

## 소세포 폐암 환자에서 이리노테칸, 카보플라틴 주별 분할 항암요법의 효과

이혜원<sup>1</sup>, 정유진<sup>1</sup>, 김동현<sup>1</sup>, 이 혁<sup>1</sup>, 강보형<sup>1</sup>, 엄수정<sup>1</sup>, 노미숙<sup>2</sup>, 손춘희<sup>1</sup>

동아대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>병리학교실

### Weekly irinotecan and carboplatin for patients with small cell lung cancer

Hye-won Lee<sup>1</sup>, Eu Gene Jeong<sup>1</sup>, Dong Hyun Kim<sup>1</sup>, Hyuk Lee<sup>1</sup>, Bo Hyoung Kang<sup>1</sup>, Soo-Jung Um<sup>1</sup>,  
Meesook Roh<sup>2</sup>, Choonhee Son<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, Dong-A University College of Medicine,  
Dong-A University Medical Center, Busan, Korea

**Background:** Lung cancer is the most common cause of cancer-related death worldwide and in Korea, and small cell lung cancer (SCLC) is the most deadly tumor type in the different lung cancer histology. Chemotherapy is the main strategy of the treatment for SCLC, and etoposide and platinum regimen has been the only standard chemotherapy for about 30 years. To test feasibility of weekly divided dose irinotecan and carboplatin for Korean patients is the aim of this study.

**Methods:** Patients with histologically or cytologically confirmed extensive stage SCLC were included. Patients with limited stage (LD), who could not tolerate concurrent chemoradiotherapy were also included. All the patients received irinotecan 60 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin 2 area under the curve at day 1, 8, and 15 every 4 weeks. Study regimen was discontinued when the disease progressed or intolerable side effects occurred. No more than 6 cycles of chemotherapy were given.

**Results:** Total 47 patients were enrolled, among them 9 patients were LD. Overall response rate was 74.5% (complete response, 14.9%; partial response, 59.6%). Side effects greater than grade 3 were neutropenia (25.5%), fatigue (12.8%), thrombocytopenia (8.5%), sepsis (4.3%), and pancytopenia (2.1%). There was no treatment related death.

**Conclusion:** Weekly divided irinotecan and carboplatin regimen is effective, and safe as a first line therapy for both stage of SCLC. Large scaled, controlled study is feasible.

**Keywords:** Cisplatin; Irinotecan; Small cell lung carcinoma

## 서 론

폐암은 전세계적으로 심각한 질환으로 해마다 1,600,000

명의 환자들이 폐암으로 진단되고, 1,400,000명의 환자들이 폐암 때문에 사망하는데, 이는 모든 암에 의한 사망 환자의 18.2%에 해당된다[1]. 우리나라에서도 폐암은 심각한 건강상의 위협으로 부각되고 있으며, 해마다 100,000명 당 33.1명, 매년 16,654명이 폐암으로 사망하는데, 이는 전체 암에 의한 사망 중 가장 높은 빈도이다[2].

소세포 폐암은 2005년 전국 실태 조사에서 전체 폐암 중 13.5%를 차지하지만 예후가 좋지 않아서 전체 폐암의 중앙 생존기간이 28개월인데 비교하여 유의하게 짧은 21개월 밖에 되지 않았다[3]. 이는 소세포 폐암이 성장 속도가 빠르고

Received: July 18, 2014, Revised: August 21, 2014,  
Accepted: August 25, 2014

Corresponding Author: Soo-Jung Um, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seogu, Busan 602-715, Korea  
Tel: +82-51-240-2769, Fax: +82-51-242-5852  
E-mail: sjum@dau.ac.kr

조기에 혈행성 전이를 하기 때문에, 수술이나 근치적 용량의 방사선 조사로 완치시킬 수 없는 것이 주된 이유로 생각된다. 하지만 항암제에 대한 반응률은 높아서 적절한 항암치료로 생존 기간을 연장시키고, 삶의 질을 개선시킬 수 있다.

