

## 소세포 폐암에서 CAV 및 EP 교대항암약물요법의 치료성적과 국한성병기에서 조기 방사선치료의 병용효과

영남대학교 의과대학 내과학교실 및 연세 암센터\*

이경희 · 전진종 · 김병훈 · 이은정  
도준영 · 정진홍 · 이관호 · 현명수  
심봉섭 · 이현우 · 정현철\*

= Abstract =

### Alternating Combination Chemotherapy of CAV with EP in Small Cell Lung Cancer and Effect of Concurrent Thoracic Radiotherapy in Limited Stage

Kyung Hee Lee, M.D., Jin Jong Jeon, M.D., Byung Hoon Kim, M.D., Eun Jeong Lee, M.D.  
Jun Young Do, M.D.\*, Jin Hong Chung, M.D., Kwan Ho Lee, M.D., Myung Soo Hyun, M.D.  
Bong Sub Shim, M.D., Hyun Woo Lee, M.D. and Hyun Cheol Chung, M.D.\*

*Department of Internal Medicine, Yeung Nam University  
College of Medicine, Taegu, Korea*

*Department of internal medicine, Yonsei cancer center, Seoul, Korea*

In order to assess the efficacy of alternating schedule chemotherapy on the outcome of patients with small cell lung cancer and effect of concurrent thoracic radiotherapy in limited disease, fifty five eligible patients with SCLC were treated with chemotherapy consisting of cyclophosphamide, adriamycin and vincristine(CAV) alternating with etoposide and cisplatin(EP). Thoracic radiotherapy was administered to the patients with limited stage disease. Overall response rate was 64% with 20% of complete response. The response rate was 78%(CR 39%,PR 39%)in the patients with limited stage disease, and 53%(CR 6%, PR 47%)in those with extensive stage disease. With median follow-up period of 14 months (3~41+), the median survivals in patients of limited stage and extended disease were 15 months and 10 month, respectively ( $p < 0.02$ ) and median survivals in patients with CR, PR, and SD+PD were 20, 11.3, 8.5months, respectively( $p < 0.01$ )

In patients with limited stage patients with or without concurrent use of thoracic radiotherapy, the response rates were 82%(CR 42%, PR 41%) and 67%(CR 33%, PR 34%) and median survivals were 15.8 months and 11.8 months, respectively. There were no life threatening side effects

This results suggest that alternating chemotherapy with CAV and EP may be useful as a treatment strategy in small cell lung cancer and concurrent use of thoracic

\* 이 논문의 요지는 1995년도 21회 대한암학회 학술대회에서 발표되었음.

\* 이 논문은 1995학년도 영남대학교 학술연구조성비에 의한것임.

radiotherapy in limited stage patients improve survival, but it was not significant statistically.

**Key Words:** Small cell lung cancer, Combination chemotherapy, Concurrent radiotherapy

## 서 론

최근 폐암의 빈도는 남녀 모두에서 증가하고 있고 이중 소세포폐암(SCLC)은 전체 폐암의 약 20%를 차지하며 임상적으로 진행이 빠르며 조기진위와 이소성 호르몬 분비<sup>1,2,3)</sup>가 흔하며 다른 종류의 폐암과는 달리 항암약물요법이나 방사선치료에 감수성이 높다고 알려져 있다<sup>4,5)</sup>. 항암약물요법이 도입되기 전에는 방사선치료가 소세포폐암의 주치료로 되었으나 1970년대 이후 항암약물요법의 발달로 생존기간 연장 및 관해율이 크게 향상되어 왔다. 그러나 화학요법만으로는 아직도 국소재발률이 40~70%에 이르고 일부에서 완전관해가 지속되는 경우를 제외하고는 약제내성에 의한 재발<sup>6)</sup> 등으로 장기생존율이 5~10%미만에 불과하다<sup>7)</sup> 약제내성의 출현을 방지하기 위하여 2~3제 복합약물요법을 주기적으로 교대하는 새로운 시도가 Cohen 등<sup>8)</sup>에 의해 시도된 이후 최근에는 서로 교차내성이 없고 항암효과면에서 비슷한 CAV(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)와 EP(etoposide, cisplatin)를 교대로 투여하는 교대항암요법이 소개되어 좋은 결과를 보고<sup>9~14)</sup> 하였고, 항암약물요법으로 관해가 유도된 후 발생하는 흉부에서의 국소적 재발을 감

