지는 추가의 비교연구가 필요하나, 치료반응의 차이가 유의하지 않으면 3주간격의 투여가 환자들의 순응도를 높이고 부작용을 감소시킬 수 있다고 생각한다.

결과적으로 이차 약제로서 gemcitabine과 vinorelbine 병용요법은 효과적으로 생각되며 지금까지 2차 약제로 사용된 taxotere 또는 gemcitabine 단독요법 등과는 3상 연구를 통하여 그 독성과 효용성이 비교 검증되어야 할 것으로 생각한다.

결 론

Taxane과 platinum으로 일차 치료 후 치료에 반응이 없거나 재발한 비소세포 폐암환자를 대상으로 gemcitabine과 vinorelbine의 병합요법을 시행하여, 치료 반응률은 19.5%, 1년 생존율은 24.1%로서 유효하며, 독성은 경미하고 조절 가능하여 3상 연구를 통한 비교 검증이 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Cancer of the lung. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Vol 1. 6th ed. Philadelphia: Lippincott 2001:925-983.
2. Non- Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995;311:899-909.
3. Carney DN. Non-small cell lung cancer: slow but definite progress. Semin Oncol 1996;11:1866-1872.
4. Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, Tsai CM, Lin WC, Yang KY, Whang-Peng J. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. J Clin Oncol 1997;15:2097-2102.
5. Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T, Weynants P, Cottier B, Groen HJ, Rosso R, Mattson K, Cortes Funes H, Tonato M, Burkes RL, Gottfried M, Voi M. Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, extended phase II study. Eur J Cancer 1996;32:243-248
6. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, Kinuwaki E, Motomiya M, Nishiwaki Y, Niitani H, Sakuma AA phase II study of vinorelbine, a new derivative of vinca alkaloid, for previously untreated advanced non-small cell lung cancer. Japan Vinorelbine Lung Cancer Study Group. Lung Cancer 1994;11:385-391.
7. Higano CS, Crowley JJ, Veith RV, Livingston RB. A phase II trial of intravenous vinorelbine in previously untreated patients with extensive small cell lung cancer, a Southwest Oncology Group study. Invest New Drugs 1997;15:153-156.
8. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, Riviere A, Lianes P, Chomy P, Cigolari S. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. J Clin Oncol 1994;12:360-367.
9. Bunn PA Jr. The treatment of non-small cell lung cancer: current perspectives and controversies, future directions. Semin Oncol 1994;21(Suppl 6):49-59.
10. Webb A, O'Brien ME. Where to go with new expensive treatments in NSCLC. Br J Cancer 1998;78:159-162.
11. Rhee EJ, Jeong HS, Lee SS. Efficacy of combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Res Treat 2002;34(1):28-33
12. Pronzato P, Landucci M, Vaira F, Vigani A, Bertelli G. Failure of vinorelbine to produce responses in pretreated non-small cell lung cancer patients. Anticancer Res 1994;14:1413-1415.
13. Rinaldi M, Della Giulia M, Venturo I. Vinorelbine as single agent in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:360A.
14. Santoro A, Maiorino L, Santoro M. Second-line with vinorelbine in the weekly monochemotherapy for the treatment of dvanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1994;11:1.
15. John WG, van Putten, Paul Baas, Henk Codrington, Hian-Bie Kwa, Martin Muller, Neil Aaronson, Harry JM. Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2001;33:289-298.
16. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, Thiriaux J, Lecomte J, Efremidis A, Ninane V, Paesmans M, Mommen P, Klastersky J. for the European Lung Cancer Working Party. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non small cell lung cancer Lung Cancer 2000;29:67-73.
17. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, Selvaggi G, Novello S, Rinaldi M, Della Giulia M, Gridelli C, Rossi A, Calandri C, De Marinis F, Noseda M, Tonato M. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. J Clin Oncol 1999;17:2081-2085.
18. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti GV, Selvaggi G, Rinaldi M, Della Giulia M, Gridelli C, Calandri C, De Marinis F, Noseda M, Tonato M. Gemcitabine as second-line treatment for relapsing or refractory advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. Semin Oncol 1998;25(suppl 9):23-26.
19. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Rossi A, Barletta E, Barzelloni ML, Creazzola S, Gatani T, Fiore F, Guida C, Scognamiglio F. Single-agent gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. Anticancer Res 1999;19:4535-4538.
20. van Putten JW, Baas P, Codrington H, Kwa HB, Muller M, Aaronson N, Groen HJ. Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2001;33:289-298.
21. Androulakis N, Kouroussis C, Kakolyris S, Tzannes S, Papadakis E, Papadimitriou C, Geroyianni A, Georgopoulou T, Dimopoulou I, Souglakos J, Kotsakis A, Vardakis N, Hatzidaki D, Georgoulias V. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small-cell lung cancer after cisplatin- or docetaxel-based chemotherapy: a multicenter phase II study. Ann Oncol 1998;9:1127-1130.
22. Rinaldi DA, Lormand NA, Brierre JE, Cole JL, Barnes BC, Mills G, Yadlapati S, Felicia Fontenot M, Buller EJ, Rainey JM. A phase II trial of topotecan and gemcitabine in patients with previously treated, advanced nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2002;95:1274-1278.
23. Laack E, Mende T, Benk J, Chemaissani A, Scholtze J, Lorenz C, Niestroy A, Dalhoff K, Muller T, Walter T, Durk H, Edler L, Hossfeld DK. Gemcitabine and vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. Eur J Cancer 2001;37:583-590.
24. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Litchy S, Erland JB, Hon JK, Brierre JE, Greco FA. Gemcitabine and vinorelbine in the second-line treatment of nonsmall cell lung carcinoma patients: a minnie pearl cancer research network phase II trial. Cancer 2000;88:1353-1358.
25. Kosmas C, Tsavaris N, Panopoulos C, Vadiaka M, Stavroyianni N, Kourelis T, Malamos N, Antonopoulos M, Kalofonos HP. 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;37:972-978.