

## 폐암 방사선치료의 최신지견

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실, 연세암센터

이 창 겐

### Recent Advances in Radiation Therapy of Lung Cancer

Chang Geol Lee, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Yonsei Cancer Center

#### I. 국소적으로 진행된 비소세포암

국소적으로 진행된 비소세포암이라함은 흉부에 국한되어 있으나 수술적으로 제거하기에는 너무 진전되어 있고 방사선치료면에서는 기술적으로 조사면에 전체 병소를 포함시킬수 있는 정도의 병변으로 AJCC병기 III B (악성 늑막 혹은 심낭막 삼출액의 경우 제외)와 진행된 III A가 이에 해당된다고 할수 있다. 과거 국소적으로 진행된 비소세포암 혹은 내과적으로 수술불가능한 경우 60 Gy/6주의 통상적 분할 방사선치료가 시행되어 왔으나, 국소제어의 실패와 함께 대부분 원격전이로 인해 중앙생존기간은 9-11개월로 저조한 결과를 나타내었다<sup>1</sup>. 그러나 항암제요법이 방사선치료와 병행치료되면서 생존율 향상이 보고 되기 시작하여 1994년 British Medical Research Council and Lung Cancer Working Party에서는 지금까지 발표된 전향적 무작위 연구에 대해 meta-analysis한 결

과 항암제치료의 추가가 방사선치료 단독에 비해 2년 생존율에서 3% 더 향상된 결과로 나타났고, 특히 cisplatin을 근간으로 한 항암제치료의 경우 2년생존율에서 4% 더 향상된 결과를 나타내는 것으로 보고되었다<sup>2</sup>.

원격전이를 줄여 생존율을 향상시키고자 하는 노력과 함께 국소제어에 대한 중요성 역시 지나치지 않다. 1991년 French trial의 결과는 통상적 방사선치료후 기관지경 생검으로 확인하였을때 2년 국소실패율이 90%로 높게 보고됨으로서 항암제의 효과에 가려져 있던 국소제어에 관한 중요성을 일깨워 주었다<sup>3</sup>. 즉 높은 원격전이율은 조절되지 않은 국소제어 실패에서 온 것이며, 이것은 meta-analysis에서 밝혀진 것과 같이 항암제의 효과가 작은 이유를 설명해주고 있는 것이다. 따라서 국소제어율을 높이고자 하는 노력들이 지속적으로 시도되고 있다.

국소적으로 진행된 비소세포암의 치료에 있어 국소

Address for correspondence :

Chang Geol Lee, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Yonsei Cancer Center

134 Sinchon-dong, Seodaemun-ku, Seoul, 120-752, Korea

Phone : 02-361-7659 Fax : 02-312-9033 E-mail : cglee1023@yumc.yonsei.ac.kr

재발 및 원격전이를 줄이고자 하는 노력중 아직 해결되지 않은 점에 대해 주로 병합치료 혹은 방사선치료에 관련된 다음과 같은 문제들을 고찰해보고자 한다.

- (1) 방사선치료와 항암제치료와의 적절한 순서
- (2) 새로운 약제와 방사선치료
- (3) 고위험군(low-performance-status or poor-risk) 환자들에 대한 적절한 치료
- (4) 동시치료의 제한요소인 식도염을 줄이는 시도
- (5) 비정형 분할 방사선치료(altered fractionation RT)
- (6) 3차원 입체조형치료(3-dimensional conformal RT)의 역할

#### (1) 방사선치료와 항암제치료와의 적절한 순서

Platinum을 근간으로 하는 항암제치료의 연구에서 순차적(sequential) 방법과 동시(concurrent) 항암-방사선 병합치료시 치료실패 양상에서 차이를 보여주고 있는데 순차적치료의 경우 원격전이의 감소 혹은 지연의 효과가 있었던 반면, 동시치료의 경우 국소제어율이 높아지는 결과를 보였다. 이는 순차적치료의 경우 거의 최대허용선량의 항암제 투여가 가능했던 반면 동시치료의 경우 독성을 줄이기 위해 항암제의 용량을 감소하여 치료하였다는 점과 관련이 있다. 그래서 최근에는 최대용량의 항암제와 동시 방사선치료를 시행하여 최대한의 방사선상승효과를 얻기 위한 연구가 시도되고 있다<sup>3-7</sup>.

순차적치료와 동시치료간의 비교 연구가 West Japan Lung Cancer Study Group trial과 CALGB 9130 trial에서 그 결과가 보고 되었다. 1997년에 보고된 이 Japanese trial에서는 MVP 약제와 동시 방사선치료의 경우 순차적치료군에 비해 중앙생존기간(16.5 : 13.3개월,  $p=0.0473$ )의 향상을 보여주었다<sup>8</sup>. 특이한 점은 양군의 식도염발생율에서 큰 차이가 없었는데 이는 동시치료군에서 split course로 방사선치료가 시행되었기 때문이라고 생각

되고 있다.

