대한방사선종양학회지 1999;17(3):195 202

국소 진행된 비소세포성 폐암에서 유도 화학요법 및 방사선치료

경북대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 경북대학교 암연구소

윤상모 · 김재철 · 박인규

목적:국소 진행된 비소세포성 폐암의 치료에 있어서 예후 인자를 분석하고, 유도 화학요법이 생존율 및 치료 실패양상에 미치는 영향을 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.
대상및방법:1986년 1월부터 1996년 10월까지 국소 진행된 비소세포성 폐암으로 진단받고 근치적 목적으로 방사선치료 혹은 병합요법(유도 화학요법 및 방사선치료)을 받은 130명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 방사선치료 단독군이 85명, 병합요법군이 45명이었다. 연령, 성별, 전신 수행능력, 병리조직학적 유형, 그리고 병기 등은 양군에서 고르게 분포하였다. 방사선치료는 6 MV 혹은 10 MV 선형가속기를 사용하였고, 일일 선량 1.8 2.0 Gy를 주 5회 조사하였다. 총 방사선량은 129명에서 59.6 Gy 이상(56 66 Gy, 중앙값 60 Gy) 조사되었다. 유도 화학요법은 2 5회(중앙값 2회) 시행하였다. 사용된 약제는 CAP (Cyclophosphamide, Adriamycin, Cisplatin)가 6명, MVP (Mitomycin, Vinblastine, Cisplatin)가 9명, MIC (Mitomycin, Ifosfamide Cisplatin)이 13례, 그리고 EP (Etoposide, Cisplatin)가 17명에서 시행되었으며, 모든 요법이 Cis-platinum을 포함하였다.
결과:전체 환자의 생존율은 1, 2, 3 년 전체 생존율이 각각 41.5, 13.7, 7% 였고, 중앙 생존기간은 11개월이었다. 치료 방법별 1, 2, 3 년 전체 생존율, 그리고 중앙 생존기간은, 방사선치료 단독군의 경우 각각 32.9, 10.5, 6%, 9개월이었으며, 병합요법군의 경우는 각각 57.8, 20, 7.6%, 14 개월이었다(p=0.0005). 최종 치료반응을 관찰할 수 있었던 126명 중 38명(30.2%)에서 완전관해를 보였고, 치료 방법별로 나누어 분석하였을 경우, 방사선치료 단독군에서 완전관해가 25% (21/84), 병합요법군의 경우는 40.5% (17/42)에서 완전관해를 보였다(p=0.09). 생존율에 영향을 미치는 예후인자는 혈색소치(p=0.04), NSE (neuron-specific enolase)치(p=0.004), 그리고 최종 치료반응(p=0.004) 등이었다. 치료 방법별로 나누어서 분석한 결과, 방사선 치료 단독군의 경우는 NSE치(p=0.006)와 최종 치료반응(p=0.003), 병합요법군의 경우는 최종 치료반응(p=0.007)이 예후인자였다. 치료 실패양상은 추적 관찰이 가능했고 치료에 대한 반응을 알 수 있었던 120명을 대상으로 분석한 결과, 양 군간에 특이한 차이를 보이지 않았다. 그러나, 치료에 완전관해를 보인 환자들을 대상으로 살펴보면 병합요법 군에서 원격전이가 감소하는 경향을 보였는데, 방사선치료 단독군은 19명중 11명에서, 병합요법군은 13명중 3명에서 원격전이가 발견되었다(p=0.07). 국소 실패는 완전관해를 보인 환자에서도 양 군에서 차이가 없었다(10/19 vs 6/13).
결론:국소 진행된 비소세포성 폐암의 경우 유도 화학요법을 시행함으로써, 방사선치료 단독보다 2년 생존율이 향상 되었고, 적어도 완전관해를 보인 경우는 원격전이가 감소하는 경향을 보였다. 그러나, 국소 실패양상 및 장기 생존율에는 유도 화학요법이 도움이 되지 않았다. 따라서, 국소 제어율을 높이기 위한 다각적인 노력이 요구된다.

핵심용어:비소세포성 폐암, 유도 화학요법, 방사선치료

이 논문은 1999년 4월 14일 접수하여 1999년 8월 4일 채택되었음.
책임 저자:윤상모, 경북대학교 의과대학 치료방사선과학교실
Tel:053)420-5353 Fax:053)426-3303
E-mail:kangsan@kyungpook.ac.kr

