

제한병기 소세포 폐암의 복합화학요법과 흉부 방사선요법의 동시병용치료와 순차적 병용치료의 비교

계명대학교 의과대학 내과학교실

박근규 · 송홍석

Comparison of Concurrent and Sequential Chemotherapy with Thoracic Radiotherapy in Limited Stage Small Cell Lung Cancer

Keun Kyu Park, M.D., Hong Suk Song, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Abstract : Between June 1988 and March 1997, 57 patients were enrolled and 56 patients were evaluated. We divided these patients as concurrent and sequential groups according to the time of chest irradiation. All of 29 patients in the concurrent group received PE combination chemotherapy (25 mg/m² cisplatin and 120mg/m² etoposide for 1-3 days). Chemotherapy was repeated every 4 weeks for total 4 courses. Radiation of 60 Gy was given with the first course of chemotherapy. The sequential group was composed of 27 patients: 10 patients received PE combination chemotherapy, 4 patients received VIP combination chemotherapy (75 mg/m² etoposide, 1.2 g/m² ifosfamide, 20 mg/m² and cisplatin for 1-4 days), 2 patients received CAV combination chemotherapy (1 g/m² cyclophosphamide, 45 mg/m² doxorubicin and 1.4 g/m² vincristine for 1 day) and 11 patients received CAV/PE alternating chemotherapy. Chemotherapy was repeated for 6 to 8 courses. After 4 weeks of chemotherapy, chest radiation therapy was started. Total dose of radiation ranged from 45 Gy to 63 Gy. The survival rate in the concurrent group was 31.8% at 2 years and 23.8% at 5 years, compared with 25.6% and 12.6% in the sequential group, respectively. However, there were no significant differences between the two groups. The local control rates for the concurrent group was higher than those for sequential group. However, the difference was not significant. In concurrent group, 4 patients (19.0%) had local failure compared to 8 patients (42.5%) in sequential group.

Key Words : Limited stage small cell lung cancer, Concurrent chemotherapy, Sequential chemotherapy

서 론

소세포 폐암은 전체 폐암의 20-25%를 차지하며 이중 약 1/3의 환자가 제한병기로 진단된다[1]. 소세포 폐암은 다른 폐암에 비해 진행이 빠르고 초기에 전신 전이를 하는 특성을 가지며, 화학요법으로 치료한 경우 70-90%의 높은 반응율을 보여 치료에 있어 화학요법이 치료의 근간을 이루어 왔다[2]. 그러나 화학요법만으로 치료 시 국소재발율이 50-90%에 이르고 치료 후 2년 이상 생존율은 단지 10%에 불과하다[3]. 이러한 높은 국소실패를 줄이기 위해 여러 연구자들은 화학요법에 흉부 방사선요법을 병용하여 국소실패를 감소시키고 생존기간도 연장할 수 있다고 보고하였다[4,5]. 현재 화학요법과 흉부 방사선요법의 병용치료는 임상적 상태가 좋은 제한병기 소세포 폐암 환자의 표준적인 치료로 사용되고 있다. 그러나 화학요법과 흉부 방사선 치료를 병용하는 경우 방사선 치료의 조사 시점, 조사량, 조사 범위 등에 대한 적절한 병용 방법은 아직 명확히 규명되지 않은 상태이다.