소세포 폐암에 대한 표준 항암치료제는 etoposide와 백금계 항암제인 cisplatin 혹은 carboplatin이지만, 확장병기에 한하여 irinotecan과 백금계 항암제 병행치료도 허용된다[4]. 이는 일본 임상종양군의 치료 결과[5]를 참고한 권고안이다. 하지만 서양인을 대상으로 하였을 때는 irinotecan의 효과를 입증하지 못하였다[6,7]. 이는 인종간의 약물대사 차이일 것으로 추정된다[8]. 따라서, 한국인에서 irinotecan의 소세포 폐암에 대한 효과는 어떻게 나타나는지에 대한 검증이 필요할 것이다. 또한, 제한병기에 대한 상기 약물의 효과도 확인된 바가 없다.

항암제로 폐암의 생존기간이 연장되는 것은 이미 입증된 사실이지만, 항암제의 부작용에 따른 삶의 질 저하와 백혈구 감소증에 의한 감염증 등 치명적인 합병증도 감수할 수 밖에 없다. 이런 부작용을 최소화하기 위하여 항암제의 분할 치료 방법이 연구되고 있다. 최근 비소세포 폐암에서 irinotecan과 carboplatin의 주별 분할 항암치료에 대한 결과가 보고되었다[9]. 하지만 소세포 폐암에서의 분할 항암요법에 대한 연구는 없다.

본 연구에서는 소세포 폐암 환자에서 irinotecan과 carboplatin의 주별 분할 항암 요법의 반응률과 무진행 생존기간, 부작용을 조사하여 대단위 환자를 대상으로 기존의 표준치료와의 비교 임상연구가 가능할 것인지를 알아보려 한다. 또한, 제한병기와 확장병기 및 tumor-node-metastasis (TNM) 병기 분류에 따른 병기별 상기 치료방법의 유용성을 확인하려 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구대상

2008년 11월부터 2013년 12월까지 동아대학교 의료원 호흡기내과를 방문한 환자를 대상으로 연구를 실시하였다. 환자들은 조직병리학적이나 세포학적 검사에서 소세포 폐암으로 확진되었고, 이전에 다른 항암화학요법이나 수술을 받지 않은 미국 동부종양공동연구군(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) [10] 기준 수행상태 2 이하인 환자군이었다. 5년 이내에 다른 악성 종양으로 진단받았거나, 치료 받고

있는 환자, 혈액 검사상 간기능, 신기능 저하자는 제외하였다.

치료 시작 전 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT), 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging), 전신 양전자방출-컴퓨터단층촬영(positron emission tomography-CT)으로 병기 판정을 하였고, 간 및 신기능 혈액검사를 실시하였다. 제한 병기는 종양이 편측 흉곽, 양측 종격동, 쇄골 상부 림프절에 국한된 경우로, 확장병기는 원격 전이된 경우와 악성 흉막삼출액이 있는 경우로 정의하였다. 확장병기에서는 항암치료가 가능한 수행상태에 있는 모든 환자를, 제한병기에서는 폐활량 검사와 수행상태 저하 때문에 항암제 방사선 병행치료가 어려운 환자만을 대상으로 하였다. TNM 병기 분류는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual 7판을 기준으로 하였다[11].

연구계획서는 동아대학교 의료원 임상윤리위원회의 승인을 받았다(DAUIRB No. 08-143).

## 2. 연구방법

### 1) 치료계획

제1, 8, 15일에 irinotecan 60 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin 2 area under curve (AUC)를 4주 간격으로 투여하였다. 종양평가는 2주기, 4주기 항암치료 후 하였는데, 2주기 종양평가에서 안정질환(stable disease) 이상의 결과가 나오면 추가로 2주기의 항암 치료를 더 하였다. 4주기 종양평가에서는 부분관해(partial response) 이상의 효과를 보일 경우 irinotecan 단독 혹은 carboplatin 병합치료를 더 하였고, 총 6주기 이상의 항암 치료는 하지 않았다. 종양평가는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 [12]의 기준에 따랐다. 치료 용량 강도(dose intensity)는 4주기를 기준으로 측정하였다. 치료의 중단은 심각한 부작용을 보이거나, 상기 기술된 종양의 반응 평가에 따랐다.

