

진행성 비소세포폐암 환자에서 Gemcitabine/Cisplatin을 이용한 동시 화학 방사선 요법

고신대학교 의과대학 내과학교실*, 부산 보훈병원 내과[†], 고신대학교 의과대학 방사선종양학교실[‡]

옥철호* · 김자경* · 장리라* · 문대성* · 장태원* · 정만홍* · 조성환[†] · 정태식[‡]

목적: 국소 진행성 폐암에서 동시 항암화학 방사선 요법이 표준 요법으로 자리 잡고 있다. 그러나 항암제의 그 사용시기와 방법에 있어서는 확립된 바가 없어서 gemcitabine, cisplatin 병용화학요법과 동시 방사선치료의 치료효과 및 안전성을 확인하였다.

대상 및 방법: 동시 항암화학 방사선요법시 gemcitabine 500 mg/m², cisplatin 30 mg/m² 요법은 2주 간격으로 환자의 순응도에 따른 방사선치료 기간의 변동을 감안해서 3~4회 치료하는 것을 원칙으로 하였고 흉부방사선치료는 1일 1회 1.8 Gy 씩, 주5회 분할조사 하였으며, 원발병소와 종격동 및 전이를 나타낸 림프절을 포함한 부분에 50.4 Gy를 조사 후 질환이 진행되지 않았을 경우 원발 병소에 18 Gy를 추가 조사하였다. 공고 화학요법은 3주 간격으로 2~3회 치료하였다. 치료반응의 판정은 동시 항암화학 방사선요법 후와 공고 화학요법 후에 각각 WHO의 판정기준에 따라 평가했다.

결과: 29명의 대상 중, 동시 항암화학 방사선요법 후 완전관해는 1명(4%), 부분 관해는 20명(69%)이었고 공고 화학요법이 마친 후 치료 판정에서 완전 관해는 3명(10%), 부분 관해는 21명(72%)이었다. 중앙 생존 기간은 16개월(2.4~39.2개월)이고 1년 생존율은 62.7%, 2년 생존율은 43.9%, 3년 생존율은 20%이었다. 치료 도중 독성의 빈도는 3도 이상의 과립구 감소증이 11명(37.9%)이었고 3도 이상의 식도염이 15명(51.7%)이 발생하였다. 2도 이상의 폐렴은 6명(20.7%)에서 발생하였다.

결론: 국소진행성 비소세포폐암환자에서 gemcitabine 500 mg/m²과 cisplatin 30 mg/m²의 2주 간격 투여와 동시 항암화학방사선치료는 높은 치료반응률을 나타내었다. 그러나 3도 이상의 식도염과 폐렴이 예상보다 많이 관찰되어 이에 대한 부작용을 줄이기 위한 적절한 방법들이 강구되어야 할 것이며, 항암제의 용량조절, 방사선조사량의 조절과 특수 방사선치료방법들의 개발이 필요하리라고 판단되었다.

핵심용어: 동시 항암화학 방사선요법, 비소세포폐암, Gemcitabine, Cisplatin

서 론

근치적 절제가 불가능한 국소 진행성 폐암의 치료로 과거에는 방사선치료가 표준 요법이었으나 치료 성적이 평균 생존 기간은 10개월 이내, 5년 생존율은 5~7%로 저조하였다.^{1~3)} 그러나 복합 항암화학요법과 방사선치료의 순차적 치료에 이어 동시항암화학방사선치료의 도입으로 반응율과 생존율이 향상되어 최근에는 국소 진행성 비소세포

폐암의 표준 치료법으로 자리 잡고 있다.^{4~6)} 또한 paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine 등의 방사선 민감제의 사용으로 반응률과 생존률면에서 추가적인 향상이 보고되고 있지만^{7~11)} 그 사용시기와 방법에 있어선 확립된 바가 없어서 이들 약제를 이용한 동시항암화학방사선치료에 대한 추가적인 임상시험이 지금도 진행 중이다.

