

국소진행된 비소세포 폐암의 선행화학요법후  
방사선 병용요법\*  
— 장기추적 결과 —

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이 순 남

= Abstract =

Effects of Sequential Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in  
Locally Advanced Non Small Cell Lung Cancer  
— Long Term Results —

Soon Nam Lee

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University*

To evaluate the long term results of sequential neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer(NSCLC), 32 patients with stage III NSCLC were studied.

Neoadjuvant chemotherapy was performed with 2-3 cycles of cisplatin containing combination at the interval of 3-4 weeks, and then radiotherapy to primary tumor, mediastinum and both supraclavicular lymph nodes was followed.

The results were as follows :

1) After neoadjuvant chemotherapy, partial remission(PR) rate was 59.4% without complete remission(CR). At completion of radiotherapy, CR rate was 28.1%, PR rate 50.0% and overall response rate was 78.1%.

2) The median survival of all patients was 14.4 months, for stage IIIA NSCLC patients was 22 months compared to 11.4 month in stage IIIB NSCLC patients without significance. For responder of neoadjuvant chemotherapy, median survival was 16.6 months, and 9.3 months for the non responder( $p<0.05$ ). Median survival of responders at completion of chemotherapy was 16.1 months and of non-responders was 8.8 months( $p<0.05$ ). The median duration of remission was 26.8 months at the range of 4-48 months. Overall survival rate at 2 year was 27.1% and continued plateau till 50 months without late relapse.

3) The acute toxicities were tolerable in all patients and not fatal, but late complications of three restrictive pneumonitis and one cough induced syncopal attack compromise the quality of life among the 8 long term survivors who lived over 2 years.

\* 본 논문의 요지는 1994년 대한내과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

4) The relapse rate was 58.1% (18 out of 31 cases) and the pattern of relapse was local in 14 cases(45.2%), systemic in 3 cases(9.7%) and local plus systemic in 1 case(3.2%). The sites of systemic relapse were brain in 3 cases and brain combined with bone in 1 case.

In conclusion, sequential neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy can prolong the survival and diminish the systemic relapse in locally advanced non small cell lung cancer patients but local failure was the main problem in these patients.

To enhance the local control, other trials such as concurrent chemoradiotherapy, hyperfractionated radiotherapy combined with developing more effective new chemotherapeutic agents and combined regimens should be further investigated.

## 서 론

국소 진행된 비소세포 폐암은 예후가 나빠 10년전 부터 방사선 단독 치료보다는 치료성적 향상을 위하여 화학요법과의 병용요법이 주치료 방법으로 시도되고 있으나 아직은 그 효과에 이견이 있는 시점이고<sup>1-4)</sup>, 아직도 국소 및 원격전이에 의한 완치율이 낮은 것이 주된 문제로 대두되고 있다<sup>5-10)</sup>.

본 연구에서는 선행화학요법으로 비소세포 폐암에서 효과가 인정된 cisplatin을 함유한 화학요법제를<sup>11-13)</sup> 방사선 치료전에 2회 또는 3회 시행하고, 방사선 치료를 순차적으로 시행하는 병용요법에서의 치료성적과 장기추적후의 후기 합병증 및 재발양상을 분석하여 새로운 치료방법의 고안에 이용코자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1989년 3월 부터 1993년 2월 까지 이화대학병원 내과에서 비소세포 폐암으로 확진되어 선행 화학요법후 방사선 병용치료 방법에 등록되어 추적 관찰된 32예의 국소진행된 stage IIIA, IIIB 환자를 대상으로 하였고 남자 27예, 여자 5예이었다.

환자는 계측가능 병변이 있어야 하고 전신수행상태 (Performance status, PS)가 ECOG 기준 0~2, 75세 이하의 골수, 간장, 신장기능이 정상이며 치료경력이 없는 환자들로 선정되었다.

### 2. 치료방법

선행화학요법으로는 cisplatin을 함유한 2제 또는 3제 복합화학요법으로 2회 또는 반응이 좋은 예에서는 3회 시행하였고 각 화학요법은 다음과 같이 시행하였다(Table 1).

