이 논문은 1999년 1월 22일 접수하여 1999년 4월 16일 채택되었음
책임 저자:안용찬, 성균관대학교 삼성서울병원 치료방사선과
Tel:02)3410-2602 Fax:02)3410-2619

N2 병기 비소세포 폐암의 수술 전 동시화학방사선요법

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 치료방사선과학교실*, 내과학교실†,
흉부외과학교실‡, 진단방사선과학교실§, 진단병리학교실‖
이규찬*·안용찬*·박근칠†·김관민‡·김진국‡·심영목‡·임도훈*
김문경*·신경환*·김대용*·허승재*·이종헌†·이경수§·한정호‖

목 적:N2 병기 비소세포폐암에서 수술 전 동시화학방사선요법과 수술을 적용하여 급성 부작용, 수술 절제가능성 및 수술 후 병기 강하율을 보고하고자 한다.
대상 및 방법:1997년 5월부터 1998년 6월까지 삼성서울병원에서 N2 병기 비소세포폐암으로 진단 받은 15명의 환자들을 대상으로 하였다. 환자들 연령의 중앙값은 61세(45 67세), 남녀 성비는 12:3 이었으며 세포 조직형은 편평상피암종이 11명, 선암종이 4명이었다. 치료 전 임상적 T병기는 T1, T2, 및 T3가 각각 2명, 12명, 및 1명씩이었으며 모든 환자들이 N2 병기로서 이중 10명은 종격동내시경을 통한 조직생검을 통하여 종격동 림프절 전이를 확인하였고 나머지 5명은 흉부 CT 영상 상 종격동 림프절 전이가 강력히 의심된 경우였다. 수술 전 방사선치료는 흉부 CT 영상을 기준으로 하여 원발 병소, 동측 폐문부 및 종격동 림프절에 대하여 10MV X-선을 이용하여 45Gy를 5주간에 걸쳐서 조사하도록 계획하였다(일회 선량 1.8Gy, 일일 1회, 주 5회). 수술 전 복합화학요법은 cis-Platin(100mg/m2) 을 제 1일에 급속 정주하고 Etoposide(50mg/m2/day)를 제 1일부터 제 14일까지 경구로 2회에 분복하도록 하였으며, 첫 번째 화학요법은 방사선치료의 시작일에, 두 번째 화학요법은 4주 후에 시행하도록 계획하였다. 수술은 방사선-복합화학요법의 완료 3주째에 흉부 CT 영상을 얻어 병변의 진행이나 원격전이의 소견이 없음을 확인한 후 시행하였다.
결 과:방사선치료는 15명 모두에서 계획된 목표 선량 45Gy를 조사하였으며, 복합 화학요법은 11명의 환자에서는 계획대로 2회를, 나머지 4명에서는 1회만 시행하였다. 본 연구의 치료 방법과 관련하여 1명의 환자가 수술 15일만에 급성 호흡부전으로 사망하였으며 입원치료를 요하는 정도의 급성 부작용의 발현은 방사선폐렴과 호중구 감소로 인한 발열이 각각 1명, 2명이었다. 급성 식도염은 RTOG grade 1이 9명, grade 2가 3명으로 대체로 경미한 편이었다. 총 26회의 복합 화학요법과 관련된 급성 부작용으로 grade 3 이상의 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 및 빈혈이 각각 26.9%, 7.7%, 3.8%에서 나타났다. 수술을 시행한 환자는 13명으로 이 중 12명에서 근치적 절제술이 가능하여 수술절제율은 92.3%(12/13) 이었다. 한 명에서는 수술 시 늑막 전이가 확인되어 절제 수술을 시행하지 못하였다. 다른 2명은 수술을 거부하였다. 수술 후 병리학적 T병기는 T0, T1, 및 T2가 각각 3명, 6명, 및 3명이었으며 N병기는 N0, N1, 및 N2가 각각 8명, 1명, 및 3명이었다. 병리학적 완전 관해는 모두 3명의 환자에서(27.3%) 확인되었으며, 수술 전 임상적 병기와 비교하여 볼 때 병기 강하, 불변, 상승이 각각 8명(61.5%), 4명(30.8%), 1명(7.7%) 이었다.
결 론:N2 병기 비소세포폐암에 대한 동시화학방사선요법은 대체로 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었으나 보다 많은 환자들을 대상으로 하는 장기간의 추적 관찰을 요한다.

