

발/간/사

폐암은 우리나라를 비롯하여 전세계적으로도 암사망의 제1 원인으로 여전히 국민 건강을 위해 해결해야 할 가장 중요한 표적으로 남아 있습니다.

많은 다른 장기의 암들이 활발한 연구의 결과 괄목할 만한 치료 성적의 성과가 있었지만, 폐암은 아직도 그 발전이 늦은 미해결의 암입니다. 그러나 최근 10년간의 수많은 연구와 적극적인 치료 방법의 융합으로 앞으로의 전망은 매우 희망적입니다.

2007년 대한폐암학회가 주관하여 당시로서는 가장 합리적이고 타당한 폐암진료 지침을 발간하여 많은 임상 의들이 사용해 왔습니다. 그러나 지난 수년간 폐암의 진단과 치료에는 꾸준한 발전이 있었고, 새로운 접근 방법이 소개되고, 그 성적이 발표되어 지침을 개정 보완할 필요가 생겼습니다. 폐암의 진단에서 폐암선별검사의 유용성에 대한 이해, 초음파 기관지 내시경을 이용한 임상병기 진단법의 발전, PET/CT를 비롯한 영상 검사법의 발전, 초기 폐암의 치료법, 수술 술기의 발전, 방사선 치료 방법의 발전 등 많은 변화가 있었습니다.

특히 여러 분자생물학적 연구의 결과 획기적인 표적치료제의 도입 등 진단과 치료에서 이를 어떻게 임상에서 적용하는가가 관심이 되고 있습니다.

이런 필요성에서, 2010년 상반기까지 발표된 외국의 폐암진료지침과, 문헌을 광범위로 종합하여 새 진료지침을 발간하게 되었습니다. 금번에는 우리나라에서의 연구업적을 많이 포함하려고 노력하였습니다. 또 치료시 흔히 발생하는 합병증에 대한 부분을 추가하여 이번 지침서가 폐암을 진료하는 여러 분야의 임상가들에 많은 도움이 되길 기대합니다.

이번 지침서를 작성하는데 많은 시간과 노력을 해주신, 김영환 간행위원장과 이승룡 간사, 호흡기내과, 혈액종양내과, 방사선종양학과, 흉부외과 여러 전문위원님들께 심심한 감사를 드립니다.

2010년 10월

대한폐암학회장

유 세 화



폐암 진료지침 편찬위원회 명단

위원장	김 영 환	서울의대 호흡기내과
위 원	김 영 태	서울의대 흉부외과
	김 홍 관	성균관의대 흉부외과
	박 인 규	연세의대 흉부외과
	우 홍 군	서울의대 방사선종양학과
	송 시 열	울산의대 방사선종양학과
	이 승 룡	고려의대 호흡기내과
	류 정 선	인하의대 호흡기내과
	이 재 철	원자력병원 호흡기내과
	안 진 석	성균관의대 혈액종양내과
	표 홍 렬	성균관의대 방사선종양학과
	장 승 훈	한림의대 호흡기내과



목 차

비소세포폐암 진료지침	1
소세포폐암 진료지침	19
폐암 진료지침 각론	27
1. 예방 및 선별검사	29
2. 폐암의 진단과 병기판정	33
3. 폐암 치료의 원칙	52
4. 폐암의 병기별 치료	69
5. 폐암 치료 중 발생하는 내과적 합병증	90
❖ 참고문헌	104

비소세포폐암 진료지침



진단

초기평가

임상병기

치료 전 평가

비소세포폐암



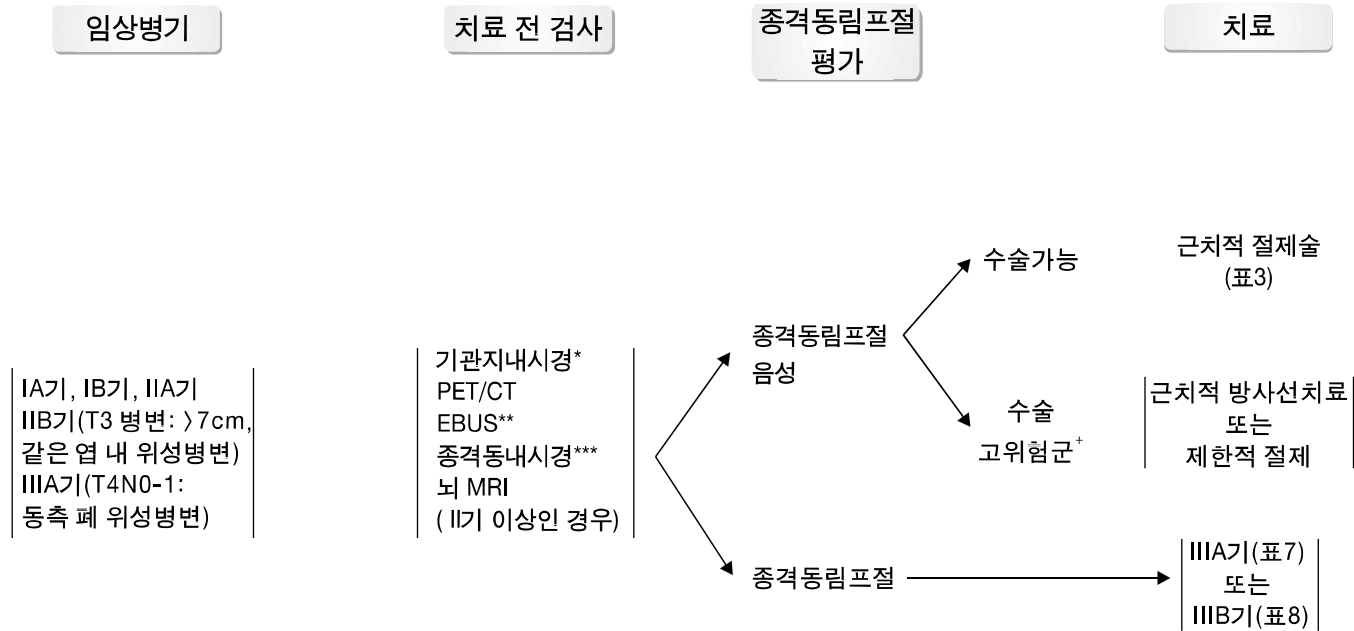
병력 및 이학적검사
일반혈액검사
일반화학검사
흉부단순촬영
흉부CT(상복부 및
부신피포함)*
폐기능검사
금연권고

IA기, IB기, IIA기 IIB기(T3 병변: >7cm, 같은 엽 내 위성병변) IIIA기(T4N0-1: 동측 폐 위성병변) *(CT에서 종격동 림프절 < 1cm)	→	표2
IIB기: T3N0 (>7cm, 같은 엽 위성병변 기준 외의T3) IIIA기: T3-4N1; T4N0 (동측 폐 위성병변 외의T4)	→	표4
IIIA기: T1-3N2	→	표6
IIIB기: T1-3N3	→	표8
IIIB기: T4N2-3	→	표9
IV기: M1a (흉막 또는 심장막 삼출액)	→	표9
IV기: M1a (반대측 폐 위성병변); M1b (절제가능한 폐병변 및 단일 원격 전이)	→	표10
IV기: M1b (다발성 원격전이)	→	표10
잠재성폐암 TXN0M0	→	표11
이차성 원발성 폐암	→	표12

변방병소: 흉부CT 상 폐의 바깥쪽 1/3에 위치
중심병소: 흉부CT 상 폐의 안쪽 2/3에 위치

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

표2. 임상병기 I,II기 및 IIIA기(동측 폐 위성병변)

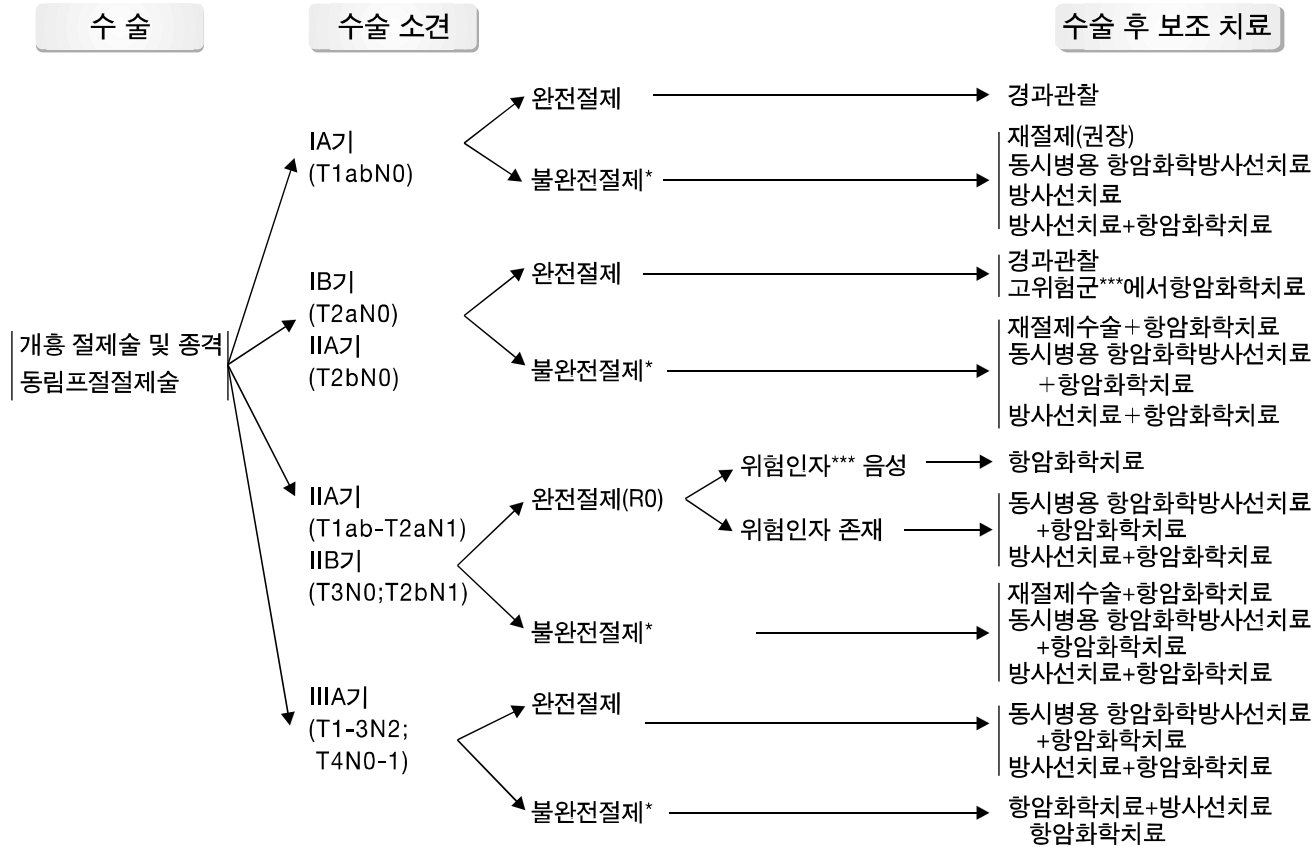


*기관지내시경: 초기평가에서 시행하지 않은 경우 수술을 계획할 때 시행한다.

**EBUS: 아직까지 명확한 지침이 없다. 시행 가능한 경우 권장한다.

***종격동내시경: 중앙병변이거나 N1이 의심되는 경우에는 권장한다.

⁺동반질환, 폐기능저하, 수술거부



*불완전절제: 근접절연면인 경우도 포함할 수 있다.

