

□ 원 저 □

진행된 비소세포 폐암 환자에서 Concurrent Chemoradiotherapy와 Conventional Radiotherapy의 비교

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, *방사선종양학과

김휘정, 이동수, 송소향, *정수미, 김영균, *윤세철, 문화식, 송정섭, 박성학

= Abstract =

Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy with Conventional Radiotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Hui Jung Kim, M.D., Dong Soo Lee, M.D., So Hyang Song, M.D.,

*Su Mi Jung, Young Kyoan Kim, M.D., *Se Chul Yoon, M.D., Hwa Sik Moon, M.D.,

Jeong Sup Song, M.D., and Sung Hak Park, M.D.

*Department of Internal Medicine and *Radiation Oncology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

Background : Non-small cell lung cancer is one of the most frequent cause of death due to cancer in men, and its incidence among women is rapidly increasing.

Although there has been a recent surge of interest in combined modality therapy for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC), the optimal treatment is still not well established. Thoracic irradiation has long been the gold standard for locally advanced unresectable NSCLC. However, although conventional radiotherapy (XRT) can palliate symptom and improve local control of disease, it has at most only a modest effect on survival.

Recently, cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum) has been reported to enhance the cell-killing effect of radiation. For patients with unresectable NSCLC, cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy (CCRT) had the advantage of therapeutic response over XRT alone and therapeutic side effect more commonly occurred in CCRT group in EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) and other trials.

Objectives : We compared therapeutic response, compliance, and side effects between CCRT and XRT in patients with advanced NSCLC.

Patients and Method : Thirty patients with biopsy-proven inoperable NSCLC were randomized to one of two treatment arms. Arm A consisted of XRT, radiotherapy for 4~6 weeks (1.8 Gy given 20~33 times, in five fractions a week), and arm B consisted of CCRT, radiotherapy for 2 weeks (3 Gy given 10 times, in five fractions a week), followed by 3 week rest period and then radiotherapy 2 more weeks (2.5 Gy given 10 times, in five fractions a week), combined with 6mg cisplatin per square meter, given daily before radiotherapy.

We evaluate therapeutic response, compliance, change of performance status, side effects, and radiation pneumonitis by using the author's made scoring system

Results :

There was no significant difference in therapeutic response and compliance. But there was a significantly lower laboratory complication and radiation pneumonitis in CCRT group ($p < 0.05$).

There's significant negative correlation between stage and therapeutic response score in both groups ($R=0.353$, $p < 0.05$)

In both groups, patients with squamous cell carcinoma had a tendency to higher therapeutic response score than those with adenocarcinoma.

Conclusion : There was no difference between CCRT and XRT in respect to therapeutic response and compliance. But CCRT had a advantage of decreased side effects.

Key words : Non-small cell lung cancer, Concurrent Chemoradiotherapy

서 론

원발성 폐암은 나쁜 예후를 가지면서도 매년 발생률 및 이로 인한 사망률이 증가되고 있고¹⁾ 서양에서는 암으로 인한 사망 원인중 남자에서는 1위를 차지하며, 여자에서도 급격히 증가되고 있는 실정이다. 실제로 1995년 우리 나라 통계청 자료에 의해서도 위암, 간암에 이어 폐암이 3번째 사망 원인으로 자리잡고 있어 우리 나라에서도 폐암이 급격히 증가되고 있음을 알 수 있다²⁾. 폐암은 예후가 나쁜 암중의 하나로서, 전체적인 병기를 놓고 보았을 때도 5년 생존율이 13%정도에 불과하며 최근까지도 생존율을 향상시키지는 못하고 있는 실정이다³⁾.

원발성폐암의 80%를 차지하고 있는 비소세포성 폐암은 25%정도에서만 발견 당시 국소적 침윤만을 하고 있고, 나머지 대부분은 수술이 불가능한 3병기 이상에서 발견되며, 소세포폐암과는 달리 항암요법이나 방사선요법에 잘 반응하지 않기 때문에 아직도 이들의 평균 생존 기간은 8개월에서 12개월을 넘지 못하고 있다.

이들 진행성 폐암에 대한 치료 중 방사선요법은 진행된 폐암에서 증상 완화 및 국소적 질병의 조절에 가장 효과적인 치료법으로 여겨지지만 생존율을 높이지

는 못했고 최근 방사선요법에 항암제인 Cisplatin등을 병용하는 병합 요법이 소개되면서 방사선요법만을 실시한 경우보다 합병증 발생 및 순응 도면에서는 다소 떨어지나, 국소 질병 조절(local disease control)이나 원격 전이 예방이 우수하여 생존율을 향상시킨다는 보고가 있어 관심의 대상이 되고 있지만^{4~11)},반대로 별다른 장점이 없다는 보고들도 있어 아직 이렇다 할 만한 치료 원칙을 제시하지는 못하고 있는 실정이다.

이에 저자들은 방사선 치료를 요하는 비소세포성 폐암 환자에서 cisplatin을 함께 사용하는 병합 요법이 치료 반응, 환자 순응도, 부작용 면에서 방사선 단독 요법과 어떤 차이가 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1994년 1월부터 1995년 8월까지 본원에서 비소세포성 폐암으로 진단된 환자중 American Joint Committee의 암병기 결정에 의한 TNM system 으로 제 III 병기 이상이며 수술이 불가능했던 29명과 제 II 병기이나 수술을 거부했던 환자 1명을 포함해 모두

30명을 대상으로 하였고 추적 기간은 최소 6개월에서 18개월(평균 13.5개월)이었다.

