

Thoracic Radiotherapy Combined with Chemotherapy in Patients with Limited-stage Small-cell Lung Cancer

Purpose: We evaluated the optimal combination of thoracic radiotherapy with chemotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer (L-SCLC).

Materials and Methods: We retrospectively analyzed the data of 95 patients with L-SCLC who completed the planned thoracic radiotherapy combined with chemotherapy between January 1998 and March 2004. Thoracic radiotherapy was done with conventional fractionation to the median dose of 60Gy. Radiotherapy was combined with chemotherapy concurrently (n=67), alternating (n=19), or sequentially (n=9). Chemotherapy consisted of EP or EC (etoposide 100 mg/m², cisplatin 60 mg/m² or carboplatin 5~6×AUC). The median cycle of chemotherapy was 6 with the range of 2 to 8. **Results:** The median survival of all 95 patients was 20 months and 2-, 3-, and 5-year overall survival rate was 39%, 26%, and 19%, respectively. Radiation dose above 55 Gy did not show better survival result than dose below 55 Gy (p=0.59). The median survival and 5-year survival rate of 67 patients with concurrent chemoradiation was 23 months and 24% while those of 28 patients with alternating or sequential chemoradiation was 16 months and 8%, respectively (p=0.007). Concurrent thoracic radiotherapy combined after 2 cycles of chemotherapy showed the best survival results among the combination methods (p=0.29). The survival was improved in patients with chemotherapy more than 5 cycles comparing to patients with less than 5 (p=0.03). Patients with PCI showed the median survival of 43 months and 5-year survival rate of 35% vs. 18 months and 16% in patients without PCI, respectively (p=0.02). In multivariate analysis, the concurrent chemoradiation was the only significant prognostic factor affecting to the survival.

Conclusion: Concurrent chemoradiation after 2 cycles of chemotherapy showed the best survival results in our study group. Full dose of chemotherapy to 6 cycles needed to be proceeded in tolerable patients. PCI can be recommended to the patients with complete response after chemoradiation. (*J Lung Cancer* 2006;5(1):17-22)

Key Words: Thoracic radiotherapy, Chemoradiation, Small cell lung cancer

Sung-Ja Ahn, M.D.¹
Young-Chul Kim, M.D.²
Kyu-Sik Kim, M.D.²
Kyung-Ok Park, M.D.³
Woong-Ki Chung, M.D.¹
Taek-Keun Nam, M.D.¹
Byung-Sik Nah, M.D.¹
Ju-Young Song, Ph.D.¹ and
Mi-Sun Yoon, M.D.¹

Departments of ¹Radiation Oncology, ²Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, ³Department of Internal Medicine, Seonam University Medical School, Gwangju, Korea

Received: June 15, 2006

Accepted: June 20, 2006

Address for correspondence

Sung-Ja Ahn, M.D.
Department of Radiation Oncology, Chonnam University Hwasun Hospital, 160, Ilsim-ri, Hwasun 519-809, Korea
Tel: 82-61-379-7200
Fax: 82-61-379-7249
E-mail: ahnsja@chonnam.ac.kr

서 론

국한성 병기의 소세포폐암에서 흉부 방사선치료의 병행으로 국소 종양제어율 및 생존율이 증가하였다(1-5). 소세포폐암은 방사선에 매우 민감한 반응을 보인다는 방사선생물학적인 개념에 의해 흉부 방사선치료는 비소세포암의 방사선치료 선량보다 낮은 보통 45~50 Gy의 치료가 이행되었다(6). 항암제 치료와 동시에 통상적인 45 Gy 정도의 방사선치료는 75%의 여전히 높은 국소 재발률을 보였다(5). 치료 성적을 향상시키기 위하여 방사선치료 선량증가에 대

한 임상 연구들이 시도되었으며, 70 Gy까지 방사선치료 선량을 증가시킬 수 있었다(7-10). 그러나, 분할치료방법, 흉부 방사선치료의 시점 등 적절한 흉부 방사선치료의 방법에 대해서는 아직까지 논란이 되고 있다. 최근 meta-analysis에서는 방사선치료 시점에 있어서 항암치료기간 중 초기에 방사선치료를 병행하는 치료법이 항암치료 후반기에 흉부 방사선치료를 병행하는 치료에 비해 생존율이 증가함을 보고하였다(11).

