

## 임상적 IIIA병기 비소세포폐암의 다각적 치료의 효과

충남대학교 의과대학 내과학교실

이연선, 장필순, 강현모, 이정은, 권선중, 안진영, 정성수, 김주옥, 김선영

### Multimodality Treatment in Patients with Clinical Stage IIIA NSCLC

Yun Seun Lee, M.D., Pil Soon Jang, M.D., Hyun Mo kang, M.D., Jeung Eyun Lee, M.D., Sun Jung Kwon, M.D., Jin Yong An, M.D., Sung Soo Jung, M.D., Ju Ock Kim, M.D., Sun Young Kim, M.D.,

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

**Background :** To find out effectiveness of multimodality treatments based on induction chemotherapy(CTx) in patients with clinical stage IIIA NSCLC

**Methods :** From 1997 to 2002, 74 patients with clinical stage IIIA NSCLC underwent induction CTx at the hospital of Chungnam National University. Induction CTx included above two cycles of cisplatin-based regimens(ectoposide, gemcitabine, vinorelbine, or taxol) followed by tumor evaluation. In 30 complete resection group, additional 4500-5000cGy radiotherapy(RTx) was delivered in 15 patients with pathologic nodal metastasis. 29 out of 44 patients who were unresectable disease, refusal of operation, and incomplete resection were followed by 60-70Gy RTx in local treatment. Additional 1-3 cycle CTx were done in case of induction CTx responders in both local treatment groups.

**Results :** Induction CTx response rate were 44.6%(complete remission 1.4% & partial response 43.2%) and there was no difference of response rate by regimens( $p=0.506$ ). After induction chemotherapy, only 33 out of resectable 55 ones(including initial resectable 37 patients) were performed by surgical treatment because of 13 refusal of surgery by themselves and 9 poor predicted reserve lung function. There were 30(40.5%) patients with complete resection, 2(2.6%) persons with incomplete resection, and 1(1.3%) person with open & closure. Response rate in 27 ones with chest RTx out of non-operation group was 4.8% CR and 11.9% PR. In complete resection group, relapse free interval was 13.6 months and 2 year recur rate was 52%. In non-complete resection(incomplete resection or non-operation) group, disease progression free interval was 11.2 months and 2 year disease progression rate was 66.7%. Median survival time of induction CTx 74 patients with IIIA NSCLC was 25.1months. When compared complete resection group with non-complete resection group, the median survival time was 31.7 and 23.4months( $p=0.024$ ) and the 2-year overall survival rate was 80% and 41% . In the complete resection group, adjuvant postoperative RTx subgroup significantly improved the 2-year local control rate(0% vs. 40%,  $p=0.007$ ) but did not significantly improve overall survival(32.2months vs. 34.9months,  $p=0.48$ ).

**Conclusion :** Induction CTx is a possible method in the multimodality treatments, especially followed by complete resection, but overall survival by any local treatment(surgical resection or RTx) was low. Additional studies should be needed to analysis data for appropriate patient selection, new chemotherapy regimens and the time when should RTx be initiated. (*Tuberc Respir Dis 2004; 57:557-566*)

**Key words :** Multimodality Treatment, Stage IIIA, NSCLC, Induction Chemotherapy

## 서론

폐암은 최근 급격히 증가하는 경향이 있어 2001년 한국중앙암등록 사업 연례 보고서에 따르면 위암다음으로 간암과 더불어 11.9%의 발생률을 보이고 있으며

치료성적이 좋지 못하여 사망원인으로는 위암(19.4%)을 제치고 20%의 사망률을 기록하여 수위를 차지하고 있다<sup>1-2</sup>.

폐암 중 70-80%정도가 비소세포폐암이 차지하고 있고 진단당시 30-40%에서 원격성 전이가 있는 IV병기로 치료에 어려움이 있다. 수술적 치료로 완치를 기대해 볼 수 있는 I 및 II병기의 경우와는 달리 20-30%를 차지하는 국소 진행된 III병기의 경우 다양한 치료적 접근이 시도되고 있으나 아직 치료적 접근법이 확립되지 못하였고 많은 논란이 있는 것이 사실이다. III병기중 IIIA의 경우 임파선 전이범위에 따라

Address for correspondence : Sun Young Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, College of medicine,  
Chungnam National University 640, Daesadong,  
Jungku, Daejeon, 301-721, Korea  
Phone : 042-220-7154 Fax : 042-257-5753  
E-mail : sykim@cnu.ac.kr  
Received : Jul. 13. 2004  
Accepted : Oct. 13. 2004

국소적 치료로 수술적 치료가 가능한 경우와 가능하지 않은 경우로 나누고 있고, 최근까지의 연구들을 보면 수술 전 유도화학요법을 통하여 높은 반응률과 절제율, 원격전이의 감소, 생존기간의 연장이라는 고무적인 연구결과들이 나오고 있어 표준 치료로서의 가능성을 제공하고 있다<sup>3-6</sup>.

