

국한성병기 소세포폐암 환자에서 조기 혹은 지연 교대 방사선-항암제치료의 전향적 비교연구

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 중앙학과†, 호흡기내과‡, 연세암센터

이창걸* · 김주형† · 김성규‡ · 김세규‡ · 김귀언* · 서창욱*

목적 : 국한성병기 소세포폐암의 교대 방사선-항암제 병행치료(alternating radio-chemotherapy)에서 방사선치료의 시기의 차이에 따른(조기 혹은 지연) 치료반응률, 생존율, 재발양상, 치료에 따른 부작용을 비교하기 위해 전향적 무작위 비교연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1993년 8월부터 1996년 8월까지 국한성병기 소세포폐암으로 진단받은 환자들은 연세암센터에서 조기(early arm) 혹은 지연(delayed arm) 교대 방사선-항암제치료군으로 무작위 분류되었다. 총 56명의 환자 중 44명이 비교분석 되었다. 환자들의 특성은 양군간에 차이가 없었다. 교대 방사선-항암제치료는 항암제치료기간 중 방사선 치료를 쉬는 방법으로 교대로 쉬지 않고 치료를 하는 방법으로 조기방사선치료군(N=22)은 항암제 1차치료 후 방사선 치료를 시작하였고 지연방사선치료군(N=22)은 3차 항암제치료후 방사선 치료를 시작하였다. 방사선치료는 1.8 Gy/fr으로 54 Gy/30 fr을 조사하였고 항암제치료는 Ifosfamide 1.5 g/m², 정맥주사로 제1일에서 5일까지 투여하였고 Carboplatin AUC (area under the concentration-time curve) 5/day, 정맥주사로 제 2일째 투여하였으며 4주 간격으로 총 6회 시행하였다. 관해율은 방사선치료 종료 한달 뒤 판정하였고 부작용의 빈도와 정도는 RTOG 등급체계를, 생존율은 Kaplan-Meier 법을 사용하였고, 비교는 Log-rank test를 이용하였다.

결과 : 치료에 대한 반응률은 조기군 86%, 지연군 85%로 차이가 없었다. 전체환자의 2년 생존율은 18.9%, 중앙생존기간 15개월이었다. 치료시기별 2년 생존율, 중앙생존기간은 조기군 22.7%와 15개월, 지연군 14.9%와 17개월로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.47$). 2년 무재발생존율은 조기군 19.1%, 지연군 19.6%로 차이가 없었다($p=0.52$). 국소재발은 조기군 43%, 지연군 45%로 차이가 없었고, 원격전이는 조기군 81%, 지연군 70%로 재발양상에서도 차이가 없었다. 첫 재발부위로 뇌전이는 조기군 23%, 지연군 35%로 차이가 없었다($p=0.51$). 치료에 따른 부작용(RTOG 등급 3~4)도 양군간에 차이가 없었다. 치료에 대한 순응도를 비교해볼 때 항암제치료를 6회 이상 시행받은 환자가 조기군 82%, 지연군 77%, 방사선치료를 45 Gy 이상 받은 환자가 조기군 82%, 지연군 91%로 양군간에 차이가 없었고 양군에서 대부분의 환자들은 치료에 잘 순응하였다.

결론 : 국한성병기 소세포폐암의 교대 방사선-항암제치료시 방사선치료를 조기 혹은 지연하여 시행하였을 때 치료 반응률, 생존율, 재발양상, 부작용에는 차이가 없었으며 교대 방사선-항암제치료에 대한 환자들의 순응도는 높았다.

핵심용어 : 소세포폐암, 교대 방사선-항암제치료

서 론

폐암은 한국인 남성에서 제 2위로 발생하는 암이며 암사망률로는 제 1위의 치사율을 나타내는 암으로 최근에는 점차 발생빈도가 높아지고 있다.^{1,2)} 소세포폐암은 전체 폐암 중 16.8%를 차지하며 이중 국한성병기는 45.2%를 차지하는 것으로 보고된다.³⁾

