

Paclitaxel 매주 투여 및 방사선치료 동시요법을 받은 국소진행성 비소세포폐암 환자들의 치료 결과

성빈센트병원 폐암센터, 가톨릭대학교 의과대학 방사선종양학교실*,
내과학교실[†], 진단방사선학교실[†], 흉부외과학교실[§], 병리학교실^{||}

김수지* · 김성환* · 심병용[†] · 김치홍[†] · 송소향[†] · 안명임[†]
조덕곤[§] · 조규도[§] · 유진영^{||} · 김훈교[†]

목적: 국소진행성 비소세포폐암 환자에 대한 매주 paclitaxel 항암화학요법과 방사선치료 동시 요법의 안정성과 효과를 알아보고 재발 양상 및 생존율을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법: 1999년 10월부터 2004년 9월까지 국소진행성 비소세포폐암으로 진단받고 근치적 목적으로 항암화학방사선 동시요법을 시행 받은 환자 23명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 방사선치료는 일일 1회 1.8 Gy 씩 주5회 분할 조사하여 7~8주에 걸쳐 총 선량 55.8~64.8 (median 64.8) Gy를 조사하였다. 항암화학요법은 매주 paclitaxel 50 또는 60 mg/m² 용량으로 방사선치료 1일, 8일, 15일, 22일, 29일 36일째에 투여하였다. 항암화학방사선 동시요법을 마친 4주 후부터 paclitaxel 135 mg/m²와 cisplatin 75 mg/m² 용량으로 3주 간격으로 3주기의 공고 항암화학요법을 추가 시행하였다.

결과: 동시 항암화학방사선요법을 시행받은 23명의 환자 중 3명이 도중에 환자 임의로 치료를 중단하였고 1명이 5,580 cGy까지 방사선치료를 시행 받고 세균성 폐렴으로 사망하였다. 주된 급성 부작용은 방사선 식도염으로 4명 (17%)의 환자에서 2도의 식도염이 관찰되었으며 3도 이상의 부작용은 관찰되지 않았다. 16명의 환자가 추가 공고 항암화학요법을 시행 받았으며 공고 항암화학요법 중의 급성 부작용으로 3도 이상의 호중구 감소증이 8명(50%)의 환자에서 관찰되었으며 그중 한 명은 패혈증으로 사망하였다. 동시 항암화학방사선요법을 끝까지 시행 받은 20명의 환자에서 치료에 대한 반응을 조사할 수 있었으며 완전 관해 4명(20%), 부분 관해 14명(70%)으로 전체 관해율은 90%이었다. 관해를 보인 환자들 중 추적 관찰이 가능했던 16명 중 14명에서 재발이 확인되었고 국소 재발이 9명 (56%), 국소 재발과 원격 전이가 3명(19%), 원격 전이가 2명(13%)이었다. 동시 항암화학방사선요법을 끝까지 시행 받은 환자들에서의 무진행 생존 기간의 중앙값은 9.5개월이었으며, 2년 무진행 생존율은 18%이었다. 재발된 환자 중 11명에서 2차(second-line) 또는 3차(third-line) 항암화학요법이 시행되었다. 전체 환자 23명의 중앙 생존 기간은 21개월, 2년 및 5년 생존율은 각각 43%, 33%였다. 다변량 분석을 시행했을 때 환자의 나이, 수행 능력, 종양의 크기는 무진행 생존율에 영향을 주는 유의한 예후 인자로 나타났다.

결론: 국소진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 매주 투여 항암화학요법과 방사선치료 동시요법은 안전하고 종양의 관해율도 높았다. 그러나 국소 재발률이 높고 특히 종양의 크기가 큰 환자에서 예후가 나쁜 것을 알 수 있었다. 따라서 향후 부작용은 증가시키지 않으면서 국소제어율을 향상시키기 위한 노력이 필요하다.

