

## Cytotoxic Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Byeong-Bae Park

Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Non-small-cell lung cancer is one of the leading causes of deaths from cancer worldwide. There have been remarkable advances in the targeted treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) over the past several years. Survival outcomes are steadily improving as management paradigms shift in the diagnosis and treatment of advanced NSCLC. Customizing treatment based on histology and molecular typing has become a standard of care in this era of targeted therapy. Even as new chemotherapeutic agents are proving effective, a pivotal role for platinum-based chemotherapy doublets has been confirmed. Maintenance chemotherapy has become an option, but determining which patients will most benefit from it remains controversial in the real-world setting. Ongoing efforts to overcome resistance to targeted agents utilizing combination regimens of chemotherapy plus targeted agents, are currently being explored and optimized. This review highlights recent developments in novel chemotherapeutics. Despite advances in molecular medicine, there remains an essential role for chemotherapy in advanced NSCLC, even in the recent targeted therapy era.

**Key Words:** Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Chemotherapy, Adjuvant; Antineoplastic Agents

Correspondence to: Byeong-Bae Park  
우133-791, 서울시 성동구 왕십리로 222,  
한양대학교 의과대학 내과학교실  
혈액종양내과  
Division of Hematology/Oncology,  
Department of Internal Medicine,  
Hanyang University College of Medicine,  
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul  
133-791, Korea  
Tel: +82-2-2229-8335  
Fax: +82-2-2298-9183  
E-mail: bbpark@hanyang.ac.kr

Received 24 November 2013  
Revised 15 January 2014  
Accepted 23 January 2014

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 서 론

전 세계적으로 폐암은 매년 1,600,000명에 이르는 새로운 환자가 발생하고, 이 중 1,400,000명이 사망한다. 이는 전체 암 발생의 13%를 차지하고, 암 관련 사망의 18%를 차지하는 수치이다[1]. 2010년에는 폐암으로 인한 사망이 1,500,000건으로 증가하여, 전체 암 관련 사망의 19%를 차지했다[2]. 조직학적으로는 80% 정도가 비소세포폐암(non-small-cell lung cancer)이고, 이 중 32-40%는 기관지폐포암(bronchoalveolar carcinoma, BAC)을 포함한 선암(adenocarcinoma), 25-30%는 평편상피세포암(squamous cell carcinoma), 그리고 8-16%는 대세포신경내분비암(large cell neuroendocrine carcinoma)이 차지한다. 전체 비소세포폐암의 65% 이상은 진단 당

시부터 완전 절제가 불가능한 상태로 발견된다[3].

1990년대까지 진행성 폐암의 항암 치료는 조직학적 아형에 관계 없이 백금계 항암제 기반의 조합에 국한되었고, 여기에 실패한 환자에서는 더 이상 알려진 치료법이 없었다. 이후에 소위 “3세대 약물”로 불리는 gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel 등의 도입으로 인해 임상 연구에서 발표되는 전체 생존기간은 8개월에 이르게 되었다[4]. 2002년도에 Carney 등은 “폐암 치료는 효용의 한계에 이르렀고, 기존의 약물로는 추가적인 이득을 기대할 수 없다.”라고 언급했다[5]. 하지만 이후에, 전체 생존기간의 향상은 계속 이어져 12개월에 이르게 되었고, 일부 임상 연구에서는 그것보다 연장된 생존 기간을 보여주었다. 이러한 발전은 새로운 약제, 유전학적 분석 및 조직학적 아형에 따른 분류된 치료 등에 의해서이다

[6]. 최근에 도입된 폐암 병기 체계 및 새로운 조직학적 분류는 의사들로 하여금 이 질병에 더욱 일관적이면서도 정교한 접근을 가능케 했다. 또한 2차, 3차 치료 약제의 개발과 [7] 개선된 보존적 치료 [8] 역시 폐암 환자에서 전체 생존기간을 연장시키는데 공헌을 하였다.

본 종설에서는 비소세포폐암 환자에서 과거에 보고된 연구 및 최근 발표된 연구 결과 현재 권장되고 있는 치료 방침에 대한 것을 다루겠다.

