

# 국소 진행성 비소세포 폐암에서 Docetaxel Cisplatin을 사용한 화학 방사선 동시치료의 효과

고신대학교 복음병원 내과, 방사선 종양학과\*

장태원, 박정필, 김희규, 옥철호, 정태식, 정만홍

## Concurrent Docetaxel/Cisplatin and Thoracic Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Tae Won Jang, Jung Pil Park, Hee Kyoo Kim, Chul Ho Ok, Tae Sig Jeung\*, Maan Hong Jung

Department of Internal Medicine, Department of Radiotherapy\*, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Background** : There are many combinations of treatment for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Recent studies have showed the efficacy of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) in NSCLC. At present, however, there is no consensus about the optimal dosages and timing of radiation and chemotherapeutic agents. The aims of study were to determine the feasibility, toxicity, response rate, and survival rate in locally advanced NSCLC patients treated with docetaxel and cisplatin based CCRT.

**Method** : Sixteen patients with unresectable stage III NSCLC were evaluated from May 2000 until September 2001. Induction chemoradiotherapy consisted of 3 cycles of docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>/IV on day 1) and cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>/IV on day 1) chemotherapy every 3 weeks and concomitant hyperfractionated chest irradiation (1.15 Gy/BID, total dose of 69 Gy) in 6 weeks. Patient who had complete or partial response, and stable disease were applied consolidation chemotherapy of docetaxel and cisplatin.

**Results** : All patients showed response to CCRT. Four patients achieved complete response (25%), partial responses in 12 patients (75%). The major common toxicities were grade III or more of neutropenia (87.3%), grade III esophagitis (68.8%), pneumonia (18.8%) and grade III radiation pneumonitis (12.5%). Thirteen patients were ceased during follow-up period. Median survival time was 19.9 months (95% CI; 4.3-39.7 months). The survival rates in one, two, and three years are 68.7%, 43.7%, and 29.1%, respectively. Local recurrence was found in 11 patients (66.8%), bone metastasis in 2, and brain metastasis in 1 patient.

**Conclusion** : The response rate and survival time of CCRT with docetaxel/cisplatin in locally advanced NSCLC were encouraging, but treatment related toxicities were high. Further modification of therapy seems to be warranted. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:257-264)

**Key word** : Non-small cell lung cancer, Locally advanced, Concurrent chemoradiotherapy.

## 서 론

폐암은 지속적으로 증가하고 있으며 현재 암 사망률 1위를 차지하고 있다<sup>1</sup>. 폐암의 조직 형태는 크게 2가지로 분류하며 이중 비소세포 폐암(NSCLC)이 75-80%를 차지한다. 이들 비소세포 폐암 환자의 70%가 국소적으로 진행(locally advanced)되거나 전이성

질환을 보이며, 대부분 수술이 불가능한 말기 환자로 예후가 불량한 것으로 알려지고 있다<sup>2</sup>. 수술적 절제가 어려운 국소 진행 비소세포 폐암 역시 과거의 표준치료인 방사선치료만으로는 5년 생존율이 10% 미만이다<sup>3,4</sup>. 이런 저조한 치료율의 향상을 위한 다양한 방법이 시도되었지만 아직까지 만족할만한 치료 성적의 향상은 없었다. 1980년도까지는 국소 진행기 비소세포 폐암에서 순차 교대 항암화학 요법이 시도되어 방사선 단독치료 때의 2년 생존율 13-17%에서 순차적 항암화학 치료로 19-26%의 생존율의 증가를 가져왔다<sup>5-7</sup>. 1990년도에 들어와 유도 항암화학요법과 방사선 치료를 이용한 무작위 3상 연구<sup>8</sup>에서 유의한 생존율 향상이 보고된 후 항암화학요법과 방사선치료를 동시(concurrent chemoradiotherapy: CCRT)에 시행했을

본 연구는 고신대학교 연구비의 보조로 이루어 졌음.

Address for correspondence : Tae Won Jang, M.D.  
Department of Internal Medicine, Kosin University  
College of Medicine, Busan, Korea  
602-702, #34 Amnamdong, Suhgu, Busan, Korea  
Phone: (051) 990-6637 Fax : (051) 248-5686  
E-mail: jangtw@ns.kosinmed.or.kr  
Received : May. 25. 2004.  
Accepted : Jul. 27. 2004.

