

□ 원 저 □

제한병기 소세포폐암에서 흉부 방사선 치료의 도입 시기에 따른 치료 효과의 비교 분석

충남 대학교 의과 대학 내과학 교실, 치료 방사선과학 교실*

박상기 · 김근화 · 정성수 · 신경상 · 김애경 · 조해정 · 서지원 ·
김재성* · 조문준* · 김주옥 · 김선영

- Abstract -

The effects according to the timing of thoracic radiotherapy
in limited stage small cell lung cancer

Sang Ki Park, M.D., Geun Hwa Kim, M.D., Seong Su Jeong, M.D.,
Kyoung Sang Shin, M.D., Ae Kyoung Kim, M.D., Hal Jeong Cho, M.D.,
Jee Won Suhr M.D., Jae Sung Kim, M.D.*, Moon June Cho, M.D.*,
Ju Ock Kim, M.D., Sun Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Therapeutic Radiology
Chungnam National University College of Medicine, Taejeon, Korea*

Background

Combination chemotherapy is now considered to be the cornerstone of small cell lung cancer (SCLC). management but the optimal management of limited SCLC is not well defined.

The role of thoracic radiotherapy (TRT) is less well established. Recent meta-analyses reports revealed that TRT combined with chemotherapy produce "good" local control and prolonged survival. But other reports that survival was not changed.

The timing, dose, volume and fractionation for TRT with the combined chemotherapy of SCLC remains unsettled.

In this study, we analyzed the effects according to the timing of thoracic radiotherapy in limited SCLC.

Method

All fifty one patients received cytoxan, adriamycin and vincristine(CAV) alternating with etoposide and cisplatin(VPP) every 3 weeks for 6 cycles were randomized prospectively into two groups : concurrent and sequential. 27 patients received 4500cGy in 30 fractions(twice daily 150cGy fractional dose) over 3 weeks to the primary site concurrent with the first cycle of

VPP(concurrent gorup). 24 patients received 4000 to 5000cGy over 5 or 6 weeks after completion of sixth cycles of chemotherapy(sequential group).

Results

1. Response rates and response duration : Response rates were not significantly different between two groups($p=0.13$). But response duration was superior in the concurrent group($p=0.03$).
2. Survival duration was not different between two groups($p=0.33$).
3. Local control rate was superior in the concurrent group($p=0.00$).
4. Side effects and toxicities : Hematologic toxicities, especially leukopenia, infection and frequency of radiation esophagitis were higher in the concurrent group($p=0.00, 0.03, 0.03$).

Conclusion

The concurrent use of TRT with chemotherapy failed to improve the survival of limited stage SCLC patients compared with the sequential use of TRT but response duration and local control rate were superior in the concurrent group.

Frequency of radiation esophagitis, life threatening hematologic toxicities and infection were more frequent in the concurrent group than sequential group.

So, the selection of an optimal schedule of chemotherapy combined with TRT that would lead to a major increase in survival with minimal toxicity is remained to be validated in large scale study in the future.

Key words : SCLC, TRT(thoracic radiotherapy), Concurrent chemotherapy, Sequential chemotherapy

서론

폐암은 미국에서 남녀모두에 있어서 연간 사망의 주요원인으로서 1992년 통계에 의하면 160,000명의 새로운 환자가 발생하였고 146,000명이 사망하였다¹⁾. 이 환자들의 74%는 비소세포암으로 진단되었고 나머지는 소세포암으로 진단되었다.

폐암에 대한 치료방법중 소세포 폐암에 대한 치료법은 지난 20년간 장족의 발전을 하였으며 이러한 치료법의 개발과 연구에 의하여 평균 생존율

이 과거에 비하여 다섯배나 증가되었고 3년 무병 생존률(3 year disease free survial)도 5-10%로 증가되었으며 특히 제한성 소세포암에서는 15-20%를 나타내고 있다²⁾.

제한성 소세포암의 치료에 있어서 치료의 간격을 이루고 있는 것은 화학요법인데 화학요법 중에서도 cisplatin 혹은 carboplatin과 etoposide를 병합하여 사용하는 방법이 단독 약제 치료보다 높은 반응률과 생존률을 보여주고 있다³⁾. 하지만 이러한 병합 화학요법만으로는 평균 생존기간을

12-16개월정도 유지할 수 있으며 2년간 병의 재발 없이 지내는 생존률도 5-10%에 불과하다^{4,5)}.