서 론

국소 진행된 비소세포성 폐암은 전통적으로 방사선치료를 시행해왔으나, 방사선치료 단독으로는 2년 생존율이 10 20%에 불과하였으며, 국소 실패율(65 80%) 및 원격전이의 빈도(75 80%)가 높았다.[1,2] 따라서, 조기에 전신 화학요법을 도입하는 것이 연구되어 왔으며[3], 유도 화학요법 후 방사선치료를 시행하는 것이 표준적인 치료방법으로 제시되었다.[4] 그러나, 유도 화학요법 및 방사선치료로 2년 생존율은 20 30%로 향상되었고 원격전이는 감소하였으나, 국소 실패양상은 차이가 없으며 장기 생존율이 여전히 낮다는 지적이 제기되었고,[5] 다분할 조사[6] 혹은 동시 화학요법

등7,8)이 시도되고 있다. 현재로서는 어떠한 치료법이 국소 진행된 비소세포성 폐암의 치료에 있어서 표준적인 방법인지는 논란이 계속되고 있는 중이며,9,10) RTOG에서 유도 화학요법 및 방사선치료, 유도/동시 화학요법 및 방사선치료(Induction/concurrent chemotherapy and standard radiotherapy), 그리고 동시 화학요법 및 다분할 방사선치료(Concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy) 등의 결과를 종합 분석하였는데, 동시 화학요 법 및 다분할 방사선치료의 도입으로 생존율은 어느 정도 향상 되었으나, 치료 실패양상은 개선되지 않았다고 보고하였다.10)

Table 1. Patients Characteristics

	RT alone	CHX-RT	Overall
	No of patients (%)		
Total	85	45	130
Age (years)			
Median	63	63	63
Range	40 82	30 77	30 82
Sex			
Male	74 (87)	41 (91)	115 (88.5)
Female	11 (13)	4 (9)	15 (11.5)
Performance status			
H0	38 (44.7)	15 (33.3)	53 (40.8)
H1	35 (41.2)	24 (53.3)	59 (45.4)
H2	12 (14.1)	6 (13.3)	18 (13.8)
Weight loss			
5%≥	16 (35.6)	16 (50)	32 (41.6)
5%<	29 (64.4)	16 (50)	45 (58.4)
Histology			
Squamous	76 (89.4)	42 (93.3)	118 (90.7)
Non-squamous	9 (10.6)	3 (6.7)	12 (9.3)
Stage			
IIIA	43 (50.6)	16 (35.6)	59 (45.4)
IIIB	42 (49.4)	29 (64.4)	71 (54.6)

RT:Radiation Therapy, CHX:Chemotherapy

이에, 저자들은 국소 진행된 비소세포성 폐암의 치료에 있어서 예후 인자를 분석하고, 유도 화학 요법이 생존율 및 치료 실패양상에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1986년 1월부터 1996년 10월까지 국소 진행된 비소세포성 폐암으로 진단받고 근치적 목적으로 방사선치료 혹은 병합요법(유도 화학요법 및 방사선치료)을 받은 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 쇄골상부 임파절 전이가 있거나 늑막 삼출액이 있는 환자를 제외한 130명의 환자가 본 연구에 포함되었다.

대상 환자들에서 기본적으로 병력, 이학적 검사, 전혈검사, 소변검사, 간기능 검사, 신기능 검사, 그리고, 단순 흉부촬영을 시행하였다. 병리조직학적 진단은 주로 기관지 내시경 및 생검을 이용하였고, 일부 환자에서는 CT-guided biopsy를 이용하였다. 그외, 병기 결정을 위해 전산화 단층촬영, 뼈 주사, 및 복부 초음파 검사가 시행되었다. 병기는 개정된 AJCC 병기분류11)를 기준으로 다시 분류하였으며, 전신 수행능력은 ECOG performance scale를 사용하여 분류되었다.

대상 환자들의 특성은 Table 1과 같다. 방사선치료 단독이 85명, 병합요법이 45명의 환자에서 각각 시행되었다. 각각의 특성들은 양 군에서 고르게 분포하였다.

전체 환자에서 연령의 분포는 30 82세였고, 중앙 연령은 63세였다. 성별 분포는 남자 115명(88.5%), 여자 15명(11.5%)이었으며, 전신 수행능력은 86%에서 H0-1이었다. 진단전 체중감소 정도를 알 수 있었던 환자는 77명(59.2%)이었다. 병리조직학적 유형은 편평상피세포암이 118명(90.7%)으로 대부분을 차지하였고, 병기별로는 IIIA가 59명(45.4%), IIIB가 71명(54.6%)이었다. 병기 IIIA 환자는 컴퓨터 단층촬영상 종격동 임파절 전이가 있었던 경우가 47명이었고, 나머지는 기타 내과적 질환이나, 환자의 거부로 수술을 못한 경우였다.