핵심용어: 비소세포폐암, 동시 항암화학방사선요법, Paclitaxel

서론

수술이 불가능한 국소진행성 비소세포폐암의 경우 과거

이 논문은 2006년 7월 23일 접수하여 2006년 12월 12일 채택되었음.
책임저자: 김성환, 성빈센트병원 방사선종양학과
Tel: 031)249-7565, Fax: 031)242-3734
E-mail: kimandre@catholic.ac.kr

의 표준 치료인 방사선치료 단독으로는 5년 생존율이 10% 미만이다.^{1~3)} The Cancer and Leukemia Group B (CALGB)는 방사선치료 단독군과 cisplatin/vinblastin 유도 항암화학요법 후 방사선치료군을 비교하는 3상 임상연구를 시행하여 5년 생존율이 각각 6%와 17%로 항암화학요법을 추가한 군의 생존율이 유의하게 더 높았다고 보고하였다.⁴⁾ Sause 등⁵⁾도 유도 항암화학요법을 추가한 군에서 생존율이 유의하게 증가하였음을 보고하였다. 항암화학요법과 방사

선치료를 순차적으로 시행하는 것과 동시에 시행하는 것을 비교하는 Japanese Clinical Oncology Group (JCOG)의 연구에서는 5년 생존율이 각각 8.9%와 15.8%로 동시에 시행한 군이 유의하게 높았다.⁶⁾ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)의 연구에서도 역시 두 가지 치료를 동시에 시행하는 것이 생존율을 향상시킨다는 결과를 보여주었다.⁷⁾ 따라서 현재로서는 절제불가능한 III 병기 비소세포폐암의 최선의 치료방법은 항암화학요법과 방사선치료 동시요법이라고 할 수 있다.

Paclitaxel은 비교적 최근에 개발된 항암제로써 단독 요법으로 진행성 비소세포폐암 환자에서 20% 이상의 반응률을 보이는 약제이다.^{8,9)} Paclitaxel은 암세포의 유사분열 시 미세관(microtubule)을 고착시킴으로써 세포 주기 중 방사선 치료에 가장 민감한 G2/M기에 세포주기를 정지시키는 효과가 있고, 암세포의 아포토시스(apoptosis)를 유발하며, 방사선 저항성을 보이는 저산소 상태의 암세포를 재산소화(reoxygenation)시킴으로써 방사선에 대한 감수성을 증가시킨다.^{10,11)}

저자들은 1999년부터 절제불가능한 국소진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 매주 투여 및 방사선치료 동시요법을 시행한 후 추가로 paclitaxel/cisplatin 복합 항암화학요법으로 공고 치료를 시행하고 있다. 본 연구에서는 paclitaxel 매주 투여 및 방사선치료 동시요법의 효과 및 안정성을 확인하고 재발 양상 및 생존율을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1999년 10월부터 2004년 9월까지 국소진행성 비소세포폐암으로 진단받고 근치적 목적으로 항암화학 방사선 동시요법을 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자는 18세 이상으로 병리조직학적으로 확진되고, 이차원적인 계측 가능한 병변을 가지고 있고, 수행능력이 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 기준 0-2로 적절한 골수, 간, 신장 기능을 가지고 있었다. 과거에 수술, 항암화학요법 및 방사선치료 등 기왕의 치료 경력이 있는 환자는 제외하였다. 병기 판정을 위해 흉부 X-선 사진, 상복부를 포함한 흉부 전산화 단층촬영(CT), 기관지 내시경 검사, 전신 골주사, 뇌 전이가 의심되는 증상이 있는 경우 뇌 전산화 단층촬영을 시행하였다.

2. 치료 방법

항암화학요법은 2002년 8월 이전에 치료받은 환자 13명

에서는 매주 paclitaxel 50 mg/m² 용량으로, 2002년 9월 이후에 치료받은 환자 10명에서는 매주 paclitaxel 60 mg/m² 용량으로 1시간 동안 정맥으로 투여하였다. 계획된 방사선 치료의 1일, 8일, 15일, 22일, 29일, 36일째 투여하였다. Paclitaxel을 투여하기 전 모든 경우에서 dexamethasone, diphenhydramine 및 H2 blocker로 전처치하였고, 항구토제를 사용하였다. Paclitaxel 투여 전에 호중구가 1,500/mm³ 미만이거나 혈소판이 75,000/mm³ 미만인 경우는 항암제 투여를 연기하였다.