국한성병기 소세포폐암의 치료에서 항암제 및 방사선 병합치료가 항암제 단독치료에 비해 생존율에서 우월성을 보인다는 것이 중재분석(meta-analysis)을 통해 증명됨으로서 흉부 방사선치료의 역할이 입증된 이래 가장 적절한 항암제-방사선 병합치료방법을 연구하기 위한 많은 시도들이 있어 왔다.^{4,5)} 그 중에서 방사선치료의 시기가 생존율에 미치는 영향에 대한 것은 중요한 연구의 하나였다. Cancer and Leukemia Group B (CALGB)의 연구에서는 지연(delayed) 방사선치료가 더 나은 생존율을 나타내었지만 National Cancer Institute of Canada (NCIC)에서는 조기(early) 방사선치료가 더 우수하다고 보고하여 반대의 결과를 보였으며 중재분석을 통해서도 조기방사선치료가 좀 더 우수한 경향을 보이거나 아직 논란의

이 논문은 2002년 5월 10일 접수하여 2002년 6월 4일 채택되었음.

책임저자: 이창걸, 연세암센터 방사선종양학과
Tel: 02)361-7659, Fax: 02)3216-2344
E-mail: cglee1023@yumc.yonsei.ac.kr

여지가 있는 편이다.^{6,7)}

항암제-방사선의 순서에 대해서는 동시(concurrent) 항암제-방사선치료가 순차적(sequential) 치료에 비해 우월한 성적을 나타내고 있으나 독성은 더욱 높은 것으로 보고된다. 교대(alternating) 방사선-항암제치료법은 동시치료법보다는 독성이 약하면서 그 치료효과는 비슷한 것으로 보고되어, 소세포폐암과 같이 항암제에 민감한 암의 치료시 항암제의 치료를 지속적으로 시행하면서 방사선치료를 교대로 시행하여 국소 제어율도 동시에 높이고자 시행되고 있다.^{8~10)}

이에 저자들은 국한성병기 소세포폐암으로 진단받은 환자들을 전향적으로 무작위 분류하여 교대 방사선-항암제치료를 시행하여 방사선치료의 시기에 따른 반응률, 생존율, 재발양상 그리고 독성의 차이를 비교하고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1993년 8월부터 1996년 8월까지 연세암센터에서 국한성병기 소세포폐암으로 진단받은 환자들 중 75세 이하의 연령으로 전신수행도가 ECOG 0~2이고 체중감소가 최근 3개월간 10% 이내이며 혈액학적 이상이나 간기능, 신장기능, 심폐기능의 이상이 없는 환자들을 대상으로 하였다. 조기 혹은 지연 교대 방사선-항암제치료군으로 무작위 분류되었다. 총 56명의 환자 중 12명이 연구대상에서 제외되어 44명이 비교분석되었다. 제외된 환자들은 T1N0M0 주변부 병변(peripheral lesion) 2례, 늑막삼출액으로 인해 방사선학적으로 치료범위를 정하기 힘들었던 2례, 그리고 임상적으로 증상이 뚜렷한 상대정맥증후군이 동반된 경우 8례였다. 늑막삼출액이 있었던 예는 항암제치료가 우선적으로 투여되었고 상대정맥증후군의 예는 방사선치료가 증상완화를 위해 먼저 치료되어 제외되었다. 환자들의 특성은 양군간에 차이가 없었다(Table 1).

교대 방사선-항암제치료는 항암제치료기간중 방사선치료를 쉬는 방법으로 항암제와 방사선치료를 교대로 치료하여

조기방사선치료군(N=22)은 항암제 1차치료 후 방사선치료를 시작하였고 만기방사선치료군(N=22)은 3차 항암제치료 후 방사선치료를 시작하였다. 방사선치료는 항암제치료가 끝난 다음날부터 치료를 시작하였고 3주간 항암제치료를 쉬는 기간 동안 환자의 순응도에 따라 18~27 Gy의 치료를 하였으며(1차 방사선치료시기) 2차 시기중에는 척수내성을 고려 치료계획변경을 위해 CT를 찍어 전산화치료계획을 세우고 치료범위를 줄여 치료하여 약 18 Gy의 치료를, 그리고 3차 시기에는 나머지 9~18 Gy의 치료를 시행하였다(Fig. 1).