Gemcitabine은 pyrimidine nucleoside 유사체로서 DNA합성과 복구과정에서 다수의 억제작용을 나타내는 약제로 비소세포폐암에서 단독요법 및 cisplatin 혹은 carboplatin과 병용요법으로 유의한 임상적 효과를 나타내는 항암제이다.¹²⁾ 또한 세포살상 뿐만 아니라 방사선 민감제로서 방사선치료 효과를 상승시키는 효과가 있다고 알려져 있다.⁶⁾ 본 연구는 수술적 절제가 불가능한 국소 진행성 비소세포

이 논문은 2008년 4월 23일 접수하여 2008년 8월 28일 채택되었음.
책임저자: 정태식, 고신대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel: 051)990-6395, Fax: 051)990-3040
E-mail: jtsig@kosin.ac.kr

폐암 환자를 대상으로 gemcitabine, cisplatin 병용화학요법과 동시방사선치료의 치료효과 및 안전성을 확인하기위해 시행되었다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 12월부터 2004년 8월까지 고신대학교 복음병원 호흡기 내과에 내원하여 조직학적으로 비소세포폐암으로 진단 받고 과거 다른 항암화학요법이나 폐병변에 방사선 치료를 받은 적이 없는 환자들 중 병소가 주위 장기에 인접하여 기술적으로 수술이 불가능(T3 혹은 T4)하거나 양측 쇄골상림프절로 전이(N3)가 확인된 임상적 TMN병기 III 환자를 대상으로 후향적 분석을 실시하였다. 모든 환자들은 동시항암화학방사선치료를 받기로 동의하였으며, 치료 전 심장, 간, 신장 및 골수기능이 정상이었고 흉부 X-선 사진이나 컴퓨터단층(CT)사진에서 계측이 가능한 병소가 있었다. 환자들의 병기판정은 치료시작 전에 자세한 병력 청취, 진찰, 생화학 및 혈청 검사, 흉부 단순 및 컴퓨터단층촬영, 골주사 등의 검사로 판정하였고 뇌 컴퓨터단층촬영은 임상증상으로 뇌 전이가 의심되는 경우에만 시행하였다.

2. 방법

Gemcitabine/cisplatin요법은 2주 간격으로 환자의 순응도에 맞추어 방사선치료 기간동안 3~4회 투여하였다. 1회 투여는 Gemcitabine 500 mg/m²을 1시간 동안 정맥 주사하였고 cisplatin은 gemcitabine 주입이 끝난 뒤 30 mg/m²을 3시간에 걸쳐 정맥 주사하였다. Cisplatin을 정맥 주사하기 전에는 신독성의 부작용을 줄이기 위해 치료 전 생리식염수 2,000 mL를 4시간 동안 주사하였고 항구토제는 Ondansetron 8 mg을 정주하였다. 치료 후 골수기능이 회복되지 않아 혈액의 백혈구수가 3,000/uL 미만이고 혈청 creatinine이 1.5 mg/dL 이상이거나 환자의 전신 상태가 회복되지 않은 경우는 회복된 것을 확인한 후에 항암화학요법을 실시하였다. 급성 부작용의 빈도와 정도는 WHO 기준에 따라 조사하였으며,¹¹⁾ 항암화학요법 7일경 측정된 CBC 결과에 따라 다음 cycle의 항암제의 용량 및 투여 여부를 조정하였다. 경과 중에 3 및 4도의 백혈구 감소증이 발생한 경우 G-CSF를 호중구가 1,000/uL 이상 회복될 때까지 매일 피하 주사하였다.

흉부방사선치료는 2주 간격의 Gemcitabine/cisplatin요법과 함께 1일 1회 1.8 Gy씩, 주5회 분할조사 하였으며, 원발

병소와 종격동 및 전이를 나타낸 림프절을 포함한 부분에 50.4 Gy를 조사 후 질환이 진행되지 않았을 경우 원발 병소에 18 Gy를 추가 조사하였다(6 MeV X-ray, Varian company in U.S.A). 그러나 식도염이 심한 경우나 호중구 수가 1,000/mm³ 이하로 감소한 경우는 G-CSF의 주사와 보조적인 치료 후에 방사선치료를 다시 시작하였다. 방사선치료는 질병의 계속된 진행, 심각한 부작용의 출현, 원격전이의 발견 및 환자의 중단요구 등이 있을 때는 중지하였다.