핵심용어:비소세포 폐암, 수술 전 동시화학방사선요법

대한방사선종양학회지 1999;17(2):100 107

서 론

비소세포폐암은 전체 폐암의 약 75 80%를 차지하며, 완치를 위한 가장 좋은 치료법은 근치적 절제술이다.1,2) 그러나 대부분의 환자가 진행된 병기에 진단되어 근치적 절제가 가능한 경우는 약 20 30%에 불과하며, 국소적으로 진행된 병기 III기 상태로 진단되는 경우가 전체 비소세포폐암 환자의 35% 정도이다.3 5) 우리나라의 경우 진단시 수술이 가능한 경우는 20% 이내이고 III기로 진단되는 경우가 50%를 차지하는 것으로 보고되었다.6) 이러한 III기 비소세포폐암 환자의 수술 혹은 방사선치료에 대한 5년 생존율은 5 10%에

불과하다.7 9) 종격동 림프절 전이가 임상적으로 명확한 N2 병기 비소세포폐암에서는 방사선치료가 표준적 치료로서 시행되어왔다. 방사선치료는 국소 종양 반응율이 높고 증상개선이 좋은 효과적인 치료이기는 하지만 방사선치료 단독시 치유율이 15%에 불과하고 종격동 림프절 전이가 있는 경우에 원격전이에 따른 치료실패가 약 75 80%까지 보고되었다.10,11) 따라서 종격동 림프절 전이가 있는 N2 병기 비소세포폐암의 치료는 효과적인 국소 치료와 함께 원격전이에 대한 치료를 동시에 시행하는 것이 필요하다.

비소세포폐암에 대한 과거의 항암화학요법은 그 치료 성적은 매우 불량하였으며 고식적인 보존요법에 비하여 생존기간의 연장을 얻기 어려웠으나, 단독 사용시의 반응율이 15 30%인 cisplatin의 개발이후 여러 가지 제제들을 복합한 다양한 치료방법이 고안되었다.12,13) 이 중 cisplatin과 etoposide를 복합한 치료법(PE 복합화학요법)의 반응율이 20 40%로 보고된 이후 진행성 비소세포폐암의 표준적 치료의 하나로 인정받게 되었다.14 16) 또한 cisplatin은 방사선치료의 효과를 증가시키는 감작인자(sensitizer) 역할을 하는 것이 실험적으로 밝혀졌으며, Schaake-Koning 등17)은 매일 저용량의 cisplatin을 방사선치료와 병행하여 방사선 단독치료보다 의미 있게 향상된 치료성적을 보고하였다.

저자들은 N2 병기 비소세포폐암의 치료에서 방사선치료의 국소 반응율을 향상시킴과 동시에 아직 임상적으로 나타나지 않은 미세 원격전이에 대하여 조기 치료를 시행하고자 방사선치료와 PE 복합화학요법을 동시에 시행하고, 여기에 수술 절제를 추가하는 적극적인 치료법을 고안하였으며 이 치료법의 급성 부작용, 수술절제율, 수술 후 병기 강하율 등을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1.대 상

Table1.Patient Characteristics (N=15)

Sex	
male	2
female	3
Age (years)	
median	61
range	45 67
Performance Status	
ECOG 0	2
ECOG 1	13
TNM tumor stage	
T1N2M0	2
T2N2M0	12
T3N2M0	1
Histologic Type	
Squamous cell carcinoma	11
Adenocarcinoma	4
Mediastinoscopic Biopsy	
Done	10
Not done	5

May 1997 June 1998

본 연구는 1997년 5월부터 1998년 6월까지 삼성서울병원에서 조직학적으로 비소세포폐암으로 진단받은 15명의 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자의 특성은 Table 1에 요약하였으며, 연령분포는 45 67세(중앙값 61세)이었고, 남녀 성비는 12:3이었다. ECOG 활동도는 0이 2명, 1이 13명이었다. 계획된 수술을 감당할 수 있도록 치료전 폐기능이 적정수준인(FEV1 1.5리터 이상) 환자를 대상으로 하였다. 세포 조직형은 편평상피암종이 11명, 선암종이 4명이었다. 수술 전 임상적 T병기는 T1, T2, 및 T3가 각각 2명, 12명, 및 1명씩이었다. N2 환자들만 대상으로 하고, T3N1M0 혹은 T3N0M0 는 제외하였다. 종격동내시경을 통하여 종격동 림프절 전이를 조직학적으로 확인하는 것을 원칙으로 하였으며, 흉부 전산화 단층 영상 소견상 임상적으로 N2가 강력히 의심되는 경우에는 종격동 내시경검사 없이 포함하였다. 종격동내시경을 통하여 종격동 림프절 전이가 조직학적으로 확인된 경우가 10명이었고, 나머지 5명은 임상적으로 종격동 림프절 전이가 명백한 경우였다.