## 본 론

### 1. 초기 폐암

수술이 가능한 초기(1기 및 2기) 폐암 환자에서는 수술적 절제가 치료 원칙이지만, 최근에는 정위적 체부 방사선치료(stereotactic body radiotherapy, SBRT)가 특히 동반 질환으로 인해 수술적 절제가 어려운 환자에서 도입되고 있다[9]. 일반적으로 정위적 체부 방사선 치료 이후의 성적은 수술 이후의 성적과 간접적으로 비교했을 때, 다소 떨어지는 것으로 알려져 있는데, 이는 이 치료를 받은 환자들의 전신 상태 및 동반 질환에서의 불리함 때문에 발생하는 표본 선택에서의 뺄림(selection bias)의 영향도 있을 것으로 보인다. 비디오 흉강경을 이용한 수술(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)은 개흉술에 비해 조직 파괴가 적기 때문에 회복기간이 짧다는 장점이 있다. 비록 개흉술과 직접 비교한 연구는 나와 있지 않지만, 간접적인 비교를 해 보면 종양학적 지표가 동등하게 나오기 때문에 비디오 흉강경을 이용한 수술은 유용한 술기라 할 수 있다[10].

종격동 림프절의 절제 등 최근 들어 수술적 치료의 발전이 있었으나, 수술 후 재발 환자 중 70%는 원격 전이를 동반하며, 이것에 의해 예후가 좌우된다[11]. 원격 전이를 조절하기 위해 보조적 항암치료와 수술 전 항암치료가 도입되었다.

몇몇 연구에서 백금계 약제를 기반으로 한 항암 요법으로 전체 생존율의 향상이 증명되었다. 두 개의 메타 분석에서 보조적 항암 치료를 받은 환자에서의 5년 생존율은 각각 5.4% (hazard ratio [HR] 0.89, 95% CI 0.82-0.96), 4.0% (HR 0.86, 95% CI 0.81-0.91) 향상됨을 보였는데, 이러한 이득은 대부분 2기, 3기 폐암 환자들에서 나타났다[12,13]. 이와는 반대로 한 3상 연구에서 보조적 항암치료가 1기 환자에서는 어떠한 이득도 없음을 보였으나, 종양 크기를 세분화했을 때, 1B 병기에서는 보조적 항암치료가 이득이 있을 수 있음을 보여주었다[14]. 종양의 대사를 방해하는 fluorouracil의 경구형 전구약물인 tegafur-uracil은 주로 일본에서 광범위하게 연구되었다. 여섯 개의 무작위 비교 연구를 분석한 메타 연구에서, 보조적 요법으로 사용한 tegafur-uracil은 초기 폐선암 환자에서 전체 생존기간을 연장시킴을 보였다(HR 0.74, 95% CI 0.61-0.88)[15]. 수술 후

보조요법과 수술전 요법(신보조 요법)을 비교했을 때, 두 요법 모두 전체 생존기간 및 무질병 생존기간에 있어서 비슷한 결과를 보여주었다[16]. 임상에서는 수술이 늦어질 때 종양 성장이 우려되는 것과 투여의 편리성 때문에 수술 후 보조요법을 주로 사용한다.

코크란 분석(Cochrane analysis)에서 수술 후 방사선 치료가 전체 생존기간에 악영향을 끼친다는 결과가 나온 이후 보조적 방사선 치료의 역할은 불분명해졌다[17]. 하지만 이후 방사선 치료의 발달과 함께 surveillance, epidemiology, and end results (SEER) 자료를 후향적으로 분석했을 때, N2 병기의 폐암 환자에서는 수술 후 방사선 치료를 받았을 때 전체 생존율의 향상이 있음을 증명했다(HR 0.86, 95% CI 0.76-0.96)[18]. 최근 메타 분석에서 수술 후 항암 치료와 방사선치료를 조합했을 때, 특히 3기 환자에서 전체 생존기간(HR 0.88, 95% CI 0.81-0.97)과 무질병 생존기간(HR 0.85, 95% CI 0.77-0.93)에서 유의한 향상이 있음을 보였다[13]. 따라서 수술 후 보조 방사선 치료에 대한 역할을 정확히 알기 위해서는 잘 짜인 추가적인 전향적 연구가 필요하다.

### 2. 3기 폐암

국소진행 또는 3기 폐암은 전체 비소세포폐암에서 30% 가량을 차지한다[19]. 이 질병 군은 종양 크기 및 위치를 반영하는 T 병기와, 림프절 침윤 범위를 반영하는 N 병기의 측면에서 볼 때 매우 이질적인 집단이므로 표준 치료 방침을 세우는데 어려움이 있다. 1980년대에는 3기 폐암의 표준 치료로 방사선 치료 단독이 주로 시행되었고, 중앙 생존기간은 10개월 미만, 3년 생존율은 10% 미만을 기대할 수 있었다. 이후 방사선 치료에 동시 항암 치료를 병행하는 방법이 연구되면서 의미있는 중앙 생존기간의 연장을 보고하였다[20-22]. 여기에 사용된 항암제는 주로 저용량의 백금계 약제로서 이는 방사선 감수성(radiosensitivity)을 향상시키고자 함이었다.

