

Compliance with Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer

Purpose: To evaluate the compliance of patients who underwent complete resection of non-small cell lung cancer (NSCLC) with adjuvant chemotherapy. **Materials and Methods:** Between January 2004 and May 2006, patients who underwent a complete resection for NSCLC were referred to oncologists for adjuvant chemotherapy. Three or 4 cycles of platinum-based adjuvant chemotherapy was then performed according to the protocol or the preference of the oncologists. **Results:** Two hundred and thirty-two patients were enrolled in this study. The median age of the study group was 60.9 years and 76.7 % of the patients enrolled were male. 34.9%, 28.8% and 36.2% of the patients were in stage IB, II and III respectively. In addition, 142 of the patients (61.2%) completed all planned cycles, whereas 65 patients (28%) received no therapy. The causes of start failure for adjuvant chemotherapy consisted of decreased postoperative performance status (n=39), refusal (n=13) and distant metastasis at the initial follow-up (n=2). The causes of cessation during adjuvant chemotherapy included the occurrence of severe adverse effects (n=12), aggravation of the disease with newly developed metastasis (n=4) and others (n=6). The mortality related to the adjuvant chemotherapy was 1.3 % (n=3), all of the fatalities were due to pneumonia and sepsis. Univariate analysis showed that age, postoperative complications and pathologic staging were the significant factors that determined whether the adjuvant chemotherapy was completed. Multivariate analysis demonstrated statistically significant differences in compliance when age and pathologic staging were considered. **Conclusion:** Adjuvant chemotherapy for completely resected NSCLC was performed with satisfactory compliance in approximately 60% of the patients included in this study, and age plays an important role in the compliance of adjuvant chemotherapy. Elderly subsets will be examined to help determine the effect of age on compliance and outcome. In addition, the medical oncologist tended to complete the adjuvant chemotherapy for more advanced cases of lung cancer than for stage IB lung cancer. (J Lung Cancer 2007;6(2):78-84)

Key Words: Non-small cell lung carcinoma, Surgery, Adjuvant chemotherapy, Treatment compliance

Hyun-Sung Lee, M.D., Ph.D.
Moon Soo Kim, M.D.
Jong Mog Lee, M.D.
Heung Tae Kim, M.D.
Bo Ryong Hwang
Dong Seok Han
Hyun Kyong Ahn and
Jae-Il Zo, M.D., Ph.D.

Center for Lung Cancer, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Gyeonggi, Korea

Received: October 23, 2007
Accepted: November 9, 2007

Address for correspondence
Hyun-Sung Lee, M.D., Ph.D.
Center for Lung Cancer, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, 111, Jeongbalsanno, Ilsan-dong-gu, Goyang, Gyeonggi 410-769, Korea
Tel: 82-31-920-1648
Fax: 82-31-920-2798
E-mail: thoracic@ncc.re.kr

서 론

비소세포폐암에서 수술 후 시스플라틴(cisplatin) 기본 보조항암치료가 5년 생존율을 약 5% 향상시킬 수 있음을 시사한 1995년의 메타분석 이래로 이를 입증하기 위한 많은 임상시험이 시행되었다(1). 그러나 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3590 (Intergroup 0115)(2) 및 Big Lung Trial (BLT)(3)같은 임상연구뿐 아니라 Adjuvant Lung Project Italy

(ALPI)(4)와 같이 1,000명 이상이 참여한 큰 규모의 연구도 모두 수술 보조항암요법의 생존율 향상 효과를 입증하는데 실패하였다. 2003년에 이르러 수술 보조항암요법의 생존율 향상에 대한 의미 있는 연구 결과들이 나오기 시작하였는데, International Adjuvant Lung Trial (IALT)은 완전절제된 I~III기 비소세포폐암에서 시스플라틴 기본 보조항암치료가 약 4%의 5년 생존율 향상 효과가 있음을 보고하였다. IALT 임상시험은 현재까지의 임상시험 중 가장 규모가 큰