대상 환자에서 방사선치료는 6 MV 혹은 10 MV 선형가속기를 사용하였고, 일일 선량 1.8 2.0 Gy를 주 5회 조사하였다. 총 방사선량은 56 Gy에서 66 Gy(중앙값 60 Gy)가 조사되었다. 129명에서 59.6 Gy 이상 조사되었고, 1명(병합요법)에서는 56 Gy가 조사되었다. 방사선 조사야는 기본적으로 원발 부위를 2 cm 여유를 두고 포함하였으며, 동측 폐문부 및 종격동을 같이 포함하였다. 원발부위가 상엽에 있는 경우는 동측 쇄골상부 임파절을 포함시켰다. 유도 화학요법은 3 4주 간격으로 2 5회(중앙값 2회) 시행하였다. 사용된 약제는 CAP (Cyclophosphamide 400 mg/m2, day 1, IV bolus; Adriamycin 40 mg/m2, day 1, IV bolus; Cisplatin 40 mg/m2, day 1, IV continuous infusion)가 6명, MVP (Mitomycin 10 mg/m2, day 1, IV bolus; Vinblastine 6 mg/m2, day 1, IV bolus; Cisplatin 40 mg/m2, day 1, IV continuous infusion)가 9명, MIC (Mitomycin 6 mg/m2, day 1, IV bolus; Ifosfamide 3 g/m2, day 1, IV continuous infusion; Cisplatin 50 mg/m2, day 1, IV continuous infusion)이 13명, 그리고 EP (Etoposide 100 mg/m2, days 1 3, IV continuous infusion; Cisplatin 60 mg/m2, day 1, IV continuous infusion)가 17명에서 시행되었으며, 모든 요법이 Cis-platinum을 포함하였다. 병합요법으로 치료한 경우, 대부분 유도 화학요법이 끝나고 3주를 전후해서 방사선치료가 시작되었다.

유도 화학요법에 대한 반응은 방사선치료 직전 검사결과를 바탕으로 분석하였다. 최종 반응은 치료후 1 2 개월, 드물게는 3개월에 흉부 단순촬영 혹은 전산화 단층촬영을 근거로 평가하였고, 최근에는 일부 환자에서 기관지 내시경을 겸하였다. 종양이 완전히 소실되어 각 환자에서 시행된 검사상 질병의 근거가 없다고 판단된 경우를 완전관해, 50% 이상의 종괴감소를 보인 경우를

부분관해, 50% 미만의 종괴감소 및 병소가 진행된 경우를 무반응으로 분류하였다.

환자들의 생사확인은 외래 혹은 입원 기록을 열람하여 확인하였고, 그외의 경우는 본적지 조회를 통해 조사하였다. 추적 조사기간은 2 70 개월로 중앙 추적기간 11 개월이었으며, 전체 환자중 120

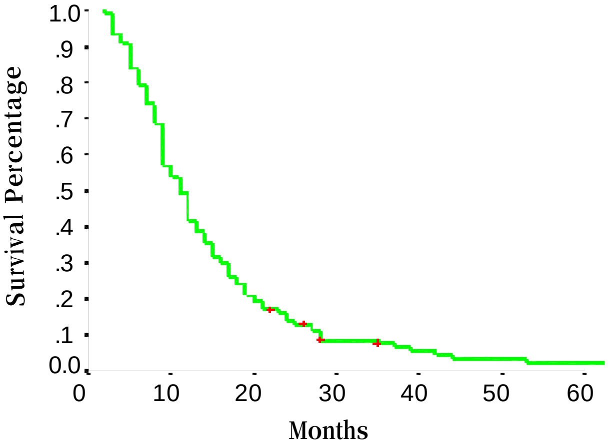

Fig. 1. Overall survival for all patients.

Table 2. Prognostic Factors influencing Overall Survival for All Patients

Factors	No. of patients	MST (months)	*p* value
Age (60≥ vs 60<)	47 vs 83	12 vs 11	NS
Sex (Male vs Female)	115 vs 15	11 vs 12	NS
Performance status (0 1 vs 2)	112 vs 18	11 vs 11	NS
Weight loss (5%≥ vs 5%<)	32 vs 45	12 vs 10	NS
WBC count (11.0×109/L≥ vs <)	100 vs 21	10 vs 12	NS
Hb (10g/dl≤ vs >)	113 vs 8	12 vs 7	0.04
Albumin (30g/L≤ vs >)	75 vs 29	12 vs 9	0.09
ALP (270U/L≥ vs <)	79 vs 25	11 vs 12	NS
CEA (5ng/ml≥ vs <)	49 vs 25	12 vs 11	0.07
NSE (15ng/ml≥ vs <)	51 vs 35	13 vs 9	0.004
Histology (squamous vs non-squamous)	118 vs 12	12 vs 9	NS
Stage (IIIA vs IIIB)	59 vs 71	12 vs 11	NS
Response to CHX (CR-PR vs NR)	16 vs 18	15 vs 12	NS
Overall response (CR-PR vs NR)	95 vs 31	12 vs 8	0.004

MST:median survival time, NS:not significant
CR:complete response, PR:partial response, NR:no response

명에서 치료 반응의 분석 및 추적 관찰이 가능하였다. 생존기간은 근치적 방사선치료 혹은 유도 화학요법이 시작된 날로부터 사망 혹은 최종 추적기간까지의 날로 하였다. 생존율은 Kaplan-Meier법을 이용해 계산하였고, 생존율의 차이에대한 비교는 Log-rank test를 이용하였으며, 각 군에서 최종 치료반응율은 Chi-square법으로 비교하였다.