2. 치료 방법

Concurrent chemoradiotherapy(CCRT)와 Conventional radiotherapy(XRT)의 선택은 무작위로 각각 15명씩 두군으로 나누어 시행하였다.

CCRT는 cisplatin과 방사선 치료를 병행하는 EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)protocol⁹⁾대로 시행하였으며, 방사선 치료는 2주 동안 총 3000 cGy를 10번에 나누어서 하루 300 cGy를 투여하고, 3주간의 휴식후 다시 2주동안 2500 cGy를 10번에 나누어서 하루 250 cGy를 투여해 총 5500 cGy를 주었고, 화학요법은 체표 면적 평방미터당 6mg의 Cisplatin을 정주로 방사선 요법 전에 투여하였다(Table 1). XRT단독 군에서는 총 방사선량 40~60 Gy를 4~6주간 1주에 5회씩 연속해서 나누어주는 방법으로 하였다.

3. 연구 방법

각 치료 군간의 평가는 평가 항목을 정하여 실시하였는데 치료 반응, 순응도, 치료에 따른 Performance status의 변화, 부작용 발현 빈도 및 방사선 유도성

폐렴 발생 빈도 등을 비교하는 한편, 전체 환자들을 대상으로 치료 반응과 각 임상적 지표들간의 상관관계를 관찰해 보았다.

1) 치료 반응 평가는 양군에서 모두, 치료를 시작하기 전 단순흉부 방사선 사진 상에서의 종양의 크기와 치료가 끝난 후 다시 검사한 단순 흉부 방사선 상의 크기를 비교하여 WHO의 판정 기준에 약간 변형을 하여 4단계로 분류 평가하였는데 완전 반응(Complete remission)은 모든 병변이 소실된 상태가 4주 이상 지속되는 경우로, 부분 반응(Partial response)은 모든 측정이 가능한 병변의 최장 직경과 그에 수직되는 직경의 곱의 합이 50%이상 감소된 상태가 4주 이상 지속된 경우로, 미소 반응(minimal response)은 50%이하로 감소된 경우로, 불변(no change)은 크기에 변화가 없거나 25%미만의 증가를 보이는 경우로, 진행은(progression)은 병변이 25%이상 증가하거나 새로운 병소가 출현하는 경우로 정의하여 완전 반응 4점, 부분 반응 3점, 미소 반응 2점, 불변이나 진행은 1점으로 평가하였다.

2) 순응도 평가는 환자들이 치료에 대한 일상적인 불편함을 중심으로 평가하여 치료 중이나 치료 후에 오심, 구토, 식욕부진, 전신쇠약감, 식도염 등의 증상이 있으면 각각 1점, 없으면 0점으로 하여 각 증상에 대한 점수를 합한 값으로 평가하였다.

3) 실행 능력(Performance status)의 변화는

Table 1. EORTC Protocol of CCRT

Tx	1st course			2nd course	
Day	D	D		D	D
	1	8	3weeks rest	1	8
RT	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
	(300 cGy × 10)			(250 cGy × 10)	
Cisplatin	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
(6mg/m ² /d)					

ECOG(Zubrod)의 실행 능력 평가표(Performance Scale)를 이용하여 치료 전에 Grade 0부터 Grade 4로 구분하여 치료후 나빠진 경우를 1점, 좋아지거나 변화가 없는 경우를 0점으로 하였다.

4) 치료를 하면서 발생되었거나 치료후 발생된 검사소견을 혈액검사로써 백혈구수, 혈색소 수치와 혈소판 수를 측정하였고, 생화학 검사상 공복 혈당, BUN/Creatinin, 전해질로서 Na, K, Ca, P를 검사하였고 간 기능 검사상 총단백질과 알부민, ALT와 AST, Alkaline phosphatase, 총 빌리루빈을 측정하여 이들 각 소견들에 대해 악화된 경우를 1점, 변화가 없는 경우를 0점으로 하여 각 소견들에 대한 점수를 합한 값으로 평가하였다.

5) 방사선 유도성 폐렴은 4단계로 구분하는 Late Lung Injury Score System을 따라서 구분하였는데 정도에 관계없이 치료후 단순 흉부 방사선 사진이나 전산화 단층 촬영상 방사선 유도성 폐렴이 나타난 경우를 1점, 그렇지 않은 경우를 0점으로 평가하였다.

6) 폐암 병기 판정은 1988년 New International Staging System(NISS)에 의한 TNM분류에 따라 구분하였는데 제 I 병기를 1점, 제 II 병기를 2점, 제 IIIa병기를 2.5점, 제 IIIb병기를 3점 그리고 제 IV 병기를 4점으로 하여 평가하였다.