본 연구는 국한성 병기의 소세포폐암으로 확진 후 계획된 흉부 방사선치료를 완료하였던 환자를 대상으로 방사선

치료 방법에 따른 생존율을 비교하여 적절한 방사선치료 방법을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상환자

1998년 1월부터 2004년 3월까지 국한성 병기의 소세포폐암으로 흉부 방사선치료를 45 Gy 이상 완료한 환자 95명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

대상환자들의 특성은 Table 1에서 보여주고 있다. 남자 환자는 77명, 여자 환자는 18명이었으며, 환자의 연령은 41세에서 84세(중앙값, 60세)의 분포를 보였다.

2) 치료

사용된 항암 약제는 대부분의 환자에서 Eoposide (100 mg/m^2)에 Cisplatin (60 mg/m^2) 혹은 Carboplatin ($5 \sim 6 \times \text{AUC}$)을 사용하였고, 항암제는 3주 간격으로 2~8주기까지 치료하였으며, 중앙값은 6주기였다. 3명의 환자는 Irinotecan (60 mg/m^2)과 Cisplatin 약제를 사용하였다. 67명(71%)의 환자는 항암제치료 중 동시에 흉부 방사선치료를 시행하였고, 19명(20%)은 항암제치료 사이에 방사선치료를 교대로 시행하였으며, 9명의 환자는 항암제 완료 후 방사선치료를 시행하였다. 85명(90%)의 환자에서 4주기 이상의 항암제 치료가 완료되었으며, 65명(68%)의 환자는 6주기 이상 항암제 치

료를 받았다. 항암제와 방사선치료를 동시에 받은 67명의 환자 중 방사선치료 시점은 3명의 환자는 항암제 시작과 동시에, 17명은 항암제 1주기와 2주기 사이, 31명은 항암제 2주기와 3주기 사이에, 16명은 4~6주기 사이에 동시에 방사선치료를 시행하였다.

흉부 방사선치료는 통상적인 방사선치료 방법을 사용하였으며, 6 혹은 10 MV X-선을 일일 1회 $1.8 \sim 2.0 \text{ Gy}$ 의 분할선량으로 $46 \sim 65 \text{ Gy}$ (중앙값, 60 Gy)의 선량으로 치료를 시행하였다. 주위 정상조직의 내선량을 고려하여 처음 전후대칭 2문조사로 치료하다가, 36 Gy 선량 이후 척수를 피하는 사위조사를 사용하였다. 방사선치료 범위는 항암제 치료 후 잔존 종양 상태를 대상으로 원발 종양이나 1 cm 크기 이상의 림프절 및 원발 부위에서 침범하기 쉬운 거리의 림프절은 예방적으로 포함하여 36 Gy 까지 치료 후 방사선 치료 시작 시점에서 육안적으로 종양이 보였던 원발 부위나 림프절만을 대상으로 추가 치료를 시행하였다.

항암제나 방사선치료가 모두 완료된 후 3~4주경 종양반응 및 원격전이 상태를 재평가하기 위하여 흉부 전산화단층영상, 뇌자기공명영상 혹은 뇌전산화단층영상, 골스캔 등을 시행하였다. 치료에 완전 반응을 보인 환자 중 18명의 환자가 예방적 전뇌 방사선치료(prophylactic cranial irradiation, PCI)를 받았으며, 선량은 일일 2 Gy 분할선량으로 15~18회, 총 $30 \sim 36 \text{ Gy}$ 방사선치료를 받았다.

치료 완료 후 정기적 특수검진은 첫 1년은 3~4개월에 한 번씩, 다음 2년째는 4~5개월마다, 그 이후는 6개월 간격으로 추적검사를 시행하였으나, 환자의 증상이 악화되거나 병의 진행이 의심되는 경우는 더 자주 검사를 시행하였다. 치료의 부작용은 RTOG (radiation therapy oncology group) 분류법에 따라 방사선 식도염과 방사선 폐렴을 평가하였다.