방사선치료는 10MV X-ray를 이용하여 1.8 Gy/fr으로 54 Gy/30 fr을 조사하였고 36 Gy까지는 전후 2문대향으로 그 이후 54 Gy까지는 3문으로 치료하였다. 치료범위는 원발병소와 종격동림프절을 포함하는 범위로 하였으며 조기군에서는 36 Gy시 전산화단층촬영을 통한 치료계획을 세웠으며 종양이 줄어들든 만큼 범위를 축소하였고, 지연방사선치료군에서도 항암제치료 후 줄어든 종양으로부터 1.5 cm까지 포함하여 치료하였다. 쇄골상부림프절은 종격동림프절침범이 상부까지 있는 경우에만 포함하여 치료하였다. 방사선치료에 따른 혈액학적 부작용을 보기 위해 매주 혈액검사를 실시하였다. 예방적 전뇌 방사선치료는 시행하지 않았다.

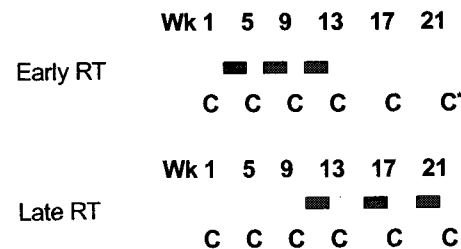
항암제치료는 Ifosfamide 1.5 g/m², IV로 제1일에서 5일까지 투여하였고 Carboplatin AUC (area under the concentration-time curve) 5/day, IV로 제 2일째 투여하였으며 4주간격으로 총 6회 시행하였다. 항암제투여 전 혈액검사, 일반화학검사를 시행하여 그 결과에 따라 항암제투여 및 용량을 조절하였다.

치료에 대한 반응판정은 방사선치료가 종결된 후 한 달 뒤 이학적 소견, 흉부단층촬영을 시행하여 종양의 완전소멸시 완전관해, 80% 이상 감소시 부분관해a, 50% 이상 감소시 부분관해b, 50% 미만의 종양감소 및 25% 미만의 종양증가시 불변 그리고 25% 이상 종양증가시 진행으로 정의하였다.

부작용의 빈도와 정도는 RTOG 등급체계를, 생존율은 Kaplan-Meier 법을 사용하였고, 생존율간의 비교는 Log-rank

Table 1. Patients Characteristics by Timing of RT

	early arm	late arm
No. of patients	22	22
Age (median)	57	56
Sex (M:F)	19:3	18:4
ECOG H0~1	19	17
H2	3	5
AJC stage II	1	1
IIIA	2	2
IIIB	19	19



*: Chemotherapy

Fig. 1. Treatment scheme of alternating RT-CT by timing of RT.

test를 이용하였다.

결 과

치료에 대한 반응률은 조기군 86%, 지연군 85%로 차이가 없었다(Table 2). 전체환자의 2년 생존율은 18.9%, 중앙생존기간 15개월이었다(Fig. 2). 치료시기별 2년 생존율, 중앙생존기간은 조기군 22.7%, 15개월, 지연군 14.9%, 17개월로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.47$)(Fig. 3). 2년 무재발생존율

은 조기군 19.1%, 지연군 19.6%로 차이가 없었다($p=0.52$)(Fig. 4) 국소재발은 조기군 43%, 지연군 45%로 차이가 없었고, 원격전이는 조기군 81%, 지연군 70%으로 재발양상에서도 차이가 없었다(Table 3). 첫 재발부위로 뇌전이는 조기군 23%, 지연군 35%로 차이가 없었다($p=0.51$). 치료에 따른 부작용(RTOG 등급 3~4)도 양군간에 차이가 없었으며(Table 4), 보존적인 치료로 대부분 회복이 가능하였다. 치료에 대한 순응도를 비교해볼 때 항암제치료를 6회 이상 시행받은 환자가 조기군 82%, 지연군 77%, 방사선치료를 45 Gy 이상 받은 환자가 조기군 82%, 지연군 91%로 양군간에 차이가 없었고 양군에서 대부분의 환자들은 치료에 잘 순응하였다.

