

小細胞未分化肺癌의 放射線治療

서울대학교 의과대학 방사선학교실

趙 文 峻 · 河 星 煥 · 朴 贊 一

내과학교실

金 滌 經

= Abstract =

Role of Radiotherapy in Small Cell Carcinoma of the Lung

M.J. Cho, M.D., S.W. Ha, M.D., C.I. Park, M.D., N.K. Kim M.D.*

Dept. of Radiology, Dept. of Int. Medicine*, College of Medicine,
Seoul National University

The recognition that the vast majority of patients with small cell lung cancer have distant metastatic disease at the time of diagnosis lead to the use of systemic chemotherapy and consequent major improvement in survival, but recently evaluated treatment strategies, integration of large field chest irradiation with chemotherapy lead to the improved the local control and relapse free survival in limited SCLC. Therefore, it is logical to combine the two modalities in an effort to maximize the therapeutic effect.

Authors performed the combination chemotherapy of CAV(Cyclophosphamide, Adriamycin, and Vincristine) and radiotherapy of primary tumor and regional lymphatics with prophylactic cranial irradiation in 42 patients of limited SCLC, from Mar. 1978 to Dec. 1982 Seoul National University Hospital.

The results are as follows;

1. CR and PR after 2 cycles chemotherapy is 7% and 43%, respectively however, subsequent response to radiotherapy is 38% and 43% in CR and PR.
2. Overall median survival period is 8.6 months.
3. 1 year and 2 years survival rate is 46.3% and 20.5%, respectively.
4. Incidence of proven brain metastasis is 5%.

緒 論

小細胞肺癌은全體 肺癌의 15~25%를 占有하며, 非小細胞肺癌에 比하여 病因, 臨床經過, 轉移樣式等이 相異하며, 成長速度가 매우 빨라서, 早期에 局所淋巴節 및 顯微鏡的 遠隔轉移率이 매우 높아 診斷 당시 대부분이 全身疾患으로 간주되며, 또한 APUD系 由來

본 논문은 1983년 서울대학교병원 특진연구비 보조에 의한 것임.

腫瘍으로 異所性 Hormone의 生成頻도가 매우 높은 特性을 갖고 있어서,^{1,2,3} 小細胞肺癌은 非小細胞肺癌과는 區別되어 獨立된 疾患으로 간주되어, 病期決定, 治療方法 및 豫後가 相異하다. 小細胞肺癌은 放射線治療와 化學療法에 感受성이 매우 높으나 放射線治療만으로는 5年生存率이 1~3%에 불과하며, 또한 化學療法 만으로도 原發病巢의 局所再發率은 40~80%, 腦轉移率은 30~40%로 報告되고 있다.^{4,5,6} 최근 化學療法과 放射線治療의 현저한 發展으로⁷ 胸廓內 局限된 limited 病期の 小細胞肺癌은 化學療法과 放射線治療를 並用하는 計劃된

治療를 施行하여 化學療法만 施行한 경우에 比하여 局所 治癒率의 增加,^{8,9)} 局所再發率의 減少^{10~12)} 및 長期生存率의 增加를 報告하고 있어서 현재 limited 病期는 적극적인 併用治療를 시행함으로써 小細胞肺癌은 中대 不治의 癌에서 治癒可能한 癌으로 기대되고 있다.^{13~15)} 그러나 아직도 化學療法와 放射線治療와의 併用治療에 있어서 適正照射量, 併用方法 및 放射線治療가 長期生存率에 미치는 영향 등에 관해서는 報告者에 따라 多少 相異하며, 異見이 제시되고 있다.^{16~18)} 따라서 著者들은 最近 4年間 서울대학교病院에서 limited 病期로 計劃된 化學療法와 放射線治療를 施行한 42例를 對象으로 추적관찰하여 그 結果를 報告하는 바이다.