지난 20년간의 새로운 치료방법의 개발과 연구에도 불구하고 다른 암에 비하여 치료 성적의 월등한 향상을 가져오지 못하는 이유는 화학요법만으로 완전 관해가 온후에도 흉부의 원발 장소에서 재발이 흔하게 오기 때문이다⁶⁾. 이러한 국소 실패를 방지하기 위하여 흉부 방사선 치료요법이 시도되고 있는데 이들중의 일부는 흉부 방사선 치료요법을 시행함으로써 국소 실패를 방지하고 생존기간도 연장할 수 있다고 보고하고 있지만^{7,8)} 흉부 방사선 치료시 조사량의 정도나 방법, 시점, 범위등은 논쟁의 쟁점이 되고 있다. 흉부 방사선 치료를 도입하는 시점에 따라 동시 치료방법(concurrent)과 연속 치료방법(sequential)으로 나눌 수 있으며 동시 치료방법은 화학 요법과 흉부 방사선 치료를 동시에 시작하는 것이고 연속 치료방법은 두 치료 방법중 하나의 치료가 완료된 후에 다른 나머지 치료를 하는 방법이다. 연속 치료법의 경우 대개는 일정한 횟수, 보통 여섯 주기에 걸친 화학요법후에 흉부 방사선 치료를 일정기간 시행한다. 이 두 방법에 대한 치료의 효과에 대한 보고는 다양하다. Pignon⁷⁾등은 연속 치료군과 비연속 치료군(동시 치료군과 교대 치료군)사이에 통계학적으로 의미 있는 차이가 없다고 보고하고 있으나 다른 보고서 들은 동시 치료군이 연속 치료군 보다 치료효과가 우수하다고 보고하고 있다⁹⁻¹⁵⁾.

이에 저자들은 충남대학교 병원에서 제한성 소세포암으로 진단받고 VPP(cisplatin or carboplatin + etoposide)요법과 CAV(cytosin+adriamycin+vincristine)요법을 교대로 시행하면서 흉부 방사선 치료요법을 시행한 환자들중에서 흉부방사선 치료의 시점에 따른 환자군간의 치료효과(response)와 반응기간(response duration), 독성정도(toxicity by EC

OG criteria) 및 평균 생존기간과 생존률(mean survival and survival rate)의 차이에 대하여 알아 보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1991년 5월부터 1996년 5월까지 5년간 충남대학교 병원에서 이학적 검사및 방사선학적 검사와 조직 검사 등을 시행하여 제한성 소세포암으로 진단받고 병합화학 요법과 흉부방사선 치료를 시행받은 환자중 치료전과 후의 나이가 80세 이하로 활동도(ECOG criteria)가 2이하이고, 간질환, 혈액학적 질환및 신장 질환이 없으며 1초간 노력성 호기량(FEV1)이 1리터 이상 혹은 폐활량(VC)이 45% 이상이며, 동반된 다른 악성 종양이 없는 남녀 51명을 대상으로 하였다.

2. 치료전 환자상태 평가

모든 환자에서 치료전에 이학적 검사를 시행하였고, 흉부 단순 촬영, 기관지경, 흉부및 복부 전산화 단층촬영, 전신 골주사 검사, 뇨검사및 혈액학적 검사를 시행하여 치료전 병기와 환자의 상태를 평가하였고 경우에 따라서는 뇌 단층촬영을 시행하였다.

3. 치료방법

대상환자 모두에게 VPP요법과 CAV요법을 교대로 총 6회에 걸쳐 시행하였고 이들은 처음 VPP요법을 시행할 때 흉부 방사선 치료를 동시에 시작할 군(동시 치료군)과 총 6회의 병합 화학요법이 끝난후 방사선 치료를 시행할 군(연속 치료군)으로 나누었다. 각각의 화학요법간의 간격은 3주

로 하였고 매회 약물 투여시 말초혈액 혈구검사와 혈청 화학검사를 시행하여 활동도가 3이상이거나 혈액학적, 간및 독성이 있는 경우는 약물투여를 연기하였다.

VPP요법시 cisplatin ($60\text{mg}/\text{m}^2$)은 생리 식염수(normal saline) 500ml에 섞어 정주하였고 정주전과 후에 생리 식염수를 각각 500ml씩 정맥 투여하였고 carboplatin을 사용시에는 $325\text{mg}/\text{m}^2$ 을 사용하였다. etoposide는 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 을 수액 500ml에 섞어 정주하였다. CAV 요법시 cytoxan($1000\text{mg}/\text{m}^2$)은 5% 포도당 1리터에 섞어 사용하였으며 adriamycin은 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 을 사용하였고 vincristine은 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 을 사용하였다.

