

# 소세포폐암에서 CAV/PE 교대복합화학요법의 치료효과

계명외대 내과학교실 및 의과학연구소

송홍석 · 정강호 · 전영준

## 서 론

소세포폐암은 전체 폐암의 20-30%를 차지하는데<sup>1)</sup>, 표지지수(labeling index)가 높고 배가시간이 짧으며 임상적으로 성장속도가 빠르고 조기에 전이하며, 화학요법에 민감하기 때문에 전신적인 화학요법이 치료의 근간이 된다<sup>2)</sup>. 치료하지 않으면 3개월정도 생존하지만 최근 치료에 상당한 진전이 있어 수명이 4-5배 길어졌고 생활의 질이 나아졌다. Limited stage(이하 LS로 약함)의 15-20%에서는 완치가 가능하게 되었지만<sup>1)</sup>, extensive stage(이하 ES로 약함)의 평균생존기간은 7개월로 2%이하가 2년 생존을 한다<sup>1)</sup>. Etoposide, teniposide, cisplatin, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide들의 약제가 효과가 있어 이들이 치료의 근간이 되며, 최근에는 초기치료로 epipodophyllotoxin계와 cisplatin의 사용이 증가하고 있고<sup>3)</sup>, 치료효과를 올리기 위하여 고용량치료후 자가골수이식술을 포함한 용량증강방법, 교대요법, 새로운 약제, biologic response modifier 및 항응고제를 사용하는 방법, 화학요법 및 방사선조사의 병용치료법들의 여러 가지 방법들을 시도하고 있다. 또한 약제내성을 극복하기 위하여 교차내성이 없는 약제들을 이용하여 교대요법을 많이 시도하고 있지만 아직도 충분히 평가되어 있지 못한 실정이다. 따라서 저자들은 소세포폐암 39예를 대상으로 CAV(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)와 PE (cisplatin, etoposide)복합화학요법의 교대화학요법으로 치료하여 관해율, 생존

율 및 부작용을 평가한 바 있어 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상환자

본 연구는 1987년 4월부터 1991년 8월사이에 계명대학교 동산의료원에서 조직학적으로 소세포폐암으로 확진받은 환자를 대상으로 적어도 한군데이상 종양크기가 평가가능하고, 16세이상이며 운동능력이 ECOG 기준으로 0-2이고, 치료전 백혈구수가 3,500/mm<sup>3</sup>이상, 혈소판수가 100,000/mm<sup>3</sup>이상, 혈색소치가 10g/dl이상, 총빌리루빈이 1.5mg/dl이하, BUN이 25mg/dl이하인 경우만을 대상으로 치료하였으며, 과거 방사선요법이나 화학요법을 실시한 경험이 있는 경우는 제외하였다(Table 1). 환자는 흉부엑스선촬영, CBC, SMA-IIc, 흉부전산화단층촬영, 골주사, 복부전산화단층촬영 혹은 복부 초음파검사로 병기결정을 하여 LS 및 ES로 구분하였는데, 뇌전산화단층촬영은 뇌전

Table 1. Characteristics of Patients

Enrolled Patient		39
Evaluable		31
	Inadequate treatment	8
Age	59.2±7.0	(44-76)
	41-50	3
	51-60	14
	61-70	13
	71-	1
Sex	Male/Female	29/2
Stage	Limited stage	17
	Extensive stage	14
Median Follow-up Chemotherapy		405days mean 7.5cycles

접 수 : 1994년 11월 26일

몽 과 : 1994년 12월 19일

\* 본 논문의 요지는 제 46차 대한 내과학회 추계학술대회(1994)에서 발표되었음.

\* 본 논문은 1994년도 계명외대 특수과제 연구비로 이루어졌음.

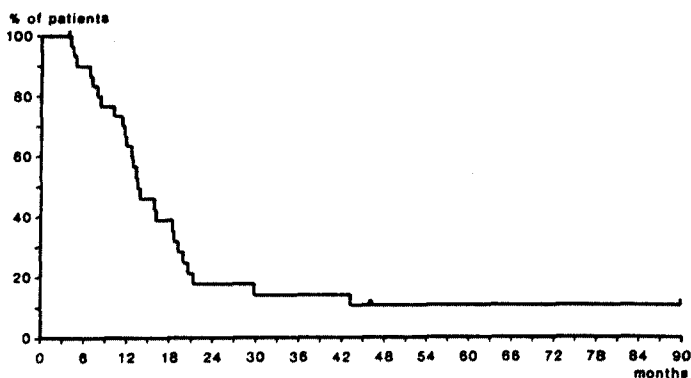


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve of total patient from start of treatment.