이러한 술 전 유도화학요법의 근거는 미세전이병소의 조기치료, 약물내성의 출현 방지, 종양의 축소에 따른 절제율의 향상 및 수술이나 방사선 치료에 따른 혈관의 손상이 없으므로 종양조직으로의 항암제의 침투가 용이하다는 이론적인 장점에 근거한다. 반면 이에 따른 문제점으로는 항암화학요법의 부작용에 의하여 국소요법이 지연되거나 유도화학요법에 듣지 않는 경우 치료 중 종양이 진행할 수 있고 수술전후의 합병증이 증가하는 단점이 있을 수 있다<sup>3-6</sup>.

이에 저자들은 본원에서 IIIA병기로 진단받은 비소세포폐암 환자들중 초기 수술적 치료가 가능한 환자와 가능하지 않았던 환자들에 대해서 다각적 치료로서 유도화학요법 후 수술 혹은 방사선치료를 근간으로 하는 치료를 시행하여 그 결과를 분석하여 다각적 치료의 의의를 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1997년 1월부터 2002년 12월까지 충남대학교 병원에 내원하여 조직학적으로 비소세포폐암으로 진단을 받고 임상적 병기가 IIIA인 환자를 대상으로 나이가 75세 이하이며 간질환, 심장질환, 신장질환 및 혈액학적 질환이 없으며, 전신 수행 상태(ECOG performance scale)가 2이하이고 1초간 노력성 호기량(FEV1)이 1liter이상이 되며, 처음으로 화학요법을 시행 받는 환자를 대상으로 하였다.

### 2. 치료 전 환자상태 평가

모든 환자는 처음 진단시 흉부단순 촬영, 상복부를 포함한 흉부전산화 단층 촬영, 기관지 내시경, 전신 골

주사 검사 및 폐기능 검사를 시행하였고 경우에 따라서는 뇌 단층촬영이나 자기공명영상을 얻었다.

### 3. 유도화학치료

화학요법제로는 cisplatin을 근간으로 ectoposide, gemcitabine, vinorelbine 혹은 taxol을 병용해 사용하였다. 2000년도까지는 VPP(cisplatin & ectoposide)를 사용하였으며, 2000년도 말부터는 새로운 제제인 gemcitabine, vinorelbine, 혹은 taxol를 cisplatin과 병용하였다. 화학요법은 3회 치료를 치료 간격은 3주를 원칙으로 하였다. 매회 약물 투여 전에 말초혈액 혈구검사와 혈청화학검사를 시행하여 혈액학적, 간장 및 신장 독성이 있는 경우나 전신 수행 상태가 3이상인 경우는 약물 투여를 연기하거나 용량을 감소하여 투여하였다.

- cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> D1(6시간), ectoposide 100 mg/m<sup>2</sup> D1-D3(1시간)
- cisplatin 70mg/m<sup>2</sup> D1(3시간), gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> D1, D8(30분)
- cisplatin 70mg/m<sup>2</sup> D1(3시간), vinorelbine 20 mg/m<sup>2</sup> D1, D8(30분)
- cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> D1(3시간), taxol 175mg/m<sup>2</sup> D1(3시간)

### 4. 수술치료

유도화학요법 후 수술이 가능한 환자에서는 수술을 하는 것을 원칙으로 하였다. 단 본인이 거부하거나 폐기능이 적당치 않은 경우에는 방사선 치료 등 다른 방법을 적용하였다.

### 5. 방사선치료

유도화학요법 후 수술이 적합하지 않거나 수술을 거부한 환자에서는 6000-7000cGy/7-8주를 조사하였고, 수술 후 임파선 전이가 있을 경우 방사선 치료를 보조적 요법으로 4500-5000cGy/6주를 시행하였다. 추가 항암화학요법은 유도화학요법에 반응이 있었을 경우

에만 1-3회 추가로 시행하였고, 이때의 방사선치료는 화학 치료가 끝난 후 시행하는 연속요법을 사용하였다.

## 6. 반응의 평가

유도화학요법의 반응의 평가는 3번의 화학치료 후에 시행한 흉부 전산화단층촬영 뒤에 WHO criteria에 의하여 평가하였으며 완전관해의 경우 임상적으로 모든 종양의 증거가 없어진 상태, 부분반응은 모든 측정 가능한 병변의 장축과 그에 수직이 되는 축의 곱의 합이 50%이상 감소하면서 새로운 병변의 출현이 없는 상태, 진행의 경우는 새로운 병변이 출현하거나 계속 가능한 병변의 축의 곱의 합이 25%이상 증가하는 경우로 하였다. 이밖에 50%미만으로 감소하거나 25%미만으로 증가된 경우를 안정이라 하였다.

방사선 치료의 평가는 수술적 치료가 불가능하였던 환자에 대해서 방사선 치료를 마친 2-3개월 후 흉부 전산화단층촬영을 통하여 반응을 평가하였다.