결 과

전체 환자의 생존율은 1, 2, 3년 전체 생존율이 각각 41.5, 13.7, 7% 였고, 중앙 생존기간은 11 개월이었다(Fig. 1). 치료 방법별 1, 2, 3년 전체 생존율, 그리고 중앙 생존기간은, 방사선치료 단독군의 경우 각각 32.9, 10.5, 6%, 9 개월이었으며, 병합요법군의 경우는 각각 57.8, 20, 7.6%, 14개월이었다(p= 0.0005, Fig. 2).

치료에 대한 반응을 살펴보면, 전체 환자에서 최종 치료반응을 관찰할 수 있었던 126명 중 38명(30.2%)에서 완전관해를 보였고, 치료 방법별로 나누어 분석하였을 경우, 방사선치료 단독군에서 완전관해가 25% (21/84), 병합요법군의 경우는 40.5% (17/42)에서 완전관해를 보였다(p=0.09).

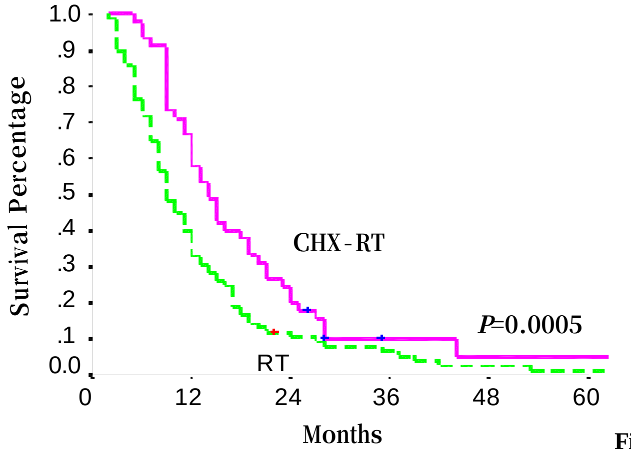

Fig. 2. Overall survival by treatment modality.
RT:radiation therapy, CHX-RT:induction chemotherapy and radiation therapy

생존율에 영향을 미치는 예후인자에 대한 분석은 Table 2와 같다. 통계학적으로 유의성이 있었던 요인은 혈색소치(p= 0.04), NSE (neuron-specific enolase)치(p=0.004), 그리고 최종 치료반응(p=0.004) 등이었다. 치료 방법별로 나누어서 분석한 결과, 방사선치료 단독군의 경우는 NSE (neuron-specific enolase)치(p=0.006)와 최종 치료반응(p=0.003), 병합요법군의 경우는 최종 치료반응(p=0.007)만이 예후인자였다. 그외, 나이, 성별, 진단전 3개월내 체중 감소정도, 전신 수행능력, 백혈구 수치, Alkaline phosphatase치, 조직학적 유형, 병기, 그리고 유도 화학요법에대한 반응 등은 생존율에 영향을 미치지 못하였다.

치료 실패양상은 추적 관찰이 가능했고 치료에 대한 반응을 알 수 있었던 120명을 대상으로 분석하였다(Table 3). 단, 치료에 부분관해 이하의 반응을 보인 경우는 국소 실패로 분류하였다. 치료방법별 실패양상은 양 군간에 특이한 차이를 보이지 않았다.

치료에 완전관해를 보인 환자들만을 대상으로 살펴보면(Table 4) 병합요법 군 에서 원격전이가 감소하는 경향을 보였는데

Table 4. Failure Patterns according to Treatment Modality in Patients with CR to Treatment

	RT alone (n=19)	CHX-RT (n=13)	Overall (n=32)
	No. of patients (%)		
LR	6 (31.6)	6 (46.2)	12 (37.5)
DM	7 (36.8)	3 (23.1)	10 (31.3)
LR+DM	4 (21)		4 (12.5)

Table 3. Failure Patterns according to Treatment Modality

	RT alone (n=82)	CHX-RT (n=38)	Overall (n=120)
	No. of patients (%)		
LR	54 (65.9)	24 (63.2)	78 (65)
DM	7 (8.5)	3 (7.9)	10 (8.3)
LR+DM	19 (23.2)	7 (18.4)	26 (21.7)

LR:loco-regional failure, DM:distant metastasis

, 방사선치료 단독군은 19명 중 11명에서, 병합요법군은 13명중 3명에서 원격전이가 발견되었다(p=0.07). 국소 실패는 완전관해를 보인 환자에서도 양 군에서 차이가 없었다(10/19 vs 6/13). 방사선치료 단독군에서는 10명의 환자에서 국소 실패가 발견되었는데, 이중 5명는 원발 부위, 2명은 방사선 조사야내 쇄골상부 임파절, 그리고 3명은 방사선 조사야 밖 쇄골 상부 임파절이었다. 병합요법후 국소 실패한 6명은 모두 원발 부위에 재발하였다.