이가 의심되는 경우에 한해서 실시하였다. LS는 원발 부위의 흉곽을 침범하며 동측의 쇄골상위부 림프절이나 늑막삼출이 동반된 경우로 하였고, 반대측의 쇄골상위부림프절이 침범되었거나 반대측의 늑막삼출이 동반된 경우 그리고 원격전이가 동반된 경우에는 ES로 구분하였다.

## 2. 치료방법 및 치료효과 판정

CAV/PE 교대화학요법은 CAV(cyclophosphamide 1,200mg/m<sup>2</sup>, adriamycin 50mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup>을 제1일 정주) 및 PE(cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>을 제1일 정주, etoposide 120mg/m<sup>2</sup>을 제1일부터 연속 3일간 정주)화학요법을 3주간격으로 교대로 총 6회 치료한 뒤, 재차 병기결정을 하여 국소병기가 완전관해가 된 경우는 마지막 화학요법을 마친 3주뒤부터 45-50Gy의 흉부국소방사선조사와 예방적 두개골방사선조사를 실시하며, 부분적관해 및 안정이 된 경우는 교대화학요법을 병이 진행할 때까지 계속 진행하며, 병이 진행되는 경우는 이 치료방법에서 제외된다(Fig. 1). 치료효과는 매주기마다 혈액검사와 철저한 이학적 검사로 반응평가를 실시하였는데, 6주기의 치료이후 임상적인 완해상태가 초래된 경우는 초진시 이상부위를 다시 반복병기조사를 실시하였는데 필수적으로 기관지내시경검사를 반복조사하여 병리적인 완해를 확인하였다. 치료효과는 WHO에서 추천한 방식으로 정의하였는데, 완전관해는 모든 병변이 소실된 상태가 4주이상 지속되는 경우, 부분관해는 모든 측정가능병변의 최장직경과 그에 수직되는 직경의 합이 50%

이상 감소된 상태가 4주이상 지속되는 경우로 하였으며, 안정은 모든 측정가능병변의 최장직경과 그에 수직되는 직경의 합이 50%이하로 감소한 경우로 하였다.

## 3. 부작용 및 통계처리

부작용은 매주 CBC와 다음 치료직전의 병력, 이학적 검진 및 혈액검사로 평가하여 WHO기준에 따라 구분하였으며, 모든 치료주기에서 그 빈도를 각각 평가하여, 환자개인별로 부작용이 가장 심한 경우를 그 대표로 하여 평가하였다. 통계처리는 연령 및 병기에 따른 완해율의 X<sup>2</sup>-test에 의해 비교하였고, 생존기간은 치료시작일로부터 환자가 사망한 날짜까지로 산정하였는데, 전체생존율은 Kaplan-Meier방법을 이용하여 산정하였고, 무진행생존율은 치료관해시기에서부터 병이 진행하기까지의 기간으로 산정하여 구하였으며, 치료반응 연령 병기에 따른 그 생존율의 차이는 log-rank test를 이용하여 비교하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 임상적 특징

본 연구에 등록된 환자 39예 가운데 치료 2-3주기 후 초기에 추적소실된 8예를 제외한 총 31예에서 치료평가를 실시하였는데, 이들의 추적중양기간은 13.5개월이었고 치료는 평균 7.5주기였는데, 연령은 44세에서 76세사이로 평균 59.2세로 40대 3예, 50대 14예, 60대 13예, 70대 1예로 60세 이상이 과반수를

**Table 2. Clinical Response Rate to CDDP+VP16 Alternating Chemotherapy**

Total	24/31(77.4%)			
Complete response	8/31(25.8%)			
Partial response	16/31(51.6%)			
	CR	PR	No	P value
Age<60	6	8	17	(82.4%)
Age>60	2	8	14	(71.4%)
				NS*
Limited stage	5	10	17	(88.2%)
Extensive stage	3	6	14	(64.3%)
				NS

\* : Not significant

**Table 3. Survival Rate**

	No	1yr	2yr	3yr	5yr	7yr	P value
All patient	31	63.3	17.6	14.1	10.6	10.6	
CR	8	100.0	57.1	57.1	42.9	42.9	p<0.025
≤PR	23	42.1	5.3	0			
AGE<60	17	81.3	27.3	27.3	20.5	20.5	
AGE>60	14	42.9	7.1	0			p<0.005
Limited stage	17	70.6	25.9	19.2	12.9	12.9	
Extensive stage	14	53.9	7.7	7.7			p<0.005

차지하였으며, 성별분포는 남자가 29예 여자가 2예로 대부분이 남자였으며, LS가 17예(54.8%) ES가 14예(45.2%)였다(Table 2).