**위험인자: 불충분한 림프절 절제, 림프절 피막 외 침윤, 다발성 폐문림프절 전이, 근접절연면

*** 고위험군: 미분화 암, 혈관침범, 췌기절제술, 근접절연면, 4cm 이상의 종양, 장측흉막침윤, 불충분한 림프절 절제

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

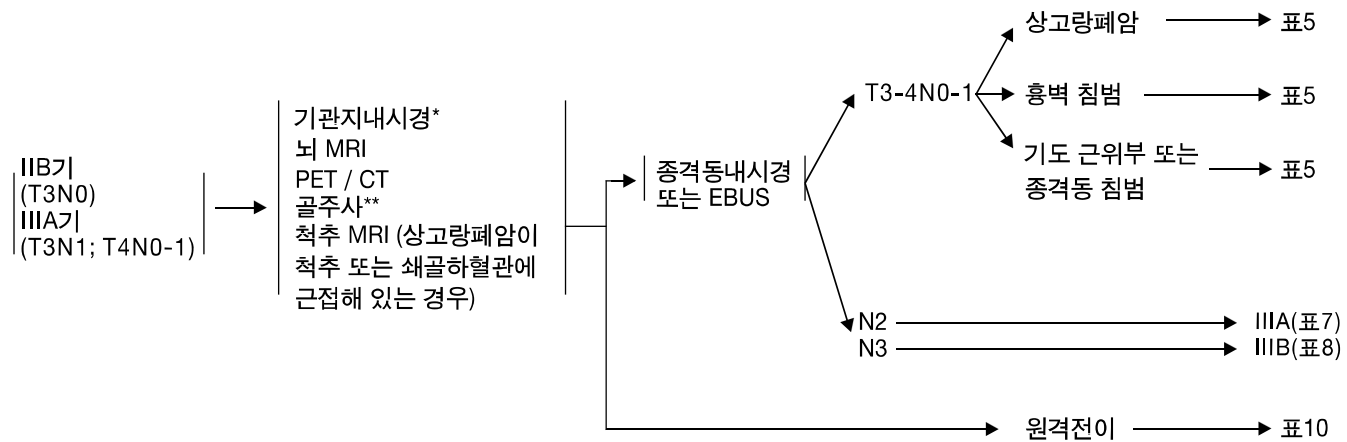
표4. . 임상병기 IIB기(T3N0) 및 IIIA (T3 N1; T4N0-1)
(동측폐 위성병변 제외)

임상병기

치료 전 검사

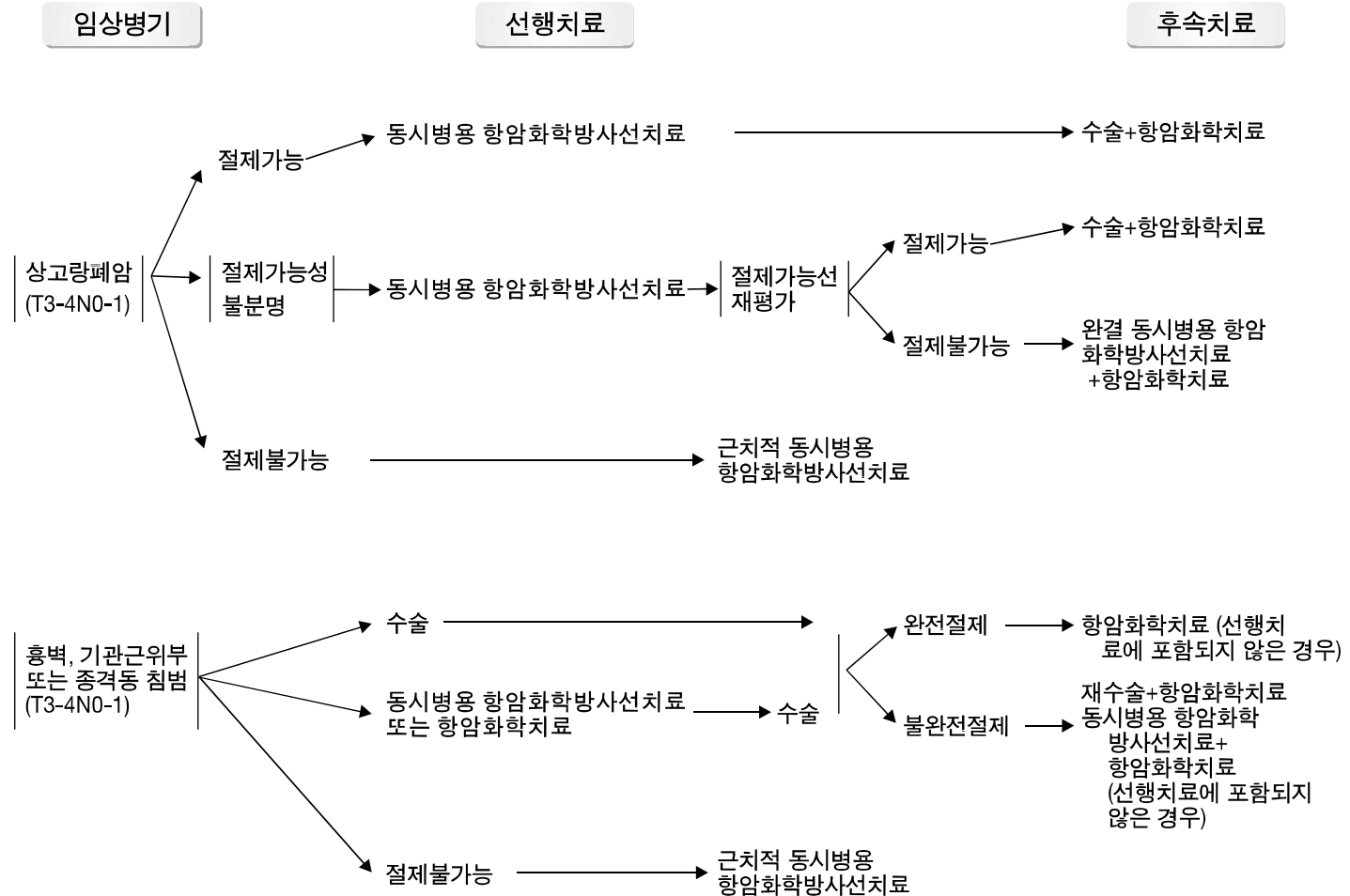
임상상

치료



*기관지내시경: 초기평가에서 시행하지 않은 경우 수술을 계획할 때 시행한다.

**골주사: 선택적으로 시행할 수 있다.



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

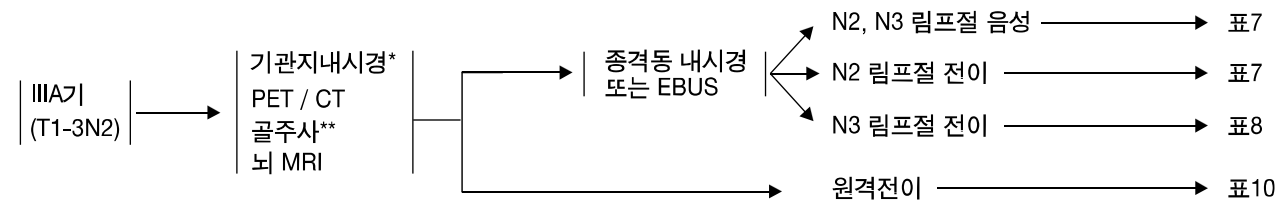
표6. 임상병기 IIIA기 (T1-3, N2)

임상병기

치료 전 검사

절제 가능성 평가

치료



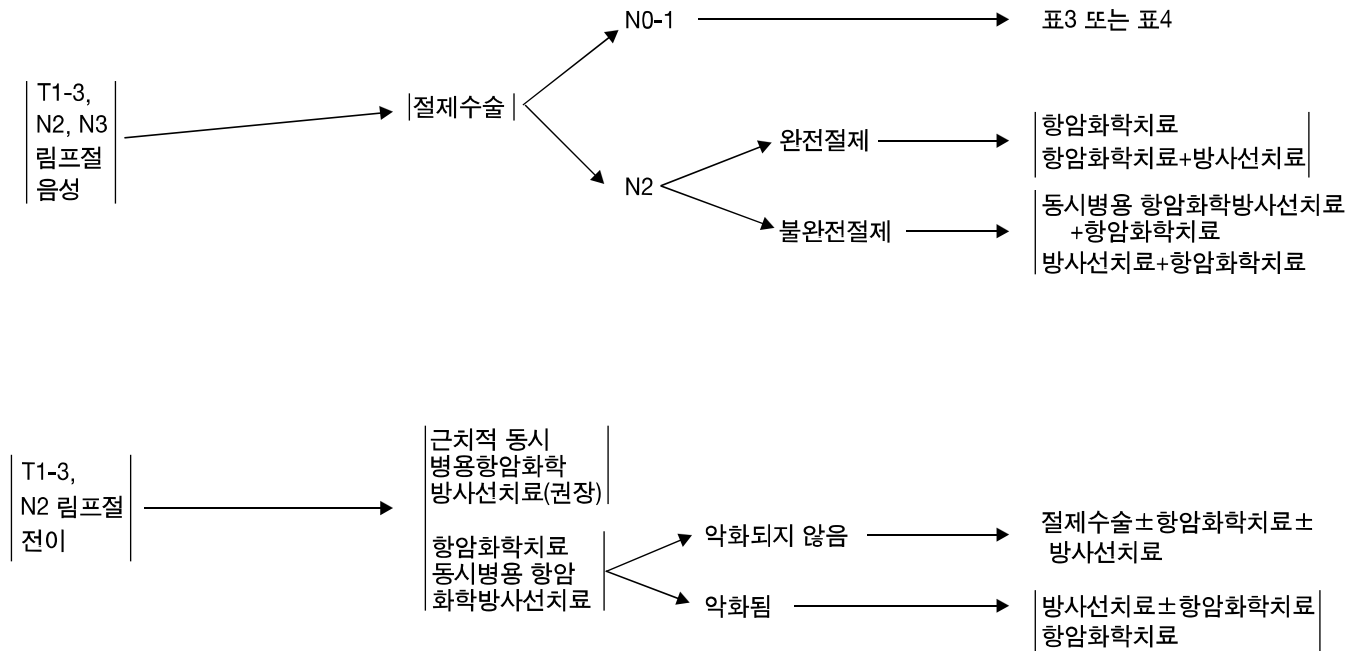
*기관지내시경: 초기평가에서 시행하지 않은 경우 수술을 계획할 때 시행한다.

**골주사: 선택적으로 시행할 수 있다.

종격동
림프절
생검 결과

선행치료

후속치료



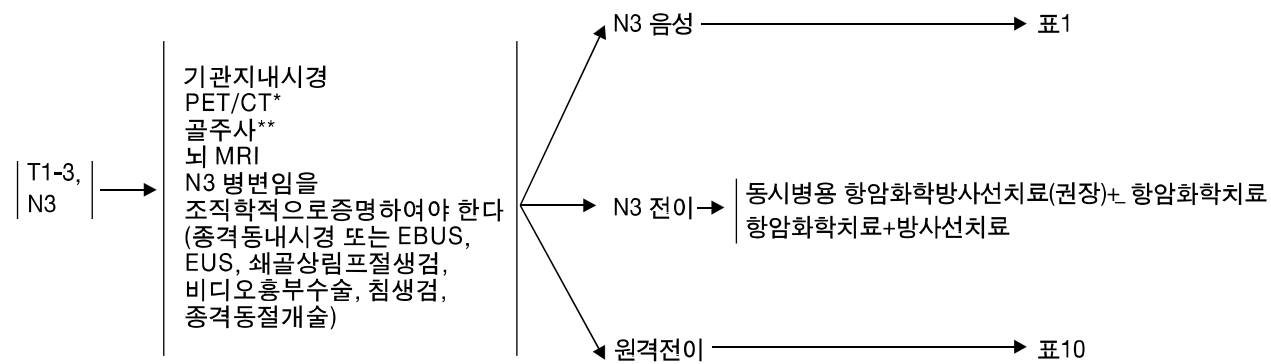
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

표8. 임상병기 IIIB기(T1-3, N3)

병기

치료 전 검사

치료



*PET/CT에서 이상 소견이 있는 경우 반드시 조직학적 혹은 다른 방사선학적으로 증명하여 진단하여야 한다.

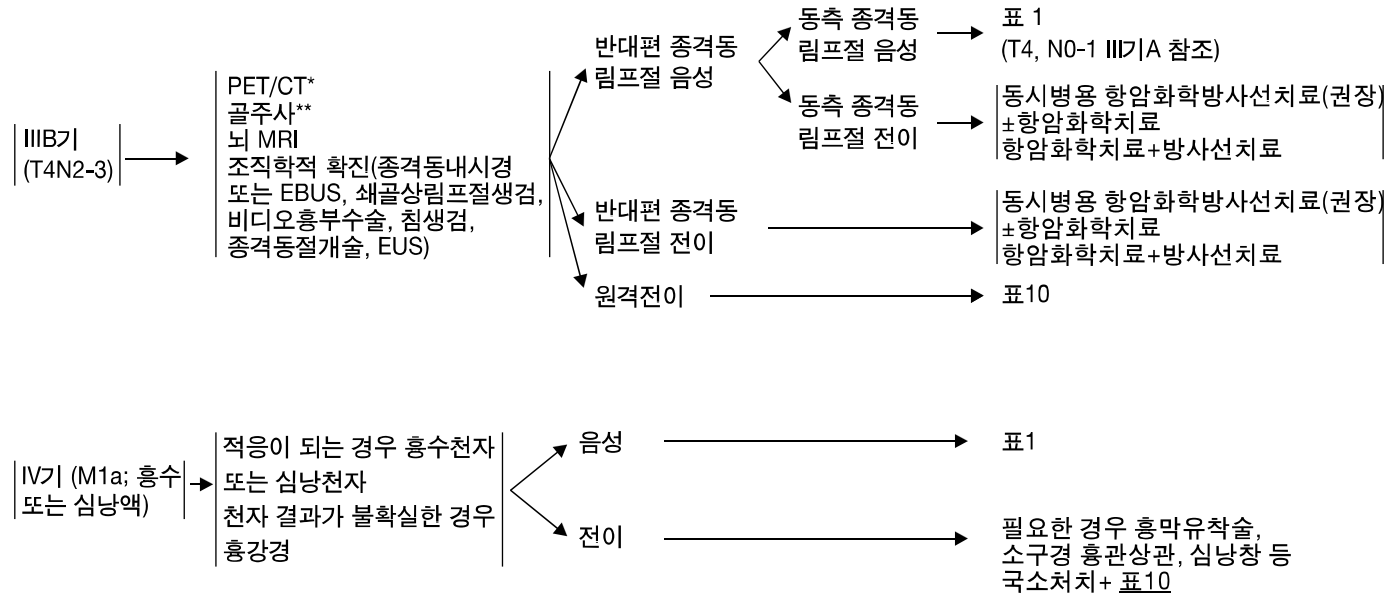
PET/CT에서 종격동 림프절 전이가 의심되는 경우에는 조직학적으로 증명하여야 한다.

**선택적으로 시행할 수 있다.

임상진단

치료 전 검사

치료



*PET/CT 양성인 경우 병리적 또는 방사선과적 확인이 필요하다.
PET/CT에서 종격동 양성인 경우 병리적 확인이 필요하다.
**선택적으로 시행할 수 있다.