원격전이는 총 36명에서 발견되었는데, 뇌 전이 14명, 골 전이 11명, 반대편 폐 전이 8명, 간 전이 6명, 그리고 피부 전이가 3례에서 발견되었다. 이중 6명은 다발성 전이를 보였다.

방사선치료 중 혈액학적 부작용은 14명(31%)에서 RTOG grade 2 이상의 부작용을 보였는데, 모두 병합요법군에서 나타났다. 백혈구치 감소가 9명에서 관찰되었는데 모두 grade 2였고, 혈색소치 감소는 7명에서 grade 2, 1례에서는 grade 3였으며, 이들 중 3명에서는 두가지 모두 관찰되었다. 그외의 부작용으로는 오심, 구토, 혹은 식욕부진 등이 있었으나 그정도가 경미하였으며, 1명에서 grade 2의 식도염을 보였다.

고안 및 결론

본 연구에서 생존율에 영향을 미치는 예후인자는 혈색소치, NSE치, 유도 화학요법 시행유무, 그리고 최종 치료반응등이었다. 치료방법 별로는, 방사선치료 단독군의 경우는 NSE치 와 최종 치료반응, 병합요법군의 경우는 최종 치료반응만이 예후인자였다. 그외, 나이, 성별, 체중 감소정도, 전신 수행능력, 백혈구 수치, ALP, 조직학적 유형, 병기, 그리고 유도 화학요법에 대한 반응 등은 본 연구에서는 생존율에 영향을 미치지 못하였다. NSE치 단독이 예후인자로서의 가치가 있는지에 대해서는 연구된 바 없으나, Berendsen 등12)은 neuroendocrine differentiation이 있는 경우 예후가 불량하다는 보고를 한 바 있다. Takigawa 등13)은 체중감소 5%를 경계로 구분시 생존율에 차이가 없다고 보고하였으나, 대체로 예후에 영향이 있는 것으로 인정받고 있다14). 본 연구에서는 체중감소 5% 혹은 10%를 기준으로해도 생존율에 차이가 없었는데, 전체 환자의 60%에서만 그 정도를 알 수 있었으며, 환자의 기억에 의존하다 보니 측정이 부정확했을 가능성을 배재할 수 없다. 따라서, 통계학적 결과에 의미를 두기 힘들다고 생각된다. 전신 수행능력은 중요한 예후인자로 인정되고 있으나,14) 본 연구에서 분류한 H0-1 과 H2 간에는 생존율 차이가 없었다. Naruke 등15)은 병기를 임상적으로 정하였든, 수술후 조직학적으로 정하였든 병기 IIIA 와 IIIB간에 생존율의 차이가 있다고 보고하였다. 그러나, Curran 등16)은 방사선치료시에는 차이가 없다고 보고하였으며, Choi 등17)도 같은 결과를 보고하였다. 유도 화학요법에대한 반응은 대체로 생존율과 관계가 있다는 보고14)가 있으나, Curran 등18)은 장기 생존율에 영향을 미치지 못한다고 보고하였다. Komaki 등19)은 전신 수행능력, 늑막 삼출액, 체중 감소정도, 나이, 임파선 병기, 그리고 방사선량 등을 기준으로 환자를 여러 예후군으로 구분하여 실패 양상을 분석함으로써, 어떠한 군에서 적극적인 전신 혹은 국소 치료를 시행함으로써 생존율 향상에 도움이 될지를 연구하였는데, 전신 수행능력이 H1 이상이고 늑막 삼출액이 없는 경우에 적극적인 전신 화학요법이 도움이 된다는 결론을 내렸다.

