

## 비소세포성폐암에서 방사선치료단독요법과 항암제 병합요법과의 치료결과 비교

인제대학교 의과대학 서울백병원 치료방사선과교실

김 주 리 · 서 현 숙

= Abstract =

### Therapeutic Results of Radiation Therapy Alone and Combination with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Carcinoma

Ju Ree Kim, M.D. and Hyun Suk Suh, M.D.

*Department of Radiation Oncology, Inje University, College of Medicine, Seoul Paik Hospital*

Between November 1983 and December 1992, 121 patients with non-small cell lung cancer were treated with radiotherapy alone or combined with chemotherapy in Inje University, Seoul Paik Hospital.

Of these, 97 patients were evaluable and analyzed retrospectively. Group 1 (n=62) was treated with radiotherapy alone and group 2 (n=35) combined with chemotherapy. There were 7 patients, 1 patient with stage I and II, 20 patients, 11 patients with stage IIIA, 28 patients, 20 patients with stage IIIB, and 6 patients, 3 patients with stage IV, respectively. Ninety percent of patients received more than 5000 cGy of radiation.

Median survival of patients in group 1 was 9 months, group 2 was 15 months. Overall 2 year survival rates of group 1 and 2 were 37% and 27%, respectively. Relapse free survival rates at 2 year were 27% and 15%, respectively. Overall survival rates at 5 year for group 1 and 2 were 15% and 11%, and relapse free survival rates were 16% and 6%, respectively.

Median survival of complete and partial responders was 17 months in group 1, 18 months in group 2, and those of stable or progression was 6 months, 11 months, respectively.

The proportion of locoregional relapse and distant metastasis was not significantly different between group 1 and 2. The majority of relapse developed within 2 years.

Although 2 cases of severe esophagitis and myelosuppression were noted in group 2, the treatment related toxicity was relatively acceptable.

Our analysis showed no statistically significant differences between the two treatment groups in terms of response rate, survival, and sites of relapse.

**Key Words:** Non-small cell lung carcinoma, Radiotherapy alone, Combined modality with radiotherapy and chemotherapy

서 론

한국에서 폐암의 발생률은 증가 추세에 있어 1991

년 7월에서 1992년 6월까지의 폐암발생빈도는 남자의 경우 15.7%(총 건수 29143명당 4567명)로서 2위이고, 여자는 5.6%(총 건수 22527명당 1262명)로서 5위를 차지하고 있다<sup>1)</sup>.

조기병기의 비소세포성 폐암인 경우는 수술적 절제가 원칙방법이다. 그러나 대부분 진단 당시에는 진행된 병기이며, 이 경우 방사선치료나 항암제등을 사용하여도 국소 관해율이나 생존율이 낮은 실정이다<sup>2,3)</sup>.

따라서 국소적으로 진행된 종양의 관해율을 높이기 위하여 여러가지 방법의 병합요법이 시도되고 있는데, 특히 저산소종양세포의 방사선 효과를 항진시킨다고 보고되어 있는 cisplatin을 방사선치료와 동시에 투여하거나 병합항암제가 병용되는 방법이 실시되고 있다<sup>4)</sup>.

본 연구는 비소세포성 폐암의 진단하에 방사선치료 단독으로, 또는 항암제와 병합하여 치료되었던 환자들의 치료결과를 비교하여 봄으로써 폐암의 향상된 치료방법을 추구하기 위하여 시행되었다.

## 대상 및 방법

1983년 11월부터 1992년 12월까지 비소세포성폐암으로 진단받았던 환자중에 121명의 환자가 근치적 치료를 위하여 서울백병원 치료방사선과에 의뢰되었다. 이들 중 40명의 환자는 항암제와 병합하여 실시되었다.

