국한성 소세포 폐암에서 항암 화학 및 흉부 방사선치료의 병합요법 적용

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 치료방사선과*, 혈액종양내과†, 호흡기내과‡
김문경* · 안용찬* · 박근칠† · 임도훈* · 허승재* · 김대용* · 신경환* · 이규찬* · 권오정‡

목 적:국한성 병기의 소세포 폐암에 대하여 항암 화학 및 흉부 방사선치료의 병합요법을 적용하여 국소 반응율, 급성 부작용의 빈도, 단기 임상 추적 관찰 결과 등을 보고하고자 한다.
대상 및 방법:1994년 10월부터 1998년 4월까지 국한성 병기의 소세포 폐암으로 진단되어 VIP 요법(etoposide, ifosfamide, cis-platin) 또는 EP 요법(etoposide, cis-platin)의 복합 항암 화학 및 흉부 방사선치료의 동시 병합요법을 시행받은 46명의 환자를 대상으로 하였다. 항암 화학요법은 3주 간격으로 모두 6회의 시행을 목표로 하였고, 흉부 방사선치료는 10MV X-ray를 사용하여 일일선량 2Gy씩 44Gy를 4.5주간에 첫번째 화학요법과 동시에 시행하고자 하였다. 관해율은 예정된 치료가 모두 종료된지 4주만에 판정하였으며, 완전 관해를 얻었던 경우에는 10회에 걸쳐 25 Gy의 예방적 전뇌 방사선치료를 예정하였다. 급성 부작용의 빈도와 정도는 SWOG 부작용 판정 등급체계를 적용하였으며, 단기 추적 관찰 결과로서 1년 및 2년 생존율, 무병 생존율 등은 Kaplan-Meier법을 사용하였다.
결 과:전체 환자에 대한 추적 기간의 중앙값은 16개월이었다(범위:2개월 41개월). 완전 관해는 30명(65%)에서 있었으며, 이 중 22명에서 예방적 전뇌 방사선치료를 시행하였다. 동시 병합요법의 3도 이상의 혈액학적 부작용의 빈도는 각각 백혈구감소증 23명(50%), 적혈구감소증 17명(37%), 혈소판감소증 9명(20%)이었고, 비혈액학적 부작용은 탈모 9명(20%), 오심 및 구토 5명(11%), 그리고 말초신경염 1명(2%)이었으며, 이로 인한 화학요법의 지연은 한명에서, 화학요법제의 용량 감소는 전체 246회의 화학요법 중 58회에서 있었다. 3도 이상의 방사선 식도염은 없었으나 화학요법의 부작용으로 인한 흉부 방사선치료의 일시 중단은 21명에서 평균 8.3일간 필요하였다. 국소 재발은 완전관해 환자에서 8명, 국소 진행은 부분관해 및 불변 환자에서 6명이 확인되었고, 원격 전이는 17명에서 확인되었으며, 이 중 4명에서 국소 재발과 원격 전이가 함께 확인되었다. 원격 전이의 주요 장기로는 뇌가 10명으로 가장 많았고, 간이 4명으로 다음을 차지하였다. 전체 환자들의 생존기간의 중앙값은 23개월이었으며, 1년, 2년 생존율 및 무재발 생존율은 각각 79%, 45% 및 55%, 32%였다.
결 론:국한성 소세포 폐암환자에서 항암 화학 및 방사선치료의 병합요법을 적용하여 만족할 만한 관해율 및 1년, 2년 생존율을 얻었으며, 대체적인 환자들의 치료 방침에 대한 순응도는 양호한 편으로 판단된다.