2.병기 결정

모든 환자에 대하여 치료 시작 전 병력청취, 이학적 검사, 화학 및 혈청검사를 포함한 혈액검사, 뇨검사 등을 시행하였다. 흉부 단순 및 전산화 단층촬영, 기관지 내시경, 종격동내시경 등을 시행하여 원발 병소의 병기를 결정하였고, 기타 장기로의 전이 여부를 확인하기 위하여 복부 초음파검사, 복부 전산화 단층촬영, 전신 골주사 등을 시행하였다. 뇌전이를 의심할 만한 신경계 증상이나 증후군이 있을 경우에는 뇌 전산화 단층촬영을 실시하였다. 병기 분류는 AJCC 기준을 따랐다.18)

3.치료 방법

치료는 수술 전 동시화학방사선요법을 시행하고 수술을 시행하였다. 수술 후 필요시 추가 치료를 시행하였다(Fig 1). 치료 제 1일에 방사선치료와 화학요법을 동시에 시작하였다. 방사선치료 조사야는 흉부 전산화 단층촬영 영상을 기준으로 하여 원발 병소, 동측 폐문부 및 종격동 림프절을 포함하였다. 쇄골상부 림프절은 제외하였다. 10MV X-선을 이용하여 하루 1회 1.8Gy씩 주 5회 시행하여 중간 휴식기간 없이 5주간에 걸쳐 총 45Gy를 시행하였다. 전후 대향 이문조사로 36Gy까지 치료 후 남은 9Gy는 치료 계획용 전산화 단층촬영(plan CT)을 시행하여 척수에의 총 방사선량이 40Gy를 넘지 않도록 계획하여 시행하였다.

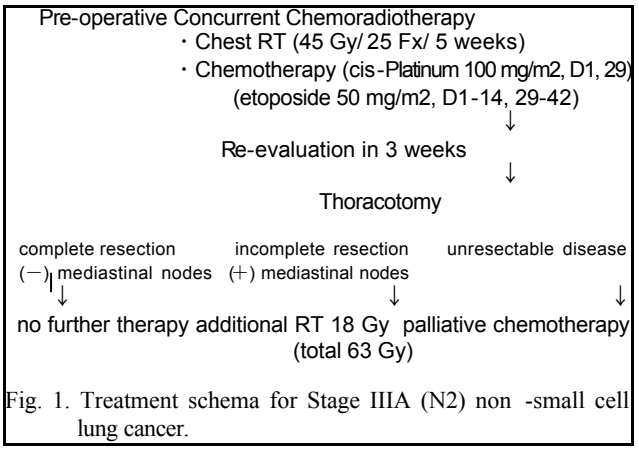

Fig. 1. Treatment schema for Stage IIIA (N2) non -small cell lung cancer.

화학요법은 cis-Platin과 etoposide를 복합한 PE 복합화학요법을 시행하였는데, cis- Platin은 100mg/m2의 용량으로 제 1일에 급속 정주하고 etoposide는 하루 50mg/m2를 제 1일부터 제 14일까지 경구로 2회에 분복하도록 하였다. 모든 환자는 외래 통원치료를 원칙으로 하되, cis-Platin 정맥주사 시에는 입원치료를 하였다. 첫 번째 화학요법은 방사선치료의 시작일에, 두 번째 화학요법은 제 29일에 시작하도록 계획하였다. 두 번째 화학요법을 시행하기 전에 혈액검사를 시행하여 그 결과에 따라 항암제의 투여 여부 및 그 용량을 조절하였는데, 절대 과립구 수치가 1,500개 이하이면 2차 화학치료를 1주 연기하였고, 1주 연기 후에도 과립구 수치가 1,000 1,500개이면 항암제의 용량을 25% 감약시켰다. 동시화학방사선요법이 완료된 후 3주째에 흉부 전산화 단층촬영을 시행하여 수술 가능성을 판정하였는데, 병변의 진행이나 원격전이의 소견이 없을 때 수술을 시행하였다. 수술 후 조직 소견상 절제면에 종양세포가 존재하거나 근접해 있는 경우 혹은 폐문부나 종격동 림프절 전이의 소견이 있는 경우에는 수술 후 방사선치료를 2주간에 걸쳐 18Gy/10 fraction 추가하였다.

4.치료효과의 판정

수술 전 치료의 효과는 수술 후 병리 소견에 따른 병기결정을 시행하여 평가하였다. 조직 소견상 살아있는 암세포가 원발병소 및 림프절에서 전혀 관찰되지 않은 것을 완전관해(T0N0)로 하였다. 임상적 치료효과 판정은 수술 전 동시방사선화학요법이 종료되고 3 주 후에 흉부 전산화 단층촬영을 시행하여 평가하였다. 판정기준은 WHO 기준에 의해 병변이 완전 소실된 경우를 완전관해, 종괴의 용적이 50% 이상 감소된 경우를 부분관해, 종괴의 용적이 50% 미만으로 감소하거나 25% 미만 증가한 경우를 불변, 그리고 종괴의 용적이 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 발생하는 경우를 진행으로 정의하였다.