## 7. 통계처리

SPSS 11.0 프로그램을 이용하여 항암제의 종류에 따른 반응률과 방사선 치료에 따른 재발율의 차이는 Chi-square test를 이용하였고 생존기간, 무병생존기간(Disease free interval) 및 무병 진행시간(Disease progression free interval)은 Kaplan-Meier법을 사용하였으며 각 군 간에 통계적 유의성은 Log-rank test를 사용하였다. 생존기간이 통계적 유의성이 있는 경우는 Cox-regression analysis를 통하여 추가로 분석하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 특성

1997년부터 2002년까지 총 74명의 환자가 이 연구에 등록되었으며, 환자의 중앙 연령은 61.5세(43-75)였으며 남성이 68명(92%), 여성이 6명(8%)이었다. 조직학적으로는 편평상피암이 56예(76%)였으며, 선암이 9예(12%), 기타 9예(12%)였다. 전신 수행 상태가 0

& 1인경우가 64명(87%)였고 2인경우가 10명(13.5%)였으며 1초간 노력성 호기량의 평균은 2.24리터였다. 흉부 전산화단층촬영을 이용한 임상적 병기상 T2 병변이 44명(58.5%)였으며, 초기 수술적 치료가 가능하다고 판단됐던 단발성 N2이하 병기는 37명이었고, 수술적 치료가 곤란하다고 판단됐던 다발성 N2이상 병기는 37명이었다.(Table 1.)

### 2. 유도화학치료 반응률

유도화학요법을 시행 받은 74명의 환자 중 반응이 있었던 사람은 33명(완전관해 1명, 1.4% & 부분반응 32명, 43.2%)이었고, 유지는 34명(45.9%), 진행은 7명(9.6%)였다. 이를 국소치료전 임상병기로 살펴 보았을 때 병기하향은 20명이었고, 유지는 51명, 진행은 6명이었다(Table 2). 항암제의 종류에 따른 반응률의 차이는 최근 시행되고 있는 신약군(36명, gemcitabine, vinorelbine 혹은 taxol)과 고전적 방식의 VPP군(38명)과의 반응률의 차이를 비교해 보았을때는 신약군(19/38, 50%)

Table 1. Patient's characteristics

Characteristics	No. of patients(%) N = 74
Age, Mean(Range)	60.9, 43-80
Sex	
Male	68 (91.9)
Female	6 ( 8.1)
Histology	
Squamous	56 (75.7)
Adeno	9 (12.2)
Large cell	5 ( 6.8)
Adenosqu	3 ( 4.1)
Undifferentiated	1 ( 1.4)
ECOG	
0	8 (10.8)
1	56 (75.7)
2	10 (13.5)
FEV1(Liter), Mean	2.24
1-2	28 (37.8)
>2	46 (62.2)
T state	
1	1 ( 1.4)
2	44 (58.5)
3	29 (39.2)
N state	
N1	6 ( 8.1%)
N2	68 (91.9%)

Table 2. Response to induction chemotherapy

Response	Patients(n=74) No. of patients(%)
Clinical Response	
CR	1 ( 1.4)
PR	32 (43.2)
SD	34 (45.9)
PD	7 ( 9.5)
Clinical Stage	
CR	
Stage I	1 ( 1.4)
Stage II	10 (13.5)
Stage IIIa	9 (12.2)
Stage IIIb	48 (64.9)
Stage IIIb	4 ( 5.4)
Stage IV	2 ( 2.7)
Pathologic response	
Down Stage	18 (24.4)
CR	3 ( 4.1)
Stage I	11 (14.9)
Stage II	4 ( 5.4)
Remained Stage	12 (16.2)
Progressed Stage	2 ( 2.7)

이 VPP군(14/36, 38.9%)보다 반응률이 좋았지만 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다( $p=0.506$ ).

임파선의 반응률은 다발성 N2이상 병기로 수술적 치료에 어려움이 있다고 판단됐던 37명중 18명(54%)에서 단발성 N2이하로 병기하향을 보였고 이중 수술 거부 6명과 폐기능문제 4명을 제외한 8명(21%)이 수술을 시행 받았다. 단발성 N2병기의 경우는 37명중 33명(89%)에게서 단발성 N2이하로 병기유지 내지 하향을 보였고 수술거부 7명과 폐기능문제 5명을 제외한 21명(56.7%)이 수술을 시행 받았다. 유도화학요법 후 다발성 N2였으나 수술적 절제가 가능하다고 판단됐던 4명의 경우에도 수술이 시행되어 전체 환자 중 수술적 치료는 33명(44.5%)에게서 시행되었다. 이중 30명(40.5%)은 완전절제가 가능하였고, 2명의 경우는 불완전 절제(좌심방 침범, 폐동맥 침범), 그리고 1명의 경우는 우측 전폐 절제술 예정이었으나 수술 중 산소 포화도가 유지가 안 돼 개흉 후 바로 봉합하였다. 수술과 관련된 사망은 한명이 수술 후 한 달 이내에 농기흉(pyopneumothorax)으로 사망하였다. 수술 후 병기는 완전관해가 3명(4.1%)이었고 전체적으로 병기하향이 18명(24.4%)에서 있었다(Fig. 1).