## 2. 관해율

CAV/PE 교대요법후 관해성적은 총 31예 환자중 8예(25.8%)에서 완전관해, 16예(51.6%)에서 부분관해로 총관해율은 77.4%였고, 60세이하군은 17예중 14예(82.4%) 60세이상군은 14예중 10예(71.4%), LS는 17예중 15예(88.2%) ES는 14예 중 9예(64.3%)에서 관해되어 60세이하군 및 LS에서 관해율이 높았으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 3).

## 3. 생존율

대상환자의 총생존율은 Table 4에서 보는 바와 같은데, 전체대상환자의 중앙생존기간은 18.5개월이며 1년, 2년, 3년, 5년, 7년 생존율은 각기 63.3%, 17.6%, 14.1%, 10.6%, 10.6%였으며(Fig. 2), 치료후 완전관해군과 비완전관해군사이(p<0.005, Fig. 2)의 생존율

은 유의한 차이를 나타내었다. 그리고 관해환자 24예의 1년, 2년, 5년, 7년 무진행생존율은 각기 40.1%, 12.3%, 12.3%, 12.3%로 나타났다(Fig. 2).

## 4. 부작용

치료에 따른 grade III 및 grade IV의 혈액학적 부작용은 백혈구감소가 41.9%, 호중구감소가 51.6%, 빈혈이 12.9%에서 관찰되었고, 그 이외 구토 93.5%, 구내염 6.5%, 탈모 51.6%, SGOT상승 19.4%, 설사 22.6%, 말초신경염 및 감염이 각기 12.9%에서 관찰되었다(Table 4).

## 고 안

소세포폐암은 성장속도가 빠르기 때문에 화학요법에 대한 반응도 빠르다. 보통 1주기의 화학요법으로 증상완화가 일어나며 12주 이내에 대부분 반응이 초래되어 12주이후에 계속 종괴의 크기가 감소하는 경우는 드물다<sup>3-5)</sup>. 따라서 적절한 시간동안 치료하는데

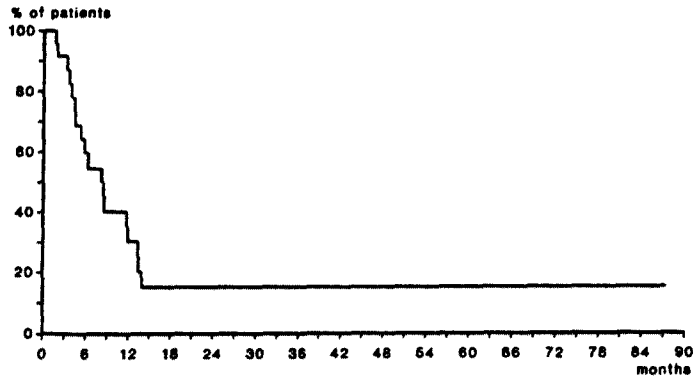


Fig. 2. Relapse free survival curve in CR+PR patients.

Table 4. Toxicity of CDDP+VP16 Alternating Chemotherapy

Grade	I	II	III	IV
Anema	16 (51.6%)	7 (22.6%)	3 (9.7%)	
Neutropenia	6 (19.4%)	11 (35.5%)	11 (35.5%)	
Granulocytopenia	2 (6.5%)	11 (35.5%)	6 (19.4%)	
Thrombocytopenia	4 (12.9%)	5 (16.1%)		
SGOT	6 (19.4%)		5 (16.1%)	
Alk. p'tase	1 (3.2%)			1 (3.2%)
Oral	1 (3.2%)	1 (3.2%)	13 (41.9%)	2 (6.5%)
Vomiting	3 (9.7%)	13 (41.9%)		10 (32.3%)
Diarrhea	3 (9.7%)	4 (12.9%)		
Azotemia	1 (3.2%)			
Alopecia	1 (3.2%)	10 (32.3%)		
Infection	1 (3.2%)	2 (6.5%)		
Neuropathy	3 (9.7%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	