3) 통계처리

환자의 생존기간의 산출은 첫 치료일을 기준으로 마지막 생존일 혹은 추적일까지 계산하였다. 통계처리는 SPSS 프로그램을 사용하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier법으로, 두 군 간의 생존율의 비교는 Log-rank 검사법을 사용하였다. 생존에 가장 유의 있는 변수를 찾기 위해 다변량 분석은 Cox-regression 분석법을 적용하였다.

결 과

16명이 추적 시점까지 생존해 있으며 전체 95명 환자의 중앙생존기간은 20개월이었고, 2년, 3년, 5년 생존율은 각각 39%, 26%, 19%였다.

Table 1. Patients Characteristics (n=95)

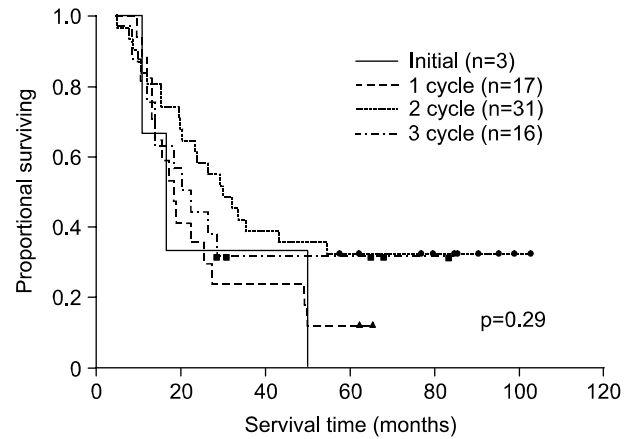
Characteristics		No. of Pts. (%)
Age (yrs)	Range	41~84
	Median	60
Gender	Man	77 (81)
	Women	18 (19)
ECOG	0	14 (14)
	1	71 (75)
	2	10 (11)
Chemotherapy	<4 cycle	10 (11)
	4 cycle	8 (8)
	5 cycle	11 (12)
	6 cycle	63 (66)
	>6 cycle	3 (3)
RT timing	Concurrent	67 (71)
	Alternating	19 (20)
	Sequential	9 (9)
RT dose (Gy)	Range	46~65
	Median	60

Table 2. Univariate Analysis of Prognostic Factors on Survival

Parameters	No. of pts.	Median survival (months)	3-year survival rate	5-year survival rate	p value
Age					0.61
≤60	50	19	29	20	
>60	45	20	23	18	
Gender					0.89
Man	77	19	28	21	
Woman	18	20	20	13	
RT dose					0.57
≤50	10	14	20	20	
>50	85	20	27	19	
RT timing					0.21
≤2 cycle	60	22	31	20	
>2 cycle	35	17	20	20	
Tx. duration					0.03
≤23 wks	60	22	35	25	
>23	35	17	12	9	
CCRT					0.02
No	28	16	11	8	
Yes	67	23	32	24	
PCI					0.02
No	77	18	20	16	
Yes	18	43	54	34	

예후 인자에 따른 생존율을 비교하였다(Table 2). 연령이나 성별에 따른 생존율의 차이는 보이지 않았다. 방사선치료 선량에 있어서 55 Gy 이하의 치료군이 55 Gy 이상의 선량으로 치료받은 환자군에 비해 더 좋은 결과를 보였으나, 통계적으로 유의한 수준의 차이는 보이지 않았다($p=0.59$). 항암치료 중 방사선치료가 동시에 병행되었던 67명의 환자의 5년 생존율은 24%인 반면 동시에 치료가 이루어지지 않았던 28명의 환자의 5년 생존율은 8%로 통계적으로 유의한 수준의 차이를 보였다($p=0.007$). 방사선치료의 시점에 있어서 항암제 주기에 따른 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다. 항암치료를 있어서 5주기 이상 항암제를 투여 받은 환자는 4주기 이하의 항암제 치료를 받은 환자에 비해 생존율이 증가하였다($p=0.03$). 전 치료 기간에 따라 6개월을 기준으로 두 군 간을 비교해보면, 전 치료 기간이 6개월 이전에 치료가 완료된 환자의 생존율이 유의하게 증가하였다($p=0.03$).