研究對象 및 方法

1979年 3月부터 1982年 12月까지 4年間 서울대학교病院 治療放射線科에서 小細胞癌으로 確診되어 治療받은 患者 總 63名中 Extensive disease 10名과 姑息의 目的으로 治療받은 9名과 不完全 治療를 받은 2名을 除外한 42名을 對象으로 하였으며, 이중 1984年 10月까지 계속 追跡이 可能하였던 患者는 31名이었으며 追跡이 中斷된 11名中 無病狀態에서 中斷된 患者는 1名에 不過하였다(Table 1).

男子는 31例, 女子는 11例이었고, 31歲에서 74歲까지 分布를 나타내었다(Table 2).

1. 對象患者의 判定基準

本 研究의 對象患者를 選定함에 있어서는 本院 治療 protocol에 의거²⁴⁾ ① 病理組織의 小細胞癌으로 確認됨을 原則으로 하고, ② 化學療法이나 放射線治療를 받은 過去歷이 없고 ③ 患者의 performance status가 grade III (E.C.O.G. 基準)以下인 경우로 ④ CBC上 白血球數 $4,000/\text{mm}^3$, 血素板數 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 이며 ⑤ 肝機能檢査上 血清 總 Bilirubin $\leq 3.0 \text{ mg/dl}$, SGOT/PT가 正常值의 3倍 以下이며, ⑥ 既存 心疾患이 없으며, ⑦ Limited disease에 屬하는 患者들을 對象으로 하였다.

2. 病期 決定

治療前 患者의 症期를 決定하기 爲하여 Table 3에 記述된 檢査를 施行하였고 그 結果에 따라 Limited disease와 Extensive disease로 區分하였다(Table 4).

3. 治療方法

治療는 protocol에 따라서(Table 5) VAC 2 cycle 化

Table 1. Small Cell Lung Cancer, Limited Disease SNUH (1979.3~1982.12)

	No. of Patients	Follow-up Period(Mo.)
Total	42	3~48(10)
Follow-up	31	3~48(11)
Lost	11	3~15(7)

* Number in parenthesis is median period

Table 2. SCLC: Distribution by Age and Sex

	No. of Patients	
	Male	Female
30~39	2	1
40~49	7	2
50~59	10	6
60~69	8	2
70~79	4	0
Total	31	11

Table 3. SCLC: Recommended Staging Work-Up

History, Physical Examination
 Chest radiography±CT
 Liver scan, Bone scan
 Pulmonary function test
 Bronchoscopy with Bx. and cytologic studies
 Screening chemistries, CBC
 Optional: BM Asp, and Bx.
 Optional: Brain CT

學療法後 放射線治療를 시행하였으며 化學療法는 第1日에 cyclophosphamide $1,000 \text{ mg/M}^2$ 및 adriamycin 40 mg/M^2 를, 第1日, 第8日 및 第15日에 Vincristine 1 mg 을 各各 靜注하였으며 每 3週를 1 cycle로 하여 第22日마다 反復하였다. Vincristine은 2 cycle이 끝난 뒤에는 第1日에만 投與하였고, adriamycin은 總 投藥量이 450 mg/M^2 에 이르면 더 이상 使用하지 않고 cyclophosphamide와 Vincristine만을 投與하였다. Cyclophosphamide와 Adriamycin은 cycle 投藥直前に 實施한 CBC上 白血球 및 血小坂數에 따라 그 投與量을 調節하였다.