소하기위해 항암화학요법과 흉부방사선치료의 병용요법이 많이 시행되어 왔다. Warde<sup>15)</sup>와 Pignon 등<sup>16)</sup>이 소세포 폐암의 국한성 병기 환자에서 흉부 방사선치료를 병용 하는것이 국소적 재발률을 낮추고 환자의 생존율을 증가 시키는것으로 보고했고, Murray 등<sup>13)</sup>과 몇몇 연구<sup>17~19)</sup>에서도 방사선 치료를 조기에 항암약물요법과 병행하는것이 항암약물요법을 마치고 하는것보다 국소적 재발률이 낮고 생존율을 향상시킨다고 보고했다.

이에 저자들은 소세포 폐암으로 진단된 환자를 대상으로 CAV와 EP의 교대 약물요법의 효과와 국한성 병기에서 교대 약물요법과 함께 조기에 흉부 방사선치료를 병행한 치료성적을 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

1988년 1월부터 1994년 12월까지 영남의료원 내과에 입원하여 소세포 폐암으로 진단을 받은 환자를 대상으로 하였으며, 대상기준은 조직학적으로 소세포암으로 진단을 받고, 이전에 항암약물요법이나 방사선치료를 받은 과거력이 없으며, 뇌전이 없이 일상생활수행능력(performance status)이 ECOG(East-

Table 1. Chemotherapy treatment protocol\*

	Dose	Route	Day
CAV			
Cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup>	IV	1
Adriamycin	50 mg/m <sup>2</sup>	IV	1
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup>	IV	1
EP			
Cisplatin	60 mg/m <sup>2</sup>	IV	1
VP-16	120 mg/m <sup>2</sup>	IV	1~3

\* cycles are alternated at 21 days interval

Table 2. Scheme of treatment schedule

Cycle	1	2	3	4	5	6
Week	0	3	7	10	13	16
LD	CAV	EP	CAV	EP	CAV	EP
RT						
Week	0	3	6	9	12	15
ED	CAV	EP	CAV	EP	CAV	EP

Radiation: irradiation 4000 cGy to primary tumor, mediastinum and both supra-clavicular nodes

LD: limited disease, ED: extented disease

ern cooperative oncology group) 기준으로 0~3 이고 골수, 신장, 간, 심장기능이 정상범위에 있는 환자들로 선정하였다. 병기의 분류로서 국한성 병기 (Limited disease: 이하 LD)는 병소가 한쪽 흉곽에 국한되고 임파절 전이는 종격동 림프절, 반대쪽 폐문부 림프절, 동측 쇄골상 림프절에 존재하는 경우로 정의 하였고 그 이상부위에 침범된 경우를 전신기(Ex-tensive disease: 이하 ED)로 정하였다.

2) 병기결정

치료 시작전 모든 환자에서 문진, 이학적검사, 혈액 검사, 뇨검사, 생화학검사, 기관지내시경, 흉부 X선 사진, 흉부 CT scan, 골, 간 동위원소사진, 골수흡입 및 생검을 실시하였고 측정가능한 병변을 재측하고 병기를 분류하였다. 복부 및 뇌 CT는 필요하다고 판단 되었을 때만 실시하였다.

3) 치료방법

치료는 매 3주마다 CAV와 EP를 교대로 투여하였고 용량 및 방법은 Table 1와 같다. 항암약물요법은 질환이 명백하게 진행하거나 심한 부작용으로 더이상 시행 못할 경우를 제외하고는 총 6회 투여를 원칙으로 하였다. LD군에서는 방사선 치료를 원발병소부위와 종격동을 포함하여 시행하였다. 원발병소가 상엽에 위치할 경우, 또는 쇄골상부 임파절에 전이가 된 경우는 양측 쇄골 상연부를 포함하여 총 4000 cGy를 4주에 걸쳐 첫번째 EP 약물요법과 병용하였다(Table 2).

4) 반응의 평가

치료에 대한 반응 판정은 매회 항암제 치료 실시전 에 이학적검사 및 흉부-X선 사진촬영을 실시하였고 경우에 따라 흉부 전산화 단층 촬영, 간, 골동위원소촬영으로 하였다. 반응의 판정은 WHO 기준<sup>20)</sup>에 따라 완전관해(CR: Complete Response), 부분관해(PR: Partial Response), 불변(SD: stable disease), 진행(PD: progressive disease)으로 구분하였다. 항암요법에 의한 독성 판정은 WHO 기준에 따랐다.

