# 비소세포성 폐암에서 근치적 방사선치료 성적과 예후인자 분석

이화여자대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 내과학교실†

장승희* · 이경자* · 이순남†

# The Results of Definitive Radiation Therapy and The Analysis of Prognostic Factors for Non-Small Cell Lung Cancer

Seung Hee Chang, M.D.*, Kyung Ja Lee, M.D.* and Soon Nam Lee, M.D. †

**Departments of Radiation Oncology and † Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea*

**Purpose :** This retrospective study was tried to evaluate the clinical characteristics of patients, patterns of failure, survival rates, prognostic factors affecting survival, and treatment related toxicities when non-small cell lung cancer patients was treated by definitive radiotherapy alone or combined with chemotherapy.

**Materials and Methods :** We evaluated the treatment results of 70 patients who were treated by definitive radiation therapy for non-small cell lung cancer at the Department of Radiation Oncology, Ewha Womans University Hospital, between March 1982 and April 1996. The number of patients of each stage was 2 in stage I, 6 in stage II, 30 in stage III-A, 29 in stage III-B, 3 in stage IV. Radiation therapy was administered by 6 MV linear accelerator and daily dose was 1.8-2.0 Gy and total radiation dose was ranged from 50.4 Gy to 72.0 Gy with median dose 59.4 Gy. Thirty four patients was treated with combined therapy with neoadjuvant or concurrent chemotherapy and radiotherapy, and most of them were administered with the multi-drug combined chemotherapy including etoposide and cisplatin. The survival rate was calculated with the Kaplan-Meier methods.

**Results :** The overall 1-year, 2-year, and 3-year survival rates were 63%, 29%, and 26%, respectively. The median survival time of all patients was 17 months. The disease-free survival rate for 1-year and 2-year were 23% and 16%, respectively. The overall 1-year survival rates according to the stage was 100% for stage I, 80% for stage II, 61% for stage III, and 50% for stage IV. The overall 1-year, 2-year, and 3-year survival rates for stage III patients only were 61%, 23%, and 20%, respectively. The median survival time of stage III patients only was 15 months. The complete response rates by radiation therapy was 16% and partial response rate was 50%. Thirty patients (43%) among 70 patients assessed local control at initial 3 months follow-up duration. Twenty four (80%) of these 30 patients was possible to evaluate the pattern of failure after achievement of local control. And then, treatment failure occured in 14 patients (58%); local relapse in 6 patients (43%), distant metastasis in 6 patients (43%) and local relapse with distant metastasis in 2 patients (14%). Therefore, 16 patients (23%) were controlled of disease of primary site with or without distant metastases. Twenty three patients (46%) among 50 patients who were possible to follow-up had distant metastasis. The overall 1-year survival rate according to the treatment modalities was 59% in radiotherapy alone and 66% in chemoirradiation group. The overall 1-year survival rates for stage III patients only was 51% in radiotherapy alone and 68% in chemoirradiation group which was significant different. The significant prognostic factors affecting survival rate were the stage and the achievement of local control for all patients at univariate- analysis. Use of neoadjuvant or concurrent chemotherapy, use of chemotherapy and the achievement of local control for stage III patients only were also prognostic factors. The stage, pretreatment performance status, use of neoadjuvant or concurrent chemotherapy, total radiation dose and the achievement of local control were significant at multivariate analysis. The treatment-related toxicities were esophagitis, radiation pneumonitis, hematologic toxicity and dermatitis, which were spontaneously improved, but 2 patients were died with radiation pneumonitis.

J. Korean Soc Ther Radiol Oncol:Vol. 16, No. 4, December, 1998

이 논문은 1998년 8월 1일 접수하여 1998년 10월 7일 채택되었음.

책임 저자:장승희, 서울시 종로구 종로 6가 70 이화여자대학교 의대부속 동대문병원 치료방사선과

**Conclusion :** The conventional radiation therapy was not sufficient therapy for achievement of long-term survival in locally advanced non-small cell lung cancer. Therefore, aggressive treatment including the addition of appropriate chemotherapeutic drug to decrease distant metastasis and preoperative radiotherapy combined with surgery, hyperfractionation radiotherapy or 3-D conformal radiation therapy for increase local control are needed.

**Key Words : Definitive radiation therapy, Neoadjuvant chemotherapy, Non- small cell lung cancer**

## 서 론

최근 폐암의 발생빈도는 우리나라에서 증가 추세에 있으며 한국인 남성의 경우 위암 다음으로 많아서 전체의 20%이고 여성에서도 최근 급격하게 증가하여 5번째로 높은 빈도(5-6%)로서 전체 암 발생율에서 2, 3위의 수위를 차지하고 있다.[1] 폐암의 75%가 비소세포성 폐암이며 조기병기의 치료는 수술적 절제로서 환자의 20-25%가 이에 해당하고, 진단 당시 이미 국소적으로 진행되어 근치적 절제가 불가능한 3기 환자가 30-40%를 차지한다.[2, 3] Le Chevalier 등[4]은 원격전이 여부를 고려하지 않을 때 사망원인 중 60-70%가 흉부내 병변이고, 치료를 하지 않을 경우에 중앙생존기간은 6개월이라고 하였다. 수술적 절제가 불가능한 국소적으로 진행된 비소세포성 폐암의 전통적인 치료는 방사선요법이라는 것은 주지의 사실이다.[2, 5-11] 그러나 Perez 등[8]은 방사선요법만으로 특히 흉부내 50-60Gy로 표준치료를 할 경우 중앙생존기간이 9-11개월, 2년 생존율이 10-20%, 3년 생존율이 5-10 %, 5년 생존율이 10%미만으로 매우 저조하다고 보고하였다. RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)의 무작위 연구에 의하면 실패양상은 방사선조사야내 실패율이 38-64%이며, 방사선조사야 밖의 원격전이는 35-50%였다.[12] 더우기 국소적으로 제어가 된 경우라도 원격전이율이 높아서 궁극적인 장기 생존율은 매우 저조한 실정이다. 따라서 방사선치료 단독으로는 국소실패율과 원격전이율이 높기 때문에 항암화학요법을 방사선치료와 병용하는 방법이 시도되어져 Le Chevalier 등[4]은 1985년에 중앙생존기간이 16개월까지 증가되었다는 보고를 하였다. 또한 방사선치료 전 화학요법을 시행하여 생존율이 향상될 수 있다는 사실이 1990년과 1996년의 CALGB 연구와 1991년 French Coorperative Group의 연구로 알려졌다.[2] French Coorperative Group에서는 항암화학요법으로써 vindestine, lomustine, cisplatin, cyclophosphamide의 복합요법을 사용하였으며 항암화학요법으로 국소제어율을 감소시킬 수는 없었으나 원격전이율을 감소시킬 수 있다고 하였다. 그러나 다른 무작위 연구에서는 방사선치료와 항암화학요법의 병용으로 생존율은 향상되지 않았다고 보고되었으며,[2, 13-15] Tourani 등[16]도 3기 환자에서 cisplatin과 vinblastin으로 2회의 항암화학요법을 시행한 후 방사선치료를 시행한 결과 중앙생존기간을 9개월, 2년 생존율을 14%로 방사선치료 단독군에 비하여 결과가 향상되지 않았다고 보고하였다. 근래에는 방사선치료와 항암화학요법, 수술을 병용하는 다원적 치료 또는 변형분할조사에 의한 방사선치료가 시도되고 있으나 아직까지 만족할 만한 치료방법이 없는 상태이다.[4, 10, 17] 이에 저자는 비소세포성 폐암 환자에서 근치적 방사선치료 단독군과 항암화학요법과 방사선치료를 병용한 군에서 환자의 임상적 특성, 생존율, 치료에 대한 반응, 실패 양상, 생존에 영향을 미치는 인자 및 방사선치료와 연관된 합병증에 대해 후향적으로 분석함으로써 향후 보다 효과적인 치료방법을 계획하기 위하여 본 연구를 시도하였다.

## 대상 및 방법

1982년 3월부터 1996년 4월까지 이화대학병원 치료방사선과에서 비소세포성폐암으로 진단받고 방사선치료를 받은 241명의 환자 중에서, 고식적 목적으로

치료받은 환자 55명, 수술한 환자 23명을 제외하고, 근치적 목적으로 방사선치료를 시행받은 환자 163명 중 치료를 완료하고 1회 이상 추적조사가 가능했던 70명의 환자에 대한 치료 결과를 후향적으로 분석하였다.