때 의미 있는 결과를 1999년 일본 Furose 등<sup>9</sup>이 발표하였고, 요즘은 mitomycin, vindesin, vinblastin, etoposide 등의 오래된 약제를 대신하여 효과가 더 우수하다고 알려진 새로운 항암화학 약제와 방사선치료와의 병행 요법의 연구가 폐암 치료를 위해 여러 기관에서 진행되고 있는 상태이다<sup>10</sup>. 그러나 항암제의 적절한 용량과 투여 방법, 그리고 방사선치료의 시기에 대해서는 아직까지 확립된 방법이 없다<sup>11</sup>. 이에 저자들은 docetaxel 과 cisplatin의 병합 화학요법과 화학치료 초기에 흉부 방사선치료를 동시에 시행하는 방법으로 치료한 비소세포 폐암환자에서의 치료 효과와 합병증을 알아보고자 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

2000년 5월부터 2001년 9월까지 고신대학교 복음병원 호흡기 내과에 내원하여 조직학적으로 비소세포 폐암으로 진단 받고 과거 항암요법이나 폐병변에 방사선 치료를 받은 적이 없는 환자들 중 병소가 주위 장기에 인접하여 기술적으로 수술이 불가능(T3 혹은 T4)하거나 양측 상폐골 임파절로 전이(N3)가 확인된 TMN병기 III 환자 16명을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 병합치료를 받기로 동의하였으며, 치료 전 심장, 간, 신장 및 골수기능이 정상이었고 흉부 X-선 사진이나 CT사진에서 계측이 가능한 병소가 있었다. 환자들의 병기판정은 치료시작 전에 자세한 병력 청취, 진찰, 생화학 및 혈청 검사, 흉부 단순 및 컴퓨터 단층 촬영, 골주사 등의 검사로 판정하였고 뇌 컴퓨터 단층 촬영은 임상증상으로 뇌 전이가 의심되는 경우에만 시행하였다.

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics	Number of patients (%)
Age (mean)	58(range 49-72)
Male/Female	16/0
Performance	
ECOG 0-1	14(87.5)
ECOG 2	2(12.5)
Histology	
Squamous cell carcinoma	10(62.5)
Adenocarcinoma	6(37.5)
Stage	
IIIA	2(12.5)
IIIB	14(87.5)

대상 환자는 모두 남자였으며 나이의 평균값은 58세(49-72세)였다. 활동도는 ECOG 기준으로 0-1이 14명(87.5%), 2가 2명(12.5%)이었다. 조직학적 분류는 편평상피 세포암이 10명(62.5%), 선암이 6명(37.5%)이었고, 병기는 IIIA 2예, IIIB 14 예이었다(Table 1).

Docetaxel/cisplatin 요법은 3주 간격으로 6회 치료하는 것을 원칙으로 하였다. Docetaxel은 제 1일에 75 mg/m<sup>2</sup>을 1시간 동안 지속 정맥 주사하였고 cisplatin은 docetaxel 주입이 끝난 뒤 60 mg/m<sup>2</sup>을 3시간에 걸쳐 지속 정맥 주사하였다. cisplatin을 정맥 주사하기 전에는 신독성의 부작용을 줄이기 위해 치료 전 생리식염수 1000 ml에서 2000 ml를 4시간 동안 지속 정맥 주사하였고 항구토제는 Ondansetron 8 mg을 정주하였다. 급성 부작용의 빈도와 정도는 WHO 기준<sup>12</sup>)에 따라 조사 하였으며, 화학요법 7일경 측정된 CBC 결과에 따라 다음 회 항암제의 용량 및 투여 여부를 조정하였다. 경과 중에 grade 3 및 4의 백혈구 감소증이 발생한 경우 G-CSF를 호중구가 1000/mm<sup>3</sup>이 넘을 때까지 매일 주사하였다. 흉부 방사선 치료는 6주간 항암제 투여 2일부터 6 또는 10 MV X-ray로 115 cGy씩 1일 2회 과분할 조사를 원발 병소, 종격동, 동측 폐문 임파절 및 상폐골 임파절을 포함하여 3450 cGy 조사한 후 척수를 피해서 5,520 cGy까지 더 조사한 다음 조사부위를 축소하여 총 조사량을 6900 cGy가 되도록 시행하였다. 그러나 식도염이 심한 경우나 호중구 수가 1000/mm<sup>3</sup>이하로 감소한 경우는 G-CSF의 주사와 보조적인 치료 후에 방사선 치료를 다시 시작하였다. 방사선치료의 중지는 질병의 진행, 심각한 부작용의 출현, 환자가 중단을 요구하거나 중단할 합당한 이유가 있을 때로 하였다.

