

제한병기 소세포폐암의 복합화학요법과 다분할 방사선요법의 동시병용치료의 효과

계명대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²치료방사선학과교실

송 흥 석¹ · 김 진 회² · 김 옥 배²

Concurrent Hyperfractionated Radiotherapy with CDDP/VP-16 Chemotherapy in Limited Stage Small Cell Lung Cancer

Hong Suk Song, M.D.¹, Jin Hee Kim, M.D.² and Ok Bae Kim, M.D.²

Department of ¹Internal Medicine and ²Therapeutic Radiology,
Keimyung University School of Medicine
Taegu, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate local control and long-term survival of concurrent hyperfractionated radiotherapy with CDDP/VP-16 chemotherapy in limited stage small cell lung cancer.

Materials and Methods: From April 1992 to April 1997, twenty-nine patients with limited stage small cell lung cancer received cisplatin 25 mg/m² plus etoposide 120 mg/m² on day 1, 2 and 3. Chemotherapy was repeated every 4 weeks for a total of 4 courses. Radiation was given to 60 Gy in 50 twice-daily fractionation separated by at least 6 hours, 5 days per week. Thoracic radiotherapy was started with first course of chemotherapy for 28.8 Gy. After 12 days break, radiotherapy was resumed with second course of chemotherapy for another 31.2 Gy.

Results: Twenty-eight patients (96.6%) were evaluable. Patient characteristics include: median age 58.4 years (range 45-67); clinical stage IIIa 13 pts, stage IIIb 15 pts; ECOG performance status 0 (8 pts), 1 (16 pts) and 2 (4 pts). Objective responses were 21 complete response, 6 partial response, 1 stable disease with overall response rate of 96.4%. Grade III and IV toxicities were leukopenia in 23/28 pts, thrombocytopenia in 8/28 pts, stomatitis in 10/28 pts, and alopecia in 8/28 pts. The median survival time was 19.2 months with 1 year, 2 year, 3 year, and 4 year actuarial survival rates and RFS are 65.6%, 30.6%, 30.6%, 24.5%, and 65.3%, 52.8%, 52.8%, 42.2%, respectively. Overall survival rate according to TNM stage, weight loss, age and sex were not statistically significant. Patterns of relapse were local only in 2 pts, systemic only in 7 pts, and local plus systemic in 1 pt, and brain was the most frequent systemic recurrent site (4 pts).

Conclusion: Concurrent hyperfractionated radiotherapy with CDDP/VP-16 chemotherapy seems to produce better local control and survival rates in limited stage small cell lung cancer.

Key Words: Concurrent chemo-radiotherapy, Hyperfractionated radiotherapy, Chemotherapy,
Small cell lung cancer

서 론

소세포성 폐암은 전체 폐암의 약 20~25%를 차지하며(1), 다른 폐암에 비해 진행이 빠르고 짧은 배가일수와 조기 전신 전이 등으로 경과가 매우 나빠 치료하지 않을 경우 생존기간은 진단 후 수 개월을 넘지 못한다. 하지만 방사선요법이나 화학요법에 민감하여 방사선요법시 80~90%의 반응률과 15~60%의 완전관해율을 보인다고 알려져 있다(2).