Table 2. Treatment Response Rates by Timing of RT

Response	Early Arm (22)	Late Arm (21)*
CR	8 (36%)	9 (43%)
PRa	7 (32%)	8 (38%)
PRb	4 (18%)	1 (4%)
NR	3 (14%)	3 (15%)

() * evaluable patients

PRa: A decrease $\geq 80\%$ in the size of all measurable lesions

PRb: A decrease of 50~80% in the size of all measurable lesions

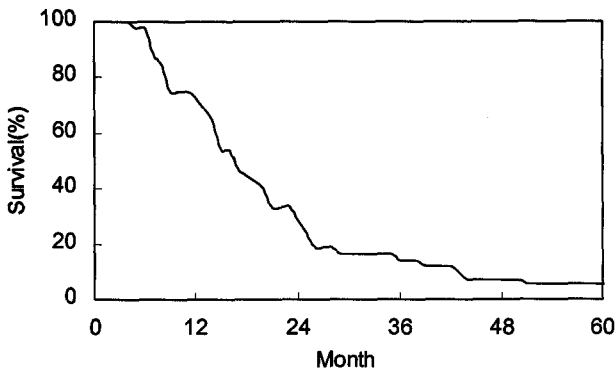


Fig. 2. Overall survival rate.

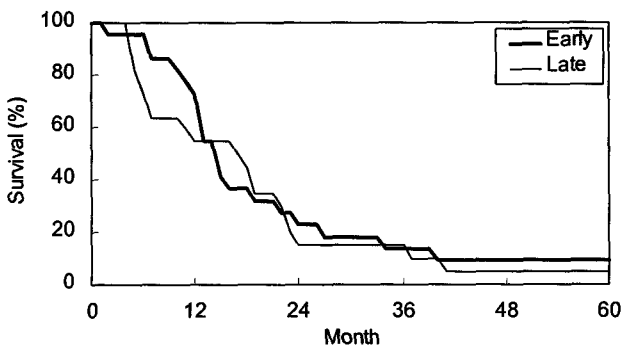


Fig. 3. Overall survival rate by timing of RT.

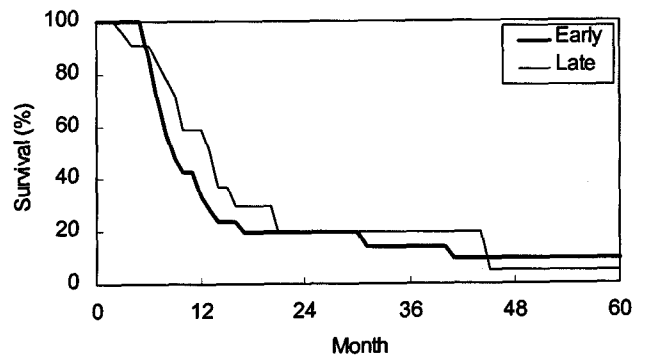


Fig. 4. Progression-free survival by timing of RT.

Table 3. Patterns of 1st Site of Failure by Timing of RT

Site of Failure	Early Arm (21)*	Late Arm (20)*
No failure	2 (10%)	3 (15%)
Local	2 (10%)	3 (15%)
Local + Distant	7 (33%)	6 (30%)
Distant	10 (47%)	8 (40%)
Brain	5 (24%)	7 (35%)

() * evaluable patients

($p>0.05$)

Table 4. Toxicities of Alternating RT-CT* by Timing of RT

Toxicities	Early Arm (22)	Late Arm (22)
Nausea/Vomiting	3	2
Leukopenia	19	17
Anemia	1	2
Thrombocytopenia	2	1
Esophagitis	3	2
Lung fibrosis	2	1
Esophageal stenosis	0	0

* Radio-Chemotherapy

($p>0.05$)

고안 및 결론

폐암은 한국중암암등록사업 2000년도 연례보고서에 따르면 한국인 남성에서 제 2위로 발생하는 암으로 통계청의 암 사망률 보고에 의하면 제 1위로 치사율이 가장 높은 암이다.^{1,2)} 1999년 대한 결핵 및 호흡기학회의 폐암 전국실태조사 보고에 의하면 전체 폐암중 소세포폐암은 16.8%를 차지하고 이중 국한성병기는 45.2%를 차지하는 것으로 보고되었다.³⁾

국한성병기 소세포폐암의 치료에서 항암제 및 방사선 병합치료가 항암제 단독치료에 비해 3년 생존율에서 5.4%의 우월성을 보임으로서 흉부 방사선치료의 역할이 입증된 이래 가장 적절한 항암제-방사선 병합치료방법을 연구하기 위한 많은 시도들이 있어 왔다.^{4,5)} 그 중에서 방사선치료의 시기가 생존율에 어떤 영향을 미치는가에 대한 것은 중요한 연구의 하나였다.