이러한 동시 항암 방사선 치료 이후에 약 70% 정도의 환자는 재발을 경험하게 된다. 대략 1/3은 국소 재발, 1/3은 원격 전이를, 나머지 1/3은 두 가지 모두의 형태로 재발한다. 이러한 문제점으로 인해 먼저 항암 치료를 시행하고 이후에 방사선 치료를 진행하는 순차 요법(sequential treatment)에 대한 연구들이 뒤따랐다. 대규모의 3상 연구들과 메타 분석 결과, 동시 항암 방사선 치료를 받은 환자 군에서 비록 중등도 이상의 식도염 등의 독성의 우려가 있지만 전체 생존기간 등 종양학적 지표에서 우월함을 보여, 이후 동시 항암 방사선 치료는 3기 폐암 치료의 근간으로 인식되었다[23-25].

이후에도 종양학적 지표들을 개선코자 하는 노력은 계속 되어, 동시 항암 방사선 치료 전에 유도 항암 치료를 추가하는 연구가 개시되었다. 2002년도에 Vokes 등이 발표한 무작위 2상 연구에서는 당시 새롭게 폐암 치료에 도입된 gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine을 각각 cisplatin과 병용해서 2주기의 유도 항암 치료를 시행한 후, 이 2주기는 동시 방사선 치료로 투여했다[26]. 187명의 환자

가 참여한 이 연구에서 유도 항암 치료의 반응률은 각 약제별로 40%, 33%, 44%였고, 동시 방사선 치료를 종료하고 난 후의 반응률은 각 약제별로 74%, 67%, 73%였다. 이와 같은 종양학적 지표들에서는 통계학적 차이를 보이지 못하였으며, 전반적으로 환자들의 내약성에서는 paclitaxel이 가장 우월하였기에 이후 같은 그룹에서 paclitaxel-carboplatin (TC)을 조합으로 하는 3상 임상 연구를 진행하였다[27]. 이 연구에서는 TC 기반의 동시 항암 방사선 치료(A군)와 그 전에 TC 유도요법을 시행 받고 이후에 동일한 동시 항암 방사선 치료를 시행(B군)한 것을 비교하였으며, 1차 목표는 B군에서 중앙 생존기간이 40% 향상되는 것을 보이고자 하는 것이었다. 총 366명이 참여하였고, A군에서의 중앙 생존기간은 12개월(95% CI 10-16), B군에서의 중앙 생존기간은 14개월(95% CI 11-16)로 통계학적 유의성을 보이지 못했다( $P=0.3$ ). 안전성 측면에서도 식도염, 호흡곤란 등에서 차이를 보이지 못했으며, B군에서 유도 항암 치료 기간 중에 3도, 4도의 호중구 감소증이 각각 18%, 20%에서 관찰되어, 동시 항암 방사선 치료 전에 유도 항암 치료를 추가하는 것은 권장되지 않는다고 결론지었다.

3기 폐암 환자의 치료에서 수술의 역할은 여전히 논란거리이다. 이것을 다룬 두 개의 3상 연구가 있는데 van Meerbeeck 등은 579명의 N2, 3A기 환자를 대상으로 3주기의 백금계 약제 기반의 유도 항암 치료를 시행한 후에 이종 반응을 보인 61%의 환자를 수술( $N=167$ )과 방사선 치료( $N=165$ )를 받는 연구를 진행했다. 양군의 중앙 생존기간은 각각 16.4개월, 17.5개월이었고, 5년 생존율은 15.7%, 14%여서 통계학적 유의성을 보이지 못했다(HR 1.06, 95% CI 0.84-1.35)[28]. Albain 등은 N2, 3A기 환자를 대상으로 cisplatin, etoposide 기반의 동시 항암 방사선 치료(45Gy)를 받게 하고 이후 수술을 받거나( $N=202$ ) 61Gy까지 방사선 치료를 받게 하는( $N=194$ ) 3상 연구를 진행하였다. 양 군의 중앙 생존기간은 각각 23.6개월, 22.2개월(HR 0.87, 95% CI 0.7-1.10,  $P=0.24$ )이어서 통계학적 유의한 차이가 없었다. 하지만 폐절제술(pneumonectomy)을 시행 받지 않고, 폐엽절제술(lobectomy)을 시행 받은 환자에서는 동시 항암 방사선 치료만 시행 받은 환자보다 종양학적 지표가 개선되었다[29].