1992년 EORTC의 매일 낮은 용량의(daily low dose) cisplatin을 사용한 동시방사선치료가 방사선 단독치료에 비해 국소제어율의 향상과 생존율 향상을 보고하여 이 약제의 방사선상승효과에 대한 효과를 입증한 바 있다<sup>5</sup>. 그러나 1999년 CALGB 9130 trial에서는 매주 carboplatin을 쓰면서 동시방사선치료가 방사선 단독에 비해 재발율 및 생존율에서 향상을 가져오지 못하였다<sup>9</sup>.

한편 RTOG에서도 순차적 병합치료, 동시 항암-방사선(QD) 병합치료, 항암-방사선(BID) 병합치료에 대한 연구결과를 마치고 그 결과를 기다리고 있다. CALGB와 RTOG의 결과에서는 동시치료군에서 식도염의 발생이 더 심하게 보고되고 있다.

또하나의 병합치료방법으로 교대치료(alternating CTx-RT)의 방법이 있는데 동시치료에서 오는 부가적인 독성을(synchronous additive toxicity) 피할 수 있고 항암제와 방사선을 빠르게 교대치료함으로써 각 치료의 내성 암세포군의 출현을 줄여준다는 장점을 근거로 하고 있다. 1998년 유럽의 GOTHA multicenter II상 연구에서는 교대치료의 방법이 기존의 통상적 방사선치료의 결과와 비교하여 2년 및 5년 생존율 27%, 12% 그리고 MS 13.6 개월로 큰 독성없이 생존율 향상을 시사하는 결과를 얻었다. 그러나 여전히 국소 및 원격재발율은 높게 나타나 좀 더 효과적인 치료방법이 요구된다고 하였다<sup>10</sup>.

#### (2) 새로운 약제와 방사선치료

1990년대 들어 새로운 약제들이 개발되면서 방사선과 상승작용을 보이는 약제들에 대해 연구가 있어왔는데 paclitaxel, docetaxel, carboplatin, gemcitabine, vinorelbine 그리고 irinotecan 등의 약들이 그것들이다. 이런 약들은 각각 다른 작용기전을 갖고 있으며 방사선과의 상호작용에 대한 점도 다르다. 방사선과의 동시치료에 가장 많이 이용되고 있는 paclitaxel은 cell cycle에서 G2/M phase를 차단하는 효과를 갖

고 있는데 이 G2/M phase가 방사선치료에도 민감한 점 등이 상승작용으로 이어지는 것으로 보고된다<sup>11</sup>. 현재까지 이들 약제를 사용한 병행치료에 대한 II 상 연구결과가 보고 되고 있는데, Belani 등은 다기관 연구에서 weekly paclitaxel, carboplatin과 동시방사선치료를 시행한 결과 3년 생존율 54%의 고무적인 성적을 보고하였다<sup>12</sup>. Choy등도 다기관 연구를 통해 weekly paclitaxel, carboplatin과 동시방사선치료를 시행 10%의 완전관해, 66.6%의 부분관해반응을 유도하여 76.6%의 높은 반응율과 중앙생존기간 20개월을 보고하였다. 그러나 grade 3 이상의 식도염이 50%, 폐독성이 22%로 주된 치료의 부작용으로 나타났다<sup>13</sup>. Kelly 등은 daily carboplatin과 동시방사선치료(BID)의 I 상 연구를 시행한 결과 항암제의 최대허용량은 30mg/m<sup>2</sup> 이었고 중앙생존기간 18.3개월로 고무적인 결과를 보고하였다<sup>14</sup>.

SWOG에서는 기존의 항암제에 비해 cisplatin, vinorelbine과 방사선 병행치료에 대한 비교 연구를 시작하였고 CALGB 9431에서도 2회의 gemcitabine/cisplatin, carboplatin/paclitaxel, 혹은 vinorelbine/cisplatin 약제 유도화학요법을 시행한 다음, 같은 약제와 함께 동시방사선치료를 시행한 II 상 연구 결과를 발표하였는데 높은 반응율(50-63%)과 중앙생존기간(14-17.7개월)의 결과를 나타내었다.

Gemcitabine의 경우 높은 반응율을 나타낸 반면 급성독성인 식도염이 49%로 높게 나타났고 Vinorelbine의 경우 24%로 가장 낮았다<sup>15</sup>. 향후 이들 약제와 방사선 병행치료에 따른 적절한 용량, 치료순서에 대한 많은 연구가 필요하다.