치료반응의 판정은 동시 방사선조사와 3주기의 유도화학요법(induction chemotherapy)을 마친 후 흉부

Table 2. The Response Rate of Concurrent Chemoradiotherapy

Type of response	Number of patients (%)
Complete Response	4(25)
Partial Response	12(75)
No Change	0(0)
Progressive Disease	0(0)
Total	16(100)

Table 3. The Incidence of Toxicity during Concurrent Chemoradiotherapy

	Gr 2	Gr 3	Gr 4
Neutropenia	2(12.5)	5(31.3)	9(56.3)
Radiation esophagitis	5(31.3)	11(68.8)	
Pneumonia	3(18.8)		
Radiation pneumonitis	4(25)	2(12.5)	

The number in the parentheses is percent.

Gr : Grade

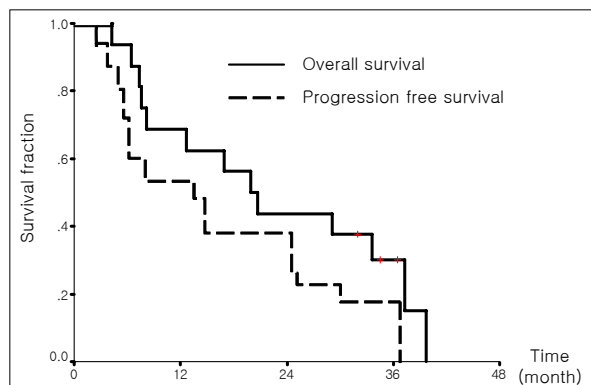


Figure. 1. Kaplan-Meier curve of overall survival and progression free survival of patients. Median survival time, 19.9 months. One, 2, and 3 year survival rates are 68.7%, 43.7%, and 29.1% respectively.

CT 사진과 기관지경으로 계측 가능한 병변의 변화를 조사하여 WHO의 기준에 따라 평가했다. 완전 관해나 부분 관해, 그리고 불변인 환자 등은 화학요법 (consolidation chemotherapy)을 더 시행하여 총 6차례를 하였고, 치료반응 그리고 치료경과 중의 혈액학적 부작용 및 기타 부작용을 조사하였다. 환자의 추적 기간은 평균 22.4개월(4-40개월)이었다. 평가 기간 동안 16명중 13명이 사망하였다. 통계학적 분석 방법은 SPSS/PC통계처리 프로그램을 사용했다. 생존기간은 Kaplan-Meier방법을 사용하여 계산했고  $p$ -value는 Log-Rank에 근거를 두었다. 통계적 유의성은  $p < 0.05$ 로 정했다.

## 결 과

총 19예 중에서 치료 경과 중 대량 객혈로 사망한 1예와 치료 도중에 뇌전이가 발견된 2예를 제외하고 16명의 환자가 치료를 마치고 치료반응과 생존 기간을 평가 할 수 있었다. CCRT 후 치료 판정에서 완전 관해는 4명(25.0%), 부분 관해는 12명(75%)로 모든 환자

Table 4. Patterns of Failure

Type of recurrence	Number of Patients (%)
Locoregional recurrence	11(66.8)
Distant metastasis	3(18.8)
Bone	2(12.5)
Brain	1(6.3)
No recurrence	2(12.5)
Total	16(100)

에서 반응이 있었다(Table 2). 치료 도중 독성의 빈도는 3도 이상의 백혈구 감소증이 87.5%, 3도 식도염이 68.8%이 발생하였으나 보존 요법으로 회복이 되었으며, 폐렴이 18.8%(3명)에서 발생하였으나 항생제 치료 후 호전되었다. 방사선 폐렴은 2도 독성이 4명(25%), 3도 독성이 2명(12.5%)에서 발생하였다(Table 3). 항암 화학 요법은 평균 5.6회(4-6회)실시하였고 백혈구의 감소로 인하여 16명 모두에서 약제 감량을 실시하였다. 1회 감량이 1명, 2회 감량이 2명, 3회 감량이 9명, 4회 감량이 3명에서 이루어져 평균 2.9회가 감량되었다. 백혈구 감소로 인한 방사선 치료의 지연 기간은 2-26일(평균 8.85일)이었으며, 7일 이상 방사선치료가 지연된 경우는 7명(43.8%)에서 있었다. 방사선 용량은 1명을 제외한 15명이 6900 cGy를 모두 받았다.