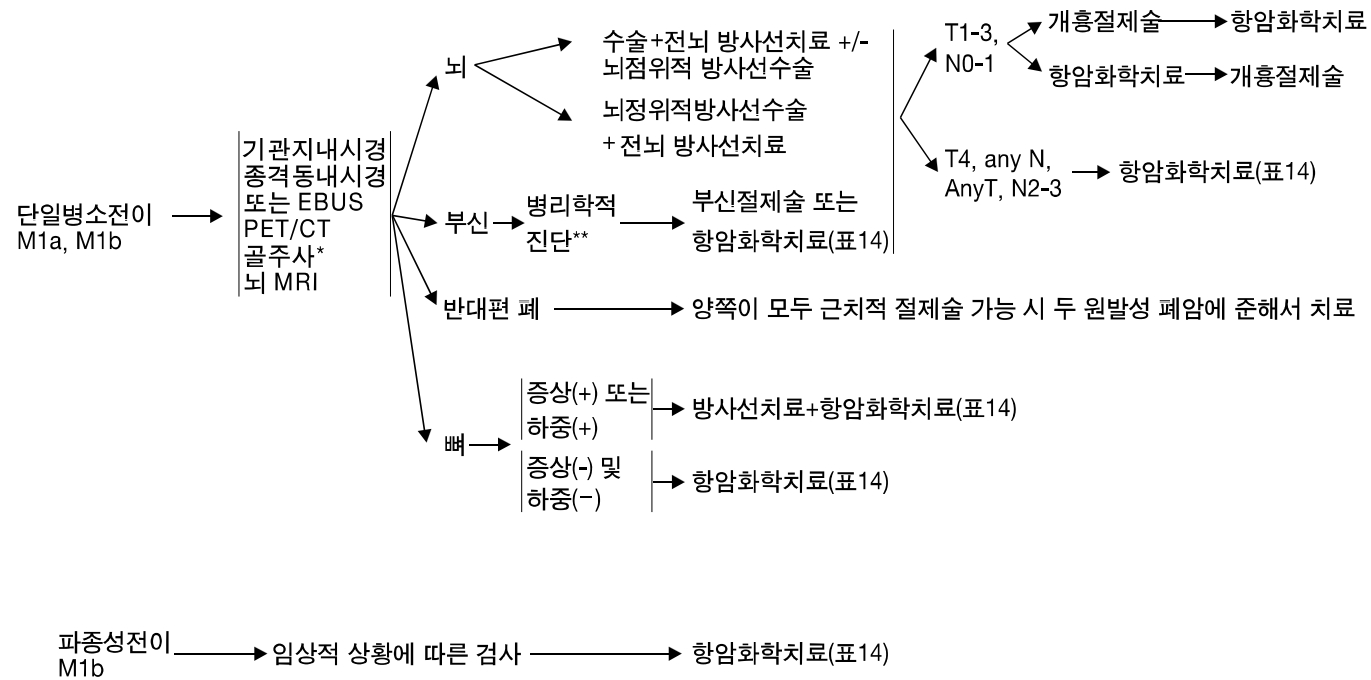
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

표10. 임상병기 IV기 M1

병기

치료 전 평가

치료



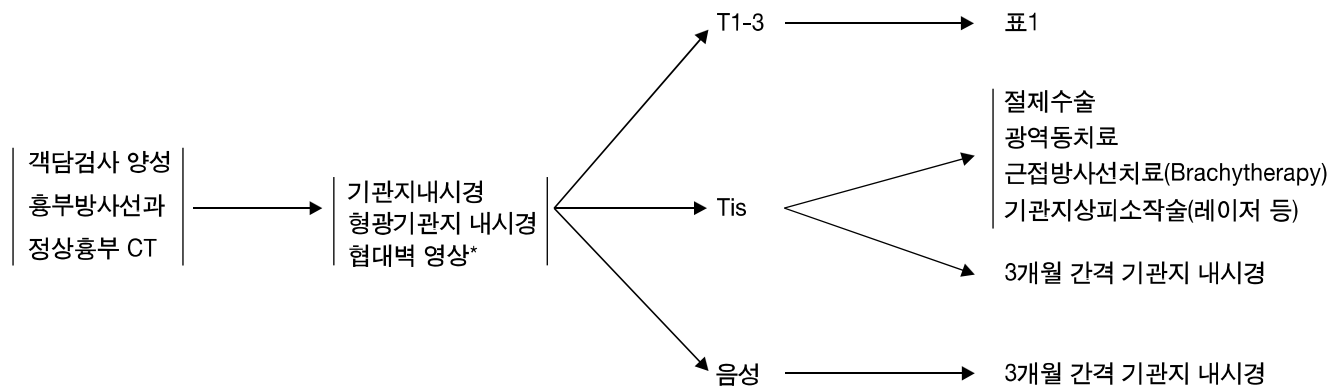
*골주사: 선택적으로 시행할 수 있다.

**병리학적 진단: 침생검 또는 절제술

임상 소견

진단

치료



*Narrow band image bronchoscopy

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

표12. 이차 원발성폐암

임상소견

진단

치료

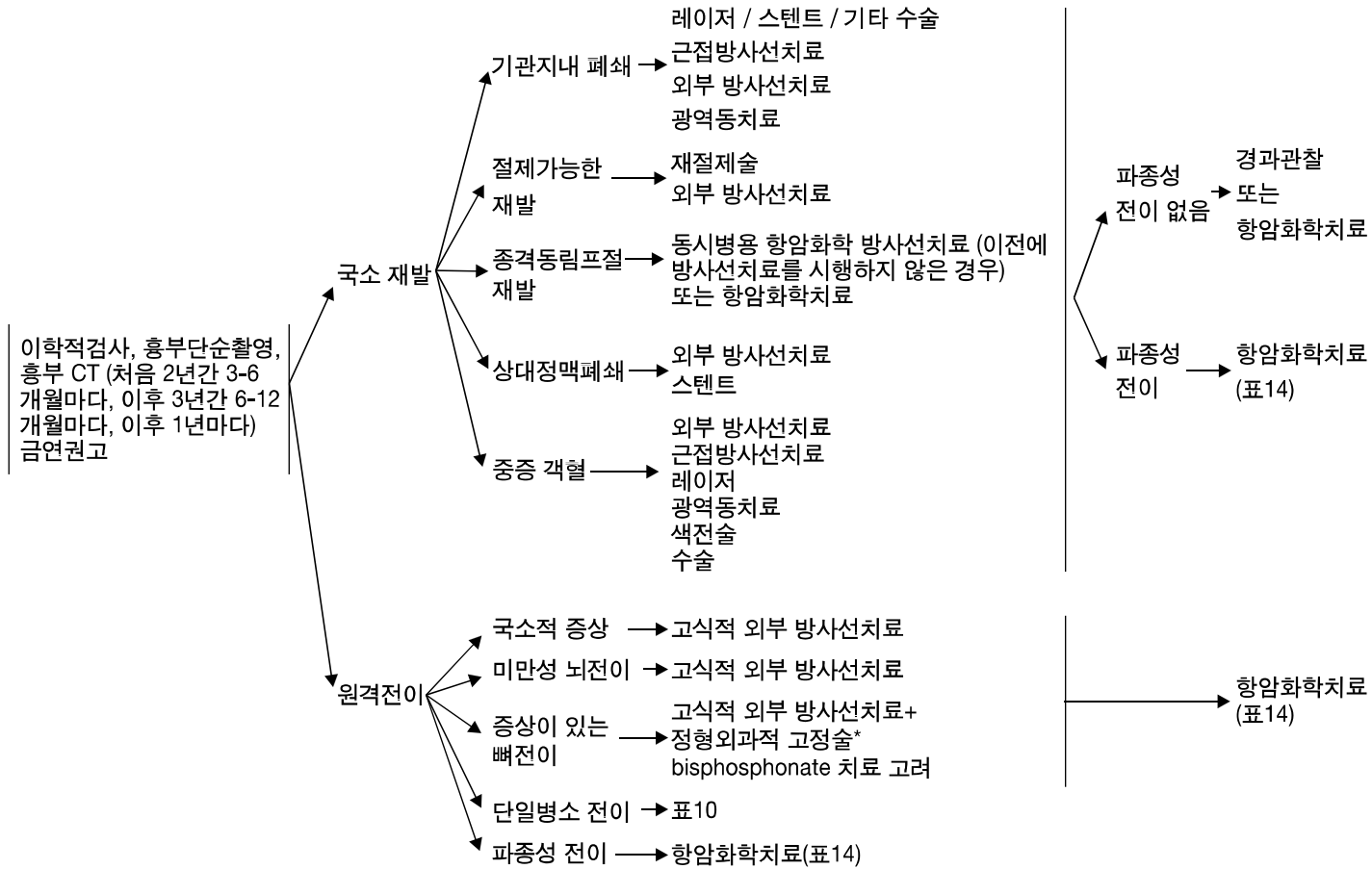
흉부단순촬영 또는 흉부 CT에서
이차 원발성 폐암

→ 표1에 따른 검사

→ 병기결정에 따라 치료

치료 후 평가

치료

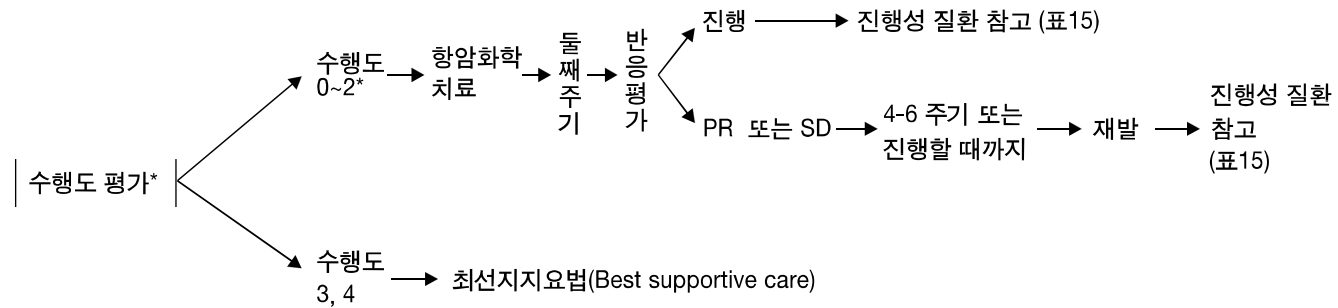


*정형외과적 고정술 : 골절의 위험이 큰 경우 시행한다.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

표14. 항암화학요법 치료

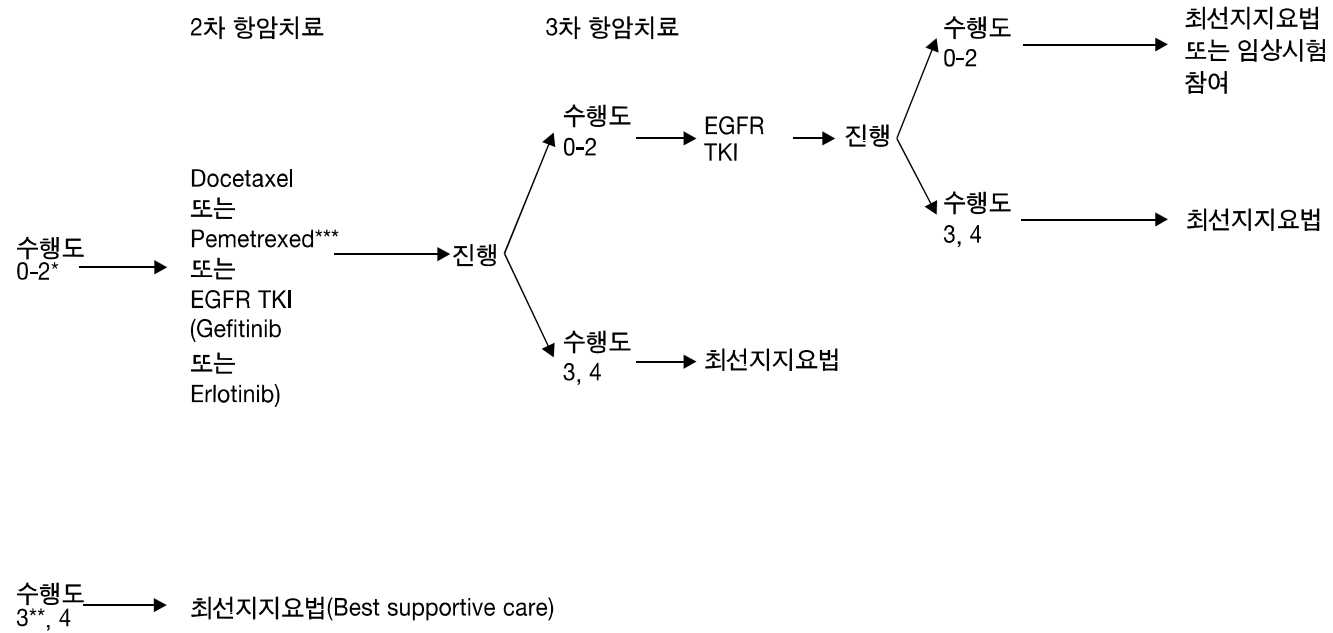
1차 항암화학치료



수행도 2인 환자는 0-1인 환자에 비하여 부작용의 가능성이 높고 치료효율도 낮다.

항암화학치료 첫 주기 후 흉부단순촬영에서 진행할 경우 흉부 CT를 이용하여 반응을 평가할 수 있다.