환자의 병리학적 진단은 주로 기관지경검사 및 생검이 이용되었고, 병기를 결정하기 위한 기본 검사로 환자 병력, 이학적 검사와 전혈검사, 소변검사, 혈청생화학검사 등의 임상병리검사가 시행되었다. 방사선검사는 단순 흉부촬영 및 전산화단층촬영, 전신골 동위원소촬영, 복부 초음파 검사가 시행되었다. 병기는 AJCC 병기분류를 기준으로 하였으며 전신수행능력은 ECOG performance scale을 사용하여 분류하였다.[18)]

방사선치료는 6MV 선형가속기(Linear accelerator; NEC, 1006X, 일본)를 이용하였고, 방사선 조사야는 충분한 여유를 포함한 원발종양 및 동측의 폐문과 전체 종격동(entire mediastinum)으로, 상엽에 원발종양이 있을 경우에 또는 임상적으로 쇄골상림프절의 비대가 관찰되는 경우에는 쇄골상림프절을 포함시켰다. 일일선량 1.8-2.0Gy(중앙값 1.8Gy)를 주 5회 조사하였고, 방사선 조사 방법은 전후 대향 2문 조사 방법(2 parallel opposing ports)으로 39.6Gy까지 치료한 후, 척수의 방사선 내성 선량을 고려해서 계획성 전산화단층촬영(planning CT scan)을 시행하여 전후방 2사문 조사방법(2 oblique ports)으로 원발병소의 총선량은 60Gy까지 치료하였다. 전체 환자 중 34례(48.6%)에서 방사선치료와 병행하여 유도 또는 동시 화학요법(neoadjuvant or concurrent chemotherapy)이 시행되었고 대부분 etoposide와 cisplatin이 포함된 복합화학요법을 받았다. 약물용량은 etoposide를 100 mg/m$^2$ IV, D1-5, cisplatin은 20mg/m$^2$ IV, D1-5 등을 4주 간격으로 대부분 치료전 또는 동시에 3회에 걸쳐서 투여하였다.

방사선치료에 대한 반응율(response rate) 분석은 방사선치료를 종료하고 1개월 후 시행한 흉부 단순촬영 혹은 전산화단층촬영상의 방사선학적 소견에 근거하여 종양의 최대 직경과 이와 수직으로 교차하는 최대 직경의 곱을 기준으로 종양이 완전히 소실되어 임상적으로 질병의 증거가 없는 경우 완전관해(complete response), 50% 이상의 종괴 감소를 보인 경우 부분관해(partial response), 50% 미만의 종괴 감소 및 변화가 없는 경우 또는 치료에도 불구하고 병소의 크기가 더 커지거나 새로운 병소가 생긴 경우에 무반응(non-response)으로 구분하였다. 그리고 방사선치료 후에 완전관해되거나, 또는 완전관해되지 않았더라도 방사선치료가 끝나고 3개월 이상 다른 치료를 하지 않고 원격 전이 없이 원발 병소가 더 이상 진행되지 않은 경우를 국소제어상태(local control)로 정의하였고, 방사선치료와 관련된 급성 합병증은 RTOG/EORTC grading scale에 따라 구분하였다.

환자들의 생사확인에 관한 추적조사는 주로 외래 또는 입원 기록을 열람하여 확인하였으며 기록상 확인되지 않은 경우 전화문의로 확인하였다. 연구 종점(end-point)은 전체생존률(overall survival)과 무병생존률(disease-free survival)로 하였으며, 추적조사기간은 방사선치료 종료시부터 사망 또는 최종 관찰조사 시점까지, 생존기간은 유도화학요법 또는 근치적 방사선 치료가 시작된 날로부터 사망 또는 최종 추적관찰된 날로 하였다. 결과에 대한 통계분석은 SAS program을 이용하여, 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로, 생존률의 차이에 대한 유의성을 보기 위한 단변수 변량분석(univariate analysis)은 Log-rank test, Wilcoxon test, 다변수 변량분석(multivariate analysis)은 Cox-proportional harzard model 방법을 기초로 하는 Weibull life-regression procedure 방법으로 분석하였고, $p$<0.05일 때 통계적 의의가 있다고 판정하였다.

## 결 과

대상환자의 성별은 남자가 많았고 연령은 50대와 60대가 가장 많아서 67%를 차지하였으며 중앙연령은 61세였다. 치료전 전신수행능력은 ECOG performance scale(ECOG PS) 0과 1인 경우가 대부분이었다(Table 1). 내원당시 증상은 빈도 순으로 기침 49례(70%), 객담 26례(37%), 호흡곤란 23례(33%), 체중 감소 12례(17%), 흉통 9례(13%), 발열 8례(11%), 전신 쇠약 4례(5.7%), 경부 림프절 종창 3례(4.3%), 상대정맥 증후군(superior vena cava syndrome) 3례(4.3%), 사성(hoarseness) 3례(4.3%), 경구 섭취 부족 2례(2.9%), 연하곤란 1례(1.4%), 객혈 1례(1.4%), 무증상 1례(1.4%), 기록되지 않은 경우가 5례(7%)였다. 진단방법은 객담 세포진 검사(sputum cytology) 9례(13%), 기관지경 생검(bronchoscopic biopsy) 35례(50%), 경피세침흡입생검(percutaneous needle aspiration biopsy) 16례(27%), 쇄골상림프절 생검(supraclavicular lymph node biopsy) 8례(11.4%), 종격동경 생검(mediastinoscopic biopsy) 2례(3%)이었다. 병변의 위치는 우상엽이 25명으로 가장 많았고, 조직학적인

분류에서 편평상피세포암이 74%로 대부분이었다. 대부분의 환자가 병기 3기(84%)로 진단받았고 특히 화학요법 병행군에는 3기 환자들만이 대상이 되었다. 병기 1, 2기에는 고령, 수술이 불가능했던 내과적 이유, 환자의 거절 등으로 수술이 시행되지 않은 환자 8명이, 또한 병기 4기에는 각각 주변 흉벽, 흉추, 늑골을 간

Table 1. Characteristics of the Patients in Non-Small Cell Lung Cancer

| Characteristics | Pts. No.(%) |
|---|---|
| Total | 70 (100) |
| Age (yrs.) | |
| median (range) | 61(33-82) |
| 30-40 | 3( 4.3) |
| 41-50 | 4( 5.7) |
| 51-60 | 23(32.9) |
| 61-70 | 24(34.3) |
| 71-80 | 14(20.0) |
| >81 | 2( 2.9) |
| Sex | |
| male | 59(84.3) |
| female | 11(15.7) |
| Performance status (ECOG PS) | |
| 0-1 | 49(70.0) |
| 2-3 | 20(28.6) |
| unknown | 1( 1.4) |
| RT alone or RT+postRT-CT | 36(51.4) |
| RT+neo- or concomittant CT | 34(48.6) |
| F/U duration(Mo) | |
| mean(range) | 11.5(1-63) |

접적으로 침범한 경우로서 원격전이가 아닌 것으로 간주하여 치료적 목적의 방사선 치료가 가능했던 환자 3명이 포함되었다. T, N 병기 별로 살펴보면 T2와 T3가, 그리고 N2와 N3가 그 대부분을 차지하였다(Table 2). 유도 또는 동시 화학요법 병행군과 방사선치료 단독군 대상 환자들간에, 예후에 영향을 미칠 만한 인자 중 병기를 제외한 다른 특성에는 유의할 만한 차이가 없었다.

시행된 총방사선량은 원발종양에 50.4-72.0Gy(중앙값 59.4Gy)으로 대부분의 경우 59-60Gy였고, 쇄골상림프절에는 40.0-70.0Gy(중앙값 50.0Gy)인데 50Gy 미만인 경우가 19례, 50-55Gy인 경우가 26례, 55 Gy 이상인 경우가 10례, 쇄골상림프절조사를 시행하지 않은 경우가 15례였다. 방사선 조사기간은 40-368일(중앙값 50일)로서 50일 이하인 경우가 34례, 50일 이상인 경우가 36례였고, 전체 분할 횟수(total fraction)는 28-40회(중앙값 33회)였다. 시행된 화학요법은 방사선치료전 유도 또는 동시화학요법만 시행된 경우가 17례(24%), 방사선치료전 유도 또는 동시화학요법뿐만 아니라 치료 후 공고 또는 구제화학요법까지 포함된 경우는 17례(24%)였으며, 유도 또는 동시 화학요법이 시행되지 않은 36례(52%)중 8례(22%)에서 방사선치료 후 구제 화학요법이 시행되었다. 화학요법약물은 치료시기에 따라 다양하여 EP(cisplatin, etoposide), IEP(Ifosfamide, cisplatin, etoposide), VAP(VP-16, adriamycin, cisplatin), CEA(cytoxan, etoposide, adriamycin) regimen 등이 사용되었으며, etoposide와 cisplatin 병용이 가장 많아 모두 17례에서 사용되었다. 항암화학요법의 투여회수는 유도요법 단독시에는 3-4회, 유도 및 공고요법 시에는 방사선 치료전 2-3회, 치료 후 2-4회으로 다양하였으며, 유도화학요법의 경우 약물치료 종료 3-4 주 후에 방사선치료를 시행하였다.