방사선 치료는 선행화학요법을 마친 3~4주 후에 원발 폐암부위에 6000cGy와 종격동 및 상부쇄골 임파선에 5000cGy를 5~6주간에 걸쳐 조사하였다. 방사선치료 종료 4주후 부터 선행화학요법에 대한 반응여부에 따라 반응군에서는 같은 화학요법제를 3회 더 유지요법으로 시행토록 하였으나 환자가 거부하거나 PS가 나쁜 환자에서는 생략하였고 화학요법에 반응이 없었거나 병용요법후 잔류종양이 남아 있는 환자에서는 유지요법을 시행치 않고 관찰하였다(Table 2).

### 3. 치료효과의 판정

매 화학요법후, 방사선 치료 개시전에 restaging 하여 화학요법의 치료효과를 판정하고, 방사선 치료 종료 4주후에 restaging 하여 병용요법의 치료효과로 판정하였다.

치료반응은 WHO 기준에 의해 완전관해, 부분관해,

**Table 1.** The schedule of chemotherapy

* EP	Etoposide	100mg/m <sup>2</sup>	D <sub>1-5</sub>	
	Cisplatin	20mg/m <sup>2</sup>	D <sub>1-5</sub>	q̄ 3 weeks
* IEP	Ifosfamide	1000mg/m <sup>2</sup>	D <sub>1-3</sub>	
	Etoposide	100mg/m <sup>2</sup>	D <sub>1-3</sub>	
	Cisplatin	20mg/m <sup>2</sup>	D <sub>1-3</sub>	
	Mesna	20% of ifosfamide	q̄ 4 weeks	
* VAP	Etoposide	100mg/m <sup>2</sup>	D <sub>1-3</sub>	
	Adriamycin	40mg/m <sup>2</sup>	D <sub>1</sub>	
	Cispaltin	25mg/m <sup>2</sup>	D <sub>1-3</sub>	q̄ 4 weeks

**Table 2.** Scheme of treatment schedule

Neoadjuvant chemotherapy 2-3 cycles q̄ 3-4 weeks	
→ RT	<ul style="list-style-type: none"> <li>┌ primary site+mediastium : 5940 cGy</li> <li>└ Both SCL : 5040 cGy</li> </ul>
→	<ul style="list-style-type: none"> <li>┌ Maintenance chemotherapy</li> <li>└ No</li> </ul>

불변, 진행으로 판정하였고, 부작용도 WHO 기준에 의해 판정하였다.

#### 4. 통계처리

생존기간은 진단일로부터 사망일까지로 하여 Kaplan-Meier법으로 산출하고, 비교는 Log rank test로 하였고 반응지속기간은 반응 판정후부터 진행이 된 시점까지로 정하였다. 관해율과 각 예후인자의 비교는  $X^2$  test를 이용하여 결정하였고 유의 수준은  $p < 0.05$  수준으로 정했다.

### 연구결과

32예의 환자가 등록되어 추적관찰되고 평가되었으며 연령의 중앙치는 61세 이었고 남자 27예, 여자 5예이었다. Stage IIIA는 11예, stage IIIB는 21예이었고 기타 특징은 다음과 같다(Table 3).

#### 1. 관해율

Stage IIIA 환자 11예중 선행화학요법후 완전관해는

**Table 3.** Characteristics of patients

	IIIA	IIIB	Total
Case	11	21	32
Sex M	11	16	27
F	0	5	5
Age(median)	61	60	60
Chemotherapy			
EP	7	10	17
IEP	4	8	12
VAP	0	3	3
Cell type			
Squamous	11	15	26
Adeno	0	3	3
Large	0	3	3

**Table 4.** Clinical responses after chemotherapy and radiotherapy

Stage	IIIA		IIIB		Total	
	Chemo	RT	Chemo	RT	Chemo	RT
CR	0	3	0	6	0	9 (28.1%)
PR	8	6	11	10	19 (59.4%)	16 (50.0%)
SD	3	2	9	4	12 (37.5%)	6 (18.8%)
PD	0	0	1	1	1 (3.1%)	1 (3.1%)
CR+PR	8	9	11	16	19 (59.4%)	25 (78.1%)
Response rate	EP 8/17(47.1%)		IEP 8/12(66.7%)		VAP 3/3(100%)	

Chemo : Chemotherapy RT : Radiotherapy

없으나 8예(72.7%)에서 부분관해를 보였고, 불변 3예(27.3%)이며 진행은 없었다. 방사선 병용요법후 완전관해 3예(27.3%), 부분관해 6예(54.6%), 불변 2예(18.2%)로 총 9예(81.8%)에서 반응을 보였다.