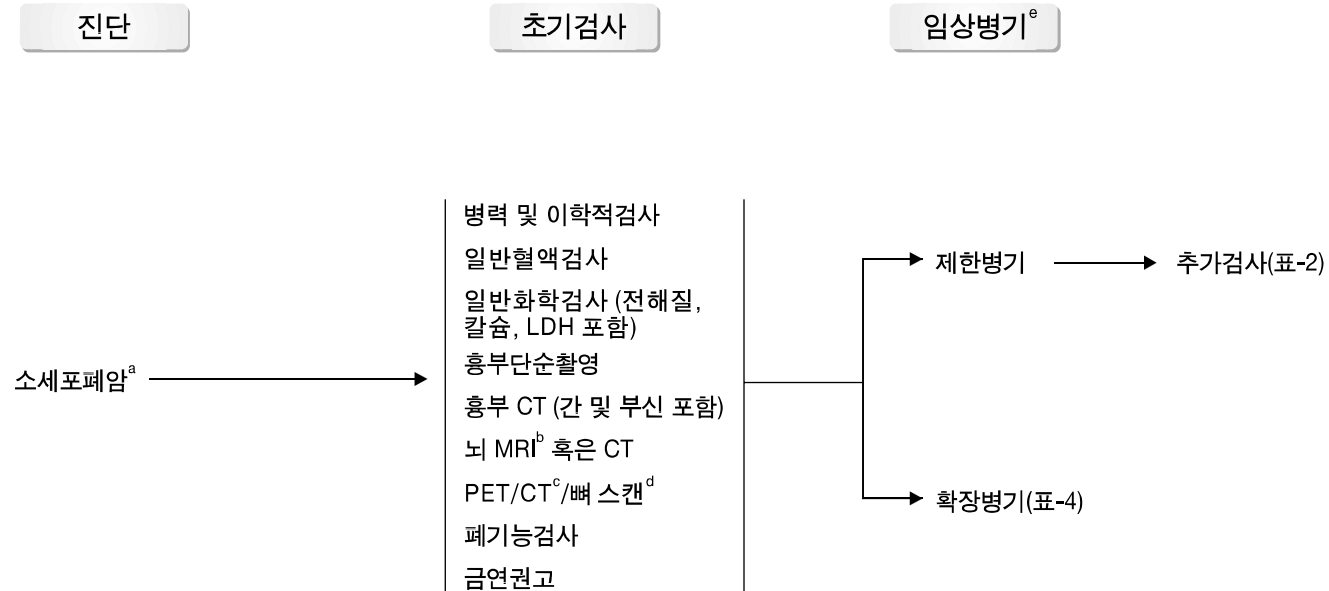
*EGFR 돌연변이 양성에서 수행도에 상관없이 Gefinitib 또는 Erlotinib 사용이 가능하다.



*수행도 2인 환자는 0-1인 환자에 비하여 부작용의 가능성이 높고 치료효율도 낮다.
 **수행도 3인 환자에서 EGFR TKI를 고려할 수 있다.
 ***비편평상피세포에서 사용가능하다.

소세포폐암 진료지침





a: 소세포폐암과 비소세포폐암이 동시에 확인된 경우에는 소세포폐암에 준하여 검사 및 치료를 진행한다.

b: 뇌 전이를 발견하는 데 MRI가 CT보다 예민하므로 MRI를 권장한다.

c: PET/CT를 초기검사로 이용될 수도 있고 추가검사로 이용될 수도 있다.

d: 뼈 스캔은 PET/CT를 시행한 경우 초기 검사에서 제외할 수 있다.

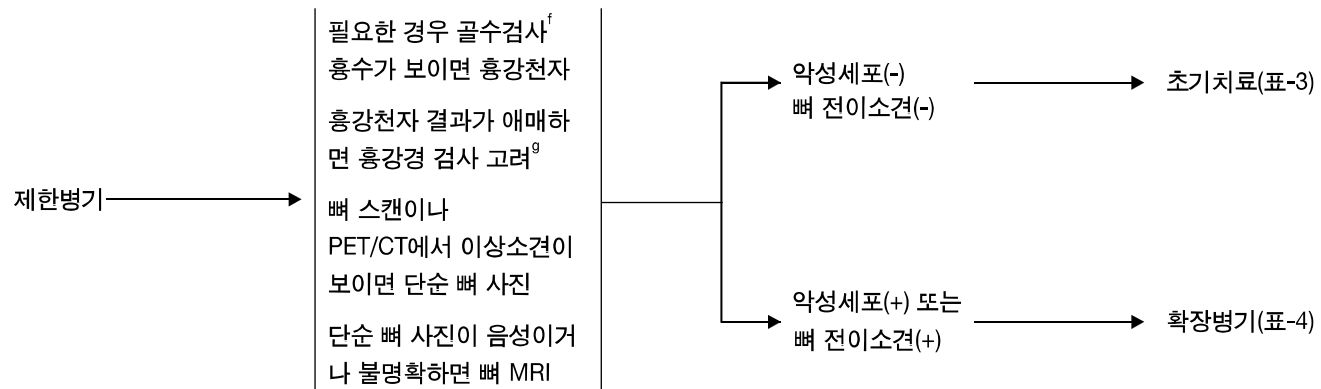
e: 새로운 폐암 병기 체계에서 TNM 분류를 사용할 것을 권유하고 있으나 수술과 침습적검사 등이 한정된경우에 이용되므로 적용에 현실적인 어려움이 있다.

1 2 3 4 5 6

표2. 제한병기에서의 추가검사

병기

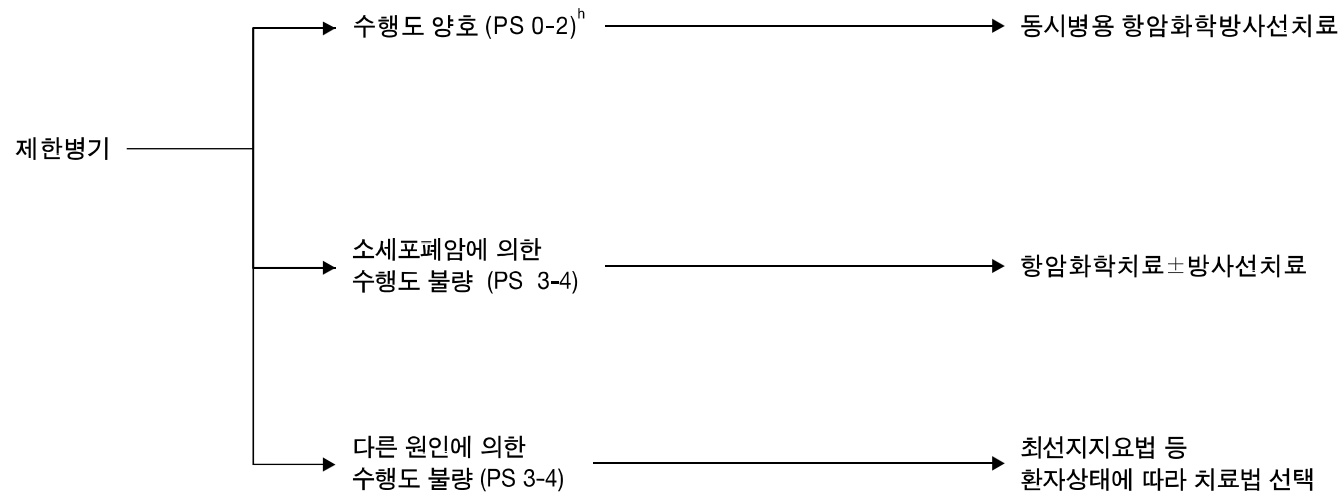
추가검사



f: 골수검사가 필요한 경우: 유핵적혈구증(nucleated RBCs), 호중구감소증, 혈소판감소증, LDH 증가

g: 영상 유도로 채취할 수 없을 정도로 흉수의 양이 너무 적은 경우에는 제한 병기로 간주한다. 흉수의 세포병리학적 검사를 3회 시행하였음에도 불구하고 악성세포가 확인되지 않고, 흉수가 혈성도 아니면서 삼출액도 아니고, 임상적으로도 암과 관련이 없는 것으로 판단될 경우에는 확장병기로 판정해서는 안된다.

초기치료



h: 드물게 임상병기가 T1-2, N0인 경우에는 수술을 고려할 수도 있는데, 수술 전에 반드시 PET/CT(초기검사에서 포함되지 않은 경우)와 종격동경검사 혹은 수술을 통한 종격동병기판정을 하여 원격 및 종격동 림프절 전이가 없다는 것을 확인하여야 한다.

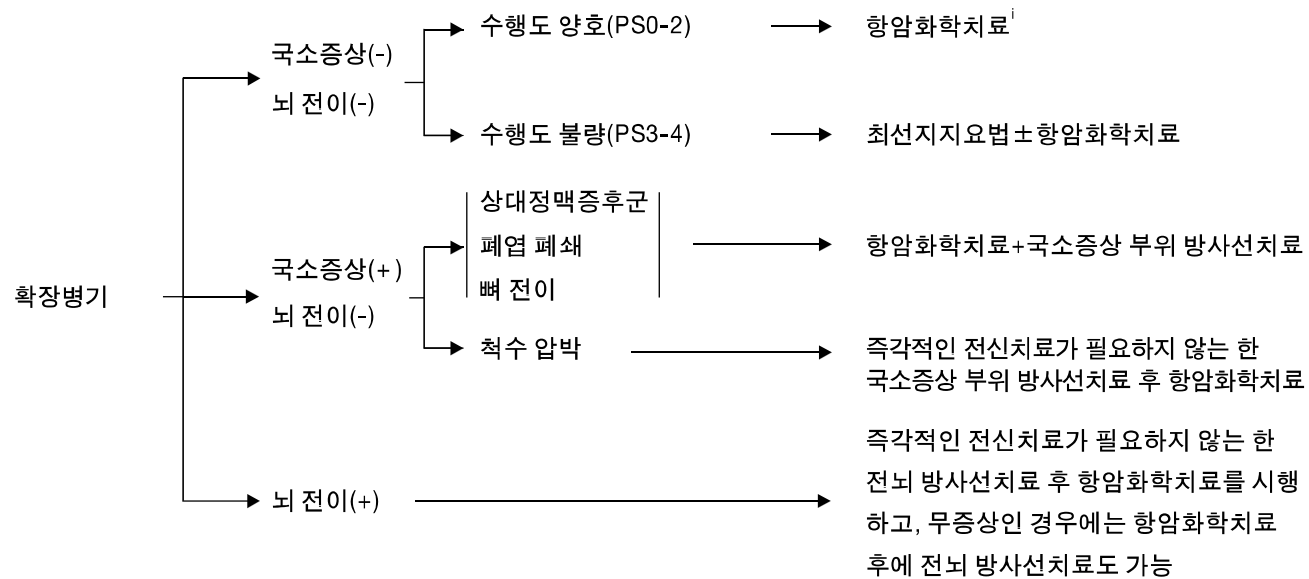
수술은 폐엽절제술과 동시에 종격동림프절절제술 혹은 조직검사를 실시하고, 수술 후 N0인 경우에는 항암화학치료를, N+인 경우에는 동시병용 항암화학방사선치료를 시행한다.

1 2 3 4 5 6

표4. 확장병기의 초기치료

병기

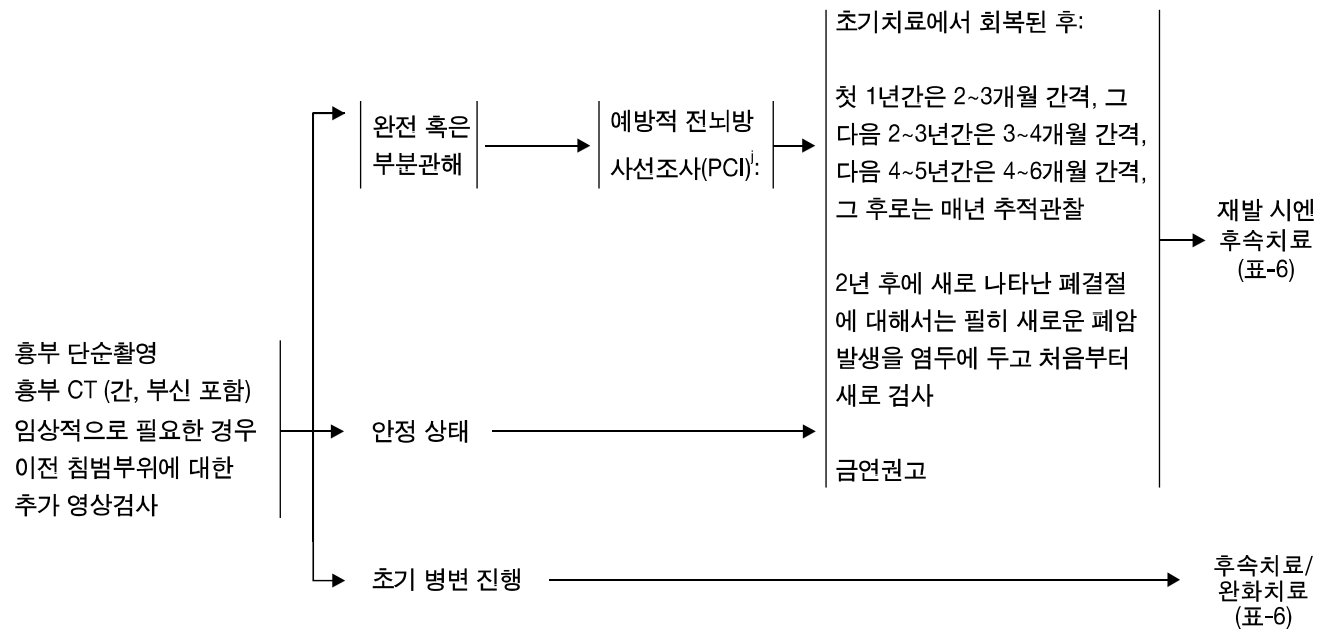
초기치료



i: 드물게 항암화학치료 후 원발암 병소가 완전관해 또는 거의 완전관해에 도달하고, 전이 부위가 크지 않은 경우에는 흉곽에 방사선치료를 시행하기도 한다.