본 연구에서는 방사선 단독요법으로 실시된 군을 제 1군, 방사선치료와 항암제가 병합된 군을 제 2군으로 하였다. 이 중 방사선량이 30 Gy미만 조사된 9명(제 1군; 6, 제 2군; 3)과 추적관찰이 불가능하였던 15명(제 1군; 13, 제 2군; 2)을 제외하여, 제 1군은 62명, 제 2군은 35명의 환자를 후향적으로 분석하였다.

방사선 치료는 4MV 선형 가속기를 사용하였고 종양부위와 종격등을 포함하였으며 경우에 따라서는 쇄골상와임파절을 포함하였다. 전산화치료계획을 통해 척추신경과 정상 폐 등의 조사량을 제한하였다. 치료는 주 5회 실시하여 1일 선량은 180 cGy로 하여 5000이상의 조사량을 주었다.

항암제는 방사선치료 전, 후 또는 연속적으로 사용되었다. 전체 40명의 환자중 주로 cisplatin이 첨가된 제제가 사용되었으며(88%), cisplatin단독으로 사용된 경우가 6명이었으며, 이중 2명의 환자에서는 방사선 증감제(radiosensitizer)로서 주 5회 10 mg/day의 용량이 사용되었다. 28명에서는 병합요법으로 사용되었으며, Holoxan과 BCNU, Vinblastine 등을 첨가한 경우가 18명, Vinblastine과 Cytoxan 또는 5-FU의 첨

가가 7명이었다. 나머지는 Vinblastine, 5-FU, Cytoxan등의 병합요법이 사용되었다. 항암제의 사용횟수는 11명에서 3회 이하로, 8명에서 3~6회 사이, 그리고 14명에서 6회 이상이 투여되었다.

치료결과와 평가는 방사선치료가 끝난후 적어도 3개월 후에 임상소견, 흉부 X선 촬영 그리고 CT scan을 이용하여 측정하였으며 치료에 대한 반응도는 WHO 분류에 따라 종양이 완전히 소실된 경우를 완전관해, 50%이상 크기가 감소한 경우를 부분관해, 50%미만인 경우를 불변, 그리고 진행된 경우로 분류하였다. 생존율 계산은 치료가 시작된 날로부터 사망한 시기, 또는 추적관찰이 종료된 시기까지로 분류하였다.

통계처리방법은 생존율의 경우에 Kaplan-Meier방법<sup>5)</sup>을 사용하였고 유의성 검증은 Log rank test를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 환자와 종양의 특징

남녀비는 전체 5.1:1로서 남자에서 발생빈도가 높았다. 연령별 분포를 보면 전체환자군에서 50대와 60대가 62%로서 대부분을 차지하고 있으며 특히 제 1군에서는 70대이후가 27%를 차지하고 있어 연령이 높은 환자의 비중이 많았다. 전신상태(ECOG performance status)가 0과 1인 분포는 제 1군 48%에 비해 제 2군은 57%로서 약간 높았다. 조직학적 분포는 편평상피암이 73%로서 가장 빈번한 종류였다. 병기별 분류는 주로 제 3병기가 많아서 제 1군의 78%, 제 2군은 88%를 차지하고 있었다(Table 1).

### 2. 반응률

완전관해를 보인 환자는 제 1군은 9명(15%), 제 2군은 3명(9%)이었으며, 부분관해를 보이는 환자는 제 1군은 25명(40%), 제 2군은 19명(54%) 이었고, 불변인 경우는 각각 17명(27%), 11명(31%), 진행된 경우는 11명(18%), 2명(6%)이었다. 따라서 반응을 보인 경우는 제 1군이 34명(55%), 제 2군이 22명(63%)로서 전체환자군에서는 57%였다.