Stage IIIB 환자 21예중 선행화학요법후 완전관해는 역시 없었고 11예(52.4%)에서 부분관해, 9예(42.5%)는 불변, 1예(5.0%)에서는 진행되었고, 방사선 병용요법후 이 중 6예(28.5%)에서 완전관해에 도달하였고 10예는 부분관해를 보여 총 16예(76.2%)에서 반응하였다.

전체 환자 32예중 화학요법후 19예(59.4%)에서, 방사선치료 병용후 25예(78.1%)에서 반응을 보였고 화학요법에 따른 반응률은 EP 47.1%, IEP 66.7%와 VAP 100%이었으나 VAP군은 3예에 지나지 않아 비교할 수 없었다(Table 4).

#### 2. 생존기간 및 생존율

전체환자의 생존기간의 중앙치는 14.4개월이고 stage IIIA는 22개월, stage IIIB는 11.4개월로 stage IIIA에서 더 길었으나 통계학적 유의성은 없었고( $p > 0.05$ )(Table 5, Fig. 1) 선행화학요법후 반응군에서는 생존기간이 16.6개월과 무반응군에서 9.3개월로 반응군에서 유의하게 길었으며( $p < 0.05$ )(Fig. 2), 방사선 병용치료후 반응군은 16.1개월로 무반응군의 8.8개월에 비해 유의하게 연장되었다( $p < 0.05$ )(Fig. 3).

반응군의 반응지속기간의 중앙치는 26.8개월(range 4~48개월)이었다.

전체환자의 2년 생존율은 27.1%이며 이후 계속 평행선을 이루어 50개월 생존율도 27.1%이다.

#### 3. 부작용

화학요법에 의한 부작용은 탈모, 오심, 구토는 WHO grade 1도 포함하여 전 예에서 발생되었으나, 오심, 구토는 진토제로 적절히 조절되었고, 백혈구

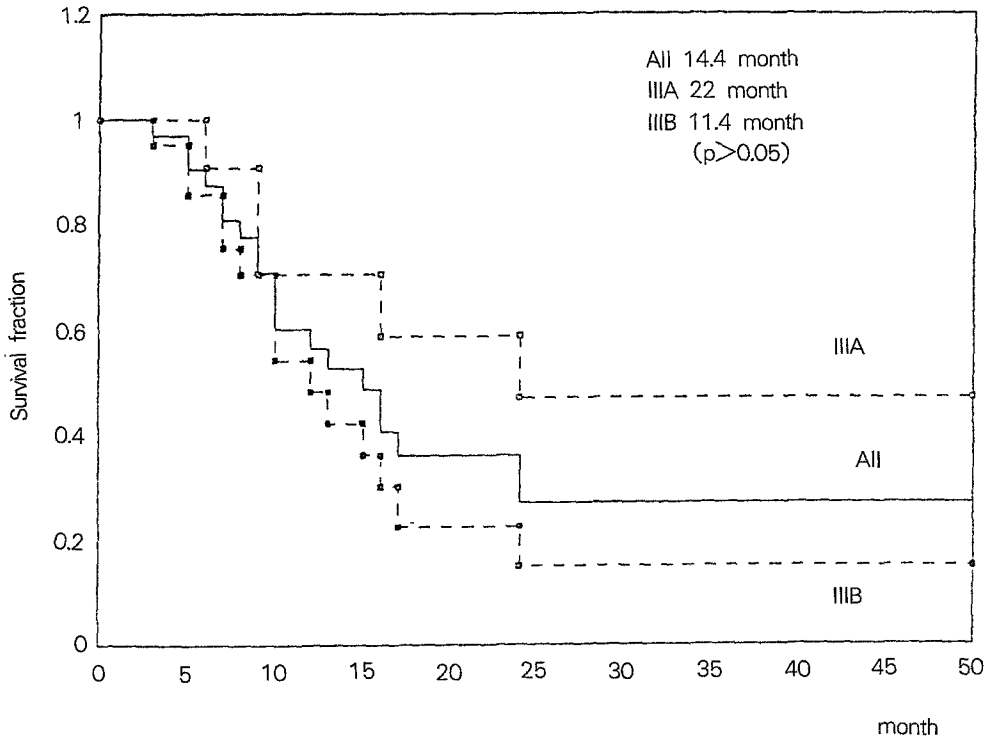


Fig. 1. Survival curve for all and stage IIIA and IIIB patients.