7) 통계처리는 Student's t-test를 이용하여 양군 간을 비교하였고, P값은 0.05미만을 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연령, 성별 및 분포

대상 환자 수는 양군에서 모두 15명씩 30명이었다. 연령은 CCRT 군이 63.87세 XRT 군이 66.59세 였고 남녀 비는 CCRT 군이 14:1, XRT 군이 11:4로 대상환자중 남자의 빈도가 많았다. 조직학적으로 확진되지 않은 환자는 양군에서 한 명씩 모두 2명이었고, 확진된 환자는 28명으로 이들을 세포 유형에

따라 분류하면 CCRT 군에서 편평상피세포암(Squamous cell type)이 10명, 선암(Adenocarcinoma)이 4명이었고, XRT 군에서는 편평상피세포암(Squamous cell type)이 8명, 선암(Adenocarcinoma)이 5명, 거대세포암(Large cell type)이 1명이었다. 폐암 병기는 CCRT 군에서 제 II 병기가 1명, 제 IIIa 병기가 8명, 제 IIIb병기가 3명, 제 IV 병기가 4명이었고, XRT 군에서는 제 IIIa병기가 5명, 제 IIIb병기가 7명, 제 IV 병기가 4명이었다.

양군간에 종양의 위치별 분류는 우상엽의 경우 CCRT 군이 2명, XRT 군이 6명이었고, 우중엽이 각각 2명, 1명, 우하엽이 각각 4명, 1명, 좌상엽이 6명, 4명, 좌하엽이 1명, 3명이었다(Table 2).

Table 2. Patient's profiles in concurrent chemoradiotherapy group and conventional radiotherapy group

	CCRT	XRT
N	15	15
Age(yrs)	63.87 ± 11.52	66.59 ± 8.12
Sex(M : F)	14 : 1	11 : 4
(Cell Type)		
Squamous cell ca.	10	8
Adenoca.	4	5
Large cell ca.		1
(Stage)		
II	1	
III a	7	5
III b	3	7
IV	4	3
(Location)		
RUL	2	6
RML	2	1
RLL	4	1
LUL	6	4
LLL	1	3

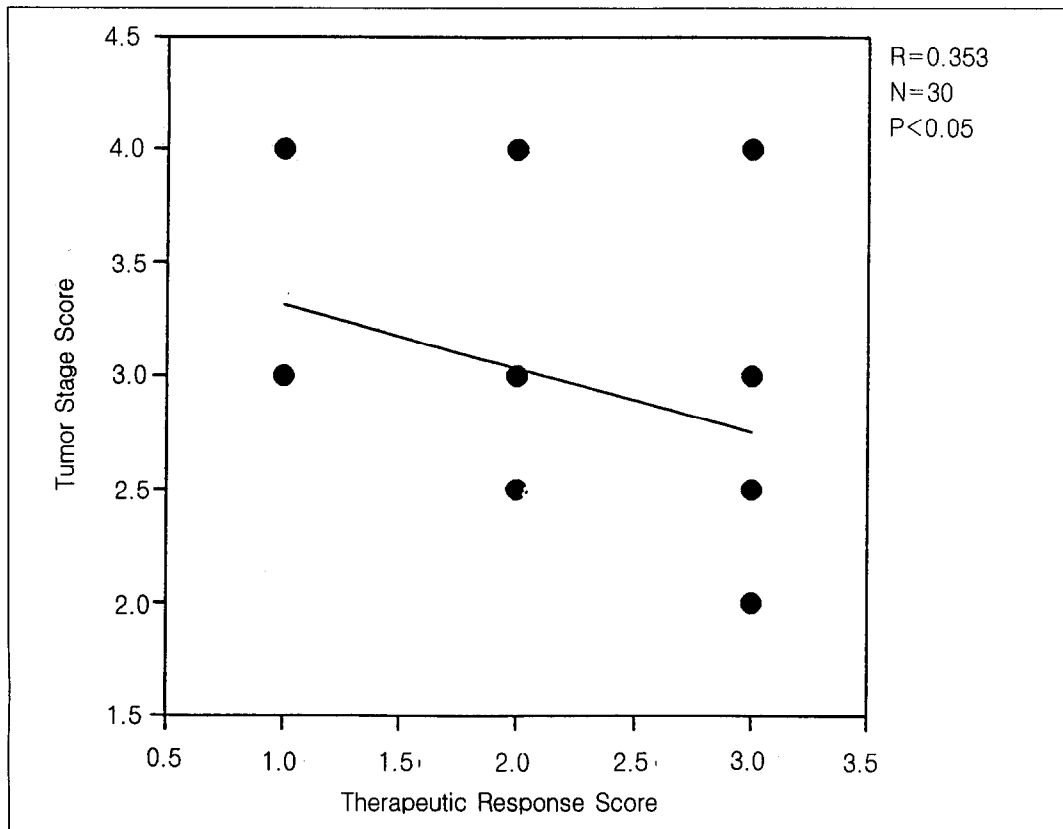


Fig. 1. Correlation between therapeutic response and tumor stage in NSCC patients treated with radiation therapy

Table 3. Clinical response scores in concurrent chemoradiotherapy group and conventional radiotherapy group

	CCRT	XRT
Therapeutic response	2.33 ± 0.82	2.20 ± 0.87
Compliance	2.33 ± 1.54	2.70 ± 1.39
Performance change	0.67 ± 0.49	0.53 ± 0.51
Laboratory complication	2.47 ± 1.60	$4.00 \pm 1.10^*$
Radiation pneumonitis	0.47 ± 0.52	$0.80 \pm 0.41^*$