5) 생존율 및 통계분석

생존기간은 항암약물요법을 시작한 날부터 환자가 사망한 날까지 혹은 추적확인 날까지로 하였고, 추적이 불가능한 환자는 마지막으로 관찰가능하였던 날까지로 하였다. 통계분석은 화학요법을 3회 이상을 시행한 환자를 모두 포함시켜 생존기간은 Kaplan-Meier 법<sup>21)</sup>으로, 생존기간의 비교는 long-rank test로, 치료효과의 비교는 Chi-square test로 수행하였다.

연구 결과

1) 환자 특성

1988년 1월부터 1994년 12월까지 65세의 환자중 치료를 거부하거나 추적 할수 없는 10예를 제외한 55 예에서 평가 가능하였다. 이들 55세의 연령분포는 22~74세(중앙치 57세), 남자 45예(83%), 여자10예(17%)였다. 환자의 수행능력 (performance status: ECOG scale)은 0~1이 38예(69%), 2~3이 17예

(31%) 이었다. 병기에서는 LD군이 23예(42%), ED군이 32예(58%)이었다. LD 환자중 흉부 방사선 치료를 병행한 환자가 17예(74%), 받지 않은 환자가 6예(26%) 였다(Table 3). 항암약물 치료횟수의 중앙치는 5.8회(3~12)였다.

**2) 관해율**

대상환자 55명중 완전관해는 LD군에서 39%(9/23), ED군에서는 6%(2/32)였고, 부분관해는 LD군에서 39%(9/23), ED군에서 47%(15/32)으로 LD에서 전체반응률은 78%(18/23), ED에서는 53%(17/32)였

다. LD군과 ED군 사이에 치료반응률은 LD군에서 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(p=0.08). 그리고 전체환자의 치료반응률은 완전관해, 부분관해를 포함하여 64%(35/55: CR 20%,PR 44%)이었고, 불변(SD), 진행(PD)이 각각 16%(9/55), 20%(11/55) 였다(Table 4).

LD군에서 방사선 치료를 동시에 받은 군에서 CR이 41%(7/17), PR이 41%(7/17)로 전체반응률은 82%(14/17)였다. 방사선 치료를 받지 않았던 군에서는 CR이 33%(2/6), PR이 33%(2/6)로 전체 반응률은 67%(4/6)였다. 방사선 치료를 받은군과 받지않은 군 사이의 치료반응률은 방사선 치료를 받은 군에서 높았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 5).

**Table 3. Patients characteristics**

Characteristics	No of patients(%)
Total patients	55
Sex	
male	45(83%)
female	10(17%)
Age	
median(range)	57(22~77)
Performance(ECOG)	
0~1	38(69%)
2~3	17(31%)
Stage	
limited disease	23(42%)
extended disease	32(58%)
LD Patients	
with radiotherapy	17(74%)
without radiotherapy	6(26%)

ECOG: eastern cooperative oncology group  
LD: limited disease

**3) 생존기간**

전체환자의 중앙 생존기간은 11개월(5~41+)이었고, 병기분류에 따른 중앙생존기간은 LD군에서는 14.7개월(5~41+), ED군에서는 10.1개월(3~21+)

**Table 5. Response to combined chemoradiotherapy in limited disease**

	with RT	without RT
CR(%)	7(41)	2(33)
PR(%)	7(41)	2(33)
SD(%)	1(6)	1(17)
PD(%)	2(12)	1(17)
RR(%)	14(82)	4(67)

CR: complete response      PR: partial response  
SD: stable disease          PD: progressive disease  
RR: response rate

**Table 4. Response to treatment**

	LD(N=23)	ED(N=32)	Total(n=55)
CR(%)	9(39)	2(6)	11(20)
PR(%)	9(39)	15(47)	24(44)
SD(%)	2(9)	7(22)	9(16)
PD(%)	3(13)	8(25)	11(20)
RR(%)	18(78)	17(53)	35(64)

CR: complete response      PR: partial response      SD: stable disease  
PD: progressive disease      RR: response rate

이었다(Fig. 1)( $p < 0.02$ ). 치료반응에 따른 중앙생존 기간은 CR군에서는 20개월(6~41+), PR에서는 11.3개월(3~32+), 무반응군에서는 8.5개월(3~15+)이었다(Fig. 2)( $P < 0.01$ ). LD군에서 방사선 치료에 따른 중앙생존기간은 방사선치료를 병행한군에서는 15.8개

월(5~41+), 받지않은 군에서는 11.8개월(4~34+)로 방사선치료를 받은군에서 생존기간이 길었으나 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 3)( $p = 0.18$ ).