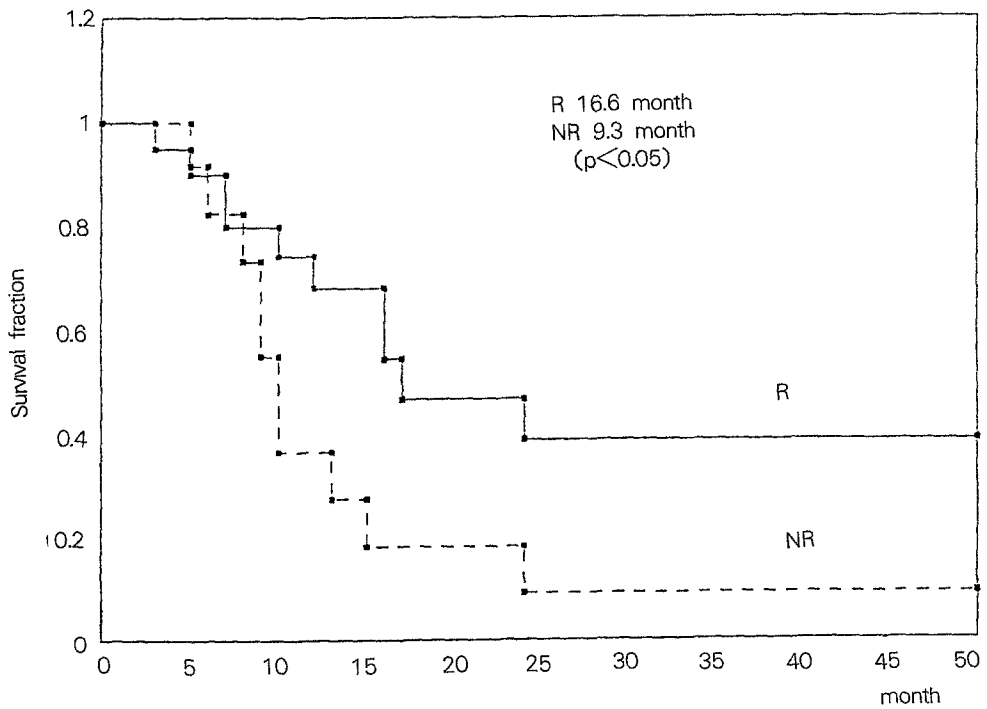


Fig. 2. Survival curve according to chemotherapy response.

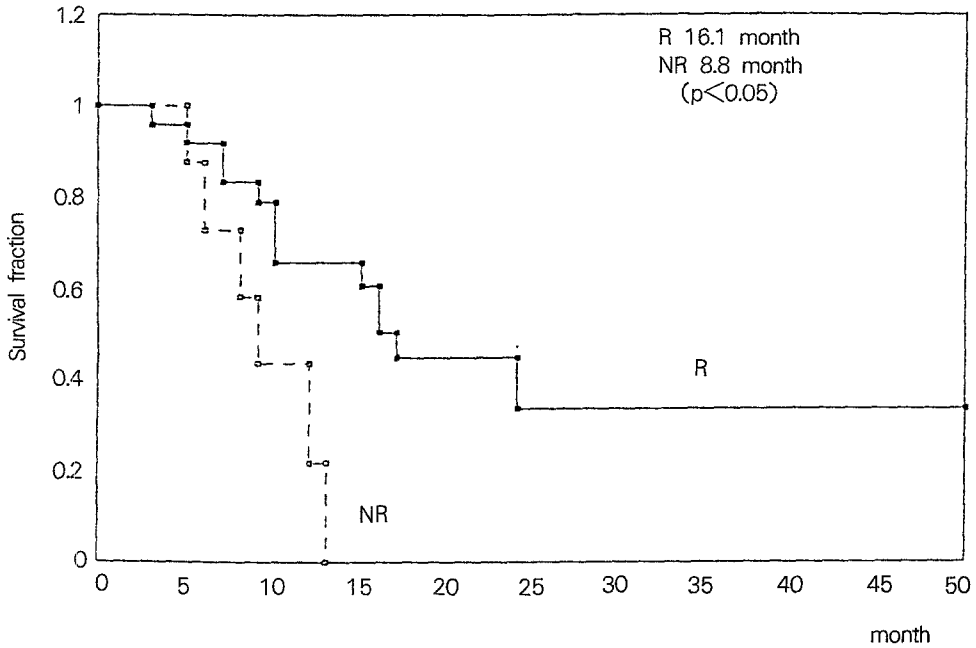


Fig. 3. Survival rate by final response after chemoradiotherapy.