국소 진행된 비소세포성 폐암은 방사선치료 단독이 주된 치료방법이었다.1) 그러나, 결과가 상당히 불량하여 중앙 생존기간 9 12개월, 2년 생존율 10 20%, 국소 실패 65 80%, 원격전이가 75 80%로 보고되었다.1,2) 본 연구에서도 방사선치료 단독의 경우, 완전관해가 되어도 국소 실패 52.6%, 원격전이 57.9%였다. 또한, Johnson 등20)은 Vindesine 단일요법, 방사선치료 단독, 및 병합요법의 비교 연구에서 즉각적인 방사선치료가 국소 진행된 비소세포성 폐암의 생존율 향상에 도움이 되지 않는다고 보고하였다. 따라서, 유도 화학요법이 시도되었는데, 이론적 바탕은 두가지로 요약된다.21) 첫째, 진단 당시 이미 있을 미세전이를 치료함으로써 생존율을 향상시킬 수 있을 것이다. Naruke 등15)은 특히, 병기 IIIB의 경우, 병기 IV와 비교시 생존율의 차이가 없음을 보고하였는데, 이러한 소견과 높은 원격전이율을 고려하면, 국소 진행된 비소세포성 폐암의 경우 전신 질환으로 간주하는 것이 타당할 것으로 생각된다. 둘째, 방사선치료 전 약물치료로 종괴를 줄여줌으로써 방사선치료의 효과를 높일 수 있을 것이다.

Dillman 등3)은 이러한 이론적 바탕으로 시행한 유도 화학요법 및 방사선치료의 병합요법이 방사선치료

단독보다 생존율을 향상시킬 수 있음을 전향적 무작위 연구를 통해 보고했고, 이어서 여러 저자들이 생존율의 향상22)과 원격전이의 감소9)를 보고하였다. 그 결과3,9,22)들을 종합하면, 병합요법의 경우 중앙 생존기간 12 14 개월, 2년 생존율 20 30%, 그리고 3년 생존율 15 25%로 방사선치료 단독보다 유의하게 향상된 결과를 보였다. 물론, 효과가 없다는 보고23 25)도 있었으나, 이들 중 일부는 방사선량이 적었거나, Cisplatinum을 포함하지 않은 복합 화합요법을 쓴 경우였다. 국내 보고에서 Kim 등26)은 유도 화학요법이 생존율 향상에 도움이 되지 않았다고 보고하였는데(중앙 생존기간 9 개월 vs 12 개월), 방사선량 40 Gy 이상 조사받은 환자를 대상으로 하였기 때문에 60 Gy 이하 조사된 환자가 통계분석에 영향을 끼쳤을 것으로 보인다. Cho 등27)은 유도 화학요법시 생존율이 향상되는 경향을 보이나(중앙 생존기간 8 개월 vs 11 개월, 2년생존율 7.1% vs 14%), 통계학적 유의성은 없다고 하였다. 본 연구에서는 대부분 59.6 Gy 이상을 조사받았고, 모든 유도 화학요법이 Cisplatinum을 포함하였다. 비록 후향적 분석이지만, 중앙 생존기간(9 개월 vs 14 개월) 그리고 2년 생존율(10.5% vs 20%, $p<0.05$) 등이 유도 화학요법을 시행한 군에서 향상된 결과를 보였다. 본연구에서 치료반응에 대한 평가방법으로 전산화 단층촬영이 시행된 경우는, 방사선치료 단독의 경우 완전관해 환자 21명중 17명, 병합요법군의 경우는 17명중 13명이었다. 따라서, 본연구의 완전관해율은 의의를 평가함에 있어서 주의를 요한다. Langendijk 등28)은 측정가능한 병변인 경우 단순 흉부촬영과 전산화 단층촬영간에 소견이 유의한 차이를 보이지 않으며, 생존율에서도 차이가 없으므로, 병변이 측정가능한 경우 단순 흉부촬영이 타당한 평가방법이 될 수 있다고 보고하였다.

Green 등5)이 지적하였듯이, 유도 화학요법의 도입으로 생존율이 향상되었으나 장기 생존율은 여전히 낮았다. 또한, 치료 실패양상에서 원격전이의 빈도는 감소하였으나, 국소 제어율은 15%로 차이가 없는 것으로 보고되었다.9) 본 연구의 결과에서도 3년 생존율은 유도 화학요법으로 향상되지 않았고, 치료에 완전관해를 보인 경우, 유도 화학요법을 시행한 군에서 원격전이는 감소하는 양상을 보였으나, 국소 실패양상은 차이가 없었다. 최근들어, 국소 제어율을 높이고자하는 여러 방법들이 시도되어 왔는데, 예를 들면, 다분할조사(Hyperfractionation),6) 동시 화학요법 및 방사선치료,7,8) 그리고 3차원 입체조형치료(Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy) 등29)이다.