放射線治療는 第7週부터 10 MeV X線을 利用하여 原發病巢, 縱隔洞 및 兩側 肺門 淋巴節과 兩側鎖骨上部

Table 4. SCLC: Staging

Limited disease:
 Disease confined to one hemithorax and regional L/N (mediastinum, hilar, supraclavicular) with or without ipsilateral pleural effusion
 Extensive disease:
 All disease not defined above

Table 5. SCLC: Combination Chemotherapy with Radiation Therapy

1	week	4	...	7	...	13	...	16	...
C		C	Radiation Therapy			C		C	
A		A				A		A	
V	A	V	V			V		V	

C; Cyclophosphamide: 100 mg/M²
 A; Adriamycin 40 mg/M²
 V; Vincristine 1 mg

淋巴節을 포함하여 前後二門 對向 照射로 4,500 rad 를 5週에 걸쳐 照射하였으며, 放射線治療 第4週부터 코발트 60 遠隔治療機를 利用하여 3,000 rad 를 2週에 걸쳐 全腦放射線治療를 시행하였다.

放射線治療가 끝난 후에는 2週 내지 4週後에 protocol 에 따라 다시 化學療法를 施行하였다. 治療期間은 癌이 進行하거나 甚한 副作用이 出現하여 더 이상의 化學療法를 繼續할 수 없는 경우나 完全寛解가 1年間 持續된 경우에는 더 이상 治療를 施行하지 않았다.

4. 治療效果的 判定基準

治療效果的 判定은 2 cycle 化學療法後와 放射線治療後 化學療法를 始作하기 直前に 理學的 檢査 및 胸部 X線 檢査로 완전히 病巢가 소실된 경우를 完全寛解 測定 可能的 病巢의 容積이 50%以下로 감소된 경우를 部分寛解로 判定하였다.

生存期間은 化學療法 第1日로부터 死亡日이나 患者가 生存해 있는 경우 최종 追跡日까지로 計算하였고 平均 生存期間은 Life Table 法에 의해 算出하였으며, 生存期間의 比較는 Log rank test 를 利用하였다¹⁹⁾.

結 果

1. 治療結果

總 42名中 2 cycle 化學療法後 寛解率은 完全寛解 3

Table 6. SCLC: Criteria of Response

Complete Remission(CR):
 Disappearance of all clinical evidence of disease
 Partial Remission(PR):
 Reduction by at least 50% in the sum of all measurable disease
 Stable Disease(SD):
 Reduction by less than 50% in the sum of all measurable disease, or no change
 Progressive Disease(PD):
 Any increase in size of measurable disease, or appearance of new disease

Table 7. SCLC: Response to Radiotherapy & Chemotherapy

Response	No. of Patients(%)
Response	34(81%)
CR	16(38%)
PR	18(43%)
No. Response	8(19%)
MR	7(17%)
PD	1(2%)
Total	2(100%)

例(7%), 部分寛解 19例(45%)로 部分寛解以上이 52%에서 관찰되었으나 放射線治療後는 完全寛解가 16例(38%), 部分寛解가 18例(43%)로 81%에서 部分寛解以上이 관찰되었다(Table 7).

2. 生存期間

總 42名의 平均生存期間(中央置)은 8.6個月이었고 1年生存率은 46.3%, 2年生存率은 20.5%이었다(Fig. 1).

治療에 대한 反應의 정도에 따라 患者의 生存期間은 顯著한 差異를 나타내었는바 有効群(完全寛解+部分寛解)의 生存期間은 無効群에 비하여 다소간 增加됨이 觀察되었고(p<0.005) 그 平均生存期間은 各各 8.7個月 및 7.3個月이었다(Fig. 2). 完全寛解群의 生存期間은 部分寛解群에 비하여 顯著히 增加하였으며(p<.025) 平均生存期間은 各各 12.5個月 및 7.5個月이었다(Fig. 3).