화학요법과 흉부 방사선요법의 병용치료를 하는 경우 흉부 방사선의 조사 시점에 따라 동시(concurrent), 순차적(sequential) 그리고 교대(alternative) 병용치료로 구분할 수 있는데, 동시병용치료는 화학요법과 방사선 요법을 동시에 하는 것이고, 순차적 병용치료는 두 치료 방법 중 하나의 치료가 완료된 후에 다른 나머지 치료를 하는 방법이며, 교대병용치료는 화학요법의 주기 사이마다 방사선 치료를 실시하여 병용하는 것이다. 여러 연구에 의하면 병용요법에 있어 초기에 방사선 요법을 실시하는 것이 상대적으로 심각한 부작용 없이 생존율을 향상시킨다고 보고하고 있어 순차적 병용치료보다 동시병용치료가 치료성적이 우수할 것이라고 생각되나[6-9], Pignon 등[10]은 meta-analysis에서 동시병용치료군과 순차적 병용치료군 사이에 생존율을 비교하여 통계적으로 의미있는 차이가 없다고 보고하였으며, 방사선 조사의 적절한 시기에 대한 연구가 더 필요함을 지적하였다. 이에 저자들은 제한병기 소세포 폐암에서 복합화학요법과 흉부 방사선요법의 병용치료시 방사선 조사의 치료시기에 따른 생존율, 국소재발율, 그리고 치료에 따른 독성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1988년 6월부터 1997년 5월까지 계명대학교 동산의료원에서 조직학적으로 소세포 폐암으로 확진되고 편측 흉부와 종격동, 편측 및 반대측 폐문부 그리고 편측 쇄골 상부에 국한된 제한병기인 환자들 중 측정 가능한 병변이 있으며 이전에 다른 형태의 치료를 받은 적이 없는 18세 이상인 총 57명을 대상으로 하였다. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 기준으로 일상 운동능력이 0-2이고 적절한 조절기능, 간기능, 신기능을 가진 경우 즉, 말초 혈액 검사상 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, AST가 정상 상한치의 2배 이하이고 혈청 크레아티닌이 2.0 mg/dL 이하인 경우와 활동성인 심혈관 질환, 호흡기 질환 등이 없고 과거나 현재에 다른 악성 종양이 없는 경우를 대상으로 하였다. 그리고 심낭삼출이나 늑막삼출이 있거나 발작의 경력이나 분명한 감염의 증거가 있으면 대상에서 제외하였고 임신이나 수유 중이거나 다른 심각한 질병이 동반되어 있는 경우도 제외하였다.

2. 방법

흉부 방사선요법의 도입시점에 따라 동시병용치료군과 순차적 병용치료군으로 나누었다.

동시병용치료군에 속한 29명 모든 환자에게 PE (cisplatin 25 mg/m² day 1-3, etoposide 120 mg/m² day 1-3)요법을 4회 실시하였으며 복합화학요법의 실시와 동시에 1회 120 cGy씩의 방사선 조사를 적어도 6시간의 간격을 두고 1일 2회, 주 5일 동안 분할 치료하였다. 첫 주기에 28.8 Gy를 방사선 조사한 뒤 2주일간의 공백기를 둔 후 2번째 화학요법의 제 1일째부터 다시 방사선 조사를 시작하여 총 조사선량이 60 Gy가 되도록 하였다.

순차적 병용치료군에서 화학요법제는 27명 중 10명에서 PE 요법, 4명에서 VIP (etoposide 75 mg/m² day 1-4, ifosfamide 1.2g/m² day 1-4, cis-

platin 20 mg/m² day 1-4)요법, 2명에서 CAV (cyclophosphamide 1 g/m² day 1, doxorubicin 45 mg/m² day 1, vincristine 1.4 g/m² day 1) 요법 그리고 11명에서 CAV/PE 교대요법으로 복합화학요법을 6-8회 실시하였다. 흉부 방사선치료는 마지막 복합화학요법을 마치고 평균 4주 후부터 시작하였는데 하루 180 cGy씩 조사하여 총 45 Gy에서 63 Gy의 방사선을 조사하였다.

3. 치료효과 판정

치료 효과는 매 주기마다 혈액검사, 방사선 검사와 이학적 검사로 반응 평가를 실시하였으며 임상적인 관해 상태가 일어난 경우는 초진 시 병소부위의 병기를 흉부 단순촬영과 흉부 전산화 단층촬영, 기관지 내시경 검사 등으로 재평가하였다. 치료 효과는 WHO에서 추천한 방식으로 판정하였는데 완전관해(complete response)는 모든 병변이 소실된 상태가 4주 이상 지속되는 경우, 부분관해(partial response)는 모든 측정 가능한 병변의 최장 직경과 그에 수직되는 직경의 곱의 합이 50% 이상 감소된 상태가 4주 이상 지속되는 경우로 판정하였다. 그리고 50% 미만의 종괴 소실을 보인 경우는 무반응(stable disease)으로, 치료에도 불구하고 원발병소의 크기가 25% 이상 증가되거나 새로운 병변이 발생하는 경우는 진행(progression)으로 판정하였다.

4. 통계 분석

생존기간은 치료 시작일로부터 환자가 사망한 날 또는 2001년 5월 31일까지로 산정하였다. 두 군간에 환자들의 특성비교를 위해서 t-test를 이용하였으며 생존곡선은 Kaplan-Meier 방법으로 작성하였고 생존기간의 비교는 log-rank test를 사용하였다. 관해율의 비교와 국소재발 및 치료에 따른 독성의 정도 비교는 Person's chi-square 방법을 이용하였으며 통계처리의 결과는 P value가 0.05 미만인 것을 유의한 것으로 하였다.