* : $p < 0.05$ compared with CCRT Group

2. CCRT 군과 XRT 군의 임상 반응 점수 비교

치료 반응 점수는 CCRT 군이 2.33 ± 0.82 , XRT 군이 2.20 ± 0.87 로 양군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 순응도 점수도 CCRT 군이 2.33 ± 1.54 , XRT 군이 2.70 ± 1.39 로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. Performance status의 변화에 대한 점수에서도 역시 CCRT 군이 0.67 ± 0.49 , XRT 군이 0.53 ± 0.51 로 양군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

양군간의 치료 상의 부작용은 검사실 소견 상의 부작용으로 혈액검사상 혈청학 검사상의 변화와 혈청 생화학적 검사로 보았고, 다른 한편으로는 방사선 유도성 폐렴의 빈도로 보았는데, 검사실 소견상의 부작용 점수는 CCRT 군이 2.47 ± 1.60 , XRT 군이 4.00 ± 1.10 으로 의미 있게 감소되는 결과를 보였고, 방사선 유도성 폐렴의 빈도도 CCRT 군이 0.47 ± 0.52 , XRT 군이 0.81 ± 0.41 로 의미 있는 감소를 보였다 (Table 3).

3. 치료 반응과 각 임상 지표들간의 상관관계

전체 환자에서 치료 반응과 임상 지표인 순응도, Performance status, 검사실 소견상 부작용 빈도, 방사선유도성 폐렴 발생 여부, 폐암 병기와의 상관 관계를 비교한 결과 폐암 병기만이 유일하게 치료 반응 점수와 의미 있는 역상관관계가 있었고($R=0.353$, $P < 0.05$), 다른 평가 항목들은 치료 반응과 상관관계가 없었다(Fig. 1).

4. 치료 반응과 세포 유형간의 상관관계

① 양군을 세포 유형에 따라 편평상피세포암과 선암의 두 군으로 나누었을 때, 편평상피세포암군은 18명, 선암군은 9명이었다. 이들 양군의 치료 반응 점수를 비교해 보면, 편평상피세포암군에서 부분 반응이 8명, 미소 반응이 8명, 불변이 2명으로 평균 치료 반응 점수는 2.33 ± 0.69 , 선암군에서 부분 반응이 3명, 미소 반응이 3명, 불변이 3명으로 평균 치료 반응 점수는 2.00 ± 0.87 로 편평상피세포암군이 선암군보다 통계적 유의성은 없으나 치료 반응 점수가 다소 높은 경향을 보였다(Table 4).

② 같은 치료 군에서 세포 유형에 따른 치료 반응을 비교하기 위하여 CCRT군과 XRT군내에서 세포 유형에 따른 치료 반응을 비교하였다. CCRT군에서 편평상피세포암 환자가 10명, 선암 환자가 4명이었는데, 편평상피세포암 환자 군에서 부분 반응이 6명, 미

Table 4. Therapeutic response according to cell type in the entire group

	Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma
Total(n)	18	9
PR(n)	8	3
MR(n)	8	3
NC(n)	2	3
Mean therapeutic response score	2.33 ± 0.69	2.00 ± 0.87

Table 5. Therapeutic response according to cell type in the CCRT group

	Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma
Total(n)	10	4
PR(n)	6	1
MR(n)	3	1
NC(n)	1	2
Mean therapeutic response score	2.50 ± 0.71	1.75 ± 0.96

소 반응이 3명, 불변이 1명으로 평균 반응 점수는 2.50 ± 0.71 이고, 선암 환자 군에서는 부분 반응이 1명, 미소 반응이 1명, 불변이 2명으로 평균 반응 점수는 1.75 ± 0.96 으로 CCRT를 시행시 세포 유형에 따른 치료 반응의 평가에서 편평상피세포암 환자 군이 치료 반응 점수가 다소 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 5).

XRT군에서도 편평상피세포암환자가 8명, 선암 환자가 5명이었는데, 편평상피세포암환자 군에서 부분 반응이 2명, 미소 반응이 5명, 불변이 1명으로 평균 반응 점수는 2.13 ± 0.64 이고, 선암 환자 군에서는 부분 반응이 2명, 미소 반응이 2명, 불변이 1명으로 평균 반응 점수는 2.20 ± 0.84 로 나타나 XRT에 의한 치료에서도 세포 유형에 따른 치료 반응의 점수에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

Table 6. Therapeutic response according to cell type in the XRT group

	Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma
Total(n)	8	5
PR(n)	2	2
MR(n)	5	2
NC(n)	1	1
Mean therapeutic response score	2.13 ± 0.64	2.20 ± 0.84

③ 치료방법에따른 세포 유형별 치료 반응을 보기 위하여 편평상피세포암환자군 18명과 선암 환자군 9명을 CCRT군과 XRT군으로 나누어 치료 반응 점수를 비교하였다.