3상 연구로서 1867명의 환자를 등록하였는데, 특히 II~III기 환자에서 수술 보조항암요법의 효과가 큰 경향을 보여 주었다(5). 2004년에는 수술 보조항암요법의 효과를 확인시켜주는 두 개의 임상시험, 즉 National Cancer Institute of Canada와 Intergroup JBR.10 (NCIC-JBR.10)(6) 및 Cancer And Leukemia Group B (CALGB) 임상시험 9633(7)의 결과가 보고되었다. NCIC-JBR.10은 482명의 완전절제된 IB~IIB기 비소세포폐암 환자들을 무작위로 수술 후 시스플라틴과 비노렐빈(vinorelbine) 항암치료가 약 15%의 5년 생존율 향상 효과가 있음을 보고하였다(위험도, 0.70; $p=0.012$). 이 연구에서 시행한 세부군 분석은 보조항암치료가 IB기에서는 효과가 없음을 시사하였다. 그러나 같은 해 CALGB 9633 임상시험은 344명의 완전절제된 IB기 비소세포폐암에서 무작위로 수술 후 파클리탁셀(paclitaxel)과 카보플라틴(carboplatin) 보조항암치료가 12%의 4년 생존율 향상 효과가 있음을 보고하였다(위험도, 0.62). 이상의 결과들로 2004년에 이르러 완전절제된 IB-IIIa기 비소세포암 환자에서 수술 시스플라틴 기본 보조항암치료가 표준치료로 인정받게 되었다.

2005년에는 수술 보조항암요법의 효과를 확인한 또 하나의 임상시험인 Adjuvant Navelvline International Trialist Association (ANITA) 임상시험의 결과가 보고되었다(8). 840명의 완전절제된 IB-IIIa기 비소세포폐암 환자에서 수술만 받은 군과 수술 후 시스플라틴과 비노렐빈 보조항암치료를 받은 군을 비교하였을 때 약 9%의 5년 생존율 향상을 관찰할 수 있었다(위험도, 0.79; $p=0.013$).

1977년에 북미에서 수술 보조항암치료를 평가하기 위해 형성된 Lung Cancer Study Group은 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 독소루비신(doxorubicin), 시스플라틴(cisplatin) (CAP)을 이용한 몇몇의 무작위연구를 시행하였다(9~11). 이 연구에서 단지 50%만이 계획된 용량을 받았다. 유럽에서 시행된 연구도 사이클로포스파마이드를 포함한 약제를 가지고 시행한 보조항암치료에 대한 순응도도 유사한 결과를 보였다. 무작위 Finnish 연구에서도 57%만이 계획된 용량으로 치료를 받았다(12). 과거부터 지지요법의 엄청난 발전에도 불구하고 최근 시스플라틴 기본 보조항암치료의 순응도는 단지 근소하게 나아졌음을 보였다. 북미(2,13), 일본(14), 유럽(3~5)의 Intergroup 임상시험은 단지 58~69%만이 계획된 대로 보조항암치료를 완료하였다. NCIC-JBR.10 연구에서 수술 보조항암치료 시행군 215명에 대한 순응도 조사도 치료완료는 108명으로, 50%에 그쳤다. 또한 연령이 많을수록, 여자, 전폐절제술을 시행한 경우 순응도가 떨어짐을 보고하였다(15).

이 연구의 목적은 완전절제된 비소세포암에서 수술 보조

항암치료의 순응도와 수술 보조항암치료의 완료에 대한 예측인자를 평가 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 환자

2004년 1월부터 2006년 5월까지 국립암센터 폐암센터에서 비소세포폐암 612례의 폐절제를 시행하였다. 폐엽절제술 444예(72.5%), 이폐엽절제술 52예(8.5%), 전폐절제술 72예(11.9%), 췌기절제술 또는 구역절제술 44예(7.1%)를 시행하였다. 이 중 본 연구는 수술 보조항암치료의 대상에서 252예를 제외하였다. 제외의 원인은 폐엽 췌기절제술이나 구역절제술을 시행한 44예(7.1%), 술전 보조항암치료를 시행하였던 37예(6%), 술후 보조방사선치료를 하였던 23예(3.6%), 재발성 폐암 8예(1.3%), 술후 사망 15예(2.45%), 술후 병기 중 IA기 91예(14.9%), IIIB기 30예(4.9%), IV기 4예(0.7%)이었다. 본 연구에서는 폐엽절제술 이상의 수술을 시행하였고, 완전절제된 비소세포폐암으로 술후 병기가 IB기부터 IIIa기까지를 포함하였다. 수행능력(ECOG) 0 또는 1의 환자를 대상으로 하였다. 술후 보조항암치료의 완료는 임상 프로토콜이나 종양내과 전문의의 선호도에 따라 사용 약제를 정하고 그 약제에 따라 3 또는 4주기를 시행한 경우를 완료로 정의하였다. 술후 보조항암요법은 술후 4주에서 8주 사이에 외래에서 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 이 연구에서는 국립암센터 내에서 전향적 연구를 위한 적절한 항암 치료제를 선택하기 위해 여러 가지 약제 및 용량을 혼용하여 시도 사용한 과도기가 포함되어 있어 술후 보조항암요법 중 계획된 용량의 감소 투여 여부는 따로 분석하지 않았다.