동시치료군(concurrent group)의 경우 흉부 방사선 치료는 처음 화학요법을 시행하는 날에 동시에 시행하였고, 조사량은 1회 150cGy 씩 오전과 오후에 두번 6시간 간격으로 조사하였으며 총량은 4500cGy 로 하였다. 연속 치료군(sequential group)에서의 흉부방사선 치료는 총 6회의 교대 화학요법이 끝난 후 시행하였고 방사선 조사량은 일일 1회 $180\text{--}200\text{cGy}$ 선량으로 5내지 6주에 걸쳐 총 4000 에서 5000cGy 를 조사하였다. 뇌에 예방적 방사선 조사는 완전반응이 지속적으로 유지되는 경우에 한하여 시행하였고 치료도중 뇌에 전이가 발견된 경우에는 고식적 목적으로 방사선 조사를 시행하였다.

4. 결과의 판정

반응정도는 동시치료군에서는 총 6회의 교대 화학요법이 끝난 시점을 기준으로 하였으며 연속 치료군에서는 총 6회의 교대 화학요법후 흉부 방사선 치료가 끝난 시점에서 흉부 단순 촬영및 단층 촬영 등을 이용하여 평가 하였다.

완전반응(complete response)은 임상적으로 모든 종양의 증거가 없어진 상태가 4주 이상 지속되는 경우로, 부분반응(partial response)은 모든 측정 가능한 병변의 장축과 그에 수직이 되는 축의 곱의 합이 50%이상 감소하면서 새로운 병변의 출현이 없는 상태가 4주이상 지속되는 경우로 하였다.

새로운 병변이 출현하거나 측정 가능한 병변의 축의 곱의 합이 25%이상 증가하는 경우를 진행(progressive disease)으로 평가하였고 50%미만으로 감소하거나 25%미만으로 증가된 경우가 4주 이상 지속되는 경우를 안정(stable disease)으로 정의하였다.

완전반응과 부분반응을 치료에 대한 반응이 있는 것으로 규정하였으며 반응의 지속 기간(response duration)은 치료가 완료된 후에 반응이 확인된 날로부터 재발 혹은 원격전이가 확인된 날까지로 하였으며 생존기간(survival)은 첫번째 화학요법을 시행한 날로부터 사망까지의 기간으로 하였다.

두 군에서의 치료에 대한 독성의 정도는 매회 치료후 이학적 검사와 말초혈액 혈구 검사, 화학적 검사 등을 시행하여 치료 기간중 경험한 가장 심한 경우를 기준으로 ECOG 기준에 의하여 평가 하였다.

5. 통계처리

두군간에서 환자들의 특성비교를 위해서 t-test를 이용하였으며 반응기간 및 생존률의 비교에는 Wilcoxon test를 이용하였고, 반응의 비교및 국소 재발과 원격전이를, 치료후 독성의 정도의 비교에는 Pearson's chi-square test 등을 이용하였다.

결 과

1. 치료전 환자의 특성

동시 치료군에 참여한 환자는 27명(남자 23명, 여자 4명)이며 연속 치료군의 환자는 24명(남자 19명, 여자 5명)이었다. 연속 치료군의 평균 연령

은 57세였고 흡연력은 35 ± 19.8 pack years이며 활동도는 0이 4명, I이 17명, II가 6명이었다. 연속 치료군의 평균 연령은 61세로 흡연력은 31 ± 20.6 pack years이며 활동도는 0이 6명, I이 11명, II가 7명으로 두 치료군간에 큰 차이는 없었다. 또한 두 군사이에서 치료전에 시행한 혈구 검사 및 간, 신 기능 검사에서도 의미있는 차이는 없었다.(table 1)

Table 1. Patients' Characteristics According to Treatment Method

Characteristic	Concurrent group	Sequential group	P value
No. of patients	27	24	
Age(years)			
<50	5	2	
50-59	12	9	
60-69	9	9	
70-79	1	4	
Mean	57.4 ± 8.8	60.6 ± 8.9	0.20
Sex(Male/Female)	23 / 4	19 / 5	
Performance score*			
0	4	6	
1	17	11	
2	6	7	
Smoking(pack years)	35 ± 19.8	31 ± 20.6	0.48
Laboratory finding			
WBC($\times 10^3$)	88 ± 25.5	73 ± 28.0	0.06
Hemoglobin(g/dl)	12.9 ± 1.5	13.9 ± 2.9	0.08
Platelet($\times 10^3$)	294 ± 66.0	297 ± 81.6	0.88
AST(IU/L)	28 ± 12.1	28 ± 14.6	0.98
ALT(IU/L)	24 ± 14.0	21 ± 10.9	0.45
ALK-phosphatase(IU/L)	184 ± 54.5	183 ± 26.5	0.90
Total bilirubin(mg/dl)	0.59 ± 0.19	0.55 ± 0.15	0.41
BUN(mg/dl)	14.5 ± 5.8	12.8 ± 4.21	0.23
Creatinine(mg/dl)	0.8 ± 0.17	0.9 ± 0.12	0.14

* A score of 0 indicates normal activities; 1, that the patient is ambulatory; 2, that the patient is in bed less than 50 percent of the time; 3, that the patient is in bed more than 50 percent of the time but not bedridden; 4, that the patient is bedridden state.