### (3) 고위험군(high-risk) 환자들에 대한 적극적 치료

고위험군 환자들 즉 Zubrod 전신수행도(performance status) 2-3 혹은 Karnofsky score 70 이하의 낮은 전신수행도(low-performance-status) 환자들, 체중감소 5% 이상인 환자들, creatinine

clearance가 70ml/min 이하인 환자들, 그리고 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)으로 인한 낮은 폐기능을 갖는 환자들과 같이 내과적인 문제가 있는 이들은 대부분의 임상연구 대상에서 제외 되어 왔다. Valdivieso등은 3기 비소세포폐암 환자의 34%가 임상연구에 적합하지 않다는 보고를 한 바 있다<sup>16</sup>. 낮은 전신수행도 환자들의 중앙생존기간은 5-8개월 정도로 보고 되고 있는데 이들 환자들을 대상으로 항암화학-방사선 병행치료와 방사선 단독치료간의 비교 연구는 아직까지 없으며 이들에 대한 치료법이 다양하고 환자들의 치료에 대한 적응도도 차이가 있다.

SWOG에서는 cisplatin을 근간으로 하는 항암제치료의 대상이 되지 못하는 고위험군 환자들을 대상으로 carboplatin/etoposide와 함께 동시 항암-방사선치료를 시행하는 II 상 연구를 시행하였고, 중앙생존 13개월, 2년 생존율 21%로 good-risk 환자들의 치료 성적에 떨어지지 않는 결과를 보고하였다<sup>17</sup>. 이 결과를 토대로 RTOG는 고위험군 환자들을 대상으로 carboplatin/etoposide 항암제와 동시방사선치료군과 방사선 단독치료군과의 비교 연구를(RTOG 9701) 시작하였다.

### (4) 동시치료의 제한요소인 식도염을 줄이는 시도

Grade 3 이상의 식도염은 동시 항암-방사선치료에서 30%를 초과하는 정도로 나타나고 있어 새로운 약제와 방사선치료에 대한 연구시 약용량을 낮춰야 하는 제한적인 요소가 되고 있다. 이를 해결하기 위한 방법으로 효과적인 세포보호제(cytoprotectant agents)를 찾거나, 방사선치료영역에서 가능한 식도를 제외시키는 방법등을 모색하고자 하였다. 세포보호제 중의 하나인 amifostine은 두경부암의 방사선치료시 구강건조증을 낮추는데 효과적인 것으로 보고된 후<sup>18</sup> RTOG에서는 이 약제가 carboplatin/paclitaxel 약제와 함께 동시방사선치료(QD or BID)시 amifostine의 유무가 식도염을 줄이는데 효과가 있는지에 대한 연구를 진행중에 있다.(RTOG 9801)

방사선치료의 측면에서는 3차원 입체조형치료를 통해 가능하면 식도가 방사선치료의 범위에서 제외되도록 혹은 식도에 대한 방사선량을 낮추도록 하고 있으며 이를 위해 예방적 림프절 조사(elective node irradiation)가 꼭 필요한가에 대한 연구가 함께 진행중이다.

### (5) 비정형분할 방사선치료(Altered-fractionated RT)

통상적분할 방사선치료는 매일 2 Gy/fr 으로 주 5회, 총방사선량 60 Gy/6주의 치료인데 비해, 하루 1.2 Gy/fr BID의 고분할 방사선치료(hyperfractionated RT)의 경우 폐손상을 줄여줌으로서 방사선폐렴의 합병증 증가없이 총방사선량을 60 Gy에서 79.2 Gy까지 올릴수 있게 되었으며, 이로 인해 고선량의 방사선군(69.6 Gy)에서 생존을 향상이 보고 되었다. (RTOG 8311)<sup>19</sup> 그러나 이어 RTOG/ECOG의 비교 연구에서는 통상적분할의 60 Gy와 고분할의 69.6 Gy 치료군간에 통계적으로 유의한 생존을 차이는 나타나지 않았다<sup>6</sup>.

Saunders등은 12일간 지속적으로 150 cGy의 선량을 하루 3회(TID) 방사선치료를 시행하는 CHART(continuous hyperfractionated accelerated RT) 방법을 시도하였는데, 그 이론적 근거로 방사선분할치료중 종양세포의 가속화된 재증식(accelerated repopulation)이 국소실패의 한 원인으로 보고 전체 방사선치료기간을 40일(통상적분할)에서 12일(CHART)로 단축하고자 고분할 방사선치료를 시행하였다. 그 결과 통상적분할 방사선치료에 비해 생존을 향상(2YS 29 : 20%, p=0.004)을 보였고 고분할 치료로 인한 식도염의 발생이 높게(19 : 3%) 나타났다<sup>20</sup>.

이에 대해 ECOG 4593에서는 주말치료를 제외한 modified HART에 대한 II 상 연구를 하였는데 4시간 간격 TID 방사선치료를 15일간 시행하여 57.6 Gy/36fr의 치료를 한 결과 반응을 70%, 중앙생존기

간 13.3개월, 1년 생존율 57%로 일반적인 병합치료와 유사한 결과를 보고하였다<sup>21</sup>.