초기치료 후 반응 평가

추적관찰

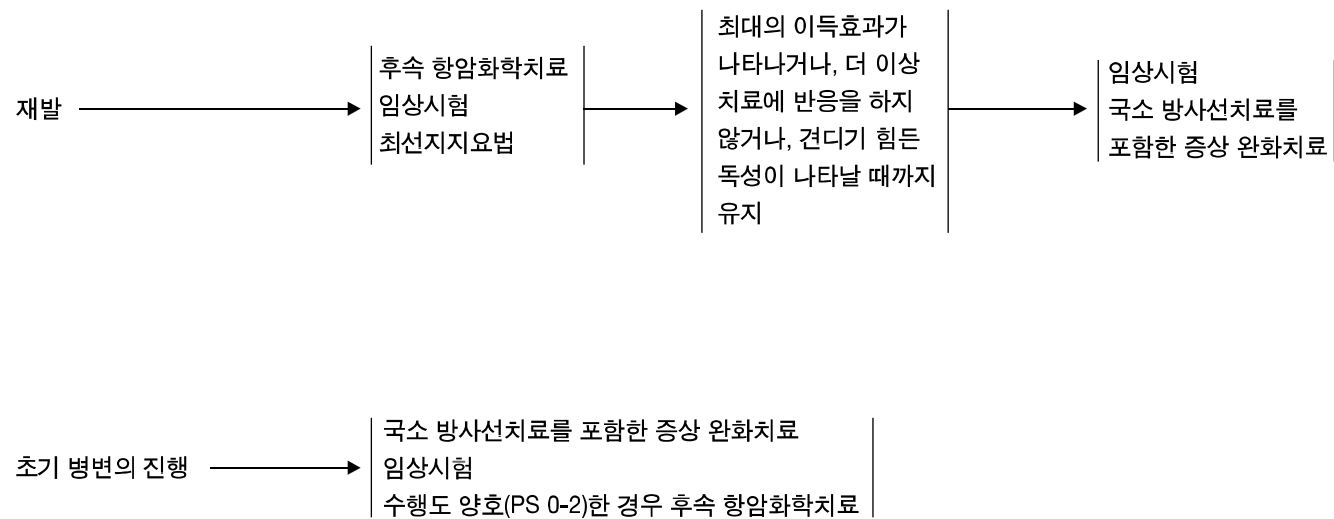


j: 예방적 전뇌방사선조사(PCI)는 활동도가 불량하거나, 정신기능장애가 있는 경우에는 권장되지 않는다.

1 2 3 4 5 6

표6. 후속치료 및 완화치료

후속치료 및 완화치료



폐암 진료지침 각론





1. 예방 및 선별검사

1.1. 폐암과 흡연

폐암의 원인은 85% 이상이 직-간접흡연에 의한 것임이 잘 알려져 있다.¹ 따라서 폐암을 예방하고 폐암으로 인한 사망률을 줄이기 위해서는 흡연을 예방하고 흡연율을 줄이기 위한 노력이 필요하다. 흡연율을 감소시키기 위해서는 흡연예방을 위한 학교 교육 및 효과적인 정부 차원의 규제가 필요하며, 또한 흡연을 하고 있는 환자를 진료하는 의사는 환자에게 흡연의 유해성을 설명하고 금연을 할 수 있도록 도와주어야 한다. 금연을 하고자 하는 흡연자에게는 행동요법, 약물치료 등을 받을 수 있도록 도와주어야 한다.

1.2. 폐암 예방을 위한 약물치료

폐암 발병의 위험성이 높은 흡연자 또는 과거 흡연자를 대상으로 한 폐암 예방을 위한 약물 요법은 그 효과가 증명된 것이 아직 없으며, 레티노이드의 경우에는 흡연자에서는 오히려 폐암 발병률을 증가시키는 것으로 밝혀져 사용해서는 안된다.²

1.3. 폐암 조기진단 방법

1.3.1. 흉부단순촬영 및 가래세포검사

1970년대에 미국의 국립암연구소(National Cancer Institute; NCI)에서는 슬로안케터링병원(Memorial-Sloan Kettering Institute), 존스홉킨스 대학 및 메이요 클리닉의 3개의 기관을 지원하여 폐암의 조기발견을

위한 연구를 시행하였으며 체코슬로바키아에서도 비슷한 연구가 시행되었다.³⁻⁶ 이들 연구 결과의 결론은 한마디로 요약하면 정기적으로 흉부단순촬영 및 가래세포검사를 시행하면 폐암을 조기에 발견하는 확률은 높아지지만 궁극적으로 폐암 사망률을 줄이지는 못한다는 것이다. 이 연구 결과는 이후 전세계적으로 폐암의 조기발견을 위한 집단검사에 매우 강력한 영향을 미쳤으며 아직까지도 이 결과에 근거하여 폐암의 조기 발견을 위한 집단검사로 흉부단순촬영 및 가래세포검사를 권장하고 있는 기관은 없는 실정이다.

1.3.2. 저선량 흉부CT (low dose spiral CT)

1990년대부터 시작한 일본 및 미국에서 시작된 저선량 흉부CT를 이용한 폐암 조기발견 집단검사의 연구 결과가 2000년대 초부터 발표되고 있는데, 이들 연구결과에 따르면 저선량 흉부CT는 기존의 흉부단순촬영에 비하여 조기폐암의 발견율이 매우 높아 발견된 폐암의 약 85%가 I기의 조기병기이며, 약 80%가 선암(adenocarcinoma)이며 5년 생존율도 매우 높은 것으로 밝혀져 폐암을 조기에 발견하는데 매우 유용할 것임을 시사하고 있다.⁷⁻¹² 그러나 대조군과 비교하여 사망률이 감소하였다는 연구 결과는 아직 없으며, CT 선별검사(CT screening)의 단점도 존재한다. 즉, CT를 이용한 폐암의 조기발견은 과잉진단(overdiagnosis)이 존재하는 것으로 생각되며, 매우 높은 위양성률(false positive rate)을 보여 많은 침습적, 비침습적검사를 시행하게 되어 비용의 증가와 검사에 따른 사망률 및 합병증의 증가를 초래하며, 검사 결과를 기다리는 환자의 정신적인 스트레스도 대단히 큰 것으로 보고되고 있다. 연령, 흡연력, 직업력 등을 감안하여 고위험군을 대상으로 선별검사를 하는 경우에도 폐암의 유병률은 약 1%에 불과하다는 것을 감안하면 CT의 양성예측도(positive predictive value)는 12% 이하이다. 이와 같은 낮은 양성 예측도를 가지고 있는 검사결과에 따라 시행하게 되는 추가적인 검사나 치료는 불가피한 합병증 및 심지어는 사망까지 초래할 수 있으며 비용도 많이 들게된다. 지금까지 CT를 이용한 선별검사에서 시행한 개흉경수술 또는 개흉수술의 18~28%는 양성 질환으로 판명되어 CT 선별검사에 참여하는 사람의 0.1~1.5%는 불필요한 수술을 해야 하는 것으로 알려져 있다.¹² 그 외에 반복적인 방사선 노출로 인한 폐암 발병증가의 위험성도 배제할 수 없다.

무작위배정대조연구방법(Randomised controlled trial, RCT)은 lead time, length bias 및 overdiagnosis에 의한 영향을 받지 않으므로, 무작위대조시험에 따른 결과는 선별검사에 따른 질환 사망률의 감소에 대한 실제적인 효과를 밝혀줄 수 있는데,^{13,14} 현재 저선량 흉부CT (low-dose spiral CT, LDCT)를 이용하여 조기 폐암을 발견하고자 하는 무작위대조시험이 전 세계적으로 90,000명 이상을 대상으로 진행되고 있다.

Lung Screening Study는 저선량 흉부CT를 이용한 무작위연구로서는 가장 처음 시작된 것으로 2000년 미국에서 시행되었으며 일종의 시범연구의 성격을 띠고 있다.¹⁵ 총 3,318명의 흡연자를 대상으로(연령 55~74세, 30PY 이상의 흡연력, 현재 흡연자 및 10년 이내 금연한 경우) 저선량 흉부CT 또는 흉부단순촬영을 무작위 배정 당시와 1년 후 시행하도록 한 연구로, 저선량 흉부CT의 폐암 발견율이 2.4%로 흉부단순촬영의 1.3%에 비하여 약 두 배 정도 높은 것을 확인하였다.

Lung Screening Study의 성공으로 인해 저선량 흉부CT 선별검사가 폐암으로 인한 사망률을 줄일 수

있는지에 대한 대규모 무작위대조시험인 the National Lung Screening Trial이 미국의 National Cancer Institute와 American College of Radiology Imaging Network에 의해 시작되었다.¹⁶ 2002년부터 미국 전역에서 53,476명의 흡연자를 대상으로 저선량 흉부CT 또는 흉부단순촬영을 일년에 한 번씩, 총 3년 동안 시행하였으며, 2011년 최종 결과가 보고될 예정이다.

NELSON Trial은 네덜란드에서 2003년부터 진행되고 있는 무작위대조시험으로서 50~74세의 흡연자(>15개피/일×>25년 또는 >10개피/일×>30년)를 대상으로 저선량 흉부CT를 시행하는 군과 시행하지 않는 군으로 나누어 저선량 흉부CT가 10년째 폐암으로 인한 사망률을 25% 감소시키는지 알아보려고 하는 연구이다.¹⁷ 저선량 흉부CT군은 1년, 2년, 그리고 4년째 흉부CT를 시행하게 된다. 현재 네덜란드와 벨기에에서 15,428명을 대상으로 연구가 진행 중이고 덴마크에서 이루어지고 있는 Danish Lung Cancer Screening 연구 대상인 4,104명의 결과를 합하여 사망률에 대한 분석 예정이다. 2009년에 NELSON 연구의 예비 결과가 발표되었는데 결절의 용적 및 volume-doubling time을 이용하여 분석한 결과, 총 7,557명 중에서 저선량 흉부CT군에서의 폐암 발견율은 0.9%였고, 음성예측도(negative predictive value)는 99.9%였다.¹⁸

Danish Lung Cancer Screening Trial은 2004년부터 시작되었으며 NELSON 연구와 비슷한 위험도를 가진 군(50~70세, 20갑년 이상의 흡연력)을 대상으로 역시 저선량 흉부CT군과 대조군을 비교하며, 저선량 흉부CT군은 총 5년간 매년 흉부CT를 시행하게 된다. 예비 결과에 따르면 저선량 흉부CT군에서 폐암 발견율은 NELSON과 비슷한 0.8%였으며, 위양성률(false positive rate)은 7.9%였다.¹⁹

프랑스에서는 2002년부터 50~75세의 증상이 없는 흡연자(>15개피/일×20년) 621명을 대상으로 저선량 흉부CT군과 흉부단순촬영군으로 나누어 비교하였고 저선량 흉부CT군은 총 3년간 매년 CT 선별검사를 받았다.²⁰ 초기 연구 결과 폐암 발견율은 저선량 흉부CT군에서는 2.4%였고 흉부단순촬영군은 0.4%였으나, 대상군 모집이 효과적으로 이루어지지 않았으며 참가자들 중에서도 순응도(compliance)가 좋지 않아 연구는 조기 종료되었다.

이탈리아에서는 매년 흉부CT를 촬영하는 군과 하지 않는 대조군을 비교하는 무작위시험인 DANTE-Milan, ITALUNG-Florence와 Multicentric Italian Lung Detection Trial (MILD)이 진행 중이다. 이중 최근 DANTE trial의 3년 추적결과가 발표되었다. DANTE trial은 유럽에서 처음 시작된 저선량 흉부CT 선별검사에 대한 무작위시험으로 2001년 시작되어 2006년까지 총 2,472명을 대상으로 저선량 흉부CT군과 대조군으로 나누어 배정 당시 양군 모두 흉부단순촬영과 3일간 가래세포검사를 시행한 후 저선량 흉부CT군은 배정 당시부터 이후 4년 간 총 5회의 흉부CT를 하였고 대조군은 문진과 신체검진만을 시행하였다.²¹ 대상군은 60~74세, 20PY 이상의 흡연력을 가진 남성으로 하였다. 중앙 추적기간 3년째 결과에 따르면 폐암 발견율은 저선량 흉부CT군 4.7% (60/1,276), 대조군 2.8% (34/1,196) ($p=0.02$)이었고, 이 중 Stage I 환자는 저선량 흉부CT군에서 2.6% (33명), 대조군에서 1.0% (12명) ($p=0.004$)로 저선량 흉부CT군에서 유의하게 많았다.²² 그러나 Stage III-IV 환자는 양군에서 모두 17명으로 같았으며(1.7% vs. 1.4%, $p=0.86$) 폐암으로 인한 사망도 양군에서 모두 20명이었다(1.6% vs. 1.7%, $p=0.84$). 폐암 이외 다른 원인으로 인한 사망은 두 군간에 차이가 없었다. 이는 여러 무작위시험들 중 처음으로 보고된 중간 결과로, 저선량 흉부CT 선별검사

는 폐암 사망률을 줄이는데 있어서는 주목할만한 결과는 보이지 않았다.