소세포성 폐암 중 제한병기는 약 1/3 정도를 차지하며 화학요법 단독치료시는 대략 50~90%의 국소재발률을 보인다. 화학요법 단독 또는 흉부 방사선요법과 화학요법의 병용치료시는 방사선요법 단독보다는 반응률 및 생존기간이 더 좋은 것으로 알려져 있으며(3~6), 흉부 방사선요법과 화학요법의 병용치료는 화학요법 단독치료에 비하여 흉부에서의 재발률을 줄인다고 한다(3,7~9). 방사선요법의 시기, 방법, 방사선량들은 아직도 명확히 규명되지 않은 상태인데, 방사선요법의 시기는 여러 연구에 의하면 초기에 방사선요법을 실시하는 것이 상대적으로 심각한 부작용 없이 생존율을 향상시킨다고 한다(6,10~12). 그리고 적절한 방사선 치료방법 역시 확립되어 있지 않은 상태인데, 1회 분할방사선량으로 180~200 cGy를 가장 보편적으로 사용하고 있지만, 실험실에서 소세포폐암의 세포주는 방사선조사후 생존곡선에서 "shoulder"가 없기 때문에(13), 소세포폐암에서 적은 선량으로 다분할 조사하는 것은 1회 분할방사선량이 적으므로 "shoulder"를 가지는 정상세포의 손상을 줄이며, 방사선치료에 저항하는 세포주기의 암세포를 분할치료사이에 민감한 세포주기로 바꿔게 할 수 있어 이론적으로 좋은 치료법이라고 볼 수 있다(14). 이에 저자들은 제한병기의 소세포성 폐암에서 복합화학요법과 다분할 방사선요법의 동시 병용치료시의 국소재발률과 생존율을 평가하고자 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1) 대상 환자

1992년 4월에서 1997년 4월까지 계명대학교 의과대학 동산의료원에서 조직학적으로 소세포성 폐암으로 확진되고 편측 흉부와 종격동, 폐문부 및 쇄골 상부의 범위에 국한된 측정가능한 병변이 있는 제한병기이고, 이전에 다른 형태의 치료를 받은 적이 없는 18세 이상의 남녀를 대상으로 하였다. ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 기준으로 일상 운동 능력이 0-2이고 적절한 조혈기능, 간기능, 신기능을 가진 경우 즉, 말초 혈액검사상 혈색소가 10 g/dL 이상, 백혈구가 4,000/ μ L 이상, 혈소판수가 100,000/ μ L 이상이면서 혈청 검사상 빌리루빈이 1.5 mg/dL 이하, GOT가 정상 상한치의 2배 이하이고 혈청 크레아티닌이 2.0 mg/dL 이하인 경우를 대상으로 하였다. 또한 활동성의 심혈관질환, 호흡기질환 등이 없으며 과거나 현재에 다른 악성 종양이 없어야 하며, 심낭삼출이나 늑막삼출이 있는 경우, 발작의 경력이나 현재 분명한 감염의 증거가 있는 경우, 그리고 임신이나 수유 중인 경우, 다른 심각한 질병이 동반되어 있는 경우는 제외하였다.

2) 치료 방법

모든 환자는 cisplatin 25 mg/m²와 etoposide 120 mg/m²를 제1일부터 제3일까지 정주하는 요법을 4주 간격으로 4회 실시하였으며 복합화학요법의 실시와 동시에 1회 120 cGy씩의 방사선 조사률 적어도 6시간의 간격을 두고 1일 2회, 주 5일 동안 분할치료하였다. 첫 주기에 28.8 Gy를 방사선 조사한 뒤 2주일간의 공백기를 둔 후 2번째 화학요법의 제1일째부터 다시 방사선 조사를 시작하여 총 60 Gy를 조사하였다.

3) 치료 판정

치료 효과는 매 주마다 혈액검사, 방사선학적 검사와 철저한 이학적 검사로 반응 평가를 실

시하였으며 임상적인 관해 상태가 초래된 경우는 초진시 병소부위의 병기를 흉부 단순촬영, 흉부 전산화 단층촬영과 기관지 내시경 검사 등으로 재평가하였다. 치료 효과는 WHO에서 추천한 방식으로 정의하였는데, 완전판해는 모든 병변이 소실된 상태가 4주 이상 지속되는 경우, 부분판해는 모든 측정 가능 병변의 최장 직경과 그에 수직되는 직경의 합이 50% 이상 감소된 상태가 4주 이상 지속되는 경우로 정의하였다.