Table 5. Median survival and overall survival rate

Median(months)		14.4	
2yr and 4yr survival rate		27.1	
Stage IIIA		22	$p > 0.05$
IIIB		11.4	
Response	R	16.6	$p < 0.05$
after chemo	NR	9.3	
Response	R(CR+PR)	16.1	$p < 0.05$
after RT	NR	8.8	
Remission duration(months)			
Median		26.8	
Rangc		4-48	

감소증은 11예(34.4%)에서, 이중 1예는 grade 4 무과립구증으로 인한 감염으로 입원을 요했으나 치명적이지는 않았다. 혈소판 감소증은 2예(6.3%)에서 발생되었다. 방사선 치료후 식도염은 전예에서, 방사선 폐염은 10예(31.3%)에서 심낭삼출액은 1예(3.1%)에서 발생되었다.

후기 합병증은 2년이상 생존한 8예중 3예에서 제한성 폐염이 3예, 기침발작에 의한 기절이 1예에서 나타나 이로 인해 생활에 불편을 호소하였다(Table 6).

Table 6. Acute toxicities and late complications

Acute toxicities		
Alopecia	32	(100 %)
Nausea, Vomiting	32	(100 %)
Leukopenia	11	( 34.3 %)
Granulocytopenia	1	( 3.1 %)
Thrombocytopenia	2	( 6.3 %)
Stomatitis	4	( 12.5 %)
Radiation		
Esophagitis	32	(100 %)
Pneumonitis	10	( 31.3 %)
Pericardial effusion	1	( 3.1 %)
Late complications		
Restrictive pneumonitis	3	
Cough induced syncopal attack	1	

Table 7. Relapse rate and the site of 18 relapsed patients

Relapse rate	18/31	(58.1 %)
Local	14	(45.2 %)
Systemic	3	( 9.7 %)
Local + systemic	1	( 3.2 %)

Systemic : Brain 3, Brain+Bone 1

#### 4. 재발양상 및 재발율

총 18예에서 재발되어 재발율은 58.1%이었다. 이중 국소재발이 14예(45.2%), 전신재발 3예(9.7%), 국소 및 전신 동시 재발이 1예(3.2%)로 국소재발이 중요한 재발부위였다. 전신재발은 뇌 3예, 뇌와 뼈 동시전이 1예로 뇌가 전신재발의 주요 부위였다(Table 7).

## 고 안

국소진행된 제 3 기 비소세포 폐암은 전체의 30~40%를 차지하며 예후가 불량하여 2년 생존율이 20% 미만이고 5년 생존율은 10% 미만이다. 장기 생존율을 증가시키기 위해서 미세전이 및 원발 부위를 함께 조절하는 것이 필요하다<sup>1)6)7)</sup>. 그러나 최근까지 표준 치료로 여겨왔던 방사선 치료 단독으로는 대부분에서 국소 조절에 실패하고 원격 전이 예방에도 역할을 하지 못한다<sup>2)3)14)</sup>.

제 4 기 비소세포 폐암 환자에서 병합 화학 요법은 국소수의 환자에서 반응을 보이거나 제 3 기 환자에서는 반응율이 더 높아 36~77%에 달하며<sup>2)15)</sup> 본 연구에서도 59.4%의 반응율을 보였다. 그러나 완전 관해는 없어 완전 관해율이 높은 약제의 병합 및 개발도 앞으로의 과제이다. 이러한 국소 진행된 비소세포 폐암 환자에서 제 4 기 환자보다 반응율이 더 높은 결과를 토대로 제 3 기 환자에서의 비수술적 다각적 병용 요법에 대하여 지난 10년간 많이 연구되었다<sup>16)17)</sup>. 그중 선행화학요법후 방사선 병용 치료가 한 방법으로 선행화학요법으로 국소 조절과 함께 커다란 합병증 없이 미세 전이를 동시에 조절한 후 방사선 치료로 국소 조절 효과를 증강시켜 치료 효과를 극대화 시키고자 하는 점이다.