5.부작용의 판정

치료와 관련된 부작용은 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 기준에 따라 grade 0에서 4로 구분하였다.

결 과

1.치료계획에 대한 순응도

방사선치료는 15명 모두에게 계획된 목표 선량 45Gy를 조사하였다. 치료 중 호중구감소성 발열이 있어 8일간 방사선치료가 중단되었던 한 명을 제외하고는 모든 환자가 지연 없이 방사선치료를 시행받았다. 복합화학요법은 1차 치료는 15명 모두에서 시행되었으나 방사선치료가 중단되었던 1명의 경우 RTOG grade 4의 백혈구 감소증과 함께 범혈구 감소증(pancytopenia) 소견이 있어 etoposide 경구투여가 1차 중에 중단되었다. 2차 치료는 73%(11/15)에서 시행되었다.

2.수술 전 치료에 대한 임상적 반응율

흉부 단순 및 전산화 단층촬영 소견상 임상적으로 완전관해 소견을 보인 경우는 6.7%(1/15)였고, 부분관해는 60%(9/15)로서 전체적인 반응율은 66.7% 이었다. 병변의 변화가 없었던 경우는 33.3%(5/15)이었다(Table 2).

3.근치적 절제율

수술 전 동시화학방사선요법을 시행한 15명 중 수술을 거부한 2명을 제외한 13명에서의 근치적 절제율은 92.3%(12/13) 이었다. 한 명은 개흉시 늑막 전이가 확인되어 절제수술이 불가능하였다. 전폐 적출술을 시행받은 환자는 1명이었고, 폐엽 절제술은 11명이었는데, 6명은 단엽 절제술, 5명은 2엽 절제술을 시행받았다.

4.병리학적 반응율

수술을 통하여 확인된 원발병소의 병리학적 반응을 치료 전 임상적 병기와 비교하여 보았다(Table 3). 원발병소의 T 병기강하율은 61.5%(8/13) 이었다. 치료 전 임상병기 T2 10명 중 3명은 병기 변화가 없었고, 한 명의 T1 환자가 늑막전이를 보였다. 림프절에 대한 병리학적 반응은 Table 4와 같다. 모든 환자가 N2였으나 림프절 전이가 모두 소실된(N0) 경우가 61.5%, N1이 7.7%로서

Table2.Response to Pre-operative Chemoradiotherapy

Variable	No.	%
Clinical evaluation (n=15)		
Complete response	1	6.7
Partial response	9	60.0
Stable disease	5	33.3
Disease progression	0	0
Pathologic evaluation (n=13)		
stage IIIA → 0		3
23.1		
stage IIIA → I	5	38.4
stage IIIA → II		1
7.7		
stage IIIA → IIIA		3
23.1		
stage IIIA → IIIB		1
7.7		

Table3. PathologicResponseofPrimaryLesionin’T’Stage

	pT0	pT1	pT2	pT4	Total
cT1		1		1	2
cT2	2	5	3		10
cT3	1				1
Total	3	6	3	1	13

Table4.Pathologic Response of Nodes in 'N' Stage

	Number	(%)
pN0	8/13	61.5
pN1	1/13	7.7
pN2	3/13	23.1
pNx	1/13	7.7

Table5.Toxicities of Pre-operative Concurrent Chemoradiotherapy

Toxicity grade* (%)	I	II	III	IV	Total
Esophagitis (86.7)	9	3	1	0	13
Peumonitis (26.7)	2	0	1	0	4
Neutropenia (61.5)	4	5	2	5	16
Thrombocytopenia (15.4)	2	0	0	2	4
Anemia (34.6)	4	4	1	0	9
Nausea/Vomiting (46.2)	5	4	3	0	12

N병기의 강하율은 69.2%를 나타내어 T병기 강하율과 유사하였다.

병리학적으로 완전관해(T0N0)를 보인 경우가 23.1%(3/13)였고, I기는 38.4%(5/13), 그리고 II기는 7.7%(1/13) 이었다. 따라서 수술 전 임상적 병기와 비교하여 볼 때 병기 강하, 불변, 상승이 각각 69.2%(9/13), 23.1%(3/13), 7.7%(1/13) 이었다(Table 4).