4) 통계 분석

생존기간은 치료 시작일로부터 환자가 사망한 날 또는 1997년 10월 31일까지로 산정하였는데, 전체 생존율과 무병생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산정하였고 연령, 병기, 나이 및 체중 감소에 따른 전체 생존율의 차이는 log-rank test를 이용하여 비교하였다. 부작용은 WHO 부작용 평가 기준에 준하여 평가하였으며, 혈액학적 부작용은 각각의 복합화학요법 주기 중 가장 심했던 것을 대상으로 평가하였고, 그 이외의 부작용은 전체 복합화학요법 주기 중 가장 심한 경우를 그 대표로 하여 평가하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특성

총 29명의 환자를 대상으로 하였으나 이 중 1명은 3번째 화학요법 도중 사망하여 평가 대상에서 제외하였다. 연령은 45세에서 67세까지로 평균 연령이 58.4 ± 5.4 세였으며 49세 이하가 2명, 50세에서 59세까지가 14명, 60세에서 69세까지가 12명이었으며, 성별로는 남자가 22명 여자가 6명이었고, 일상생활능력은 ECOG기준으로 0, 1, 2는 각각 8명, 16명, 4명이었고 체중 감소가 5% 이상인 경우가 7명, 5% 이하인 경우가 21명이었다. TNM 병기로는 제 IIIA 병기가 13명, 제 IIIB 병기가 15명이고 T2, T3, T4는 각각 7명, 8명, 13명이고 N1, N2, N3는 각각 4명, 20명, 4명이었다.

2) 치료 반응률

총 28명 중 완전판해는 21명(75.0%)이었고 부분판해는 6명(21.4%)이었으며 무반응은 1명(3.6%)이었다.

3) 생존율

전체 생존율은 1년 생존율이 65.6%, 2년 생존율이 30.6%, 3년 생존율이 30.6%, 4년 생존율이 24.5%였고(Fig. 1), 1년 무병생존율은 65.3%, 2년 무병생존율은 52.8%, 3년 무병생존율은 52.8%, 4년 무병생존율은 42.2%였다(Fig. 2). TNM 병기에 따른 4년 생존율은 IIIA 병기가 28.0%, IIIB 병기

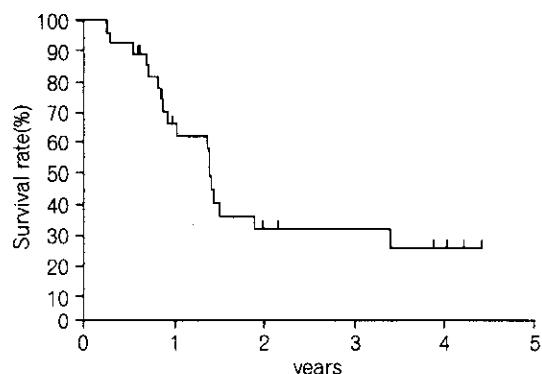


Fig. 1. Overall survival rate of concurrent hyperfractionated radiotherapy with CDDP/VP-16 chemotherapy

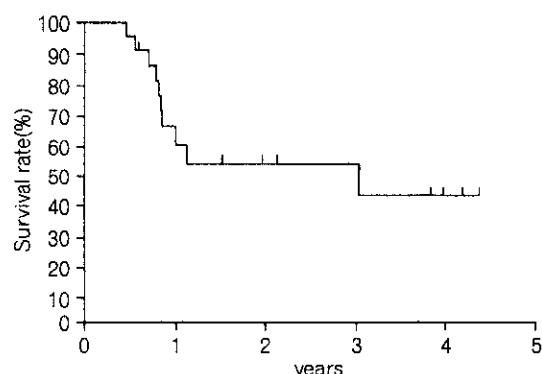


Fig. 2. Relapse-free survival rate of complete response patients

가 18.7%로 두 병기간에 통계적인 유의한 차이는 없었다($p>0.1$)(Fig. 3). 체중 감소가 5% 이상인 경우는 7명으로 4년 생존율이 28.6%였고, 5% 이하인 경우는 21명으로 4년 생존율이 25.4%로 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다($p>0.1$)(Fig. 4). 그 외 남녀군, 60세 이상과 60세 이하군 사이에서도 서로 유의한 생존율의 차이는 없었다($p>0.1$) (Table 1).