대하여 대부분 이견이 없으며, 완해환자에서 유지화학요법은 생존을 호전시키지 못하면서 독성을 증가시키고 재발시의 치료저하의 기회를 증가시키므로<sup>6)</sup> 단기요법의 복합화학요법이 치료원칙이다. 복합화학요법의 전체반응율은 60-90%이고 15-43%에서 완전관해가 오는데<sup>6, 7)</sup>, LS의 전체반응율 및 완해율은 각기 80-90%, 40-60%이고, ES는 각기 65-85%, 20-35%인데<sup>8, 9)</sup>, 평균반응기간은 7-11개월로<sup>2)</sup> LS는 8-10개월 ES는 4-8개월이다<sup>8, 9)</sup>. 평균생존기간은 전체환자는 11-16개월인데<sup>2)</sup> LS는 10-21개월 ES는 7-12개월이며<sup>7-9)</sup>, 장기생존율은 LS는 10-25%이고 ES는 1-5%정도이다<sup>10, 11)</sup>.

소세포폐암에서 사용되고 있는 약제들은 대부분 효과가 비슷한데, Goldie와 Coldman은 암에서 약제내성 클론의 자연발생율은 활발히 분열하고 있는 종양세

포의 수에 비례하여 발생하는 돌연변이율에 의거한다는 수학적인 모델을 제시하였는데<sup>12)</sup>, 이 모델은 전체 종양세포를 박멸하려면 효과있는 모든 약제를 가능한 빨리 최대용량을 주는 것이라고 하였지만, 골수기능저하의 부작용으로 모든 약제를 동시에 줄 수가 없기 때문에, 종양이 진행하기 전에 같은 효과를 가지며 상호 교차내성이 없는 약제들을 교대로 주는 방법이 적절한 방법이라 하였다<sup>13)</sup>. 이후 Goldie-Coldman가설의 교대요법은 소세포폐암에서 1970년대 말기부터 빈번히 사용되어 왔으나, 일부 이중맹검연구에서 치료 반응기간이 연장되거나<sup>14-16)</sup>, 혹은 수명연장이 초래되었지만 그 얻는 정도가 미약하였다<sup>16, 17)</sup>. CAV치료에 실패한 경우 PE치료가 효과가 있다는 것이 알려진 뒤로<sup>18, 19)</sup>, PE약제가 이전에 사용되었던 약제들에 비하여 CAV와 교차내성이 적을 것으로 기대되어 다시 교대요법

의 우월성에 대한 연구가 다시 재개되었는데, Evans 등<sup>20)</sup>은 289명의 ES환자를 CAV/PE 교대요법으로 치료하여 완해율, 반응기간, 무병생존기간 및 전체생존율이 교대요법으로 호전된다고 하였는데, 실제 중앙생존기간은 6주정도 길어졌고 혈소판감소와 소화기독성이 교대요법에서 크지만 백혈구감소와 감염율은 오히려 적다 하였는데, 이러한 생존율의 우월성이 교대치료에 의한 것인지 아니면 PE치료가 CAV보다 더 효과가 높아서인지는 불확실하다. 이후 Roch 등<sup>21)</sup>은 ES 병기에서 교대요법의 치료가 CAV단독치료에 비하여 치료반응 및 반응기간은 상당히 높지만 생존의 차이가 없다 하였고, Fukuoka 등<sup>22)</sup>의 제한병기에서의 CAV/PE 교대치료는 CAV 혹은 PE단독치료보다 생존의 호전이 있으나 예후인자들로 다시 조정해보면 생존의 호전이 없어진다. 그리고 여러 다른 보고들에서 교대요법은 반응율, 생존 및 무병생존기간의 호전이 없을 뿐만 아니라<sup>8, 21, 23)</sup> 오히려 LS에서는 치료결과가 못하다<sup>24)</sup>. 결과적으로 두가지의 복합약제를 주기적으로 치료하는 방법은 수용할 수는 있으나 사용하는 약제들이 충분한 교차내성이 없고 비교적 효과가 약한 것이 문제점으로, 표준적인 치료로 취급해서는 안되겠다. 그러나 적어도 교대요법으로 치료하는 경우는 각 약제의 총용량을 감소시키므로서 약제의 부작용을 경감시키는 장점이 있다고 본다. 저자들의 경우는 완전관해율 25.8% 부분관해율 51.6%로 총반응율이 77.4%이며, 전체반응율 및 완전관해율이 LS의 경우 각각 88.2% 29.4%이고 ES의 경우는 각각 64.3% 21.4%로 다른 보고와 비교해 별 차이가 없었으며, 평균생존기간은 18.5개월로 나타나 다소 좋게 나타났으나 초기 등록환자 39예중 8예가 소실된 것이 어느 정도 관여하였을 것으로 생각된다.