Table 8. Subsequent Response to Radiotherapy After Chemotherapy

Response to Chemotherapy	Response to Radiotherapy			P-Value
	CR	PR	NR	
PR(19)	10(53%)	7(37%)	2(10%)	0.01
NR(20)	2(10%)	8(40%)	10(50%)	

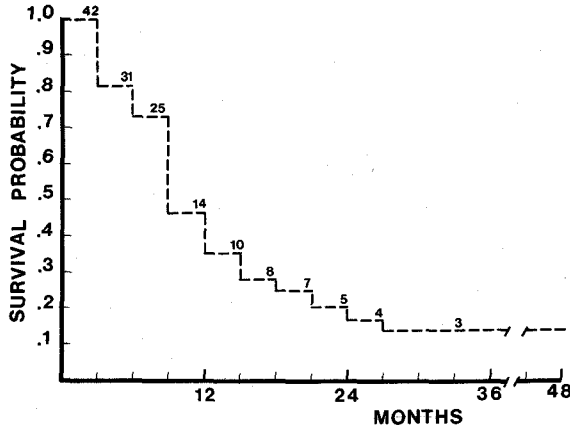


Fig. 1. SCLC: Actuarial Overall Survival.

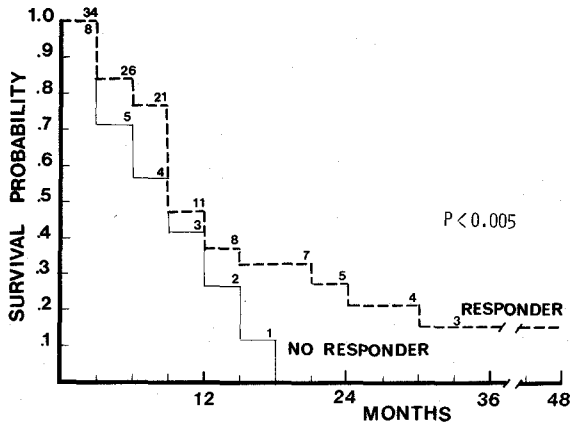


Fig. 2. SCLC: Actuarial Survival by Response.

3. 複合化學療法後 放射線治療에 對한 反應

複合化學療法後 放射線治療에 대한 反應은 複合化學療法에 部分寛解를 보인 群에서는 放射線治療에 90% 이상에서 部分寛解이상의 反應을 나타냈으나, 複合化學療法에 反應이 없는 群에서는 50%에서 放射線治療에도 反應이 없었다(Table 8).

4. 治療 失敗 樣相

放射線治療後에도 完全寛解가 되지 않거나 일단 完全

寛解가 되었다가 후에 再發한 경우 및 遠隔轉移를 일으킨 경우를 합쳐 總 42名中 33例(79%)에서 治療後에 再發하였으며 이中 20名은 局所再發, 3名은 局所再發 및 遠隔轉移, 10名은 遠隔轉移가 관찰되었다(Table 9).

局所再發을 보인 20例中 10例는 放射線治療後 殘存 病巢가 있는 상태에서 더 이상 治療를 받지 않았던 例였으며, 2例는 放射線治療中 進진상태(performance status)가 나빠져서 治療를 중단하였던 例였고, 1名은 放射線治療後 化學療法을 施行中 副作用으로 死亡한

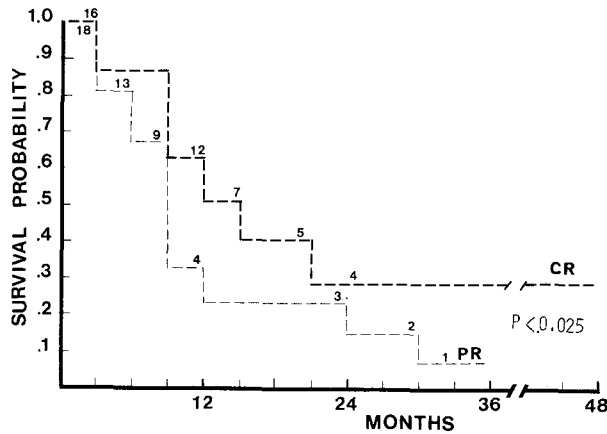


Fig. 3. Actuarial Survival by Response.