중앙 생존 기간은 19.9개월(4.3-39.7개월)이고 1년 생존율은 68.7%, 2년 생존율은 43.7%, 3년 생존율은 29.1%이고, 무질병 진행 기간은 중앙값이 9.3개월이었고 1년 50%, 2년 35.7%, 3년 11.0%이었다(Fig. 1). 조직형에 따른 중앙 생존 기간은 편평 세포암이 20.8개월, 선암이 12.7개월이었으나 통계적인 유의성은 없었다( $p=0.31$ , Log Rank test). 모든 치료 종료 후 추적 조사 중 국소 재발은 11예 66.8%이었고, 원격 전이는 3예(18.8%)에서 관찰이 되었다. 원격 전이의 경우 골전이 2예, 뇌전이가 1예에서 나타났다(Table 4). 원격 전이가 발생하기까지 기간의 중앙값은 5.5개월이었고,

국소 재발이 나타나기까지의 중앙값의 기간은 14.1개월이었다. 원격 전이가 발생한 경우의 중앙 생존 기간은 7.4개월(95% CI: 5.8-8.9)이었고, 국소 재발한 경우의 중앙 생존 기간은 20.6개월(95% CI: 2.9-38.5)로 국소 재발한 환자에서 오랜 기간 생존하였다( $p=0.06$ , Log Rank test).

## 고 찰

전체 비소세포 폐암의 약 45%를 차지하는<sup>13</sup> 국소 진행성 병변을 보이는 병기 IIIA, IIIB의 경우 반 이상에서 수술이 어렵거나 불가능하기 때문에 수술이외의 다른 치료를 필요로 한다. 이 경우 방사선 단독치료만으로는 치료의 반응율이 낮고 5년 생존율도 낮은 편이다<sup>34</sup>. 따라서 국소 재발의 빈도를 낮추고 초기의 미세전이 병변을 치료하기 위해서 화학-방사선 병용치료가 시도되고 있다. Dillman 등<sup>8</sup>은 153명의 국소진행성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 유도화학 요법 후의 방사선 병용치료와 방사선 단독 치료를 비교한 연구에서 유도화학 요법과 방사선 치료를 병용한 군에서 전체 반응율 63.4%, 1년과 2년 생존율이 각각 76%와 34%로 보고하였다. 국내에서도 정 등<sup>14</sup>은 36명의 국소 진행성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 cisplatin과 etoposide정주를 이용한 유도화학 요법 후 화학 동시 방사선 치료를 시행하여 전체 반응율 60.0%, 중앙 생존기간 13.2개월의 치료성적을 보고하였다. 그러나 화학 유도 요법만으로는 종양에 대한 완전 관해율이 낮고, 또한 화학 요법에 반응을 보이지 않는 불응성 잔존 병변은 방사선 치료에도 반응을 보이지 않기 때문에<sup>15</sup>, 두 치료를 동시에 시행하는 화학 방사선 동시치료가 제안 되었는데 Furuse 등<sup>9</sup>은 320명의 국소 진행성 비소세포 폐암환자를 대상으로 vinca alkaloid 와 cisplatin을 이용한 유도 화학요법 후에 순차적 방사선 치료와 유도 화학요법과 동시 방사선치료를 한 두 군의 비교 연구에서 동시 치료한 군에서 반응율과 평균 생존율이 각각 84%와 16.5개월로 순차적 치료군의 66%와 13.3개월에 비해 우수하다고 보고하였다. 또한, 80명의 진행성 비소세포 폐암 환자에게 paclitaxel과 cisplatin을 이용한 방사선 화학 동시 치료를 시행한

Lee 등<sup>16</sup>도 평균 생존 기간 23개월, 반응율이 82%, 2년 생존율이 56%인 반면 부작용은 미미한 치료법으로 보고하였다. 그리하여 지난 10년간에 걸친 연구의 결과로 수술이 어려운 국소 진행형 폐암은 방사선 치료를 하면 중앙 생존기간을 3개월 정도 연장하고 항암화학 치료에 순차적 방사선치료를 하면 6개월 정도 더 연장되며 잘 선택된 환자에서 동시 방사선치료를 시행하는 경우는 약 10개월 정도의 생존기간 연장이 가능하여 국소 진행성 비소세포 폐암의 치료로 화학 방사선 동시치료가 활동성이 좋은 폐암 환자에서 표준치료로 점차 인식되고 있다<sup>9-11,17-19</sup>.