이미 제 2 상 연구는 물론 제 3 상 연구로 방사선 치료 단독과 선행화학요법후 방사선 치료에 관한 많은 연구가 시도되었다. 100예 이상 시행된 Finnish Trial<sup>16)</sup>과 NCCTG(North Central Cancer Treatment Group)<sup>17)</sup>, Kim등<sup>4)</sup>의 연구에서는 그 우월성을 입증할 수 없었으나 CALGB(Cancer and Leukemia Group B)<sup>2)</sup>나 French group<sup>3)</sup>의 연구에서는 2년 생존율이 유의하게 증가되고 원격전이가 감소됨을 보고하였다. 미국에서 대규모 RTOG/ECOG Trial<sup>1)</sup>이 진행되고 있어 결과를 추시해야 할 것이다.

Dillman등<sup>2)</sup>은 80~90%의 국소 재발을 보고하였고 French group도 1년 생존한 환자 양군에서 85%와 87%에서 국소 종양이 지속되었으며 실패 원인이 이에 있어 미세전이 뿐 아니라 국소 조절 증강 방법 향상을 요한다고 했다<sup>3)</sup>. 이 연구에서는 초치료 실패 양상인 원격 전이는 30개월에 방사선 단독 치료군에서는 60%로 병용 치료군의 43%에 비해 유의하게 높았다. 30개월 이후에는 처음 재발 부위가 원격 전이인 예는 없었으며 CALGB의 연구에서 30개월후 생존 곡선이 평행선을 이루는 점과 같으며 본 연구에서는 2년 이후 생존 곡선이 평행선에 도달하였다. 전체환자의 2년 및 4년 생존율이 27.4%이고 CALGB<sup>2)</sup>의 성적과 비슷하다. Langer등<sup>10)</sup>의 동시 치료에 의한 2년 생존율 38% 보다는 낮으나 3년 생존율 25%와 비슷한 성적이다. 본 연구에서 재발은 58.1%에서 발생되었는데 재발 양상은 국소 재발 45.2%, 전신 재발 9.7%, 국소 및 전신 전이 동시 재발이 3.2%로 다른 보고들과 마찬가지로 국소 재발이 주된 문제였다<sup>2)3)11)14)</sup>. 일반적으로 병용치료후 원격전이 보다는 국소 조절 실패에 의해 장기 생존율이 저하된다. 그러므로 선행 화학요법 및 유지화학요법이 원격 전이 감소에 역할을 한 것으로 생각되나 국소 재발율을 감소시키기 위한 새로운 시도를 요한다. 증강된 국소 조절로 국소 재발 억제력을 하는 것이 결국 장기 생존율에 기여할 것이므로 이를 증가시키기 위해 방사선과 동시 화학 요법을 시행하여 국소조절을 높이려는 시도가 진행되고 있다<sup>9)10)</sup>. EORTC에서는 국소 조절율과 생존 기간의 증가를 보고하였으나<sup>13)18)19)</sup> 이에 관한 가장 유용한 화학요법제와 방사선 치료 용량의 결정, 수술<sup>20)</sup> 또는 과분할 방사선 조사등의 새로운 치료방법과의 비교도 요한다.

## 결 론

1989년 3월 부터 1993년 2월 까지 이화대학병원 내과에서 국소 진행된 비소세포 폐암으로 확진되어 cisplatin을 함유한 약제의 선행화학요법후 방사선 병용치료를 받은 32예의 환자를 장기추적하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 선행화학요법후 부분관해를 59.4%, 방사선 병용치료후 완전관해를 28.1%, 부분관해를 50.0%로 전체 관해율은 78.1%이었다.

2) 전체 환자의 중앙생존기간은 14.4개월이었고, stage IIIA 22개월과 stage IIIB는 11.4개월로 stage III A에서 길었으나 유의성은 없었다. 선행화학요법후 반응군과 무반응군은 16.6개월과 9.3개월로 유의한 차이가 있었고( $p < 0.05$ ), 방사선 병용치료후 최종 반응군의 생존기간은 16.1개월이고 무반응군은 8.8개월로 반응군에서 유의하게 연장되었다( $p < 0.05$ ). 반응군의 반응 지속기간의 중앙치는 26.8개월이었다. 전체 환자의 2년, 4년 생존율은 27.1%이다.