Table 9. Pattern of Failure

Failure Site	No. of Patients(%)
Loco-Regional	20(61%)
Loco-Regional with D.M.	3(9%)
Distant Metastasis	10(30%)
Total	33(100%)

Table 10. Pattern of Metastasis in 13 Patients

Site	No. of Patients	Period(Month)
Liver	6	3, 4, 6, 9, 14, 20
Pleura	4	5, 8, 10, 11
Bone	3	7, 28, 43
Brain	2	6, 9
Pericardium	1	6
Peritoneum	1	7

例였고, 3例은 殘存病巢에서 再發하였으며, 完全寛解後 照射野內에서 再發한 경우는 4例이었다.

腦轉移는 2例(5%)에서 觀察되었고 1例는 原發病巢 再發을 同伴하였고 1例는 脊髓轉移를 同伴한 例였다.

遠隔轉移는 肝, 胸膜, 骨에서 호발하였고 대개 2年 이내에 發生하였다(Table 10).

考 按

小細胞癌은 性別 年齡別 原發腫瘍의 位置 腫瘍의 크기 擴張不全症의 有無 肺炎 縱隔洞 轉移 鎖骨上窩淋巴

節轉移등에 의한 豫後의 差異가 없어서²⁰⁾ 다른 肺癌의 TNM 分類法과 달리 비교적 단순한 Limited/Extensive disease 로 分類하고 있으며 limited 病期의 범주는 放射線治療가 可能한 일측胸廓內 病巢가 局限된 경우이다.

小細胞癌의 豫後를 決定하는 要因으로는 病期, performance status 및 體重減少등으로²²⁾ 病期에 따른 生存率의 차이는 현저하여 特別한 治療없이 補助療法만 施行한 경우 Limited Disease 의 平均生存期間은 14週이고 1年生存率이 7%인데 비하여 Extensive disease 에 있어서는 各各 7週와 0%로 報告되고 있다²¹⁾.

小細胞癌의 治療는 局所治療, 즉 根治의 手術이나 放射線治療 단독으로는 診斷時 이미 90%이상에서 顯微鏡學的 轉移를 同伴하는 小細胞癌의 特性때문에 完治가 不可能한 것으로 알려졌으나^{2,4)} 1970년대 이후 化學療法의 發達 및 적절한 비상호 저항성 약제의 복합화학요법으로 小細胞癌 Limited disease 에서 平均生存期間이 10~12個月로 延長되었으며^{11,23,24)}, 化學療法와 放射線治療를 竝行하여 平均生存期間이 10~14個月로 報告되고 있어^{13,25)} 化學療法만 施行한 경우와 平均生存期間은 별 차이가 없다. 하지만 化學療法만 施行한 경우 胸廓內 原發病巢에서 40~60%의 再發을 보이나^{10~12)} 原發病巢에 4,800 rad를 照射하여 약 90%의 局所治癒率을 보이고 있어¹³⁾ 化學療法와 放射線治療를 併用하는 것이 상호보완적으로 併用治療時 原發病巢再發率을 12~25%로 감소시키며^{14,26,27)}, 無病生存率을 增加시켜 Fox, Bunn, Perez 등은 각각 小細胞癌 limited disease 에서 化學療法만 施行하여 2年無病生存率이 2%, 15, 12%에 비하여 放射線治療를 併用時 各各 15%, 32, 18%로 報告하고 있어^{28,29)} 특히 2年以上 長

期生存者는 거의 全例가 併用治療를 받은 例에서만 관찰되고 있어 現在 化學療法과 放射線治療의 併用은 小細胞癌 limited disease에서 가장 적합한 治療方法으로 시도되고 있다.