동시 항암 방사선치료를 받았던 67명의 환자만을 대상으로 항암제 주기에 따른 생존율을 비교하였다(Fig. 1). 2회의 항암치료 후 방사선치료를 받았던 환자에서 중앙생존값이 30개월이었고, 5년 생존율이 32%로 가장 좋은 결과를 보였

**Fig. 1.** The survival curves according to the timing of thoracic radiotherapy in patients with concurrent chemoradiation ($n=67$) was shown.**Table 3.** Multivariate Analysis on Survival

Parameters	p value
Age-60	0.81
Gender	0.72
Tx. duration-23 weeks	0.30
CCRT	0.01
RT dose-50 Gy	0.59
PCI	0.08

다($p=0.29$).

항암치료와 흉부방사선치료를 완료 후 치료에 완전 반응을 보인 환자 중 18명에서 PCI를 시행하였다. PCI를 받지 않은 환자에 비해 이들 환자의 뇌전이율은 감소하였고, 5년 생존율은 유의하게 증가하였다.

생존율에 대한 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 인자들에 대한 다변량 분석을 시행하였다(Table 3). 이 중 동시 항암방사선 치료 유무만이 통계적으로 유의한 예후 인자였다.

치료 실패양상에 대한 분석을 시행하였다(Table 4). 전체 환자 95명 중 70명에서 재발이 확인되었다. 국소재발을 보인 32명 중 25명이 방사선치료 조사문 내에서 재발되었다. 원격전이는 52명의 환자에서 확인되었다. 이 중 뇌전이가 27명에서, 간과 골전이 환자가 각각 11명에서 확인되었다. PCI 유무에 따라 치료 실패양상의 차이를 비교하였다(Table 5). PCI를 받은 환자에서 원격전이나 뇌전이의 발생빈도가 통계적으로 유의하게 감소함을 알 수 있었다.

전체 95명 중 RTOG 3 이상의 방사선식도염을 보인 환자

Table 4. Patterns of Treatment Failure (n=70)

Site	No. of pts (%)
Local only	18 (26)
D+L	16 (23)
Out-field	9
In-field	25
Distant only	36 (51)
Brain	27
Bone	11
Liver	11
Intra-abdomen	8
Lung	3

는 3명이었고 모두 동시 항암방사선 치료를 받았던 환자였다. RTOG 3 이상의 방사선폐렴을 보인 환자는 2명이었고, 동시 항암방사선 치료받은 환자 중 1명과 동시 항암방사선 치료를 받지 않은 환자 중 1명에서 발생하였다.

고안 및 결론

국한성 병기의 소세포폐암은 항암제와 더불어 흉부 방사선치료를 병행하는 것이 현재 권고되는 표준 치료법이다. 병행 방법에 있어서 항암치료와 동시에 흉부 방사선치료를 시행하는 것이 가장 좋은 치료 성적을 보여주었다(11). 본 연구에서도 항암제와 동시에 방사선치료를 시행했던 환자의 중앙생존기간은 23개월, 5년 생존율은 24%로 항암제 주기와 관계없이 동시에 시행하지 않은 환자의 중앙 생존기간 16개월, 5년 생존율 8%에 비해 통계적으로 유의한 수준의 차이를 보였으며, 다변량분석에서 생존값에 가장 영향력 있는 변수였다. 항암제와 방사선치료를 동시에 병행하면 전체적인 총 치료 기간 단축에 따른 치료 효과의 상승을 기대할 수 있다. 총 치료기간에 따라 6개월 이전에 치료를 완료한 환자의 중앙생존기간은 22개월, 6개월 이상 치료 기간이 소요된 환자는 17개월로 통계적으로 유의한 수준의 차이를 보였으나, 다변량 분석에서는 통계적인 유의수준은 보이지 않았다.