5.부작용

급성 식도염이 13명(86.7%)에서 나타났으나 RTOG grade I이 9명, grade 2가 3명으로 대부분이 대증요법으로 증상완화가 가능하여 치료에 영향을 미치지 않았다(Table 5). 수액요법을 요하는 grade 3의 식도염은 한 명(6.7%)에서 발생하였다. 입원을 요하는 급성 방사선 폐렴은 한 명에서 발생하였는데 prednisone을 포함한 지지요법으로 증상이 완화되었다. 오심, 구토가 46.2%에서 발생하였다. 혈액학적 부작용은 총 26회의 화학치료 중 백혈구 감소증 61.5%, 혈소판 감소증 15.4%, 빈혈 34.6%로 나타났다. 두 명의 환자(13.3%)에서 호중구감소성 발열이 발생하였으나 입원 후 지지요법으로 회복되었다. 한 명의 환자가 수술 후 15일만에 급성호흡부전으로 사망하여 치료와 연관된 사망률은 7.7%(1/13) 이었다. 수술 후 기관지 흉막루(bronchopleural fistula) 혹은 농흉(empyema)와 같은 합병증은 발생하지 않았다.

고 찰

방사선치료와 항암화학치료를 병행하는 이론적 근거는 화학제제가 방사선감작인자(radiosensitizer)로 작용하여 방사선치료의 국소 반응율을 증가시킬 수 있다는 점과 임상적으로 나타나지 않은 미세 원격전이에 대하여 치료 초기부터 적극적인 치료를 할 수 있다는 점이다.19) 방사선 단독 치료보다 항암 화학 요법을 병행하는 경우 방사선 단독치료보다 생존율이 향상된다는 보고가 다수 발표되었다. Dillman 등20)은 유도화학요법을 2회 시행한 후 방사선치료를 시행한 군과 방사선 단독치료군의 5년 생존율이 각각 19%와 7%로서 의미 있는 차이가 있음을 보고하였다. Arriagada 등21)은 항암제와 방사선치료를 순차적으로 병행한 경우와 방사선 단독치료의 3년 생존율을 각각 12%와 4%로 보고하였고, 특히 화학요법을 병행한 경우 원격전이의 발생율이 45%로서 방사선치료만을 시행했을 때의 67%보다 의미 있게 감소하였다고 보고하였다. 그러나 cisplatin을 사용하는 순차적 병행치료는 항암제의 방사선치료에 대한 감작인자로서의 기능을 기대하지 못하게 하고, 오히려 항암제에 노출된 종양세포의 가속증식(accelerated repopulation)을 유발하거나 방사선치료에 대한 감수성을 떨어뜨려 국소 반응율을 나쁘게 할 수 있다는 문제점을 안고 있다.22) 따라서 방사선치료와 화학치료를 병행하는 치료의 효과를 최대한으로 할 수 있는 방법은 두 가지 치료를 동시에 시행하는 것이라고 생각되며, 현재 이와 같은 동시화학방사선요법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Komaki 등23)은 유도화학요법후의 화학방사선치료군과 처음부터 복합화학치료를 고분할 방사선치료와 병행한 군을 비교하였을 때 무진행 생존율(progression free survival)은 각각 50%와 49%로 유사하였지만, 방사선 조사야 내의 치료실패율을 각각 31.7%와 19.8%로 보고하여, 처음부터 방사선치료와 화학치료를 병행할 때 방사선치료의 국소치유율이 높다고 보고하였다. Jeremic 등24)은 방사선치료를 다분할치료로 시행한 무작위 임상연구 결과에서 단독 방사선치료 군과 복합화학요법을 동시에 병행한 군의 4년 생존율을 각각 9%와 23%로 보고하였다. 현재 RTOG에서는 복합화학치료와 방사선치료를 순차적으로 시행하는 군과 동시에 시행하는 군을 비교하는 3상 임상연구가 진행 중이다.

본 연구에서와 같이, 적극적인 동시화학방사선치료 후 국소 치료인 수술을 추가하는 것이 원격전이가 많은 III기 비소세포폐암의 생존율을 향상시킬 수 있는가에 대한 의문이 제기될 수 있다. Arriagada 등21)은 복합화학치료와 방사선치료를 병행한 군과 방사선 단독치료군을 비교하였을 때 국소재발율이 두 군 모두에서 약 80%로 유사함을 보고하여 국소제어를 위한

추가 치료의 필요성을 시사하였다. Schaake- Koning 등17)은 원격전이를 제어할 수는 없는 정도의 저용량의 cisplatin을 방사선감작인자로서 사용하였을 때 생존율이 향상되었음을 보고하였다. 이는 국소치유율과 생존율과의 상관관계를 보여주는 것이다. Weiden 등25)과 Ginsberg 등26)은 III기 비소세포폐암의 치료에서 방사선치료와 화학요법을 시행한 경우에서도 절제수술이 국소치유율을 높일 수 있다고 하였다. Yashar 등27)은 방사선치료(55Gy)와 동시에 화학치료(cisplatin, etoposide)를 병행하였는데, 절제수술을 시행한 군의 3년 생존율을 61.7%로 보고하였다. 따라서 동시화학방사선요법 후 국소완치율을 높이기 위해 수술을 시행하는 것은 적절하리라 생각된다. 현재 병기 IIIA(N2) 비소세포폐암의 치료에서 동시화학방사선요법 후의 수술의 역할을 검증하기 위한 3상 임상연구인 High Priority Intergroup trial #0139가 진행되고 있다.