핵심용어:소세포폐암, 방사선치료, 항암화학요법

서 론

소세포 폐암은 전체 폐암의 20 25%를 차지하며, 치료 방침은 수술이 우선시 되는 비소세포 폐암과는 달리 초기부터 전신적인 질환으로 인식되어 항암 화학요법을 주된 치료 방법으로 사용하고 있다. 또한 대부분의 경우 항암 화학요법 및 흉부 방사선치료에 비교적 반응을 잘하지만 결국 약제에 대한 내성 형성 등으로 재발 및 전이의 위험이 높다고 알려져 있다. 전통적으로 많이 사용된 항암 화학요법은 CAV 요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine)이었으며, EP 요법(etoposide, cisplatin)은 비교적 적은 부작용을 초래하여 근래 들어 많이 사용되고 있다. Ifosfamide는 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) study에서 CAV 요법에 버금가는 관해율을 얻었으며,1) Hoosier Oncology Group(HOG) study에서는 진행성 병기 환자들을 대상으로 ifosfamide를 포함하는 VIP 요법(etoposide, ifosfamide, cisplatin)을 사용하여 생존율을 증가시켰다.2)
소세포 폐암의 1/3을 차지하고 있는 국한성 병기는 단독 항암 화학요법보다는 항암 화학및 흉부 방사선치료의 병합요법과 같은 적극적인 치료를 적용하여

본 논문은 성균관의대 및 삼성서울병원 임상연구비의 보조로 이루어졌음.
이 논문은 1998년 10월 9일 접수하여 1998년 12월 15일 채택되었음.
책임 저자:안용찬, 삼성서울병원 치료방사선과
Tel:02)3410-2602 Fax:02)3410-2619

높은 관해율(complete response 50 60%, overall response rate 80 95%)을 얻었지만, 2년 이상의 생존율은 15 40% 정도에 불과하다.3) 본 논문에서는 국한성 병기의 소세포 폐암에서 VIP 요법 또는 EP 요법을 사용하는 근치적 목적의 복합 항암 화학 및 흉부 방사선치료의 병합요법을 시행하여 국김문경 외 8인:국한성 소세포 폐암에서 항암 화학 및 흉부 방사선치료의 병합요법을 시행하여 국소 종양 관해율, 급성 부작용 및 단기 임상 관찰 결과 등을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1994년 10월부터 1998년 4월까지 삼성서울병원 치료방사선과 및 혈액종양내과에서 국한성 병기의 소세포 폐암으로 진단되어 근치적 목적의 복합 항암 화학 및 흉부 방사선치료의 병합요법을 시행받은 46명의 환자를 대상으로 하였다. 전체 환자의 연령은 38세에서 76세 사이로 중앙연령은 60세였다. 남녀간의 성비는 39:7로 대부분이 남자였다. AJCC의 TNM 병기 분류법4)에 의하면 I 병기가 3명, II 병기가 6명, 그리고 III 병기가 37명이었다(Table 1). 이들 환자들은 모두 항암 화학요법이나 방사선 치료의 과거력이 없었다. 45명은 기관지 내시경 또는 경피 세침 검사를 통한 조직 검사로, 한 명은 객담 세포 검사로 조직학적 진단을 하였다. 46명의 환자 중 2명은 편평세포암과의 혼합형(mixed type)이었고, 다른 1명은 선암과의 혼합형이었다. 병기의 결정은 이학적 진찰, 혈액 검사, 흉부 X-선, 흉부 CT 촬영, 골스캔, 복부 초음파, 골수 검사 등을 시행하여 종양의 전이 정도가 쇄골상 림프절을 포함한 한쪽 흉강과 영역 림프절에 국한된 경우까지를 국한성 병기로 정의하였으며, 악성 늑막 삼출액은 국한성 병기에 포함하지 않았다.

Table 1. Patient's Characteristics

Characteristics	No. of Patients (%)
Age	
30 39	2 (4)
40 49	6 (13)
50 59	14 (30)
60 69	18 (39)
70	6 (13)
Sex	
Male	39 (85)
Female	7 (15)
Stage	
IA	0 (0)
IB	3 (7)
IIA	0 (0)
IIB	6 (13)
IIIA	18 (39)
IIIB	19 (41)

실제로 3명의 쇄골상 림프절이 양성인 환자를 포함하였다. 모든 환자들은 일반 활동도 (ECOG Performance Score)가 0 2였으며 상대정맥증후군의 임상 징후를 보인 4명의 환자도 포함하였다.