Table 2. Characteristics of the Disease in Non-Small Cell Lung Cancer

| Characteristics | Pts. No. (%) |
|---|---|
| Total | 70 (100) |
| Histologic subtype | |
| squamous cell ca. | 52(74) |
| adenocarcinoma | 13(19) |
| large cell carcinoma | 5( 7) |
| Stage (AJCC) | |
| I | |
| II | |
| IIIA | 2(2.9) |
| IIIB | 6( 9) |
| IV | 30(43) |
| T-stage | 29(41) |
| 1 | 3( 4) |
| 2 | |
| 3 | 3( 4) |
| 4 | 37(53) |
| N-stage | 22(31) |
| 0 | 8(11) |
| 1 | |
| 2 | 8(11) |
| 3 | 8(11) |
| Location of tumor | 27(37) |
| RUL | 27(37) |
| RLL | |
| LUL | 25(36) |
| LLL | 13(18) |
| others | 13(18) |
| | 13(18) |
| | 6( 9) |

Table 3-A. Response Rate and Local Control Rate for Non-Small Cell Lung Cancer Patients by Treatment Modality

| Treatment | Total patients | Treatment modality | | Radiation therapy dose (Gy) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | RT only | RT+CT | 50 - 58 | 59 - 60 | 61 - 72 |
| Response | No. of patients (%) | | | | | |
| | 70(100) | 36(51) | 34(49) | 7(10) | 46(66) | 17(24) |
| CR | 11( 16) | 5(14) | 6(18) | 0( 0) | 8(17) | 3(18) |
| PR | 35( 50) | 18(50) | 17(50) | 4(57) | 25(54) | 6(35) |
| NR | 20( 29) | 11(31) | 9(26) | 2(29) | 13(28) | 5(29) |
| unknown | 4( 6) | 2( 6) | 2( 6) | 1(14) | 0( 0) | 3(18) |
| LC | 30( 43) | 17(47) | 13(38) | 3(43) | 21(46) | 6(35) |

CR : complete response, PR : partial response, NR : no response, LC : local control

생존율에 대한 관찰조사가 사망 또는 연구시점까지 가능했던 경우가 43례(61%)였고, 추적조사기간은 전체환자에 대하여 1-63개월(평균값 11.5개월), 방사선치료 단독군에서는 1-52개월(평균값 9.5개월), 화학요법병행군에서는 2-63개월(평균값 13.5개월)이었다. 전체 환자의 생존율은 1년 63%, 2년 29%, 3년 26%, 5년 15%였고, 중앙생존기간은 17개월이였으며, 무병생존율은 1년 23%, 2년 16%, 3년 11%, 5년 4%이었다(Fig. 1). 병기별 전체 1년 생존율은 1기 100%, 2기 80%, 3기 61%(3-A기 64%, 3-B기 59%), 4기 50%로 생존율에 통계학적 차이가 있었고($p$=0.015), 중앙생존기간은 2기 38개월, 3기 15개월(3-A기 15개월, 3-B 19개월), 4기 12.5개월이었다. 특히 3기 환자에서 1년 61%, 2년 23%, 3년 20%, 5년 12%의 생존율을 보였다(Fig. 2). 원발종양병기와 림프절병기에 따른 1년 생존율은 통계학적 차이가 없었으며($p$= 0.7988, $p$=0.0520), 중앙생존기간은 T1 10개월, T2 17개월, T3 18개월, T4 9개월 그리고 N0 26.5개월, N1 18개월, N2 15개월, N3 19개월이었다. 근치적 방사선 치료만 시행한 군과 유도 또는 동시 화학요법이 복합된 군의 생존율은 통계학적 차이가 없었으며($p$= 0.3950), 중앙생존기간은 각각 15개월, 19개월이었다. 그러나 병기 3기 환자만을 대상으로 하여 방사선치료 단독군 25명과 항암화학요법 병용군 34명을 비교하면 1년 생존율은 각각 50%, 68%, 2년 생존율은 12%, 29%로서 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($p$=0.0488), 중앙생존기간은 각각 13개월, 19개월이었다(Fig. 3). 총방사선량에 따른 1년 생존율은 통계학적 차이가 없었으며($p$=0.1943), 중앙생존기간은 59-60 Gy인 경우 15

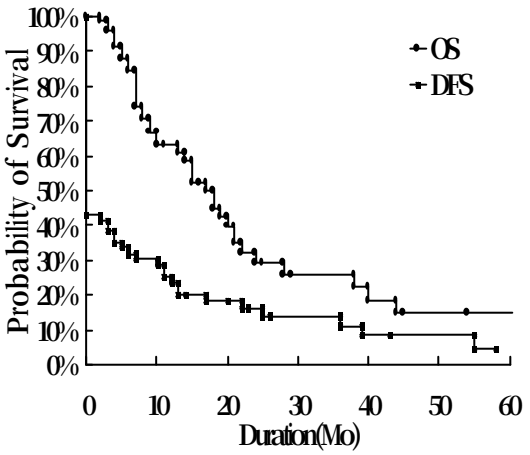


**Fig. 1.** Overall survival(OS) and disease-free-survival (DFS) curve of all patients with non-small cell lung cancer.

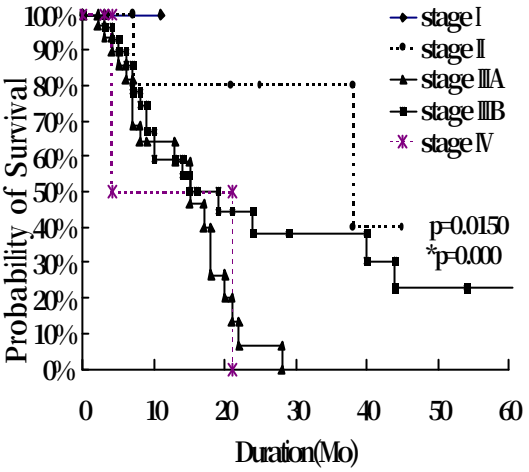


**Fig. 2.** Overall survival curve of all patients with non-small cell lung cancer according to stage
p : $p$-value in univariate analysis
*p : $p$-value in multivariate analysis.

개월, 61-72 Gy인 경우 28개월이었다(Fig. 4). 치료 후

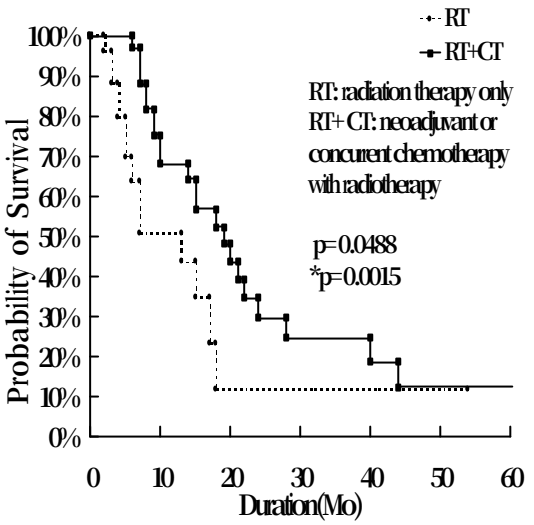


**Fig. 3.** Overall survival curve of stage III patients with non-small cell lung cancer according to treatment modality.
*p* : p-value in univeriate analysis
**p* : p-value in multivariate analusis

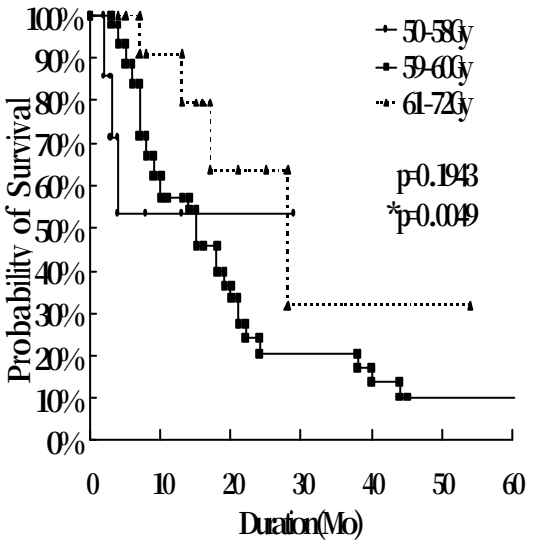


**Fig. 4.** Overall survival curve of all patients with non- small cell lung cancer according to radiation therapy dose.
p : p-value in univariate analysis
*p : p-value in multivarite analysis

반응에 따른 1년 생존율은 통계학적 차이가 없었으며(*p*=0.0707), 중앙생존기간은 완전 관해 22개월, 부분 관해 15개월, 무반응 17개월이었다. 국소제어 여부에 따른 1년 생존율은 국소제어된 경우와 국소제어실패된 경우를 비교하여 통계학적으로 매우 유의한 차이를 보였으며(*p*=0.0001), 중앙생존기간은 각각 38개월, 10개월이었다. 치료전 전신수행능력에 따른 1년 생존율은 ECOG PS 0-1과 2-3을 비교하여 통계학적 차이가 없었으며(*p*=0.3469), 중앙생존기간은 각각 18개월, 10개월이었다.