4) 부작용

치료중 발생한 비조혈계 독성으로서는 위장관계의 오심, 구토가 97%에서, 탈모가 71%에서, 방사선요법을 병행한 군에서 방사선 유발성 폐렴과 식도염이 각각 45%, 20%에서 발생하였다. 조혈계 독성으로 백혈구 감소증이 84%에서 발생되었으나 이중 Grade III 이상의 독성이 15%에서 나타났고 혈소판 감소증은 13%에서 관찰되었다. 기타 신경독성이 5%에서 나타났다. 치료도중 부작용으로 사망한 예는 없었다(Table 6).

5) 치료 실패양상

방사선 병행치료를 받은 17예 환자중 6예(42%)에

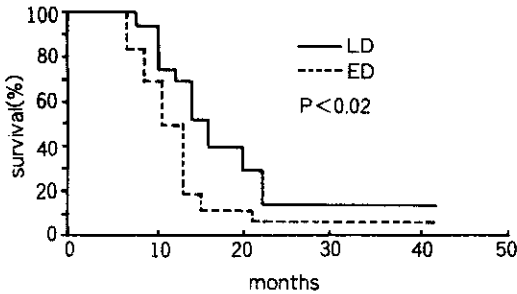


Fig. 1. Survival according to stage.

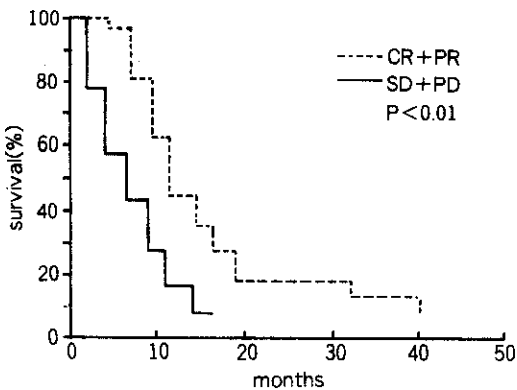


Fig. 2. Survival according to response.

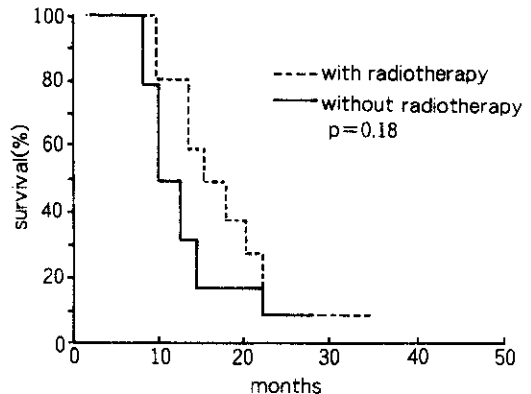


Fig. 3. Survival according to chemoradiotherapy in LD.

Table 6. Toxicities of treatment

	WHO grade				Total
	I	II	III	IV	
Nausea/Vomiting	22	18	11	2	53(97%)
Leukopenia	12	19	13	2	46(84%)
Alopecia	10	17	12	0	39(71%)
Thrombocytopenia	4	2	1	0	7(13%)
Neuropathy	2	1	0	0	3( 5%)

서 국소재발만 관찰되었고 국소재발이없이 8예(47%)에서 원격전이만 관찰되었다. 방사선치료를 받지않은 6명의 환자 모두에서 재발되었으며 이중 3예(50%)에서 국소재발만 관찰되었다. 원격전이장소로 뇌가 7예(30%)로 가장 많았다.