변수로서 연령, 성별, 폐기능, 흡연의 유무, 수술범위, 흉강경 수술 여부, 술후 병기, 조직학적 형태, 수술시간, 재원기간, 술후 합병증 발생여부, 수술부터 보조항암요법까지의 시간간격을 조사하였다.

2) 수술 및 술후 관리

수술 전 모든 환자들은 흉부 단순 촬영, 흉부 및 복부 컴퓨터 단층 촬영, 뼈 동위원소 검사, 뇌 자기공명영상, 양성자 동위원소 컴퓨터 단층촬영 그리고 기관지 내시경을 시행 받았다. 술전 폐기능 검사는 강제 호기량(forced vital capacity) 및 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second)을 측정하였다.

모든 수술은 전신 마취 하에 진행하였고, 수술은 4명의 수술자에 의해 시행되었다. 수술은 5번째 늑간사이를 통한

후측방 개흉술을 하였다. 모든 환자에서 종격동 임파절 청소술을 시행하였다. 절제된 종양과 림프절을 자세히 관찰하여 병리학적 병기가 결정되었다.

모든 환자들은 수술이 끝난 후 수술실에서 발관하였으며, 수술 당일은 상태관찰을 위하여 중환자실로 이송되었다. 수술 후 통증 관리는 대부분의 환자에서 경막외 진통제 및 전신적 마약을 이용하였다. 적극적인 호흡기 관리, 조기 보행을 권장하여 호흡기계 합병증을 최소화하려 노력하였다.

통계는 SPSS v 13.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL)을 이용하였다. p값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 의미가 있는 것으로 간주하였다. 술후 보조항암치료를 완료한 군과 완료하지 못한 군의 단변량 분석 비교에서 연속변수에서는 t-test를 이용하였고, 비연속변수는 카이제곱이나 Fischer's exact test를 이용하여 분석하였다. 단변량 분석에서 p값이 0.2 이하인 변수에서 다변량 분석을 시행하였다.

결 과

술후 보조항암치료의 대상이 360명이었다. 이 중 128명(35.6%)의 환자에서 급성 폐손상이나 급성 호흡부전증후군 같은 술후 호흡기계 합병증이 있었거나 술후 수행능력이 불량한 경우, 이증성 폐암의 이유로 흉부외과 전문의의 결정에 의하여 수술 후 보조항암요법을 위하여 종양내과 전문의에게 협진을 의뢰하지 않았다. 232명에서 술후 보조항암요법을 위하여 종양내과 전문의에게 의뢰하였다. 이 연구는 232명을 대상으로 진행되었다. 평균연령은 60.9±9.1세였고 178명(76.7%)에서 남성이었다(Table 1). 술후 환자의 흐름에 대해 모식도를 통하여 기술하였다(Fig. 1).

1) 술후 보조항암치료 실패의 원인

종양내과 전문의에게 술후 보조항암치료를 의뢰하였지만 흉부외과 전문의와 의견과는 달리 보조항암치료를 시행하지 못한 경우가 232명 중 65예(28%)에서 있었다. 그 원인으로서는 불량한 술후 수행능력이 39예(16.8%), 경제적인 이유로 치료의 거부가 13예(5.6%), 원격전이가 2예(0.9%), 술후 절연 기관지의 허혈이나 추적 흉부 컴퓨터 단층촬영상 폐동맥 혈전 등 기타 11예(4.7%)가 있었다. 수술 직후 다른 장기로의 원격전이는 술후 병기가 IB기인 암육종 환자에서 골반 뼈로의 전이가 증상과 함께 발견되었고, 술후 병기 IB기인 분화도 나쁜 선암 환자에서 양측성 부신으로 전이가 술후 첫 추적 관찰시 발견되었다.