편평상피세포암 환자 군에서 CCRT를 받은 10명 중 부분 반응이 6명, 미소 반응이 3명, 불변이 1명으로 평균 반응 점수는 2.50 ± 0.71 이고, XRT를 받은 8명중 부분 반응이 2명, 미소 반응이 5명, 불변이 1명으로 평균 반응 점수는 2.13 ± 0.64 로 나타나 양군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

선암 환자 군에서도 CCRT를 받은 4명중 부분 반응이 1명, 미소 반응이 1명, 불변이 2명으로 평균 반응 점수는 1.75 ± 0.96 이고, XRT를 받은 5명중 부분 반응 2명, 미소 반응 2명, 불변 1명으로 평균 반응 점수는 2.20 ± 0.84 로 나타나 양군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

고 찰

비소세포 폐암은 진단시 25%정도에서만 수술적인 치료의 대상이 되고¹²⁾, 수술을 받은 경우에도 5년생존율은 25%를 넘지못하고 있는 예후가 불량한 암종의 하나로¹³⁾ 이런 불량한 예후는 생존율을 개선시키기 위한 여러 노력에도 불구하고 최근 수십 년간 별 변화를 나타내지 못하고 있는 실정이다. 방사선요법이 국소적으로 진행된 폐암의 경우 증상 완화 및 국소 질병

의 조절에 가장 효과적인 치료법으로 여겨지고 있지만 비록 고용량 방사선 치료를 받은 환자에서도 국소적 폐암재발률이 최소한 40~60%정도로 발생하기에^{14,15)} 생존율을 늘리지는 못했고 이런 재발율을 감소시키는 방법으로 1980년초부터 radiosensitizer로 cisplatin이 효과가 있다는 여러 보고들이 발표되면서 화학요법과 방사선 치료의 병합 치료에 관심을 기울이게 되었다^{15~19)}. 이런 병합 요법에 대한 연구들이 본격적으로 발표되기 시작한 것은 1990년대초 부터인데 방사선 치료와 화학요법을 병행한 경우가 방사선요법만 실시한 경우 보다 생존율을 향상시킨다는 보고가 있어 관심의 대상이 되고 있다. 이런 방사선 치료와 화학요법의 병용 요법은 화학 요법의 방법에 따라 두 가지 즉 유도 방사선요법(induction chemotherapy)이 끝난 후에 방사선요법을 실시하는 순차적 방법과 화학요법과 방사선 요법을 병행하여 진행하는 concurrent chemoradiotherapy로 나눌 수있다. Sequential chemoradiotherapy에 대한 보고로, Dillman등은 Cancer and Leukemia Group B(CALGB) trial 84~33에서 국소적으로 진행된 비소세포폐암 환자 155명에서 XRT를 실시하기 전에 두번의 vinblastine 과 cisplatin을 이용한 화학요법을 병용한 결과 평균 생존 기간과 5년 생존율을 비교했을 때 병용 요법을 시행한 군이 13.7개월과 19%, 방사선 치료만 시행한 군에서 9.6개월과 7%로 병합 요법 군에서 좋은 결과를 보고하였고⁴⁾, Le Chevalier등도 French multicenter trial에서 소위 'sandwich' regimen이라 하여 XRT전과 후에 vindesine, cyclophosphamide, cisplatin, lomustine을 가지고 화학요법을 병행한 경우가 XRT만 한 경우보다 평균 생존기간이 12개월과 10개월로 증가하였고, 2년과 3년 생존율을 추적한 결과 21%와 14%, 12%와 4%로 현저히 증가됨을 보고하였다. 이와 같은 생존율의 증가는 원격 전이가 더 잘 조절된 결과 생존율의 이득이 온 것으로 분석하였다⁷⁾.

최근에 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08과 Eastern Cooperative Oncology

Group(ECOG)4588은, Hyperfractionated radiotherapy를 포함시켜 연구하였는데, 그 동안 발표되었던 여러 방사선 화학요법의 긍정적인 결과와 1990년 RTOG 83-11에서 총 69.6Gy 이상의 용량을 하루 1.2Gy씩 두번에 걸쳐 주는 Hyperfractional radiotherapy가 XRT보다 유리하다는 결과를 바탕으로 1988년부터 490명의 환자들을 ①XRT(60 Gy once daily for 6 weeks)군, ②Hyperfractionated RT(69.6 Gy twice daily for 6 weeks)군, ③그리고 vinblastine 과 cisplatin으로 유도 화학 요법후에 방사선 치료를 받은, 3군으로 나누어 후향적연구를 시행하여 발표하였다²⁰⁾. 19개월간 추적하여 1년 생존율과 평균 생존 기간을 비교하였는데 ①XRT군이 46%/11.4개월 ②Hyperfractionated RT군이 51%/12.3개월 ③induction chemoradiotherapy군이 60%/13.8개월을 보여 chemoradiotherapy군이 XRT군과 Hyperfractionated RT군 보다 유의 있는 증가를 보인 반면, XRT군과 Hyperfractionated RT군을 비교했을 때는 p값이 0.83으로 통계적 유의성은 없었다.