2. 반응을 및 반응의 지속 기간

동시 치료군에 참여한 27명중 2명은 치료 완료 기간내에 사망하여 제외되어 25명에서만 반응에 대한 평가가 가능하였다. 1명은 화학 요법으로 인한 백혈구 감소증이 발생한 후 생긴 폐렴이 폐혈증으로 진행되어 사망하였고, 다른 1명은 심장 질환(SCD)으로 사망하였다. 연속 치료군에서는 1명이 치료 발생한 폐렴이 호흡부전으로 진행하여 사망함으로써 23명에서만 평가가 이루어졌다. 예방적 방사선 뇌 조사는 동시 치료군의 경우 완전 반응을 보였던 1명에서 시행하였고, 사망시 국소 재발및 뇌 전이는 없었다. 연속 치료군에서는 완전 반응을 보인 3명에서 예방적 방사선 뇌 조사를 시행하였으나 완전 반응을 보인 3명중 1명에서 치

료도 중 뇌 전이가 발생하였다.

치료가 완료된 시점에서 두 군간의 반응을 보면 동시 치료군의 경우 완전반응은 8명(30%)이었고 부분반응은 13명(48%)으로 전체 반응율은 78%였다. 연속 치료군은 완전반응은 3명(13%)이었고 부분반응은 12명(50%)으로 63%의 반응률을 보였다. 하지만 두 치료군간의 반응률에는 의미있는 차이가 없었다.(table 2)

두 치료군의 반응기간을 보면 동시 치료군의 경우 완전반응을 보인 8명과 부분반응을 보인 13명에 대하여 평가가 이루어졌으며 평균 반응기간이 395일로 3명의 완전반응과 12명의 부분반응을 보인 연속 치료군의 183일 보다 의미있게 연장되었다.(table 3)

Table 2. Frequencies of Responses to Treatment According to Treatment method

	Overall	Concurrent group*	Sequential group\$
No. of patients	51	27	24
		number(percent)	
Complete response	11(21)	8(30)	3(13)
Partial response	27(53)	13(48)	12(50)
Stable disease	6(12)	1(4)	7(29)
Progression	4(8)	3(11)	1(4)
Loss before evaluation	3(6)	2(7)	1(4)

The P value for the comparison of the objective(complete and partial) response rates is 0.13(by Pearson chi-square)

* : 2 patients death before evaluation

\$: 1 patient death before evaluation

Table 3. Response duration between concurrent & sequential group

	Concurrent group	Sequential group	P value*
No. of patients	21	15	
Mean(day)	395±61.1	180±43.9	0.03
Range(day)	34-1067	35-1162	

* Wilcoxon test

3. 생존 기간

동시 치료군에서의 평균 생존 기간은 558일로 연속 치료군의 401일보다 길게 나타났으나 통계학적인 차이는 없었다.(table 4)

으며 동시 치료군에서는 뇌에서 전이가 발견되었다.

두 치료군에서 치료도중 발생한 원격전이는 동시 치료군의 경우 6명에서 있었고 연속 치료군의

Table 4. Survival comparison between the concurrent & sequential groups

	Concurrent group	Sequential group	P value*
No. of patients	27	24	
Mean(day)	558±67.4	401±50.0	0.33
Range(day)	37-1194	29-1314	

* Wilcoxon test

4. 재발및 전이 부위

동시 치료군에서 반응을 보인 21명중 2명에서 원발 병소에서의 국소재발이 있었고 연속 치료군에서는 15명중 8명에서 국소 재발이 있어서 방사선 치료를 화학요법과 동시에 시행하는 경우가 연속적으로 시행하는 것보다 원발 병소의 국소 재발률이 낮은 것으로 나타났다(P=0.00).(table 5)

Table 5. Frequency of local recurrence

	(+)	(-)	P value*
Concurrent	2	19	0.00
Sequential	8	7	

*Mantel-Haenszel Chi square test

두 치료군에서 국소재발 당시 원격전이를 동반한 경우가 발견되었다. 연속 치료군에서 국소 재발을 보인 8명중 3명에서 원격전이가 동반되어 있었으며 동시 치료군에서는 2명중 1명에서 원격전이가 동시에 있었다. 재발 당시의 원격 전이부위로는 연속 치료군의 경우에는 3명중 2명에서는 뇌에 전이가 있었고 1명에서는 간에 전이가 있었