이와 같이 3기 폐암 환자의 치료는 획일화하기 힘든 점이 있고, 환자의 상황 및 기관의 역량에 따른 다학제적 접근이 필수적이다.

### 3. 전이성 폐암

진행된 병기의 비소세포폐암 환자에서, 고식적 항암 치료의 효능은 16개의 무작위 연구를 대상으로 시행한 메타 분석에서 확인되었다. 이 연구에서는 전체 생존 기간의 개선(HR 0.77, 95% CI 0.71-0.83) 및 이것에 따른 1년 생존율의 개선(20% → 29%)를 보여주었다[30]. 현재 표준 치료는 백금계 약제 기반의 2제 병용 요법이다 (Table 1). 백금계 약제 간의 비교는 한 메타 분석에서, carboplatin이 cisplatin에 비해 비평편상피세포암 환자에서 반응률(HR 1.37,

**Table 1.** Cytotoxic chemotherapeutic agents for non-small cell lung cancer

Carboplatin and paclitaxel	Equally effective in terms of overall survival and progression-free survival
Cisplatin and gemcitabine	
Cisplatin and docetaxel	
Cisplatin and paclitaxel	
Carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab	Non-squamous only
Cisplatin and pemetrexed	Non-squamous only
Cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab	Non-squamous only
Docetaxel	Second-line therapy
Pemetrexed	Second-line therapy, non-squamous only
Irinotecan	Second-line therapy
Cisplatin and vinorelbine	Preferred adjuvant regimen in Europe
Tegafur or tegafur-uracil	Adjuvant regimen in Japan

95% CI 1.16-1.61)과 생존율에서 열등함을 보였다[31]. 하지만 cisplatin의 독성이 더 견디기 힘들기 때문에 약제의 선택은 환자의 상황에 따라서 적절하게 결정되어야 한다. Schiller 등의 보고에 따르면 3세대 약제와 두 가지 종류의 백금계 약물의 조합이 전체 생존기간 및 무진행 생존기간에 있어서 차이를 보이지 못했다[4].

폐암 환자의 중앙 연령이 70세에 이르기 때문에 고령 환자에서의 치료 방침을 고려해야 한다. 이전에는 이러한 환자들에서 단독 항암치료를 권장해 왔으나, 최근 연구에서는 고령 환자 및 활동도가 떨어진 환자에서도 백금계 약제를 조합한 2제 병용 요법의 효과가 입증되었다[32,33].

최근 전이성 비소세포폐암 치료에서의 화두는 유지 요법(maintenance treatment)으로 이것은 제1선의 치료에 반응이 있는, 최소한 안정 질병이상의 반응을 유지하고 있는 환자에서 약제를 계속 투여하는 것으로, 여기에는 원래 쓰고 있던 약제 중 하나만 사용하는 지속 유지(continuation maintenance)와 전혀 다른 약제도 변경해서 사용하는 교체 유지(switch maintenance) 요법이 있다. 두 개의 무작위 연구를 통해 백금계 약제 근간의 병용 요법 이후 안정 질병 이상의 반응을 보인 환자에서 pemetrexed, erlotinib으로 시행한 교체 유지요법이 전체 생존기간 및 무진행 생존 기간을 유의하게 연장시킴을 보였다[34,35]. 지속 유지 요법 또한 두 개의 무작위 연구에서 pemetrexed 투여 및 pemetrexed + bevacizumab 병용 투여 모두 유의한 종양학적 지표의 개선을 보였다[36,37]. 이와 같은 유지 요법에 관한 연구를 해석할 때 주의해야 할 점은, 연구에 참여한 대조군 환자들 중 상당수가 제2선 항암치료를 투여 받지 않았다는 점이다. 따라 향후 언제까지 치료를 지속할 것인지, 어떤 환자들에게서 유지 요법을 시행할 것인지, 독성 관리는 어떻게 할 것인지 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

조직학적 특성 또한 약제 효과 및 독성을 예측할 수 있는 인자로 알려지고 있다. Pemetrexed와 bevacizumab은 비평편상피세포암 환자에서만 국한해서 사용하도록 허가가 났다. Pemetrexed의 경우



에는 제1선, 제2선 모두에서 비평형상피세포암 환자에서 우월한 효능을 보여주었으며[6,38,39], 이는 이 약제의 표적 물질 중 하나인 thymidylate synthase의 종양 세포 내 농도가 선암에 비해 평형상피세포암에서는 높게 유지되기 때문이라는 추측이 있으나 추가적인 연구가 필요하다[40]. Bevacizumab은 평형상피세포암 환자에 투여 시 선암 환자에 비해서 심각한 폐출혈의 위험이 높아짐을 보여주었는데[41], 이는 평형상피세포암이 주로 흉강 중앙에서 발생하고, 이에 따라 주요 혈관들을 침윤하는 경우가 많기 때문일 것으로 생각한다.