### 3. 생존율

중앙생존기간은 제 1군이 9개월, 제 2군이 15개월

Table 1. Patients Characteristics

	Group 1	Group 2
Sex (male:female)	50:12	31:4
Age (years old)		
<50	8(13%)	10(29%)
51~60	18(29%)	16(46%)
61~70	19(31%)	7(20%)
>70	17(27%)	2( 5%)
Performance status		
0~1	30(48%)	20(57%)
2	26(42%)	12(34%)
3	6(10%)	3( 9%)
Histologic type		
squamous cell ca	45(73%)	26(74%)
adenoca	16(26%)	7(20%)
adenosquamous cell ca	1	
large cell ca		1
undifferentiated ca		1
Stage		
I	3( 5%)	1
II	4( 6%)	0
IIIA	21(34%)	11(31%)
IIIB	28(45%)	20(57%)
IV	6(10%)	3( 9%)
Radiation dose (Gy)		
30~49	5( 8%)	5(14%)
50~59	14(23%)	9(26%)
60~	43(69%)	21(60%)

Table 2-a. Number of Patients by Responsiveness

Response	Group 1	Group 2	Total
CR	9(15%)	3( 9%)	12(12%)
PR	25(40%)	19(54%)	44(45%)
SD	17(27%)	11(31%)	28(29%)
PD	11(18%)	2( 6%)	13(14%)

CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressed disease

Table 2-b. Median Survival by Responsiveness

Median Survival (month)	Group 1	Group 2	Total
CR	54(23~84)	49(29~84)	52(23~84)
PR	12( 3~41)	16( 7~27)	12( 3~41)
SD & PD	6( 7~41)	11( 1~20)	6( 1~41)

CR; complete response, PR; Partial response, SD; stable disease, PD; progressed disease

로서 병합요법을 사용한 경우 길었다. 전신상태

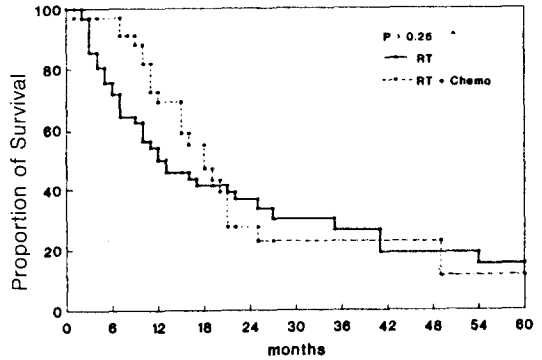


Fig. 1. Overall survival rate.

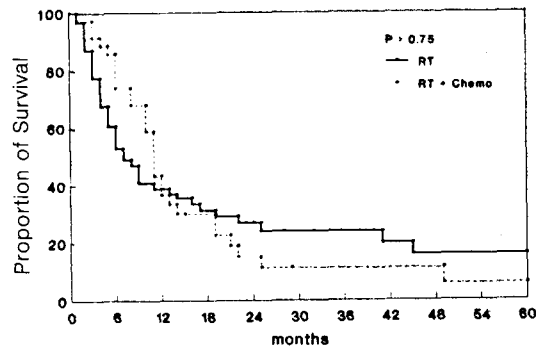


Fig. 2. Relapse-free survival rate

(Performance status)에 따른 중앙생존기간은 ECOG 0, 1인 경우 제 1군과 제 2군이 각각 11개월과 16개월, 2인 경우 9개월과 15개월, 3인 경우 5개월과 11개월이었다.

반응정도에 따른 중앙생존기간을 비교해보면 완전 관해를 보였던 환자군은 제 1군에서는 54개월(23~84개월), 제 2군에서는 49개월(29~84개월)이며, 부분 관해를 보였던 경우는 제 1군에서는 12개월(3~41개월), 제 2군에서는 16개월(7~27개월)이었고, 불변 및 진행된 경우는 각각 6개월(2~41개월)과 11개월(1~20개월)이었다(Table 2-a, 2-b).

제 1군과 제 2군의 전체생존율은 2년 생존율이 각각 37%, 27%이며 5년 생존율은 15%, 11%이었다(Fig. 1). 무병 생존율은 제 1군과 제 2군이 각각 2년 생존율이 27%, 15%이며, 5년 생존율은 16%, 6%이었다(Fig. 2).