전체 환자 중 66명에서 방사선치료의 반응을 분석하였으며, 방사선치료 후 반응률은 완전관해율이 16%(11례), 부분관해율은 50%(35례)인 반면, 국소제어율은 43%(30례)였다. 화학요법이 병용된 경우에 완전관해율이 약간 높은 반면 방사선 단독 치료시 국소제어율이 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었고,

또한 조사된 방사선량이 50-58Gy인 경우에는 완전관해가 관찰되지 않았다(Table 3-a). 병기 3기 환자만을 대상으로 하면 국소제어된 예가 방사선치료 단독군은 36%, 화학요법 병용군은 47%였으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 3-b).

Table 3-B. Local Control Rate for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Patients by Treatment Modality

| | Total patients | RT only | RT+CT |
|---|---|---|---|
| No. of patients | 59(100) | 25(42) | 34(58) |
| (%) with LC | 25( 42) | 9(36) | 16(47) |

LC : local control

국소제어가 된 30례(43%)중 24례(80%)에서 치료실패에 대한 추적관찰이 가능하였으며, 추적된 24례에서 10례(42%)는 무병생존 또는 무병 상태였으나 다른 원인에 의하여 사망하였음이 확인되었고, 나머지 치료실패를 보인 14례(58%)중 6례(43%)는 국소재발, 6례(43%)는 원격전이, 2례(14%)는 국소재발과 원격전이가 동반된 경우로서 전체 환자 중 16례(23%)에서 국소치유를 관찰할 수 있었다. 3기 환자만을 대상으로 보면 방사선치료 단독군에서 국소제어된 9례 중 3례(33%)는 국소재발, 1례(11%)는 원격전이, 2례(22%)는 국소진행되지 않은 경우, 3례(33%)가 무병상태였다. 화학요법병용군에서 국소제어된 16례 중 2례(12.5 %)가 국소재발, 5례(31%)는 원격전이, 2례(12.5%)는 국소재발과 원격전이가 동반되었고, 2례(12.5%)는 국소진행되지 않았고, 5례(31%)는 무병상태였다.

Table 4. Pattern of Failures by Treatment Modality in Non-Small Cell Lung Cacner

| | Total patients | RT only all patients | RT+CT all patients | Stage III Patients | RT only stage III | RT+CT stage III |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | No. of patients (%) | | | | | |
| | 70 | 36 | 34 | 59 | 25 | 34 |
| Total failure | 54(77) | 27(75) | 27(79) | 47(80) | 20(80) | 27(79) |
| LRF only | 31(57) | 21(78) | 10(37) | 25(53) | 15(75) | 10(37) |
| DM only | 6(11) | 1( 4) | 5(19) | 6(13) | 1( 5) | 5(19) |
| LRF+DM | 17(32) | 5(18) | 12(44) | 16(34) | 4(20) | 12(44) |

LRF : loco-regional failure, DM : distant metastasis

Table 5. Site of Distant Metastasis in Non- Small Cell Lung Cancer

| | patient No. (%) | | |
|---|---|---|---|
| Site | all Pts. | RT | RT+CT |
| | 70 | 36 | 34 |
| all | 23(32.6) | 6(16.7) | 17(50.0) |
| brain | 11 | 2 | 9 |
| bone | 9 | 1 | 8 |
| lung | 3 | 3 | 0 |
| liver | 3 | 1 | 2 |
| others* | 5 | 1 | 4 |

*others; lymphangitic metastasis, skin nodule, skin metastasis, adrenal gl., kidney

국소제어되지 않은 환자까지 포함하면 전체 환자의 치료실패는 54례(77%)로, 국소실패를 보인 경우가

31례(57%), 원격전이만 보인 경우가 6례(11%), 국소실패와

원격전이가 동반된 경우가 17례(32%)이고 치료가 끝나고 국소재발이 나타나기까지의 기간은 3개월에서 55개월(중앙값 11개월)이었다. 3기 환자에서 주된 실패 양상은 방사선치료 단독군 25례 중 15례(75%)에서 국소제어실패, 화학요법 병용군 34례 중 12례(44%)에서 국소제어실패와 원격전이가 동반된 경우로 나타났다(Table 4).

전체 환자 중 원격전이에 대한 추적관찰이

가능하였던 50례(71%)중 23례(46%)에서 원격전이를 보였으며 그 부위는 뇌 11례, 골 9례 등이었고 치료가 끝나고 원격전이가 나타나기까지의 기간은 0개월에서 25개월(중앙값 4개월)로 다양하였다(Table 5).

생존율에 영향을 미치는 예후인자를 보기 위하여 나이, 성별, 치료전 전신수행능력, 조직학적 분류, 원발병소 위치, 병기, 원발병소 병기, 림프절 병기, 치료방법, 총방사선량, 방사선치료 후 관해율 및 국소제어 유무에 대한 단변수 변량분석 및 다변수 변량분석을 시행한 결과는 다음과 같다. 단변수 변량분석에서, 병기 및 국소제어유무는 통계적 유의성이 있었으며, 나이, 성별, 치료 전 전신수행능력, 조직학적 분류, 원발병소 위치, 원발병소 병기, 림프절 병기, 치료방법, 총방사선량, 방사선치료 후 관해율은 모두 통계학적 의의가 없었다. 그러나 유도 또는 동시 화학요법 병행 유무, 시기와 무관한 화학요법 시행 유무, 총방사선량은 Wilcoxon test 시행시에 통계적으로 유의한 예후인자로 나타났다. 또한, 3기 환자군에서는 유도 또는 동시 화학요법 병행 유무, 시기와 무관한 화학요법 시행 유무 및 국소제어 유무가 통계학적 유의성이 있다고 분석되었다(Table 6).

다변수 변량분석에서, 전체 환자 또는 3기 환자만을 대상으로 할 때 모두 병기, 치료 전 전신수행능력, 유도 또는 동시 화학요법 병행 유무, 총방사선량, 국소제어 유무는 통계학적 의의가 있었으며, 성별, 나이, 병리조직학적 분류, 원발병소 병기, 림프절 병기, 방사선치료 후 관해율은 통계적 의의가 없었다. 각각의 인자별로 살펴보면 전신수행능력이 좋은 경우, 유도 또는 동시 화학요법을 병행한 경우, 고선량의 방사선이 조사된 경우, 국소제어가 된 경우에 상대적 위험도가 낮아서 예후가 좋은 인자로 분석되었다(Table 7).