항암 화학요법은 43명의 환자에서 VIP 요법을, 3명의 환자에서는 EP 요법을 3주 간격으로 모두 여섯 차례 시행을 목표로 하였다(Table 2). VIP 요법은 1회에 etoposide 100mg/ m2/day을 5일, ifosfamide 1g/m2/day을 2일, cisplatin 100 mg/ m2/day을 1일씩 각각 정주 하였다. EP 요법은 1회에 etoposide 120mg/m2/day을 3일, cisplatin 60mg/m2/day을 1일씩 각각 정주 하였다. 급성 부작용의 빈도와 정도는 SWOG 부작용 판정 등급 체계를 적용하였으며, 항암제 투여전 매번 혈액검사 및 일반화학검사 등을 시행하여 그 결과에 따라 항암제 투여 여부 및 투여 용량을 결정하였다.

흉부 방사선치료의 조사영역은 영상 진단으로 확인된 원발 및 전이 병소 부위, 동측 폐문, 종격동을 포함하여 10MV X-ray를 사용하여 전후-후전 2문 대향조사의 방법으로 일일선량 2Gy씩 모두 44Gy를 4.5주간에 조사하고자 하였으며, 실제 대상 환자들에 대한 흉부 방사선치료는 14 50Gy(중앙값:44Gy)를 시행하였다. 흉부 방사선치료의 적용 시기는 36명에서 첫번째 화학요법과 동시에 시행하였고,

Table 2. Treatment Details

Treatment Details (%)	No. of Patients
Chemotherpy regimen	
VIP* (93)	43
EP † (7)	3
Number of cycle	
#2	2 (4)
#3	3 (7)
#4	4 (9)
#5	5 (11)
#6	32 (70)
Radiotherapy Dose	
50 (Gy)	1 (2)
44 (Gy)	34 (74)
42 (Gy)	1 (2)
40 (Gy)	8 (17)
14 (Gy)	2 (4)
Sequence of chemotherapy & RT	
Concurrent	42 (91)
RT at 1st cycle	36 (78)
RT at 2nd cycle	2 (4)
RT at 3rd cycle	3 (7)
RT at 4th cycle	1 (2)
Sequential ‡	4 (9)

*VIP:etoposide, ifosfamide, cis-platin,
† EP:etoposide, cis-platin
‡ Sequential:chemotherapy followed by radiotherapy

여섯명에서 두번째에서 네번째 화학요법과 동시에 적용하였으며, 네명에서는 섯 차례의 화학요법을 모두 마친 후에 적용하였다(Table 2). 치료의 반응 판정은 예정된 치료의 과정이 모두 종료된지 4주만에 이학적 소견, 흉부 단층 촬영, 기관지 내시경을 시행하였으며, ECOG의 반응 판정 기준에 따라 종양의 완전 소멸시 완전관해, 50% 이상의 종양 감소시 부분관해, 50% 미만의 종양감소 및 25% 미만의 종양증가시 불변, 그리고 25% 이상의 종양 증가시 진행으로 정의하였다. 예정된 6회의 화학요법을 완료하지 못한 환자들에 대한 반응평가는 최종치료 4 8주 후의 검사소견으로 하였다. 완전 관해를 얻은 경우에는 예방적 전뇌 방사선치료 25Gy를 10회에 걸쳐 시행하도록 계획하였으며, 실제로는 완전 관해 환자 30명 중 22명에 대하여 예방적 전뇌 방사선치료를 시행하였다. 완전 관해를 얻었으나 예방적 전뇌 방사선치료를 시행하지 않았던 8명의 환자 중 2명은 환자가 거부하였으며, 1명은 국소재발 의심되어 수술했으나 완전관해 소견 보였고, 나머지는 폐농양, 늑막염, 타 병원 전원, 완전관해 후 원격전이, 그리고 폐결절이 의심되어 각각 시행을 못하였다. 추적 관찰 결과로써 1년 및 2년 생존율과 무병 생존율을 구하였으며, Kaplan-Meier 법을 사용하였다.