성 적

1. 대상 환자의 임상적 특성

전체 57명의 환자를 대상으로 하여 동시병용치료군에 속한 환자는 29명, 순차적 병용치료군에 속한 환자는 28명이었으나, 순차적 병용치료군 중에서 1명은 후두암이 병발되어 있어서 평가 대상에서 제외하였다. 연령은 45세에서 72세까지로 평균연령이 59.4±6.4세였으며 49세 이하가 5명, 50세에서 59세까지가 22명, 60세에서 69세까지가 26명, 70세 이상이 3명이었다. 성별로는 남자가 47명, 여자가 9명이었고, 일상생활수행능력은 ECOG 기준으로 0, 1, 2가 각각 13명, 38명, 5명이었고 체중 감소가 5% 이상인 경우가 25명, 5%이하였던 예가 31명이었다. TNM 병기로는 IIIA 병기가 19명, IIIB병기가 37명이고 T2, T3, T4는 각각 12명, 14명, 30명이었고, N1, N2, N3는 각각 7명, 32명, 17명이었다(Table 1).

2. 치료 반응을

동시병용치료군의 경우 완전반응은 21명(72.4%)이었고 부분반응은 6명(20.7%)으로 전체 반응율은 93.1%이었으며 순차적 병용치료군의 경우 완전반응은 19명(70.4%)이었고 부분반응은 7명(25.9%)으로 전체 반응율은 96.3%를 보여 두 치료군간의 반응율에는 차이가 없었다(Table 2).

3. 생존율

전체 생존율은 1년 생존율이 69.3%, 2년 생존율이 28.6%, 3년 생존율이 22.5%, 5년 생존율이 18.4%였고 1년 무병생존율은 66.8%, 2년 무병생존율은 33.7%, 3년 무병생존율은 30.6%, 5년 무병생존율은 27.5%였다. 동시병용치료군과 순차적 병용치료군간의 1년, 2년, 3년, 5년 생존율은 각각 65.5%/73.3%, 31.8%/25.6%, 27.8%/16.8%, 23.8%/12.6%로 1년 생존율을 제외하고는 동시병용치료군에서 생존율이 더 높았으나 통계적 의의는 없었다(Fig. 1). 그리고 동시병용치료군과 순차적 병용치료군의 1년, 2년 3년, 5년 무병생존율은 각각 61.9%/72.5%, 41.6%/25.5%,

Table 1. Clinical characteristics in subjects

| | Concurrent group | Sequential group | P value |
|-------------------|------------------|------------------|---------|
| Enrolled patient | 29 | 28 | |
| Evaluable patient | 29 | 27 | |
| Age (years) | | | |
| < 49 | 2 | 3 | |
| 50-59 | 14 | 8 | |
| 60-69 | 13 | 13 | |
| > 70 | 0 | 3 | |
| Mean \pm SD | 58.6 \pm 5.3 | 60.4 \pm 7.3 | 0.08 |
| Sex male/female | 23/6 | 24/3 | 0.47 |
| Stage III A | 13 | 6 | 0.05 |
| III B | 16 | 21 | |
| T2/T3/T4 | 7/8/14 | 5/6/16 | |
| N1/N2/N3 | 4/21/4 | 3/11/13 | |
| ECOG 0 | 8 | 5 | 0.62 |
| 1 | 17 | 21 | |
| 2 | 4 | 1 | |
| Weight loss (+) | 12 | 13 | 0.79 |
| (-) | 17 | 14 | |
| PCI (+) | 8 | 11 | 0.74 |
| (-) | 13 | 8 | |

PCI : prophylactic cranial irradiation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

35.6%/25.5%, 35.6%/19.1%로 나타나서 1년 생존율을 제외하고는 동시병용치료군에서 무병생존율이 더 높게 나타났으나 통계적 의의는 없었다(Fig. 2).

4. 재발 양상

동시병용치료군에서 완전반응을 보인 21명 중 4명(19.0%)에서 국소재발이 있었고 순차적 병용치료군에서는 19명 중 8명(42.5%)에서 국소재발이 있어 동시병용치료군에서 국소실패율이 낮았으나 통계적 의의는 없었다.