## 고 찰

소세포폐암은 폐암중 20%의 빈도를 보이며 임상상 및 biologic behavior가 비소세포암과는 달라 초기에 전이를 잘 하고 성장속도가 빠르며 이소성 호르몬 분비 능력이 있고<sup>1,2,3)</sup>, 다른 종류의 폐암에 비해 소세포암은 항암약물요법 또는 방사선요법에 감수성이 높지만 치료를 하지 않은 경우 그 생존기간이 6개월 미만이나<sup>22)</sup>, 항암약물요법 및 방사선치료의 도입으로 환자의 치료성적이 크게 향상되어 왔다<sup>4)</sup>. 강력한 복합 항암약물요법으로 종양이 초기에 소실되고 생존기간 및 생존율이 크게 증가되었으나 국한성 병기 일부에서 완전관해가 지속되는 경우를 제외하고는 거의 대부분 2년내에 국소적 재발이나 원격전이가 일어나고<sup>6)</sup> 이때는 약제 내성으로 항암약물요법에 반응을 하지 않는다. 이러한 약제에 대한 내성의 출현을 방지하기 위하여 2~3제 복합화학요법을 주기적으로 교대하는 시도가 Cohen등<sup>3)</sup>에 의해 시작되었다. Goldie-Goldman 가설<sup>23~25)</sup>에 의하면 종양세포 자체가 heterogenous subpopulation으로 구성되어 있으므로 개개 세포의 biologic behavior는 서로 다르다. 또한 이 subpopulation들은 유전학적으로 불안정하므로 시간이 경과함에 따라 점점 phenotype의 다양성과 함께 약제 내성이 발생하게 된다. 따라서 최초의 복합 항암약물요법후 생존한 세포는 교대치료가 지연되게 되면 다른 약제에 대해서도 자연적으로 약제내성을 일으킬수 있게 된다. 즉 교대치료의 간격이 길면 길수록 내성 발생 가능성이 더 많다. 더욱이 종양 세포내의 많은 subpopulation들은 서로 각각 영향을 미쳐 multidirectional biologic diversification 경향을 억압하게 되는데 어느 한 subpopulation을 선택적으로 제거하면 나머지 subpopulation들은 억압에서 풀려나 일시적으로 더 불안정하게 되므로 약제내성의 발현 속도를 가속화시킨다. 따라서 서로 다른 기전을 가진 강력한 항암제가 가능한 초기에 투여됨으로써 다양한

종양세포군(subpopulation)을 제거할 수 있을 것으로 예견 하였다. 즉 서로 교차내성이 없는 항암 요법제가 교대로 치료 초기에 투여될 때 약제 내성군을 줄이고 완치율을 증가시킬 수 있다고 하였다.

교대 항암약물요법에 사용되는 복합 항암요법제는 효율면에서 비슷하고 서로 교차내성이 없어야 한다는 조건이 필요하다. 이러한 조건을 가진 복합 항암요법제가 많이 연구 되었으나 이중 CAV와 EP가 많이 선택되어 우수한 효과가 있다고 발표된 바 있다<sup>9~14)</sup>. CAV 항암요법은 단독으로 치료 하였을 경우 반응률, 생존율이 높아 이미 그 효과가 알려져 있으며 소세포 폐암의 기본 치료제로 사용되고 있다<sup>4,26~28)</sup>. EP 항암요법은 치료받지 않은 소세포 폐암 환자에서 반응율이 기존 복합 항암요법과 비슷하고 초기 치료제에 효과적인 것으로 알려져 있으며<sup>6)</sup>, Evans등<sup>29,30)</sup>이 보고한 대로 CAV 치료후 3개월내에 재발하거나 진행하는 소세포 폐암환자에서 EP 항암요법을 실시한 결과 55%의 반응률을 보인점으로 보아 CAV와 EP는 서로 교차내성이 없는 항암요법으로 생각되어 교대 항암요법에 이용되고 있다. Canada NCI(national cancer institute)의 CAV와 EP의 교대 항암요법을 다른 복합항암요법과의 비교연구에서<sup>10)</sup> 전신기 병기에 있는 환자군에서 교대항암요법이 CAV 단독 투여군보다 완전관해율 및 생존율이 우수하다고 발표했고, Tamura등<sup>13)</sup>도 CAV 혹은 EP 단독요법보다 교대항암요법이 생존율을 더 증가시킨다고 보고하였다. 국내에서는 CAV와 EP 교대 항암요법의 반응률 및 생존기간이 박등<sup>31)</sup>과 이등<sup>32)</sup>, 손등<sup>33)</sup>에 의해 발표된 바 있는데 Evans<sup>10)</sup>, Tamura<sup>13)</sup>의 결과와 비슷하다고 보고된 바 있다. 그러나 South Eastern Cancer Study Group(SECSG) 연구<sup>34)</sup>에서는 CAV와 EP 그리고 CAV/EP 교대 항암요법사이에 치료성적이 비슷하다고 하였고 Feld등<sup>35)</sup>의 보고에서도 교대 항암요법과 연속적(sequential) 항암 요법사이에 차이가 없다고 하였다. 본 연구에서 CAV/EP 교대항암요법으로 치료한 결과 국한성 병기에서 완전관해 39%, 부분관해 39%로 반응률에서는 78%, ED에서는 완전관해 6% 부분관해 47%로 전체반응률에서는 64%이었고 LD군에서 14.7개월(5~41+), ED군에서 10.1개월(3~21+)로 Evans<sup>10)</sup>, Tamura등<sup>13)</sup>의 치료성과 유사한 결과를 보였다.