결 과

사망 환자를 포함한 전체 환자의 추적 관찰 기간은 2개월에서 41개월(중앙값:16개월) 이었으며, 이 중 생존자의 최소 추적 관찰 기간은 6개월 이상이었다. 전체 46명의 환자 중 완전관해는 30명(65%), 부분관해가 5명(11%), 불변이 3명(7 %), 그리고 진행이 6명(13%) 이었으며, 1명은 치료 중 패혈증으로 사망하였고, 1명은 치료 중 사고로 사망하였다(Table 3).
병합요법으로 인한 3도 이상의 혈액학적 부작용의 빈도는 각각 백혈구감소증 23명(50%), 적혈구감소증 17명(37%), 혈소판감소증 9명(20%) 이었고, 비혈액학적 부작용은 탈모 9명(20%), 오심 및 구토 5명(11%), 그리고 말초신경염 1명(2%)이었다(Table 4).

Table 3. Response Rates to Chemoradiation Therapy

Response (%)	No. of Patients
Complete Response	30 (65)
Partial Response	5 (11)
Stable Disease	3 (7)
Progressive Disease	6 (13)
Not Assessable	2 (4)

방사선 식도염은 0도가 11명(24%), 1 2도가 35명(76%)였으며, 3도 이상의 방사선 식도염은 없었다. 급성 부작용에 의한 화학요법의 지연은 한명에서, 화학요법제의 용량 감소는 전체 246회의 화학요법 중 58회(24%)에서 있었다. 화학요법의 부작용으로 인한 흉부 방사선치료의 일시 중단은 21명에서 평균 8.3일 있었다.
전체 환자들의 생존기간의 중앙값은 23개월이었고, 1년, 2년 생존율 및 무재발 생존율(progression-free survival rate)은 각각 79%, 45% 및 55%, 32%이었다(Fig. 1). 1년, 2년 국소제어 생존율 및 무원격전이 생존율은 각각 73%, 57% 및 68%, 48%이었다(Fig. 2). 이 중 세명의 혼합형인 환자 중에서 두 명은 각각 뇌전이와 국소재발로 치료시작 8개월과 26개월만에 사망하였고, 나머지 한명은 치료시작 10개월인 현재 생존하고 있다. 국소 재발은 완전관해 환자에서 8명, 국소 진행은 부분관해 및 불변 환자에서 6명이 확인되었는데, 13명은 조사야 내 원발병변 부위에서, 그리고 1명은 조사야 외 쇄골상 림프절에서 있었다.

Table 4. Acute Toxicities

Toxicities	Gr* 0 (%)	Gr I II (%)	Gr III IV (%)
Hematologic Toxicities			
Granulocytopenia	5 (11)	18(39)	23 (50)
Anemia	4 (9)	5(54)	17 (37)
Thrombocytopenia	24 (52)	13(28)	9 (20)
Non-hematologic Toxicities	24 (52)	13(28)	9 (20)
Alopecia	24 (52)	17(37)	5 (11)
Nausea/Vomiting	23 (50)	22(48)	1 (2)
Neuropathy	43 (93)	3(7)	0 (0)
Stomatitis	11 (24)	35(76)	0 (0)
Dysphagia			

*Gr:grade

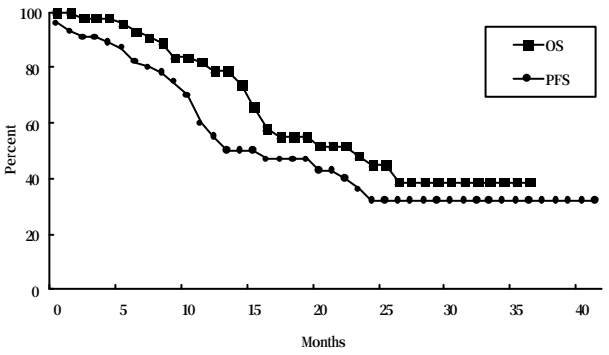

Fig.1. Overall and progression-free survival in limited stage small-cell lung cancer, treated by combined chemotherapy and radiation therapy. (*OS:overall survival, † PFS:progression-free survival).