원격 전이는 동시병용치료군 중 총 10명(47.6%)에서 일어났으며 전이 장소로는 뇌 6명, 뼈 2명, 간 2명,

척추 1명이었고 국소재발과 원격전이가 함께 된 경우가 1명이었다. 순차적 병용치료군에서는 총 7명(36.8%)이 원격전이가 동반되었는데 뇌 2명, 골 1명, 간 3명이었고 국소재발과 원격전이가 동반된 경우는 1명이었다. 두 치료군간에 원격전이의 발생률의 통계적인 차이는 없었다.

5. 부작용

부작용은 WHO의 부작용 평가기준에 따라 평가하였으며 혈액학적 독성의 정도를 비교해보면 3도 이상의 부작용은 동시병용치료군과 순차적 병용치료군에서 백혈구 감소증이 각각 52.3%, 15.8%, 과립구 감

Table 2. Responses according to treatment modality

| | Overall | Concurrent group | Sequential group | P value |
|-------------------|------------|------------------|------------------|---------|
| Complete response | 40 (71.4%) | 21 (72.4%) | 19 (70.4%) | 0.775 |
| Partial response | 13 (23.2%) | 6 (20.7%) | 7 (25.9%) | |
| Stable disease | 1 (1.8%) | 1 (3.4%) | 0 (0.0%) | |
| Progression | 2 (2.6%) | 1 (3.4%) | 1 (3.7%) | |
| Total | 56 (100%) | 29 (100%) | 27 (100%) | |

소증이 50.5%, 34.2%, 혈소판감소증이 14.7%, 6.7%, 빈혈이 4.6%, 2.5%로 동시병용치료군에서 유의하게 높았다(Table 3). 소화기 장애, 신기능 장애도 동시병용치료군에서 의미 있게 높은 빈도를 보였으나 독성의 중증도가 대부분 0-2사이로 심각한 문제를 유발하지는 않았다. 이밖에 병용요법시 가장 문제가 되는 방사선조사에 의한 폐렴과 식도염은 동시병용 치료군과 순차적 병용치료군사이에 유의한 차이가 없었으며 이로 인해 입원이 필요한 정도의 독성을 보인 환자는 없었다(Table 4).

소세포 폐암은 다른 폐암에 비해 진행이 빠르고, 짧은 배가일수와 조기 전신 전이 등으로 경과가 매우 나빠며 치료하지 않을 경우 생존기간이 진단 후 전신병기에서는 6-12주이고 제한병기에서는 3-6개월에 불과하다. 그러나 방사선요법이나 화학요법에 민감하여 방사선요법시 80-90%의 반응을 보이고 복합화학요법시는 70-90%의 반응율을 보인다[11].

소세포 폐암 중 제한병기는 약 1/3정도를 차지하며 제한병기 소세포 폐암의 치료는 1970년대 초 항암요법이 발달되기 이전까지는 주로 방사선치료와 수술에 의존되어 왔고, 방사선치료의 효과가 수술보다는 좋았으나 두 방법 모두 5년 생존율에 있어 5% 미만을 보이는 저조한 성적이었다[12]. 방사선 단독치료시 대다수의 환자에서 빠른 원격전이를 보여 전신적 치료의

고 찰

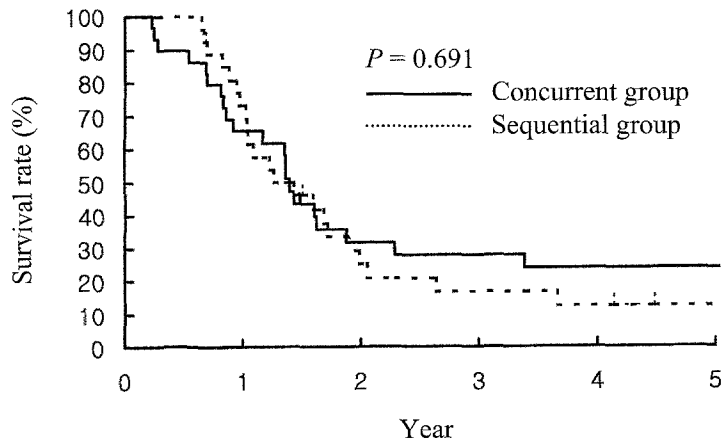


Fig. 1. The overall survival rate according to treatment modality.