전신상태에 따른 생존율을 비교해 보면, 전신상태

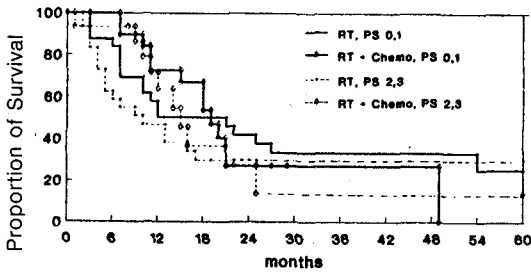


Fig. 3. Survival by performance status.

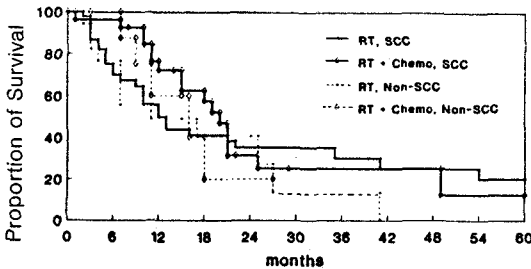


Fig. 4. Survival rate by histologic type.

가 0과 1인 군은 2년 생존율이 제 1군은 42%, 제 2군은 27%이며, 5년 생존율은 25%, 0%이다( $p > 0.25$ ). 전신상태 2이상인 환자군은 2년 생존율이 30%, 27%이며, 5년 생존율이 30%, 14%이다( $p > 0.50$ ) (Fig. 3).

조직학적 분류에 따라 생존율을 비교해 보면, 편평상피암인 경우 2년 생존율이 제 1군이 35%, 제 2군이 31%이며, 5년 생존율이 20%, 13%이다( $p > 0.50$ ). 선암인 경우는 2년 생존율이 41%, 20%이었다( $p > 0.50$ ) (Fig. 4).

4. 재발 양상

재발을 보인 환자의 분포는 제 1군의 경우 50%, 제 2군의 경우 60%이었다. 국소재발을 보이는 경우는 제 1군이 23%, 제 2군이 29%였고, 원격전이인 경우 각각 23%, 29%이며 국소재발과 원격전이가 같이 있었던 경우는 제 1군이 3명, 제 2군이 1명이었다(Table 3).

재발될 때까지의 기간은 제 1군의 중앙값이 9개월, 제 2군이 11개월이었으며 대부분의 환자가 2년내에(제 1군 : 88%, 제 2군 : 100%) 발생하였다.

원격전이부위를 살펴보면 골, 뇌, 폐의 혈행성 및

Table 3. Patterns of Failure

	LRR	DM	LRR+DM	TOTAL
Group 1	14(23%)	14(23%)	3(5%)	31(50%)
Group 2	10(29%)	10(29%)	1(3%)	21(60%)

LRR; locoregional relapse, DM; distant metastasis

Table 4. Sites of Distant Metastasis

	Group 1	Group 2
Bone	10	3
Brain	5	3
Lung	5	3
Other Chest	3	-
Abdomen	3	2

Table 5. Acute and Late Complications

	Group 1	Group 2	Total
Tracheitis	35(56%)	13(37%)	48(49%)
Esophagitis	23(37%)	15(43%)	38(39%)
BM suppression	1( 2%)	8(23%)	9( 9%)
Skin reaction	5( 8%)	5(14%)	10(10%)
Pneumonitis	23(37%)	10(29%)	33(34%)
Pulmonary fibrosis	21(34%)	3( 9%)	24(25%)

BM; bone marrow

임파성 전이가 가장 빈번하였고, 그외에 흉부부위에는 연부조직, 심막에 있었고, 복부에서는 췌장, 부신, 간, 복부임파절등에서 발생하였다(Table 4).