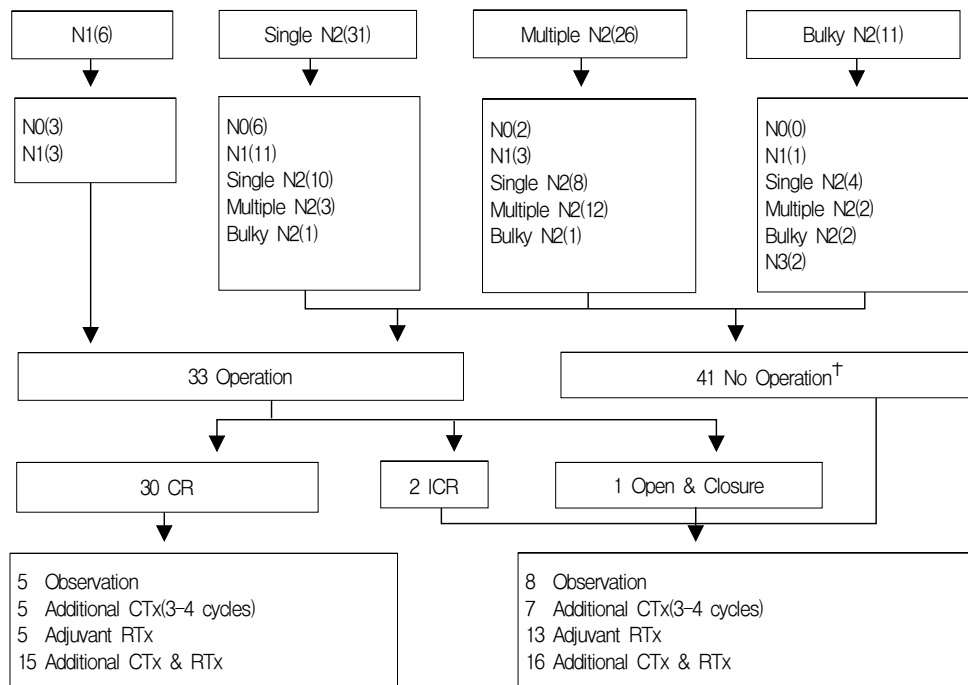


Figure 1. Study schema response to inductional chemotherapy

†41 No operation : 19 patients including 7 disease progression were refused by surgeons, 13 ones refused operation by themselves and 9 the others were predicted to be intolerable of reserving lung function after surgical resection.

ICR : incomplete resection, CR : complete resection, CTx : chemotherapy, RTx : radiotherapy

Table 3. Recurrence or disease progression pattern by complete resection

	Complete Resection N = 25* No. (%)	Non-complete resection <sup>†</sup> N = 39* No. (%)
Overall	13 (52)	26 (66.7)
Local <sup>‡</sup>	4 (16)	19 (48.7)
Distant <sup>‡</sup>	9 (36)	7 (17.9)
Brain	4 (16)	5 (12.8)
Bone	2 ( 8)	1 ( 2.6)
Contralateral lung	1 ( 4)	2 ( 5.2)
Distant LN	3 (12)	
Adrenal	1 ( 4)	1 ( 2.6)
Liver	1 ( 4)	1 ( 2.6)
Multiple	3 (12)	1 ( 2.6)
RFI(Mean, Month)	13.56	
DPFI(Mean, Month)		11.21

\*: Only 64 patients were reached up to 2 years follow-up date

†: Local recurrence (Fisher exact test, p = 0.204), Distant recurrence (Fisher exact test, p = 0.027)

‡Non-complete resection : no operation &amp; incomplete resection

RFI : Relapse free interval, DPFI : Disease pregression free interval

### 3. 방사선치료 반응을

수술을 거부한 13명, 수술에 적합지 않은(병의 진행, 폐기능저하, 수술적 절제 불가판정) 28명, 그리고 수술적 완전절제가 불가능하였던 3명중 29명이 방사선 치료를 받았으며 이중 불완전 절제가 있어 방사선 치료를 받은 2명을 제외한 27명의 환자에게서 반응을 구하였다. 완전관해는 2명(4.8%), 부분반응은 5명

(11.9%), 유지는 13명(31%), 진행은 5명(11.9%)이었고 2명은 흉부 전산화단층촬영이 시행되지 않아 정확한 반응평가가 불가능하였다.

### 4. 무병지속기간 및 무진행 질병기간

완전절제군의 무병지속기간의 중앙값은 13.56개월 이었고, 비완전 절제군의 무진행 질병기간의 중앙값

Table 4. Recurrence pattern by radiotherapy in complete resection group

	RT N = 15* No. (%)	Non-RT N = 10* No. (%)
Overall	26 (66.7)	6 <sup>‡</sup> (60)
Local <sup>‡</sup>	7 (46.7)	4 (40)
Distant <sup>‡</sup>	0 ( 0 )	2 (20)
Brain	7 (46.7)	1 (10)
Bone	3 (20 )	
Contralateral lung	3 (20 )	
Distant LN	1 ( 6.6)	2 (20)
Adrenal	1 ( 6.6)	
Liver	1 ( 6.6)	
Multiple	2 (13.3)	1 (10)
RFI(Mean, Month)	16.79	9.53

\*: 25 patients were reached up to 2 years follow-up date

†: Local recurrence (Fisher exact test, p = 0.021), Distant recurrence (Fisher exact test, p = 0.087)

‡: 2 persons of 6 patients had multiple recurrence(regional recur &amp; distant recur)

RFI : Relapse free interval(Log rank test p = 0.0534)

은 11.21개월이었다. 2년동안 추적관찰이 가능하였던 64명중 수술적으로 완전절제가 가능하였던 군(25명)에서 전체 재발률은 13명(52%)였고, 수술적으로 완전절제가 불가능 하였거나 수술하지 않았던 군(39명)에서의 병의 진행은 26명(66.7%)이었다(Table 3).