ITALUNG trial은 2004년 시작되었으며 55~69세의 20PY 이상의 흡연자 3,206명을 대상으로 하였고 저선량 흉부CT군에서는 총 4년간 매년 CT 선별검사를 시행하는 것으로 초기 결과로는 20명의 환자에서 21개의 폐암이 발견되었다(prevalence 1.5%).²³

MILD 연구는 2005년 시작되었으며 현재까지 4,479명이 등록되었으며 아직 대상자를 모집 중에 있다.²⁴

비록, DANTE trial의 중간 결과가 발표되었으나 아직 저선량 흉부CT 선별검사가 폐암 사망률을 감소시킬 수 있는지에 대한 확립된 결론은 없으며, 가장 먼저 보고될 National Lung Cancer Screening Trial의 장기관찰 결과를 기다려봐야 하겠다.

1.3.3. 형광기관지내시경검사(autofluorescent bronchoscopy)

최근에는 형광기관지내시경검사가 조기 폐암 발견에 이용되고 있다. 형광기관지내시경은 일반 기관지내시경과 매우 유사하며 단지 조사하는 빛이 다르고 특수 카메라를 사용한다는 점이 다를 뿐으로 일반 기관지내시경을 시행하면서 부가적인 약 10분간의 추가 검사시간이 소요된다. 형광기관지내시경검사는 일반적으로 사용되는 가시광선기관지내시경(white-light bronchoscopy)과는 달리 파장 400~440 nm의 보라색 또는 푸른색 광선을 기관지 표면에 주사하면 정상적인 조직에서 보다 이형성증(dysplasia) 또는 상피내암종(carcinoma in situ)에서 형광이 감소되어 보인다는 것을 이용하여 일반 기관지내시경으로는 감별이 힘든 이형성증 또는 상피내암종을 쉽게 판별하여 폐암의 조기발견이 가능하다.^{25,26} 최근에 발표된 다기관임상시험(multicenter clinical trial)의 결과에 의하면 전암단계의 병변 또는 침습 전단계의(preinvasive) 폐암을 발견하는데 기존의 기관지내시경에 비하여 훨씬 유용함이 밝혀졌다.²⁷ 그러나 이를 이용한 폐암 조기발견이 사망률을 감소시키는지에 대한 연구는 아직 없으며 따라서 이를 이용한 폐암 조기발견은 현재 상황에서 권장 사항은 아니며, 폐암 조기발견 검진을 원하는 고위험군에게는 이 검사의 장단점을 설명하여 이해시키고 원하는 경우 시행하도록 해야 한다.



2. 폐암의 진단과 병기판정

원발성 폐암은 진단 당시 15%만이 국소적 병변을 가지고 있으며, 약 25% 정도에서는 지역 림프절(regional lymph node) 침범이 있고, 나머지 55% 이상에서는 이미 원격 전이가 있기 때문에 조기 진단이 힘들어서 치료가 어려운 질환이다. 폐암을 치료하기 위해서는 정확한 병리학적 진단이 필수적이며, 병기에 따라 적절한 치료 방법의 선택이 달라지기 때문에 반드시 병기 판정을 위한 검사가 필요하다.²⁸

2.1. 폐암의 병리학적 분류

원발성 폐암의 병리학적 분류는 1981년 세계보건기구(WHO)가 발표한 분류법이 보편타당성이 있어 가장 널리 쓰이고 있으며,²⁹ 1999년 개정된 분류법에는 악성 폐종양을 9가지로 분류하고 있다. 이중 편평세포암(squamous cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 소세포암(small cell carcinoma), 대세포암(large cell carcinoma)의 4가지 형이 모든 원발성 폐암의 88%를 차지한다. 2010년 개정될 예정인 WHO 분류법에서는 기존에 선암의 일종으로 분류하던 기관지폐세포암(bronchioloalveolar carcinoma)을 상피내선암(adenocarcinoma in situ)으로 새로 분류하였고 상피내선암이 크기 5 mm 이하의 침윤성 선암을 둘러싸며 자라는 종양을 minimally invasive adenocarcinoma로 따로 분류하였으며, 이들은 non-mucinous와 mucinous형으로 나누어 분류하였다. 이 밖에 adenosquamous carcinoma, carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements, carcinoid tumor, carcinomas with salivary-gland type, unclassified carcinoma가 있으나 그 빈도는 낮다.

우리나라의 경우 1997년 대한 결핵 및 호흡기학회에서 실시한 국내 폐암실태조사에 따르면 편평세포암이 44.7%로 가장 많고, 선암 27.9%, 기관지폐세포암 2.2%, 소세포암 16.8%, 대세포암 1.5%이었다.³⁰ 하지만 2005년 대한 결핵 및 호흡기학회에서 실시한 국내 폐암실태조사에서는 선암이 36.1%, 편평세포암이 32.1%, 소세포암 13.5%으로 선암의 발생이 편평세포암의 발생 빈도보다 높게 나타났으며 소세포암의 경우 발생빈도가 점차 감소하는 경향을 보였다.³¹ 선암은 비흡연자, 여자, 그리고 45세 미만의 젊은 연령층에서 가장

흔히 발견된다. 그러나 비흡연자에서 발생한 선암의 경우 다른 원발 병소에서 발생한 선암이 폐로 전이하였을 가능성도 염두에 두어야 한다.

이러한 여러 가지 세포형은 자연 경과 및 치료에 대한 반응이 서로 다르기 때문에 적절한 치료를 위해서는 우선적으로 숙련된 병리학자에 의해 정확한 진단이 이루어지는 것이 매우 중요하다. 특히 최근 새로운 약제의 임상 데이터들이 축적되면서 비소세포폐암의 경우 그 조직형에 따라 우수한 약제 반응률 및 약제에 의한 치명적인 부작용이 발생할 수 있어 치료 방침을 세울 때 비소세포폐암을 선암, 편평상피세포암 등으로 세분화되어 있는 경우 각각의 환자들에 대한 맞춤치료를 시행할 수 있다. 즉, 상피세포 성장인자 수용체 억제제(gefitinib, erlotinib)의 경우 흡연력이 거의 없는 환자에서 발생하는 선암에서 우수한 반응률을 보이고 있으며, pemetrexed와 같은 약제의 경우 비편평세포암 조직형을 갖고 있는 환자에게 우수한 반응률을 보이고, bevacizumab과 같은 약제의 경우 비편평세포암의 조직형을 갖고 환자에서 대량 객혈 등의 부작용 없이 사용할 수 있기 때문에 비소세포폐암의 경우 숙련된 병리학자에 의한 좀더 세분화된 분류가 필요하다.

2.1.1. 편평세포암(squamous cell carcinoma)

섬모세포에서 생성되고 현미경적으로 세포 간교(intercellular bridge)와 케라틴(keratin)이 특징적이다. 분화가 좋은 경우에는 저배율 시야에서 특징적인 케라틴펄(keratin pearl)을 관찰할 수 있다.

편평세포암은 대부분 폐문 가까이의 비교적 큰 기관지에 발생하는 중심형으로 진단 당시 기관지내시경으로 관찰이 가능한 경우가 많고 가래세포검사로 진단되는 경우도 많다. 편평세포암은 종괴의 중심에 괴사가 일어나 공동을 형성하는 경우도 약 10~20%에서 관찰된다.

2.1.2. 선암(adenocarcinoma)

선암은 최근에 빈도가 늘고 있으며, 특히 비흡연자, 여자, 그리고 45세 미만의 젊은 연령층에서 가장 빈도가 높다. 선암은 대부분 말초형으로 나타나며, 고립성 폐결절의 형태로 발현한 폐암의 60%는 선암이다. 초기에 혈관과 림프절을 침범하므로 원발 병소가 작은 시기에도 원격 전이를 흔히 일으킨다. 종양의 경계는 명확한 경우가 많고 기관지와는 연결되어 있지 않은 경우가 대부분이라서 가래세포검사로 진단이 잘 되지 않는다. 또한 선암은 비후성 폐골관절증(hypertrophic pulmonary osteoarthropathy)을 일으키는 대표적인 종양으로 1~10%에서 나타난다.

상피내선암(BAC, adenocarcinoma in situ)은 모든 폐암의 약 2~3%에서 볼 수 있는 드문 암으로 폐포벽을 따라서 증식하며 경계가 불명확하고 임상적으로는 다발성 결절이나 폐렴양 결절(pneumonic consolidation)의 형태로 나타난다. 폐렴양 결절의 형태로 나타나는 경우는 폐렴과의 감별이 힘들어 진단이 늦어지는 경우가 흔히 있다.

최근 gefitinib과 erlotinib과 같은 상피세포 성장인자 수용체를 억제하는 표적치료제의 경우 상피세포 성장

인자 수용체의 변이(mutation) 유무에 따라 약제 반응을 및 생존율과의 상관관계가 있다는 보고들이 점차 증가하고 있는데 이러한 변이에 대한 빈도를 보면 보고자에 따라 다소 차이가 있지만 국내 선암 환자의 25~35%에서 상피세포 성장인자 수용체의 변이가 있는 것으로 보고하고 있다.³²⁻³⁴

2.1.3. 대세포암(large cell carcinoma)

대세포암은 편평세포암이나 선암의 형태학적 특징을 갖지 않으면서 세포질이 풍부한 악성 종양을 가리키며 특수염색이나 전자현미경검사로 선암이나 편평세포암으로 재분류가 가능한 경우가 많다. 주로 말초형으로 나타나며 뇌전이가 흔하고 전체적인 종양의 행태는 선암과 비슷하다. 대세포암은 약 10~20%에서 공동을 형성한다. 2005년 대한 결핵 및 호흡기학회에서 실시한 국내 폐암실태조사에서는 대세포암은 1.5%의 빈도를 보였다.³¹

2.1.4. 소세포암(small cell carcinoma)

폐암 중에서 가장 악성도가 높고 증식 속도가 빠르다. 병리학적으로 암세포는 거의 대부분이 핵으로 구성되어 있어서 핵/세포질 비(nuclear cytoplasmic ratio)가 크다.

소세포암은 기저층의 세포에서 기인하므로 대부분 중심형이며 기관지내시경상 점막하층의 종양 침윤의 형태로 나타나는 경우가 많다. 조기에 전이를 일으켜 진단 당시 약 2/3에서 흉곽외 원격전이가 있으며, 호발전이 부위는 간, 뇌, 뼈, 부신 등이다. 따라서 소세포암의 경우는 다른 종류의 폐암과는 달리 초기인 경우에도 수술적 치료보다는 항암화학치료를 한다. 또한 소세포암은 신경내분비적 분화의 특징을 갖는 경우가 많아 각종 부종양성 증후군(paraneoplastic syndrome)을 잘 일으킨다.

2.2. 폐암의 임상 소견

폐암은 최근 우리나라에서 급격히 증가하고 있는 종양이기 때문에 폐암 발생의 위험인자를 갖고 있는 환자에서는 항상 폐암의 가능성을 의심하여야 한다. 폐암의 약 5~15%에서는 아무런 증상도 없이 신체검사에서 흉부단순촬영의 이상으로 진단하게 되지만, 대부분의 폐암 환자는 진단 당시 몇 가지 증상 또는 신체검사상 이상 소견을 보이게 된다. 폐암의 증상이 나타났다는 것은 병세가 진행된 상태를 의미하며, 대부분의 경우 절제수술이 어려울 가능성을 의미한다.

폐암의 임상 소견은 다음 4가지 조건에 따라 다르게 나타난다. 1) 원발성 종양 자체에 의한 주변 구조의 침범 및 폐쇄에 따른 증상, 2) 종격동 등 흉곽 내 주위 조직으로의 전이 상태와 원격 전이에 의한 증상, 3) 암으로 인한 전신적인 영향, 그리고 4) 종양에서 생성되는 물질에 의한 부종양성 증후군 등이다.

원발 종양 자체에 의한 증상으로는 중심형 폐암의 경우에는 기침, 객혈, 천명음, 호흡곤란, 기관지 폐쇄에 의한 폐렴의 증상(발열, 객담을 동반한 기침)이 있으며, 말초형 폐암의 경우에는 흉막 또는 흉벽 침범에 의한 흉통, 기침, 호흡곤란, 종양의 괴사에 의한 폐농양의 증상이 있다.

종격동 등 흉곽내 주위조직으로의 전이에 의한 증상으로는 기관 폐쇄에 의한 호흡곤란, 식도압박으로 인한 연하곤란, 반회후두신경(recurrent laryngeal nerve)의 마비에 의한 쉼 목소리, 횡격신경마비에 의한 횡격막상승, 교감신경마비에 의한 호너증후군(Horner syndrome; 안구함몰, 안검하수, 축동, 동측발한소실), 상고랑종양(superior sulcus tumor)에 의한 판코스트 증후군(Pancoast syndrome; 폐첨부의 종양이 제 8 경추 신경, 제 1, 2 흉추신경을 침범하여 팔의 척골부위로 방사하는 어깨의 통증을 유발하며 흔히 방사선학적으로 제 1, 2 늑골의 파괴를 동반함), 혈관 폐쇄로 인한 상대정맥증후군(superior vena cava syndrome), 심낭과 심장 침범에 의한 압전(tamponade), 부정맥 또는 심부전, 림프관 폐쇄로 인한 흉막 유출, 림프관성 전이에 의한 저산소혈증 및 호흡곤란이 있다.