동시 항암화학 방사선요법에서 항암 화학제를 사용하는 목적은 원격전이를 유발하는 암세포를 감소시키거나 방사선 감작물질로 작용하여 국소 조절을 향상시키거나 두 가지 효과를 동시에 얻기 위한 것이다. Docetaxel은 두 가지 효과가 모두 있어 병합하여 사용할 경우 치료 효과를 의미 있게 증가시킬 수 있다. 동시 치료를 하는 경우 방사선 항진제 역할로 세포 주기 중에 방사선에 예민한 G2/M phases의 세포를 사멸시키고, docetaxel 자체 약효로 방사선 치료에 저항하는 S-phase 세포를 제거하여 항암 효과를 배가시키는 것으로 알려지고 있다. 부가적으로 암 면역 기능을 자극하고 종양 혈관 신생도 억제하는 것으로 알려지고 있다. Docetaxel은 고용량에서 비소세포 폐암에 대한 직접적인 항암 효과를 나타내지만 저용량에서는 방사선 감작 효과를 나타낸다고 알려져 있다<sup>20</sup>.

Docetaxel의 용량은 매주 요법인 경우는 한국인을 대상으로 한 우<sup>21</sup> 등의 1상 연구에서 dose limiting toxicity(DLT)는 식도염이었고 매주 요법으로 docetaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>을 권장하였고, Gandara 등<sup>22</sup>은 docetaxel과 cisplatin을 각각 40 mg/m<sup>2</sup> (제1일, 제8일, 제29일, 제36일)와 40 mg/m<sup>2</sup> (제1일, 제8일, 제29일, 제36일)을 보고 하였으며, Janne 등<sup>23</sup>은 연구 결과를 더 종합하여 매주 요법의 경우는 docetaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>나 carboplatin 2 AUC(area under the concentration-time curve)가 적당할 것으로 주장하였다. 그러나, 3주 마다 시행하는 표준 치료법에서 적절한 용량이 알려진 바는 없고 본 연구에서 감량을 평균 2.9회 이루어졌기 때문에 향후 연구를 통

하여 용량을 결정할 필요가 있을 것으로 생각한다.

항암 화학약제의 투여 일정은 3-4주마다 주기적 투여, 1주나 2주마다 투여, 매일 투여하는 방법이 있을 수 있다. 본 연구 같이 주기적으로 감량없이 투여하는 방법은 원격 전이를 초기에 치료하고 효과를 극대화할 수 있는 장점이 있으나 약제나 방사선으로 인한 독성이 심하여 치료를 중단하거나 늦추는 경우가 흔하다. 매일 투여하는 경우는 방사선 과민 약제의 역할을 하고 방사선 치료의 효과를 증대시킬 수 있으나, 매일 투여하여야 하는 번거로움과 원격 전이의 억제에는 문제가 있을 수 있다. 매주나 격주로 투여하는 방식은 투여 방식이 비교적 간단하고 부작용의 독성이 적어 동시 치료법에 많이 시도되고 있다. 그러나, 국소 진행형 폐암에서 방사선 치료와 항암 화학 요법 후에 원격 전이 특히 뇌전이가 빈발하게 발견되는 문제점<sup>24,25</sup>이 있어 동시 항암화학 방사선 치료에 의한 원격 전이로 억제 여부는 추후 연구가 필요할 것으로 판단한다. 방사선 치료를 동시에 같이 치료하는 방식은 여러 변형이 가능하나 초기에 조합하는 조기 조합(immediate hybrid)과 유도 항암화학 요법 후에 조합하는 후기 조합(delayed hybrid)방법이 있을 수 있다. 조기 조합은 항암제 용량을 줄여서 먼저 방사선 치료와 같이 치료한 후에 유지 항암 화학 요법을 실시하고, 나중 조합하는 방법은 먼저 유도 관해 요법을 실시하고 그 후 동시 항암화학 요법을 실시하고 마지막으로 유지 항암 화학 요법(consolidation chemotherapy)를 실시할 수 있다. 조기 조합의 경우는 약제의 용량을 줄이거나 매주 요법으로 실시할 경우 원격전이의 조기 차단이 불충분할 수 있고, 나중 조합하는 경우는 방사선 치료를 늦추어 국소 조절이 불충분하고 환자가 항암 화학 요법에 순응도가 낮아질 가능성이 많아서 어떤 방법이 더 적절한 지는 많은 연구가 필요하다. Choy 등<sup>26</sup>은 조기 조합하는 방법이 식도염은 많이 발생하지만 중앙 생존기간이 길어짐을 보고 하였다.