방사선치료와 화학치료를 동시에 시행할 때의 상승작용을 고려하여 보면, 화학요법 단독보다 동시방사선화학요법을 시행하는 것이 수술을 위한 보다 좋은 유도치료가 될 수 있을 것으로 생각된다.28 30) Fleck 등31)은 병기 III기(IIIA와 IIIB 포함) 비소세포폐암에서 수술 전 동시화학방사선요법과 수술 전 화학요법을 비교하는 무작위 임상연구를 시행하였다. 종양 반응율은 두 군에서 각각 67%(32/48) 와 44%(21/ 48)이었고(P=0.02), 수술절제율은 각각 52%(25/48)와 31%(15/ 48)이었으며(P=0.03), 진행정지율(progression free rate)이 각각 40% (19/48)와 21%(10/48)(P=0.04)으로 모두 유의한 차이를 나타내었다. 비록 동시화학방사선치료가 화학치료보다 좋은 결과를 보였지만, 여기에서의 종양 반응율 67%와 수술절제율 52%은 수술전 방사선치료의 총 조사선량이 30Gy(하루 2 Gy씩 15회)인 경우로서, 방사선 조사선량을 증가시키면 보다 더 좋은 결과를 기대할 수 있을 것이다.

최근에 방사선 조사선량을 높여 수술 전 동시화학방사선요법을 시행한 임상연구가 보고되었다. Southwest Oncology Group(SWOG) protocol 8805 에서는 수술 전에 2회에 걸친 항암제 투여를 방사선치료와 동시에 시행하였는데, 방사선치료는 45Gy를 25분할로 5주간에 걸쳐 시행하였고, 화학요법은 cis-Platin 50mg/m2을 제 1, 8, 29, 36일에 정주하고 etoposide 50mg/m2를 제 1일부터 제 5일까지와 29일에서 33일까지 정주하였다.32) 수술 전 치료 후 수술이 불가능하거나, 충분한 절제가 시행되지 못했거나, 수술 후 종격동 림프절의 전이가 확인되면 14.4Gy의 방사선치료와 2회에 걸친 화학치료를 추가하였다. Choi 등33)은 방사선치료를 1.5Gy/fx 으로 하루 2회 치료하는 고분할치료를 시행하여 총 42Gy를 조사하였는데 21Gy 조사 후 10일간의 휴식기간을 갖고 나머지 21Gy를 조사하였다. 화학치료는 cisplatin, vinblastin, 5-FU 등을 사용하여 수술 전 2회 시행하였는데, 수술 후 12 18Gy의 다분할치료를 화학치료와 함께 추가하였다.

본 연구에서의 치료와 관련된 부작용은 SWOG 8805 32)와 Choi 등33)의 결과에서 보였던 것과 유사하였다. 과립구감소증은 grade 3이 7.7%(2/26), grade 4가 19.2%(5/26)였고, 혈소판감소증은 grade 4가 7.7%(2/26)로서 Choi 등의 결과와 비슷하였다. Choi 등의 결과에서 입원을 요하는 호중구감소성 발열이 9%에서 보였는데, 본 연구에서의 6.7%(1/15)와 유사하였다. 수술 후 기관지 흉막루(bronchopleural fistula)는 SWOG 8805에서는 1%에서 발생하였고, 본 연구에서와 Choi 등에서는 발생하지 않았다. 치료와 연관된 사망은 SWOG 8805에서는 10%, Choi 등에서는 7%이었으며, 본 연구에서는 6.7%(1/ 15)를 보였다. 따라서 본 연구의 치료와 관련된 부작용은 유사한 치료법을 사용한 다른 연구에서와 비슷한 수준으로서 수용할만한 정도라고 판단된다.

본 연구에서는 유도치료 후의 절제율과 병기강하율이 각각 92.3%, 69.2%로서 Choi 등의 93%(39/42), 67%(28/42)와 유사하였다. SWOG 8805에서는 76%(57/75)의 절제율과 39%(29/ 75)의 병기강하율을 보고하였는데, 본 연구와 Choi 등의 치료결과가 약간 높은 이유는 SWOG 8805는 여러 기관의 공동연구이고 대상 환자수도 많은 반면, 본 연구는 한 기관의 결과이며 대상환자수도 적었기 때문인 것으로 생각된다. Yashar 등27)은 방사선치료와 화학치료를 동시에 병행한 유도치료를 시행하여 86%의 절제율을 보고하였는데, 이는 병기 IIIA(N2) 비소세포폐암에서 유도화학치료시의 절제율 50 60%와 유도치료 없이 수술을 시행할 때의 절제율 9 20%보다 매우 향상된 결과라고 하였다.