방사선치료는 6 MV 혹은 15 MV X-선을 사용하여 일일 1회 1.8 Gy씩 주5회 분할 조사하여 7~8주에 걸쳐 총 선량 55.8~64.8 (median 64.8) Gy 조사하였다. 방사선치료 초기에는 원발 병소, 양측 종격동 림프절, 동측 폐문 림프절 및 원발 병소가 상엽인 경우 상쇄골 림프절을 포함하여 전후 양면 조사로 36.0~39.6 Gy까지 조사하였다. 이후 치료 계획용 CT를 시행하여 원발 종양과 침범한 종격동 림프절을 포함하여 치료 계획을 세웠다. 표적용적이 95% 이상의 등 선량곡선(isodose line) 안에 포함되면서 척수 누적 선량이 45 Gy를 넘지 않고 20 Gy 이상 조사받는 폐용적(V20)이 30%를 넘지 않도록 치료 계획을 세워서 추가로 21.6~25.2 Gy를 조사하였다.

항암화학방사선 동시요법을 마친 4주 후부터 paclitaxel 135 mg/m²와 cisplatin 75 mg/m² 용량으로 3주 간격으로 3주기의 공고요법을 추가 시행하였다.

3. 치료 반응과 부작용의 판정

항암화학방사선 동시요법 동안 매주 일반혈액검사 및 혈액화학검사를 시행하였다. 치료에 대한 중양의 반응 정도를 평가하기 위해 흉부 CT를 동시요법이 끝나고 4주 후에 시행하였다. 치료에 대한 반응은 WHO 기준에 따라 완전 관해, 부분 관해, 안정화 질환, 진행성 병변으로 분석하였다.

항암화학방사선 동시요법 및 공고 항암화학요법의 급성 부작용은 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0¹²⁾에 따라 등급을 정하였다. 방사선 치료 후의 만성 부작용은 RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme¹³⁾에 따라 평가하였다.

4. 통계학적 분석

생존 기간은 치료 개시일로부터 환자가 사망한 날 또는 최근의 추적 날까지로 하였고, 무진행 생존 기간은 치료 개시일로부터 질병의 진행이 관찰된 날까지로 하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였고 생존율에 영향

을 미치는 예후 인자들의 통계적 유의성은 log-rank test 및 Cox regression analysis를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

1999년 10월부터 2004년 9월까지 본 연구의 대상으로 등록된 총 23명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였으며 대상 환자의 특성은 Table 1과 같다.

2. 치료에 대한 순응도 및 부작용

23명 중 3명의 환자가 항암화학방사선 동시요법 도중에 치료를 중단하여 항암화학방사선 동시요법에 대한 순응도는 87%였다. 치료를 중단한 3명 중 1명의 환자는 78세의 고령으로 3,960 cGy의 방사선량을 조사받은 이후 2도의 식

도 부작용 및 전신 상태 악화로 치료를 중단하였다. 나머지 2명의 환자는 각각 1,620 cGy, 4,800 cGy의 방사선량을 조사받은 이후 심각한 부작용이 관찰되지 않았으나 타병원으로 전원되거나 환자 임의로 치료를 중단한 경우였다.

Paclitaxel 매주 투여에 의한 항암화학방사선 동시요법 중의 비혈액학적 독성으로는 1명의 환자가 5,580 cGy까지 방사선치료를 시행 받고 치료 직후 촬영한 흉부 CT에서 중앙은 부분 관해를 보였으나 세균성 폐렴으로 사망했다. 4명의 환자에서 2도의 방사선 식도염이 관찰되었으며 다른 3도 이상의 급성 부작용은 관찰되지 않았다. 혈액학적 독성으로는 paclitaxel 4회 투여 이후 호중구 감소증이 지속되어 더 이상 paclitaxel을 투여하지 못하고 방사선치료만 끝까지 받은 환자가 1명 있었다.

추가 공고 항암화학요법은 16명(69.5%)의 환자에서 시행되었다. 주된 급성 부작용은 혈액학적 독성으로서 3도의 호중구 감소증이 2명(12.5%)의 환자에서 4도의 호중구 감소증이 6명(37.5%)의 환자에서 관찰되었다. 4도의 호중구 감소증을 보였던 환자 중 한 명은 1회의 공고 항암화학요법 후에 패혈증으로 사망하였다.

방사선치료로 인한 만성 부작용은 3도의 폐 섬유화가 1명의 환자에서, 식도의 협착이 1명의 환자에서 관찰되었다.