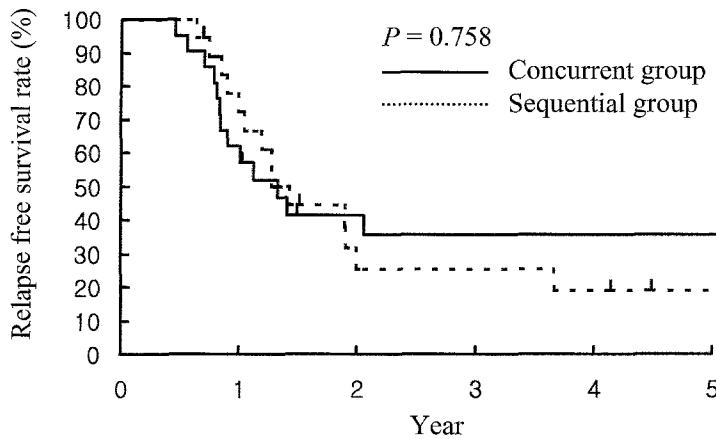


Fig. 2. The relapse free survival rate according to treatment modality.

중요성이 대두되었고, 1970년대 중반부터는 소세포 폐암의 치료에 있어 복합화학요법의 개발로 높은 반응율과 생존율의 향상을 가져왔다. 소세포 폐암의 치료에 유용한 약제는 cyclophosphamide, methotrexate, adriamycin, vincristine, procarbazine, etoposide, carboplatin, teniposide 및 ifosfamide

등이며 단독요법으로 30%이상의 관해율을 보인다 [13]. 현재까지 일반적으로 많이 사용되어 온 복합화학요법은 CAV (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)요법과 PE (cisplatin, etoposide)요법 그리고 CAV/PE 교대요법 등이 있다. 이들 복합화학요법에 대한 효과에 대해서 Evans 등[14-16]은 PE

Table 3. Hematologic toxicity - sum of each number of toxicity during every cycle of chemotherapy

| Toxicity \ Grade | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | P value |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Anemia | | | | | | |
| Concurrent | 33 (30.3) | 44 (40.4) | 27 (24.8) | 5 (4.6) | 0 (0.0) | 0.001 |
| Sequential | 13 (10.8) | 67 (55.8) | 36 (30.0) | 3 (2.5) | 0 (0.0) | |
| Leukopenia | | | | | | |
| Concurrent | 9 (8.3) | 7 (6.4) | 36 (33.0) | 39 (35.8) | 18 (16.5) | 0.001 |
| Sequential | 38 (31.7) | 30 (25.0) | 33 (27.5) | 19 (15.8) | 0 (0.0) | |
| Neutropenia | | | | | | |
| Concurrent | 15 (13.8) | 18 (16.5) | 21 (19.3) | 27 (24.8) | 28 (25.7) | 0.001 |
| Sequential | 35 (29.2) | 14 (11.7) | 30 (25.0) | 26 (21.7) | 15 (12.5) | |
| Thrombocytopenia | | | | | | |
| Concurrent | 68 (62.4) | 12 (11.0) | 13 (11.9) | 9 (8.3) | 7 (6.4) | 0.001 |
| Sequential | 75 (62.5) | 31 (25.8) | 6 (5.0) | 6 (5.0) | 2 (1.7) | |

() :percentage.

Table 4. Non-hematologic toxicity - number of toxicity during total course of chemotherapy