5. 부작용

치료와 관련된 급성부작용은 기관 또는 기관지염증과 식도염증 증세로서 대부분 대증요법으로 증상완화를 보였다(Table 5). 그러나 항암제와 병용하여 사용시 2명의 환자에서 심한 식도염증 증세와 골수 억제가 보여 치료가 1-2주 중단되었다.

치료후 증상이 나타나지 않는 흉부 X선 촬영상의 방사선 폐렴의 소견을 보인 경우는 제 1군에서 23명(37%), 제 2군에서 10명(29%)이었으며 폐섬유증식 소견은 21명(34%), 3명(9%)에서 각각 보였으나, 대부분 조절이 잘 되었으며, 이와 관련된 사망은 없었다.

고 찰

초기병기를 제외한 비소세포성폐암의 경우에는 방

사선 치료가 선택되며 이의 치료결과를 향상시키기 위해 더욱 개선된 방사선치료방법 또는 조사선량을 높이기 위해 정확한 전산화치료계획과 함께 조사방법을 변화시켜보고, 방사선 증진효과가 있다고 보고되고 있는 cisplatin이나 5-FU를 방사선 조사시 함께 주는 방법, 또는 병합항암제를 병용하는 방법 등이 시도되고 있다<sup>4,6-8)</sup>.

치료에 대한 반응율은 약간의 차이가 있으나 여러 보고에서 완전관해와 부분관해율을 합하여 42~83% 까지 보고하고 있다<sup>9-11)</sup>. 본 연구에서도 완전관해와 부분관해는 방사선 단독요법과 병용요법 사용시 각각 55%와 63%였다. 반응을 보인 경우가 생존율도 높아서 부분 관해이상인 경우 중앙생존기간이 방사선 치료 단독 및 항암화학요법 병용의 경우 각각 17개월과 18개월이었으며 무반응인 경우 6개월과 11개월이었다.

CALGB 84~33 보고에서는 중앙생존기간을 방사선단독요법시 9.7개월, 유도 항암제 사용시 13.8개월로서 약 4개월의 증가를 보였고, 2년 생존율도 13% 대 26%로서 2배 증가가 있어 항암제와 병합시 생존율의 개선을 보였다고 보고하였다<sup>12)</sup>. EORTC에서도 cisplatin과 방사선 조사를 함께 실시한 결과를 보고하였는데, 2년 생존율이 cisplatin과 병합시 26%로서 방사선치료 단독요법시의 13%에 비해 통계학적으로 의미 있는 생존율의 증가를 보고하였다<sup>13)</sup>. 이에 반해 Arriaga 등은 65Gy의 방사선조사군과 VCPC(vindesine, cyclophosphamide, cisplatin, and lomustine)을 병용하여 2년 생존율이 14% 대 21%로서 통계학적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였다<sup>14)</sup>. 또한 Soresi 등도 방사선 단독요법과 cisplatin과의 병합요법을 비교하였는데 중앙생존기간과 progression-free survival rate의 유의한 차이가 없었다고 보고하였다<sup>15)</sup>. Trova 등도 방사선 단독요법과 cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate, and procarbazine과의 병합항암제와의 병합요법을 비교하였다. 반응율은 방사선단독요법이 56%, 병합요법이 39%였으나 유의한 차이가 없었고 중앙생존기간도 12개월 대 10개월로서 유의한 차이가 없었다<sup>16)</sup>. 본 연구에서는 중앙생존기간이 방사선단독요법의 경우 9개월, 병합요법시 15개월로서 6개월의 증가를 보였다. 그러나 2년 생존율은 방사선단독요법시 37%, 병합요법시 27%이었으며, 5년 생존율은 각각 15%, 11%로서 두 군간의 차이

가 없었다.