3. 치료에 대한 반응

23명의 환자 중 20명에서 항암화학방사선 동시요법에 대한 반응을 조사할 수 있었다. 완전 관해는 4명(20%), 부분 관해는 14명(70%)으로 전체 관해율은 90%였고, 2명이 안정화 질환으로 판명되었다.

4. 관해 이후의 재발 양상 및 재발된 환자들의 치료

완전 관해를 보인 4명의 환자 중에서 2명은 치료시작일로부터 각각 80개월, 76개월까지 무병 생존하는 것으로 확인되었으나 1명은 국소 재발, 1명은 다른 반대쪽 폐로의

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	Number of patients (%)
Age (years)	
Median	62
Range	40~78
Sex	
Male	20 (87)
Female	3 (13)
Performance status	
ECOG 0	2 (9)
ECOG 1	18 (78)
ECOG 2	3 (13)
Weight loss (>5% during previous 6 months)	
No	15 (65)
Yes	8 (35)
Histology	
Squamous cell carcinoma	16 (70)
Adenocarcinoma	2 (9)
Poorly differentiated or undifferentiated carcinoma	5 (21)
Stage	
IIIA	1 (4)
IIIB	22 (96)
T stage	
T2	7 (30)
T3	0 (0)
T4	16 (70)
Tumor size	
≤5 cm	11 (48)
>5 cm	12 (52)
N stage	
N0	2 (9)
N1	0 (0)
N2	7 (30)
N3	14 (61)

Table 2. Patterns of Failure after Complete or Partial Remission

Site of recurrence	Number of patients
Locoregional	12*/16 (75%)
Distant	5*/16 (31%)
Brain	2
Bone	2
Lung	2
Liver	1
Neck node	1

*three patients had both locoregional and distant failures

전이가 확인되었다. 부분 관해를 보인 14명의 환자 중 치료 도중 사망한 2명을 제외한 12명 중에서 7명은 국소 재발, 4명은 국소 재발 및 원격 전이, 1명은 원격 전이가 확인되었다. 따라서 관해를 보였던 18명 중 추적 관찰이 가능했던 16명에서의 재발 양상을 종합하면 국소 재발 9명(56%), 국소 재발과 원격 전이 3명(19%), 원격 전이 2명(13%)으로 Table 2와 같다. 완전 또는 부분 관해 판정 시점으로부터 재발된 시점까지의 기간(remission duration)은 1~38개월로 중앙값은 7.5개월이었다.

안정화 질환을 보인 환자 2명 중 1명은 동시 항암화학방사선요법 종료로부터 한 달 후에 전신 상태 악화로 사망하였고 나머지 한 명은 동시 항암화학방사선요법 종료 시점으로부터 4개월 후에 뇌전이가 확인되었다.

완전 또는 부분 관해 이후 재발이 확인된 14명 중 10명과 안정화 질환을 보인 2명 중 1명의 환자에서 고식적 항암화학요법이 시행되었다. 2차 항암화학요법(second-line chemotherapy)으로 docetaxel (75 mg/m², every 3 weeks) 단독 요법으로 치료받은 환자가 6명, gemcitabine (1,000 mg/m², D1 and D8, every 3 weeks)와 navelbine (25 mg/m², D1 and D8, every 3 weeks) 병합 요법으로 치료받은 환자가 3명이었으며, docetaxel 단독 요법 후에 3차 항암화학요법(third-line chemotherapy)으로 gemcitabine과 navelbine 병합 요법을 받은 환자도 4명 있었다. 국소 재발이 확인된 환자 중 2명은 추가적인 방사선치료를 시행 받았다. 한 명은 매주 cisplatin 투여와 동시에 1.8 Gy씩 30.6 Gy까지 시행 받았고, 다른 한 명은 방사선치료 단독으로 3 Gy씩 45 Gy까지 시행 받았다. 전자는 방사선치료 후 안정화 질환을 보였으며, 후자는 재발된 종양으로 인해 무기폐가 발생했던 것이 약간 호전된 것을 확인할 수 있었다.

5. 무진행 생존율 및 생존율

대상 환자들의 추적 관찰 기간은 1년 이내에 조기 사망한 5명을 제외했을 때 최소 13개월에서 최대 80개월로 중앙값은 25개월이었다.