#### 4. 현재 개발중인 세포 독성 약제

##### 1) Albumin-bound paclitaxel

Taxane 계열 약제는 비소세포폐암의 치료에서 10년 이상 널리 사용되어 왔다. 130 nm albumin bound paclitaxel (nab-paclitaxel)은 일반 paclitaxel과는 달리 소포 매개 세포물질 수송(caveolae mediated transcytosis)을 통해 종양 세포에 빨리 흡수된다. 이는 종양 세포에서 많이 발견되는 secreted protein, acidic and rich in cysteine (SPARC)에 albumin이 결합하여 전달이 이루어 지는 것으로 생각하고 있다[42]. 또한 일반 paclitaxel에는 있는 cremophor vehicle이 없기 때문에 과민 반응을 유발하지 않는다.

비소세포폐암의 제1선 Nab-paclitaxel + carboplatin을 일반 paclitaxel + carboplatin과 비교한 3상 임상 연구에서 nab-paclitaxel + carboplatin 군에서 반응률이 향상됨을 보였다(33% vs. 25%,  $P = .005$ )[43]. 이러한 이득 대부분은 평형상피세포암 환자에서 보였고(41% vs. 24%) 비평형상피세포암 환자에서는 관찰되지 않았다. 또한 nab-paclitaxel 투여군에서 더 적은 3도 이상의 신경병증이 관찰되었다. 하지만 이 연구에서는 전체 생존기간 및 무질병 생존기간의 연장은 보이지 못하였다. Paclitaxel에 의한 과민 반응이나 신경병증이 우려되는 환자, 혹은 평형상피세포암이면서 높은 종양 반응이 요구되는 경우에는 기존 paclitaxel과의 대체를 고려해 봐야 한다.

##### 2) Vintafolide

Vinca alkaloid는 비소세포폐암에서 효과를 보인 약제이지만 대부분의 경우 taxane과 pemetrexed로 대체되었다. Vintafolide는 엽산염(folate)과 vinca alkaloid의 결합물질이다. 75% 이상의 비소세포폐암은 면역염색에서 엽산염 수용체를 발현하기 때문에 이를 좋은 표적 물질로 생각할 수 있다. 최근 발표된 2상 연구에서  $^{99}\text{Tc-EC20}$  CT 스캔을 통해 엽산염 수용체를 발현하는, 불응성 비소세포폐암 환자를 선택한 후 vintafolide를 투여하였을 때, 임상적 이득(안정 질환 이상의 종양 반응)이 26%의 환자에서 발견되었다[44]. 현재 이 약제를 docetaxel과 병용 투여하는 2상 연구가 진행되고 있다.

##### 3) Eribulin mesylate

Eribulin mesylate는 해면에서 추출한 halichondron B의 유사체인데, 이 물질은 taxane이나 vinca alkaloid와는 다른 기전으로 미세소관(microtubule)의 작용을 방해한다. Eribulin mesylate는 이전에 anthracycline과 taxane을 투여 받은 유방암 환자를 대상으로 전체 생존기간의 연장을 보여서[45], 최근에 유방암 치료제로 승인 받은 바 있다. 이전에 taxane으로 치료받은 적이 있는 비소세포폐암 환자를 대상으로 진행한 2상 연구에서 반응률은 5%로 낮았지만 50%의 환자에서 안정 질환의 종양 반응을 보였다[46]. 이 약제는 현재 제2선에서 pemetrexed와의 병용 요법, 간헐적 erlotinib 투여와 병용 요법 등으로 연구되고 있다.