치료반응의 판정은 동시 방사선조사와 3~4회의 항암요법을 포함한 동시항암화학방사선치료를 마친 후 흉부컴퓨터단층촬영과 기관지경으로 계측 가능한 병변의 변화를 조사하여 WHO의 판정기준¹¹⁾에 따라 완전관해 및 부분관해를 반응군으로, 불변 및 진행군은 비반응군으로 나눠서 평가했다. 완전관해나 부분관해, 그리고 불변인 환자 등은 공고 화학요법(consolidation chemotherapy)을 시행하였고, 치료반응 그리고 치료경과 중의 혈액학적 부작용 및 기타 부작용을 조사하였다.

공고 화학요법은 환자의 순응도에 따라 3주 간격으로 2~3회 치료하였는데 gemcitabine은 제 1일과 제 8일에 1,200 mg/m²을 1시간 동안 정맥 주사하였고 cisplatin은 gemcitabine 주입이 끝난 뒤 60 mg/m²을 3시간에 걸쳐 정맥 주사하였다. 생존 기간은 약물요법 개시일로부터 사망일까지로 하였다.

3. 통계 분석

통계학적 분석 방법은 SPSS for Window 12.0 (SPSS Inc. Chicago, USA)을 사용했다. 생존기간은 Kaplan-Meier방법을 사용하여 계산했다.

결 과

1. 치료반응

환자는 총 29명으로 남성이 27명, 여성이 2명이었으며, 나이의 중앙값은 64세(50~77세)였다. 조직학적 분류는 편평상피세포암이 18명(62.1%), 선암이 9명(31.0%), 대세포암이 2명(6.9%)이었고 병기는 IIIA 2예, IIIB 27예이었다. 전신 신체 활동도는 ECOG 0이 1명(3.5%), 1이 21명(72.4%), 2가 7명(24.1%)이었다. 최근 3개월간 체중이 5% 이상 감소한 환자가 8명(27.6%), 5% 이하인 환자가 21명(72.4%)이었다(Table 1).

Gemcitabine, cisplatin 동시항암화학방사선치료 후 치료 판정에서 완전관해는 1명(4%), 부분관해는 20명(69%)이었고, 불변은 8명(28%)이었으며, 공고 항암화학요법을 마친 후 치료 판정에서 완전 관해는 3명(10%), 부분 관해는 21명(72%)이었고, 불변은 4명(13%), 진행성 병변은 1명

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics	Number of patients (%)
Mean age (range, years)	64 (50~77)
Male/Female	27/2
Performance	
ECOG 0~1	22 (75.9)
ECOG 2	7 (24.1)
Histology	
Squamous cell carcinoma	18 (62.0)
Adenocarcinoma	9 (31.0)
Large cell carcinoma	2 (7.0)
Stage	
IIIA	2 (7.0)
IIIB	27 (93.0)
Weight loss/3 months	
≥5%	8 (27.6)
<5%	21 (72.4)

The number in the parentheses is percent

Table 2. The Response Rate after Concurrent Chemoradiotherapy and Consolidation Chemotherapy

Type of response	Chemoradiotherapy*	Chemotherapy†
Complete response	1 (4)	3 (10)
Partial response	20 (68)	21 (72)
Stable disease	8 (28)	4 (14)
Progressive disease	0	1 (4)

The number in the parentheses is percent. * concurrent chemoradiotherapy, † consolidation chemotherapy

(4%)이었다(Table 2). 중앙 생존 기간은 16개월(2.4~39.2개월)이고 1년 생존율은 62.7%, 2년 생존율은 43.9%, 3년 생존율은 20%이었다(Fig. 1). 환자의 추적기간은 평균 20개월(3~39개월)이었다. 평가 기간 동안 29명중 20명이 사망하였다.

2. 치료독성

치료 도중 독성의 빈도는 3도 이상의 과립구 감소증이 11명(37.9%), 3도 이상의 식도염이 15명(51.7%), 2도 이상의 폐렴은 6명(20.7%)에서 발생하였다(Table 3). 동시항암 화학방사선치료 기간 중 항암제 치료가 140회 시행되었는데 이중 감량이 이뤄진 경우는 25회(18%)였고 총 방사선치료의 지연 기간은 2~6일(평균 3.71일)이었다. 치료와 관련된 사망은 3례로 사망원인은 객혈 1례와 폐렴 2례이었다.