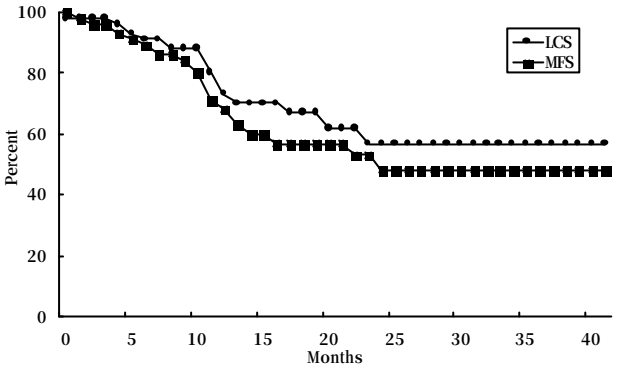

Fig. 2. Local-control and metastais-free survival in limited stage small-cell lung cancer, treated by combined chemotherapy and radiation therapy. (*LCS:local-control survival, †MFS:metastasis-free survival).

Table 5. Patterns of Failure

Sites (%)	No. Patients
Distant Metastasis (37)	17
Brain	10 (22)
Liver	1 (2)
Adrenal	2 (4)
Bone	1 (2)
Liver & Bone	1 (2)
Liver & Abdomen	1 (2)
Liver & Lung	1 (2)
Local Recurrence	8 (17)
In-field	7 (15)
Out-field*	1 (2)
Local Progression	6 (13)
In-field	6 (13)
Out-field	0 (0)

*:Supraclavicular lymph node

원격 전이는 17명에서 확인되었으며, 원격 전이의 주요 장기로는 뇌 10명, 간 4명, 그리고 골과 부신에서 각각 2명 등이었다(Table 5). 이 중 4명에서 국소와 원격 전이가 모두 확인되었다. 동시 병합요법 후에 완전 관해를 못 얻었던 14명의 환자 중 6명(43%)에서 뇌전이가 있었으며, 완전 관해 후에 예방적 전뇌 방사선치료를 시행하였던 22명의 환자 중 2명(9%)에서 뇌전이가 있었고, 완전 관해를 얻었으나 예방적 전뇌 방사선치료를 시행하지 않았던 8명의 환자 중 2명(25%)에서 뇌전이가 있었다. 뇌전이가 있었던 환자에 있어서 8명에 전뇌 방사선 치료, 1명에 전뇌 방사선 치료 및 수술, 그리고 1명에게는 어떤 치료도 시행하지 않았었으며, 이 중 현재 4명이 10개월에서 22개월 동안 생존해 계시고, 나머지 6명은 6개월에서 39개월 사이에 사망하였다.

고 찰

소세포 폐암은 대부분 흡연자에서 발생되며, 5년 생존율이 국한성 병기에서 6 12%, 진행성 병기에서 0-1%로 나쁜 예후를 보고하고 있다.5) 병리학적으로는 small blue malignant cell 군으로 크기는 림프구보다 두배 정도이며 세포질을 거의 함유하지 않는다. 아형(subtype)으로 oat cell type과 intermediate type이 있으며 생물학적으로나 임상적으로는 같은 경과를 보이는 것으로 알려져 있다. 이와는 달리 다른 조직과의 혼합형은 치료시 반응이 적어 더 나쁜 예후를 보고하고 있지만, 반대로 국소적인 경향을 보이고 또한 수술로써 절제 가능한 경우가 많아 예후가 좋다는 보고도 있다.6)