최근까지 약용량과 치료반응의 상관관계가 확립되어 있지 않으며, 고용량치료의 생물학적 및 약리학적인 근거도 아직 확실하지는 않은데, 그 유효성은 특히 림프종이나 백혈병에서 연구가 많이 되어 있으며, 대체로 암세포가 적은 경우에 가장 유효하다 하였다<sup>25)</sup>. 용량증가는 치료용량을 증가시키거나 치료간격을 단축시켜 1.3~2배 정도의 증가가 가능한데, 그 이상의 증가는 축적적인 혈소판감소와 비혈액학적 독성 때문에 어렵다. Arriagada 등<sup>26)</sup>은 초기 고용량의 cyclophosphamide와 cisplatin치료로 LS의 전체생

존율 및 무병생존율을 호전시킨다 하였으나, 많은 보고들은 초기 치료로 고용량의 화학요법을 실시하는 것은 반응율의 증가는 초래되지만 통상적인 치료범위내에서의 치료용량의 증가는 소세포폐암에서 수명연장이 없다 하였는데<sup>27, 28)</sup>, 실제 수명연장을 위하여 용량을 어느정도 증가시켜야 하는지의 연구가 필요하다고 본다. 최근 일주일간격의 교대치료로 용량증가를 실시하여 ES에서 수명의 호전이 온다는 보고들이 있으나<sup>29, 30)</sup>, 혈액학적 이외의 부작용으로 오는 크레아틴 증가가 용량 증가의 걸림돌이 된다고 하였다<sup>30)</sup>.

생존에 영향을 미치는 인자들은 연령<sup>31, 32)</sup>, 여성<sup>31-33)</sup>, 일상생활능력<sup>32-37)</sup>, 병기<sup>10, 31, 33, 34, 37)</sup>, 전이부위수<sup>36)</sup>, 간전이<sup>36, 37)</sup>, 뇌전이<sup>36)</sup>, 골수전이<sup>37)</sup>, 쇄골상와림프절침범 유무<sup>32)</sup>, 치료방법<sup>31, 33)</sup>, 치료반응<sup>38)</sup>, alkaline phosphatase<sup>37)</sup>, AST<sup>34)</sup>, chromogranin A<sup>34)</sup>, 나트륨<sup>34)</sup>, 알부민<sup>34, 35)</sup> 등인데 LDH<sup>34, 35)</sup> 및 NSE<sup>23, 34)</sup>는 예후와 상관이 있고 이들은 종양의 burden뿐 아니라 성장속도도 반영한다. 그 이외 조직형 및 원발부위는 생존율과 상관이 없다<sup>31)</sup>. 저자들의 경우에는 연령, 병기 및 치료반응 등이 생존율과 상관관계를 보였다.

결론적으로 CAV/PE 교대복합화학요법은 소세포폐암에서 유용한 결과를 나타내었지만, 고식적인 치료에 비해 월등하지 않아, 앞으로 소세포폐암의 생물학적 특성을 보다 잘 이해하여, 보다 나은 치료방법이 강구되어야 하겠다. 현재 ifosfamide와 taxol과 같은 새로운 약제, BRM과 같은 새로운 치료방법이 발전하고 있는데, 약제내성을 극복하기 위하여 glutathione-관련부분이 항진되는 것을 억제하는 방법, 소세포폐암의 bombesin-의존성 autocrine 특성에 대한 단일클론항체의 개발과 인터페론이나 interleukin 2를 이용한 면역조절법 등의 치료, 방사핵종이나 toxin과의 면역결합체를 이용한 항체요법 등이 앞으로의 연구진행방향이며<sup>39)</sup>, Hybrid치료도 매우 효과가 좋아 앞으로 많은 연구가 필요하다<sup>40)</sup>.

## 요 약

**목적:** 소세포폐암은 화학요법에 민감하기 때문에 전신적인 화학요법이 치료의 근본이 되며, 최근 치료에 상당한 진전이 있어 수명이 길어졌고 생활의 질이 나아졌을 뿐 아니라 국소병기의 15~20%에서는 완치

가 가능하게 되었다. 그러나 대부분의 환자들이 재발에 의하여 사망하게 되므로 약제내성을 극복하기 위하여 교대화학요법을 많이 시도하고 있지만 아직도 충분히 평가되어 있지 못한 실정이다. 따라서 저자들은 CAV(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)와 PE(cisplatin, etoposide)복합화학요법의 교대요법으로 소세포폐암의 관해율, 생존율 및 부작용에 대해 연구하였다.