같은 기간 완전절제군에서의 방사선 치료에 따른 재발률 양상의 차이는 국소재발률에서는 방사선 치료를 시행받은 군에서 유의하게 낮게 재발하는 양상(0% vs. 40%,  $p=0.021$ )이었으나 원격성재발의 차이는 없었다(46.7% vs. 20%,  $p = 0.087$ )(Table 4).

## 5. 생존기간

대상환자는 2003년 12월까지 추적관찰 되었고 사망자는 74명중 54명이었으며 중앙 생존기간은 25.1개월이었다(Fig. 2). 2년동안 추적관찰이 가능했던 환자의 2년 생존율은 56.2%(36/64)였고, 각 하위군으로 생존기간을 비교시 유도화학요법 후 완전절제가 가능했던 군과 완전 절제되지 못하였던 군의 2년 생존율은 80%

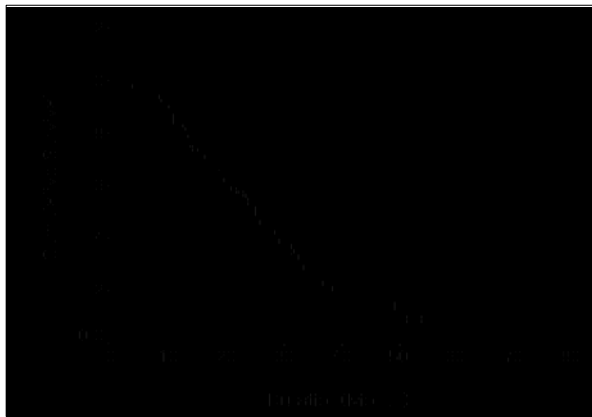


Figure 2. Kaplan Meier survival curve. Median survival time was 25.1 months

Table 5. Survival rate

	1 year SR N = 74*, %	2 year SR N = 64*, %	3 year SR N = 59*, %
Total	63 (85.1)	36 (56.2)	13 (22 )
†Non-complete resection	34/44 (77.2)	16/39 (41.0)	6/39 (15.3)
Complete Resection	29/30 (96.7)	20/25 (80 )	7/20 (35 )

\* : The number of patients is different because of not being reached the follow-up date.

†Non-complete resection : no operation & incomplete resection.

SR : Survival rate.

(20/25)과 41%(16/39)이었으며, 중앙 생존기간은 31.7개월과, 23.4개월로 통계적 유의성이 있었다( $p = 0.024$ ). 완전절제가 시행됐던 군에서의 추가 방사선치료에 따른 중앙 생존기간은 방사선치료군, 비방선치료군(32.2개월 vs. 34.9개월,  $p=0.48$ )에서 유의한 차이가 없었고, 수술적 완전절제가 이루어지지 않은 군에서도 방사선 치료에 따른 생존 이득(26.1개월 vs. 17.9개월,  $p=0.20$ )은 없었다(Table 5, 6).

## 6. 유도화학치료의 부작용

전체 화학치료는 220회가 시행되었으며 혈액학적 독성으로 화학치료를 연기한 경우는 11회였고, 용량을 감량한 경우는 25회였다. 혈액학적 독성으로 III등급 이상의 호중구 감소는 20명(25.7%)에서 발생하였고 이에 병발된 폐렴은 3명에게서 발생하였으나 이로 인한 사망은 없었다. III등급 이상의 빈혈은 11명(14.1%), 혈소판 감소증은 1명(1.3%)에서 발생하였고 신경학적 독성은 11명(14.1%)에게서 발생하였으며 주로 말초 하지의 이상감각을 호소하였다(Table. 7).

## 고 찰

임상적 IIIA병기 비소세포폐암중 N2의 경우 5년 생존율이 13%<sup>7</sup>로 아주 낮고 주요 사망원인이 원격전이 에 의한 것이다. 이러한 원격전이를 줄이고자 IIIA병기에서 1990년대 이후 유도화학요법에 관한 연구가 본격화 되었고 Rosell 등<sup>3</sup>, Roth 등<sup>4</sup>, Pass 등<sup>5</sup>의 연구에서 유도화학요법이 절제율 61% - 87%, 3년 생존률 23% - 56%, 중앙생존기간 26개월 - 64개월로 단독 수술요법 보다 치료 성적이 우수함을 보고 하였고, 수