CCRT 치료 반응율은 42%에서부터 본 연구의 100%까지 다양하나 대부분 연구에서 80%이상 높은 반응율<sup>23</sup>을 보여주고 있다. 그러나, 진단의 정확도 면에서 많은 문제점이 남아 있다. 방사선 종료 후 종양의 사멸이 1-2개월 후에 일어나고 또 방사선 폐렴이 진행

되어 반응 정도를 파악하는 것이 힘들어 실제 완전 반응율은 차이가 있을 것으로 생각한다. 특히, 완전 관해 경우 방사선 치료로 인한 섬유화의 진행이 많아 일반적인 컴퓨터 단층촬영도 구분이 되지 않는 경우가 많기 때문이다.

동시 치료의 가장 큰 문제점은 치료강도에 비례해서 발생하는 부작용이다. 본 연구에서는 유도 화학-방사선 병용 치료 시에 WHO기준 3도 이상의 백혈구 감소와 식도염이 각각 87.3%와 68.8%에서 발생하였다. 백혈구 감소로 인한 사망환자는 없었지만 이로 인한 방사선 치료의 지연 기간은 평균 8.8일 연장되었다. 또, 이로 인하여 항암제의 감량은 모든 환자에서 있었다. Lee 등<sup>16</sup>의 보고는 3도 이상의 백혈구 감소와 식도염은 각각 0%와 4%에서 발생하여 본 연구와 비교하여 유의하게 낮았고, Choy 등<sup>26</sup>의 연구에서는 3도 또는 4도 이상의 백혈구 감소와 식도염의 발생이 각각 40%와 25%로 본 연구에서 보다 낮았다. Gandara 등<sup>11</sup>의 연구에서는 유도 화학 다분할 방사선 동시치료(hyperfractionation)시 사용한 docetaxel과 cisplatin의 1회 정주량은 매주 40 mg/m<sup>2</sup>과 40 mg/m<sup>2</sup>였고 매주 통상적 용량의 30-50%씩 분할 정주하여 치료기간 동안 투여한 전체 용량은 본 연구와 비교해서 더 많았으나 한번에 정주한 양이 상대적으로 적어 치료 도중 발생할 수 있는 급성 세포독성이 적었기 때문으로 추정된다. 방사선 치료 방법에서도 3차원 입체 조형 치료를 하지 못하였고, 방사선 투여량이 하루 115 cGy의 2번 분할 치료한 방법으로 하루 투여량이 많았던 것도 식도염이 더 많이 발생한 원인으로 판단된다. SWOG 9504 연구<sup>18</sup>에서는 3도 이상 백혈구 감소증이 75%에서 나타나 비슷하였으나 식도염은 12%로 낮았다. 이는 CCRT 동안은 etoposide를 사용하였고 경화 치료(consolidation chemotherapy)에 docetaxel을 사용하였기 때문에 약제의 차이와 방사선 치료의 방법의 차이로 식도염은 적었고 백혈구 감소증은 비슷하였다고 생각한다.

방사선 치료만 하거나 항암제를 투여한 경우는 15% 정도만 사망 시까지 국소조절이 되고 나머지 85%는 가슴 내 국소 조절에 실패하여 대부분 사망하게 된다고 보고하고 있다<sup>3,27</sup>. 장기 생존을 위하여 가장 중요한

것은 국소조절인데 이것을 위하여서는 수술을 시행하거나, 방사선 양을 증량하거나 그렇지 못한 경우는 방사선 효과를 증진시키는 약제를 같이 사용하는 방법인데 동시 항암화학 방사선치료가 이 방법에 해당한다. 순차 치료 방법은 원격전이를 줄여서 생존을 증가를 가져왔고, 동시 방사선 치료는 국소 재발을 줄여서 생존율의 증가를 가져 온다고 보고 되고 있다<sup>18</sup>. 본 연구에서 국소 재발률은 67%로 동시 방사선치료가 국소 재발을 억제한 것은 사실이지만 아직 만족스럽지는 못한 상태이고 원격 전이에 의한 것은 19%이어서 원격 전이는 충분히 억제 되지 못한 것으로 판단된다. 반면, 이 등<sup>16</sup>은 국소 재발이 14%, 원격 전이가 23%로 원격 전이가 더 많은 것으로 보고 하고 있으나 아직 추적 기간이 짧아 좀 더 지켜볼 필요가 있을 것 같다. 원격 전이가 되는 경우는 비교적 1년 이내에 나타나고 국소 재발은 1년 이후에 나타나는 경향이어서 국소 재발률이 낮게 보고 되었을 것으로 생각할 수 있다. Robert 등<sup>24</sup>은 국소진행성 비소세포폐암 환자에서 치료 중 뇌 전이와 관련된 위험인자에 대한 연구에서 진행성 병기(IIIb)의 선암 환자에서는 2년 내 뇌전이 발생율이 42%로 유의하게 높았다고 하였다. Low 등<sup>25</sup>도 국소 진행형 폐암에서 방사선 치료와 항암 화학 요법 후에 원격 전이 특히 뇌전이가 빈발하게 발견되는 문제점이 있어 동시 항암화학 방사선 치료가 원격 전이의 억제 여부는 추후 연구가 필요할 것으로 판단된다. 치료 도중에 뇌전이가 확인된 2예를 본 연구에서 제외한 이유는 치료 전 뇌 검사를 증상이 없는 경우는 실시하지 않았기 때문에 치료 시작 때부터 뇌전이가 있었던 IV기 폐암일 가능성이 높아 본 연구에서는 제외하였다. 본 연구에서는 뇌전이가 1 명에서만 나타났다.