Concurrent chemoradiotherapy에 대해서는 현재까지 화학 치료의 약제로 cisplatin을 중심으로한 대표적인 3편의 보고들이 있다. Hoosier Oncology Group에 의해 발표된 논문은 비교적 고용량의 cisplatin(70mg/m²)을 1일, 22일, 43일에 주는 방법으로 투여하였는데 XRT만 실시한 경우와 비교했을 때 생존율에 별다른 이득이 없었다²¹⁾. Trovo등은 저 용량의 cisplatin을 매일 투여하면서 XRT만 실시한 경우와 비교했는데 생존율이나 재발에 차이가 없었다고 보고하였다¹¹⁾. 그러나 European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC 08844)Group이⁸⁾ 331명의 원격 전이가 없는 NSCLC 환자를 ①첫 2주에 30Gy를 받고 3주 쉬고 나머지 2주간 25Gy를 받는 군 ②같은 방법으로 방사선 치료를 받으면서 매 주 첫째 날에만 30mg/m²의 cisplatin을 투여하는 군 ③같은 방법으로 방사선 치료를 받으면서 6mg/m²의 cisplatin을 매일 방사선

치료전에 투여하는 군의 3군으로 나누어 추적한 결과 매일 6mg/m²의 cisplatin을 방사선 치료 전에 투여하는 군에서 1년, 2년, 3년 생존율이 54%, 26%, 16%,로 방사선 치료만 받은 군의 46%, 13%, 2%보다 월등히 우수함을 보고하였다. 또한 방사선 치료를 받으면서 매 주 첫째 날에만 30mg/m²의 cisplatin을 투여하는 군에서는 나머지 두 군의 중간 정도의 생존율을 보이며 나머지 두 군과 비교시 유의한 차이를 보이지 않아 Hoosier Oncology Group의 보고²¹⁾와 같은 결과를 보여 주었다. 이들은 매일 6mg/m²의 cisplatin을 방사선 치료 전에 투여하는 군에서 생존율의 증가가 있었던 이유를 국소 병변 조절이 더 우수했던 때문으로 분석하였다.

이와는 반대로, 아직까지 발표된 논문 중에서 방사선 화학 병합 요법(chemoradiotherapy)이 장점이 없음을 보고한 발표들을 살펴보면, Soresi등의 보고에서 매주 일회씩 concurrent로 cisplatin을 투여한 결과 XRT보다 disease-free interval이나 평균 생존 기간의 이득이 없었다고 하였고⁹⁾, Mattson등은 cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin을 순서적으로 투여한 결과 XRT와 비교시 국소병변조절이나 생존 기간의 차이가 없다고 하였다¹⁰⁾. 또한 Gregor등은 cisplatin과 vindesine으로 유도 화학요법을 실시한 뒤에 방사선 치료를 한 경우가 XRT만 한 경우와 비교시 별다른 장점이 없음을 보고하였다²²⁾.

최근에 발표된 보고들에서 Hoosier Oncology Group은 240명의 환자를 대상으로 두군으로 나누어 3회의 방사선치료를 시행하면서 매회의 첫날에 cisplatin을 투여한 결과 생존 기간의 이득이 없음을 발표하였고²³⁾, Jeremic등은 169명의 환자를 대상으로 Hyperfractionated RT를 이용하여 연구하였는데 carboplatin과 etoposide로 Hyperfractionated RT를 병행한 군과 Hyperfractionated RT만 시행한 군에서 생존율을 비교한 결과 병행한 군에서 이득이 있음을 발표하였다²⁴⁾.

이상에서 언급한 것처럼 아직도 chemoradiotherapy에 대해서는 효과가 있다는 보고들과 별 이득

이 없다는 보고들이 서로 엇갈리고 있어 한가지 결론을 내리기에 어려운 점이 있는 것이 사실이다. Branislav 등은²⁴⁾ 이렇게 여러 보고마다 결과가 다른 이유를 국소적으로 침범한 NSCLC에서 방사선 치료가 가장 중요한 치료법임에도 불구하고 이상적인 치료 방법이 아직도 정립되어 있지 않아 각기 다른 방법을 사용하기 때문에 결과적으로 adjuvant chemotherapy의 효과를 판정하는데 어려움이 있음을 지적하였고 또한 화학요법에 이용되는 약물의 종류, 용량, 주는 방법 등이 각기 달랐고, 또한 연구에 포함시킨 환자들의 구성이 다양한 것도 한가지 원인으로 분석하였다. 이에 대해서 Walter 등은²⁵⁾ cisplatin을 중심으로한 병합 요법을 가장 효과적인 치료 방법으로 언급하면서 약물의 투여하는 시간과 방법이 효과를 결정짓는 가장 중요한 요인임을 주장하면서 이에 대한 시도로서 1997년에 완성되는 concurrent와 sequential chemoradiotherapy를 비교한 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG 9410)의 결과를 주목한다고 하였다.

본 연구에서 저자 등은 수술이 불가능했던 제Ⅲ병기 이상의 환자 29명과 수술을 거부했던 제Ⅱ병기 환자 1명을 포함해 30명을 대상으로 두군으로 나누어 XRT와 EORTC protocol에 의한 concurrent chemoradiotherapy를 실시한 뒤 각 치료 군간의 치료 반응, 순응도, 치료에 따른 수행 능력의 변화, 부작용 발현 빈도 및 방사선 유도성 폐렴 발생 빈도 등의 평가 항목을 정하여 비교하는 한편, 전체 환자들을 대상으로 치료 반응과 각 임상적 지표들간의 상관관계를 관찰해 보았다. 본 연구에서는 원격 전이가 있는 제Ⅳ병기 환자도 포함되어 있었는데 CCRT군에서 4명, XRT군에서 3명이 포함되었다. 대상환자들에 대한 평균 추적 기간은 13.5개월로 생존율이나 국소 재발율을 보기에는 해당하는 환자 수가 적고 추적 기간이 짧아 연구에 포함시키지 못하였다.