본 연구에서는 대상 환자수가 적고, 추적관찰기간이 짧아 생존율을 산출할 수 없으나, Choi 등33)은 수술 전 동시화학방사선치료 후 근치적 절제술을 시행하여 병리소견에 따라 병기를 재분류(pathologic re-staging)하였을 때 0 I기, Ⅱ기, III기의 5년 생존율이 각각 79%, 42%, 18%로서 통계학적으로 의미 있는 차이가 있음을 보고하였다. SWOG 8805 32)에서도 유도치료 후 수술을 시행하여 병리학적 종격동 림프절 전이의 유무에 따라 중앙생존값이 각각 10개월과 30개월, 3년 생존율이 각각 18%와 44%로서 유의한 차이를 나타내었음을 보고하였다. 따라서 유도치료 후의 수술은 치료인 동시에 국소반응율을 확인하여 예후를 예측 가능하게 하는 것으로 생각되며, 수술 후 병리학적 병기는 환자의 예후를 예측하는 중간인자 역할을 할 것으로 생각된다.

결론적으로 병기 IIIA(N2) 비소세포폐암에서 수술 전 동시화학방사선요법은 치료와 관련된 부작용은 수용할 수 있는 정도인 효과적인 치료법임을 알 수 있었다. 유도치료 후의 병리학적 병기 강하는 생존율을 예측할 수 있는 중간 예후인자로 이용될 수 있는데, 본 연구에서는 69.2%의 병기강하를 나타내었다. 본 연구에서의 병기강하율 69.2%는 유사한 치료방법을 적용한 다른 연구들의 결과와 비슷한 수준의 고무적인 결과를 보이므로 향후 더 많은 환자를 대상으로 본 연구를 진행할 가치가 있음을 알 수 있었다.

감사의 글

여러 임상과의 협동이 필요한 본 연구 진행에 있어서

협조를 아끼지 않으신 삼성서울병원 호흡기내과 정만표, 권오정, 혈액종양내과 김원석, 윤성수, 강원기, 박찬형, 진단방사선과 김태성 선생님들께 깊은 감사의 뜻을 표합니다.

참 고 문 헌

1. **Wingo PA, Tong T, Bolden S.** Cancer Statistics, 1995. CA 1995; 45:8-30
2. **Ginsberg RJ, Vokes EE, Raven A.** Non-small cell lung cancer. In:Devita VT Jr, Hellman S, Rosenverg SA, eds Cancer: principles and practice of oncology. Vol 1. 5th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1997; 858-911
3. **Freise G, Gabler A, Liebig S.** Bronchial carcinoma and long-term survival. Thorax 1978; 33:228-234
4. **Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA.** Cancer Statistics, 1996. CA 1996; 46:5-27
5. **Mountain CF.** A New international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89:225-232(suppl)
6. **Kim HC, Chung MP, Huh DS, et al.** Lung cancer in Korea(1980-1984). J Korean Soc Int Med 1994; 46:221-228
7. **Choi NC, Doucette JA.** Improved survival of patients with unresectable bronchogenic carcinoma by an innovated high- dose en-bloc radiotherapeutic approach. Cancer 1981; 48: 101-109
8. **Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R.** Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. J Thorac Cardiocasc Surg 1982; 83:1-11
9. **Wilkins EW Jr, Saita S.** Surgery for lung cancer: The Massachusetts General Hospital experience. In: Choi NC, Grillo HC, eds. Thoracic Oncology. New York: Raven, 1983: 115-127
10. **Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al.** N2(clinical) nonsmall cell carcinoma of the lung: Prospective trials with total doses 60Gy by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20:7-12
11. **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.
12. **Vogl SE Berenzweig M, Camacho F, Greenwald E, Kaplan BH.** Efficacy study of intensive cis-platin therapy in advanced non-small
21. **Arriagada R, Le Chevalier T, Quix E, et al.** ASTRO Plenary:Effect of chemotherapy on locally advanced non- mall cell lung carcinoma: A randomized study of 353 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20:1183-1190
22. **Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, Pearcey RG.** Effect of cisplatin on the clinically relevant radiosensitivity of human cervical carcinoma cell lines. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34:367-374
23. **Komaki R, Scott C, Ettinger D, et al.** Randomized study of chemotherapy/radiation therapy combinations for favorable patients with locally advanced inoperable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 92-04. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:149-155
24. **Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al.** Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small cell lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol 1996; 14:1065- 1070
25. **Weiden PL, Piantadosi S.** Preoperative chemotherapy(cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small cell lung cancer. a phase 2 study of the LCSG. Chest 1994; 106:344-347.(suppl)
26. **Ginsberg RJ.** Multimodality therapy for stage IIIA(N2) lung cancer: An overview. Chest 1993; 103:356-359(suppl)
27. **Yashar J, Weitberg AB, Glicksman AS, et al.** Preoperative chemotherapy and radiation therapy for stage IIIa carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 1992; 53:445-448
28. **Vokes EE, Wichselbaum RR.** Concomitant chemoradiotherapy:Rationale and clinical experience in patients with solid tumors. J Clin Oncol 1990; 8:911-934.
29. **Steel GG.** The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. Radiother Oncol 1988; 11:31-35
30. **Vokes EE.** Interactions of chemotherapy and radiation. Semin Oncol 1993; 20:70-79
31. **Fleck J, Camargo J, Godoy D, et al.** Chemoradiation therapy alone versus Chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small-cell lung cancer. Preliminary report of a phase III, randomized trail. Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12:333.(abstr 1108)
32. **Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al.** Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA(N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol 1996; 13:1880-1892
33. **Choi NC, Carey RW, Daly W, et al.** Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1997; 15:712-722