4) 재발 양상

치료 후 국소 재발 및 원격 전이는 모두 10명의 완전판해 환자에서 있었고 국소 재발 단독이 2명, 원격 전이 단독이 7명, 국소 재발 및 원격 전이가 동시에 있는 경우는 1명이었다. 원격 전이는

뇌에 4명, 골에 2명, 간에 1명, 척수에 1명이었다.

5) 부작용

부작용은 WHO 부작용 평가 기준에 준하여 평가하였는데, 3도 이상의 부작용은 백혈구 감소증이 52.3%, 과립구 감소증이 50.5%, 탈모증이 28.6%, 혈소판 감소증이 14.7%, 빈혈이 4.6%, 통통이 3.6%, 피부발진이 3.6%로 나타났다. 그 이외 발열, 감염, 빈혈, 신경 장애, 신기능 장애, 폐기능 장애 등의 부작용은 대부분이 0~2도 사이였다(Table 2).

고찰

1926년 Barnard(15)는 소세포암이 원발성 폐종

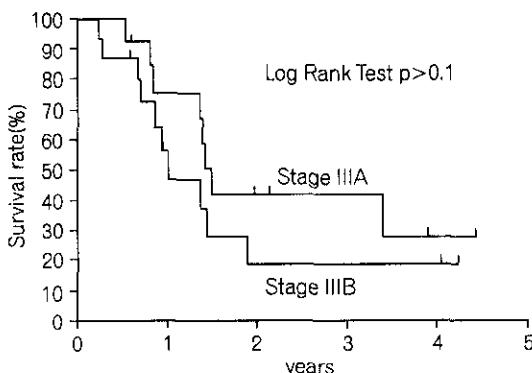


Fig. 3. Overall survival rate according to stage

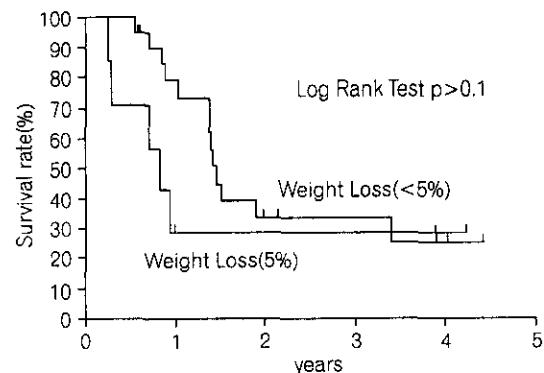


Fig. 4. Overall survival rate according to weight loss

Table 1. Survival rate of concurrent hyperfractionated radiotherapy with CDDP/VP-16 chemotherapy

		1 year(%)	2 year(%)	3 year(%)	4 year(%)	
Total survival		65.6	30.6	30.6	24.5	
Relapse free survival		65.3	52.8	52.8	42.2	
Stage IIIA	(n=13)	75.5	42.0	42.0	28.0	
IIIB	(n=15)	56.2	18.7	18.7	18.7	$p>0.1$
Wt. Loss	+ (n= 7)	28.6	28.6	28.6	28.6	
	- (n=21)	79.0	33.9	33.9	25.4	$p>0.1$
Gender	Male (n=22)	58.5	29.2	29.2	29.2	
	Female (n= 6)	100.0	40.0	40.0	0.0	$p>0.1$
Age >60	(n=12)	66.7	28.6	28.6	19.0	
<60	(n=16)	65.6	32.8	32.8	32.8	$p>0.1$

Table 2. Toxicity of concurrent hyperfractionated radiotherapy with CDDP/VP-16 chemotherapy