임상적으로 많은 항암약물요법제의 등장으로 국소관해력과 생존율의 현저한 향상이 관찰되었으나 아직도 국소재발율이 높은 것을 감안하였을 때 국소재발률의 감소를 위해 흉부방사선의 추가치료에 대한 많은 연구가 진행되었다. Bunn 등<sup>36)</sup>은 국한성 병기 소세포폐암 환자를 대상으로 항암약물요법 단독과 흉부방사선치료를 병행한 군을 대상으로한 3상임상연구에서 중앙생존기간이 11.6개월, 15개월로 방사선 병행군에서 생존율의 증가를 보고하였고, Murray 등<sup>37)</sup>의 NCI-Canada Trial에서 흉부방사선치료를 병행하되 초기와 후기에 흉부방사선을 시행한바 초기시행이 후기보다 중앙생존율이 각각 18개월, 14.8개월, 2년생존율이 각각 32%, 22%로 생존율 및 무병율의 증가를 보고하였고, 최근 meta-analysis의 연구결과<sup>15)</sup> 항암약물요법에 흉부방사선치료를 추가한 경우 국한성 병기 소세포암 폐암의 국소치료율이 향상됨은 물론 생존율도 증가된다는 보고이래 국한성 병기의 소세포 폐암에서 방사선치료의 병행은 기본치료로 받아지고있다. 국내 박등<sup>41)</sup>의 연구에 의하면 국한성 병기의 소세포 폐암에서 CAV/EP 항암약물 교대요법과 초기에 방사선 치료를 병용했을 때 흉부재발이 적고 생존기간을 연장시키는 것으로 보고한 바 있다. 본 연구에서도 국한성 병기환자군에 항암약물요법과 방사선치료를 초기에 병행치료한군과 방사선 치료를 병행하지 않은 군과의 치료반응률에서 각각 82%(CR: 41%+PR: 41%), 67%(CR: 33%+PR: 34%), 생존기간에서는 각각, 15.8(6~41+) 개월, 11.8(4~34)개월로 방사선 치료를 병행한군에서 반응률 및 생존기간이 높은 경향을 보였다. 치료실패양상을 보면 Bunn 등<sup>36)</sup>은 국한성병기에 방사선치료를 병행시 국소재발이 30%, 병행하지 않은 경우 67%로 방사선 추가가 국소재발을 감소시킨다고 보고하였지만 본 연구에서는 42%, 50%로 국소재발이 낮은 경향을 보였지만 통계학적 의의는 없었다.

항암약물요법과 흉부방사선 치료를 동시에 투여했을 때 정상세포에대한 독성이 증가하고 CAV 단독으로 투여 했을 때 보다 혈액학적 독성과 폐렴<sup>38, 39)</sup> 등이 더 증가하고, 특히 doxorubicin을 방사선치료와 동시에 투여했을 때 치료와 연관된 morbidity와 mortality 증가<sup>17)</sup> 보고가 있지만, EP와 concurrent하게 투여 했을 때는 독성이 적고<sup>17, 19)</sup> 다음 약물요법의 치료시기에 영향을 주지 않는 것으로 보고<sup>40)</sup> 되어있다. 교대항

암요법중에 발생한 부작용은 오심, 구토가 97%에서, 백혈구 감소증이 84%로 나타났으나 Grade III 이상은 15%에서 관찰되었고, 혈소판 감소증은 13%, 신경독성은 5%에서 나타났으며 방사선 병행치료군에서 방사선 유발성폐렴 및 식도염이 각각 45%, 20%에서 발생되었고 이로 인해 치료를 중단한 환자는 없었으며 독성으로 사망한 예도 없었다.