NCCTG에서는 통상적분할 방사선치료와 split course AHRT(accelerated hyperfractionated RT) with or without concurrent etoposide and cisplatin 3가지 치료에 대한 연구결과를 보고하였는데 통상적 분할치료에 비해 AHRT (with or without CTx)의 치료시 국소재발율을 낮추고(p=0.06), 중앙생존기간의 연장(8.6 : 11.6 개월, p=0.1)의 결과를 보여 AHRT의 경우가 좀 더 우수한 경향을 보였고, 특히 비편평상피세포(nonsquamous) 조직형의 경우 통계적으로 유의한 생존을향상을 보고하였다<sup>22</sup>.

RTOG 9106과 Vanderbilt University의 고분할 방사선-항암제 동시치료의 고무적인 phase II 연구 결과에 힘입어 RTOG에서는 동시 항암제-방사선 병합치료에서 QD와 BID RT에 대한 비교연구를 시행하여(RTOG 9410) 그 결과를 기다리고 있고, ECOG에서는 2회의 carboplatin/paclitaxel 유도 항암제치료후 통상적분할 방사선치료와 CHART와의 비교 연구를 시작하였다.

### (6) 3차원 입체조형치료(3-D Conformal RT)의 역할

3차원적 입체조형치료는 기존의 2차원적 치료에 비해 3차원적 치료계획을 통해 방사선의 조사방향과 조사면수를 조정하여 정상조직에 최소한의 방사선량을, 종양에는 최대한의 방사선을 조사할수 있게 되면서 치료 효율(therapeutic ratio)을 높일수 있게 하였다<sup>23</sup>.

Armstrong등은 III기 비소세포폐암 환자에서 3-DCRT를 시행 종양에 방사선량을 70.2 Gy까지 높혀 치료하여 중앙생존기간 15.7개월, 2년 생존율 32%로 보고하였다. 가장 문제시 되는 폐독성에 대한 분석에서 방사선량이 25 Gy 이상 받는 폐용적이 30% 이상인 경우 grade 3 이상의 폐렴이 38%였던 반면, 30% 이하의 경우 4%로 유의한 차이를 보여, dose-

volume-histogram(DVH)을 이용한 개별적인 최대 선량을 결정할수 있는 방법을 제시하였다<sup>24</sup>. 국소제어를 높이기 위해 방사선량을 올리려면 정상폐의 방사선량이 문제가 된다. 기존의 방사선치료에서는 예방적 림프절조사(elective node irradiation)을 시행해 왔고 이로 인해 총방사선량을 높히는데 제한점이 있어 왔다. 따라서 3-DCRT의 시행함에 있어 총방사선량을 높이고자 예방적 림프절조사를 제외하고자 하는 시도가 있었다. 제외 할수 있는 근거로서 과거의 연구에서 CT상 1cm 미만의 림프절은 수술후 병리소견상 전이율이 낮다는 점과 변연부에(peripheral location) 위치한 1기 폐암의 경우 종격동림프절 실패가 드문점 등을 이유로 들고 있다<sup>25,26</sup>. University of Michigan의 I 상 연구에서는 예방적 림프절조사를 시행치 않고 총방사선량을 높히는 시도를 하였는데, 치료하지 않은 종격동에서 첫 재발한 예는 나타나지 않았음을 보고하여 방사선량을 높이기 위해 예방적 림프절조사가 제외될 수 있다는 근거를 보여주었다. 방사선량을 높히는데는 방사선량과 effective volume of irradiated tissue를 사용한 iso-normal tissue complication probability(iso-NTCP) 를 고려하여 방사선량을 92.4Gy까지 올리는 연구를 하였고, 6개월이상의 추적 관찰을 한 결과 임상적 방사선폐렴은 나타나지 않아 성공적으로 방사선량을 올릴 수 있었다고 하였다<sup>27</sup>. 현재 University of Michigan에서는 20Gy 이상 방사선을 받는 폐의 비율이 적은 경우 100Gy까지 방사선량을 올리는 등 방사선량을 올려 국소제어를 높힘으로서 생존율 향상을 가져올 수 있는지 연구중이다.

이같은 연구 결과를 토대로 RTOG에서는 국소 진행된 비소세포폐암 환자에서 3차원 입체조형치료계획을 통해 예방적 림프절조사없이 종양부위에 방사선량을 77.4-90.3 Gy까지 높히는 것의 효용성에 대한 연구를 하고 있다.

## II. 소세포 폐암 (Small cell lung cancer)

1970년대초 약 5% 미만의 저조한 생존율을 보이던

소세포폐암은 치료법의 발전과 함께 최근에는 중앙생존기간 20-24개월, 2년생존율 40%, 5년생존율 20%로 향상되었다<sup>28</sup>. 발전의 배경에는 1) 진단기술의 발달로 병기 이동(stage migration) 효과와 방사선치료에서 정확성을 기할 수 있었다는 점, 2) 방사선치료에서 총선량, target volume, 비정형분할 치료(altered fractionation)에 대한 연구, 3) 좀더 효과적인 항암제의 발달로 방사선치료와의 병합치료를 견딜만한 독성을 갖고 효과를 상승시킬 수 있게 된 점, 4) 중앙전문의로 하여금 소세포폐암의 국소제어 뿐만 아니라 원격제어를 위해 동시치료가 필요하며 따라서 항암제치료 및 방사선치료 두가지 모두 적절한 optimization이 필요하다는 것을 깨달았다는 것등이다<sup>29</sup>.