생존율과 생존 기간을 살펴보면 Furuse 등<sup>9</sup>은 중앙 생존기간 16.5개월, 2년 생존율 35%, 3년 22%, 5년 15.8%, Lee 등<sup>16</sup>도 평균 생존 기간 23개월, 2년 생존율 56%, Gandara 등<sup>25</sup>은 중앙 생존 기간이 26개월, 1년 및 2년 생존율이 각각 76%, 54% 라고 보고하였고, Choy 등<sup>26</sup>도 중앙 생존기간이 16.1개월, 1년 및 2년 생존율은 각각 54%와 40%로 보고하였다. 본 연구도 중앙 생존기간이 19.9개월, 1년 및 2년 생존율이 69%, 44%로 다른 연구와 비교하여 비교적 우수한 생존 기간을 보여

주었다. 그러나, 2년까지는 동시 방사선 효과가 국소 재발을 억제가 가능하지만 3년이 지나면 사망률이 급격하게 높아지는 경향이 보여 이에 대한 결론은 좀 더 경과 관찰과 대규모 임상 연구가 필요하며, 5년 생존율을 높이기 위한 좀 더 나은 치료 방법의 개발이 필요하다고 생각된다.

## 결 론

3주마다 doxorubicin 과 cisplatin을 사용하면서 치료 초기에 동시 방사선 치료의 복합 요법을 받은 16명의 stage IIIb의 비소세포 폐암 환자들에서 치료 반응율은 높았으나 치료에 의한 부작용 또한 심하였다. 향후 더 많은 환자들을 대상으로 도입 화학-방사선 치료 (Induction chemoradiotherapy)시에 부작용을 최소화시키고 치료효과를 최대화시키기 위한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배 경 :

생존율이 아주 낮은 국소 진행성의 비소세포 폐암에서 생존율 증가시키기 위한 여러가지 방법이 시도되고 있다. 그 중에서 화학-방사선 동시요법은 치료 반응율은 높아지지만 치료에 따른 부작용 또한 적지 않다. 화학-방사선치료를 병용할 경우에 있어서 항암제의 종류, 용량 및 투여방법과 방사선 조사의 적절한 시기에 관해서 아직 논란이 많은 상태이다. 본 연구는 docetaxel/cisplatin 병용화학요법의 초기에 방사선 치료를 동시에 실시한 환자들의 치료성적과 부작용 및 생존 기간을 알아보았다.

### 방 법 :

2000년 5월부터 2001년 9월까지 고신대학교 복음병원에 내원하여 비소세포 폐암으로 진단받은 병기 IIIa, IIIb의 환자들 중, 과거 항암치료력이 없고 수술이 불가능한 16명 환자를 분석하였다. 환자는 평균 연령은 58세이고 모두 남자이었다. ECOG 0-1이 14명, 2가 2명이었다. 병리조직학적으로 편평 상피세포암 10명(62.5%), 선암 6명(37.5%)이었다. 병기는 IIIa 2예,



IIIB 14 예이었다. 방사선치료는 첫 번째 화학요법을 마친 다음날 1.15 Gy 씩 1일 2회 과분할조사를 시행하여 총 69 Gy를 6주간 조사하였고, 화학치료는 매 3주 주기로 6회 치료를 원칙으로 하였다. 화학요법 제1일에 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>를 주입한 후 이어서 cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>를 정주하였다. 총 6차례 항암 화학 요법을 마친 후 치료반응 및 치료 동안의 부작용 및 생존기간을 조사하였다.