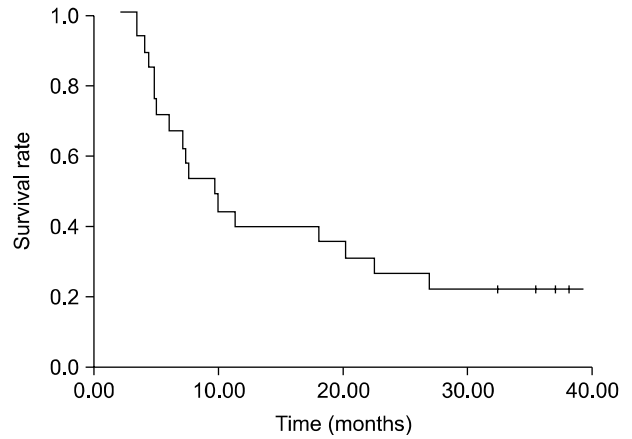


Fig. 1. Kaplan-Meier curve of overall survival of patients. Median survival time is 16 months. 1, 2, and 3 year survival rates are 62.7%, 43.9%, and 20.0% respectively.

Table 3. The Incidence of Toxicity during Concurrent Chemoradiotherapy

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	3 (10)	5 (17)	10 (34)	7 (24)	4 (14)
Esophagitis	0 (0)	3 (10)	11 (38)	10 (34)	5 (17)
Pneumonia	23 (80)	2 (7)	3 (10)	1 (3)	
Radiation pneumonitis	16 (55)	7 (33)	6 (22)		

The number in the parentheses is percent

고안 및 결론

비소세포폐암 환자의 40~50%가 진단 당시에 근치적 절제가 어려운 병기인 IIIA, IIIB의 국소 진행성 병변을 보이므로¹⁴⁾ 이 시기에 치료성적을 향상 시키는 것은 생존율 향상을 위해 매우 중요하다. 통상적으로 국소 진행성 비소세포폐암의 치료에 있어서 국소병변의 조절과 원격전이의 조절이 중요한 관건이 된다. 따라서 방사선치료와 항암화학요법의 병용치료가 시도 되었고 실제로 여러 3상 임상시험이나 메타분석(meta-analysis)에 의하면 국소 진행성 비소세포폐암 환자에서 병용치료가 방사선이나 항암 단독 치료보다 우수한 성적을 보이고 있다.^{15,16)}

동시 항암화학방사선치료에서 항암화학요법을 사용하는 목적은 암세포의 원격전이 유발을 감소시키거나 방사선민감제로 작용하여 국소치료를 향상시키거나 혹은 두 가지 효과를 동시에 얻기 위한 것이다.⁶⁾ Gemcitabine과 cisplatin은 두 가지 효과가 모두 있어 병합하여 사용할 경우 치료효과를 의미 있게 향상시킬 수 있다. 이들은 고용

량에서 비소세포폐암에 대한 직접적인 항암효과를 나타내지만 저용량에선 방사선 감작효과를 나타낸다.¹⁷⁾

Gemcitabine 매주 투여에 의한 동시방사선치료의 1상 연구에 따르면 gemcitabine 최대 수용 용량(maximal tolerating dose)은 300~350 mg/m²으로 알려져 있고^{18,19)} gemcitabine 450~600 mg/m²의 2주 간격 투여에 의한 동시방사선치료에 대한 연구가 현재 국외에서 진행 중이기에 본 연구에서 gemcitabine의 2주 간격 투여용량은 500 mg/m²으로 하였고 방사선 민감제로서 cisplatin 30 mg/m²을 병합하였다.