소세포폐암의 방사선치료에서 현재 논란이 되고 있고, 연구중인 내용에 대해 다음과 같이 고찰해 보고자 한다.

- (1) 방사선치료의 역할
- (2) 방사선치료의 시기(early RT vs. late RT)
- (3) 동시, 교대, 순차적 항암-방사선 병행치료(concurrent, alternating, sequential CTx-RT)
- (4) 방사선치료의 범위, 선량, 분할조사 방식(RT volume, dose, fractionation)
- (5) 예방적 전뇌 방사선치료(prophylactic cranial irradiation)
- (6) 전신적 병기(extensive disease)에서 흉부 방사선치료

### (1) 방사선치료의 역할

항암제치료에 민감하고, 진단 당시부터 전신적인 질환으로 간주되는 소세포폐암에서 방사선치료의 역할에 대해 많은 논란이 있어 왔으나 전향적 무작위 연구들의 결과가 나오고, 이것들을 종합분석하여 1992년 2개의 meta-analyses에서는 흉부 방사선치료와 항암제 병합치료를 국소제어를 및 생존율의 향상을 가져온다고 결론을 지었다<sup>30</sup>. 결국 3년 생존율에서 항암제 단독군 8.9%, 항암-방사선 병합치료군 14.3%로(p

=0.001), 5%의 생존율 향상과 사망율을 14% 줄였다고 보고되었다. 비록 큰 향상은 아니나 흉부 방사선 치료의 추가가 생존율향상에 기여함을 보여주었다.

## (2) 방사선치료의 시기(early RT vs. late RT)

방사선치료를 언제 시행하는 것이 좋은지에 대한 전향적 연구로 CALGB의 연구에 따르면 항암제 치료와의 병행치료에서 방사선치료를 제1일에 시작하는 군(early)과 제 64일에 하는 군(late)과의 비교에서는 5년생존율에서 early RT군 6.6% late RT군 12.8%로 late RT군이 더 좋은 결과를 가져왔다<sup>31</sup>. 이런 차이의 배경으로 early RT군에서는 의도적으로 항암제의 용량을 낮춘 것도 한 이유가 될 수 있을 것이다. Canada 국립암연구소(NCIC)의 결과는 정반대의 결과를 보였다<sup>32</sup>. CE 약제와 CAV약제의 교대 항암치료와 40Gy/15fr/3wks의 동시방사선치료를 시행함에 있어 제1차 항암제치료시(early)와 제3차 항암제치료시(late) 방사선치료를 비교한 결과 early RT군에서 생존율의 향상을 가져왔으며(중양생존기간 16 : 12.2개월, 4YS 15 : 25%), 국소재발이나 원격전이의 차이는 없었으나 뇌전이율은(18 : 28%) early RT군에서 낮음을 알수있었다. Takada등이 보고한 Japanese Clinical Oncology Group에서도 EP약제를 제1차 혹은 제4차 치료시 동시 방사선치료하는 방법을 비교하였는데 중양생존기간에서(31.3 : 20.8개월) late RT의 방법이 우수함을 보여주었다<sup>33</sup>. 이것은 Goldie and Coldman에 의해 제기된 것과 같이 항암제내성이 있는 암세포의 subclone을 교차내성(cross-resistant)이 없는 치료법인인 방사선치료를 조기에 시행함으로써 없애야 한다는 주장과 맞아떨어지는 결과이기도 하다.

Late consolidative RT에 대한 전향적인 연구가 NCOG와 SWOG/French Trial에서 있었는데 항암제치료로 완전관해가 유도된 환자에서 방사선치료는 흉부내 재발을 유의하게 줄인 반면 어떤 생존율의 이득도 발견되지 않았다<sup>29</sup>. Murray등은 발표된 연구들

을 모아 흉부방사선치료를 언제시작하는 것이 적절한가를 meta-analysis를 통해 분석하였는데 항암제투여 6주내 방사선치료가 시행되는 것이 적절하며 그이유로 항암제투여후 일정시기가 지나면 암세포 가속화된 재증식(accelerated repopulation)과 약제내성의 출현으로 인해 불리하다고 하였다<sup>30</sup>.