동시 항암화학방사선요법을 끝까지 시행 받은 20명의 환자에서 무진행 생존 기간의 중앙값은 9.5개월이었으며, 2년 무진행 생존율은 18%이었다. 원발종양의 크기가 5 cm 이하인 환자 군과 원발종양의 크기가 5 cm가 넘는 환자군의 2년 무진행 생존율이 각각 38%, 0%로 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.03, Fig. 1). 수행능력이 ECOG 0 또는 1인 환자군과 ECOG 2인 환자군으로 나누어 2년 무진행 생존율을 비교해 보았을 때 각각 20%, 0%로 역시 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.05). Log-rank test에서 환자의 나이(65세 이하 혹은 65세 이상), T 병기(T2 혹은 T4), N 병기(N0 혹은 N2, N3), 병력상 체중 감소 여부(감소하였음 혹은 감소하지 않았음), 전이된 림프절위치의 수(두 군데 이하 혹은 세 군데 이상), 매주 투여된 paclitaxel 용량(50 mg/m² 혹은 60 mg/m²)에 따른 무진행 생존율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

전체 23명의 환자에서 중앙 생존 기간은 21개월이었고, 2년 및 5년 생존율은 각각 43%, 33%였다(Fig. 2). 환자의 나이가 65세 이하인 환자군과 65세 이상인 환자군의 2년 전체 생존율이 각각 50%, 20%로 Log-rank test상 p-value 0.06이었다. 다른 예후 인자들에 따른 전체 생존율의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

6. 예후 인자

다변량 분석으로 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간에

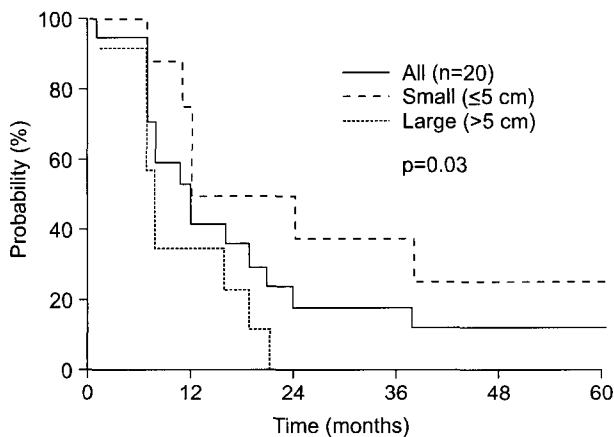


Fig. 1. Progression-free survival curves.

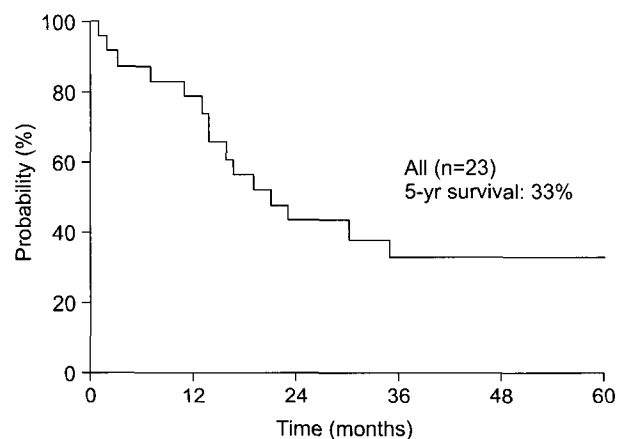


Fig. 2. Overall survival curves.

Table 3. Multivariate Analysis for PFS* and OS[†]

Variables	PFS		OS	
	Risk ratio (95% C.I. [‡])	p-value	Risk ratio (95% C.I.)	p-value
Age (≤65 vs. >65)	21.72 (1.99~237.30)	0.01	12.84 (0.71~231.16)	0.08
Performance status (ECOG 0,1 vs. ECOG 2)	10.85 (1.26~93.64)	0.03	4.22 (0.31~58.32)	0.28
Size (≤5 cm vs. >5 cm)	9.99 (1.75~56.95)	0.01	7.59 (0.80~72.39)	0.08
Number of N station (≤2 vs. >2)	0.53 (0.13~2.22)	0.38	0.53 (0.08~3.33)	0.50