| Toxicity \ Grade | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | P value |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|
| GI | | | | | | |
| Concurrent | 1 (3.4) | 8 (27.6) | 9 (31.0) | 11 (37.9) | 0 (0.0) | 0.021 |
| Sequential | 0 (0.0) | 5 (18.5) | 19 (70.4) | 3 (11.1) | 0 (0.0) | |
| Renal | | | | | | |
| Concurrent | 22 (75.9) | 7 (24.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.006 |
| Sequential | 27 (100) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Pulmonary | | | | | | |
| Concurrent | 22 (75.9) | 3 (10.3) | 3 (10.3) | 1(3.4) | 0 (0.0) | 0.000 |
| Sequential | 4 (14.8) | 13 (48.1) | 10 (37.0) | 0(0.0) | 0 (0.0) | |
| Fever | | | | | | |
| Concurrent | 22 (75.9) | 2 (6.9) | 5 (17.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.060 |
| Sequential | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Skin | | | | | | |
| Concurrent | 25 (86.2) | 1 (3.4) | 2 (6.9) | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0.005 |
| Sequential | 13 (48.1) | 10 (37.0) | 4 (14.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Alopecia | | | | | | |
| Concurrent | 12 (41.4) | 3 (10.3) | 5 (17.2) | 9 (31.0) | 0 (0.0) | 0.000 |
| Sequential | 0 (0.0) | 8 (29.6) | 16 (59.3) | 3 (11.1) | 0 (0.0) | |
| Infection | | | | | | |
| Concurrent | 25 (86.2) | 1 (3.4) | 3 (10.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.175 |
| Sequential | 25 (92.6) | 10 (37.0) | 0 (0.0) | 1 (3.7) | 0 (0.0) | |
| Nerve | | | | | | |
| Concurrent | 22 (75.9) | 4 (13.8) | 2 (6.9) | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0.188 |
| Sequential | 16 (59.3) | 10 (37.0) | 1 (3.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Pain | | | | | | |
| Concurrent | 22 (75.9) | 3 (10.3) | 3 (10.3) | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0.000 |
| Sequential | 6 (22.2) | 17 (63.0) | 4 (14.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Radiation pneumonitis | | | | | | |
| Concurrent | 13 (46.4) | 4 (14.3) | 11 (39.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.440 |
| Sequential | 8 (29.6) | 5 (18.5) | 14 (51.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Esophagitis | | | | | | |
| Concurrent | 19 (67.9) | 6 (21.4) | 3 (10.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.329 |
| Sequential | 21 (77.8) | 2 (7.4) | 4 (14.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |

():percentage.

요법의 반응율이 86%로 CAV요법의 55%보다 우수함을 보고하였고, Fukuoka 등[17]은 제한병기 및 전신병기 소세포 폐암 환자를 대상으로 CAV요법, PE요법 그리고 CAV/PE 교대요법을 비교한 제 3상 연구에서 제한병기의 환자에서 생존기간 중앙값이 각각 12.4, 11.7, 16.8개월로써 교대요법이 가장 효과가 나은 것으로 보고하였다. 전신병기 소세포 폐암 환자를 대상으로 Canada의 National Cancer Institute에서 시행한 연구[18]에서는 CAV 단독요법의 반응율이 63.2%인데 반해 CAV/PE 교대요법은 80%로 높았고 무병 생존기간 및 전체 생존기간에서도 의미있는 수명 연장을 보였다고 보고하였다. 이상의 보고에 의한다면 제한병기의 소세포 폐암의 치료에 있어서 PE요법이나 CAV/PE 교대요법 사이의 치료효과는 좀 더 연구가 필요하나, PE요법이나 CAV/PE 교대요법이 CAV요법보다는 우수하다는 것을 알 수 있다. 특히 제한병기에서 흉부 방사선치료와 병용시 adriamycin이 포함된 복합화학요법은 치료와 연관된 이환율과 사망율이 증가되었으며, PE요법과 방사선 치료를 병용하였을 경우 독성이 적고[19,20] 다음 약물요법의 치료시기에 영향을 주지 않는 것으로 보고되어 있어서[17] 제한병기의 복합화학요법으로는 PE요법이 추천된다고 할 수 있을 것이다.

그러나 화학요법만으로 완전관해가 오더라도 원발 장소에서 재발이 흔하게 발생하여 치료실패의 원인이 되고 있으며 이는 화학요법의 발달에 비해 치료성적이 향상되지 못한 가장 중요한 원인이 되고 있다. 이러한 국소실패를 감소시키기 위해서 복합화학요법에 흉부 방사선요법을 추가함으로써 화학요법 단독치료보다 국소재발을 줄이고 생존율을 높일 수 있게 되었다[5,18,21-24]. 일반적으로 화학요법 단독치료 시 국소재발율은 60-80%로 보고되고 있으나[3] 많은 연구에서 흉부 방사선치료를 추가할 경우 국소재발율은 약 30%로 감소되는 것으로 보고되고 있고[24] 1990년대 초 두 개의 meta-analysis에 의해 방사선요법을 병용한 경우에 생존율이 의미있게 증가하는 것으로 밝혀져[25] 현재는 제한병기 소세포 폐암의 치료에 있어 복합화학요법에 흉부 방사선요법을 병용하는 것이 표준 치료가 되고 있다. 그러나 흉부 방사선치료를 시행하는데 있어서 방사선 치료를 시작하는 시점이나 기