Table 6. Survival analysis by multi-groups

Group(No)	Sub Group(No)	Survival time months	P value
Induction CTx response	CR	43.2	0.2641
	PR	27.9	
	SD	25.0	
	PD	17.3	
Regimens	VPP	24.9	0.3569
	Non-VPP	27.9	
Initial Clinical N stage	N1(6)	34.7	0.5002
	N2(68)	24.7	
Induction CTx(74)	Complete resection(30)	31.7	0.0056*
	NCR <sup>†</sup> (44)	23.4	
Induction CTx & Local Treatment(59)	Complete resection(30)	31.7	0.0303 <sup>†</sup>
	NCR <sup>†</sup> & RTx(29)	26.1	
Induction CTx & Complete resection(30)	RTx(15)	32.2	0.4794
	Non-RTx(15)	34.9	
Induction CTx & NCR <sup>†</sup> (44)	RTx(29)	26.1	0.2006
	Non-RTx(15)	17.9	

\* : p value is 0.024 by cox-regression analysis

† : p value is 0.042 by cox-regression analysis

<sup>†</sup>NCR : non-complete resection(no operation & incomplete resection)

CTx : chemotherapy, RTx : radiotherapy, VPP : cisplatin-based with ectoposide, Non-VPP : cisplatin-based with gemza, navelbine or taxol

Table 7. Chemotherapy toxicity

	WHO toxicity grade.(N=74) No. (%)	
	Grade(I-II)	Grade(III-IV)
Leucopenia	41 (55.4)	9 (12.1)
Neutropenia	27 (36.4)	20 (27)
Anemia	38 (51.3)	11 (14.8)
Thrombocytopenia	8 (10.8)	1 (1.3)
Nausea & Vomiting	38 (51.3)	3 (4)
Transaminase	8 (10.8)	2 (2.7)
Creatine	7 (9.4)	
Neurotoxicity	9 (12.1)	2 (2.7)
Diarrhea	9 (12.1)	
Cutaneous	3 (4.0)	
Infection	6 (8.1)	

술이 미루어짐으로서 생길수 있는 수술 전후 사망률도 0-6.6%로 높지 않게 보고 하였다. 본 연구에서는 33명이 수술이 시도되어 완전절제는 30명(40.5%)에게서 이루어졌으며, 3년 생존율은 22%, 중앙생존기간은 31.7개월 및 수술전후 사망은 1명(3%)으로 절제율에서만 다른 연구에 비해 많이 감소함을 확인 할 수 있었다. 이는 초기 대상 환자중 수술적 절제가 불가능한

환자가 포함 되었고, 환자가 수술을 거부한 경우가 많았다는 점, 그리고 폐기능의 문제로 수술하지 못 한 경우가 많아 생긴 결과로 보여진다. 주목할 점은 초기 다발성 N2이상 병기로 수술적 치료에 어려움이 있다고 판단됐던 37명중 유도화학요법 후 실제 수술은 8명(21%)에서 시행됐지만, 수술거부와 폐기능 문제를 배제하면 18명(54%)에게서 반응을 보여 수술가능성을 열어줬다는 점을 들 수 있겠다. 기존 연구들과는 다르게 Depierre 등<sup>6</sup>의 절제 가능한 IIIA병기 이전의 비소세포폐암의 술전 유도화학요법의 효용성 연구에서는 유도화학 요법의 효과가 N0-1의 경우에는 생존율향상의 효과가 있었으나 N2의 경우에는 차이가 없다고 보고하여 이전의 삼상 연구들과는 다른 결론을 내었다. 이와 같이 같은 IIIA병기라 할지라도 임파선 침범정도에 따라 다양한 예후를 보이고 있어 N2병변이 N1병변보다는 T병변에 우선하여 예후가 좋지 못하며 T3N2의 경우 수술 이후에도 IIIB에 가까운 병의 경과를 보여, 술 전 PET이나 종격동경(Mediastinoscopy)검사를 통하여 종격동 임파선 침범여부를 확인 후 치료법을 달리 할 것을 추천하고 있다<sup>7</sup>. 이에 IIIA, 특히 N2 환자의 경우 대규모의 연구 결과들이 보다 더 필

요할 것으로 생각된다.

유도화학요법 후 근치적 절제술을 시행받은 환자에서 무병생존기간 및 재발률을 보았을 때, Depierre 등<sup>6</sup>의 연구에서는 무병생존 기간이 26.7개월이었고 원격전이율은 32%였고, Rosell 등<sup>3</sup>의 연구에서는 무병생존기간은 20개월, 재발률은 56%로 보고 하였다. 본 연구에서는 13.6개월의 무병기간과 2년 추적 검사기간을 기준으로 재발률은 52%였고 이중 원격 전이율이 차지하는 비중은 36%로 다른 연구 결과와 비슷한 결과를 얻었다.

cisplatin에 근간을 두고 본 연구에서 사용되었던 고전적 약물인 ectoposide를 사용하였던 군과 신약(gemcitabine, vinorelbine, 혹은 taxol)을 사용한 군과의 반응을 비교에서 신약의 반응률이 높았지만 유의성은 없었다(38.9% vs. 50%,  $p = 0.506$ ). 약제별 반응률 비교 시 gemcitabine을 사용하였던 군이 반응률 62.5%로 가장 좋았고, 이는 III병기의 유도화학요법으로 gemcitabine을 사용하였던 다른 연구의 반응률 50-70%와 비슷한 결과를 얻었다<sup>8-12</sup>.