방사선치료를 언제 시행하는 것이 좋은지에 대한 전향적 연구로 CALGB의 연구에 따르면 항암제 치료와의 병행치료에서 방사선치료를 제1일에 함께 시작하는 군(조기군)과 제 64일에 함께 하는 군(지연군)과의 비교에서는 5년 생존율에서 조기방사선군 6.6% 지연방사선군 12.8%로 지연군이 더 좋은 결과를 가져왔다.⁶⁾ 그러나 이런 차이의 배경에는 조기 방사선군에서는 독성을 고려하여 의도적으로 항암제의 용량을 낮춘 것도 한 이유로 지적되고 있다. 지연 방사선치료의 장점은 소세포 폐암이 항암제치료에 민감하므로 종양의 크기가 줄어든 상태에서 방사선치료를 하면 방사선에 의한 폐독성과 골수기능 억제를 줄일 수 있다는 점을 들고 있다.¹⁹⁾

이에 반해 Canada 국립암연구소(NCIC)의 연구는 정반대의 결과를 보였다.⁷⁾ CE 약제와 CAV약제를 교대로 항암제치료와 40 Gy/15fr/3wks의 동시방사선치료를 시행함에 있어, 제 1차 항암제치료시(조기군)와 제 3차 항암제치료시(지연군) 방사선치료를 비교한 결과, 조기방사선군에서 생존율의 향상을 가져왔으며(중앙생존기간 16 : 12.2개월, 4년 생존율 15 : 25%), 국소재발이나 원격전이율의 차이는 없었으나 뇌전이율은(18 : 28%) 조기방사선군에서 낮음을 알 수 있었다. 조기 방사선치료가 우수한 결과를 낸 배경으로 저자들은 항암제치료에 내성을 갖는 암세포군을 조기에 치료함으로써 국소제어율을 높이고 나아가 원격전이율을 낮출 수 있다고 하였다. 그러나 양군간에 재발 양상의 차이가 없고 다만 뇌전이율에서만 차이가 있어 저자들의 주장을 전적으로 받아들이기는 어렵다. Takada 등이 보고한 Japanese Clinical Oncology Group에서도

EP약제를 제 1차 혹은 제 4차 치료시 동시 방사선치료하는 방법을 비교하였는데 중앙생존기간 31.3, 20.8개월로 조기방사선군의 방법이 우수함을 보여주었다.¹¹⁾ Jeremic 등도 고분할 가속방사선치료와 항암제 동시치료를 시행하면서 조기 혹은 지연 방사선치료의 효과를 분석하였는데 중앙생존기간 34, 26개월 5년생존율 30%, 15%로 조기군이 우수한 결과를 나타내었다. 조기 방사선치료는 국소재발율을 유의하게 낮추었지만 원격전이율의 차이는 나타나지 않았다.¹²⁾

Pignon 등은 전향적 비교연구 결과를 모아 중재분석을 통해 조기 방사선치료와 지연 방사선치료간 간접적인 비교를 해보았으나 치료의 적절한 시기는 결론 내릴 수는 없었다.⁴⁾ Murray 등도 발표된 연구들을 모아 흉부 방사선치료를 언제 시작하는 것이 적절한가에 대한 중재분석을 시행하였는데, 그 결과 항암제투여 6주내 방사선치료가 시행되는 것이 적절하며 그 이유로 항암제투여 후 일정시기가 지나면 암세포의 가속화된 재증식(accelerated repopulation)과 약제내성의 출현으로 인해 불리하다고 하였다.¹³⁾ 일찍이 Goldie and Coldman에 의해 제기된 것과 같이 항암제내성이 있는 암세포의 subclone을 교차내성(cross-resistance)이 없는 치료법인 방사선치료를 조기에 시행함으로써 없애야 한다는 주장을 뒷받침하는 결과라 할 수 있다.¹⁴⁾