소세포암의 항암제 치료는 보통 4~6주기가 권고된다. 1 주기는 3주 간격으로 총 치료기간은 약 4개월 정도 소요된다. 이렇듯 약 4개월의 치료기간 중 어느 시점에 방사선치료를 시작하는 것이 가장 적절한가에 대한 연구가 이루어졌다. NCIC CTG연구에서 308명의 환자를 대상으로 전향적 임상 연구결과 초기에 항암제와 동시에 방사선치료를 받은 군이 후기에 항암제와 동시에 방사선치료를 시행하였던 환

Table 5. Comparison of Distant Failure Patterns according to PCI

Failure	PCI (n=18)	No PCI (n=77)	p value
Distant metastases	7 (39%)	45 (58%)	<0.05
Brain metastases	1 (6%)	26 (34%)	<0.05

자군에 비해 생존기간이 연장되었고, 뇌전이 발생률이 감소하였다(11).

본 연구에서는 처음부터 항암제 치료와 동시에 흉부 방사선치료를 시작한 3명 환자의 중앙 생존기간은 16개월, 1 주기 후에 시작한 17명은 18개월, 2주기 후에 시작한 환자 31명은 30개월, 3~5주기 후에 시작한 16명은 20개월로 2번의 항암제 투여 후 흉부 방사선치료를 시작하였던 환자의 성적이 가장 좋았다. 이에 대해서는 NCIC CTG의 연구 결과와는 상이하나 본 연구의 치료 방법이 통상적인 이차원 치료법으로 처음부터 방사선치료를 시작한 환자는 중앙면적이 크고 이에 따라 항암제 이후에 방사선치료를 병행한 환자에 비해 조사 범위가 넓어 오히려 생존율의 저하를 초래하였다고 해석할 수 있겠다. 방사선치료 조사문의 결정 시 항암제 이전의 육안적 종양을 대상으로 치료한 경우와 항암제 이후의 잔존 육안적 종양을 대상으로 치료한 환자의 치료 성적에는 차이가 없기 때문에 항암제 치료 후 방사선치료는 조사 면적을 줄일 수 있다는 장점이 있다(12). 이에 대한 의문점은 최근에 삼차원 입체 조형방사선치료를 받은 환자의 결과를 분석하여 비교해보는 것이 필요하다 하겠다. 항암제와 동시 병행 여부와는 관계없이 전체 환자에서 항암제 주기와 방사선 시작 시기를 비교하여 보면 항암제 초기 시작 환자군과 후기 시작 환자군과의 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다.

소세포폐암은 항암제나 방사선치료에 매우 민감한 반응을 보이거나 치료 실패 양상을 보면 여전히 국소 재발률 또한 높다. 방사선의 치료 효과를 증가시키기 위하여 방사선 선량을 증가시키거나 변형분할법을 사용하여 방사선의 강도를 증가시키는 다분할 치료법에 대한 연구가 시행되었다. Intergroup 임상연구에서는 하루에 2회 분할치료를 시행하여 3주에 걸쳐 45 Gy의 방사선치료 받은 환자와 통상적인 분할법으로 5주에 45 Gy 선량으로 치료받은 환자군을 비교 연구하였다(5). 전자의 국소종양제어율은 64%, 5년 생존율은 26%로 후자의 48%, 16%에 비해 좋은 결과를 보였다. 반면 Schild 등(13)의 연구 결과에서는 다분할치료법에 의해 생존율이나 국소재발률에 유의한 영향을 보이지 않았다. 국내에서 국한성 병기의 소세포폐암 환자를 대상으로 다분