*progression-free survival, [†]overall survival, [‡]confidence interval

영향을 미치는 예후 인자를 알아보았다. 환자의 나이, 수행 능력, 종양의 크기, 전이된 림프절 위치의 수 네 가지 예후 인자에 대해 다변량 분석을 시행하였을 때 환자의 나이, 수행 능력, 종양의 크기가 무진행 생존 기간에 영향을 주는 유의한 예후 인자였다. 전체 생존 기간에 영향을 주는 통계적으로 유의한 예후 인자는 나타나지 않았으나 환자의 나이, 종양의 크기가 marginal significance를 보였다(Table 3).

고안 및 결론

1994년에 Choy 등¹⁴⁾은 국소진행성 비소세포폐암 환자들을 대상으로 방사선치료와 동시에 매주 paclitaxel을 투여하는 제1상 임상연구에서 주된 급성 부작용은 식도염이고 paclitaxel의 최고 허용량이 60 mg/m²/week라고 보고한 바 있다. 이후 제2상 연구에서 60 Gy의 방사선치료와 동시에 매주 60 mg/m²의 paclitaxel을 투여했을 때 관해율이 86%이고 2년 및 3년 무진행 생존율이 12.1%, 6.1%, 중앙 무진행 생존 기간은 10.7개월로 본 연구와 비슷한 치료 성적을 보고했다.¹⁵⁾ 3도 이상의 부작용은 식도염이 37%, 폐렴이 12%, 호중구 감소증이 12%에서 발생하였고 한 명의 환자가 치료 후에 폐렴으로 사망했다.

추가 공고 항암화학요법의 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있지만 Southwest Oncology Group (SWOG)의 제2상 임상 연구에서는 IIIB 병기의 비소세포폐암 환자에서 cisplatin/etoposide 약제로 동시 항암화학방사선요법을 시행한 후 docetaxel로 공고 항암화학요법을 시행했을 때 중앙 생존 기간 27개월, 3년 생존율 37%, 중앙 무진행 생존 기간이 16개월이라는 고무적인 결과를 보고한 바 있다.¹⁶⁾ 이

후 SWOG에 의해 시행된 연구는 docetaxel 공고 항암화학요법 시행 후 gefitinib 투여 군과 placebo 투여 군을 비교하는 것이었는데 비록 gefitinib이 효과가 없는 것으로 판명되어 연구가 조기에 마감되었지만 placebo 투여 군은 중앙 생존 기간이 29개월로써 이전의 27개월에 비해 더 향상된 결과를 보였다.¹⁷⁾

따라서 국내에서는 본 연구와 마찬가지로 방사선치료와 동시에 paclitaxel을 매주 투여한 후에 추가로 paclitaxel/cisplatin 병합요법으로 공고 항암화학요법을 추가한 연구 결과들이 발표되었다. Bae 등¹⁸⁾은 28명의 환자들을 대상으로 치료하여 관해율 71.4%, 2년 생존율 34.7%를 보고하였다. 3명의 환자가 동시 항암화학방사선요법 도중에 폐렴으로 사망하였고, 3도 이상의 방사선 폐렴과 방사선 식도염이 각각 17.9%, 10.8%의 환자에서 발생하였다. 추가 공고 항암화학요법 중 3도 이상의 호중구 감소증은 71.1%의 환자에서 발생하였으나 이로 인한 사망은 없었다고 보고하였다. Bae 등¹⁹⁾은 22명의 환자들을 대상으로 치료하여 관해율 81.8%, 2년 생존율 31.8%를 보고하였다. 동시 항암화학방사선요법 도중에 2명이 폐렴으로 사망하였고, WHO 기준으로 3도 이상의 방사선 폐렴이 13.6%의 환자에서 발생하여 방사선 폐렴을 가장 심각한 부작용으로 보고하였다.

본 연구에서 관해율이 90%로 다른 연구에 비해 다소 높은 것은 총 방사선량의 중앙값이 64.8 Gy로 다른 연구에 비해 약간 높고, 후향적 분석으로 계획된 치료를 거의 다 마친 적은 수의 환자들을 대상으로 분석했기 때문으로 생각된다. 또한 본 연구에서 3도 이상의 방사선 식도염 및 방사선 폐렴이 관찰되지 않은 것은 모든 환자에서 방사선 치료 중반 이후에 CT를 이용한 치료 계획을 시행하여 정상 조직의 손상을 최소화하고자 노력한 결과로 생각된다.