항암제치료로 완전관해가 유도된 환자에서 만기 방사선치료(late consolidative RT)에 대한 전향적인 연구가 NCOG와 SWOG/French Trial에서 있었는데, 만기 방사선치료시 흉부내 재발을 유의하게 줄인 반면 어떤 생존율의 이득도 발견되지 않았다.¹⁵⁻¹⁷⁾

이와 같이 비록 방사선치료의 시기에 대한 명백한 결론을 내릴 수는 없지만 소세포 폐암의 치료성적 중 보다 우수한 결과는 보이는 연구의 경우 조기 방사선치료를 시행한 경우가 많다.^{17, 19)}

Aarhus Lung Cancer Group에서는 3회 EP 항암제와 6회의 CAV 항암제를 사용하며 1회 항암제후(조기군) 혹은 4회후(지연군) 교대 방사선요법을 시행한 전향적 비교연구결과를 보고하였다. 2년 생존율 조기군 20% 지연군 19%, 방사선조사면내 재발이 72%, 68%, PCI후 뇌전이율 19%, 13%로 방사선치료 시기에 따른 양군간에 차이가 없었으며 혈액학적 독성이 조기군에서 좀더 높았다고 보고하였다.¹⁸⁾ 이 연구에 대해 방사선선량이 40 Gy로 낮았고 EP 복합항암제의 용량이 낮았던 점, 그리고 예방적 전뇌 방사선치료가 양군간에 불규칙하게 시행된 점을 지적하고 있다. 그리고 동시 항암제-방사선치료의 연구결과 2년 생존율이 약 40%까지도 보고되는 것에 비해 이 Danish 연구의 결과는 20% 정도로 낮기 때문

에 교대 방사선치료의 효과에 대해 의문이라는 지적이 있다.²⁰ 교대방사선치료시 방사선치료가 분리되어 항암제치료 후 사이에 치료되므로 전체적인 방사선치료기간(overall treatment time)이 길어지는 것이 단점이라고 할수 있으나 항암제 치료에 민감한 소세포폐암의 경우 항암제가 주기적으로 투여되므로 방사선치료 기간이 길어지는 것이 큰 문제가 되지 않는다.^{8~10, 14}

저자들의 연구에서도 Danish 연구처럼 교대 방사선-항암제 치료를 시행하였으며 비록 숫자는 많지 않았지만 방사선치료 시기에 따라 양군간에 치료에 대한 반응을, 생존율, 재발양상면에서 차이를 나타내지는 못하였다.

최근에 시도되고 있는 항암제-방사선 동시치료는 부가적(additive) 혹은 상승(synergistic) 작용을 기대할 수 있어서 효과는 가장 크게 나타날 수 있으나 치료에 따른 독성도 크다. 교대치료는 서로 치료가 겹치지 않고 지속적으로 교대로 치료하는 방법으로 독성은 동시치료보다 상대적으로 적다. 주로 항암제치료의 시기는 계획대로 진행하면서 그사이에 방사선치료가 되어 항암제에 민감한 암에서 시행된다. 순차치료의 경우 두치료가 계획된 시기에 순차적으로 치료되며 특히 1달 이상의 방사선치료 중 항암제의 투여가 지연되는 단점이 있지만 치료에 따른 독성은 가장 적은 편이다.^{8, 9, 17, 19}

지금까지 보고된 항암제-방사선 병행치료의 결과를 분석해보면 효과적인 병합방법은 방사선치료 중 항암제치료의 지연이 없는 동시 혹은 교대치료법이 더 효과적인 경향을 보이고 있다.^{8, 9} 그러나 중재분석에 따르면 이 세 방법간의 차이는 없는 것으로 나타났다.⁴ EORTC의 연구결과에서는 교대치료와 순차치료간의 비교연구에서 양군간의 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 교대치료의 경우 항암제용량의 감소를 필요로 하는 골수기능 저하가 순차치료의 경우보다 더 많아서 항암제 용량의 강도면에서 25%가 낮았고 방사선 치료를 완료한 경우가 순차치료의 경우보다 적었던 점(77%, 93%) 등이 지적되고 있다.²¹ Lebeau 등은 동시치료와 교대치료간의 치료성적 비교에서 중앙생존기간 13.5개월과 14개월로 양군간에 차이가 없었고 폐섬유화는 동시치료군에서 더 빈번하게 발생하였음을 보고하였다. 한편 방사선치료에 대한 순응도(compliance)는 교대치료에서 더 낮게 나타났다.¹⁰ 한편 Komaki 등은 4년 생존율 27%, 46%로 순차적치료에 비해 동시치료의 효과가 우수하다고 하였다. 따라서 향후 이 세 병합방법에 대한 연구가 더 필요한 실정이다.²³