### 2) 치료효과 및 독성평가

치료 반응은 매 2주기 항암치료 후 흉부 컴퓨터단층촬영을 통해 확인하였다. 만약 단순 흉부 방사선에서 유의한 종양의 증가 소견이 있거나, 원격 전이를 시사하는 증상이 생길 경우에는 주기와 상관없이 흉부 컴퓨터단층촬영이나 전이 의심 병소에 대한 영상촬영을 하였다. 반응의 평가는 RESIST version 1.1 [12]에 따라, 완전관해(complete response), 부분관

해, 안정질환, 진행병변(progressive disease)으로 분류하였다.

질병의 무진행 생존기간은 첫 항암치료 시점부터 종양의 진행이 확인되거나 사망시점까지로 정의하였고, 중도 탈락된 경우는 마지막 방문일 기준으로 하였다. 독성의 평가는 미국국립암연구소의 부작용 공통용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version. 4.0 [13]을 기준으로 하였다.

### 3. 통계분석

무진행 생존기간은 Kaplan-Meier법을 이용하여 구했으며, 통계학적 분석 프로그램은 IBM SPSS version 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하여서 95% 신뢰구간을 정하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 특성

대상환자는 총 47명이었고, 중앙 관찰 기간은 10.6개월이었다. 환자들의 특성은 Table 1과 같다.

### 2. 치료효과

치료 반응률은 74.5%였고, 7명이 완전관해, 28명이 부분관해, 1명은 안정질환이었다. 5명은 병변이 악화되어 치료를 중단하였다(Table 2). 중앙 무진행 생존기간은 5.1개월(95% 신뢰구간: 3.7-6.5개월)이었으며, 6개월 무진행 생존율은 43.0%, 1년 무진행 생존율은 15.0%였다(Fig. 1). 제한병기와 확장병기의 병기별 반응을 비교하였을 때 제한병기에서의 중앙 무진행 생존기간은 5.9개월(95% 신뢰구간: 0-17.0개월)

이었으며, 확장병기에서는 중앙 무진행 생존기간 4.6개월(95% 신뢰구간: 3.3-5.8개월)로 의미 있는 차이를 보였다(Log Rank sig. 0.015) (Fig. 2). TNM 분류로 병기별 반응을 비교하였을 때 3기에서의 중앙 무진행 생존기간은 18.1개월(95% 신뢰구간: 0-36.9개월)이었으나, 4기에서의 중앙 무진행 생존기간은 4.7개월(95% 신뢰구간: 4.0-5.3개월)로 의미 있는 차이를 보였다(Log Rank sig. 0.011) (Fig. 3).

**Table 1. Characteristics of the patients**

Characteristic	N (%)
Age (yr)	
Median	66.1
Range	21-85
Sex	
Male	41 (87.2)
Female	6 (12.8)
ECOG performance status	
0	10 (21.3)
1	26 (55.3)
2	11 (23.4)
Distant metastasis	
Absent	9 (19.1)
Present	38 (80.9)
Liver	9 (19.1)
Lung	6 (12.8)
Pleural effusion	16 (34.0)
Pericardial effusion	3 (6.4)
Brain	8 (17.0)
Bone	7 (14.9)
Adrenal gland	5 (10.6)
Lymph node	6 (12.8)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

**Table 2. Responses to treatment**

	All patient (n=47)	LD (n=9)	ED (n=38)	TNM stage 3 (n=8)	TNM stage 4 (n=39)
CR	7 (14.9)	3 (33.3)	4 (10.5)	3 (37.5)	4 (10.2)
PR	28 (59.6)	6 (66.7)	22 (57.9)	5 (62.5)	23 (59)
SD	1 (2.1)	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
PD	5 (10.6)	0	5 (13.2)	0	5 (12.8)
Not evaluated	6 (12.8)	0	6 (15.8)	0	6 (15.4)
Overall response	35 (74.5)	9 (100)	26 (68.4)	8 (100)	22 (56.4)

Values are presented as number (%).

LD, limited disease; ED, extensive disease; TNM, tumor-node-metastasis; CR, complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease.

### 3. 부작용

3단계 이상의 주요 혈액학적 부작용으로는 호중구 감소증, 혈소판 감소증 및 범혈구 감소증의 순으로 나타났고, 비혈액학적 부작용으로는 기력감퇴, 패혈증의 순으로 나타났다 (Table 3).