경우에는 4명이었다. 동시 치료군의 6명중 2명에서는 동시에 두곳에 원격전이(간과 췌장, 간과 늑골)가 있었고 연속 치료군에서는 한명에서 뇌와 간에 동시에 전이가 있었다.(table 6)

Table 6. Sites of distant metastasis

	concurrent	sequential
Brain	2	3
Abdomen		
liver	4	1
pancreas	1	0
Bone	1	1

5. 부작용과 독성 정도

빈혈의 정도를 살펴보면 동시 치료군은 0이 18명, I이 6명, II와 III는 3명이었다. 이에 비하여 연속 치료군에서는 0이 16명, I이 7명, II와 III가 1명이었다.

두 군에서 백혈구 감소의 정도를 살펴보면 동시 치료군에서 I 혹은 II의 독성을 보인 환자는 13명이었고 III 혹은 IV의 독성은 14명에서 관찰되었다. 이에 비하여 연속 치료군에서는 0가 6명,

I과 II가 13명, II와 IV가 4명으로 동시 치료군보다 적은 독성 정도를 관찰할 수 있었다.

혈소판의 감소정도는 동시 치료군에서 0이 23명, I이상이 4명이었고 연속 치료군에서는 0이 22명, I이상이 2명이었다.

신독성은 두 군 모두에서 관찰되지 않았고 간독성은 동시 치료군의 경우 I이 3명이었고 연속 치료군에서는 I이 2명이었다.

감염의 정도는 동시 치료군에서는 0이 18명, II가 8명, III가 1명이었다. II의 독성을 보인 8명중 5명은 식도 칸디다증(esophageal candidiasis)으로 항진균제(itraconazole, nystatin)로 치료후 호전을 보였으며 1명은 대상포진이 발생하였으나 항바이러스제(acyclovir) 투여후 치료되었다. 나머지 2명에서는 폐렴이 발생하였으나 항생제 투여후 호전되었다. 폐렴이 발생한 2명중 1명에는 식도 칸디다증이 동시에 발생하였다. III를 보인 1명은 폐렴이 악화되어 폐혈증으로 진행하여 치료도중 사망하였다. 동시 치료군에서 감염에 의한 초기 사망은 1명이었다. 연속 치료군에서는 0이 22명이었고 II가 2명이었다. II의 독성을 보인 2명은 폐렴이었으며 이로 인한 사망은 없었다.(table 7)

다만 치료도중 발생하였던 백혈구 감소증이 회복된 후에 퇴원한 1명에서 추적 기간 동안에 폐렴이 발생하여 입원 치료하였으나 항생제 치료에 반응이 없었으며 말기에 호흡부전으로 진행하여 사망하였다.

두 군에서의 전반적인 독성의 정도를 보면 동시 치료군에서는 초기에 화학요법과 흉부 방사선 치료를 함께하는 경우에 가장 심하게 나타났으며 연속 치료군에서는 독성의 정도가 각각의 치료 기간동안 비슷하게 나타났다.

독성의 통계학적 의의를 알아보기 위하여 독성의 정도를 다시 집단화하여 알아보았다. 감염의 정도를 0-I과 II-III로 묶어 비교하여 보면 두군간에 의미있는 차이가 있었으며 백혈구 감소에서도 0과 I-II, III-IV로 묶어 비교해 보면 의미있는 차이를 보이고 있다. 하지만 다른 혈소판 감소나 빈혈의 정도 및 간과 신 독성에서는 의미있는 차이가 없었다.(table 8)

두 군에서 방사선 치료기간 동안 방사선 식도염(radiation esophagitis)을 관찰할 수 있었다. 동시 치료군에서는 9명에서 관찰되었고 연속 치료군에서는 3명에서 발생하였다. 흉부 방사선 치료를 화

Table 7. Toxicity grade by ECOG criteria

	concurrent					sequential				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Hematologic										
anemia	18	6	2	1	0	16	7	1	0	0
leukopenia	0	1	12	11	3	6	9	5	3	1
thrombocytopenia	23	1	2	0	1	22	1	1	0	0
Non hematologic										
nephrotoxicity	27	0	0	0	0	24	0	0	0	0
infection	18	0	8	1	0	23	0	2	0	0
hepatic	24	3	0	0	0	22	2	0	0	0

Table 8. Toxicity grade by ECOG criteria

	Concurrent group	Sequential group	P value
Infection			0.03*
0-I	18	22	
II-III	9	2	
Hepatic			
0	24	22	
I	3	2	
Hematologic			
Hemoglobin		16	
0	18	7	1.00 ^s
I	6	1	
II - III	3		
WBC		6	0.00
0	0	14	
I - II	13	4	
III - IV	14		
Platelet		22	0.67 ^s
0	23	2	
I - IV	4		

* : Pearson's chi-square test , ^s : Fisher's exact test.