##### 4) Ixabepilone

Ixabepilone는 taxane과 유사하게 미세소관을 안정화시켜서 G2/M 세포주기 정지를 시키는 epithelone의 일종이다. 일부 전임상 연구에서 이 약제가 taxane 저항성 동물 모델에서 효과가 있음을 보여주었고, 이 약제는 현재 전이성 유방암 환자에서 승인이 된 상태이다. 비소세포폐암에서는 한 건의 무작위 2상 연구가 발표되었는데, 전체 생존기간을 포함한 여러 종양학적 지표를 아무것도 개선하지 못했다[47]. 이 연구의 연구자들은 beta-3 tubulin의 면역염색 상태가 나쁜 예후 인자임을 보였으나, ixabepilone 반응을 예측하는 인자는 아니었다. 현재까지는 paclitaxel에 비해 유의한 효과를 기대할 수 없는 상황이기 때문에 향후 비소세포폐암 치료에 이 약제의 역할은 불분명하다.

##### 5) Pralatrexate

Pralatrexate는 엽산유사체로, dihydrofolate reductase를 표적으로 한다. 최근에 비소세포폐암의 제2선 치료로서 erlotinib과 비교한 무작위 2상 연구에서 전체 생존기간 및 무진행 생존기간을 연장시키는 것을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다 [48]. Pralatrexate를 투여받은 100명의 환자 중 18명은 이전에 pemetrexed를 투여받았었다. Pemetrexed와는 달리 비타민 B<sub>12</sub>와 엽산염을 투여 받더라도 점막염의 발생을 막을 수 없었다. Pemetrexed가 광범위하게 쓰이고 있고, 독성 측면에서도 우월하기 때문에, 새로운 엽산유사체의 역할은 불분명하다.

## 결론

최근 20년간 비소세포폐암의 치료는 비약적인 발전을 보여주었다. 여기에는 몇 가지 요소들이 있다. 1) 영상학적, 내시경적 기술의 발달로 인해 치료 방침 설정에 필수적인 병기 설정이 정확해짐. 2) 방사선 치료, 수술 기법의 발달로 인해 국소 질환의 조절이 발전함. 3) 종양의 병리와 분자생물학적 이해가 높아져 약제 효능, 독성을

예측할 수 있는 항암 치료가 가능해진 점 등을 꼽을 수 있다. 이런 발전에도 불구하고 세포 독성 약제는 대부분의 비소세포폐암 환자의 치료에 있어서 가장 중요한 선택사항이다.

어떤 약제를 어떻게 조합해서, 어떤 순서로 투여할지, 수술이나 방사선 치료와의 조합은 어떻게 할지는 여전히 연구가 필요한 분야라고 할 수 있으며, 이 와중에 삶의 질 및 경제적인 이슈 또한 치료 방침을 정하는데 있어서 반드시 고려해야 한다.

## REFERENCES

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
- Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol* 2010;5:29-33.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
- Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346:126-8.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
- Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:192-201.
- Dienemann H, Hoffmann H. VATS lobectomy in stage I lung cancer: standard or experimental procedure. *Zentralbl Chir* 2012;137:228-33.
- Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-9.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
- Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010;375:1267-77.
- Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-51.
- Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4999-5006.
- Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:1380-8.
- Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002142.
- Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Jr., Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-5.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:452-8.
- Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
- Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.
- Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
- Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191-8.
- Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698-704.
- van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.
- Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86.

30. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-25.
31. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:847-57.
32. Quoix E, Zalcman G, Oster JB, Westeel V, Pichon E, Lavole A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079-88.
33. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro Rde A, Beato CA, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849-53.
34. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40.
35. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-9.
36. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:247-55.
37. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31:3004-11.
38. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
39. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3217-24.
40. Langer CJ, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria JC. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5311-20.
41. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
42. Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1041-53.
43. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-62.
44. Edelman MJ, Harb WA, Pal SE, Boccia RV, Kraut MJ, Bonomi P, et al. Multicenter trial of EC145 in advanced, folate-receptor positive adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2012;7:1618-21.
45. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-23.
46. Gitlitz BJ, Tsao-Wei DD, Groshen S, Davies A, Koczywas M, Belani CP, et al. A phase II study of halichondrin B analog eribulin mesylate (E7389) in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with a taxane: a California cancer consortium trial. *J Thorac Oncol* 2012;7:574-8.
47. Edelman MJ, Schneider CP, Tsai CM, Kim HT, Quoix E, Luft AV, et al. Randomized phase II study of ixabepilone or paclitaxel plus carboplatin in patients with non-small-cell lung cancer prospectively stratified by beta-3 tubulin status. *J Clin Oncol* 2013;31:1990-6.
48. Kelly K, Azzoli CG, Zatlouk P, Albert I, Jiang PY, Bodkin D, et al. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. *J Thorac Oncol* 2012;7:1041-8.