**방 법** : 1987년 4월부터 1991년 8월사이에 조직학적으로 소세포폐암으로 확진받은 환자를 대상으로 치료병력이 없으며, 적어도 한군데이상 종양크기가 평가 가능하고, 16세이상이며 운동능력이 ECOG 기준으로 0-2이고, 적절한 조절기능 신기능 간기능을 가진 환자를 대상으로 CAV(cyclophosphamide 1,200mg/m<sup>2</sup>, adriamycin 50mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup>을 제1일 정주) 및 PE(cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>을 제1일 정주, etoposide 120mg/m<sup>2</sup>을 제1일부터 연속 3일간 정주) 화학요법을 3주간격으로 교대로 총 6회 치료한 뒤 재차 병기결정을 하여 국소병기가 완전관해가 된 경우는 흉부국소방사선조사 및 예방적 두개골방사선조사를 실시하며, 부분적관해 및 안정이 된 경우는 교대화학요법을 병이 진행할 때까지 계속 진행하며, 병이 진행하는 경우는 이 치료방법에서 제외된다.

**결 과** : CAV/PE 교대요법후 관해성적은 총 31예 환자 중 8예(25.8%)에서 완전관해, 16예(51.6%)에서 부분관해로 총관해율은 77.4%였고, 연령이 60세미만 이거나 국소병기의 경우 관해율이 높았으나 통계적인 유의성은 없었다. 전체대상환자의 중앙생존기간은 18.5개월이며 1년, 2년, 3년, 5년, 7년 생존율은 각기 63.3%, 17.6%, 14.1%, 10.6%, 10.6%였으며, 치료후 완전관해군과 비완전관해군사이(p<0.025), 60세이하 군과 60세이상군사이(p<0.005), LS와 ES사이(p<0.005)의 생존율은 유의한 차이를 나타내었으며, 관해환자 24예의 1년, 2년, 5년, 7년 무진행생존율은 각기 40.1%, 12.3%, 12.3%, 12.3%로 나타났다. 치료에 따른 grade III 및 IV의 부작용은 백혈구감소가 41.9%, 호중구감소가 51.6%, 빈혈이 12.9%, 구토가 93.5%, 구내염이 6.5%, 탈모가 51.6%, SGOT상승이 19.4%, 설사가 22.6%, 말초신경염 및 감염이 각기 12.9%에서 관찰되었다.

**결 론** : 이상의 결과로 CAV/PE 교대복합화학요법

은 소세포폐암에서 유용한 결과를 나타내었지만, 고식적인 치료에 비해 월등하지 않아 앞으로 보다 강력한 화학요법이 요구된다고 하겠다.

=Abstract=

### CAV/PE Alternating Combination Chemotherapy in Small Cell Lung Carcinoma

Hong Suck Song, M.D., Gang Ho Jung, M.D.  
and Young June Jeon, M.D.

Department of Internal Medicine and Institute for  
Medical Science, Keimyung University, School of  
Medicine, Taegu, Korea

**Objectives** : The aim of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of the 3 weekly alternating chemotherapy in previously untreated small cell lung carcinoma.

**Methods** : Thirty-nine patients with SCLC treated with 6 alternating cycles of cyclophosphamide/adriamycin/vincristine(CAV) and cisplatin/etoposide(PE). Thoracic irradiation and prophylactic cranial irradiation was administered 3 weeks after completion of chemotherapy to limited stage patients who attained a complete response(CR).

**Results** : Thirty-one patients were evaluable. Overall response rate was 77.4% with 25.8% of CR. The response rate was 88.2%(29.4% CR) in patients with limited stage and 64.3%(21.4% CR) in patients with extensive stage. and 82.4%(35.3% CR) in younger than 60-years and 71.4%(14.3% CR) in over 60-years. There were no significant difference in neither age or stage. The median survival duration was 18.5 months and the 1-year 3-year 5-year 7-year survival rate were 63.3% 14.1%, 10.6%, 10.6%, respectively. And the 3-year survival rate were significantly different according to response(57.1% in CR; 0% in PR, p<0.025), age(27.3% in age<60; 0% in age>60, p<0.005), and stage (19.2% in LS; 7.7% in ES, p<0.005).

**Conclusion** : This results suggest CAV/PE alternating chemotherapy is useful as a front-line treatment of small cell lung carcinoma, but is not superior to conventional treatment.