## (3) 동시, 교대, 순차적 항암-방사선 병행치료(Concurrent, alternating, sequential CTx-RT)

동시치료(concurrent)는 두가지 다른 치료가 동시에 치료되어 부가적(additive) 혹은 상승(synergistic) 효과를 기대할 수 있어서 효과가 가장 크게 나타날 수 있으나 치료에 따른 독성도 크다. 교대치료(alternating)는 서로 치료가 겹치지 않고 지속적으로 교대로 치료하는 방법으로 독성은 동시치료보다 상대적으로 적다. 주로 항암제치료의 시기는 계획대로 진행하면서 그사이에 방사선치료가 되어 항암제에 민감한 암에서 시행된다. 순차치료(sequential)의 경우 두치료가 계획된 시기에 순차적으로 치료되며 특히 1달 이상의 방사선치료중 항암제의 투여가 지연되는 단점이 있지만 치료에 따른 독성은 가장 적은 편이다.

지금까지 보고된 항암화학-방사선 병행치료의 결과에서 생존율의 향상을 보였던 4개의 연구중 동시치료가 2개, 교대치료가 1개, 순차치료가 1개였고 생존율의 향상을 보이지 못했던 3개의 연구중 2개는 순차치료였고 1개는 단일약제를 사용한 동시치료였다. 따라서 효과적인 병합방법은 방사선치료중 항암제치료의 지연이 없는 동시 혹은 교대치료법이 더 효과적임을 알수 있다<sup>34</sup>. 그러나 meta-analysis 에 의한 비교분석에서는 이 세 방법간의 차이는 없는 것으로 나타났다<sup>30</sup>. 1998년 EORTC의 연구결과에서는 교대치료와 순차치료간의 비교연구에서 양군간의 차이가 없는 것으로 나타났다<sup>35</sup>. 그러나 교대치료의 경우 좀더 골수기능저하로 25%에서 항암제용량의 감소가 있었고 순차군 93%에 비해 교대요법군의 77%만이 방사선치료를 끝마칠수 있었다는점등이 지적되고 있다. 1996년

Lebeau 등은 동시치료와 교대치료간의 치료성적 비교에서 중앙생존기간 407일과 426일로 양군간에 차이가 없었고 폐섭유화는 동시치료군에서 더 빈번하게 발생하였다<sup>36</sup>. 한편 방사선치료에 대한 순응도( compliance)는 교대치료에서 더 낮게 나타났다. 따라서 향후 이 세 병합방법에 대한 연구가 더 필요한 실정이다.

#### (4) 방사선치료의 범위, 선량, 분할조사 방식(RT volume, dose, fractionation)

방사선치료가 항암제치료 이후에 시행된다면 항암제에 민감한 이 종양이 줄어든 상태에서 방사선치료의 범위를 처음 종양의 범위로 해야할지, 혹은 줄어든 범위로 해야하는지에 대한 궁금증이 있어 왔다. 이에 대해 SWOG는 전향적 연구에서 초기의 큰 범위로 치료하는 것이 어떤 득도 없음을 보고하였다<sup>37</sup>. Mayo Clinic의 연구에서도 줄어든 범위로 치료하였을 때 줄어든 부분에서의 재발은 없었다고 보고하여 줄어든 범위로 치료하는 것이 방사선폐손상도 줄일 수 있다고 하였다<sup>38</sup>. 1980년대 이전의 효과적이지 못한 항암제 시절에는 국소재발이 채 생기기도 전에 원격전이로 사망하는 경우가 많았지만, 현재처럼 효과적인 항암제가 원격전이를 줄여 좀더 장기간 생존한다면 그만큼 국소재발의 비율이 높아지는 것이 당연하다. 일반적으로 방사선량을 높혀줄수록 국소재발율은 감소하는 것으로 보고되고 있으나 생존율향상에는 회의적으로 보고되어왔다. Massachusetts General Hospital(MGH)의 보고에서는 방사선량을 높힘으로써 국소제어율과 생존율의 향상을 보고하여 국소제어가 중요함을 강조하였다. Choi 등은 최근의 동시 항암-방사선치료의 향상된 결과에도 불구하고 40-50Gy의 통상적분할조사시 국소재발율이 40-50%임을 강조하고 국소제어율을 높이기 위한 최대허용선량(maximum tolerance dose)을 결정하기 위한 I 상 연구를 하였다. 항암제와 동시치료시 고분할 가속 방사선치료(HART)와 통상적분할 방사선치료의 최대허용선량은 HART에서 45Gy/30fr/3wks는 통상적

분할의 70Gy/35fr/7wk에 해당된다는 결과를 얻었고, 이 결과를 토대로 방사선량의 증가가 생존율에 미치는 영향에 대한 전향적인 비교연구를 진행하고 있다<sup>39</sup>.

고분할가속 방사선치료(BID)와 통상적 방사선치료(QD)에 대한 비교연구로 최근 Turrisi 등에 의한 보고에 따르면 EP 약제와 함께 제1차 항암치료와 동시에 45 Gy/30fr/3wks BID RT와 45 Gy/25fr/5wks QD RT 를 비교한 결과 Grade 3 식도염이 BID군에서 많았지만 국소제어율(25 : 42%)과 5년 생존율(16 : 26%)에서 BID RT가 우월함을 보여주었다<sup>40</sup>. 이 결과와 위의 MGH의 최대허용선량을 비교 종합해 볼 때 결국 BID RT로 국소제어율을 높인 결과가 소세포폐암의 생존율 향상을 가져올 수 있다는 하나의 증거라고 할수 있다.