3) 부작용은 수용할만하고 치명적이지 않았으나 2년이상 장기 생존자의 후기 합병증은 제한성 폐염 3예와 기침에 의한 기절이 1예로 일상생활에 불편을 주었다.

4) 재발율은 58.1% (18예)이며, 국소재발 14예(45.2%), 전신전이 3예(9.7%), 국소 및 전신 동시재발이 1예(3.2%) 이었고 전신 재발의 부위는 뇌 3예, 뇌와 뼈 동시다발 전이가 1예이었다.

이상의 결과로 보아 본연구의 선행화학요법과 방사선 병용요법은 치료성적의 향상을 나타냈으나 국소재발이 해결되지 않은 주 실패 요인으로 국소조절을 증강시키기 위한 화학요법과 방사선 동시치료, 과분할 방사선 치료, 반응율이 높은 새로운 약제의 개발 및 새로운 병할요법등을 고안하여 시도해야 할 것이다.

## References

- 1) Green MR : *Chemotherapy and radiation for Stage III non small cell lung cancer* ASCO educational book, 1994 : 178-182
- 2) Dillman RO, Seagren SL, Propert 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
- 3) Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al : *Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non resectable non small cell lung cancer : First analysis of randomized trial in 353 patients.* *J Natl Cancer Inst* 1991 : 83 : 417-423
- 4) Kim NK, Yang SH, Im YH, et al : *A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy with PEV plus radiation vs. radiation alone in stage III non small cell lung cancer.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993 : 12 : 330
- 5) Shaw EG, McGinnis WL, Jett JR, et al : *Pilot study of accelerated hyperfractionated thoracic radiation therapy plus concomitant etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with unresectable stage III non small cell carcinoma of the lung.* *J Natl Cancer Inst* 1993 : 85 : 321-324
- 6) Aisner J, Belani CP : *Lung Cancer : Recent changes and expectations of improvements.* *Semin Oncol* 1993 : 20 : 383
- 7) Belani CP : *Multimodality management of regionally advanced non small cell lung cancer.* *Semin Oncol* 1993 : 20 : 302
- 8) Crino L, Meacci M, Corgna E, et al : *Long term result in locally advanced inoperable NSCLC : A randomized trial of induction chemotherapy plus radioterapy v radiation alone.* *Lung Cancer* 1991 : 7 : 161
- 9) Albain K, Rusch V, Crowley J, et al : *Concurrent cisplatin/etoposide + chest radiation followed by surgery for stages 3A(N2) and 3B non small cell lung cancer : Completed Analysis of SWOG-8805.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 : 13 : 1120
- 10) Langer CJ, Curran WJ, Catalano R, et al : *Long term survival results for patients with locally advanced non small cell lung carcinoma treated with aggressive concurrent chemoradiotherapy.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 : 13 : 1102
- 11) Lilenbaum RC, Green MR : *Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non small cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 1993 : 11 : 1391-1402
- 12) Vokes E : *Sequential combined modality therapy for stage III non small cell lung cancer.* *Hematol/Oncol Clin North Amer* 1990 : 4 : 1133
- 13) Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al : *Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer.* *N Engl J Med* 1992 : 326 : 524-530
- 14) Reddy S, Lee MS, Bonomi P, et al : *Combined modality therapy for stage III non small cell lung carcinoma : Results of treatment and the patterns of failure.* *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1992 : 24 : 17-23
- 15) Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al : *Preoperative chemotherapy for stage IIIa(N2) lung cancer : The Sloan-Kettering Experience with 136 patients.* *Ann Thorac Surg* 1993 : 55 : 1365-1374
- 16) 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 : 245 : 477-

- 17) Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, et al : *Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non small cell lung cancer. A randomized phase III trial. Ann Intern Med* 1991 : 115 : 681-686
- 18) Ansari R, Fisher W, Pannington K, et al : *A phase II study of thoracic irradiation with or without concomitant cisplatin in locoregional unresectable NSCLC. Proc Am Soc Clin Oncol* 1991 : 10 : 258
- 19) Trovo M, Minatel E, Franchin G, et al : *Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non small cell lung cancer. Int J Radiation Oncol Biol Phys* 24 : 11-15, 1992
- 20) Martini N, Kris MG, Gralla RJ, et al : *The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of non small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases(N2MO). Ann Thorac Surg* 1988 : 45 : 370-379