Abstract

Pre-operative Concurrent Chemoradiotherapy for Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer

Kyu Chan Lee, M.D.*, Yong Chan Ahn, M.D.*, Keunchil Park, M.D. †, Kwhan Mien Kim, M.D. ‡
Jhin Gook Kim, M.D. ‡, Young Mog Shim, M.D. ‡, Do Hoon Lim, M.D.*, Moon Kyung Kim, M.D.*
Kyung Hwan Shin, M.D.*, Dae Yong Kim, M.D.*, Seung Jae Huh, M.D.*, Chong Heon Rhee, M.D. †
Kyung Soo Lee, M.D. § and Jungho Han, M.D. ‖
*Department of Radiation Oncology, †Department of Internal Medicine,
‡Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, §Department of Radiology, ‖Department of Pathology,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This is to evaluate the acute complication, resection rate, and tumor down-staging after pre-operative concurrent chemoradiotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer.
Materials and Methods: Fifteen patients with non-small cell lung cancer were enrolled in this study from May 1997 to June 1998 in Samsung Medical Center. The median age of the patients was 61 (range, 45 67) years and male to female ratio was 12:3. Pathologic types were squamous cell carcinoma (11) and adenocarcinoma (4). Pre-operative clinical tumor stages were cT1 in 2 patients, cT2 in 12, and cT3 in 1 and all were N2. Ten patients were proved to be N2 with mediastinoscopic biopsy and five had clinically evident mediastinal lymph node metastases on the chest CT scans. Pre-operative radiation therapy field included the primary tumor, the ipsilateral hilum, and the mediastinum. Total radiation dose was 45 Gy over 5 weeks with daily dose of 1.8 Gy. Pre-operative concurrent chemotherapy consisted of two cycles of intravenous cis-Platin (100 mg/m2) on day 1 and oral Etoposide (50 mg/m2/day) on days 1 through 14 with 4 weeks' interval. Surgery was followed after the pre-operative re-evaluation including chest CT scan in 3 weeks of the completion of the concurrent chemoradiotherapy if there was no evidence of disease progression.
Results: Full dose radiation therapy was administered to all the 15 patients. Planned two cycles of chemotherapy was completed in 11 patients and one cycle was given to four. One treatment related death of acute respiratory distress syndrome occurred in 15 days of surgery. Hospital admission was required in three patients including one with radiation pneumonitis and two with neutropenic fever. Hematologic complications and other acute complications including esophagitis were tolerable. Resection rate was 92.3% (12/13) in 13 patients excluding two patients who refused surgery. Pleural seeding was found in one patient after thoracotomy and tumor resection was not feasible. Post-operative tumor stagings were pT0 in 3 patients, pT1 in 6, and pT2 in 3. Lymph node status findings were pN0 in 8 patients, pN1 in 1, and pN2 in 3. Pathologic tumor down-staging was 61.5% (8/13) including complete response in three patients (23.7%). Tumor stage was unchanged in four patients (30.8%) and progression was in one (7.7%).
Conclusion: Pre-operative concurrent chemoradiotherapy for Stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer demonstrated satisfactory results with no increased severe acute complications. This treatment scheme deserves more patient accrual with long-term follow-up.

Key Words:Non-small cell lung cancer, Pre-operative Concurrent chemoradiotherapy