#### (5) 예방적 전뇌 방사선치료(prophylactic cranial irradiation : PCI)

PCI의 시행이유는 소세포폐암의 경우 2년생존자의 50-80%에서 뇌전이가 발생되며 일단 뇌전이가 된 경우 중앙생존기간 3개월로 저조한 생존율을 나타내기 때문이다. 따라서 PCI에 대한 많은 전향적 연구가 있었는데 뇌전이율을 유의하게 감소시켰지만 생존율의 향상에 대해서는 논란이 있어왔다<sup>34</sup>. PCI로 인해 후에 뇌손상이 와서 신경정신학적 이상이 초래된다는 보고가 되면서 PCI보다는 뇌전이가 온 다음 완화목적의 전뇌 방사선치료를 하자는 주장이 대립되어 왔다. 보고된 뇌손상에 대한 분석의 결과 PCI와 항암제치료를 동시에 한 경우, 1회 방사선치료량이 4 Gy 이상으로 큰 경우, 총방사선량이 많았던 경우에 높았으며, PCI후에 MTX, procarbazine, lomustine과 같은 약제를 쓸 경우도 뇌손상을 높이는 것으로 밝혀졌다<sup>29, 34</sup>. 최근에 Arriagada 등은 완전관해가 유도된 환자에서 24 Gy/8fr/12days의 PCI를 시행한 경우에서 PCI를 시행치 않은 군과 비교하였을때 첫 재발부위로서 뇌재발율(19 : 45%)과 총뇌전이율(40 : 67%)에서

유의한 차이를 보였으나 2년 생존율은(29 : 22%) 차이가 없었다. 그러나 무엇보다 양군간에 신경정신학적인 이상에는 차이가 없었다<sup>41</sup>. 1999년 Auperin 등은 지금까지 연구에 대한 meta-analysis를 통해 완전관해군에서 PCI를 시행한 군이 PCI를 시행치 않은 군에 비해 3년생존율을 5.4% 향상시키며( $p=0.01$ ), 뇌전이율을 57%에서 38%로 낮추었다고 보고하여 PCI의 효과를 증명하였다<sup>42</sup>.

최근에는 안전하게 PCI를 시행하기 위해 다음과 같은 guideline이 제시되고 있다. (1) CR이 유도된 환자에서만 시행, (2) RT fraction size는 2-3 Gy/2-3wks로 총 24-30 Gy, (3) PCI는 항암제치료중에는 시행하지 말고 끝난 다음에 시행한다<sup>29, 34</sup>.

#### (6) 전신적 병기(extensive disease)에서 흉부 방사선치료

전신적 병기에서 흉부방사선치료는 흉부내 종양의 진전을 늦출뿐 전체적인 반응을, 중앙생존기간, 생존율에 영향을 주지 못하는 것으로 보고되고 있다. 전신적 병기의 경우 항암제치료로 완전관해는 15-30% 정도 밖에 되지 않고 재발양상이 대부분 원격전이가 더 빈번하므로 국소치료가 생존율에 영향을 미치기는 어렵다. SWOG의 결과에서도 흉부방사선치료가 원발병소의 재발율을 낮추었으나 생존율에 영향을 미치지 못한 것으로 보고하였다<sup>34</sup>.

최근 Jeremic 등의 보고에 따르면 3회의 EP 항암요법후 원발병소가 완전관해 혹은 부분관해이고 원격전이부위가 완전관해를 보인 군에서 CE 약제와 고분할가속 방사선치료(HART, 54 Gy/36fr/3.5wks)의 동시치료를 시행한군과 EP 항암제 단독치료군을 비교한 결과 방사선치료군에서 중앙생존기간(17 : 11개월), 5년 생존율(9.1 : 3.7%)에서 통계적으로 유의한 결과를 보여 전신적 병기에서의 흉부방사선치료의 역할에 대한 연구가 강조되고 있다<sup>43</sup>. 항암제에 민감한 이 종양에서 좀더 효과적인 항암화학치료의 결과 원격전이에 대한 치료율이 높아진다면 좀더 강력한 국소제