술후 보조항암치료를 시작하였지만 완료하지 못하고 중간에 그만 둔 경우가 25예에서 있었다. 그 이유는 술후 보조

Table 1. Patient Characteristics (n=232)

Variables	Number (%)
Male	178 (76.7)
Operation procedure	
Lobectomy	207 (89.2)
Pneumonectomy	25 (10.8)
VATS*	20 (8.6)
Histology	
Squamous cell carcinoma	115 (49.6)
Adenocarcinoma	95 (40.9)
Others	22 (9.5)
Pathologic staging	
Stage IB	81 (34.9)
Stage IIA	8 (3.5)
Stage IIB	59 (25.4)
Stage IIIA	84 (36.2)
Chemotherapy start failure	65 (28.0)
Chemotherapy regimen	
Gemzar®+Cisplatin (GP)	79 (34.1)
Taxol®+Cisplatin (TP)	46 (19.8)
Gemzar®+Carboplatin (GC)	4 (1.7)
Taxol®+Carboplatin (TC)	14 (6.0)
Navelbine+Cisplatin (NP)	6 (2.6)
Irinotecan+Cisplatin (IP)	5 (2.2)
Etoposide+Cisplatin (EP)	6 (2.6)
Others	7 (3.0)

*VATS: video-assisted thoracic surgery

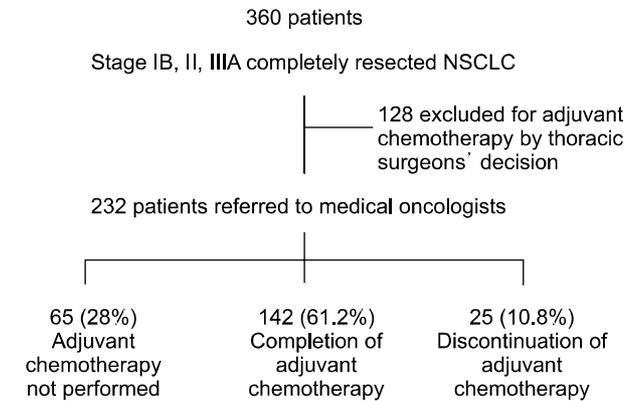


Fig. 1. Adjuvant chemotherapy treatment flow from thoracic surgeons to medical oncologist. NSCLC: non-small cell lung cancer.

항암치료와 관련되어 패혈증으로 사망한 예가 3예(1.3%), 중등도 4의 약제에 대한 심각한 부작용이 12예(5.2%), 새롭게 발견된 원격전이가 4예(1.7%), 경제적인 문제가 6예(2.6%)에서 있었다.

종양내과 전문의에게 의뢰된 232명의 환자 중 술후 보조항암치료 시작은 167명에서 시행되었고 이 중 142명(85%)

Table 2. Univariate Analysis according to the Completion of Adjuvant Chemotherapy

Variables	Completion (n=142)	Discontinuation (n=25)	p value	None (n=65)	p value
Age (year)	59.0±8.9	59.4±10.9	0.847	65.4±6.8	<0.001
Sex (male/female)	104/38	19/6	0.813	55/10	0.085
Preop. PFT*					
FEV1 (liter)†	2.37±0.65	2.52±0.51	0.283	2.27±0.56	0.144
FEV1 (%)	91.4±20.2	94.1±19.5	0.536	91.6±18.5	0.940
FVC (liter)‡	3.26±0.71	3.39±0.69	0.358	3.19±0.76	0.380
FVC (%)	90.4±14.11	90.7±14.8	0.912	89.2±13.77	0.551
Smoking	100	15	0.350	53	0.071
Pneumonectomy	17	2	0.742	6	0.653
Pathologic staging			0.616		0.045
IB	43	5		1	
IIA	7	0		18	
IIB	38	8			
IIIA	54	12			
Histology			0.328		0.076
Adenocarcinoma	61	13		40	
Squamous cell ca.	67	8		0.076	
Others	14	4			
Operation time (minutes)	192.3±59.5	210.6±92.1	0.346	205.4±57.6	0.266
In-hospital stay (days)	11.9±3.4	13.6±6.5	0.065	15.6±14.2	0.064
VATS§	14	1	0.474	5	0.492
Postoperative complications	41	6	0.644	30	0.013
Interval from surgery to chemotherapy (days)	34.5±8.8	36.6±9.9	0.297	-	-

*PFT: pulmonary function test, †FEV1: forced expiratory volume in 1 second, ‡FVC: forced vital capacity, §VATS: video-assisted thoracic surgery

에서 술후 보조항암치료를 완료할 수 있었다.