### 4. 치료의 순응도 및 투여 용량 강도

Irinotecan의 계획된 용량강도는 45 mg/m<sup>2</sup>/week였으며, 실

제 투여용량은 37.3 mg/m<sup>2</sup>/week로서 계획 용량강도의 82.8%였다. Carboplatin의 계획 용량강도는 0.5 AUC/week였지만, 실제 투여 용량강도는 0.36 AUC/week로 계획 용량강도의 72.0%였다.

## 고찰

소세포 폐암은 대부분의 환자가 항암치료로 종양의 크기가 감소되지만, 효과가 지속되는 기간은 짧고, 생존기간의 증가는 미미하다. 또한 항암제 부작용에 따른 삶의 질 감소와

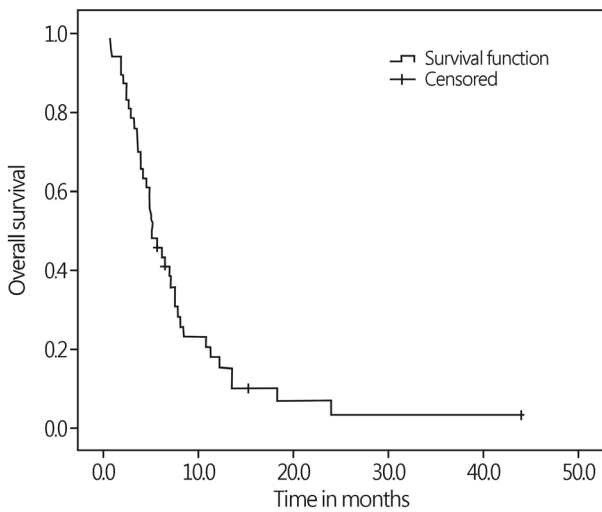


Fig. 1. Progression free survival curve of all patients.

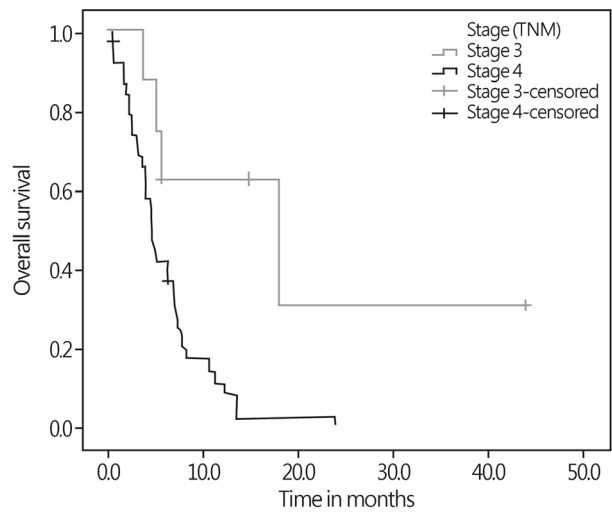


Fig. 3. Progression free survival curve according to TNM stage of small cell lung cancer (Log Rank sig. 0.011). TNM, tumor-node-metastasis.

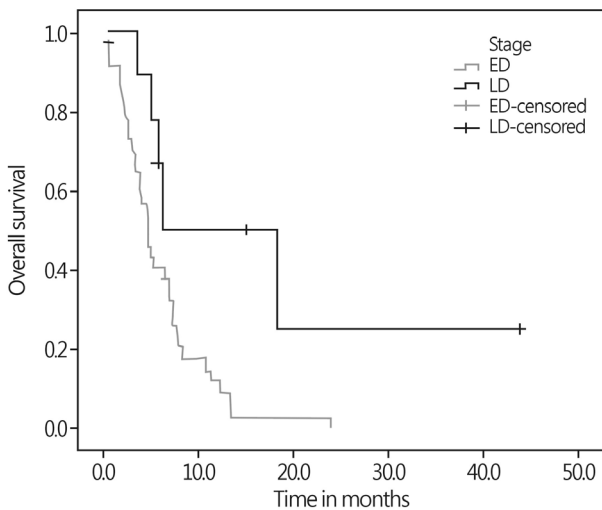


Fig. 2. Progression free survival curve according to stage of small cell lung cancer (Log Rank sig. 0.015). ED, extensive disease; LD, limited disease.