동시항암화학방사선치료의 치료 반응률은 42%에서 100%까지 다양하나 대부분의 연구에서 80% 이상의 높은 반응률을 보여주고 있다.¹⁸⁾ 본 연구에서도 전반적인 치료 반응률은 82.7%로 양호한 성적을 보였다. Galetta 등¹⁹⁾은 46명의 국소 진행성 비소세포폐암환자에 gemcitabine 350 mg/m²을 매주 간격으로 투여한 동시항암화학방사선치료에 대한 연구에서 치료 반응률을 82.3%로 보고하였고, Choy 등¹⁸⁾은 같은 방법으로 gemcitabine 300 mg/m²을 투여하여 65%의 반응률을 보고하였는데, 본 연구의 결과에 의하면 gemcitabine의 1회 투여량이 고량인 500 mg/m²이 소량의 300 mg/m²보다 좋은 성적을 나타냄을 알 수 있었다.

생존율과 생존 기간을 살펴보면 gemcitabine의 매주 투여에 의한 동시항암화학방사선치료에서 Choy 등¹⁸⁾이 중앙 생존기간을 16.1개월, 1년, 2년 그리고 3년 생존율은 각각 68%, 37%, 28%로, Langer 등²²⁾은 중앙 생존기간을 18.3개월, 1년과 3년 생존율은 각각 68%, 23%로 보고하였는데 본 연구의 중앙 생존 기간은 16개월, 1년, 2년 그리고 3년 생존율은 각각 62.7%, 43.9%, 20%로 gemcitabine의 투여량과 생존율 향상과는 상관관계를 나타내지 못했다.

본 연구에서 발생한 3도 이상의 식도염 15례에서 동시항암화학방사선치료 기간 동안 발생한 경우 5례(33.3%)였고 동시항암화학방사선치료가 종결되고 발생한 경우가 10례(66.7%)로 지연 발생한 경우가 많았다. 그리고 15명 중 7명(46.6%)에서 식도협착으로 풍선 확장술을 시행 하였고 그 중 1명에서 스텐트를 삽입하였으나 결국 스텐트로 인한 식도 파열과 동반된 객혈로 사망하였다. 나머지 14명도 식도염으로 인해 경구섭취의 감소와 더불어 삶의 질이 감소됨을 호소하였다.

Gandara 등⁶⁾은 동시항암화학방사선치료의 반응률, 순응도, 그리고 예후에 있어서 가장 중요한 영향을 주는 요소가 식도염이라고 하였는데 본 연구에서 3도 이상의 식도염 발생이 51.7%로 나타났다. 그러나 Galetta 등²¹⁾과 Choy 등²²⁾이 보고한 gemcitabine을 사용한 동시항암화학방사선치료에 의한 연구에서는 식도염이 25%, 30%라고 보고하였는데

이는 1회 gemcitabine의 양이 300 mg/m²으로 본 연구에서의 500 mg/m²보다 저용량인 것과 상관관계가 있을 것으로 생각되며, Gagel 등²⁵⁾은 10명의 국소진행성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 한 2주 간격의 gemcitabine 투여에 의한 동시항암화학방사선치료 연구에서 500 mg/m²에서 용량 제한 독성(dose limiting toxicity)인 2도 이상의 방사선 식도염이 100% 발생하였는데 이 또한 1회량이 고용량(500 mg/m²)의 gemcitabine을 사용한 것과 상관관계가 있을 것이다. 배 등⁷⁾과 Choy 등²³⁾이 paclitaxel을 이용한 동시항암화학방사선치료에서 식도염의 발생률은 22.7%나 25%라고 보고하였는데 이는 paclitaxel을 사용했을 때 gemcitabine보다 식도염 발생률이 낮게 나타나는 것으로 생각된다. 식도염의 발생빈도가 총방사선량과도 약간의 상관관계를 나타내었다. Galetta 등²¹⁾과 Choy 등²³⁾은 50.4 Gy와 54.0 Gy를 조사하여 22.7%, 25%를 나타냈고 Gagel 등²⁵⁾은 66.0 Gy를 조사하여 2도 이상의 식도염이 100%에서 나타났고 본 연구에서도 68.4 Gy를 조사하였으므로 51.7%를 나타내었다. 한편 Choy 등²⁴⁾의 또 다른 연구에 의하면 paclitaxel과 carboplatin 매주 투여와 동시항암화학방사선치료(66 Gy/33 fractions)에서 3도 이상의 식도염의 발생이 46%로 보고되었는데 이는 33 fractions으로 66 Gy를 주었기 때문에 실제 등선량으로 환산하면 본 연구에서보다 많은 양의 방사선량이 조사되었으나 오히려 식도염의 발생률은 낮게 나타났다. 따라서 항암화학 약제 종류나 조합에 따른 식도염의 발생률 차이를 알아보기 위해 향후에는 방사선 조사량을 조절하거나, 삼차원 입체 방사선 동시치료를 통한 비교 연구, 동일 방사선 선량에서 여러 항암화학요법의 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 방사선 치료 후 괴사성 기관지염이 발생하여 지속적인 객담배출의 장애가 발생하였고 결국 반복되는 폐렴으로 사망한 환자가 2명 있었다. 배 등⁷⁾도 paclitaxel을 이용한 동시방사선치료에서 22명중 3명에서 3도 이상의 폐렴이 발생하였고 이중 2명이 반복된 감염성 폐렴 및 패혈증으로 사망 하였다고 보고한 바 있다.