치료에 대한 임상 반응은 치료 반응, 순응도, performance status의 변화, 검사실 소견 상의 부작용, 방사선 유도성 폐렴의 유무 등을 점수화 하여 비교하

였다. 치료 반응 점수는 치료 전후의 단순흉부 방사선상 종양의 크기를 비교해 보았는데 양군간에 의미 있는 차이는 보이지 않아 소위 국소 질병 조절은 CCRT와 XRT사이에 별다른 차이가 없는 것으로 나타났다. 순응도 점수는 치료 중에 발생한 오심, 구토, 식도염 등 환자가 치료를 지속시키는데 장애가 될 수 있는 요인들을 중심으로 측정하였는데 여러 문헌에서 보면 cisplatin등을 사용하는 chemoradiotherapy군에서 부작용이 많이 발생하는 것으로 되어 있으나, 본 연구에서 볼 때 식도염의 빈도는 양군간에 차이가 없어 Schaake 등의 보고⁸⁾와 같았으며 오심, 구토 같은 부작용도 양군간에 별 차이가 없는 것으로 나타났는데 이는 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠지만 비교적 고용량의 cisplatin을 일주에 한번씩 비연속적으로 투여한 다른 연구에서 심한 폐섬유화증과^{8, 23)} broncho-esophageal fistula⁹⁾가 생겼다는 보고들이 있는 것으로 보아 본 연구의 cisplatin의 용량이 저 용량인 것이 요인이 된 것으로 사료된다. 수행 능력의 변화는 치료 전후에 보았는데 양군에서 모두 감소되는 경향을 보였으나 양군간에 유의한 차이는 보이지 않은 것으로 나타났다.

검사실 소견상 부작용은 XRT와 CCRT의 치료 과정에서 발생할 수 있는 부작용을 보았다.

부작용 점수는 CCRT 군이 2.47 ± 1.60 , XRT 군이 4.00 ± 1.10 으로 의미 있게 감소되는 결과를 보였고, 방사선 유도성 폐렴의 발생도 정도에 관계없이 발생된 경우와 발생되지 않은 경우를 비교한 결과 CCRT 군이 0.47 ± 0.52 , XRT 군이 0.81 ± 0.41 로 의미 있는 감소를 보인 것으로 나타났는데 이는 CCRT군에서는 중간에 3주의 휴식기를 가졌기 때문인 것으로 사료된다.

본 연구에서는 어떤 임상 지표가 생존율과 연관이 있는 지를 알아보기 위하여 환자의 생존율과 연관이 있다고 여겨지는 치료 반응 점수와 나머지 임상 지표들과의 상관관계를 보았는데, 폐암 병기만이 유일하게 치료 반응 의미 있는 역상관 관계가 있었고($R=0.353$, $P < 0.05$), 다른 평가 항목들은 치료 반응과

상관관계가 없는 것(Fig 1)으로 나타나 폐암 병기가 높으면 높을 수록 치료 반응도 좋지 않음을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 또한 세포 유형에 따른 치료 반응을 여러 면에서 관찰해 보았다. 치료 방법에 관계없이 세포 유형에 따라 편평상피세포암군과 선암군으로 나누어 치료 반응 점수를 비교해 본 결과 편평상피세포암군군이 두 가지 치료에서 모두 치료 반응 점수가 높은 경향을 보였다. 이번에는 이를 XRT나 CCRT군내에 같은 치료를 받은 군에서 비교해 본 결과 마찬가지로 CCRT군에서는 편평상피세포암군군이 치료 반응 점수가 높은 경향을 보였으나 XRT군에서는 차이를 보이지 않아 본 연구의 결과만으로는 CCRT군에서는 선암군보다 편평상피세포암군이 반응을 더 잘하는 경향이 있는 것으로 나타났다. 또한 같은 세포 유형에서 치료 방법에 따라서 두군으로 나누어 치료 반응을 비교하였는데 편평상피세포암군과 선암군 각각에서 치료 방법에 따른 차이는 없는 것으로 나타났다.

요 약

연구배경 :

폐암은 예후가 나쁜 암종의 하나로 특히 비소세포암의 경우 화학요법이나 방사선요법에 반응이 적고 대부분 수술이 어려운 제Ⅲ병기 이상에서 발견되기에 이들에 대한 예후를 증진시키기 위한 치료법의 개발에 관심이 집중되고 있다. 이와 관련하여 최근에 소량의 항암제를 투여하면서 방사선 치료를 병행하는 Concurrent chemoradiotherapy가 소개되면서 효과나 부작용 면에서 Conventional radiotherapy보다 우수한 것으로 알려져 관심의 대상이 되고 있다.