Table 3. Side effects according to CTCAE version 4.0

	All grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
Non-hematologic				
Nausea, vomiting	4 (8.5)	3 (6.4)	1 (2.1)	0 (0.0)
Fatigue	13 (27.7)	1 (2.1)	6 (12.8)	6 (12.8)
Diarrhea	8 (17.0)	4 (8.5)	4 (8.5)	0 (0.0)
Oral mucositis	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sepsis	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Hematologic				
Anemia	13 (27.7)	2 (4.3)	11 (23.4)	0 (0.0)
Neutropenia	15 (31.9)	0	3 (6.4)	12 (25.5)
Thrombocytopenia	8 (17.0)	2 (4.3)	2 (4.3)	4 (8.5)
Pancytopenia	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)

Values are presented as number (%).

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

합병증의 위험 역시 무시할 수 없다. 따라서, 효과는 더 우수하고, 부작용은 더 적은 새로운 항암제의 사용, 용량 및 투여 방법에 대한 연구는 계속되고 있다. 본 연구에서 저자는 소세포 폐암 환자에게 irinotecan과 carboplatin의 주별 분할 항암요법의 효율과 부작용을 검증하였다. 효과는 반응률, 질환의 무진행 생존기간에서 기존의 타 연구[5-7]와 비교하여 뒤떨어지지 않았으며, 부작용의 빈도 역시 유사하였다. 주별 분할 항암요법의 편의성을 고려한다면, 이런 연구결과를 바탕으로 기존의 표준 항암요법과 비교 임상 연구가 가능하고 필요할 것으로 생각된다.

소세포 폐암은 발견 당시에 원격 전이가 있을 가능성이 높은 폐암으로 간주하며, 초기 암이라 할지라도 전신요법인 항암제 치료가 치료의 근간이다[14,15]. 하지만, 효과가 있다고 입증된 항암제의 종류는 제한적인데, 이는 지속적으로 새로운 항암제와 표적 치료제가 개발되고 있는 비소세포 폐암과 큰 차이를 보인다. 전통적으로 사용되던 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 이후, 백혈병에 사용되던 etoposide와 백금계 항암제 조합이 소세포 폐암에 효과가 있다고 보고된 것은 약 30년 전이다[16,17]. 하지만 아직까지 이 두 약제의 조합보다 치료효과가 우월한 약제에 대한 보고는 드물다. 가장 최근에 발표된 Noda 등[5]의 보고에 의하면, 확장병기 소세포 폐암에서 irinotecan과 cisplatin 조합이 etoposide와 cisplatin 조합에 비교하여서 반응률, 생존율 면에서 더 우월하다고 한다. 하지만 유사한 연구방법으로 미국과 독일에서 서양인을 대상으로 시행되었던 임상시험에서는 효과를 입증하지 못하였다[6,7].

Camptothecin은 전통 중의학에서 암 치료제로 이용되던 *Camptotheca acuminata*의 알칼로이드 추출물로 DNA topoisomerase I을 억제한다. 1966년 소개된 이후 항암요법에 널리 사용되어 왔으며, 대표적인 유사체로 항암제로 승인받은 irinotecan이 있다. Irinotecan은 인체 내에서 carboxylesterase에 의해 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38)이라는 활성물질로 전환되며, 이 SN-38이 항암작용을 한다. SN-38은 전구체인 irinotecan에 비해 100-1,000배 정도 독성이 강한 물질이다. SN-38은 이후 간에서 uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGTs)에 의해 비활성 물질인 SN-38 glucuronide (SN-38G)로 대사된다[18-20]. UGTs 중 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 UGT1A는 UGT1A\*6, UGT1A\*28, UGT1A\*60, UGT1A7\*3, UGT1A9\*22와 같은 다형성(polymorphism)이 있는데, 이런 형질의 차이가 irinotecan 대사에 영향을 미칠 수 있을 것으로 추정된다. Han 등[8]은 비소세포