전신상태가 치료결과에 중요한 영향을 미친다는 것은 여러 논문에서 보고된 바 있다. O'Connell 등도 좋은 전신상태를 보이는 군(Karnofsky performance scale 80~100%)이 반응율이 46% 대 31%, 반응기간이 16개월 대 8.5개월, 중앙생존기간이 12개월 대 7개월로서 좋은 결과를 보였다고 보고하였다<sup>2)</sup>. 본 연구에서는 ECOG 전신상태 0과 1인 환자군의 중앙생존기간이 각각 11개월과 16개월이었고, 2와 3인 군이 7개월과 10개월로서 좋은 결과를 보였으며 0과 1인 군에서의 생존율을 비교해 보면 2년 생존율이 42% 대 27%이고 5년 생존율이 25% 대 0%였으나, 통계학적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다.

CALGB 보고에 따르면 방사선단독치료군과 항암제와의 병합요법군이 편평상피암(중앙생존기간; 10개월 대 17개월)과 선암군(중앙생존기간; 8개월 대 15개월)에서 모두 유의한 생존율의 차이를 보였다고 보고하였으나<sup>12)</sup>, 본 연구에서는 방사선 단독치료군이 모든 병리조직형에서 약간 높은 생존율을 보였으나 통계학적으로 의의 없었다.

RTOG 보고에 따르면 T1-3 N1-2 환자에서 방사선 단독으로 6000 cGy 조사시 35%, 4000 cGy 조사시 53%의 국소재발율을 보고하였다<sup>17)</sup>. Recine 등은 방사선 조사와 병합항암요법을 동시에 사용하여 57%의 재발율을 보고하였으며 이중 국소재발이 13%, 원격전이가 30%, 국소와 원격전이가 함께 발생한 경우는 13%였다. 재발할 때까지의 기간은 중앙값이 9개월이었으며 재발후 중앙생존기간은 4개월이었다<sup>18)</sup>. 본 연구의 재발양상은 방사선 단독요법과 병합요법의 비교시 국소재발율과 원격전이의 발생율이 각각 28%와 32%로서 같았다. 재발될 때까지의 기간은 중앙값이 각각 9개월과 11개월로써 병합요법시 약간 길었으나 항암제가 병용된다고 하여도 재발양상에 변화는 없는 것으로 보였다. Dosoretz 등은 종양의 크기가 5 cm 이상이거나 T3 이상의 병기인 경우 국소재발율이 높았다고 보고하였다<sup>19)</sup>.

국소원치율을 향상시키기위한 방법으로는 다분할조사방법, 기관지내 근접조사를 이용한 고선량 조사, 또는 neutron의 이용방법이 제기되고 있다. Radiation Therpy Oncology Group에서 6960 cGy의 다분할조사방법을 실시함으로써 6000 cGy 조사시와 비교하여

1년 생존율이 58% 대 30%, 3년 생존율이 20% 대 7%로서 향상된 결과를 보였다<sup>20</sup>. Southwest Oncology Group 연구에서는 vinblastine, mitomycin의 병합항암요법과 neutron을 이용해 흉부와 뇌부위에 방사선치료를 실시하여 전체반응율을 79%로 보고하였고, 반응이 있는 환자의 경우는 중앙생존기간이 20개월이었으나, 치료와 관련된 사망이 16%로 보고되어 부작용의 발생이 많았다<sup>21</sup>.

대부분의 방사선 단독요법 또는 병합요법에서의 부작용은 경미하거나 중등도로서 전과정의 치료를 받는데 문제가 없었으며, Recine등도 2~40%의 중등도이하의 부작용을 보고하였다<sup>17</sup>. 본 연구에서도 치료와 관련된 부작용으로는 기관지염, 식도염, 방사선폐렴 등이었으며 이들은 경미하거나 중등도였고 항암제와 병합식도염과 골수저하가 소수의 환자에서 발생하였고, 치명적인 부작용 발생은 없었다.