화학요법과 동시에 시행하는 경우가 연속적으로 흉부 방사선 치료를 하는 경우보다 방사선에 의한 식도손상 빈도가 의미있게 높게 나타났다.(table 9)

Table 9. Frequency of radiation esophagitis

	(+)	(-)	P value*
Concurrent	9	18	0.03
Sequential	2	21	

*Chi square test

고 찰

제한병기의 소세포암의 치료에 있어서 방사선 요법의 도입은 1970년과 1980년대부터 연구되어 왔는데 그 이유는 소세포암 자체가 방사선에 민감하게 반응하는 특성이 있기 때문이며 또 다른 이유는 화학요법만으로는 관해 후에 흉부의 원발 병변(primary site)에서 재발이 흔하게 발생함으로써 생존기간의 연장과 치유의 가능성에 장애를 가져오기 때문이다¹⁶⁾. Perry¹¹⁾등은 화학요법만을 시행한 환자에서는 거의 모두 국소 재발이 발생

하여 치료에 실패하였고 방사선 치료를 화학요법과 동시에 혹은 지연하여 시행한 환자군에서는 3년째 국소 재발을 50%로 줄였다고 보고하고 있다. 이외에도 최근에 시도된 전향적 연구들은 병합 화학요법과 방사선 치료를 함께 사용함으로써 국소 재발을 의미 있게 감소 시켰으며 생존기간에 있어서도 통계학적인 유의성은 없으나 연장을 가져왔다고 보고하고 있다⁷⁻⁹.

방사선 치료를 시행하는데 있어서 방사선 치료를 시작하는 시점(timing)이나 기간(duration), 조사량(dose)과 조사범위(volume of irradiation) 등에 대해서는 아직까지 일정한 기준이 확립되어 있지 않다. Coy¹⁷등은 15회 동안 총 37.5Gy를 사용한 군에서는 69%의 국소 실패를 나타냈고 10회동안 25Gy를 조사한 군에서는 80%의 국소 실패를 보고하고 있다. 대개 총조사량을 40Gy에서 50Gy 사용시 30%내지 35%의 국소 실패를 보고 하고 있으나 이상적인 양이 정해져 있지는 않다¹⁸. 소세포암은 생리학적으로 큰 성장 분율(large growth-fraction)과 빠른 세포 주기(rapid cell cycle time)를 가지고 있으며 방사선 생물학적 어깨(radiobiologic shoulder)가 없는 특징이 있어서 방사선치료 기간을 짧게하므로써 방사선 치료기간 동안 종양세포의 재증가(repopulation)를 감소시켜 국소 조절 효과를 향상시킬 수 있다(accelerated therapy)는 이론적인 배경¹⁹를 가져왔으며 이를 배경으로 하여 하루에 두번씩 적은 양을 조사하는 방사선 치료 가 시도 되었다. Armstrong¹⁹등은 연구보고서에서 하루에 두번 방사선을 조사하는 방법이 기존의 하루에 한번 방사선 치료를 시행하는것보다 제한 병기 소세포암의 치료에 있어서 성공적이라고 보고하고 있다. Johnson²⁰등은 PE요법을 시행하는 군에서 방사선 치료를 동시에 시행하는데 있어서 1.5Gy씩 하루에 2번씩 19일에서 21일간 총 45Gy를 사용한 군과 1.8Gy를 매일 한 번씩 33일에서