#### 결 과 :

완전 관해는 4명(25.0%), 부분 관해는 12명(75%)으로 모든 환자에서 반응이 있었다. 치료 도중 독성의 빈도는 3도 이상의 백혈구 감소증이 87.5%, 3도 식도염이 68.8%이 발생하였다. 항암 화학 요법은 평균 5.6회(4-6회)실시하였고 백혈구의 감소로 인하여 16명 모두에서 약제 감량을 실시하였고 평균 2.9회에서 이루어졌다. 16명 중 13명이 사망하였고 중앙 생존 기간은 19.9개월(4.3-39.7개월)이고 1년 생존율은 68.7%, 2년 생존율은 43.7%, 3년 생존율은 29.1%이고 무질병 진행 기간은 중앙값이 9.3개월이었다. 추적 조사 중 국소 재발은 11예 66.8%이었고, 원격 전이는 3예(18.8%)에서 관찰이 되었다. 원격 전이의 경우 골전이가 2예, 뇌전이가 1예에서 일어났다.

#### 결 론 :

국소 진행성 폐암의 치료로 docetaxel/cisplatin을 3주마다 주사하면서 초기에 화학-방사선 요법을 동시에 실시할 경우에 반응율과 생존율은 우수하였으나 치료에 따른 부작용은 많이 발생하였다. 따라서 향후 부작용을 최소화시키고 치료효과를 최대화시키기 위해서는 약제의 용량, 투여방법 및 방사선치료 시기에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

#### 참 고 문 헌

1. Ministry of Health and Welfare. Annual report of cancer registry program in the Republic of Korea; 2002.
2. Kim SY. Treatment of Lung Cancer. Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Respiratory Diseases. Seoul: Koonja; 2004. p. 621-9.
3. Le Chevalier T, Arriagata R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Douillard JY, Laplanche A. 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;83:417-23.
4. Sause W, Kolesar P, Tayer S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W jr, Byhardt R, Dar AR, Turrisi A 3rd. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:358-64.
5. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995;76:593-601.
6. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;125:723-29.
7. Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final Results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:358-64.
8. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, 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* 1990;323:940-5.
9. Furuse K, Kawahara M, Fukuoka M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesin and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692-9.
10. Robinson LA, Wagner H Jr., Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:202S-20S.
11. Gandara DR, Lara PN, Goldbergz Lau DH. Integration of new chemotherapeutic agents into chemoradio therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001;28:26-32.
12. WHO recommendations for grading of acute and subacute toxicity: reporting the results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
13. Scientific committee of Korean academy of tuberculosis and respiratory Diseases: The national survey of lung cancer in Korea. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1999;46:455-65.
14. Chung HC, Choi JH, Rho JK, Kim SK, Lee WY, Kim GE. Phase II trial of sequential VP-16, cisplatin combination chemotherapy and radiotherapy for locally advanced (stageIII) non small cell

- lung cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1991;23(3):131-9.
15. Schabel FM, Trader MW, Laster WR, Corbett TH, Griswold DP. Combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Report* 1979;63(2):1459-73.
16. Lee SW, Choi EY, Oh SJ, Suh CW, Kim SW, Lee JS, Kim DS, Kim WD, Lee SD, Kim JH, Kim GJ, Noh YJ. Preliminary results of paclitaxel, cisplatin, and concurrent high-dose radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Research and Treatment* 2002;34:345-51.
17. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:221-5.
18. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2004-10.
19. Kim TE, Murren JR. Therapy for stage IIIB and stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23:209-24.
20. Milas L. Docetaxel/radiation combinations: rationale and preclinical findings. *Clin Lung Cancer* 2002;3:S29-36.
21. Wu HG, Bang YJ, Choi EK, Ahn YC, Kim YW, Lim TH, et al. Phase I study of weekly docetaxel and cisplatin concurrent with thoracic radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:75-80.
22. Gandara DR, Lara PN Jr, Goldbergz Lau DH. Integration of new chemotherapeutic agents into chemoradio therapy for stage III non-small cell cancer. *Semin Oncol* 2001;28:26-32.
23. Janne PA, Skarin AT. Concurrent docetaxel and thoracic radiation in non-small cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2002;3(2):S37-S41.
24. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algazy KM, Hahn SM. Factors affecting the risk of brain metastasis after definitive chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1344-9.
25. Law A, Karp DD, Dipetrillo T, Daly BT. Emergence of increased cerebral metastasis after high-dose preoperative radiotherapy with chemotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2001;92:160-4.
26. Choy H, Curran WJ, Scott CB, Bonomi P, Travis P, Haluschak J, Belani CP. Preliminary report of locally advanced multimodality protocol (LAMP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;1160
27. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruffie P, de Cremoux H, Douillard JY, et al. Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1183-90.