## 결 론

1983년부터 1992년까지 서울 백병원에서 비소세포성폐암으로 진단받았던 환자 121명중 분석가능한 97명을 대상으로 하여 연구를 실시하였다. 약 90% 정도가 진행된 병기를 가지고 있었고 남녀비는 5:1이었고, 46%의 환자가 60세 이상이였다. 병리조직소견상 편평상피암이 73%를 차지하고 있다. 방사선 치료는 4MV 선형가속기로 실시하였고 90%의 환자에서 원발종양 부위에 5000 cGy 이상을 조사하였다. 방사선 단독요법으로 치료된 군과 항암제와의 병합요법군과의 치료 결과를 후향적으로 비교분석하였다.

중앙생존기간은 병합요법군이 6개월의 증가가 있었으나, 관해율이나 2년, 5년 생존율의 유의한 차이가 없었으며 재발양상도 항암제의 첨가로서 원격전이율이 감소되지 않았다. 재발될 때까지의 기간도 두 군간의 차이가 없었다. 치료에 의한 부작용도 경미하거나 중등도로서 두 군간의 차이가 거의 없었다.

따라서 본 연구에서는 비소세포성폐암에서 항암제와의 병합요법이 방사선 치료단독에 비해 향상된 반응율 및 생존율을 보여 주고 있지 않아서, 이후 항암제와의 병합요법을 실시함에 있어 일관된 양식하에 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. 대한민국 보사부: 한국인 암등록 조사자료 분석 보고서(1991. 7.1~1992. 6.30.) March;18-22, 1993
2. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, et al: Frequency and Prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 4(11):1604-1614, 1986
3. Reddy S, Lee MS, Bonomi P, et al: Combined modality therapy for stage III non-small cell carcinoma: Results of treatment and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(1):17-23, 1992
4. Trovo MG, Minatel E, Franchin G, et al: Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(1):11-15, 1992
5. Kaplan EL, Meier P: Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
6. Turriksi AT: The intergration of platinum and radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Semin Oncol* 18(1):81-87, 1991
7. Komaki R: Is concomitant cisplatin and radiotherapy more efficacious treatment than radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(1):185-186, 1992
8. Lokich J, Chaffey J, Neptune W: Concomitant 5-Fluorouracil infusion and high-dose radiation for stage III non-small cell lung cancer. *Cancer* 64: 1021-1025, 1989
9. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al: Long-term observation of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 59:1874-1881, 1987
10. Gandara DR, Valone FH, Perez EA, et al: Rapidly alternating radiotherapy and high dose cisplatin chemotherapy in stage IIIB non-small cell lung cancer: Results of a phase I / II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(5):1047-1052, 1991
11. Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: Report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol* 10:

- 1237-1244, 1992
12. **Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al:** A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 323(14):940-945, 1990
  13. **Schaake-Koning C, Bogaert W, Dalesio O, et al:** Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non--small cell lung cancer. *N Engl J Med* 326(8):524-530, 1992
  14. **Arriagada R, Chevalier T, Quoix E, et al:** Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: A randomized study of 353 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(6):1183-1190, 1991
  15. **Soresi E, Clerici M, Grilli R, et al:** A randomized clinical trial comparing radiation therapy vs radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Sem Oncol* 15(Suppl 7):20-25, 1988
  16. **Trovo MG, Minatel E, Veronesi A, et al:** Combined radiotherapy and chemotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced epidermoid bronchogenic carcinoma. *Cancer* 65:400-404, 1990
  17. **Recine D, Rowland K, Reddy S, et al:** Combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 66:2270-2278, 1990
  18. **Perez CA:** Non-small cell carcinoma of lung: Dose-time parameters. *Cancer Treat Symp* 2:131-142, 1985
  19. **Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al:** Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(1):3-9, 1992
  20. **Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al:** A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.6 Gy to 79.2 Gy: Possible survival benefit with >69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group Stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8(9):1543-1555, 1990
  21. **Livinston RB, Griffin BR, Higano CS, et al:** Combined treatment with chemotherapy and neutron irradiation for limited non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 5(11):1716-1724, 1987