Kim 등⁸⁾에 의하면 paclitaxel과 cisplatin을 이용한 선형항암화학요법과 동시 항암화학방사선치료를 받은 39명 대상 환자에서 치료반응률 완전관해 10.3%, 부분반응 41.0%, 무반응 49.7%. 1년, 2년, 3년 생존율은 각각 66.7%, 40.6%, 27.4% 중앙생존기간은 20개월이라 했다. 부작용으로 식도염은 46.3%, 폐렴은 28.2%에서 발생하였다고 하였다. 이는 본 연구와 다르게 선형항암화학요법을 먼저 실시하고 난 후 동시항암화학방사선치료를 실시한 경우로 Paclitaxel을 사용하였으나 생존률에서도 차이가 없었고, 식도염, 폐렴의 빈도에서도 본 연구에서 나타난 것과 별다른 차이를 나

타내지 않았다. 이는 paclitaxel의 양이 방사선치료를 받을 당시 이미 많은 양이 투여되었기 때문으로 생각된다.

결론적으로 국소진행성 비소세포폐암환자에서 gemcitabine 500 mg/m²과 cisplatin 30 mg/m²의 2주 간격 투여와 동시항암화학방사선치료는 높은 치료반응률을 나타내었다. 그러나 3도 이상의 식도염과 폐렴이 예상보다 많이 관찰되어 이에 대한 부작용을 줄이기 위한 적절한 방법들이 강구되어야 할 것이며, 항암제의 용량조절, 방사선조사량의 조절과 특수 방사선치료방법들의 개발이 필요하리라고 판단되었다. 또한 치료 결과를 명확하게 하기 위해서 지속적인 추적관찰을 통하여 치료성적을 분석해 보아야 할 것으로 생각되며 향후 항암제와 방사선치료의 병용치료에 따른 적절한 용량, 치료순서 등에 대한 전향적인 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- Petrovich Z, Stanley K, Cox JD, 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
- Cox JD, Pajak TF, Herskovic A, Urtasun R, Podolsky WJ, Seydel HG. Five-year survival after hyperfractionated radiation therapy for non-small-cell carcinoma of the lung (NSCCL): results of RTOG protocol 81-08. *Am J Clin Oncol* 1991;14:280-284
- Cho KW. Multidisciplinary management of the locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2004;22:1-10
- Robinson LA, Wagner H Jr, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:202-220
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699
- Gandara DR, Lara PN Jr, Goldberg Z, Lau DH. Integration of new chemotherapeutic agents into chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: focus on docetaxel. *Semin Oncol* 2001;28:26-32
- Bai KU, Song TH, Yang JY, Kim YS, Park JS, Jee YK. Concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel in locally advanced non-small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 2004; 57:351-357
- Kang K, Lee G, Kim H, et al. Paclitaxel and cisplatin with induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for stage IIIB non-small cell lung cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2006;24:223-229
- Jang TW, Park JP, Kim HK, Jung TS, Jung MH. Concurrent docetaxel/cisplatin and thoracic radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 2004; 57:257-264
- Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:804-810
- Hirose T, Mizutani Y, Ohmori T, et al. The combination of cisplatin and vinorelbine with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:361-367
- Poplin EA, Corbett T, Flaherty L, et al. Difluorodeoxycytidine (dFdC-gemcitabine): a phase I study. *Invest New Drugs* 1992;10:165-170
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214
- Scientific committee of Korean academy of tuberculosis and respiratory Diseases. The national survey of lung cancer in Korea. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1999;46: 455-465
- Belani CP. Combined modality therapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: new chemotherapy combinations. *Chest* 2000;117:127-132
- Jassem J. Combined modality treatment with chemotherapy and radiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:181-183
- Divers SG, Spencer SA, Carey D, Busby EM, Hyatt MD, Robert F. Phase I/IIa study of cisplatin and gemcitabine as induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and paclitaxel for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6664-6673
- Choy H. Chemoradiation in NSCLC: focus on the role of gemcitabine. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:38-42
- Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:804-810
- Janne PA, Skarin AT. Concurrent docetaxel and thoracic radiation in non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002;3:37-41
- Galetta D, Cesario A, Margaritora S, et al. Multimodality treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer: interim analysis of a phase II trial with preoperative gemcitabine and concurrent radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:314-321
- Langer CJ. The emerging role of gemcitabine in combination with radiation in locally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003;4:45-49
- Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Phase I trial of outpatient weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2682-2686
- Choy H, Safran H, Akerley W, Graziano SL, Bogart JA, Cole BF. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 3316-3322