化學療法과 放射線治療의 併用은 化學療法과 放射線治療를 同時에 施行하는 方法과 일정 cycle의 化學療法後 放射線治療를 하는 연속적 方法이 있다. 化學療法과 放射線治療를 同時에 시행하는 경우 연속하여 治療하는 것보다 局所治癒率, 無病生存率을 증가시키나 副作用 및 합병증이 가중되고 개개 治療方法에 대한 效果判定이 어려운 단점이 있고^{18,30)} 반면 2 또는 3 cycle 化學療法後 放射線治療는 全身内の 癌細胞 burden을 감소시킨 후 放射線治療를 施行함으로 肺의 照射野를 감소하여 放射線治療에 대한 肺의 副作用率을 줄이고, 腦의 豫防的 轉移에 效果의이고, 同時治療에 의한 환자의 tolerance 감소에 효과적인 반면 化學療法の 지연으로 放射線治療도중 전신적 전이가 발생할 수 있다는 단점이 지적되고 있다. 여기서 아직 放射線治療의 併用時 그 照射時期에 관하여는 가장 적절한 시기가 정립되어 있지 않으나, Sandwich technique 즉 化學療法 중간에 全腦 放射線照射를 포함한 原發病巢에 放射線 照射가 주로 시행되고 있어^{14,31)} 著者들도 CAV 2 cycle 後에 放射線治療를 시행하였다. 연속적 放射線治療時에는 化學療法으로 寬解가 된 病巢부위도 治療線量의 1/2~1/3의 선량범위내에서 포함시키는 것이 바람직하다고 報告되고 있으며⁶⁾, 연속적 治療를 할 경우 放射線治療中 胸廓外에서 再發을 막기 위하여 化學療法制를 보통 사용량 的 20~30% 감량하여 併用 투여하는 方法도 고려되고 있다³²⁾.

放射線 照射量은 2,500~6,000 rad 까지의 線量이 報告되고 있으나, 일반적으로 3,000 rad/2주~5,000 rad/5주의 治療線量이 선택되고 있으며 照射線量에 따른 生存率의 差異는 아직까지 報告된 바 없으나 照射線量에 따른 국소치유율은 3,000 rad, 60% 4,000 rad 79% 및 4800 rad 88%로 報告하고 있어서¹³⁾ 著者들이 시행한 4,500 rad/5주가 적정선량으로 생각된다. 하지만 化學療法の 향상으로 小細胞癌 limited disease의 平均生存期間이 10~14個月로 연장되어서 12個月이상 90%이상 局所治療率을 얻기 위하여는 5,000~5,400 rad가 필요하다고 報告³²⁾되고 있어 이 점은 향후 著者들도 현재 治療線量 4,500 rad의 적정여부는 추후 검토해야 할 점으로 생각된다.

豫防的 全腦 照射는 小細胞癌 Limited disease에서 腦轉移를 방지하는데 그 역할이 있으며 豫防的 全腦

放射線 照射를 시행하지 않은 경우 腦轉移는 임상적으로 30~40% 관찰되고 부검상 40~65%가 報告되고 있으나 豫防的 全腦 放射線 照射를 한 경우 5% 전후로 報告되고 있다^{15,16,27)}. 豫防的 全腦 放射線 조사적정 선량은 2,000~3,000 rad로 報告되고 있으며 著者들은 3,000 rad/2주를 선택하여 照射한 바 5%에서만 腦轉移가 관찰되어 현재는 2,500 rad/2주로 500 rad 감량하여 施行하고 있다^{6,14,33)}.

化學療法과 放射線治療術의 향상으로 長期 生存率이 증가하여 頭蓋部外 中樞神經系 再發이 자주 報告되고 있어^{14,31,33)} 豫防的 全脊髓(whole spinal axis)照射도 고려되어야 하겠다.

著者들은 小細胞癌 limited disease에서 化學療法과 放射線治療를 併用하여 2年生存率 21%, 局所寬解率(81%)을 觀察하였으나, 추후 長期間에 걸친 추적조사로 長期生存에 영향을 미치는 인자 및 그 特性등을 더욱 분석하여야 할 것으로 思料된다.