**Key Words** : Alternating Chemotherapy, Lung Neoplasms, Oat Cell Carcinoma

## REFERENCES

- 1) Iannuzzi MC, Scoggin CH: *Small cell lung cancer. Am Rev Respir Dis* 134:593, 1986
- 2) Hansen HH, Roth M: *Lung cancer. Cancer Chemother Biol Response Modif* 13:455, 1992
- 3) Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, Broder LE, Selawry OS, Johnston AV, Williams CL, Minna JD: *Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep* 61:349, 1977
- 4) Sierocki JS, Hilaris BS, Hopfan S, Martini N, Barton D, Gilbey RB, Wittes RE: *Cis-Dichlorodiamineplatinum(II) and VP-16-213: An active induction regimen for small cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep* 63:1593, 1979
- 5) Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, Ash CM, Quinn H, Harper PG, Tobias JS, Partridge M, Eraut D: *Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: A cancer research campaign trial. Br J Cancer* 59:578, 1989
- 6) Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ, Kirkpatrick A, Postmus PE, Burghouts JT, Bakker W, Koolen MG, Vendrik CP, Roozendaal KJ, Planting AST, Zandwijk N, Velde GJM, Splinter TAQ: *Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: Long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Lung cancer cooperative group. J Clin Oncol* 11: 1230, 1993
- 7) Gatzemeier U, von Pawel J, Laumen R, Hossfeld DK, Neuhauss R, Reck M, Lenaz L: *Carboplatin/etoposide/vincristine therapy in small cell lung cancer. Oncology* 49(Suppl 1): 25, 1992
- 8) Bianco AR, Stefani S, Gridelli C, Gentile M, Contegiacomo A, Giampaglia F, Lauria R, Conte A, Ferrante G: *Intensive alternating combination chemotherapy and high dose chest radiotherapy in small cell lung cancer. Tumori* 77:437, 1991
- 9) Gatzemeier U, Hossfeld DK, Neuhauss R, Reck M, Achterrath W, Lenaz L: *Combination chemotherapy with carboplatin, etoposide, and vincristine as first-line treatment in small-cell lung cancer. J Clin Oncol* 10:818, 1992
- 10) Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P, Andersen PK: *Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: A study of clinical determinants. J Clin Oncol* 4:1307, 1986
- 11) Skarin AT: *Analysis of long-term survivors with small-cell lung cancer. Chest* 103(Suppl 4):440s, 1993
- 12) Goldie JH, Coldman AJ: *A mathematical model for relating sensitivity of tumours to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep* 63:1727, 1979
- 13) Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA: *Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. Cancer Treat Rep* 66:439, 1979
- 14) Osterlind K, Sorenson S, Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR, Hansen M, Roth M: *Continuous versus alternating combination chemotherapy for advanced small cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rev* 11:103, 1984
- 15) Elliot J, Osterlind K, Hansen HH: *Cyclic alternating non-cross-resistant chemotherapy in the management of small anaplastic carcinoma of the lung. Cancer Treat Rev* 11:103, 1984
- 16) Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD, Ruckdeschel JC, Aisner SC, Eggleston JC: *A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol* 8:230, 1990
- 17) Daniels JR, Chak LY, Sikic BL, Lockbaum P, Kohler M, Carter SK, Reynolds R, Bohnen R, Gandara D, Yu J: *Chemotherapy of small cell carcinoma of the lung. A randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs. J Clin Oncol* 2:1192, 1984
- 18) Evans WK, Osoba D, Feld R, Shepherd FA, Bazos MJ, DeBoer G: *Etoposide (VP-16) and cisplatin: An effective treatment for relapse of small-cell lung cancer. J Clin Oncol* 3:65, 1985
- 19) Porter LL, Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, Greco FA: *Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for refractory small cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep* 69:479, 1985
- 20) Evans WK, Feld R, Murray N, Willan A, Coy P, Osoba D, Shepherd FA, Clark DA, Levitt