2) 술후 보조항암치료 완료에 영향을 주는 요인분석

종양내과 전문의에 의해 술후 보조항암치료의 결정에 영향을 주는 요인에 대한 단변량 분석결과, 연령, 술후 병기, 술후 합병증 발생여부가 통계학적인 의미를 지녔다. 종양내과 전문의는 환자가 고령일수록, 술후 병기가 낮을수록, 그리고 술후 합병증이 발생한 경우, 술후 보조항암요법을 시행하는 것을 선호하지 않았다. 남성, 흡연, 조직학적 소견이 편평상피 세포암인 경우, 재원기간이 길수록 통계학적으로 의의가 있지는 않으나 술후 보조항암치료를 시행하지 않는 경향을 보였다.

일단 종양내과 전문의에 의해 술후 보조 항암치료가 시작되면 완료하는 비율은 85%로, 연령, 성별, 폐기능, 흡연 유무, 수술범위, 술후 병기, 조직학적 형태, 수술시간, 흉강경 수술 여부, 수술의 범위, 술후 합병증 발생에 관계없이 보조항암요법이 시행되었다. 술후 약 평균 5주에 보조항암요법은 시작되었다. 술후 보조항암치료를 시작한 후 중도에 그만두는 경우는 재원기간이 길었던 경우에 완료하지 못하는 경향을 보였다(p=0.065)(Table 2).

Table 3. Multivariate Analysis of Adjuvant Chemotherapy

Variables	p value	Odds ratio	95% CI
Sex	0.347	1.993	0.473~8.393
Age	<0.001	0.895	0.850~0.943
Operation time	0.687	0.999	0.994~1.004
In-hospital stay	0.136	0.949	0.885~1.017
Histology	0.367	1.151	0.643~2.06
Postoperative complications	0.229	0.636	0.304~1.33
Smoking	0.867	0.893	0.239~3.342
FEV1*	0.761	0.903	0.469~1.741
Pathologic staging	0.045		

*FEV1: forced expiratory volume in 1 second

다변량 분석결과 연령과 술후 최종병기가 비소세포암에서 완전절제 후 종양내과 전문의에 의한 술후 보조항암치료를 시행하는 예측인자였다. 즉 연령이 낮을수록, 병기가 진행된 경우, 술후 보조항암치료가 적극적으로 시행되었다 (Table 3). 하지만 일단 술후 보조항암치료 시작 후, 중도에 술후 보조항암요법을 그만 두는 것에 대한 통계학적으로 의의 있는 예측인자는 발견하지 못하였다.

고안 및 결론

I기, II기의 조기 비소세포폐암에서는 수술이 표준치료이다. 하지만, 이러한 조기 폐암에서도 5년 생존율은 38%에서 67%(16)로 상당히 개선시켜야 할 필요성을 가지고 있다. 또한, 재발형태가 75%에서 원격전이로 나타나기 때문에 보조적인 치료로 전신적인 치료가 절실하다(17). 비소세포폐암 IB기에서 수술 후 보조항암요법의 긍정적인 결과는 CALGB 9333 임상시험에 그치지만, 완전절제된 IB기, IIA기, IIB기, IIIA기에서 양호한 수행능력을 지닌 환자에서는 수술 플라티넘(platinum) 기본 항암보조요법이 표준 치료가 되었다.