RTOG의 연구결과6,30)를 보면, 다분할 조사로 69.6 Gy를 조사한 경우 단기 생존율은 유도 화학요법 및 방사선치료를 시행한 결과와 비슷하게 증가하였으나, 3년 생존율은 통상적인 분할조사와 비슷하였고, 국소 재발 및 원격전이가 개선되지 않았다. 동시 화학요법 및 방사선치료는 혈액학적 독성, 방사선 식도염, 그리고 방사선 폐렴 등의 부작용이 심해서, Mirimanoff 등31)이 지적했듯이, 초기 연구에서 단일 약제사용7) 혹은 방사선치료 기간의 연장 등8)의 치료방법의 변형을 초래하였다. Byhardt 등10)은 RTOG에서 그간 시행된 유도 화학요법 및 방사선치료, 유도/동시 화학요법 및 방사선치료(Induction/concurrent chemotherapy and standard radiotherapy), 그리고 동시 화학요법 및 다분할 방사선치료(Concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy) 등의 결과를 종합 분석하였는데, 결과는 다음과 같다. 반응률은 동시 화학요법을 시행한 두 군에서 높았으나(63% vs 77, 79%) 부작용 역시 증가하였고, 방사선 조사야내 실패율은 유도 및 동시 화학요법을 시행한 군에서 오히려 증가하였으며(58% vs 71% vs 55%), 3년 생존율은 각각 15, 17, 25%로 나타났다($p=0.47$). 즉, 동시 화학요법 및 다분할 방사선치료의 도입으로 생존율은 어느 정도 향상되었으나, 치료 실패양상은 개선되지 않았다고 보고하였다. 현재로서는, 방사선치료시 분할조사 방법 및 병합요법시 치료순서에 있어서 어떠한 방법이 표준적인 치료가 될지는 명확한 결론이 없는 상태이다. 최근에는 3차원 입체조형치료를 이용한 결과들29,32,33)이 나오고 있는데, 2년 생존율 33 45%, 중앙 생존기간 16 20 개월로 2차원 통상치료에 비하여 다소 향상된 결과를 보이고 있다. 특히, Leibel 등32)은, 비록 병기 I II가 13%를 차지하였으나, 3차원 입체조형 방사선치료 단독(중앙 선량 70.2 Gy)으로도 중앙 생존기간 16 개월, 2년 생존율 33%를 보고하였다.

결론적으로 본 연구에서, 국소 진행된 비소세포성 폐암의 경우 유도 화학요법 및 방사선치료를 시행함으로써, 방사선치료 단독시보다 단기 생존율을 향상시킬 수 있었으며, 적어도 완전관해를 보인 경우는 원격전이가 감소하는 경향을 보였다. 그러나, 국소 실패양상 및 장기 생존율은 유도 화학요법으로 개선되지 않았다. 따라서, 3차원 입체조형치료 등을 도입하여 국소 제어율을 높이기 위한 다각적인 노력과 새로운 화학요법 약제의 개발을 통한 미세전이의 보다 효과적인 치료가 요구된다.

참 고 문 헌

1. **Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al.** 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
2. **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
3. **Dillman RO, Seagren SL, Proprert KJ, 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; 323:940-945
4. **Emami B, Graham MV. LUNG.** In:Perez CA, Brady LW, eds. Principles & Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA:Lippincott Co. 1997:1181-1220
5. **Green MR.** Multimodality therapy in unresected Stage III non-small cell lung cancer:the American Cooperative Group's experience. Lung Cancer 1995; 12(Suppl 1):S87-S94
6. **Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF.** A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy

with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy. Possible survival benefit with $\geq$ 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small- cell lung carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. J Clin Oncol 1990; 8:1543-1555