25. Gagel B, Piroth M, Pinkawa M, et al. Gemcitabine concurrent with thoracic radiotherapy after induction chemotherapy with gemcitabine/vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I study. *Strahlenther Onkol* 2006;182: 263-269

Abstract

Concurrent Chemoradiotherapy with Biweekly Gemcitabine and Cisplatin in Patients with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Chul Ho Oak, M.D.*, Ja Kyung Kim, M.D.*, Lee La Jang, M.D.*, Dae Sung Moon, M.D.*, Tae Won Jang, M.D.*, Maan Hong Jung, M.D.*, Sung Whan Cho, M.D.[†] and Tae Sig Jeung, M.D.[‡]

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University,

[†]Department of Internal Medicine, Busan Veterans Hospital,

[‡]Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Purpose: In cases of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), concurrent chemoradiotherapy (CCRT) is the leading therapeutic modality. However, much controversy exists about the chemotherapeutic regimens and radiation methods.

Materials and Methods: During concurrent chemoradiotherapy, three or four cycles of gemcitabine (500 mg/m²) and cisplatin (30 mg/m²) were administered every two weeks while 50.4 Gy of irradiation was administered in 28 fractions (once/day, 5 treatment days/week) to the tumor site, mediastinum, and the involved lymph node region. In addition, a booster irradiation dose of 18 Gy in 10 fractions was administered to the primary tumor site unless the disease progressed. Two or three cycles of consolidation chemotherapy were performed with gemcitabine (1,200 mg/m², 1st and 8th day) and cisplatin (60 mg/m²) every three weeks.

Results: A total of 29 patients were evaluable for modality response. Response and treatment toxicities were assessed after concurrent chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy, respectively. One patient (4%) achieved a complete response; whereas 20 patients (69%) achieved a partial response after concurrent chemoradiotherapy. Following the consolidation chemotherapy, three patients (10.3%) achieved complete responses and 21 patients (72.4%) achieved partial responses. The median follow-up period was 20 months (range 3~39 months) and the median survival time was 16 months (95% CI; 2.4~39.2 months). The survival rates in one, two, and three years after the completion of treatment were 62.7%, 43.9%, and 20%, respectively. Complications associated to this treatment modality included grade 3 or 4 esophagitis, which occurred in 15 patients (51.7%). In addition, an incidence of 24% for grade 3 and 14% for grade 4 neutropenia. Lastly, grade 2 radiation pneumonitis occurred in 6 patients (22%).

Conclusion: The response rate and survival time of concurrent chemoradiotherapy with biweekly gemcitabine (500 mg/m²) and cisplatin (30 mg/m²) were encouraging in patients with locally advanced NSCLC. However, treatment related toxicities were significant, indicating that further modification of therapy seems to be warranted.

Key Words: Concurrent chemoradiotherapy, Non-small cell lung cancer, Gemcitabine, Cisplatin