폐암에서 UGT1A1\*6, UGT1A9\*22 유전자형(genotype)이 SN-38G화와 irinotecan과 연관된 중증 독성 빈도에 영향을 미친다고 보고하였다. 특히 UGT1A1\*6은 치료에 대한 반응률, 생존율을 예측하는데 유용하다고 하였다. 하지만 Lara 등[21]은 이런 유전자 다형성이 부작용에만 연관되어 있고, 치료효과와는 무관하다고 하였지만 대상 환자군이 적어서 명확한 결론을 내리지는 못하였다. 이런 연구결과를 볼 때, irinotecan의 대사율에 따른 차이가 약제의 효과와 부작용에 관계될 것으로 추론할 수 있다. 그리고 이런 유전자 다형성의 빈도, 종류에 대한 인종적 차이가, 일본과 서양인에서의 치료 효과 차이를 설명해 줄 수 있는 단서가 될 수 있을 것으로 생각된다.

일본인과 한국인은 지리적으로 가까워, 유전적으로 유사점이 많을 것으로 추정되지만 차이점도 많을 것으로 생각된다. 하지만, 다양한 유전적 유사점과 차이점 중 irinotecan 대사와 연관된 유전적 비교는 없다. 저자는 알려지지 않은 여러 유전적 다형성에 대한 조사가 이루어지기 전에 우선하여, 임상적인 효과를 검증하는 것이 필요할 것으로 생각되어 irinotecan과 carboplatin으로 소세포 폐암의 치료를 하였다. 기존에 알려진 소세포 폐암의 항암치료에 대한 반응률은 43-57%로서 50% 전후이다[6,7]. 본 연구에서 치료 반응률은 74.5%로서 서양인[6,7]에 비해 현저히 높고, 일본[5]의 65%에 비해서도 높았다. 이런 높은 반응률이 앞서 언급한 유전학적 특성과 연관이 된 것인지는 알 수가 없지만, 기존의 연구는 확장병기 환자만을 포함하였기에 대상 환자군의 차이와도 관계가 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 제한병기 환자들의 반응률은 100%였으나, 확장병기 환자들의 반응률은 68.0%로 확장병기 환자만을 비교할 때, 일본인에 대한 연구결과[5]와 유사하여 반응률의 차이는 대상 환자군의 차이에서 기인할 것으로 생각된다.

폐암을 비롯한 악성 종양에 대한 항암치료는 그 효과만큼 부작용도 심각하여서, 삶의 질을 떨어뜨리고 생존기간을 오히려 감소시킬 수도 있다. 이상적인 항암제의 조건은 치료효과만 있고, 부작용은 없는 약제일 것이다. 이런 조건을 충족시키기 위하여 암을 일으키는 중요 유전자 돌연변이(driver mutation)를 확인하고, 이런 돌연변이 유전자에 의한 세포 성장과 사멸 기전에 대한 변화를 바로 잡을 수 있는 표적 치료제가 여러 암종에서 개발되어서 사용되고 있다. 하지만 폐암의 경우 비소세포 폐암에서만 이런 약제들이 개발되어 있고 [22], 소세포 폐암에서는 유전자 돌연변이도, 표적 치료제도 알려진 바가 없다. 이런 이유로 소세포 폐암에서 치료효과를

극대화시키기 위해서는 기존의 항암제를 고용량으로 투여하는 시도가 있었지만, 부작용만 증가되고 효과면에서는 이득이 없었다[23-25]. 비소세포 폐암에서는 부작용을 줄이기 위해서 주별 분할 요법을 시도하여서 효과에 영향을 미치지 않았다는 보고가 있다[26]. 하지만 소세포 폐암에서는 이런 시도가 없었는데, 본 연구에서는 주별 분할 항암요법을 시도함으로써 용량강도는 감소하였지만, 반응률은 떨어지지 않아서 소세포 폐암에서도 사용 가능한 방법으로 생각된다.

본 연구에서 백혈구 감소증의 빈도는 25.5%로 Noda 등[5]의 65.3%, Hanna 등[6]의 36.2%에 비해 낮으며, 중등도 이상의 설사를 보인 환자는 없어 Noda 등[5]의 16.0%, Hanna 등[6]의 21.3%와 비교되는 결과를 보인다. 따라서 용량강도 감소로 항암제에 의한 중증 부작용의 빈도가 감소하여 부작용을 줄일 수 있는 환자별 맞춤 강도 치료가 가능할 것으로 생각된다.