모든 항암약제는 투여용량에 제한을 주거나 여러 차례 투여가 계획된 치료의 지연을 가져오는 독성을 나타낸다. 오래 전부터 수술 보조항암요법의 임상시험에서 순응도가 수술 전 보조항암요법에 비해 월등히 떨어지는 것이 주요 관심사이자 수술 보조항암요법의 제한점이었다. Lung Cancer Study Group (LCSG)에서 CAP 약제로 수술 보조항암치료에 대한 여러 무작위임상시험을 하였다. LCSG 772(9)에서 보조항암요법군 62명 중 15명이 항암치료를 시행하지 못했으며 평균 축적 약제용량은 계획된 약제용량의 58%밖에 투여되지 않았다. LCSG 791(10)에서는 여섯 주기 CAP 유무와 동반한 방사선치료를 무작위 임상시험을 한 결과, 항암치료군에서 68%가 적어도 4주기가상은 받았지만 6주기 모두를 받은 것은 단지 51%에 그쳤다. LCSG 801(11)에서는 T1N1이나 T2N0 폐암환자에서 CAP 약제로 4주기를 받거나 관찰하는 것으로 하는 무작위실험에서 단지 53%만이 4주기 치료를 받았다. 유럽의 연구도 비슷한 순응도를 보고하였다. 절제된 T1-3N0 환자에서 CAP 와 관찰군으로 무작위 임상시험 결과 시스플라틴이 40 mg/m²로 저용량임에도 불구하고, 70%가 4주기 중 3주기의 치료를 받았지만, 4주기 계획된 치료를 완료한 환자는 오직 57%에 그쳤다(12).

IALT 임상시험에서 26% 환자에서 치료를 완료하지 못하

였고 이들 중 반 이상에서 부작용이 발생하였다(5). 플라티넘으로 인한 치명적 독성은 투여용량에 의존성이 없었으며 0.6%에서 2.4%에서 발생하였다. CALGB 9633에 대한 치료의 순응도 평가는 173명 중 124명 즉 73%에서만 항암치료 투여에 대한 정보가 유용하였고 이 중 85%가 네 주기의 투여를 받았을지라도, 이 중 35%가 투여용량을 감량하였고 55%만이 계획된 용량으로 4주기를 투여 받았다(7). JBR.10 임상시험에서는 고열성 중성구 감소증의 발생로 인하여 비노렐빈의 용량을 감소시켰고 19%의 환자에서 항암치료 관련 독성으로 입원이 불가피하였다. 단지 48%만이 4차례의 계획된 주기의 시스플라틴 기본 보조항암치료를 완료하였다(6). ANITA 임상시험에서는 나벨빈(navelbine) 투여시 계획된 용량의 56% 용량에서, 시스플라틴은 76%의 용량이 투여되었다(8)(Table 4).

본 연구에서는 수술 후 비소세포암 환자가 항암치료를 완료하기까지의 경로를 통해 수술 보조항암치료의 완료도를 분석하였다. 먼저 일차적으로 수술을 시행한 흉부외과 전문의에 의해 환자의 수행능력, 연령, 수술 합병증의 발생 여부에 따라 보조항암요법을 위한 환자들이 결정된다. 이 연구에서는 360명 중 128명(35.6%)에서 상당한 부분이 흉부외과 전문의에 의해서 보조항암치료의 진행이 결정 선택되어졌다. 폐암으로 폐절제술을 한 경우, 합병증 발생률은 12~49%까지 보고되며, 사망률은 2~12%까지 보고된다(18,19). 폐암의 임상적 병기를 결정하는 것과 더불어, 수술 전에 수술의 위험도를 결정하는 것은 매우 중요하다. 따라서 비소세포암 환자에 있어서 폐절제술 후 발생할 수 있는 합병증을 예측하는 것은 매우 중요한 문제이다. 폐암으로 수술을 받으려는 환자들은 대부분이 흡연자이며, 만성 폐쇄성 폐질환을 동반하여 수술 후 호흡기계 합병증이 발생할 가능성이 높다. 따라서, 폐암의 임상적 병기를 결정하고, 세포형을 결정하는 것과 더불어 환자의 전신상태를 파악하는 것이 중요하다. 과거의 보고들에서 폐절제술 후 합병증과 사망의 위험인자들이 보고되어 있다. 따라서, 수술 호흡