교대 방사선-항암제치료를 시행한 본 연구에서 2년 생존율은 방사선치료 시기에 따른 양군간의 통계적인 차이가 없었으며 이 결과는 역시 교대병합치료를 시행한 Danish 연구

와 유사한 결과를 나타내었다. 타 연구의 국소재발율이 50~70%로 높았던 것에 비해 국소재발율 45%로 낮게 나타난 것은 방사선량이 54 Gy로 다소 높았던 것에 기인하는 것으로 추정되며 뇌전이율에서 24%와 35%로 조기암에서 뇌전이율이 낮은 경향을 보여주기 조기 방사선치료를 주장한 NCIC의 연구결과와 유사한 결과를 보였다.^{6, 7, 18}

전체적으로 교대 방사선-항암제 치료성적은 문헌상의 동시치료법보다 생존율에서 낮게 나타났다. 항암제의 종류, 방사선치료와의 병합방법의 차이가 있으나 동시치료법의 결과가 좀더 우수하게 나타나고 있으며 최근의 치료경향은 동시치료에 대한 연구결과를 많이 내고 있다.^{6~8, 12, 19, 22~24} 그러나 동시치료의 독성이 높게 나타나는 것에 비해 본 연구에서의 교대병합치료는 비교적 순응도가 높았으며 치료에 대한 독성도 보존적치료를 시행하여 큰 어려움 없이 치료할 수 있었다.

일반적인 유도항암제치료 후 방사선치료를 시행한 결과들을 보면 중앙생존기간 16~26개월 장기생존율 10~12%를 나타내고 있음을 고려해볼 때 현재까지 보고되고 있는 교대항암제-방사선치료의 효과가 더 우수하다고 보기는 어렵다.⁹ 본 연구의 결과를 저자가 같은 기관에서 90년에 발표한 순차적 항암제-방사선치료의 결과와 비교해 보았을 때, 2년 생존율 20.6%, 중앙생존 13개월과 유사한 결과를 보여 비록 직접적인 비교는 되지 못하였으나 향상된 결과를 나타내지 못하였다.²⁵ 향후 최근 시도되는 새로운 항암제와 함께 교대치료 혹은 동시치료를 시행하고 그에 따른 독성을 최소화하는 지지적 보존치료로 좀 더 높은 치료성적을 낼수 있는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 국한성병기 소세포폐암의 교대 방사선-항암제 치료시 방사선치료를 조기 혹은 만기에 시행하였을 때, 시기에 따른 치료반응률, 생존율, 재발양상, 부작용에는 차이가 없었다.

참 고 문 헌

1. Cancer prevalence statistics. 21th Korean Central Cancer Registry Report, National Cancer Center, 2001
2. Cancer death statistics. Annual report on the cause of the death statistics, Korean National Statistical Office, 2001
3. Scientific Committee of Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. National survey of lung cancer in Korea, J Korean Aca Tuber Res Dis 1999;46:455-465
4. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N Engl J Med 1992;327:1618-1624