Table 6. Prognostic Factors for Overall Survival by Univariate Analysis in Non-Small Cell Lung Cancer

| Prognostic factor | No. of patients | overall survival rate (%) | | *p*-value (*p*-value for stage III) |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 yr | 2 yr | |
| Age(yrs.) | | | | |
| < 60 | 30 | 59 | 22 | |
| > 61 | 40 | 66 | 33 | 0.3446(0.5589) |
| Sex | | | | |
| M | 59 | 60 | 26 | |
| F | 11 | 80 | 48 | 0.2376(0.3224) |
| Pathology | | | | |
| sq. cell ca. | 51 | 68 | 27 | |
| adenoca. | 12 | 46 | 28 | |
| large cell ca. | 5 | 67 | | 0.2960(0.1866) |
| Stage | | | | |
| I | 2 | 100 | | |
| II | 5 | 80 | 80 | |
| III | 59 | 61 | 23 | |
| IIIA | 30 | 64 | 6 | |
| IIIB | 29 | 59 | 38 | |
| IV | 3 | 50 | | 0.0150(0.0042) |
| T stage | | | | |
| 1 | 3 | 33 | | |
| 2 | 36 | 69 | 29 | |
| 3 | 22 | 67 | 19 | |
| 4 | 8 | 45 | 30 | 0.7998(0.6894) |
| N stage | | | | |
| 0 | 7 | 100 | 50 | |
| 1 | 8 | 58 | 44 | |
| 2 | 27 | 59 | 12 | |
| 3 | 27 | 62 | 38 | 0.0520(0.0123) |
| ECOG P.S. | | | | |
| 0-1 | 49 | 69 | 29 | |
| 2-3 | 20 | 49 | 28 | 0.3469(0.3249) |
| Tx. modality (I) | | | | |
| RT±post-RT CT | 36 | 59 | 30 | *0.0405 |
| neo-CT | 34 | 68 | 29 | 0.3950(0.0488) |
| Tx. modality (II) | | | | |
| RT only | 28 | 50 | 22 | *0.0217 |
| RT combined with CT | 42 | 69 | 33 | 0.0680(0.001) |
| RT dose (Gy) | | | | |
| 50 - 58 | 7 | 54 | | |
| 59 - 60 | 46 | 57 | 21 | *0.0356 |
| 61 - 72 | 17 | 90 | 64 | 0.1943(0.2362) |
| Response after RT | | | | |
| CR | 11 | 70 | 42 | |
| PR | 35 | 64 | 34 | †0.4808 |
| NR | 20 | 58 | 10 | 0.0707(0.1809) |
| Local control | | | | |
| LC | 30 | 85 | 58 | |
| LF | 40 | 44 | 5 | 0.0001(0.0001) |
| Location of tumor | | | | |
| RUL | 25 | 79 | 31 | |
| RLL | 13 | 49 | | |
| LUL | 13 | 69 | 29 | |
| LLL | 6 | 41 | 20 | 0.1891(0.1358) |

neo-CT, neoadjuvant or concomitant CT combined with RT
*Wilcoxon test result, †complete response versus partial response

Table 7. Prognostic Factors for Overall Survival by Multivariate Analysis in Non-Small Cell Lung Cancer

| Prognostic factor | Overall Pts. | | Stage III Pts. | |
|---|---|---|---|---|
| | R.R. | *p*-value | R.R. | *p*-value |
| Age(60 yrs> vs. 60 yrs) | | 0.4213 | | 0.5562 |
| Sex(M vs. F) | | 0.1147 | | 0.1529 |
| Pathology | | 0.4485 | | 0.1794 |
| Stage(I vs. II vs. IIIA vs. IIIB vs. IV) | | 0.0001 | | 0.0006 |
| T stage(1 vs. 2 vs. 3 vs. 4) | | 0.0714 | | 0.0835 |
| N stage(0 vs. 1 vs. 2 vs. 3) | | 0.2251 | | 0.2510 |
| ECOG pretreatment (0-1 vs. 2-3) | 7.49 | 0.0010 | 8.16 | 0.0018 |
| Tx. modality(RT vs. neo. CT+RT) | 0.09 | 0.0015 | 0.1 | 0.0015 |
| RT dose(50-58 vs. 59-60 vs. 61-72 Gy) | 0.04 | 0.0049 | 0.04 | 0.0078 |
| Response (CR vs. PR vs. NR) | | 0.0780 | | 0.1651 |
| Local control(LC vs. LF) | 0.004 | 0.0001 | 0.004 | 0.0001 |

R.R. : relative risk

Table 8. Pulmonary Toxicity According to RTOG/EORTC Grading Scale of All Patients

| Scale | grade 1 | grade 2 | grade 3 | grade 4 | grade 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| Pts. No.(%) | 12(17.1) | 8 (11.4) | 4 (5.7) | 5 (7.1) | 2 (2.9) |

grade 1; asymptom or mild symptom/only radiographic appearances
grade 2; moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis/patch radiographic appearance
grade 3; severe symptomatic fibrosis or pneumonitis/dense radiographic changes
grade 4; severe respiratory insufficiency/required $O_2$ assisted ventilation
grade 5; death directly related to radiation effect

방사선치료와 관련된 RTOG/EORTC grading scale 2 이상의 급성 합병증은 식도염 9례, 혈액학적 부작용 5례, 피부염 1례이었으며, scale 4 이상의 심각한 합병증이 관찰된 경우는 식도 협착(esophageal stricture) 1례뿐이었다. 대부분의 경우 일시적인 치료연기나 내과적 치료에 의하여 호전되었다. 치료 후 RTOG/EORTC grading scale 2 이상의 방사선폐렴이 관찰된 환자는 19례이었으며, 이 중 2례는 치명적인 경우로서 1례는 방사선 단독치료를 받은 환자였고 1례는 화학요법을 병용한 환자였다(Table 8). 합병증이 확인된 경우가 수적으로 적고 조사가 기록에 의해서만 가능하였기 때문에 충분한 추적이 되지 않은 점을 고려하여 치료 방법에 따른 합병증 빈도의 차이에 대한 통계학적 분석은 시행하지 못하였다.

## 고안 및 결론

비소세포성 폐암의 치료방법은 조기병기에서는 수술적 절제이며, 환자 상태가 수술이 불가능하거나 국소적으로 진행되어 절제가 불가능한 경우에 일반적으로 근치적 방사선치료가 시행되고 있다. 그러나 국소적으로 진행된 비소세포성 폐암에서 방사선 치료단독으로는 생존율이 매우 낮아서 중앙생존기간은 9-16개월, 2년 생존율은 10-20%, 3년 생존율이 5-10%로 보고되고 있다.[12, 19-21] 특히 RTOG 연구에 의하면 5년 생존율이 3-5%이고, 실패양상은 일차실패의 90 %가 24개월 이내에 발생하며, 방사선조사내 국소실패는 65-80%, 원격전이는 72-79%이다.[8] 따라서 수술 불가능한 폐암 환자에서 방사선 단독 치료시 생존율을 증가시키기 어렵기 때문에 국소실패율과 원격전이율을 감소시키기 위하여 방사선치료와 항암화학요법의 병용이 연구되었다.[10, 22] 방사선치료와 항암화학요법 병용요법의 원리는 방사선치료를 65Gy 조사하여 국소제어율을 높이고, 방사선에 의한 독성은 증가시키지 않으면서, 이미 진단시에 50%이상 미세전이된 원격전이율을 감소시키는 것이다.[4] 본 연구에서의 전체 환자의 생존율은 1년 63%, 2년 29%, 3년 26%, 5년 15%이었고, 중앙생존기간은 17개월이었으며, 무병생존율은 1년 23%, 2년 16%, 3년 11%, 5년 4%이었다. 병기 3기 환자만을 대상으로 한 치료결과에서 전체 환자 59명에 대한 생존율은 1년 61%, 2년

23%, 3년 20%, 5년 12%이며 중앙생존기간은 15개월이었다. 중앙생존기간을 Wurschmidt 등[21]이 최소 60Gy 이상의 고용량 방사선으로 치료한 후향적 연구에서 14개월로, Dillman 등[10]이 예후가 좋은 3기 환자를 대상으로 한 무작위연구에서 11개월로 보고한 것과 비교하면, 비교적 긴 중앙생존기간이 관찰되었다.

본 연구에서 치료실패의 양상은 전체 환자 70례 중 국소치유된 경우 16례(21.5%), 국소제어실패만 보인 경우가 31례(44.3%), 원격전이만 보인 경우가 6례(8.6%), 국소제어실패와 원격전이가 동반된 경우가 17례(24.3%)로, Taylor 등[23]이 64%의 치료 실패 중 절반에서 원격전이를 보고하는 등 다른 저자들이 원격전이를 국소 실패보다 높은 실패 원인으로 보고하는 것과는 반대되는 결과였다.[8] 그러나 원격전이의 주 호발부위는 본 연구와 마찬가지로 대개의 경우 뇌 전이로 보고되었다. 또한, 화학요법이 병행된 군에서 방사선 단독 치료군에 비하여 국소실패된 예는 비슷하였으나 원격전이된 예가 훨씬 많았다. 병기 3기의 환자만을 대상으로 하면 국소제어된 예는 방사선치료 단독군은 9례, 화학요법 병용군은 16례였고 국소제어되지 않은 환자까지 포함하면 방사선치료 단독군 25례 중에서 15례의 국소제어실패, 4례의 국소제어실패와 원격전이가 동반된 경우 및 1례의 원격전이가, 화학요법 병용군 34례 중에서 10례의 국소제어실패와 5례의 원격전이, 12례의 국소제어실패와 원격전이가 동반된 경우가 확인되어 전체적인 결과와 같은 양상이었다. 이와 같은 결과는 일반적으로 알려진 바와는 반대의 결과로서, 항암화학요법이 병용된 경우에 추적관찰기간이 상대적으로 길고 추적관찰된 경우가 보다 많은 것을 고려하면 방사선 단독 요법의 군에서 원격전이가 되었으나 추적관찰되지 않은 경우가 훨씬 많았을 것으로 생각되며, 더우기 예후인자분석에서 확인된 화학요법시행여부와 생존율과의 관계를 고려하면 원격전이가 국소제어실패이상으로 생존율에 영향을 주었을 것으로 추정된다. 그러므로 이와 같은 연구조사시에는 반드시 정확하고 지속적인 추적조사가 선행되어야 하겠다.