Table 4. Stage Response and Toxicity in Adjuvant Chemotherapy Trials for NSCLC

Adjuvant trial	Regimen planned	Stage included	Patients completing therapy (%)	Stage response	Chemotherapy related deaths	Grade 3 or 4 toxicity (%)
IALT	Cisplatin+VP-16 or vincalcaloid	I, II, III	628/851 (74)	IIIA	7	23
CALGB 9633	Carboplatin+Paclitaxel	IB	68/124 (55)	IB	0	36
JBR.10	Cisplatin+Vinorelbine	IB, II	110/242 (48)	II	2	73
ANITA	Cisplatin+Vinorelbine	IB, II, IIIA	368/407 (90)	II, IIIA	5	86

기계 합병증은 예방하는 것이 우선 되어야 할 것이다. 환자의 나이, 수행능력, 술전 환자가 지닌 동반질환, 수술의 범위 등을 고려한 수술적 치료의 개별화가 술후 호흡기계 합병증을 줄일 수 있을 것이다. 최근 흉강경 수술이 폐암에서도 활발히 이루어지고 있다. 아직 장기적인 추적결과는 보고되지 않았지만 위험인자가 있는 환자에게 이러한 수술의 도입도 폐합병증을 줄이는 방법일 것이다. 호흡기계 합병증의 정확한 예측은 술후 항암보조요법 등의 치료 방향을 결정하고 환자를 선택하는데 있어 매우 중요하며, 앞으로 좀더 긴 추적관찰 및 전향적 연구가 필요하리라 생각한다. Petersen 등은 비디오 흉강경 수술을 통한 폐엽절제술 후 보조항암요법이 높은 순응도와 항암치료를 지연시키지 않고 용량을 감소시키지 않으며 용이하게 항암요법을 하는 것과 관련 있다고 보고하였다(20).

이차적으로 종양내과 전문의에 의해 항암치료 전에 보조항암치료의 적응증을 한번 더 선별하여 항암치료를 시작하게 된다. 술후 보조항암요법의 순응도에 영향을 주는 요인에 대한 분석은 드물다. Keller 등(13)은 ECOG trial에서 성별에 따른 영향을 조사하였고 생존율이나 순응도에서 차이가 발견되지 않았다. 수술범위에 대한 것도 많지는 않지만, 술전 보조항암요법에서, Martin 등(21)은 후향적으로 470명을 조사하여 전폐절제술에서, 특히 우측, 사망률이 높았다고 보고하였다. JBR.10에서도 폐엽절제술 등의 절제된 범위가 적은 경우보다 전폐절제술을 시행한 경우에 있어 순응도가 현저히 감소되었다(15). 전폐절제술은 호흡기계 및 심장 혈관계에 근본적으로 약화시키는 수술로, 전폐절제술을 겪은 환자에서 독성 때문에 일찍 치료를 그만 두는 경향이 있었다. 최근 이와 유사한 결과가 Albain 등(22)의 III기 비소세포폐암에서 항암-방사선 치료 후 수술과 항암-방사선 치료를 비교하는 intergroup 연구에서 전폐절제술의 위험성을 강조하였다. 하지만 본 연구에서는 수술의 범위는 의미 있지 않았다. 샘플수가 충분하지 않은 후향적 연구로, 환자 선택에 의한 편견일 것으로 생각된다.

본 연구에서는 연령이 증가할수록 순응도가 감소하였다. 이러한 가능한 원인은 독성에 대한 감수성의 증가, 보조항암요법의 유용성에 대한 의사-환자간의 인지의 차이, 고령의 군에서는 삶의 질을 더 우선시 생각하는 경향 등이 원인이 될 수 있을 것이다. 진행된 폐암에서 고령환자는 종종 단일약제로 항암치료를 시행한다. 또한 복합약제 치료가 이러한 군에서는 우수함을 보이지 못했다(23). 플라티넘 기본 치료에서 고령군에 대한 후향적 연구 결과는 성적에는 차이가 없고 독성이 조금 증가된 양상을 보였다.

NCIC와 intergroup JBR-10 trial에 대한 순응도 조사에서

비록 통계학적 의의성을 찾는 데는 실패하였지만 미국과 캐나다 국가간에 순응도에 차이가 있음을 제기하였다(15). 캐나다에서 41%가 중도 포기하였고 미국은 18%에 그쳤다. 일찍 그만둔 캐나다 환자들이 미국에 비해서는 덜 심한 독성을 지녔고, 치료하는 의사들의 항암제 투여증지에 대한 역치가 미국과 캐나다간의 차이가 있음을 시사하였다. 보조항암요법에 대한 이득의 인지의 태도가 국가별 차이와 관련될 수 있고, 이는 의사 개인별, 병원별로도 차이가 있을 것이다.