5. **Warde P, Payne D.** Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-895
6. **Perry M, Eaton WL, Propert KJ, et al.** Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987;316:912-918
7. **Murray N, Coy P, Pater JL, et al.** Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344
8. **Arriagada R, Le Chevalier T, Baldeyrou P, et al.** Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in small cell lung cancer, limited disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:146-1467
9. **DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA.** *Cancer: Principle & Practice of Oncology*, 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins Co. 2001;994-995
10. **Lebeau B, Urban T, Brechot J-M, et al.** A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999;86:1480-1487
11. **Takada M, Fukuoka M, Furuse K, et al.** A phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:372
12. **Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, and Milisavljevic S.** Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900
13. **Murry N, Coldman A.** The relationship between thoracic irradiation timing and long-term survival in combined modality therapy of limited small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:1099A
14. **Goldie JH and Coldman AJ.** A methetical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733
15. **Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F.** A randomized trial of delayed thoracic radiotherapy in complete responder patients with small-cell lung cancer. *Petites Cellules Group. Chest* 1993;104:726-733
16. **Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al.** Multimodality therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced field radiotherapy in partial responders: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1987;5:592-600
17. **Kumar P.** The role of thoracic radiotherapy in management of limited-stage small cell lung cancer: past, present, and future. *Chest* 1997;112:259s-265s
18. **Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, and Palshof K.** Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:3030-3037
19. **Wagner H. Jr.** Radiation therapy in the management of limited small cell lung cancer: when, where, and how much. *Chest* 1998;113:92S-100S
20. **Auchter RM.** Early versus late irradiation in small-cell lung cancer (Letter to editor). *J Clin Oncol* 1997;15:1235
21. **Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al.** Randomized trial of alternation versus sequential radiotherapy /chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2840-2849
22. **Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al.** Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Eng J Med* 1999;340:265-271
23. **Komaki R, Shin DM, Glisson BS, et al.** Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:807-811
24. **Kim MK, Ahn YC, Park K. et al.** Combined chemotherapy and radiotherapy in limited disease small-cell lung cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1999;17:9-15
25. **Lee CG, Loh JJK, Park KR, et al.** The treatment results of combination of radiotherapy and chemotherapy in limited stage small cell lung cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1990; 22:131-143

Abstract

**Randomized Trial of Early Versus Late
Alternating Radiotherapy/ Chemotherapy in
Limited-Disease Patients with Small Cell Lung Cancer**

Chang Geol Lee, M.D.* , Joo Hang Kim, M.D.† , Sung Kyu Kim, M.D.† ,
Sei Kyu Kim, M.D.† , Gwi Eon Kim, M.D.* and Chang Ok Suh, M.D.*

*Department of Radiation Oncology, †Medical Oncology, †Pulmonology
Yonsei University College of Medicine, Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea

Purpose : A randomized prospective study was conducted to compare the efficacy of early or late alternating schedules of radiotherapy, and carboplatin and ifosfamide chemotherapy in patients with limited-disease small cell lung cancer.

Materials and Methods : From August 1993 to August 1996, a total of 44 patients with newly diagnosed, limited-disease small cell lung cancer, PS H0~2, wt loss<10% were enrolled in a randomized trial which compared early alternating radiotherapy (RT)/chemotherapy (CT) and late alternating RT/CT. The CT regimen included ifosfamide 1.5 g/m² IV, d1-5 and carboplatin AUC 5/d IV, d2 performed at 4 week intervals for a total of 6 cycles. RT (54 Gy/30 fr) was started after the first cycle of CT (early arm, N=22) or after the third cycle of CT (late arm, N=22) with a split course of treatment.

Results : The pretreatment characteristics between the two arms were well balanced. The response rates in the early (86%) and late (85%) arm were similar. The median survival durations and 2-year survival rates were 15 months and 22.7% in the early arm, and 17 months and 14.9% in the late arm ($p=0.47$ by the log-rank test). The two-year progression free survival rates were 19.1% in the early arm and 19.6% in the late arm ($p=0.52$ by the log-rank test). Acute grade 3 or 4 hematologic and nonhematologic toxicities were similar between the two arms. Eighteen patients (82%) completed 6 cycles of CT in the early arm and 17 (77%) in the late arm. Four patients received less than 45 Gy of RT in the early arm and two in the late arm. There was no significant difference in the failure patterns. The local failure rate was 43% in the early arm and 45% in the late arm. The first site of failure was the brain in 24% of the early arm patients compared to 35% in the late arm ($p=0.51$).

Conclusion : There were no statistical differences in the overall survival rate and the pattern of failure between the early and late alternating RT/CT in patients with limited-disease small cell lung cancer.

Key Words : Small cell lung cancer, Alternating chemo-radiotherapy