이상의 결과로 CAV와 EP의 교대 약물요법은 소세포 폐암에서 유효한 치료로 생각되며, 국한성 병기 환자에서 방사선치료를 병행한군의 생존율이 높은 경향을 보였지만 이는 대상환자수의 확대와 전향적 비교 연구를 통해 정확한 효과의 확인이 필요하리라 사료된다.

## 결 론

1988년 1월부터 1994년 12월까지 영남의료원 내과에 입원하여 소세포 폐암으로 진단된 환자 55명을 대상으로 CAV(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)와 EP(etoposide, cisplatin)의 교대 항암약물요법을 총 6회 실시하고 국한성병기 환자에서는 방사선치료를 첫 EP 약물요법과 병행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 전체환자의 치료반응률은 64%(CR: 20%, PR: 44%)이었고, 완전관해는 LD에서 39%(9/23), ED에서 6%(2/32)였다( $p=0.07$ ).

2) 병기에 따른 중앙생존기간은 LD에서 14.7개월(5~41+), ED에서 10.1개월(3~21+)였다( $p=0.02$ ).

3) 치료반응에 따른 중앙 생존기간은 완전관해군에서 20개월(6~41+), 부분관해군은 11.3개월(3~32+), 무반응에서는 8.5개월(3~15)이었다( $p=0.01$ ).

4) LD군에서 초기에 방사선 치료를 병행한 군에서는 치료반응율이 82%(CR: 41%, PR: 41%), 중앙생존기간은 15.8개월(6~41+), 방사선 치료를 하지 않았던 군에서는 치료반응율이 67%(CR: 33%, PR: 33%), 중앙생존기간은 11.8(4~34+)개월 이었다.

5) 부작용으로는 오심과 구토 97%, 백혈구 감소증이 84%, 탈모증이 71%, 혈소판 감소증이 13%, 신경학적 이상이 5%에서 나타났으나 치료로 인한 부작용으로 사망한 예는 없었다.

이상의 결과로 CAV와 EP 교대 항암약물요법은

소세포 폐암환자에서 효과가 있다고 판단되며 향후 다른 복합 항암약물요법과 비교연구가 필요하며, 그리고 LD군에서 항암교대약물요법과 함께 초기 방사선 치료가 환자의 생존율에서 높은 경향을 보였지만 이는 대상환자수의 확대 및 전향적 비교연구를 통해 정확한 효과의 확인이 필요하리라 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Minna JD, Higgins GA, Glastein EJ: *Cancer of the lung*. In DeVita VTJ(ed): *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 2nd ed, JB Lipincott Co, Philadelphia 1985, pp 507
- 2) Ihde DC: *Current status of therapy for small carcinoma of the lung*. *Cancer* **54**: 2722, 1984
- 3) Status MJ: *The growth characteristics of lung cancer and its application to treatment design*. *Semin Oncol* **1**: 167, 1974
- 4) Hansen HH, Rorth M, Aisner J: *Management of small cell carcinoma of the lung*. In Aisner J(ed): *Contemporary Issues in clinical Oncology, Lung Cancer*, Churchill Livingstone, New York 1985, pp 269
- 5) Bunn PA, Cohen MH, Ihde DC: *Advances in small cell lung carcinoma*. *Cancer Treat Rep* **61**: 333, 1977
- 6) Natale RB, Wittes RE: *Alternating combination chemotherapy regimens in small cell lung cancer*. *Semin Oncol* **12**(suppl 2): 9, 1985
- 7) Johnson DH, Arriagada R, Ihde DC: *Meta-analysis of randomized trial evaluating the role of thoracic radiotherapy in limited stage-small cell lung cancer*. *Proc Am Soc Clin Oncol* **11**: 288, 1992(abstr)
- 8) Cohen MH, Ihde DC, Bunn PA: *Cyclic alternating combination chemotherapy for small cell bronchogenic carcinoma*. *Cancer Treat Rep* **63**: 163, 1979
- 9) Natale RB, Shank B, Hilaris BS, Wittes RE: *Combination cyclophosphamide, adriamycin and vincristin rapidly alternating with combination cisplatin and VP-16 in treatment of small cell lung cancer*. *Am J Med* **79**: 303, 1985
- 10) Evans WK, Feld R, Murray N: *Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer*. *Ann Int Med* **107**: 451, 1987
- 11) Evans WK, Feld R, Murray N: *The use of VP-16 plus cisplatin during induction chemotherapy for small cell lung cancer*. *Semin Oncol* **13**: 10, 1986
- 12) Johnson DH, Hainscroth JD: *Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer*. *Cancer* **67**: 231, 1991
- 13) Tamura T, Fukuoka M: *Japanese multicenter randomized trial: cyclophosphamide/adriamycin/vincristin versus cisplatin/etoposide versus CAV alternating with PVP in patients with small cell lung cancer(abstr)*. *Proc Am Soc cli. oncol* **8**: 220, 1989
- 14) Murray N, Shah A: *Alternating chemotherapy and thoracic radiotherapy with concurrent cisplatin-etoposide for limited stage small cell carcinoma of the lung*. *Semin oncol* **13**: 24, 1986 (suppl 3)
- 15) 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, 1992
- 16) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC: *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. *N Engl J Med* **327**: 1618, 1992
- 17) McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ: *Concurrent chemotherapy/radiotherapy for small cell lung carcinoma. A Southwest Oncology Group Study*. *J Clin Oncol* **8**: 892, 1990
- 18) Arriagada R, Lw Chevalier T, Baldeyroou P: *Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in small cell lung cancer, limited disease*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **11**: 1461, 1985
- 19) Turrisi AT III, 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* **15**: 183, 1988
- 20) Miller AB, Hoogstraaten B, Staquet M, Winkler A: *Reporting results of cancer treatment*. *Cancer* **47**: 207, 1981
- 21) Kaplan EL, Meier P: *Nonparametric estimation from incomplete observations*. *J Am Stat Assoc* **53**: 207, 1958
- 22) Weisthensal CM: *Treatment of small cell lung cancer*. *Arch Int Med* **141**: 1499, 1981
- 23) Goldie JH, Coldman AJ, Gudanskas GA: *Rationale for the use of alternating non-cross-*



- resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* **66**: 439, 1981
- 24) Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* **63**: 1727, 1979
- 25) Goldie JH, Coldman AJ: The genetic origin of drug resistance in neoplasm: Implication for systemic therapy. *Cancer Reserch* **44**: 3643, 1984
- 26) Feld R, Evans WK: Combined modality induction therapy without maintenance chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* **2**: 294, 1884
- 27) Livingstone RB, Mira JG: Combined modality treatment of extensive small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* **2**: 585, 1984
- 28) Livingstone RB, Moore TN, Heilbrun L: Small cell carcinoma of the lung: Combined chemotherapy and radiation. *Ann Int Med* **83**: 194, 1978
- 29) Evans WK, Shepher FA, Feld R: VP-16 and cisplatin as first line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **3**: 1471, 1985
- 30) Evans WK, Osom AD, Feld R, Shepher FA, Bazas MJ, Deboer G: Etoposide and cisplatin: An effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **3**: 65, 1985
- 31) Park YJ, Koh EH, Kim JH, Roh JK, Kim BS: Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine (CAV) and etoposide plus cisplatin (EP) alternating chemotherapy combined with radiotherapy in small cell lung cancer. *Yonsei Med J* **30**(1): 30, 1989
- 32) 이종욱, 강진형, 진종윤, 문한덕, 호영선, 김훈교, 이경식, 김동집, 윤세철: 소세포폐암에 대한 CAV 와 EP 교대항암요법의 효과. *대한암학회지* **23**: 790, 1991
- 33) 손창학, 이봉춘, 신형규, 조기정: 소세포 폐암에서 CAV 및 EP 복합화학요법의 교대 치료 성적. *대한암학회지* **24**: 570, 1992
- 34) Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH: 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
- 35) Feld R, Evans WK: Combined modality induction therapy without maintenance chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* **2**: 294, 1884
- 36) Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW: Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med* **106**: 665, 1987
- 37) Murray N, Coy peter, Pater JL: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **11**: 336, 1993
- 38) Greco FA, Brereton HD, Kent H: Adriamycin and enhanced radiation reaction in normal esophagus and skin. *Ann Intern Med* **82**: 122, 1975
- 39) David H, Johnson, David Bass, Lawrence H: Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited stage small-cell lung cancer: A randomized trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **11**: 1223, 1993
- 40) Fukuoka M, Furuse K, Saijo N: Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristin versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **83**: 855, 1991
- 41) 박찬인, 김용호, 방영주, 허대석, 김노경: 국한성병기 소세포 폐암의 흉부방사선치료. *대한암학회지* **27**: 442, 1995