어가 시도될 때 생존율 향상으로 이어질 수 있을 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Perez C, Pajak T, 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. *Cancer* 1987;59:1874-81
2. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909
3. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, et al. ASTRO plenary : effect of chemotherapy in non-small cell lung carcinoma : a randomized study of 353 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1183-89
4. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al : Improved survival in stage III non-small cell lung cancer : Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-15
5. Schaake-Koning C, Van Den Bogert W, Dalesio O, et al : Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30
6. Sauce W, 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
7. 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;14:1065-70
8. Furose K, Fukuoka M, Takada Y, et al : A randomized phase II study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer : Preliminary analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997(abstr);16:459a
9. Clamon G, Herndon J, Cooper R, et al : Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer : A phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:4-11
10. Mirimanoff R, Moro D, Bolla M, et al : Alternating radiotherapy and chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer : Long-term results of two phase III GOTH trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:487-94
11. Frasci G, Comella P, Scoppa G, et al : Weekly paclitaxel and cisplatin with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer : A phase I study. *J Clin Oncol* 1997;15:1409-17
12. Belani C, Aisner J, Day R, et al : Weekly paclitaxel and carboplatin with simultaneous thoracic radiotherapy (TRT) for locally advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) : three year follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997(abstr);16:448a
13. Choy H, Akerley W, Safran H, et al : Multi-institutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). *J Clin Oncol* 1998;16:3316-22
14. Kelly K, Hazuka M, Pan Z, et al : A phase I study of daily carboplatin and simultaneous accelerated, hyperfractionation chest irradiation in patients with regionally inoperable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:559-67
15. Vokes E, Leopold K, Herndon J, et al : A CALGB randomized phase II study of gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine with cisplatin as induction chemotherapy (Inc CT) and concomitant chemoradiotherapy (XRT) in stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) : feasibility data (CALGB study # 9431). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997(abstr);16:455a
16. Valdivieso M, Kraut M, Lattin P, et al : Prospective assessment of clinical trials and combined modality therapy in patients with stage III lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993(abstr 1182);12:351
17. Lau D, Crowley J, Gandara D, et al : Southwest Oncology Group Phase II trial of concurrent carboplatin, etoposide, and radiation for poor-risk stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3078-81
18. Brizel D, Sauer R, Wannemacher M, et al : Randomized phase III trial of radiation ± Ethyol (amifostine) in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998(suppl 1, abstr);42:224
19. Cox JD, Azarnia N, Byhart R, et al : A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0Gy to 79.2Gy : possible survival benefit with  $\geq 69.6$  Gy in

- favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990;8:1543-55
20. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al : Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer : A randomized multicentre trial. *Lancet* 1997;350:161-5
21. Mehta M, Tannehill S, Adak S, et al : Phase II trial of hyperfractionated accelerated radiation therapy for unresectable non-small cell lung cancer : results of Eastern Cooperative Oncology Group 4593. *J Clin Oncol* 1998;16:3518-23
22. Bonner J, McGinnis W, Stella P, et al : The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small lung cancer : results of a North Central Cancer Treatment Group phase III study. *Cancer* 1998;82:1037-1048
23. Graham M, Matthew J, Harms W, et al : Three-dimensional radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lung. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1994;29:1105-17
24. Armstrong J, Raben A, Zeldfsky M, et al : Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:17-22
25. Glazer G, Gross B, Quint L, et al : Normal mediastinal lymph nodes : Number and size according to American Thoracic Society Mapping. *AJR* 1985;144:261-5
26. Krol A, Aussems P, Noordijk E, et al : Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer : Could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1996;34:297-302
27. Robertson J, Haken R, Hazuka M, et al : Dose escalation for non-small cell lung cancer using conventional radiation therapy. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1997;37:1079-85
28. Johnson D, Kim K, Sauce W, et al. Cisplatin (P) and etoposide (E)+thoracic radiotherapy (TRT) administered once or twice daily (BID) in limited stage (LS) small cell lung cancer (SCLC) : final results of Intergroup trial 009. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:374
29. Wagner H. Jr. Radiation therapy in the management of limited small cell lung cancer : when, where, and how much. *Chest* 1998;113:92S-100S
30. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24
31. Perry M, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987;316 : 912-18
32. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:336-44
33. Takada M, Fukuoka M, Furuse K, et al. A phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer : preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:372
34. Ihde DC, Pass HI, Glatsein E. Small cell lung cancer. In : DeVita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA. eds. *Cancer : principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott, 1997, p. 920-8
35. Gregor A, Drings P, Burghouts J, Postmus PE, Morgan D, Sahmoud T, Kirkpatrick A, Dalesio

- O, Giaccone G. Randomized trial of alternation versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer : A European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2840-49
36. Lebeau B, Chastang CI, Urban T, et al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternated thoracic irradiation in limited small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:383
37. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodality therapy for limited small-cell lung cancer : a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders ; and with wide-field versus reduced field radiotherapy in partial responders : a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1987;5:592-600
38. Liengswangwong V, Bonner J, Shaw E, et al. Limited-stage small cell lung cancer : patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:496-502
39. Choi N, Herndon J, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum tolerated dose (MTD) radiation in standard daily (QD) and accelerated twice daily (BID) radiation schedules with concurrent chemotherapy (CT) for limited stage small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:363
40. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71
41. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183-90
42. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476
43. Jeremic B, Shimamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer : a randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-9