7. **Blanke C, Ansari R, Mantravadi R, et al.** Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer:a Hoosier Oncology Group protocol. J Clin Oncol 1995; 13:1425-1429
8. **Furuse K, Kubota K, Kawahara M, et al.** Phase II study of concurrent radiotherapy and chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 869-875
9. **Le Cesne A, Le Chevalier T, Arriagada R.** Impact of chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung cancer: the Gustave-Roussy experience. Lung Cancer 1995; 12(Suppl 1):S79-S85
10. **Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al.** Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non- small-cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:469-478
11. **Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al.** AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Co, 1997:127-138
12. **Berendsen HH, de Leij L, Poppema S, et al.** Clinical characterization of non-small cell tumors showing neuroendocrine differentiation features. J Clin Oncol 1989; 7: 1614- 1620
13. **Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al.** Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. Lung Cancer 1996; 15:67-77
14. **Feld R, Borges M, Giner V, et al.** Prognostic factors in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1994; 11(Suppl 3): S19-S23
15. **Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, and Suemasu K.** Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96:440-447
16. **Curran WJ and Stafford PM.** Lack of apparent difference in outcome between clinically staged IIIA and IIIB non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. J Clin Oncol 1990; 8:409-415
17. **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
18. **Curran WJ, Scott CB, Komaki R, et al.** Response to induction chemotherapy does not predict for long term survival among patients with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving sequential chemo- radiation on RTOG 88-04 and 88-08. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32(Suppl 1):196
19. **Komaki R, Scott CB, Byhardt R, et al.** Failure patterns by prognostic group determined by recursive partitioning analysis (RPA) of 1547 patients on four Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) studies in inoperable nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:263- 267
20. **Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, et al.** Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer. Ann Intern Med 1990; 113:33-38
21. **Vokes EE, Vijayakumar S, Bitran JD, Hoffman PC, Golomb HM.** Role of systemic therapy in advanced non- small cell lung cancer. Am J Med 1990; 89:777-786
22. **Sause WT, Scott C, Taylor S, et al.** Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87:198-205
23. **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
24. **Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, et al.** Thoracic radiation therapy alone compared with chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell carcinoma of the lung. Ann Intern Med 1991; 115:681-686
25. **Trovo MG, Minatel 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
26. **Kim MS, Yoo SY, Cho CK, et al.** The results of radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 1997; 15:233-241
27. **Cho HL, Joo YD, Sohn SC, Sohn CH.** The efficacy of induction chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 1998; 16:283-289
28. **Langendijk HA, Lamers RJS, ten Velde GPM, et al.** Is the chest radiograph a reliable tool in the assessment of tumor response after radiotherapy in nonsmall cell lung carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:1037-1045
29. **Choi EK, Yi BY, Kang OC, et al.** Clinical experience of Three Dimensional Conformal Radiation Therapy for non- small cell lung cancer. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 1998; 16:265-274
30. **Byhardt RW.** The evolution of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocols for non small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32:1513-1525
31. **Mirimanoff RO.** Concurrent chemotherapy(CT) and radiotherapy(RT) in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. Lung Cancer 1994; 11(Suppl 3):S79-S99
32. **Leibel SA, Armstrong JG, Kutcher GJ, et al.** 3-D Conformal Radiation Therapy for non-small cell lung carcinoma. Front Radiat Ther Oncol 1996; 29:199-206
33. **Graham MV, Purdy JA, Hams W, Emami B, Drzymaia R, Lochett MA.** Clinical results of three-dimensional radiation therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1998; 18(S1):124-125

Abstract

Induction Chemotherapy and Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Sang Mo Yun, M.D., Jae Cheol Kim, M.D. and In Kyu Park, M.D.

Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Cancer Research Institute, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Purpose: We performed this study to evaluate the prognostic factors and the effect of induction chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and Methods: A retrospective analysis was done for 130 patients with locally advanced NSCLC treated with curative radiotherapy alone or induction chemo-radiotherapy from January 1986 to October 1996. Eighty-five patients were treated with radiotherapy alone, forty-five with induction chemotherapy and radiotherapy. Age, sex, performance status, histopathologic type, and stage were evenly distributed in both groups. The patients were treated with 6 MV or 10 MV X-ray. Conventional fractionation with daily fraction size 1.8 2.0 Gy was done. Of the patients, 129 patients received total dose above 59.6 Gy (56 66 Gy, median 60 Gy). Induction chemotherapy regimen were CAP (Cyclophosphamide, Adriamycin, Cisplatin) in 6 patients, MVP (Mitomycin, Vinblastine, Cisplatin) in 9 patients, MIC (Mitomycin, Ifosfamide Cisplatin) in 13 patients, and EP (Etoposide, Cisplatin) in 17 patients. Chemotherapy was done in 2 5 cycles (median 2).

Results: Overall 1-, 2-, and 3-year survival rate (YSR) for all patients were 41.5%, 13.7%, and 7%, respectively (median survival time 11 months). According to treatment modality, median survival time, overall 1-, 2-, and 3-YSR were 9 months, 32.9%, 10.5%, 6% for radiotherapy alone group, and 14 months, 57.8%, 20%, 7.6% for induction chemotherapy group, respectively (p=0.0005). Complete response (CR) to overall treatments was 25% (21/84) in radiotherapy alone and 40.5% (17/42) in induction chemotherapy group (p=0.09). The prognostic factors affecting overall survival were hemoglobin level (p=0.04), NSE (neuron-specific enolase) level (p=0.004), and response to overall treatment(p= 0.004). According to treatment modalities, NSE (neuron-specific enolase) (p=0.006) and response to overall treatment (p=0.003) were associated with overall survival in radiotherapy alone group, and response to overall treatment (p=0.007) in induction chemotherapy group. The failure pattern analysis revealed no significant difference between treatment modalities. But, in patients with CR to overall treatment, distant metastasis were found in 11/19 patients with radiotherapy alone, and 3/13 patients with induction chemotherapy and radiotherapy (p=0.07). Locoregional failure patterns were not different between two groups (10/19 vs 6/13).

Conclusion: Induction chemotherapy and radiotherapy achieved increased 2YSR compared to radiotherapy alone. At least in CR patients, there was decreased tendency in distant metastasis with induction chemotherapy. But, locoregional failures and long-term survival were not improved. Thus, there is need of more effort to increasing local control and further decreasing distant metastasis.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Induction chemotherapy, Radiotherapy