연구방법 :

대상은 1994년 1월부터 1995년 8월까지 본원에서 비소세포성 폐암으로 진단된 환자중 병기가 제Ⅲ병기 이상이며 수술이 불가능했던 29명과 제Ⅱ병기이나 수술을 거부했던 환자 1명을 포함해 모두 30명을 대상으로 무작위로 15명씩 CCRT군과 XRT군으로 나

누어 치료를 시행한 뒤에 각 치료 군간의 치료 반응, 순응도, 치료에 따른 performance status의 변화, 부작용 발현 빈도 및 방사선 유도성 폐렴 발생 빈도 등을 비교하는 한편, 전체 환자들을 대상으로 치료 반응과 각 임상적 지표들간의 상관 관계를 관찰해 보았다.

결 과 :

치료 반응 점수나 순응도 점수에서는 두군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았으나, 부작용 면에서는 검사실 부작용 점수 및 방사선 유도성 폐렴 점수가 각각 CCRT군이 XRT군에 비해 의미 있는 감소를 보였다($p < 0.05$)

전체 환자에서 병기와 치료 반응 점수 사이에는 의미 있는 역상관계가 있었으나($R=0.353$, $p < 0.05$) 다른 평가 항목들은 치료 반응과 상관관계가 없었다.

전체 환자군에서는 편평상피세포암군 환자가 선암 환자보다 치료 반응 점수가 다소 높은 경향을 보였으며, CCRT군과 XRT군내에서는 CCRT군에서 편평상피세포암군이 치료 반응 점수가 높은 경향이 있었다. 또한 같은 세포 유형에서 두 군간에 치료 반응 점수를 비교해 본 결과 양군간에 차이가 없었다.

결 론 :

이상의 연구 결과 CCRT는 XRT에 비해 치료 반응이나 순응도면에서는 차이가 없으나, 부작용이 적은 이점이 있는 것으로 사료되며 생존율에 대해서는 앞으로 추적 검사가 더 필요될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS : Cancer statistics, CA 40 : 9, 1992
2. 사망 원인 통계 연보 : 연구 동태 신고에 의한 집계. 통계청 1994
3. Ihde DC : Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med 327 : 1434, 1992
4. 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**: 940, 1990
5. Sause W, Scott C, Taylor S, et al : RTOG 8808 ECOG 4599, Preliminary analysis of a phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **13**: 325, 1994(abstr 1072)
 6. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al : Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small-cell lung cancer. First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* **83**: 417, 1991
 7. Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M, et al : Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **84**: 58, 1992
 8. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al : Effect of concurrent cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* **326**: 524, 1992
 9. Soresi E, Clerici M, Grilli R, et al : A randomized trial comparing radiation therapy versus radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* **15**: 20, 1988 (suppl 7)
 10. Mattson K, Holsti LR, Holsti P, et al : Inoperable non-small cell lung cancer : Radiation with or without chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**: 477, 1988
 11. 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 Biol Phys.* **24**: 11, 1992
 12. Freise G, Gabler A, Liebig S. Bronchial carcinoma and long-term survival. *Thorax* **33**: 228, 1978
 13. Thompson DT. Conservative resection in surgery for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* **53**: 159, 1967
 14. Schaake-Koning C, Schuster-Uitterhoeve L, Hart G, Gonzalez-Gonzalez D. Prognostic factors of inoperable lung cancer by high dose radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **9**: 1023, 1983
 15. Stanley K, Cox JD, Petrovich Z, Paig C. Patterns of failure in patients with inoperable carcinoma of the lung. *Cancer* **47**: 2725, 1981
 16. Bartelink H, Begg AC, Dewit L, Stewart FA. Combined treatment with radiation and anti-cancer drugs : experimental and clinical results. In : Bleehen N, ed. *Radiobiology in radiotherapy*. London : Springer-Verlag. 177, 1988
 17. Begg AC, Steqart FA, Dewit L, Bartelink H. Interactions between cisplatin and radiation in experimental rodent tumors and normal tissues. In : Hill B, Bellamy A, eds. *Antitumor drug-radiation interactions*. Boca Raton, Fla. ; CRC Press. 154, 1989
 18. Dewit L. Combined treatment of radiation and cisdiamminedichloroplatinum(II) : a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **13**: 403, 1987
 19. Douple EB. Platinum-radiation interactions. In : NCI monographs. No. 6. Washington. D.C. : Government Printing Office. 315. (NIH publication no. 88-2939), 1988
 20. Sause WT, Scott CB, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 88-08, and Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 4588 : preliminary results of a phase III trial in

- regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **87** : 198, 1995
21. Ansari R, Tokora R, Fisher W, et al. A phase III study of thoracic irradiation with or without concomitant cisplatin in locoregional unresectable non-small cell lung cancer : a Hoosier Oncology Group protocol(abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* **10** : 241, 1991
 22. Gregor A, Macbeth FR, Paul J, et al : Radical radiotherapy and chemotherapy in localized unoperable non-small-cell lung cancer : A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* **85** : 997, 1993
 23. Blanke C, Ansari R, Mantravadi R, Gonin R, et al : Phase III trial of Thoracic Irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer : A Hoosier Oncology Group Protocol. *J of Clin Oncology*, Vol 13, No 6(June), 1425, 1995
 24. Branislav Jeremic, Yuta Shibamoto, Ljubisa Acimovic, Ljubodrag Djuric : Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J of Clin Oncology*, Vol 13, No 2(February), 452, 1995
 25. Walter J. Curran, Jr : New therapeutic strategies involving radiation therapy for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* **107** : 302S, 1995
-