본 연구에서는 임상병기에 따라 순응도도 차이가 있었다. 낮은 IB기 병기일수록 임상들의들에서 이득이 확실치 않기 때문에 항암치료의 지속에 대해 훨씬 낮은 역치를 가지고 있어 항암치료를 시행할 수 있다. 하지만 진행된 병기에서는 항암치료가 지연되었다고 보조약제로 환자의 수행능력을 향상시켜 놓은 후 항암치료를 시행하려는 의지가 있는 것이 사실이다. 환자들 또한 조기폐암에 대한 인식은 항암치료에 대한 의지를 낮춰 중한 합병증이 아님에도 불구하고 항암치료를 중도에 그만두는 경향이 있다. 반대로 III기처럼 진행된 병기에서는 환자 자신이 항암치료에 대한 중요성의 인지를 통해 훨씬 높은 항암치료에 대한 의지를 가지고 있기 때문에 순응도가 높은 것으로 판단된다.

흉부외과 전문의에 의해 종양내과 전문의에게 의뢰된 완전절제된 비소세포폐암에서 술후 보조항암요법은 약 60%에서 시행된다. 하지만 종양내과 전문의에 의해 시행된 보조항암요법은 일단 항암치료가 시작되면 85%에서 치료가 완료되었다. 이러한 환자 선택은 환자의 연령이 중요한 요인으로 작용하였으며 또한 병기 IB기보다는 II기, III기 폐암에서 적극적으로 항암치료를 시행하고 완료되었다. 술후 보조항암요법에 대해 독성을 줄이고 더 나은 효과를 기대하는 약제의 개발 및 보조약제의 개발이 필요하며 흉부외과 전문의 및 종양내과 전문의 모두에 의해 항암치료시 보조항암요법의 이득과 손실을 저울질하여 환자를 선택하는 것이 무엇보다도 중요할 것이다. 또한 폐암 수술후 보조항암치료가 표준치료가 된 이상 전향적으로 삶의 질에 대한 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.
2. Keller S, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely

- resected stage II or IIIA non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1217-1222.
3. Waller D, Fairlamb DJ, Gower N, et al. The Big Lung Trial (BLT): determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the surgical setting. *Proc ASCO* 2003; 22:A2543.
 4. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-1461.
 5. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360.
 6. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) plus cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597.
 7. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer: report of Cancer and Leukemia Group B(CALBG) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004;22:621S.
 8. Douillard JY, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F, et al. ANITA: phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): final results after 70 month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Concol* 2005;23:165.
 9. Holmes EC, The Lung Cancer Study Group. Surgical adjuvant therapy for stage II and III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. *Chest* 1994;106(Suppl):293S-296S.
 10. Lad T, Rubinstein L, Sadeghi A, The Lung Cancer Study Group. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:9-17.
 11. Feld R, Rubenstein L, Thomas P, The Lung Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected Stage I non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:299-306.
 12. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, Assendelft A, Mattson K, Pyrhonen S. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1992;10:1927-1932.
 13. Keller S, Vangel MG, Adak S, et al. The influence of gender on survival and tumor recurrence following adjuvant therapy of completely resected stages II and IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;37:303-309.
 14. Ichinose Y, Tada H, Koike T, et al. A randomized phase III trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with completely resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9304 Trial. *Proc ASCO* 2001;20:A1241.
 15. Alam N, Shepherd F, Winton T, et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer An analysis of National Cancer Institute of Canada and Intergroup trial JBR.10 and a review of the literature. *Lung Cancer* 2005;47:385-394.
 16. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
 17. Rosell R, Felip E, Maestre J, et al. The role of chemotherapy in early non-small cell lung cancer management. *Lung Cancer* 2001;34:S63-74.
 18. Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 1992;101:1332-1337.
 19. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, et al. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:70-73.
 20. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1245-1250.
 21. Martin J, Ginsberg RJ, Abdolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thor Surg* 2001;72:1149-1154.
 22. Albain KS, Scott CB, Rusch VR, et al. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Onc* 2003;22:A2497.
 23. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al., MILES Investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362-372.