Grade	0(%)	1(%)	2(%)	3(%)	4(%)
Anemia	33(30.3)	44(40.4)	27(24.8)	5(4.6)	0(0.0)
Leukopenia	9(8.3)	7(6.4)	36(33.0)	39(35.8)	18(16.5)
Granulocytopenia	15(13.8)	18(16.5)	21(19.3)	27(24.8)	28(25.7)
Thrombocytopenia	68(62.4)	12(11.0)	13(11.9)	9(8.3)	7(6.4)
Alopecia	11(39.3)	3(10.7)	6(21.4)	8(28.6)	0(0.0)
Skin	24(85.7)	1(3.6)	2(7.1)	1(3.6)	0(0.0)
Pain	21(75.0)	3(10.7)	3(10.7)	1(3.6)	0(0.0)
Fever	22(78.6)	2(7.1)	4(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
Infection	23(82.1)	2(7.1)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)
Neuropathy	22(78.6)	4(14.3)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
Renal	22(78.6)	6(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Pulmonary	22(78.6)	6(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

양임을 밝혀 내고 수질성 암종이라 하였다. 소세포성 폐암은 전체 폐암의 20~25%를 차지하며 증상 발현기간이 약 3개월 정도로 매우 짧고 임상적으로 진행 속도가 빠르며 진단 당시 약 2/3에서 원격 전이가 있다. 소세포성 폐암은 치료하지 않을 시 생존기간이 평균 2.8개월 정도로 짧으나(16), 비소세포성 폐암과 달리 소세포성 폐암은 임상적으로 방사선요법과 화학요법에 좋은 반응을 보인다.

소세포성 폐암의 치료는 초기에는 방사선요법을 주로 실시하였으나, 원격 전이와 화학요법에 대한 높은 반응률로 1970년대와 1980년대 초에는 소세포성 폐암의 치료시 주로 화학요법을 사용하였고 국소 치료에 대한 관심은 훨씬 적었다. 하지만 화학요법 실시 후 높은 국소재발률로 인해 국소 치료에 관심을 가지게 되어 특수한 경우에 수술을 하기도 하고 상당히 진행된 적출 불가능한 경우에는 방사선요법을 실시하기도 하였다. 흉부 방사선요법과 복합화학요법의 병용은 화학요법 단독보다는 국소 재발 방지와 생존율을 높이는 것으로 알려져 있는데(3,7~9,17), 비소세포성 폐암의 경우 국소 치료만 할 경우 원격 전이가 잘 생기는 것과 같이 소세포성 폐암의 경우 화학요법 단독만 받을 경우 흉부에서 재발할 가능성성이 높아진다. 1970년대에서 1980년대에 걸쳐 화학요

법 단독과 화학요법 및 흉부 방사선요법의 병용 치료를 비교하기 위해 제 3상 임상 시험이 많이 시도되었으며 1990년대초 두 개의 meta-analysis에 의해 방사선요법을 병용한 경우에 생존율이 의미 있게 증가하는 것으로 밝혀져(18,19), 현재는 임상적 상태가 좋은 환자에서 제한병기 소세포성 폐암 환자의 표준적인 치료방법이 되었다. Pignon 등(18)은 2,130명의 환자를 분석한 meta-analysis에서 3년 생존율이 화학요법만 단독으로 받은 경우 8.9%였으나, 방사선요법을 같이 받은 경우 14.3%로 호전되며, Warde 등(19)은 국소병기의 소세포폐암에서 화학요법 단독과 화학요법 및 흉부 방사선요법의 병용치료의 무작위연구를 분석한 meta-analysis에서 흉부 방사선요법을 받은 환자는 2년 생존율이 5.4% 향상되고, 국소치료율이 25.3% 호전되며 단지 1.2%의 치료와 연관된 사망률의 증가가 있을 뿐이라고 하였다. 대개 방사선요법시에 복합화학요법으로 cisplatin과 etoposide를 가장 많이 사용하는데 방사선요법과 동시에 투여하여도 안전할 뿐더러 방사선 감수성을 증가시켜 효과를 증대시키는 것으로 알려져 있다(17,20). 방사선요법과 화학요법의 적합한 병용방법은 아직도 결론이 내려져 있지 않은 상태인데, 동시병용치료 및 교대치료와 순차적인 병용치료사이의 무작위연

구는 아직 없는 상황이다.