간, 조사량과 조사범위 등에 대해서는 명확한 기준이 확립되어 있지 않아 표준화된 화학요법과 방사선요법의 병용 방법은 아직 결정되지 않은 실정이다. 이중 방사선치료 시기에 따른 치료효과에 관한 여러 보고와 검토결과를 살펴보면 조기에 방사선치료를 병용하는 것이 효과가 있음을 알 수 있다[8,9,26-28]. 그러나 Cancer and Leukemia Group B (CALGB)에서는 초기에 방사선요법을 병용한 군보다 항암요법 3주기에 방사선요법을 받은 군의 2년 생존율이 더 높았다고 보고하면서 이것은 초기에 방사선요법을 받은 환자에서 화학요법시에 항암제의 양을 줄임으로 인해 이런 결과가 나타난 것임을 지적하였다[4]. Jeremic 등[26]은 107명을 대상으로 한 무작위 연구에서 초기에 방사선치료를 병용한 군과 화학요법 2주기후 방사선요법을 병용한 군의 생존기간 중앙값이 각각 34개월과 26개월이었고, 5년 생존율은 각각 30%와 15%로 초기에 방사선요법을 병용한 경우가 우수함을 보고한 바 있다. Murray 등[6]에 의하면 CAV와 PE요법을 교대로 총 6회 사용하면서 방사선치료를 두 번째 PE요법과 동시에 시행한 군과 여섯 번째 PE요법시 방사선치료를 동시에 시행한 군으로 나누어 연구한 결과 초기에 방사선치료를 사용한 군이 후기에 방사선치료를 사용한 군보다 통계적으로 유의한 생존율의 증가와 국소조절 효과를 가져왔다고 보고하였다. 그 외 여러 보고들에서 초기에 방사선요법을 실시하는 것이 효과적인 반면[8,28] 후기의 강화 방사선요법은 효과가 없으며[29], Lebeau 등[30]은 화학요법 후 완전관해가 온 뒤에 방사선요법을 실시할 경우 국소재발 방지와 생존율에 도움이 되지 않는다고 하였다. 흉부 방사선조사 시점에 따라 동시병용치료, 순차적 병용치료 그리고 교대병용치료로 구분을 할 때 이상의 결과를 바탕으로 동시병용치료 혹은 교대병용치료가 순차적 병용치료보다 우수함을 짐작할 수 있다. 그러나 Gregor 등[31]은 335명을 대상으로 교대병용치료와 순차적 병용치료를 비교 연구하였는데 2년 및 3년 생존율이 각각 교대병용치료에서 23%, 15%였고 순차적 병용치료에서 26%, 12%로 차이가 없음을 보고하여 교대병용치료를의 우수성을 입증하지 못하였고 오히려 교대병용치료에서 백혈구 감소증 등의 혈액학적 독성이 더 높았음을 보고하였다.

저자들의 연구에서 국소재발율이 순차적 병용치료군에서 42.1%인데 비해 동시병용치료군은 19%로 낮게 나타났으나 통계적인 의의가 없었고, 동시병용치료시 전체 생존율은 1년, 2년, 3년, 5년 생존율이 각각 65.5%, 31.8%, 27.8%, 23.8%이었고 순차적 병용치료시 73.3%, 25.6%, 16.8%, 12.6%로 나타나 동시병용치료를 한 예에서 생존율이 보다 높았으나 통계적인 유의성은 없었다. 그리고 치료에 따른 독성에 있어서 비록 심각한 부작용은 없었으나 동시병용치료군에서 순차적 병용치료군보다 독성의 정도가 높은 것으로 나타났다. 현재까지 동시병용치료와 순차적 병용치료에 대한 비교는 여러 meta-analysis에 의한 간접 비교이며, 동시병용치료와 순차적 병용치료사이의 치료성적에 대한 정확한 결론을 얻기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 비교 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