Kim 등²⁰⁾은 135명의 IIIB 병기의 비소세포폐암 환자들을 대상으로 paclitaxel (40 mg/m², weekly)과 cisplatin (20 mg/m², weekly) 병합 항암화학요법과 방사선치료를 동시 시행한 결과를 보고하였는데 방사선치료는 하루에 1.8 Gy씩 전후 양면 조사로 41.4 Gy까지 조사한 이후에 CT를 이용한 3차원 입체 조형치료 계획을 세워서 총 선량 70.2 Gy까지 조사하였다. 추가 공고 항암화학요법은 시행하지 않았다. 2년 정도의 추적 관찰 결과 관해율은 75%, 2년 전체 생존율과 무진행 생존율이 각각 37%, 18%였고 치료 독성 면에서도 2도 이상의 혈액학적 독성이 19%의 환자에서, 3도 이상의 방사선 폐렴이나 식도염은 5% 이내에서 발생하여 본 연구에서와 같이 낮은 독성 발생률을 보고하였다.

본 연구에서 재발 양상을 살펴보았을 때 국소 재발만 본인 경우가 56% (9/16)였고 국소 재발과 원격 전이가 동시

에 발견된 경우가 19% (3/16)로 국소 재발이 주된 치료 실패 양상이었다. 따라서 국소제어율을 높이는 것이 환자들의 생존율을 향상시키는 데 중요하다고 생각된다. 국소제어율을 높이기 위해서는 주변 정상 조직의 손상을 최소화 하면서 총 방사선량을 증가시켜야 하는데 Curran 등⁷⁾에 의해 보고된 바에 따르면 과분할 조사법을 이용한 총 방사선량 증가는 3도 이상의 식도염을 유의하게 증가시키면서도 생존율의 향상을 가져오지는 못했다. 따라서 현재로서는 3차원 입체 조형 치료법을 이용해 총 방사선량을 증가시키면서 방사선 감수성을 증가시키는 항암제를 병용하는 것이 가장 바람직한 것으로 보인다.

본 연구의 전체 생존율이 높은 것은 재발된 환자들 대부분이 2차 또는 3차 항암화학요법까지 시행 받고 그 치료에 대한 반응이 좋았기 때문으로 생각된다. 본원에서 docetaxel을 2차 항암화학요법으로 사용한 환자들의 결과는 이미 국내에 보고한 바 있다.²¹⁾

또한 본 연구에서 무진행 생존 기간에 영향을 주는 예후 인자로서 환자의 나이나 수행 능력 외에 종양의 크기가 유의한 인자로 나타나 향후에 특히 종양의 크기가 큰 환자들을 대상으로 총 방사선량을 증가시키거나 항암제의 용량을 증가시키는 방법도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 국소진행성 비소세포폐암 환자에서 paclitaxel 매주 투여 항암화학요법과 방사선치료 동시요법은 안전하고 종양의 관해율도 높았으나 국소 재발률이 높고 특히 종양의 크기가 큰 환자에서 예후가 나쁜 것을 알 수 있었다. 따라서 향후 부작용은 증가시키지 않으면서 국소제어율을 향상시키기 위한 노력이 필요하다.

참 고 문 헌

1. 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
2. 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
3. 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
4. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. 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;88:1210-1215
5. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al. Final results of

- phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-364
6. 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
7. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410 [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:1819
8. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, et al. Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:384-388
9. Chang AY, Kim K, Glick J, Anderson T, Karp D, Johnson D. Phase II study of taxol, merbarone and piroxantrone in stage IV non-small-cell lung cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group Results. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:388-394
10. Milross CG, Mason KA, Hunter NR, Chung WK, Peters LJ, Milas L. Relationship of mitotic arrest and apoptosis to antitumor effect of paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1308-1314
11. Milas L, Hunter NR, Mason KA, Milross CG, Saito Y, Peters LJ. Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor radioresponse by paclitaxel. *Cancer Res* 1995;55:3564-3568
12. NCI CTC v.2.0. <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>
13. Herrmann T, Knorr A, Dorner K. The RTOG/EORTC classification criteria for early and late radiation reactions. *Radiobiol Radiother (Berl)* 1987;28:519-528
14. 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
15. Choy H, Safran H, Akerley W, Graziano SL, Bogart JA, Cole BF. Phase II trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1931-1936
16. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004-2010
17. Kelly K, Gaspar LE, Chansky KS, et al. SWOG 0023: a randomized phase III trial of cisplatin/etoposide (PE) plus radiation therapy followed by consolidation docetaxel then maintenance therapy with gefitinib or placebo in patients with locally advanced unresectable stage III non small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;49(suppl 2):S64
18. Bae S, Kim KC, Lee S, et al. Efficacy of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Korean J Med* 2005;69:379-386
19. Bae KW, Song TH, Yang JY, et al. Concurrent chemo-

radiation with weekly paclitaxel in locally advanced non-small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 2004;57:351-357

20. Kim YS, Yoon SM, Choi EK, et al. Phase II study of radiotherapy with three-dimensional conformal boost concurrent with paclitaxel and cisplatin for stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:76-81

21. Shim BY, Kim CH, Song SH, et al. The safety and efficacy of second-line single docetaxel (75 mg/m²) therapy in advanced non-small cell lung cancer patients who were previously treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2005;37:339-343

Abstract

Treatment Outcome of Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Received Concurrent Chemoradiotherapy with Weekly Paclitaxel

Suzy Kim, M.D.*, Sung Whan Kim, M.D.*, Byoung Yong Shim, M.D.[†], Chi Hong Kim, M.D.[†], So Hyang Song, M.D.[†], Meyung Im Ahn, M.D.[†], Deog Gon Cho, M.D.[§], Kyu Do Cho, M.D.[§], Jinyoung Yoo, M.D.^{||} and Hoon Kyo Kim, M.D.[†]

Lung Cancer Center, St. Vincent's Hospital, Departments of *Radiation Oncology, [†]Internal Medicine, [†]Diagnostic Radiology, [§]Chest Surgery, ^{||}Pathology, The Catholic University of Korea College of Medicine

Purpose: To analyze the response, toxicity, patterns of failure and survival rate of patients with locally advanced non-small cell lung cancer who were treated with concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel.

Materials and Methods: Twenty-three patients with locally advanced non-small cell lung cancer patients who received radical chemoradiotherapy from October 1999 to September 2004 were included in this retrospective study. Patients received total 55.4~64.8 (median 64.8) Gy (daily 1.8 Gy per fraction, 5 days per weeks) over 7~8 weeks. 50 or 60 mg/m² of paclitaxel was administered on day 1, 8, 15, 22, 29 and 36 of radiotherapy. Four weeks after the concurrent chemoradiotherapy, three cycles of consolidation chemotherapy consisted of paclitaxel 135 mg/m² and cisplatin 75 mg/m² was administered every 3 weeks.

Results: Of the 23 patients, 3 patients refused to receive the treatment during the concurrent chemoradiotherapy. One patient died of bacterial pneumonia during the concurrent chemoradiotherapy. Grade 2 radiation esophagitis was observed in 4 patients (17%). Sixteen patients received consolidation chemotherapy. During the consolidation chemotherapy, 8 patients (50%) experienced grade 3 or 4 neutropenia and one of those patients died of neutropenic sepsis. Overall response rate for 20 evaluable patients was 90% including 4 complete responses (20%) and 14 partial responses (70%). Among 18 responders, 9 had local failure, 3 had local and distant failure and 2 had distant failure only. Median progression-free survival time was 9.5 months and 2-year progression-free survival rate was 19%. Eleven patients received second-line or third-line chemotherapy after the treatment failure. The median overall survival time was 21 months. 2-year and 5-year survival rate were 43% and 33%, respectively. Age, performance status, tumor size were significant prognostic factors for progression-free survival.

Conclusion: Concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel revealed high response rate and low toxicity rate. But local failure occurred frequently after the remission and large tumor size was a poor prognostic factor. Further investigations are needed to improve the local control.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Concurrent Chemoradiotherapy, Paclitaxel