폐암은 거의 모든 장기로 전이가 가능하며, 전이된 장기에 따라 증상이 나타난다. 뇌전이에 의한 신경증상, 골전이에 의한 통증과 골절, 골수침범에 의한 혈구감소증, 백적아구증(leukoerythroblastosis), 간전이에 의한 간기능검사이상, 담도폐쇄, 통증, 그리고 경막 또는 골전이에 의한 척수압박이 나타날 수 있다. 부신으로의 전이는 흔하지만 부신기능부전이 나타나는 경우는 매우 드물다.

부종양성 증후군은 15~20%의 폐암 환자에서 볼 수 있으며, 최초의 증상인 경우도 있고 종양을 성공적으로 치료하면 증상이 완화되는 경우가 많다. 한편 부종양성 증후군은 가끔 전이성 질환과 유사한 소견을 나타내기 때문에 정확한 진단이 되지 않아서 부적절한 치료를 하게 되는 경우가 있다.

종양에 의하여 호르몬이 분비되는 경우에는 병태생리학적 기전을 알 수 있으나 기전이 알려지지 않은 증상들도 많다. 특히 식욕부진, 악액질(cachexia), 체중감소, 발열 같은 전신증상은 원인이 알려져 있지 않다. 폐암 환자의 약 12%에서는 다음과 같은 내분비증후군이 나타난다. 편평세포암에 의하여 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH) 또는 부갑상선호르몬-관련 펩티드(PTH-related peptide)가 생산되어 나타나는 고칼슘혈증과 저인산염혈증, 소세포암에 의하여 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone) 또는 심방나트륨배설촉진인자(atrial natriuretic factor)가 생산되어 나타나는 syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)에 의한 저나트륨혈증, 소세포암의 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)의 이소성분비(ectopic secretion)에 의한 저칼륨혈증이 나타날 수 있다.

골격-결합조직증후군(skeletal-connective tissue syndrome)으로는 곤봉지가 있고, 비후성 폐골관절병증이 1~10%에서 관찰되는데 이는 대부분 선암에서 나타나며 침범된 뼈에 통증, 압통, 부종이 나타나며 뼈스캔에서 양성으로 나타난다. 신경-근병증 증후군(neurologicmyopathic syndrome)은 약 1%의 폐암환자에서 나타나는데, 소세포암에서 나타나는 근무력성 Eaton-Lambert 증후군, 망막성 실명, 모든 종류의 폐암에서 나타날 수 있는 말초신경병증, 아급성소뇌변성(subacute cerebellar degeneration), 피질변성(cortical degeneration), 다발성근염이 있다. 이러한 병변은 많은 경우 자가면역기전으로 발생한다. 혈액응고이상과 같은 혈액학적 이상은 1~8%에서 발생하는데, 이동성 혈전성정맥염(migratory venous thrombophlebitis, Trousseau's

syndrome), 동맥색전증을 동반하는 비세균성 혈전성 심내막염(nonbacterial thrombotic endocarditis), 출혈을 동반하는 파종 혈관내응고(disseminated intravascular coagulation), 빈혈, 과립구증가증(granulocytosis), 백적아구증이 있다. 이 밖에 피부근염, 흑색극세포증(acanthosis nigricans)같은 피부병변, 신증후군, 사구체 신염 같은 신장 병변도 매우 드물게(1% 이하) 나타날 수 있다.

폐암에 특이적인 신체검진 소견이 있는 것은 아니지만 폐암이 의심되거나 진단된 환자의 신체검진시에는 폐암에서 나타날 수 있는 이학적검사 소견을 주의 깊게 관찰해야 한다. 안면, 목, 상지의 부종과 혈관확장, 앞가슴부위의 측부혈관(collateral vessel)이 관찰되면 상대 정맥증후군이 있음을 알 수 있는데 상대정맥 증후군은 상부 종격동에 생긴 염증성 혹은 암종성 병변이 2차적으로 혈관 벽이 얇은 상대정맥을 부분적 혹은 완전히 압박하여 막히게 한 상태를 말하며 특히 폐암의 종괴가 커져서 종격동내로 침습하면 이러한 상태를 잘 일으킨다.

또한 손가락, 발가락의 곤봉지가 있는지, 쇄골상림프절이 촉진되는지 관찰하여야 한다. 흉부진찰에서는 기도협착에 의하여 천명음이 청진되는지, 기도폐쇄로 인하여 호흡음이 감소되는지, 흉막삼출에 의하여 호흡음이 감소되고 타진시 탁음이 증가하는지 관찰하여야 한다.

2.3. 폐암의 진단³⁵

2.3.1. 폐암의 조직 병리 검사

폐암이 의심되는 경우 진단방법은 폐암의 형태, 원발종양의 위치와 크기, 전이 여부, 환자의 전반적인 임상상태에 따라 좌우된다. 암의 진단과 병기의 설정은 가장 효과적인 방법을 통해 이뤄져야 하는데 가장 민감도가 높은 방법이 선택되어야 하고, 다수의 불필요한 침습적인 검사는 피해야 한다. 그러나 비침습적인 검사로 암의 진단과 병기설정이 실패할 경우 침습적인 검사가 권장된다.

2.3.1.1. 가래세포검사

폐암을 확진하기 위해서는 세포 또는 조직에서 악성세포를 증명하여야 한다. 객담을 이용한 가래세포검사는 검사물의 채취가 용이하며 반복적으로 시행할 수 있다는 장점이 있으나, 폐암으로 진단된 환자의 20~25%에서만 진단이 가능하여 민감도가 낮은 편이다.³⁶ 폐암의 위치가 중심형이고, 종양의 크기가 크며, 종양이 하엽에 위치한 경우에는 진단율이 높아 편평세포암과 소세포암에서 상대적으로 진단율이 높다. 그리고 조직학적 진단과의 일치율이 75~85%이며 위양성인 경우도 있고 최근 분자생물학적인 바이오마커 검사를 진행하는데 있어 가래세포검사만으로 검사를 진행하기 어렵기 때문에 대개의 경우 기관지내시경검사 또는 경피적폐생검 등의 다른 조직학적 검사를 시행하게 된다.

2.3.1.2. 조직검사

조직검사는 일단 원발성 종양에 대해 시행하는 것이 원칙이며 전이부위(림프절, 흉막)에 대한 조직 검사는 폐암을 진단할 수 있는 단서를 제공하거나 병기를 결정하는데 도움이 될 수 있다. 또한 조직검사는 환자의 가장 높은 병기를 결정할 수 있는 부위에 대하여 실시하는 것이 원칙이다. 폐암의 확진을 위하여 조직검사를 하는 방법은 여러 가지가 있는데, 가장 많이 사용되는 방법으로는 기관지내시경을 이용하는 방법과 경피적 폐생검이며, 이밖에 림프절 생검, 종격동내시경검사, 초음파 기관지내시경을 이용한 세침흡인술, 흉막생검, 흉강경을 이용한 생검 등이 있다.

2.3.1.2.1. 기관지내시경검사(bronchoscopy)

기관지내시경검사는 폐암의 진단에 가장 많이 사용되는데 기관지내시경검사의 두 가지 주된 목적은 조직학적 진단과 수술 계획을 위한 병기의 판정에 있다. 진단 목적의 기관지내시경은 대부분 굴곡성 기관지내시경이 이용되는데, 종양의 위치 및 형태에 따라 조직생검(biopsy), 기관지세척(bronchial washing), 기관지찰과술(bronchial brushing), 기관지폐포세척술(bronchoalveolar lavage, BAL), 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy, TBLB), 경기관지침흡인(transbronchial needle aspiration, TBNA) 등 다양한 진단수기를 시행할 수 있다.

중심형 폐암의 경우에는 우선적으로 기관지내시경검사를 시행하며, 기관지내시경검사상 기관지내에 종양이 있거나 기관지벽이 불규칙한 종양의 침윤을 보이는 경우 95% 내외에서 생검으로 진단이 된다. 그러나 중심형 폐암의 경우에도 외부압박 소견만 보이는 경우와 말초형 폐암의 경우에는 진단율이 매우 낮다. 폐암은 조직학적 세포형에 따라 기관지내시경으로 보이는 소견이 차이가 있는데, 편평세포암의 주요 특징은 종양의 표면이 백색의 괴사물로 덮여 있거나 종양에 혈관 분포가 적어 창백해 보이며 점막층에 침윤을 일으키므로 표재점막이 불규칙한 침윤을 보이는 경우가 많다. 소세포암은 주로 점막하층을 침범하므로 미만성 종양침윤을 보이면서 혈관분포가 풍부하고 전체적으로는 매우 불규칙하지만 표재점막 자체는 매끈하게 유지되어 있는 경우가 많다.

기관지내시경검사로 성대마비 여부를 판단할 수 있으며, 기관 또는 기관 분기부(carina)의 종양 침범 여부, 기관 분기부에서 종양침윤 사이의 거리를 측정함으로써 수술 가능성 여부 및 수술 방법을 판단하는데 도움이 된다.

흉부단순촬영상 폐문 종괴로 나타나더라도 기관지내시경검사상 병변이 관찰되지 않는 말초형 폐암인 경우도 많다. 기관지내시경검사상 병변이 관찰되지 않는 경우 병변이 의심되는 분절에서 기관지세척술을 시행하여 세포진검사를 한다.

경기관지폐생검은 병변이 관찰되지 않는 말초형 병소에서 시행하는데 반드시 방사선투시하에서 시행한다. 진단율은 종양의 크기에 따라 다른데 2 cm 미만이면 시행하기 어렵고 2 cm 이상이면 60% 이상의 진단율을 기대할 수 있다.

경기관지침흡인법은 점막하 종양, 기관지 밖에서 압박하는 종양의 진단에 도움이 되며 특히 기관분기부

하부의 림프절(subcarinal lymph node)의 전이 여부를 판정하는데 도움이 된다.

가래세포검사에서는 악성 세포가 관찰되지만 기관지내시경검사와 흉부CT 등이 모두 정상인 소위 잠복암(occult cancer)은 대부분 상피내암종(carcinoma in situ)인 경우가 많은데 이러한 경우에는 병소의 위치를 결정하는 것이 문제가 된다. 흔히 쓰이는 방법은 기관지내시경검사시 좌, 우측 및 각엽별로 분리해서 기관지 세척술을 시도하여 악성세포가 관찰되는 부위를 결정하는 것인데 시간도 오래 걸리고 각 구역간의 검체가 서로 섞이는 것도 막기 어렵다. 이런 경우 hematoporphyrin 유도체가 종양에 친화력이 있는 점을 이용하여 이를 주사하고 48~72시간 후에 Krypton ion 레이저를 광원으로 하여 기관지내시경검사를 시행하면 암 부위에서 형광을 발하여 쉽게 병소를 찾을 수 있으며 또한 레이저 치료도 할 수 있다. 최근에는 자가형광 기관지내시경(autofluorescence bronchoscopy, AFB)을 통해 특별한 파장의 빛을 보내어 기관지에서 전암성 병변이라고 알려진 이형성증(dysplasia)이나 상피내암(carcinoma in situ, CIS)을 백색광 기관지내시경에 비해 쉽게 발견할 수 있다.³⁷

2.3.1.2.2. 경기관지 초음파(endobronchial ultrasound, EBUS), 식도 초음파 내시경 검사(endoscopic ultrasound)

경기관지 내시경 끝에 달린 초음파 단자를 이용하여 종격동내 림프절 세포 흡인을 하는 검사로 민감도, 특이도가 95, 100%에 이르는 검사로 종격동 내시경에 비해 덜 침습적인 검사로 최근 이러한 장비를 이용하여 종격동림프절 병기를 결정하는데 점차 사용이 증가하고 있는 검사방법이다.³⁸ EBUS의 적응증은 1) 폐암 환자에서 림프절 병기 결정, 2) 폐암의 진단, 3) 원인이 불분명한 폐문부, 종격동림프절 종대, 4) 종격동 종괴 등의 진단 등에 사용될 수 있다. 기관을 따라 위치하는 종격동림프절(1R, 1L, 2R, 4R, 7)은 접근이 가능하여 세침흡인이 가능하지만 대동맥 주위(subaortic-5, paraaortic-6), 식도 결(paraesophageal-8), 폐장인대(pulmonary ligament-9) 림프절은 EBUS로 접근할 수 없다. 또한 폐문부 림프절(hilar-10), 엽간(interlobar-11) 림프절은 접근이 가능하지만 엽(lobar-12) 림프절으로의 접근은 불가능하다.³⁹ 반면에 식도 초음파 내시경 검사를 시행하는 경우 aortopulmonary, paraesophageal, pulmonary ligament의 림프절 세포 흡인이 가능하며 민감도 및 특이도는 92, 100% 정도로 경기관지 초음파 검사로 시행할 수 없는 림프절에 대한 검사가 가능한 검사이다.