이 연구는 제한병기 소세포 폐암에서 복합화학요법과 흉부방사선요법의 병용치료시 방사선 조사의 치료시기 및 효과를 평가하였다. 치료에 따른 독성에 있어서는 혈액학적인 독성이 동시병용치료군에서 유의하게 높게 나타났으나 이에 따른 부작용으로 치료를 중단할 만큼 심각한 정도는 아니었고, 다른 독성 또한 동시병용치료군이 순차적 병용치료군보다 유의하게 높지 않아 제한병기의 소세포 폐암의 치료에 있어 동시병용치료가 우수한 치료법임을 알았다. 그러나 향후 제한병기의 소세포 폐암의 치료방침을 명확히 세우기 위해서는 두 군간에 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 연구가 필요하며 이와 동시에 화학요법의 주기를 높이거나 최근에 효과가 인정되고 있는 새로운 약제를 도입한 치료법에 대한 연구가 병행되어야 할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statics, 1992. *CA Cancer J Clin* 1992; **42**: 19-38.
2. Seifter EJ, Ihde DC: Therapy of small cell lung cancer: a prospective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988; **15**: 278-99.
3. Johnson DH, Arriagada R, Ihde DC, Perry MC, Pignon JP, Souhami RL: Meta-analysis of randomized trials evaluating the role of thoracic radiotherapy in limited stage-small cell lung cancer[abstr]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; **11**: 288.
4. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, *et al.*: Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; **316**: 912-8.
5. Osterlind K, Hansen HH, Hansen HS, Dombernowsky P, Hansen M, Rorth M: Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Result of a controlled trial with 5 years follow up. *Br J Cancer* 1986; **54**(1): 7-17.
6. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, *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**: 336-44.
7. Ngan S, Ball D, Bull C, Bishop J, Duval P, Laidlaw C, *et al.*: Limited small cell lung cancer: the effect of radiotherapy on local control following response to chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **21**: 459-62.
8. Bonnefoi H, Zulian GB, Mirimanoff RO, Mermillod R, Alberto P: Priming low dose chest radiotherapy followed by chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994; **5**: 771-2.
9. Komaki R, Shin DM, Glisson BS, Fossella FV, Murphy WK, Garden AS, *et al.*: Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **31**: 807-11.
10. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, *et al.*: A meta-analysis of

1. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statics,

- thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1618-24.
11. Adjei AA, Marks RS, Bonner JA: Current guidelines for the management of small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**: 809-16.
 12. 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. *Lancet* 1973; **2**: 63-5.
 13. Aisner J, Alberto P, Bitran J, Comis R, Daniels J, Hansen H, *et al.*: Role of chemotherapy in small cell lung cancer: a consensus report of the international association for the study of lung cancer workshop. *Cancer Treat Rep* 1983; **67**: 37-43.
 14. Evans WK, Feld R, Osoba D, Shepherd FA, Dill J, Deber G: VP-16 alone and in combination with cisplatin in previously treated patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1984; **53**: 1461-6.
 15. Evans WK, Osoba D, Feld R, Shepherd FA, Bazos MJ, Deboer G: Etoposide(VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; **3**: 65-71.
 16. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G: VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; **3**: 1471-7.
 17. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, *et al.*: Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; **83**: 855-61.
 18. Evans WK, Feld R, Murray N, Willan A, Coy P, Osoba D, *et al.*: Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; **107**: 451-8.
 19. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ: Concurrent chemotherapy/radiotherapy for small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 892-8.
 20. Turrisi AT 3rd, Glover DJ, Mason BA: A preliminary report: concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; **15**: 183-7.
 21. Bunn PA Jr, Lichter AS, Makuch RW, Cohen MH, Veach SR, Matthews MJ, *et al.*: Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 655-62.
 22. Johnson BE, Bridge JD, Sobczek M, Gray J, Linnoila RI, Gazdar AF, *et al.*: 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**: 806-13.
 23. 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**: 1103-17.
 24. Warde P, Payne D: Dose thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell lung cancer of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 890-5.
 25. Kamath SS, McCarley DL, Zlotecki RA: Decreased metastasis and improved survival with early thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation in combined-modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Rad Oncol Inv* 1998; **6**: 226-32.
 26. 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**: 893-900.
 27. Healy EA, Abner A: Thoracic and cranial radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer. *Chest* 1995; **107**: 249S-54S.
 28. Kumar P: The role of thoracic radiotherapy in the management of limited-stage small cell lung cancer: past, present, and future. *Chest* 1997; **112**: 259S-65S.

29. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, *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. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 592-600.
30. Lebeau B, Chastang C, Brechor JM, Capron F: A randomized trial of delayed thoracic radiotherapy in complete responder patients with small cell lung cancer. *Chest* 1993; **104**: 726-33.
31. Gregor A, Drings P, Burghouts J, Postmus PE, Morgan D, Sahnoud T, *et al.*: Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2840-49.