結 論

著者들은 1979年 3月부터 1982年 12月까지 4年間 서울大學校病院 治療放射線科에서 小細胞癌으로 確診된 63名中 Limited disease로 Cyclophosphamide, adriamycin, vincristine(CAV)의 化學療法과 근처적 胸廓照射 및 豫防的 全腦照射를 實施한 42名에서 다음과 같은 治療結果를 얻었다.

1. 전체 患者의 平均生存期間은 8.6個月이었고 1年 生存率 및 2年 生存率은 各各 46.3% 및 20.5%이었다.

2. 完全寬解率은 38% 部分寬解率은 43%였으며 平均生存期間은 各各 12.5個月 및 7.5個月이었다($p < 0.025$).

3. 有效群(完全寬解+部分解寬)과 無效群의 平均生存期은 各各 8.7個月, 7.3個月이었다($p < 0.005$).

4. 2 cycle 化學療法後의 部分寬解以上の 有效群은 52%이었으나 放射線治療後는 81%로 局所寬解率이 向上되었다.

5. 治療失敗는 전체 79%에서 觀察되었으며 局所再發은 20名(61%), 局所再發 및 遠隔移轉는 같이 보인 群은 3名(9%) 및 遠隔移轉만 보인 群은 10名(30%)였었다.

REFERENCES

1. Kreyberg L: *Histologic typing of lung tumor*

- urs Geneva, World health organization, 1967.
2. Arnold AM, Williams CJ: *Small cell lung cancer: A curable disease?* *Br J Dis Chest*, 73: 327, 1979.
 3. Cohen MH, Matthews MJ: *Small cell bronchogenic carcinoma: A Distinct Clinicopathologic Entity.* *Semin Oncol* 5:234, 1978.
 4. Fox W, Scadding JG: *Medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small celled or oat-celled carcinoma of bronchus: Ten-Year Follow-Up.* *Lancet* 2:63, 1973.
 5. Weiss RB, Minna JD, Glatstein E, et al: *Treatment of small cell undifferentiated carcinoma of the lung: Update of Recent Results.* *Cancer Treat Rep* 64:539, 1980.
 6. Ihde DC, Lichter AS, Bunn PA, et al: *Small cell lung cancer 1973-1983. Early progress and recent obstacles.* *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 10:515-539, 1984.
 7. Green RA, Humphrey E, Close H: *Alkylating Agents in Bronchogenic Carcinoma.* *Am J Med* 46:516, 1969.
 8. Weiss RB: *Small cell carcinoma of the lung: Therapeutic Management.* *Aunals of Interanale Mdicine* 88:522, 1978.
 9. Hoffman PC, Golomb HM, Bitran JD, et al: *Small cell carcinoma of the lung: A Five-Year Experience with combined modality therapy.* *Cancer* 46:2550, 1980.
 10. Cohen MH, Lichter AS, Bunn PA, et al: *Chemotherapy radiation therapy versus chemotherapy in limited small cell lung cancer.* *Proc AACR-ASCO* 21:488(Abstr).
 11. Fox RM, Tattersall MHN, Woods RL(1981): *Radiation therapy as an adjuvant in small cell lung cancer treated by combination chemotherapy: A randomized study.* *Proc AACR-ASCO* 22:502(Abstr.)
 12. Byhardt RW, Libnoch JA, Cox JD, et al: *Local control of intrathoracic disease with chemotherapy and role of prophylactic cranial irradiation in small cell carcinoma of the lung.* *Cancer*, 47:2239-2246, 1981.
 13. Choi CH, Carey RW: *Small cell anaplastic carcinoma of lung. Reappraisal of current management.* *Cancer* 37:2651-2657, 1976.
 14. Holoye PY, Libnoch JA, Byhardt RW, et al: *Intergration of chemotherapy and radiation therapy fcr small cell carcinoma of the lung.* *Int J Radiation Oncology Biol Physis* 8, 1953, 1982.
 15. Cox JD, Holoye PY, Byhardt RW, et al: *The role of thoracic and cranial irradiation for small cell carcinoma of the lung.* *Int. J Radiation Oncology Biol Phys* 8:191, 1982.
 16. Jackson DV, Richards F, Cooper MR, et al: *Prophylactic cranial irradiation in small cell carcinoma of the lung: A Randomized study.* *JAMA* 237:2730, 1977.
 17. Rosen ST, Makuch RW, Ihde DC, et al: *Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer: Potential Benefit Restricted to Patients with complete Response.* *The American Journal of Medicine.* 74:615, 1983
 18. Perz CA, Krauss S, Bartolucci AA, et al: *Thoracic and Elective Brain irradiation with concomittant or delayed multiagent chemotherapy in the treatment of localized small cell carcinoma of the lung, A randomized prospective study by the southeastern cancer study Group* *Cancer* 47:2407, 1981.
 19. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al: *Design and Analysis of Randomized Clinical. Trials Requiring Prolonged Observation of Each Patient. II. Analysis and Examples.* *Br J Cancer.* 35:1, 1977.
 20. Mountain CF: *Clinical biology of smll cell caricinoma: Relationship to surgical therapy* *semin oncology* 5, 272:1978.
 21. Zelen M: *Keynote Adress on Biostatitics and Data Retrieval.* *Cancer Chemother Rep. (Part 3),* 4:31, 1973.
 22. Ihde DC, Hansen HH: *Staging procedures and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung.* In *small cell lung. cancer*, Greco FA, Oldham RK, Bunn PA(Eds) NY, Grune &