할 방사선치료에 의해 50.4 Gy의 선량으로 동시 항암방사선치료를 받은 환자의 중앙 생존기간은 23개월로 본 연구의 대생 환자 중 통상적인 분할치료로 60 Gy까지 동시 항암방사선치료를 받은 환자와 비슷한 결과를 보였다(14). 그러므로 여전히 해결해야 할 과제는 이러한 치료 결과가 다분할 치료에 의한 것인지 아니면 단순한 유효방사선선량 증가의 영향인지에 대한 논란의 여지가 있다. 또한 다분할 방사선치료는 방사선식도염의 독성 문제로 45 Gy 이상 선량을 증가시키는데 제약이 있다. CALGB에서는 통상적인 분할방법을 사용하면서 방사선 선량증가를 연구하였으며 최대 35회 분할로 70 Gy까지 선량증가를 시도한 결과 후유증이 유의하게 증가하지 않았으며, 5년 생존율도 36%로 다분할 치료군(45 Gy)의 20%에 비해 더 좋은 생존율을 보여 주었다(11). 이러한 연구 결과를 보면 Intergroup 임상연구의 다분할 치료의 영향은 단기간의 치료에 따른 유효방사선선량의 증가에 기인한 것으로 보이며, 통상적인 분할법을 사용하면서 방사선 선량을 증가시킬 때는 치료 기간이 너무 지연되는 것을 보상하기 위해 동시 추가치료법 등으로 치료기간을 단축시킬 수 있는 치료방법에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. 동시 추가치료법은 삼차원 입체조형치료 방법을 사용해야 하며, 선량증가에 따른 방사선폐렴 등의 부작용을 줄이기 위해서는 예방적 림프절 조사를 피하고, PET-CT를 이용한 방사선 표적을 구하는 것이 필요 조건이라 할 수 있겠다(15).

항암방사선치료를 완료한 환자에서 완전 반응을 보인 경우 PCI에 대한 연구가 이행되었으며, 최근 결과는 뇌전이율의 감소뿐만 아니라, 생존율 또한 증가시킬 수 있다는 결과가 보고되었다(16). 본 연구 결과에서도 PCI를 받았던 환자에서 뇌전이뿐만 아니라 원격전이율도 유의하게 감소하였으며, 5년 생존율도 34%의 결과를 보였다.

결론적으로, 본 연구의 결과를 통하여 국한성 병기의 소세포폐암의 치료는 동시 항암방사선치료가 적절한 치료임을 알 수 있었다. 흉부 방사선치료의 적절한 시기는 종양의 체적이 큰 경우는 2회 정도의 항암제 치료 후 방사선치료를 시작하며, 종양의 체적이 작은 경우는 처음부터 동시에 방사선치료를 시작할 수 있다 하겠다. 항암제는 환자가 견딜 수 있다면 6회까지 치료를 권고할 수 있다. 항암방사선치료를 완료 후 완전 반응을 보인 환자 중 전신 상태가 양호한 경우는 PCI를 권고할 수 있다.

REFERENCES

1. Perry MC, Herdon JE, Eaton WL, et al. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study Group 8083. *J Clin Oncol* 1998;16:2466-2467.
2. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-1624.
3. Warde P, Payne D. Dose thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell lung carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-895.
4. Parvesh K. The role of thoracic radiotherapy in the management of limited-stage small cell lung cancer: past, present, and future. *Chest* 1997;112:259S-265S.
5. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated with concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-271.
6. 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 morphologic variants. *Cancer Res* 1983;43:2806-2811.
7. Choi NC, Herdon J, Rosenmann J, et al. Long-term survival data from CALGB 8837: radiation dose escalation and concurrent chemotherapy (CT) in limited stage small cell lung cancer (LD-SCLC). Possible radiation dose-survival relationship (Abstract). *Proc ASCO* 2002;21:298a.
8. Roof KS, Fidas P, Lynch TJ, Ancukiewicz M, Choi NC. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:701-708.
9. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:355-359.
10. Bogart JA, Herdon JE, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of cancer and leukemia group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:460-468.
11. 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.
12. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Limited-stage small-cell cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:496-502.
13. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:943-951.
14. Yeo S, Cho M, Kim S, Kim K, Kim J. Twice daily radiation therapy plus concurrent chemotherapy for limited-stage small cell lung cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2006;24:96-102.
15. Blum R, MacManus MP, Rischin D, Michael M, Hicks RJ.

Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:164-171.

16. Auperin A, Arriagada R, Pigna JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