소세포 폐암은 2/3 정도가 진행성 병기이며, 대부분 조기 전이의 특징을 보여 초기의 소세포 폐암의 치료는 전신적 치료를 중심으로 진행되었다. Etoposide, cisplatin, carboplatin, ifosfamide, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin 등의 약 20개 내외의 항암 화학제가 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며, 이 약제들의 복합 항암 화학요법이 단일 요법에 비해 더욱 높은 관해율과 생존율을 보였다.7) 그럼에도 불구하고 낮은 생존율을 보이는 이유 중 하나는 항암 화학제의 내성 때문으로 알려져 있으며, 이러한 내성을 극복하기 위해 항암 화학제의 교대요법(alternating regimen)을 사용하였지만 생존율의 향상에는 실패하였다.8,9) 전통적으로 CAV 요법의 항암 화학요법이 사용되었으며, 근래들어 EP 요법의 사용이 급증하고 있는데, 특히 국한성 병기에서 흉부 방사선 치료와 병행시 상대적으로 적은 구강염, 방사선 폐렴, 그리고 혈액학적 부작용으로 인하여 보편적으로 사용되고 있다. Ifosfamide는 cyclophosphamide의 유사체로 반감기가 길어 소세포 폐암에서 단일 투여만으로도 높은 효과를 보고하고 있다.10) Wolf 등11)은 EP 요법과 IE 요법(ifosfamide, etoposide)의 무작위 연구를 하였는데, IE 요법의 우월성을 입증하는 데엔 실패하였다. 최근에는 EP 요법에 ifosfamide를 추가한 VIP 요법의 결과를 보고하고 있고,12) 특히 HOG의 전향적 연구에선 진행성 병기의 소세포 폐암에서 VIP 요법을 사용하여 관해율 73%, 중앙 생존기간 9개월, 2년 생존율이 13%로 비교군인 EP 요법의 각각 67%, 7.3개월, 5%보다 좋은 결과를 얻었다.2) 하지만 또다른 전향적 연구인 Hokkaido Cooperative Oncology Group은 완전 관해율이 VIP 요법에서 높았던 것 외에는 전체 생존율이나 중앙 생존값, 그리고 반응의 기간 등에 차이가 없다고 보고하였다.13)

국한성 병기에서 흉부 방사선치료는 중앙 생존기간을 14 18개월로 증가시켰으며,5) 국소 재발을 25 30%로 감소시켰다.14)

하지만 그럼에도 불구하고 2년 생존율이 15 20%밖에 미치지 못하고 있다. 본 논문에서는 국한성 병기에서 항암 화학요법 및 흉부 방사선치료의 동시 병합요법을 사용하여 반응율 76%, 중앙 생존기간 23개월, 2년 생존율 45%의 결과를 얻었다. 동시 병합요법 시 흉부 방사선치료의 적용시기, 치료범위, 선량, 그리고 조사의 분할에 관하여는 아직 논란이 있다. 흉부 방사선치료와 항암 화학요법을 동시에(concurrent) 시행하는 것과 순차적(sequential)으로 시행하는 것에 관하여 논란이 있으며, 동시 병합요법은 국소 제어율은 높으나 치료의 부작용이 높고, 순차적 병합요법은 반대로 부작용은 적으나 국소 제어율이 감소하는 장단점이 있다.5) 또한 동시 병합요법을 시행 시에도 Cancer and Leukemia Group B 에서는 후기 방사선 치료군에서 생존율의 증가를 보고하였지만,15) 반대로 National Cancer Institute of Canada trial에서는 조기 흉부 방사선 치료 군에서 생존율의 증가를 보고하였다.16) 일반적으로 항암 화학요법과 방사선 치료의 순차적 적용보다는 동시 병합요법을 권유하고 있고, 동시 병합 요법 시 항암 화학요법 4회(cycle) 이내에 시행하는 것이 적당하다고 보고하고 있다.7) 방사선 치료 범위에 관한 여러 후향적 연구에선 협소부위(small field) 조사에서 2 3배의 국소 재발의 증가가 관찰되었지만,17,18) 전향적 무작위 연구에선 협소부위와 광역부위(wide field) 조사 사이에 생존율의 차이가 없다는 결론이 보고되었다.19) 쇄골상 림프절의 포함 여부 또한 논란이 있으나, 본 연구에서는 치료전 쇄골상 림프절에 이미 양성이었던 환자 3명을 제외한 43명에서 모두 쇄골상 림프절을 제외한 방사선을 조사했으며, 이 중 1명에서만 전이가 되어 일반적인 쇄골상 림프절 조사는 필요없을 것으로 사료된다. 선량은 40Gy 이상을 권유하지만 현재 중선량(40 50 Gy)과 고선량(>60Gy) 사이에는 무작위 연구가 없는 한 논란의 여지가 있다. 또한 과분할 조사에 대한 전향적 무작위 연구에선 정분할 조사보다 생존율의 증가를 증명하지 못하였다.20,21)