예후인자에 대한 여러 연구에서 Hazuka 등[24]은 단변수 변량분석에서 병기와 림프절 병기를 그리고 다변수 변량분석에서는 병기만이 통계적으로 유의한 예후인자라고 하였고, Wurschmidt 등[21]은 병기, 총방사선량, 성별 등이 생존율에 영향을 줄 수 있는 인자라고 하였다. Kupelian 등[25]은 수술 불가능한 조기 환자에 대한 고식적 방사선 치료시에 총방사선량, 종양의 크기, 전신수행능력, 흉벽 침범 여부가 생존율과 국소제어율에 영향을 주는 예후인자라고 보고하였다.

본 연구에서 병기에 따른 생존율의 경우 전체 환자에서 1년 및 2년에 1기 100%, 2기 80%, 3기 61% 및 23%, 특히 3A기의 경우 64% 및 7%, 3B기의 경우 59% 및 38%, 4기 50% 및 0%로 비록 대부분의 환자가 3기에 국한되어 있기는 하지만 통계적으로 의의있게 병기가 진행될수록 생존율이 낮아지는 것을 관찰하였다. 반면에 3기 환자 결과에서 3B 병기의 생존율이 3A 병기보다 유의하게 높게 나온 이유는, 특히 초기에 치료받은 환자들 중에서 임상적 병기 결정을 할 때 최근에 널리 시행되고 있는 전산화단층촬영이나 자기공명영상술 대신 단층촬영술 등만 시행한 결과를 토대로 병기를 결정한 경우가 많아서 그 결정된 병기의 정확도가 떨어진 것으로 사료된다. 그러나 Curran 등[26]도 방사선치료를 받은 경우 3A기와 3B기의 중앙생존기간 및 2년 생존율에 차이가 없다고 보고하였다.[27]

화학요법 병용군과 방사선 단독 치료군의 치료 결과를 비교하였을 때 유도 또는 동시 화학요법의 병용이 생존율에 좋은 영향을 주는 예후인자로 평가되었다. 단변수 변량분석시에 1년 및 2년 생존율에서 의의있는 차이를 보이지 않은 이유는 본 연구가 후향적 분석으로서 방사선 단독 치료군에는 1기 및 2기 환자가 포함되어 있는 것에 반하여, 화학요법 병용군에는 3기 환자만이 포함되어 있는 등 예후가 좋지 않은 환자가 더 많이 포함되었기 때문으로 생각된다. 근래에 병기 3기에서 방사선요법과 항암화학요법의 병용요법에 대한 비무작위연구와 무작위연구가 발표되었다.[2, 4, 9, 10, 14, 15, 28-30] 이 중 Finnish Group 연구에 의하면 방사선치료 55Gy를 split course로 시행한 군과 CAP(cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin) 약물치료를 8회 병용한 군을 비교한 결과 중앙생존기간이 각각 311일, 312일로 차이가 없었다.[14] Trovo 등[15]은 방사선요법(45Gy/15회) 단독군과 화학요법 CAMP (cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate, procarbazine)을 4주마다 12회 병용한 군을 비교한 결과 중앙생존기간이 각각 11.7개월, 9.7개월로 통계학적인 차이가 없었다고 보고하였다. North Central Cancer Treatment Group(NCCTG)의 연구에서는 흉부방사선치료와 MACC(methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, lomustine) 화학요법 병용요법으로 생존율이 향상되지 않았다.[2] 반면에 French group의 연구에서는 방사선치료와 항암화학요법 병용시 생존율의 차이가 없었으나 원격전이율이 67%에서 45%로 감소되었다.[4] Cox[31]는 원격전이감소가 생존율의 차이로 이어지지 않은 이유에 대해 국소

적으로 발생하여 이미 크기가 큰 원발성 종양과 준임상적인 속발성 종양 세포 간의 방사선 또는 약물에 대한 감수성이나 생물학적 역동성의 차이라고 하였다. 그리고 Cancer and Leukemia Group B(CALGB)의 제3상 연구 결과에서는 3기 환자에서 방사선조사전에 cisplatin과 vinblastine의 유도화학요법을 2회 시행하고 50일째에 30회에 걸쳐 60Gy의 방사선을 조사한 군과, 같은 용량의 방사선치료 단독 시행군과 비교하였을 때 중앙생존기간이 9.7개월에서 13.8개월로, 1, 2, 3년 생존율이 40%, 13%, 11%에서 55%, 26%, 23%로 유의하게 향상되었다.[10] 그러나 병기 3기, 전신수행능력이 ECOG 0-1, 체중감소가 5% 미만, 쇄골상림프절의 전이가 없는 상태가 양호한 환자들만을 선택한 연구로서 이같은 예후인자가 치료결과에 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사하였다. 더우기 치료실패양상에서 방사선조사 단독군의 경우 80%, 화학요법 병행군의 경우 90%가 사망당시 국소실패를 보인 점으로 보아 화학요법 병행으로 방사선치료가 연기되어 국소 제어율을 떨어뜨린 상황으로 생각되며 이 점이 보다 연구가 필요한 분야가 될 것이다. 본 연구에서 병기 3기 환자만을 대상으로 한 결과 방사선치료 단독군 25명과 화학요법 병용군 34명에 대한 생존율은 각각 1년 51%, 68%, 2년 12%, 29%이며 중앙생존기간은 각각 15개월과 19개월로서 이는 CALGB의 결과와 유사하였다. 또한 예후인자 분석에서 유도 또는 동시 화학요법 병행 유무가 단변수 및 다변수 변량분석 모두에서 통계적 유의성이 있었다. 그러나 장기 생존율에 있어서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 한편 근치적 방사선 조사와 약물요법을 동시에 시행한 군과 방사선조사 단독군을 비교한 4개의 무작위 연구에서는 각기 다른 결과를 발표하였다.[32-35] 이 연구중에서 Schaake-Koning 등[33]의 EORTC 연구결과는 국소제어가 생존율의 향상에 보다 중요한 요소라고 결론지은 반면, Trovo 등[35]은 두 군 사이에 유의한 차이가 없다고 하였다. 이러한 차이에 대하여 Bonomi[36]는 EORTC 연구에서 약물 용량이 30%정도 더 많았고 방사선조사량도 45Gy와 54Gy로 차이가 있었기 때문이라고 설명하였다. 또한 Komaki[37]는 Trovo 등[35]의 연구에서 대상이 되었던 환자군에 예후가 좋지 못할 것으로 생각되는 전신수행능력이 80 이하로 낮은 환자 및 체중감소가 10% 이상인 환자가 절반 이상으로 포함되었던 점을 그 이유로 들었다.[38] 여러 연구 결과를 종합해보면 임상적인 원격전이가 없는 비소세포성 폐암에서는 준임상적인 원격전이 제어도 중요하지만 결과적으로 국소적 치유를 얻는 것이 생존율의 향상과 직접적으로 연결되는 보다 중요한 요소이므로, NTD(normalized total dose) 값을 이용하여 무병생존율 및 국소 제어율을 분석한 연구에서 화학요법과 병행시에 고식적 방사선 치료의 시기가 지나치게 연기되는 상황은 곧 치료 실패의 중요한 원인이 될 수 있다고 하였다.[39] 이같은 치료상의 문제점을 동시에 해결하기 위해 전신수행능력이 높고 예후가 좋을 것으로 기대되는 환자군에서는 다분할 방사선조사와 동시에 화학요법을 병행하는 적극적인 방법이 고려되어져야 할 것이다.