35일간 사용한 군을 비교해 볼 때 전자의 환자군이 후자에 비하여 국소 조절면에서 의미있는 큰 차이를 보여주고 있으며 반응기간, 전반적인 생존 기간에서도 차이를 보이고 있지만 통계학적인 유의성은 없었다고 보고하고 있다. 흉부에 방사선 치료를 시행하는 시점에 대해서는 일정하게 정해진 기준은 없지만 Canada의 Murray²¹ 등은 CAV와 PE요법을 교대로 총 6회 사용하면서 방사선 치료를 두번째 PE요법을 시행시 동시에 시행한 군과 여섯번째 PE요법시 방사선 치료를 동시에 시행한 군으로 나누어 연구한 결과 초기에 방사선 치료를 사용한 군이 후반에 방사선 치료를 사용한 군보다 통계학적으로 유의한 생존율의 증가와 국소 조절효과를 가져왔다고 보고하고 있다. 이처럼 방사선 치료를 화학요법과 동시에 하는 방법(동시 치료법)도 있지만 일정기간동안의 화학요법이 완전히 완료된 후에 방사선 치료를 시행하는 방법(연속 치료법)이 있으며 이들 방법에 따른 치료효과도 다양하게 보고되고 있다. 본 저자들은 초기에 화학요법과 방사선 치료를 시행한 군과 여섯 차례의 화학 요법이 완료된 후에 방사선 치료를 시행한 군 사이의 치료효과에 대하여 비교를 하였다. 연구 결과 Pignon⁷등이 보고한 것과 비슷한 결과를 얻었다. 이들이 연구에서 사용한 화학요법 제제들이 본 저자들이 사용한것과는 일부 차이가 있지만 본 연구에서도 두군간에서의 생존기간에는 의미있는 차이를 보이지 않았다. 치료가 완료된 후에 평가한 반응에서도 동시 치료군이 연속 치료군보다 높은 반응률을 보여 주었으나 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다.

그러나 원발병소에 대한 국소 재발 방지와 반응의 지속 기간에서는 동시 치료군이 연속 치료군 보다 의미있는 차이를 보여 주었다. 치료에 대한 부작용은 동시 치료군이 연속 치료군 보다

의미 있게 높은 것으로 나타났다. 이는 동시 치료군에서 방사선 치료시 사용한 화학요법 제제인 cisplatin 혹은 carboplatin과 etoposide가 방사선에 대한 증감제(radiosensitizer)로 작용하여 방사선에 대한 효과를 상승 시켰기 때문으로 생각된다²²⁻²⁵⁾.

요 약

연구배경

제한병기의 소세포암의 치료방법으로 병합 화학요법이 근간을 이루고 부가적으로 흉부 방사선 치료가 도입되었으나 방사선 치료에 있어서의 시점 및, 조사량, 범위 등에 대해서는 아직도 논쟁이 되고 있다. 본 연구에서는 방사선 치료의 시점에 따른 치료효과의 분석을 해보았다.

방 법

제한성 소세포암으로 진단 받고 병합화학 요법과 흉부 방사선 치료를 동시에 시작한 27명의 동시 치료군과 총 6회의 병합화학 요법이 끝난후 방사선 치료를 시행한 24명의 연속 치료군을 대상으로 두 군간의 생존 기간, 반응 기간, 반응 정도, 국소 재발률 및 부작용의 정도를 비교하여 보았다.

결 과

1. 반응률과 반응 기간

반응률에서는 동시 치료군이 78%로 연속 치료군의 63%보다 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.13$) 그러나 반응 기간에서는 395일과 183일로 동시 치료군에서 월등하게 연장되게 있었다($p=0.03$)

2. 생존기간

동시 치료군의 평균 생존 기간은 558일로 연속 치료군의 401일 보다 길게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.33$)

3. 국소 재발

국소 재발은 동시 치료군에서는 21명중 2명으로 연속 치료군의 15명중 8명보다 적게 나타났다($p=0.00$)

4. 부작용과 독성 정도

동시 치료군의 경우 연속 치료군에서 보다 백혈구 감소의 정도가 심하게 나타났으며 감염의 빈도도 연속 치료군보다 의미있게 높았다($p=0.00$, $p=0.03$) 방사선에 의한 식도염도 동시 치료군에서 의미있게 빈도가 증가되었다($p=0.03$)

결 론

동시 치료군의 경우 국소 조절과 반응의 유지 기간에서는 연속 치료군보다 의미있는 차이를 보였으나 치료시에 따르는 부작용이 큰 것으로 나타났다. 그리고 치료의 궁극적 목적인 생존기간의 연장면에서는 두 치료군간에 의미있는 차이를 보이지 못하였다. 또한 동시 치료군의 경우 연속 치료군 보다 생존률의 증가 없이 백혈구 감소 정도와 감염의 빈도가 높았다.