비소세포폐암의 근치적 절제술 후 방사선 치료를 통해서 얻을 수 있는 이득은 국소 재발률 감소는 있지만 생존율 이득은 없다는 것이 현재까지의 보고들이다<sup>13-15</sup>. 본 연구에서 술 전 화학치료를 시행하였다는 점과 술 후 임파선 전이가 확인된 환자에서만 방사선 치료를 시행하여 기존 연구들과 대상 환자의 이질성이 있지만 2년간 추적관찰이 가능했던 대상 환자들에서 유의하게 국소재발이 적음을 확인 할 수 있었고 (0% vs. 40%,  $p=0.021$ ), 생존기간의 연장은 없어 기존의 연구와 비슷한 결론을 얻었고(32.2 개월 vs. 34.9 개월,  $p=0.479$ ) 이는 대상 환자가 비슷한 Taylor 등<sup>16</sup>의 연구에서 추가 방사선치료시 5년 국소 조절율을 33.8%(vs. 81.5%,  $p=0.007$ )로 유의하게 높이나 생존기간의 연장은 없었다는 결과와 일치하였다. PORT metaanalysis<sup>15</sup>서 I 및 II병기의 경우 오히려 2년 생존율의 7% 감소(55% vs. 45%, 95% CI 3-10)한다고 하였고, 하위군 분석에서 병리학적 N2병기도 확실한 이득이 있다는 결론을 내지 못하였다는 점에서 근치적 절제술후 방사선 치료는 부작용을 고려할 때 신중을 기해야 할 것으로 생각된다.

수술적 절제가 불가능한 국소 진행된 비소세포성 폐암의 치료로 이전에는 방사선 치료가 주가 되어 왔으나, 방사선 치료의 국소 실패율이 40-70%에 이르고, 5년 생존률이 3-10%<sup>17-20</sup> 정도로 치료 성적이 회의적이었다. 이에 국소조절과 원격전이를 줄이고자 하는 차원에서 화학치료가 시도되었고, Dillman 등<sup>17</sup>은 수술이 불가능한 III병기 환자를 대상으로 5주간의 유도화학요법 후 방사선치료를 시행 하였던 군에서 3년 생존율(26% vs. 13%)과 중앙생존기간(3.8개월 vs. 9.7 개월,  $p=0.006$ )이 호전 되었다고 보고 하였다. Lechevalier 등<sup>18</sup>의 연구에서도 2년 생존율 21% (vs. 14%,  $p=0.02$ )과 중앙생존값이 12개월(vs. 10개월)로 연장되는 것으로 보고 하였고, 본 연구에서는 대상환자들의 중앙 생존 기간은 26.1개월이었고, 2년 생존율은 38.4%로 상대적으로 높게 나왔는데, 이는 IIIA병기 환자를 대상으로 하였던 점과 대상환자 29명중 유도화학요법에 반응이 좋았으나 본인이 수술을 거부하고 방사선 치료를 시행 받은 경우(10명)가 많아 나타난 결과로 생각된다.

IIIA, 특히 N2병기에 대하여 유도화학요법의 효과에 대해 Depierre 등<sup>6</sup>이 회의적인 결과를 보고하였지만, 유도화학 요법이 중요한 치료의 근간으로 생각되며 유도화학요법 후 수술적 절제를 이루는 것이 현재까지는 가장 좋은 치료라 생각된다. 다만 적절한 대상환자의 선정, 최선의 약제 및 투여 방법, 방사선요법의 역할, 수술적치료 후 보조적 항암화학요법등<sup>20-23</sup>에 대한 논란이 있어 보다 많은 3상 연구가 필요하리라 생각된다. 최근 수술적 치료가 불가능한 국소 진행된 비소세포 폐암에 대한 유도화학요법에다 방사선치료를 겸하는 동시 유도화학-방사선 요법 치료가 시도 되고 있고 일부 긍정적인 결과가 있었으나, 독성 문제로 인해 추가적인 연구 결과를 기다려 보아야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

비소세포폐암 중 IIIA병기는 같은 병기라도 다양한 임상적 경과를 밟고 어느 한가지 치료만으로는 치료 성적이 좋지 못하다. 이에 최근에는 다각적치료(항암



화학치료, 방사선치료 및 수술적 치료)가 치료의 근간이 되고 있고 이에 대한 연구가 많이 시도되고 있으며 일부에서는 긍정적인 결과를 보고 하고 있다. 이에 저자들은 유도화학요법에 근간을 둔 다각적 치료의 효과를 살펴보고자 연구를 계획하였다.

#### 방 법 :

1997.1월부터 2002.12월까지 충남대학교 병원에 내원하여 임상적으로 비소세포폐암 IIIA병기 진단을 받고 초치료로 유도화학치료를 시행받은 환자에 대하여 다각적 치료의 반응을, 재발율 및 생존기간등을 살펴 보았다.