방사선치료에 있어 조사량은 치료 결과와 밀접한 연관이 있다고 알려져 있으며 일반적으로 고방사선량의 방사선치료가 국소치유율 및 반응율을 높인다고 한다. 60Gy이상의 고선량 방사선 치료가 40-50Gy의 저선량 방사선 치료에 비해 완전관해율, 국소치유율, 3년 생존율에 있어 높은 성적을 보였으며,[7] 65Gy 이하에 비하여 65Gy 이상 고선량 방사선치료시 국소제어율도 40% 미만에 비하여 63%로 높은 결과가 나타났다.[22] 국소 진행된 폐암에 있어 66Gy이하와 70Gy씩 조사하였을 때 5년 생존율과 중앙 생존기간이 각각 2%에서 7%로, 11.1개월에서 14.9개월로 증가하여 66Gy 이상의 고선량 방사선 치료시 정상 조직의 치료로 인한 부작용을 최소화하면서 높은 생존율을 얻을 수 있었다.[21] 또한 RTOG의 전향적 연구에서도 방사선조사량을 40Gy, 50Gy, 60Gy로 증가시킴에 따라 국소실패율이 각각 58%, 49%, 35%로 감소되었고 생존율도 증가됨을 증명하였다.[8, 40] 본 연구에서도 60Gy 이상의 고선량 방사선치료시에 60Gy 미만의 치료군에 비하여 높은 1년-, 2년 생존율을 얻었고 다변량분석시에 유의한 예후인자로 평가되었다. 더우기 현재 국소적으로 진행되어 절제할 수 없는 비소세포성 폐암의 근치적 방사선 치료의 표준 방사선량이 60 Gy로 권장되고 있으나 5년간의 완치 생존율이 10%미만으로서 성적이 좋지 못하다.[2, 4, 5] 그러므로 비소세포성폐암의 근치적 방사선치료시에는 최소한 60 Gy 이상의 방사선량이 권장되어야 한다고 생각된다. 그러나 사실상 60-70Gy 이상의 고선량 조사시에도 3cm 이상의 크기가 큰 종양의 경우 방사선 치료만으로 종양의 완전제거는 거의 어렵다는 보고가 있다.[41] 작은 크기의 종양에서 큰 종양에 비하여 높은 생존율과 낮은 원격전이율을 보이지만 국소제어가 되지 않은 경우 이러한 차이가 관찰되지 않아서 국소 제어 유무가 종양 제거의 가능성을 결정짓는 예후에 가장 중요한 요소라고 하였다.[41] Kupelian[25]도 국소제어유무를 좋은 예후인자들 자체의 영향을 받는 예후 예측 기준으로 언급하

였는데, 본 연구에서 국소제어 유무가 가장 의의있는 예후인자로 평가되어 이러한 주장과 부합되었다.

치료전 전신수행능력을 Stanely[42]나 Bleehen 등[43]은 폐암의 예후에 있어 매우 중요한 예후인자라고 주장하였으며 본 연구에서도 다변량분석에서 통계학적으로 유의한 예후인자로 분석되어 치료 전 치료방침 결정 및 치료 후 환자 예후 예측에 도움이 될 것으로 생각된다.[27]

방사선 치료후의 반응에 있어 대부분의 연구는 부분관해 이상의 반응률을 70-90%로 보고하고 있고 본 연구에서는 65.7%로 유사한 결과를 보였다.[19-21] Madej 등[44]의 5년 임상 경험에서 반응을 보인 경우의 생존기간은 13.7개월, 반응을 보이지 않은 경우에 4.6개월로 보고되었고, 그 외 다른 연구에서도 이미 확인된 바와 같이 본 연구에서도 완전 관해의 경우 부분관해 및 무반응의 경우보다 높은 1년, 2년 생존율을 얻었지만 통계적 의의있는 차이는 없었다.

방사선치료와 관련된 합병증은 식도염, 방사선 폐렴, 혈액학적 부작용, 피부염이었으며 대개의 경우는 적절한 치료 후에 회복되었고, 단지 2례에서 방사선폐렴으로 사망한 경우가 관찰되었다. 최근의 연구에서는 다분할조사와 약물요법 병행시에 표준 방사선 조사 단독으로 치료할 때에 비하여 치료 관련 합병증, 특히 식도염의 경우 4배 이상 증가하고, RTOG/ EORTC grade 3-4의 방사선 폐렴의 경우 60Gy의 일반적인 분할조사시에 약 10%정도 발생하며 grade 4-5의 치명적인 방사선 폐렴은 1% 미만이라고 보고하였다.[7, 37, 45] 반면에 저용량의 cisplatin, etoposide의 화학요법과 흉부 방사선치료를 동시에 병행했을 때에는 3-4도 이상의 심한 방사선 폐렴이 25%에서 관찰되었다.[46] 본 연구의 경우 방사선치료와 약물요법을 동시에 시행받은 경우가 거의 없었기 때문에 대부분의 환자가 치료에 용의하게 견딜 수 있었던 것으로 생각되고 grade 3 이상의 방사선폐렴이 약 16%에서 관찰된 것은 기존의 보고와 비슷한 결과이다.

비소세포성 폐암 환자에서 고식적인 방사선 치료만으로는 만족할만한 생존율을 얻기 어려우며 치료실패의 중요한 원인인 원격전이제어에 기여할 수 있는 적절한 복합화학요법이 추가될 때 생존율의 향상을 기대할 수 있을 것으로 사료된다. 반면에 국소제어율을 높이기 위하여 수술과 방사선치료를 병용하는 다원적 치료를 시도하거나, 국소제어에 충분한 방사선량을 조사하기 위한 방법으로 방사선조사량을 증가시킬 경우 고식적인 방사선 치료방법으로는 정상 조직의 손상을 유발할 수 있기 때문에 정상조직에 방사선의 영향을 적게 주면서 원발병소에 가능한 많은 양의 방사선을 조사하기 위해 다분할조사방법(hyperfractionation radiation therapy)이나 3차원 입체조형치료(three-dimensional conformal radiation therapy) 등의 활용, 방사선치료의 효과를 극대화시키기 위한 방사선 감작제의 사용 등과 같은 적극적인 치료가, 수술이 불가능한 국소적으로 진행된 비소세포성 폐암 환자의 경우 특히 더욱 요구된다. 앞으로 이같은 적극적인 치료 및 방사선치료와 항암화학요법을 병용함에 있어서 적절한 시기와 방법에 관한 전향적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

## 참 고 문 헌


1. **대한민국 보건복지부.** 한국인 암등록 조사자료 분석보고서. 1997; 16-34.
2. **Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, et al.** Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. Ann Intern Med 1991; 115:681-686
3. **Enami B, Perez CA.** Lung. In: Perez CA, Brady LW. eds. Priniciples and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 1998: 1181-1221
4. **Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al.** Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83:417-423
5. **Petrovich Z, Stanley K, Cox JD and Paig C.** Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types: Final report of randomized trial. Cancer 1981; 48:1335-1340
6. **Sealy R, Lagakos S, Barkley T, et al.** Radiotherapy of regional epidermoid carcinoma of the lung. Cancer 1982; 49:1338-1345
7. **Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al.** A prospective, randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung: Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1980; 45:2744-2753
8. **Perez CA, Pajak TF, Rubin P, 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; 59:1874-1881
9. **Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, et al.** Thoracic radiation dose not prolong survival in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Ann Intern Med 1990; 113:33-38