방사선요법의 시기는 명확하게 정해진 것은 없지만 Perry등(4)에 의하면 화학요법 단독과 방사선요법(50 Gy/6주)을 제1일째에 실시한 경우와 제64일째에 실시한 경우를 비교하였더니 화학요법 단독보다는 방사선요법을 병용한 경우가 결과가 더 좋았으며 후기에 방사선요법을 받은 집단에서 중앙생존기간 및 2년 생존율이 더 좋은 것으로 나타났는데, 이것은 초기에 방사선요법을 받은 환자에서 화학요법시에 항암제의 양을 줄임으로 인해 이런 결과가 나타난 것으로 보인다. Shultz등(21)도 초기와 후기의 방사선요법 사이에는 차이가 없다고 하였다. 하지만 Murray등(6)에 의하면 cisplatin, etoposide, adriamycin, vincristine, cyclophosphamide를 혼합하여 6회의 복합화학요법을 실시하고 화학요법 제1주기와 제3주기에 각각 방사선요법(40 Gy/15분 할/3주)을 실시하였더니 전체 생존율과 무병생존율이 초기에 방사선요법을 실시한 집단에서 더 좋은 결과를 보였다. 또한 뇌 전이의 경우도 초기에 방사선요법을 실시한 집단에서 낫았다. 이것은 아마도 흉부 외로 전이되기 전에 방사선요법의 조기 실시와 비교차 저항성 약제의 조기 적용에 의한 효과로 볼 수 있다. Takada등(22)에 의하면 제한병기의 소세포성 폐암 환자에서 cisplatin과 etoposide의 복합화학요법을 실시하면서 제 2주기와 제 4주기에 각각 흉부 방사선요법을 실시하였더니 중앙생존기간이 각각 31.3개월 및 20.8개월이었다. 그 외 여러 보고들에서 초기에 방사선요법을 실시하는 것이 효과가 있지만(12,14), 후기의 강화 방사선요법은 효과가 없는데(23~25), Ngan등(10)과 Kies등(24)에 의하면 화학요법 후 부분관해 또는 완전관해가 온 뒤에 방사선요법을 실시하는 것은 국소 재발방지에 도움이 되지 않는다고 하였다. 또한 Bonnefoi 등(11)은 소세포암의 방사선 감수성은 화학요법에 노출되기 전이 최대라고 하였다. 대개 원발 종양에는 각 종양세포들이 비균질적이고 화학약제에 감수성이 있는 세포뿐만 아니라 저항성이 있는 세

포는 불충분한 화학요법에는 살아 남게 되며 결국 원격 전이 및 증식을 일으킨다. 하지만 약물 저항성이 있는 세포라고 해서 반드시 방사선요법에도 저항성이 있는 것은 아니며 이런 세포들을 방사선요법으로 치료할 때는 화학요법과 방사선요법 사이의 시간적 간격이 중요하다. 또한 방사선요법은 적은 선량으로 다분할 조사하는 것이 정상세포의 손상을 줄이고 소세포성 폐암에 일부 보고에서 효과적인 것으로 알려져 있으며, 방사선요법에 저항을 보이는 세포주기의 종양세포들은 분할 간격동안 방사선요법에 더 민감한 상태로 변하게 된다(13). Souhami등(23)은 하루 1회의 방사선요법은 생존율의 향상이 없으며 국소 재발방지에도 도움이 되지 않는다고 하였고, Turtisi등(17)도 하루 2회의 분할이 효과적이라고 보고하였다. 또한 소세포성 폐암은 매우 빨리 자라므로 가속성 방사선요법이 효과적이라고 하였다(26).