#### 결 과 :

1) 유도화학요법은 74명에게서 시행되었고 반응율은 44.6%(완전관해 1.4% 및 부분반응 43.2%)였고, 고전적약(VPP)과 신약과의 반응율은 차이가 없었다(38.9% vs. 50%,  $p=0.506$ ). 임파선의 반응율은 다발성 N2이상 병기로 수술적 치료에 어려움이 있다고 판단됐던 37명중 18명(54%)에서 단발성 N2이하로 병기하향을 보였고 이중 수술거부 6명과 폐기능문제 4명을 제외한 8명(21%)이 수술을 시행 받았다. 단발성 N2병기의 경우는 37명중 33명(89%)에게서 단발성 N2이하로 병기 유지 내지 하향을 보였고 수술거부 7명과 폐기능문제 5명을 제외한 21명(56.7%)이 수술을 시행 받았다. 유도화학요법 후 다발성 N2였으나 수술적 절제가 가능하다고 판단됐던 4명의 경우에도 수술이 시행되어 전체 환자 중 수술적 치료는 33명(44.5%)에게서 시행되었으며, 완전절제는 30명(40.5%)이었고, 2명(2.6%)의 경우는 불완전 절제, 그리고 1명(1.3%)의 경우는 산소포화도가 유지가 되지 않아 바로 봉합하였다.

2) 유도화학요법후 WHO기준 3이상의 호중구 감소증은 20명(25.7%)에서 발생하였고 이에 병발된 폐렴은 3명에게서 발생하였으나 이로 인한 사망은 없었다.

3) 수술적 절제가 불가능하여 방사선 치료를 시행하였던 27명의 반응율은 완전관해가 4.8%였고 부분반응은 11.9%였다.

4) 완전 절제되었던 군의 무병지속기간은 13.6개월이었고, 2년의 추적관찰기간 시점의 재발율은 52%였으며, 추가 방사선 치료군의 국소 재발율은 의미있게 적었다(0% vs. 40%, 0.02). 완전 절제되지 못하였거나

불완전 절제된 군의 무진행 질병기간은 11.2개월이었고, 2년의 추적관찰기간 시점의 병의 진행률은 66.7%였다.

5) 전체 대상환자의 중앙생존기간은 25.1개월이었고, 유도화학요법 후 수술 적으로 완전절제를 이루었던 군이 국소 치료로 방사선 치료를 시행하였던 군에 비하여 생존기간이 유의하게 길었지만(31.7개월 vs. 26.1개월,  $p=0.04$ ), 완전절제 된 군의 추가 방사선 치료에 따른 생존 이득은 없었다. (34.9개월 vs. 32.2개월,  $p=0.48$ )

#### 결 론 :

이상의 결과로 임상적 IIIA병기 비소세포폐암의 치료로 다각적 치료시 유도화학요법 후 가능하다며 수술적으로 완전절제를 이루는 것이 가장 좋은 치료라 생각된다. 하지만 전체적인 생존율은 그다지 높지 못하여 유도화학요법시 추가적인 방사선 치료, 수술 후 보조적 항암화학요법, 그리고 생물학적 치료제 등에 대한 보다 많은 3상 연구가 필요하리라 생각된다.

#### 감사의 글

김선영 교수님을 비롯한 여러 교수님들께 고마운 마음을 글로나마 전합니다.

#### 참 고 문 헌

1. 사망원인 통계연보; 인구동태 신고에 의한 집계. 통계청 2002.
2. 한국중양암등록 사업 연례 보고서. 2001.
3. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung-cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung cancer* 1999;26:7-14.
4. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998;21(1):1-6.
5. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg*

- 1992;53:992-8.
6. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):247-53.
7. Robinson LA, Wagner H Jr, Ruckdeschel JC; American College of chest physicians. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:202S-220S.
8. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):12-8.
9. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol.* 1999 17(11):3522-30.
10. Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, Schramel F, Gans S, Festen J, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol.* 2000;18(14):2658-64.
11. Van Kooten M, Rosenberg M, Orlando M, Morero J, Vilanova M, Rojas O, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2002;20(4):439-46.
12. Yang CH, Tsai CM, Wang LS, Lee YC, Chang CJ, Lui LT, et al. Gemcitabine and cisplatin in a multimodality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2002;86(2):190-5.
13. Arriagada R, Le Pechoux C, Pignon JP. Resected non-small cell lung cancer: need for adjuvant lymph node treatment? From hope to reality. *Lung Cancer.* 2003;42 Suppl 1:S57-64.
14. Rescigno J. Use of postoperative radiotherapy for node-positive non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2002;4(1):35-44.
15. PORT Meta-analysis Trialists Group; Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998;352:257-63.
16. Taylor NA, Liao ZX, Cox JD, Stevens C, Roth J, Walsh G, et al. Equivalent outcome of patients with clinical Stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with concurrent chemoradiation compared with induction chemotherapy followed by surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):204-12.
17. 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(17):1210-5.
18. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl cancer Inst* 1991;83(6):417-423.
19. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987;59:1874-81.
20. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995;76:593-601.
21. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000;343:1217-22.
22. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 ;95(19):1453-61.
23. Arriagada B, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; 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: 351-60.