본 연구에서는 표본수의 부족으로 좀 더 명확한 결과의 산출에 있어서 부족한 감이 있었다. 앞으로 두 치료법에 대하여 전향적이고 무계획에 의한(prospective randomized data collection) 충분한 자료수집을 통한 치료효과의 비교가 이루어져야 제한 병기 소세포암의 치료에 있어서 흉부 방사

선 치료의 도입 시기에 대한 방침을 세우는데 도움을 줄 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Boring CC, Squires TS, Tong T : Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 42 : 19-38, 1992
- 2) Hansen HH : Chemotherapy of small cell carcinoma : A review. *Q J Med* 63 : 275-282, 1987
- 3) Hansen HH, Krisjansen PE : Chemotherapy of small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 27 : 342-349, 1991
- 4) Seifter EJ, Ihde DC : Therapy of small cell lung cancer : A perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 15 : 278-299, 1988
- 5) Comis RL : Small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rev* 9 : 237-258, 1982
- 6) Baker RR, Ettinger DS, Ruckdeschel JD, Eggleston JC, McKneally MF, Abeloff, Woll J, Adelstein DJ : The role of surgery in the management of selected patients with small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 5(5) : 697-702, 1987
- 7) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, Onoshi T, Qsterlind K, Tattersall MHN, Wagner H : Meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327 : 1618-1624, 1992
- 8) 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* 10 : 890-895, 1992
- 9) Issell BF, Einhorn LH, Comis RL, Lawson RD, Baker LH, Harvey HA, Lonzotti VA, Warpler GL, Daniels JR, Anderson PN : Multicenter Phase II trial of etoposide in previously treated small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 69 : 127-128, 1985
- 10) Bunn PA, Lichter AS, Makuch R, Cohen M, Veach S, Mathews M, Anderson A, Edison M, Glatstein E, Minna J, Ihde D : Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer : A prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 106 : 655-662, 1987
- 11) Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware J, Zimmer B, Chaninian A, Skarin A, Carey R, Kreisman H, Faulkner C, Comis R, Green R : Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 316 : 912-918, 1987
- 12) Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, Greco F, Cohen H, Silberman H, Keller J, McLaren J, Kellermeyer R, Storaasli J, Birch R, Dandy M : Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and selective brain irradiation : A preliminary report. *J Clin Oncol* 2 : 1200-1208, 1984
- 13) Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG, Harper P, Tobias J, Mantell B, Fearon F, Bradbury I : Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy : A controlled trial. *Br Med J* 288 : 1643-1646, 1984
- 14) Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Livingston

- RB, Rivkin SE, Coltman CA, Ward JH, Chen TT, Pazdon R, Grozea PN : Multimodal therapy for limited small cell lung cancer : A randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic irradiation in complete responders, and with wide field versus reduced volume radiation in partial responders. *J Clin Oncol* 5 : 592-600, 1987
- 15) Qsterlind K, Hansen HH, Hansen HS, Dombrowsky P, Hansen M, Rorth M : Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer : Results of a controlled trial with five years of follow-up. *Br J Cancer* 54 : 7-17, 1986
 - 16) Amstron JG, Rosemstein MM, Kiris MG, Shank BM, Scher HI, Fass DE, Harrison LB, Leibel SA, Fuks ZY : Twice daily thoracic irradiation for Limited Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 1269-1274, 1991
 - 17) Coy P, Hodson I, Payne D, Evans WK, Feld R, MacDonald AS, Osoba D, Pater JL : The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 : 219-226, 1988
 - 18) Allen S, Lichter and Andrew T, Turrisi III : Small cell lung cancer : The influence of Dose and Treatment Volume on Outcome. *Semin Radiat Oncol* 5 : 44-49, 1995
 - 19) Carney DN, Mitchell JB, Kinsella RJ : In vitro radiation and chemotherapy sensitivity of established cell lines of human small cell lung cancer and its large cell morphological variants. *Cancer Res* 43 : 2806-2811, 1983
 - 20) Johnson DH, Kim K, Turrisi AT : Cisplatin(P) & etoposide(E)+Concurrent thoracic radiotherapy(TRT) administered once vs. twice daily for limiting-stage(LS) small cell lung cancer(SCLC) : Preliminary results of an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 : 333, 1994(abstr)
 - 21) Murray N, Coy P, Pater J, Hodson I, Arnold A, Zee BC, Payne D, Kostashuk EC, Evans WK, Dixon P, Sadura A, Feld R, Leviff M, Wierzbicki R, Ayoub J, Maroun JA, Wilson KS : Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 11 : 336-344, 1993
 - 22) Schabel FM Jr, Trader MW, Laster WR, Corbett TM, Griswold DPJr : Cisdiethylchloroethylnitrosourea(BCNU) : Combination chemotherapy and cross resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep* 63 : 1459-1473, 1979
 - 23) Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, Greca FA : Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer. *Cancer* 67 : 231-244, 1991
 - 24) Aisner J, Abrams J : Cisplatin for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 16 : 2-29, 1989(suppl 6)
 - 25) Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D : VP-16 and cisplatin as first line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3 : 1471-1477, 1985