저자들의 경우 다분할 방사선요법과 복합화학요법의 동시 병용치료를 한 결과 전체 생존율은 1년, 2년, 3년, 4년 생존율이 각기 65.6%, 30.6%, 30.6%, 24.5%이고, 1년, 2년, 3년, 4년 무병생존율이 각기 65.3%, 52.8%, 52.8%, 42.2%로 다른 보고(5,9,12,14,17,23,24)들과 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 화학요법 단독치료에 비하여 방사선요법을 추가하면 특히 동시 병용치료에서 골수억제, 폐 및 식도의 부작용이 높아지는데(2), Brooks등(27)은 병용치료군의 26%에서 심한 폐부작용으로 2개월이상의 입원이 요구되었다 하였고, Bunn등(8)은 병용치료의 경우 보다 심한 골수억제, 체중감소, 식도염과 폐부전으로 감염과 사망률이 화학요법 단독에 비하여 높다고 하였는데, 저자들의 경우 다분할 방사선요법과 복합화학요법의 동시 병용치료에도 불구하고 부작용은 심각한 정도는 아니었으며 백혈구감소증이 3도 이상인 경우가 52.3%로 가장 문제가 되는 것이었고 그 외 빈혈, 발열, 신기능 장애, 감염, 동통, 신경 장애 등을 대부분이 0~2도 사이로 임상적으로 문제가 되지 않았는데, 다른 연구들에 비하여 부작용이 낮게 나타난 이유는 첫째 1회 분할방사선량이 120 cGy

로 낮고, 둘째 대략 2주간의 break를 가지는 split-course 방사선치료를 시행하였는 점에 다소 기인 할 것으로 생각된다. 국소 단독재발은 28명 중 2명(7%)으로 다른 보고(7,8,9,12,14,24)들에 비하여 매우 낮게 나타났으며, 원격 전이 단독은 모두 7명(25%)으로 그 중 4명이 뇌 전이로 가장 많았는데, 예방적 두개골 방사선조사(PCI)는 완전관해가 초래된 경우에만 25~30 Gy의 용량으로 실시하였는데, PCI를 실시한 8명 중 1명(12.5%)에서 그리고 PCI를 실시하지 않은 13명 중 3명(23.1%)에서 뇌전이가 발생하여 PCI를 실시한 환자에서 뇌전이의 발생빈도가 낮게 나타났으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

따라서 제한병기의 소세포성 폐암에서 다분할 방사선요법과 복합화학요법의 동시 병용치료는 장기 생존율과 국소 재발 방지에 효과가 크며 부작용도 적정 수준에서 수용할 수 있을 정도여서 제한병기의 소세포성 폐암 환자에서 계속 연구되어야 할 치료로 생각된다. 그렇지만 병용치료를 시행하더라도 대부분 원격전이가 주된 실패요인으로 국소병기의 소세포폐암의 치료는 보다 나은 전신적인 치료법의 개발이 더욱 절실한 실정이다.

결 론

제한병기의 소세포성 폐암에서 복합화학요법과 다분할 방사선요법의 동시 병용치료는 표준적인 치료에 비하여 국소 재발률을 낮추며 장기 생존율을 향상시킨다.