저자는 약 30년간 표준 치료가 바뀌지 않는 소세포 폐암의 항암치료 방법에서, 일본에서는 효과가 입증되고 서양인에서는 효과가 없었던 irinotecan과 백금계 항암제 복합 항암화학요법을 주별로 바꾸어 분할 치료한 효과를 한국인 환자를 대상으로 검증하였다. 결과적으로 기존의 표준 항암화학요법과 비교하여 효과가 떨어지지 않으며, 부작용은 기존 연구와 비교하여 낮은 빈도를 보였다. 용량강도를 볼 때 기존의 항암치료에 비해 낮은 용량을 사용하여 유사한 효과를 얻었기에 저용량 항암요법의 유용성에 대한 추가 연구의 기초 자료로 활용될 수 있는 결과를 얻었다고 생각된다.

본 연구는 대조군이 없이 기존에 수행되었던 다른 연구 결과와 비교하였기 때문에 기존 표준 항암치료와 효과, 부작용의 비교를 정확히 할 수 없으며, 대상 환자의 수가 적다는 제한점이 있다. 이번 연구 결과를 토대로, 기존의 표준 항암치료와 주별 분할 irinotecan과 백금계 항암제 복합 항암화학요법의 효과에 대한 대규모 대조군 비교 시험이 필요할 것으로 생각된다.

## ACKNOWLEDGEMENT

본 연구는 동아대학교 의료원 교내 연구비 지원에 의해 이루어졌습니다.

## REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Statistic of mortality of all ages in Republic of Korea for both sexes [Internet]. Seoul: Statistics Korea; 2013 [cited 2013 Dec 5]. [http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT\\_1B43&conn\\_path=I2](http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1B43&conn_path=I2)
3. Kim YC, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Kim SY, Ryu JS, et al. National survey of lung cancer in Korea, 2005. *J Lung Cancer* 2007;6:67-73. Korean.
4. National Comprehensive Cancer Network. Small cell lung cancer (version 2.2014); NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) [Internet]. Fort Washington, PA; NCCN; 2014 [cited 2013 Sep 17]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf)
5. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
6. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43.
7. Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1798-804.
8. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol* 2006;24:2237-44.
9. Kim HS, Kim JH, Kim B, Choi HC, Kwon JH, Choi DR. Phase II study of weekly carboplatin and irinotecan as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:1591-7.
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
11. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Lung cancer staging [Internet]. 7th ed. Chicago: AJCC; 2010 [cited 2014 Aug 15]. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/LungLarge.pdf>
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
13. National Institute of Health. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 [Internet]. Bethesda. [cited 2013 Dec 03]. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40)
14. Horn L, Pao W, Johnson DH. Neoplasms of the lung. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL,

- Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 737-53.
15. Ettinger DS. Lung cancer and other pulmonary neoplasms. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's cecil medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. p. 1264-72.
  16. Evans WK, Feld R, Osoba D, Shepherd FA, Dill J, Deboer G. VP-16 alone and in combination with cisplatin in previously treated patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1984;53:1461-6.
  17. Porter LL 3rd, Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, Greco FA. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for refractory small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1985;69:479-81.
  18. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001;7:2182-94.
  19. Ma MK, McLeod HL. Lessons learned from the irinotecan metabolic pathway. *Curr Med Chem* 2003;10:41-9.
  20. Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, Xie R, Baker SD, Verweij J, et al. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 2003;9:3246-53.
  21. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-5.
  22. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:175-80.
  23. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Buchholz E, Biesma B, Karnicka-Mlodkowska H, et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002;20:3947-55.
  24. Pujol JL, Douillard JY, Rivière A, Quoix E, Lagrange JL, Berthaud P, et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997;15:2082-9.
  25. Hong WK, Nicaise C, Lawson R, Maroun JA, Comis R, Speer J, et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7:450-6.
  26. Pectasides D, Visvikis A, Kouloubinis A, Glotsos J, Bountouroglou N, Karvounis N, et al. Weekly chemotherapy with carboplatin, docetaxel and irinotecan in advanced non-small-cell-lung cancer: a phase II study. *Eur J Cancer* 2002;38:1194-200.