10. **Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al.** A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III NSCLC. N Engl J Med 1990; 323:940-945
11. **Komaki R, Scott CB, Sause WT, et al.** Induction cisplatin/vinblastine and irradiation versus irradiation in unresectable squamous cell lung cancer: Failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:537-544
12. **Perez CA, Stanly K, Rubin P, Kramer S, Brady LW, Marks JE.** Patterns of tumor recurrence after definitive irradiation for inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6:987-994
13. **Jeremic B, Jevremovic S, Mijatovic L and Milisavljevic S.** Hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. Cancer 1993; 71:3732-3736
14. **Mattson K, Holsti LR, Holsti P, et al.** Inoperable non-small cell lung cancer: Radiation with or without chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24:477-482
15. **Trovo MG, Minatel E, Veronesi A, et al.** Combined radiotherapy and chemotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced epidermoid bronchogenic carcinoma: A randomized study. Cancer 1990; 65:400-404
16. **Tourani JM, Timsit JF, Delaisement C, et al.** Two cycles of cisplatin-vindesine and radiotherapy for localized non-small cell carcinoma of the lung (stage III): results of a prospective trial with 149 patients. Cancer 1990; 65:1472-1477
17. **Saunders MI and Dische S.** Continuous, Hyperfractionated, Accelerated Radiotherapy(CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:1211-1215
18. **Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV and Kennedy BJ.** Manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 1992; 115-122
19. **Strauss GM, Herdon JE, Shermon DD, et al.** Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung: Report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. J Clin Oncol 1992; 10:1237-1244
20. **Rosenthal SA, Curran WJ, Herbert SH, et al.** Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone. Cancer 1992; 70:2410-2417
21. **Wurschmidt F, Bunemann H, Bunemann C, Beck-Bornholdt HP and Heilmann HP.** Inoperable non-small cell lung cancer: A retrospective analysis of 427 patients treated with high-dose radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:583-588
22. **Schaake-Koning C, S-Uitterhoeve L, Hart G and Gonzalez DG.** Prognostic factors of inoperable localized lung cancer treated by high dose radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9:1023-1028
23. **Taylor MA, Reddy S, Lee MS, et al.** Combined modality treatment using BID radiation for locally advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer 1994; 73:2599-2606
24. **Hazuka MB, Turrisi III AT, Lutz ST, et al.** Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung cancer: A retrospective multivariate analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27:273-284
25. **Kupelian PA, Komaki R and Allen P.** Prognostic factors in the treatment of node-negative non-small cell lung carcinoma with radiotherapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36:607-613
26. **Curran WJ Jr and Stafford PM.** Lack of apparent difference in outcome between clinically staged IIIA and IIIB non-small cell lung cancer treated radiation therapy. J Clin Oncol 1990; 8:409-415
27. **Choi SG, Oh DH and Bae HS.** The results of radiation therapy in stage III non-small cell lung cancer. J Korean Soc Ther Radiol 1995; 13:311- 319
28. **Umsawadi T, Valdivieso M, Barkley HT Jr, et al.** Combined chemoradiotherapy in limited-disease, inoperable non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:43-48
29. **Robinow JS, Shaw EG, Eagan RT, et al.** Results of combination chemotherapy and thoracic radiation therapy for unresectable non-small cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:1203-1210
30. **Mira JG, Miller TP and Crowley JJ.** Chest irradiation versus chest irradiation + chemotherapy &/or prophylactic brain radiation in localized non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18(Suppl.1):145
31. **Cox JD.** Induction chemotherapy for non-small cell carcinoma of the lung: Limitations and lessons. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20:1375-1376
32. **Ansari K, Tokara R, Fisher W, et al.** A phase III study of thoracic irradiation with and without concomitant cisplatin in locally advanced unresectable non-small cell lung cancer; A Hoosier Oncology Group Study. Proc Soc Clin Oncol 1991; 10: 241-243
33. **Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, et al**. Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 326:524-530
34. **Soresi E, Clerici M, Grilli R, et al.** A randomized clinical trial comparing radiation therapy versus radiation therapy plus cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Sem Oncol 1988; 15(suppl.7):20-25
35. **Trovo MG, Minotel E, Franchin G, et al.** Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. Int J

Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24:11-16

36. **Bonomi P.** Radiation and simultaneous cisplatin in non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27:739-746
37. **Komaki R.** Is concomitant cisplatin and radiotherapy more efficacious treatment than radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24:185-186
38. **Kim IA, Choi IB, Kang KM, et al.** Concurrent chemoradiation therapy in stage III non-small cell lung cancer. J. Korean Soc Ther Radiol Oncol 1997; 15:27-36
39. **Koukourakis M, Hlouverakis G, Kosma L, et al.** The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for nonsmall cell lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34:315-322
40. **Perez CA, Stanley K, Grundy G, et al.** Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1982; 50:1091-1099
41. **Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, et al.** Local control in medically inoperable lung cancer: An analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27:507- 516
42. **Stanley KE.** Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. J Natl Cancer Inst 1980; 65:25-32
43. **Bleehen NH and Cox JD.** Radiotherapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 1001-1007
44. **Madej PJ, Bitran JD, Golomb HM, et al.** Combined modality therapy for stage IIIM0 non-small cell lung cancer: A five-year experience. Cancer 1984; 54:5-12
45. **Lee JS, Scott C, Komaki R, et al.** Concurrent chemoradiation therapy with oral etoposide and cisplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer: RTOG protocol 91-06. J Clin Oncol 1996; 14:1055-1064
46. **Blanke C, DeVore R, Shyr Y, et al.** A pilot study of protracted low dose cisplatin and etoposide with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:111-116

= 국문 초록 =

# 비소세포성 폐암에서 근치적 방사선치료 성적과 예후인자 분석

이화여자대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 내과학교실†

장승희* · 이경자* · 이순남†

**목 적** : 비소세포성 폐암 환자에서 근치적 방사선 치료 단독 또는 항암화학요법과 병용으로 치료했을 때, 환자의 임상적 양상, 실패 양상, 생존율, 생존에 영향을 미치는 인자 및 방사선치료와 연관된 부작용에 대하여 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법** : 1982년 3월부터 1996년 4월까지 비소세포성 폐암으로 이화대학병원 치료방사선과에서 근치적 목적의 방사선치료를 시행받은 70명의 환자에 대한 치료 결과를 후향적으로 분석하였다. 환자의 병기는 1기 2례, 2기 6례, 3-A기 30례, 3-B기 29례, 4기가 3례였다. 방사선치료는 6MV X-선을 이용하여 일일선량 1.8y-2.0Gy씩 주 5회 조사하였고, 총방사선량은 50.4-72.0Gy(중앙값 59.4Gy)였다. 전체 환자 중 34례(47%)에서 유도 또는 동시 화학요법이 시행되었고 대부분 etoposide와 cisplatin이 포함된 복합화학요법이었다. 관찰조사가 사망 또는 연구시점까지 가능했던 경우가 43례(61%)였고 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 분석하였다.

**결 과** : 전체 환자의 생존율은 1년 63%, 2년 29%, 3년 26%였고, 중앙생존기간은 17개월이였으며, 무병생존율은 1년 23%, 2년 16%였다. 각 병기별 전체 1년 생존율은 1기 100%, 2기 80%, 3기 61%, 4기 50%였고, 3기 환자만의 생존율은 1년 61%, 2년 23%, 3년 20%였고, 중앙생존기간은 15개월이었다. 방사선치료 후 완전관해가 11례(16%), 부분관해가 35례(50%)인 반면, 국소제어된 경우는 30례(43%)로서, 이 중 24례(80%)에서 치료실패에 대한 추적관찰이 가능하였으며, 추적된 24례에서 치료실패를 보인 14례(58%)중 6례(43%)는 국소재발, 6례(43%)는 원격전이, 2례(14%)는 국소재발과 원격전이가 동반된 경우로서 전체 환자 중 16례(23%)에서 국소치유를 관찰할 수 있었다. 원격전이에 대한 추적관찰이 가능한 50례 중 23례(46%)에서 원격전이를 보였다. 근치적 방사선 치료만 시행한 군의 1년 생존율은 59%, 유도 또는 동시 화학요법이 복합된 군은 68%로서 두 군간의 생존율 차이는 다변량분석에서 통계학적 의의가 있었고($p$=0.0049), 3기 환자만의 경우 방사선치료 단독군의 1년 생존율은 51%, 유도 또는 동시 화학요법 병행군은 68%로서 통계학적으로 유의한 생존율 차이가 있었다($p$=0.0015). 단변수 변량분석에서 전체환자는 병기($p$=0.015) 및 국소제어유무($p$=0.0001)가, 3기 환자군은 유도 또는 동시 화학요법 병행 유무($p$=0.0488), 시기에 무관한 화학요법 시행 유무($p$=0.001) 및 국소제어 유무($p$=0.0001)가 통계적 유의성이 있었으며, 다변수 변량분석에서 전체 환자 또는 3기 환자만을 대상으로 할 때 병기($p$=0.0001), 치료전 전신수행능력($p$=0.001), 유도 또는 동시 화학요법 병행 유무($p$=0.0015), 총방사선량($p$=0.0049), 국소제어 유무($p$=0.0001)가 통계적 의의가 있었다. 방사선치료와 관련된 합병증은 식도염, 방사선폐렴, 혈액학적 부작용, 피부염이었으며, 2례의 치명적인 방사선폐렴이 관찰되었다.

**결 론** : 비소세포성 폐암 환자에서 고식적인 방사선 치료만으로는 만족할만한 생존율을 얻기 어려우므로 원격전이 제어에 필요한 적절한 복합화학요법의 추가가 필요하고, 국소제어율을 높이기 위해서는 수술을 병용하는 다원적 치료나 충분한 방사선량을 조사하기 위한 다분할조사방법의 활용 등 적극적인 치료가 필요하다.