동시 요법에 의한 급성 부작용은 HOG study의 VIP 요법에서 백혈구 감소증이 53%, 적혈구 감소증이 53%, 혈소판감소증이 35%로 골수억제가 가장 많았고, 치료에 의한 조기사망은 EP 요법과 비교시 차이는 없었다.2) 본 논문에서도 3도 이상의 백혈구 감소증이 50%, 적혈구 감소증이 37%, 혈소판감소증이 20%로 골수억제가 가장 많았고, 치료의 부작용에 의한 조기사망은 한명에서 있었다. 현재 HOG study에서도 국한성 소세포 폐암에서 VIP 요법의 흉부 방사선 치료 동시 병합요법을 시행 중이며,

본 연구와는 달리 조기 부작용 때문에 동시 병합시의 화학요법을 3일로 줄여 시행하고 있다.12)

뇌전이는 소세포 폐암 진단 당시 10% 정도이며, 결국 30 35%에서 뇌전이로 진행된다. 예방적 전뇌 방사선치료는 완전 관해가 온 경우 뇌전이를 25%에서 6%로 줄이지만 생존율의 증가는 없는 것으로 보고되고 있다.22) 본 논문의 경우도 항암 화학 및 흉부 방사선 치료와의 병합요법 치료 후 완전 관해가 온 30명 중 22명의 환자에 대하여 예방적 전뇌 방사선치료를 시행하였으며, 이중 2명에서 뇌전이를 하였다. 현재 관찰 기간이 짧기는 하지만 22명의 예방적 전뇌 방사선치료를 받은 환자에서 신경학적 증상이 관찰되지 않았다.

요약 및 결론

국한성 소세포 폐암환자에서 VIP 또는 EP 요법과 흉부 방사선치료의 병합요법을 적용하여 높은 완전 관해율 및 1년, 2년 생존율을 얻었다. 하지만 앞으로도 관찰 기간을 늘려 추적하는 것이 필요하리라 생각된다. 급성 부작용은 다른 논문과 비교시 약간 증가된 양상이었으나 대체적인 환자들의 치료 방침에 대한 순응도(compliance)는 양호한 편으로 판단된다. 또한 완전 관해군에서 예방적 전뇌 방사선치료를 시행하여 뇌전이 예방 효과가 있음을 간접적으로 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. **Ettinger DS.** The place of ifosfamide in chemotherapy of small cell lung cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience and a selected literature update. Semin Oncol 1995; 22:23-27
2. **Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al.** Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 1995; 13:2594-2599
3. **Ihde DC, Pass HI, Glatstein E.** Small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. 5th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Co. 1997:911-949
4. **American Joint Committee on Cancer.** AJCC cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Co. 1997: 127-137
5. **Seifter EJ, Ihde DC.** Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. Semin Oncol 1988; 15:278-299
6. **Ihde DC.** Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med 1992; 327:1434-1441
7. **Elias AD.** Small cell lung cancer: State-of-the-art therapy in 1996. Chest 1997; 112(4 Suppl):251-258

8.Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 10:282-291

9.Goodman GE, Crowley JJ, Blaslo JC, et al. Treatment of limited small-cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide versus concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide and chest radiotherapy. J Clin Oncol 1990; 8:39-47

10.Brade WP, Herdrich K, Varini M. Ifosfamide: Pharmacology, safety and therapeutic potential. Cancer Treat Rev 1985; 12:1-47

11.Wolf M, Havemann K, Holle R, et al. Cisplatin/etoposide versus ifosfamide/etoposide combination chemotherapy in small-cell lung cancer: a multicenter german randomized trial J Clin Oncol 1987; 5:1880-1889