참 고 문 헌

- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1991; 41(1): 19-36.
- Ihde DC, Pass HI, Glatstein EJ. Small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 733-758.
- Salazar OM, Creech RH. "The state of the art" toward defining the role of radiation therapy in the management of small cell bronchogenic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6(8): 1103-1117.
- Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, Skarin A, Carey RW, Kreisman H, Faulkner C, Comis R, Green MR. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. N Engl J Med 1987; 316(15): 912-918.
- McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, Taylor SS, Shankir Giri PG, Weiss GB, Gordon W Jr, Baker LH, Mansouri A, Kuebler JP. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1990; 8(5): 892-898.
- Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, Payne D, Kostashuk EC, Evans WK, Dixon P, Sadura A, Feld R, Levitt M, Wierzbicki R, Ayoub J, Maroun JA, Wilson KS. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1993; 11(2): 336-344.
- Osterlind K, Hansen HH, Hansen HS, Dombernowsky P, Hansen M, Rorth M. Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Results of a controlled trial with 5 years follow-up. Br J Cancer 1986; 54(1): 7-17.
- Bunn PA, Lichten AS, Makuch RW, Cohen MH, Veach SR, Matthews MJ, Johnston AA, Edison M, Glatstein E, Minna JD, Ihde DC. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. Ann Int Med 1987; 106(5): 655-662.
- Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M, Gray J, Linnoila RI, Gazdar AF, Hankins L, Steinberg SM, Edison M, Frame JN, Pass H, Nesbitt J, Holden D, Mulshine JL, Glatstein E, Ihde DC. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. J Clin Oncol 1996; 14(3): 806-813.
- Ngan S, Ball D, Bull C, Bishop J, Duval P, Laidlaw C, Matthews J. Limited small cell lung cancer: The effect of radiotherapy on local control following response to chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21(2): 459-462.
- Bonnefoi H, Zulian GB, Mirimanoff RO, Mermilliod R, Alberto P. Priming low-dose chest radiotherapy

- followed by chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994; 5(8): 771-772.
12. Komaki R, Shin DM, Glisson BS, Fossella FV, Murphy WK, Garden AS, Oswald MJ, Hong WK, Roth JA, Peters LJ, Holoye PV, Ellerbroek N. Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4): 807-811.
 13. Carney DN, Mitchell JB, Kinsella TJ. In vitro radiation and chemotherapy sensitivity of established cell lines of human small cell lung cancer and its large cell morphological variants. *Cancer Res* 1983; 43(6): 2806-2811.
 14. Jeremic B, Shibamoto T, Acimovic L, 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(3): 898-900.
 15. Barnard WG. The nature of the "oat-celled sarcoma" of the mediastinum. *J Pathol Bacteriol* 1926; 29: 241-244.
 16. Iannuzzi MC, Scoggin CH. Small cell lung cancer. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134: 593-608.
 17. Turrissi AT III, Glover DJ, Mason BA. A preliminary report. Concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(1): 183-187.
 18. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1618-1624.
 19. Warde P, Payne D. Dose thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1992; 10(6): 890-895.
 20. Carde P, LaVal F. Effects of cis-dichlorodiammine platinum II and x-rays on mammalian cell survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 929-933.
 21. Schultz H, Nielson O. Timing of chest irradiation with respect to combination chemotherapy in small cell lung cancer, limited disease. *Lung Cancer* 1988; 4: 153-160.
 22. Takada M, Fukuoka M, Furuse K, Anyoshi Y, Ikegami H, Kurita Y, Nishikawa H, Watanabe K, Noda K. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy (TRT) in combination with cisplatin (C) and etoposide (E) for limited-stage (LS) small cell lung cancer: Preliminary results of the Japanese Clin Oncol Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 1103.
 23. Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS, Mantell BS, Fearon F, Bradbury I. Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: A controlled trial. *Br Med J* 1984; 288(2): 1643-1646.
 24. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, Rivkin SE, Coltman CA Jr, Ward JH, Livingston RB. 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(4): 592-600.
 25. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F. A randomized trial of delayed thoracic radiotherapy in complete responder patients with small cell lung cancer. *Chest* 1993; 104(3): 726-733.
 26. Shibamoto Y, Shibata T, Miyatake S, Oda Y, Manabe T, Ohshio G, Yagi K, Streffler C, Takahashi M, Abe M. Assessment of the proliferative activity and radiosensitivity of human tumours using the cytokines-block micronucleus assay. *Br J Cancer* 1994; 70(1): 67-71.
 27. Brooks BJ, Seifter EJ, Walsh TE, Lichten AS, Bunn PA, Zabell A, Johnston-Early A, Edison M, Makuch RW, Cohen MH, Glatstein E, Ihde DC. Pulmonary toxicity with combined modality therapy for limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4(2): 200-209.