- M, MacDonald A, Wilson K, Shelley W, Pater J: *Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. Ann Intern Med 107:451, 1987*
- 21) Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, Crawford J, Randolph JA, Goodlow JL, Broun GO, Omura GA, Greco FA: *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 10:282, 1992*
  - 22) Fukuoka M, Takada M, Masuda N, Furuse K, Saijo N, Ikegami H, Nishiwaki Y: *Chemotherapy for small cell lung cancer. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 31:225, 1993*
  - 23) Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Patila E: *Escalation of polychemotherapy of small cell lung cancer during the last decade. Ann Oncol 3(Suppl 5):42, 1992*
  - 24) Alba E, Breton JJ, Alonso L, Paredes G, Belon J, Ballesteros P: *Alternating chemotherapy for small-cell lung cancer. A twelve-week schedule of six drugs. Ann oncol 3:31, 1992*
  - 25) Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, Melsenberg B, Marks LB, Winer E, Kurtzberg J, Bast RC, Jones R, Shpall E: *High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. J Clin Oncol 11:1132, 1993*
  - 26) Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, Riviere A, Monnet I, Chomy P, Tuchais C, Tarayre M, Ruffie P: *Initial chemotherapeutic doses and survival in patterns with limited small-cell lung cancer. N Engl J Med 329:1848, 1993*
  - 27) Postmus PE, Sleijfer DT, Mulder NH: *High-dose chemotherapy for small cell lung cancer. Cancer Treat Res 28:233, 1986*
  - 28) Johnson DH, De Leo MJ, Hande KR, Wolff SN, Hainsworth JD, Greco FA: *High-dose induction chemotherapy with cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin for extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 5:703, 1987*
  - 29) Taylor CW, Crowley J, Williamson SK, Miller TP, Taylor SA, Giri TGS, Stephens RL, Livingston RB: *Treatment of small-cell lung cancer with an alternating chemotherapy regimen given at weekly intervals: A Southwest Oncology Group Pilot Study. J Clin Oncol 8:1811, 1990*
  - 30) Miles DW, Fogarty O, Ash CM, Rudd RM, Trask CW, Spiro SG, Gregory WM, Ledermann JA, Souhami RL, Harper PG: *Received dose-intensity: A randomized trial of weekly chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 12:77, 1994*
  - 31) Davis S, Wright PW, Schulman SF, Scholes D, Thorning D, Hammer S: *Long-term survival in small-cell carcinoma of the lung: A population experience. J Clin Oncol 3:80, 1985*
  - 32) Feld R, Evans WK, Coy P, Hodson I, MacDonald AS, Osoba D, Payne D, Shelley W, Pater JL: *Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung J Clin Oncol 5:1401, 1987*
  - 33) Maksymiuk AW, Jett JR, Earle JD, Su JQ, Diegert FA, Mailliard JA, Kardinal CG, Krook JE, Veeder MH, Wiesenfeld M, Tschetter LK, Levitt R: *Sequencing and schedule effects of cisplatin plus etoposide in small-cell lung cancer: Results of a North Central Cancer Treatment Group randomized clinical trial. J Clin Oncol 12:70, 1994*
  - 34) Johnson PW, Seymour MT, Waines A, Squires L, Slevin ML: *Etoposide as a single agent in small cell lung cancer(SCLC): As good as combination chemotherapy(abstract)? Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 11:A971, 1992*
  - 35) Johnson PW, Joel SP, Love S, Butcher M, Pandian MR, Squires L, Wrigley PF, Slevin ML: *Tumor markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. Br J Cancer 67:760, 1993*
  - 36) Bamberg M, Michetti G, Bamberg P, Ori-Belometti M, Gritti G, Sarti E, Villa R: *Cyclophosphamide, epirubicin, etoposide, cis platinum(CEVP) in combination with radiotherapy: Evaluation of a protocol adopted for 6years in 148 cases of small cell lung cancer. Tumori 78:333, 1992*
  - 37) Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Hansen HH: *Long-term survival in small cell lung cancer (SCLC): Posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ yr (Abstract). Proc Annu Meet Am Soc Clin*



*Oncol 12:A1083, 1993*

- 38) Wolf M, Havemann K, Holle R, Harms V, Drings P, Hans K, Dombrowski H, Victor N: *The prognostic value of response to the first cycle of chemotherapy in small cell lung cancer. Results of a multicenter German trial. Eur J Cancer Clin Oncol 23:1197, 1987*
- 39) Stahel RA: *Morphology, surface antigens, staging, and prognostic factors of small cell*

*lung cancer. Curr Opin Oncol 4:308, 1992*

- 40) Ohnoshi T, Hiraki S, Ueoka H, Kiura K, Kamel H, Horiguchi T, Kodani T, Maeda T, Tabata M, Shibayama T, Segawa Y, Miyatake K, Takigawa N, Kimura I: *Pilot study of cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-cisplatin-etoposide hybrid chemotherapy in small cell lung cancer. Cancer 72:1597, 1993*