12. Loehrer PJ Sr. The role of ifosfamide in small cell lung cancer. Semin Oncol 1996; 23(3 suppl 7):40-44

13.Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H, et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. Oncology 1992; 49:431-435

14.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

15.Perry MG, 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

16.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

17.Perez CA, Krauss S, Bartolucci AA, et al. Thoracic and elective brain irradiation with concomitant 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 1981; 47: 2407-2413

18.White JE, Chen T. McCracken J, et al. The influence of radiation therapy quality control on survival, response and sites of relapse in oat cell carcinoma of the lung: preliminary report of a Southwest Oncology Group Study. Cancer 1982; 50:1084-1090

19.Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal 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 radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1987; 5:592-600

20.Cox JD, Azarnic N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total dose of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with ≥69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group Stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. J Clin Oncol 1990; 8:1543-1555

21.Johnson DH, Kim K, Turrisi AT, et al. Cisplatin & etoposide＋concurrent thracic radiotherapy administered once versus twice daily for limited-stage small cell lung cancer: preliminary results of an intergroup trial (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13:333

22.Kristjansen PEG, Hansen HH. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: an update. Lung Cancer 1995; 12(suppl 3):23-40

Abstract

Combined Chemotherapy and Radiation Therapy in Limited Disease Small-Cell Lung Cancer

Moon Kyung Kim, M.D.*, Yong Chan Ahn, M.D.*, Keunchil Park, M.D. †
Do Hoon Lim, M.D.*, Seung Jae Huh, M.D.*, Dae Yong Kim, M.D.*
Kyung Hwan Shin, M.D.*, Kyu Chan Lee, M.D.* and O Jung Kwon, M.D. ‡
*Department of Radiation Oncology, † Division of Hematology-oncology, Department of Medicine,
‡ Division of Pulmonology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, College of Medicine,
Sungkyunkwan University, Seoul, Korea
Purpose: This is a retrospective study to evaluate the response rate, acute toxicity, and survival rate of a combined chemotherapy and radiation therapy in limited disease small cell lung cancer.

Materials and Methods: Forty-six patients with limited disease small-cell lung cancer who underwent combined chemotherapy and radiation therapy between October 1994 and April 1998 were evaluated. Six cycles of chemotherapy were planned either using a VIP regimen (etoposide, ifosfamide, and cis-platin) or a EP regimen (etoposide and cis-platin). Thoracic radiation therapy was planned to deliver 44 Gy using 10MV X-ray, starting concurrently with chemotherapy. Response was evaluated 4 weeks after the completion of the planned chemotherapy and radiation therapy, and the prophylactic cranial irradiation was planned only for the patients with complete responses. Acute toxicity was evaluated using the SWOG toxicity criteria, and the overall survival and disease-free survival were calculated using the Kaplan-Meier Method.

Results: The median follow-up period was 16 months (range:2 to 41 months). Complete response was achieved in 30 (65%) patients, of which 22 patients received prophylactic cranial irradiations. Acute toxicities over grade III were granulocytopenia in 23 (50%), anemia in 17 (37%), thrombocytopenia in nine (20%), alopecia in nine (20%), nausea/vomiting in five (11%), and peripheral neuropathy in one (2%). Chemotherapy was delayed in one patient, and the chemotherapy doses were reduced in 58 (24%) out of the total 246 cycles. No radiation esophagitis over grade III was observed, while interruption during radiation therapy for a mean of 8.3 days occurred in 21 patients. The local recurrences were observed in 8 patients and local progressions were in 6 patients, and the distant metastases in 17 patients. Among these, four patients had both the local relapse and the distant metastasis. Brain was the most common metastatic site (10 patients), followed by the liver as the next common site (4 patients). The overall and progression-free survival rates were 79% and 55% in 1 year, and 45% and 32% in 2 years, respectively, and the median survival was 23 months.

Conclusion: Relatively satisfactory local control and survival rates were achieved after the combined chemotherapy and radiation therapy with mild to moderate acute morbidities in limited disease small cell lung cancer.

Key Words:Small-cell lung cancer, Radiotherapy, Chemotherapy