- Stratton, 1981, 261-283.
23. Hansen HH, Dombrowsky P, Hansen HS, et al(1979): *Chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in regional small cell carcinoma of the lung. A randomized trial. Proc. AACR-ASCO, 20:277(Abstr).*
 24. Stevens E, Einhorn L, Rohn R(1979): *Treatment of limited small cell lung cancer. Proc. AACR-ASO, 20:435(Abstr).*
 25. Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, et al: *Small cell carcinoma of the lung: Combined chemotherapy and radiation. Ann Intern Med. 88:194, 1978.*
 26. Chak LY, Dandiels JR, et al: *Patterns of failure in small cell carcinoma of the lung: Cancer. 50:1857, 1982.*
 27. Syedel HG, Creech R, Pagano M, et al: *Combined modality treatment of regional small cell undifferentiated carcinoma of the lung: A cooperative study of the RTOG and ECOG, Int J Radiation Oncology Biol Phys. 9:1135, 1982.*
 28. Fox RM, Tattersall MHN, Woods RL: *Radiation therapy as an adjuvant in small cell lung cancer treated by combination chemotherapy: A randomized study. Proc. Amer Soc Clin Oncol 22:502, 1981.*
 29. Bunn P, Cohen M, Lichter A: *Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. Proc. Amer Soc Clin Oncol. 2:200, 1983.*
 30. Catane R, Lichter A, Lee YJ, et al: *Small cell lung cancer: Analysis of treatment factors contributing to prolonged survival. Cancer 48: 1936-1943, 1981.*
 31. Byhardt RW, Cox JD, Holoye PY, et al: *The role of consolidation irradiation in combined modality therapy of small cell carcinoma of the lung: Int J Radiation Oncology Biol Phys 8:1271, 1981.*
 32. Noah C, Choi: *Reassessment of the role of radiation therapy to other treatments in small cell carcinoma of the lung: Edited by Noah C. Choi, Hermes C Grillo, Thoracic Oncology 1983. 233-256.*
 33. Johnson RE, Brereton HD, Kent CH: *Total therapy for small cell carcinoma of the lung: The Annals of Thoracic Surgery 25:No. 6: 510, 1978.*
 34. 방영주, 김노경, 한용철, 박찬일, 한만청 : 소세포 미분화 암의 치료에 관한 연구. 대한의학협회지 25:1-8, 1982.
-