2.3.1.2.3. 경피적침흡인 및 생검법(percutaneous needle aspiration and biopsy)

말초의 병소로서 가래세포검사서 음성이고, 기관지내시경으로 접근이 어려운 병변의 진단에 특히 유용하다. 악성과 양성의 감별에는 어떤 방법보다도 진단율이 높지만 침흡인에 의한 세포진검사의 경우 조직학적 진단과의 일치율이 낮으며 특히 다른 세포형을 편평세포암으로 오인하는 경우가 많다. 폐 말초부의 2 cm 미만의 작은 병소에 대해서는 경기관지 폐생검보다 훨씬 진단율이 높으며⁴⁰ 결절성 병소보다는 공동성 병소에서 진단율이 높다. 합병증으로는 기흉이 많이 발생하나 근래에는 세침을 이용함으로써 출혈, 기흉 등 합병증의 빈도를 낮추고 있다.

2.3.1.2.4. 기타 조직검사

흉막삼출이 있을 경우에는 흉수에서 세포진검사 또는 흉막생검을 시행한다. 악성 흉수(malignant pleural effusion)에 대한 세포진 검사의 양성률은 약 40~50% 정도이며, 흉막에 대한 단순 생검의 양성률은 55%이다. 그리고 흉막에 대한 생검과 흉수에 대한 세포진 검사를 같이 시행하면 그 양성률은 약 80%로 높아진다. 첫 번째 흉수에 대한 세포진 검사가 음성인 경우 두 번째 흉수 세포진 검사를 시행하는 경우 30%에서 양성 나올 수 있기 때문에 악성 흉수가 의심되는 경우 3회에 걸쳐 흉수 세포진 검사를 시행하는 경우 민감도를 높일 수 있다.³⁶ 접근하기 쉬운 흉막삼출이 있는 환자에서 흉막천자를 했을 때 최소 2번 이상 세포학적 검사가 음성인 경우엔 흉강경을 시행해야 한다. 흉강경을 이용한 흉막검사는 안전하고 정확하게 진단이 가능하다.^{41,42} 흉부 외에 한곳에 전이가 의심되는 병변을 가진 폐암 의심 환자의 경우에는 원격 전이 부위를 세침흡인검사 또는 생검을 시행하여 암의 진단과 병기판정을 동시에 하게 된다.

흉막삼출증이나 원격전이가 없지만 방사선학적 검사상 종격동을 광범위하게 침범했을 때 적절한 방법(bronchoscopy with TBNA, TTNA, EBUS-TBNA or mediastinoscopy)으로 종격동의 조직을 얻어 검사하여야 한다. 쇄골상림프절, 경부림프절 등의 림프절이 축적 될 경우에는 우선적으로 림프절 생검을 시행해야 하며, 이것으로 진단이 되지 않을 경우 기관지내시경검사 또는 경피적 침생검이 필요하게 된다. 기관지내시경검사 또는 경피적침생검으로 진단이 되지 않고, 종격동림프절이 커져 있을 경우에는 EBUS-TBNA 또는 종격동내시경검사를 시행하여 진단할 수 있으며, 말초형 종괴가 진단이 되지 않거나 흉막삼출이 있으나 진단이 되지 않을 경우에는 흉강경검사로 진단할 수 있다.

흉부CT이나 FDG-PET/CT 검사에서 종격동에 침범이 없는 국소적 병변을 갖고 있으며 수술의 적응이 되는, 중증도의 폐암이 의심되는 병변을 가진 환자의 경우에는 TTNA는 무의미하므로 수술적 절제 생검(excisional biopsy) 후 수술장 동결절편검사에서 폐암이 확진되면 폐엽절제술을 권장한다.⁴³

2.3.2. 방사선검사

2.3.2.1. 흉부단순촬영

흉부단순촬영은 폐암의 진단에 가장 기본적인 검사이다. 환자의 증상 및 신체검진소견에서 폐암이 조금이라도 의심된다면 반드시 흉부단순촬영을 시행하여야 한다. 흉부단순촬영시에는 후전면 촬영뿐만 아니라 측면사진을 반드시 포함시켜야 하는데, 이는 폐문부나 심장후부 등의 병소를 발견하는데 특히 유용하다. 거의 대부분의 폐암 환자들은 흉부단순촬영상 이상 소견을 보이며, 과거에 촬영한 흉부단순촬영이 있어서 현재의 것과 비교 관찰할 수 있다면 진단에 큰 도움이 된다.

폐암은 위치에 따라 중심형과 말초형으로 분류할 수 있다. 폐암의 흉부단순촬영 소견은 폐암의 위치에 따라 달라지는데, 중심형 폐암의 경우 초기에는 정상이거나 폐문부위가 약간 종창되어 보이는 소견이 관찰되며 경우에 따라서는 폐문주위에 비특이적인 가벼운 선상침윤이 나타나기도 한다. 진행되면 폐문 또는 폐문주위의 종창이 심해지고 뚜렷한 종괴가 나타나며 말초를 향하여 방사상의 침윤이 나타난다. 또한 기관

지의 불완전한 폐쇄로 인해 대엽성 또는 소엽성의 폐기종이 나타날 수 있고 폐쇄성폐렴이 발생하기도 하며 더욱 진행하면 무기폐가 발생한다. 폐암 중에서 편평세포암과 소세포암이 주로 중심형으로 나타난다. 공동 형성은 편평세포암과 대세포암의 10~20%에서 관찰된다.

말초형 폐암의 경우에는 대부분 결절의 형태로 나타난다. 그러나 간혹 변연이 불분명한 침윤으로 나타나기도 하는데 이 경우는 염증성 질환과 감별이 쉽지 않다. 종괴가 커지면 폐문 림프절 종대가 동반되는 경우가 많다. 선암과 대세포암이 주로 말초형인 경우가 많으나 편평세포암도 약 1/3은 말초형으로 나타나며 종괴에 공동이 형성되면 편평세포암인 경우가 많고, 폐암에서의 공동은 내연이 불규칙하다. 말초형 폐암이 고립성 폐결절(solitary pulmonary nodule, SPN)로 발현하는 경우에는 양성 결절과의 감별이 필요하다.

2.3.2.2. 흉부CT (chest computed tomography, chest CT)

흉부CT는 종양의 크기, 위치, 주위 장기와의 관계, 림프절 침범을 평가하는데 필수적인 검사이다. 특히 비소세포폐암의 경우에는 종격동의 림프절, 심혈관, 식도 등 주요 장기, 흉막 및 흉벽 침범 여부뿐만 아니라 복부의 간, 부신 등에서의 전이 여부를 알 수 있어 병기 판정에 필수적인 검사이다.

흉부CT에서 림프절 내에 석회침착이 있거나 중심부에 저음영(low density)이 있으면 결핵 등 양성 질환일 가능성이 높다. 그러나 대부분의 경우 림프절의 형태만으로 악성 질환에 의한 것인지 양성 질환에 의한 것인지를 감별할 수 없어 림프절의 크기로 판정하는 경우가 대부분이다. 단경이 1 cm 또는 1.5 cm 이상이면 악성으로 판단하는데 정확도는 그리 높지 않다.⁴⁴

폐암환자에서 흉벽침범여부를 예측하는데 있어서 흉부CT 상 종양이 늑골사이로 튀어나와 있는 경우 흉벽침범 가능성이 크며 흉벽과 닿은 길이/종양 지름이 0.5 cm 이하일 경우 침범 가능성이 적다.⁴⁵ 그러나 흉부CT 소견으로만 흉벽의 침범여부를 판단하기는 어려우므로 직접 수술적인 방법으로 확인을 해야 한다.

폐암은 부신에 전이를 일으키는 경우가 많으므로 흉부CT 검사를 할 때에는 반드시 부신까지 포함시켜야 한다. 부신에는 증상을 일으키지 않는 양성 선종도 많으므로 부신에 종괴가 있다 하여 반드시 전이를 의미하는 것은 아니므로 주의하여야 하나 종괴의 직경이 3 cm 이상이면 전이암일 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.

2.3.2.3. 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)

폐암에서 자기공명영상은 주로 다른 검사의 문제점을 해결하는 수단으로 이용된다. 자기공명영상의 장점은 대조 해상능(contrast resolution)이 우월하다는 것이며, 어떤 단면(plane)에서도 직접 영상을 얻을 수 있고, 혈관 조영제를 사용하지 않고도 혈관 구조들의 영상을 얻을 수 있다는 것이다. 그러나 자기공명영상은 흉부CT 보다 공간 해상능(spatial resolution)이 불량하며, 석회화는 자기공명영상에서 직접 보이지 않고, 혈관 박동과 환자의 움직임뿐 아니라 심장과 호흡 운동에 의한 동작에 의한 인공음영(motion artifacts) 때문에 자기공명영상 질이 좋지 않은 단점이 있다.

중심형 종양이 기관내로 연장되어 발생한 무기폐는 약 40% 정도에서 자기공명영상으로 감별이 가능하다.

그러나 기질화 섬유성 폐렴(organizing fibrous pneumonitis)이 있는 부위는 종양과 무기폐가 명확하게 구분되지 않는데 그 이유는 기질화 폐렴 부위가 낮은 신호 강도(low signal intensity)를 보여서 중심형 종양과 유사하게 보이기 때문이다.^{46,47} 한 연구 보고에 의하면 routine T2-weighted images에서 77%이던 정확도가 Gadolinium-enhanced imaging에서 85~89%로 증가한다. 자기공명영상은 특히 상고랑종양(superior sulcus tumor)의 팔신경다발(brachial plexus)과 척추 침범 가능성을 검사하는데 유용하다.⁴⁸

자기공명영상은 폐암의 흉벽 침범을 판정하는데 도움이 될 수 있다. 자기공명영상의 moderate-intensity soft tissue T1-weighted images 혹은 high-signal intensity tissue on T2-weighted images에서 정상적인 늑막 외 지방의 파괴가 관찰되는 경우 종양의 흉벽 침범을 의심할 수 있으나 염증성 변화도 자기공명영상에서 이와 비슷한 모양을 보일 수 있다.⁴⁹⁻⁵²

종양의 종격동 침범을 확인하는데 대한 흉부CT와 자기공명영상을 비교한 연구 결과 정확도가 각각 56%, 50%,⁵³ 또 다른 연구에서는 각각 89%, 93%로⁵⁴ 최근 연구 보고에서는 자기공명영상이 종격동 침범을 진단하는데 정확도가 조금 더 높다고 한다.⁵⁵ 종격동림프절 전이 판정에 대한 자기공명영상은 공간 해상능이 불량하기 때문에 흉부CT 상 분명하게 구분되는 작은 인접한 림프절들이 자기공명영상에서는 하나의 불분명한 큰 종괴로 보이기 때문에 림프절이 커진 것으로 오인할 수 있어서 폐문 림프절 전이 판정에 대한 자기공명영상의 민감도는 90%이지만, 특이도는 50%로 흉부CT의 66%보다 낮다.⁵⁶⁻⁵⁹

2.3.2.4. PET/CT (positron emission tomography)

PET 검사는 악성 세포의 생물학적 활동에 근거한 영상 진단법으로 양전자(positrons)를 방출하는 짧은 반감기의 동위원소를 사용하는데 F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)가 주로 이용된다. 양전자 방출핵종은 양성자 하나가 양전자를 방출하여 중성자 하나로 변하며 중성자/양성자 비율이 증가하여 더 안정한 원자로 변하게 된다. 이때 방출된 양전자는 주변의 전자를 만나 함께 소멸(annihilation)하면서 511 keV의 감마선 2개가 정반대 방향으로 방출되는데 이 감마선을 포착할 수 있는 PET 장비를 이용하여 영상을 만들게 된다. 폐암 세포는 정상 세포와 비교해볼 때 포도당(glucose)의 흡수가 증가되고, 당분해(glycolysis) 속도가 더 높다. 방사성동위원소를 붙인 포도당 유사체인 F-18FDG는 포도당과 동일하게 세포에서 흡수되지만 인산화(phosphorylation)가 되면 더 이상 대사가 되지 않아 세포내에 남아있게 된다. 결과적으로 동위원소가 세포내에 축적되면 PET 카메라를 이용하여 확인을 할 수 있다. 따라서 PET는 구조적인 것 보다는 조직의 기능에 근거한 대사성 영상 기법으로 정상 조직과 악성 조직을 구분하는데 유용하지만 결핵종(tuberculoma), 히스토플라스모증(histoplasmosis), 류마티스양결절(rheumatoid nodule)처럼 육아종성(granulomatous) 질병이나 다른 염증성 질병 등의 비악성 질환들에도 PET 검사상 양성으로 나올 수도 있다.^{43,60} 반면에 또 다른 PET 검사의 문제점은 병변 크기의 한계(부분체적효과(partial volume effect))로 비정상 세포에서 흡수되는 동위원소의 정도의 차이에 따라 1~1.2 cm 보다 크기가 작으면 검사에서 확인되지 않을 수 있으며,^{43,60,61} 카르시노이드종양(carcinoid tumor)이나 기관지폐포암(bronchioloalveolar carcinoma) 등에서는 PET 검사에서 음성으로 나올 수 있다.^{43,60,62}

고립성 폐결절의 85~90%에서 PET/CT 검사로 양성과 악성의 구분이 가능하다. Methionine의 경우 민감도는 93%, 특이도는 60%, 정확도는 79%이며, FDG의 경우에는 민감도 83%, 특이도 90%, 정확도 86%이다.⁶⁵

PET는 폐암에서 종격동의 병기 판정에 있어서 흉부CT 보다 민감도, 특이도가 더 높지만 PET 검사는 근본적으로 대사를 이용한 기능적인 검사이기 때문에 해부학적인 구조적 해상도는 떨어지는 제한점이 있다. 즉, PET 검사는 림프절의 위치를 확인하는 것은 가능하지만 개개의 림프절 하나하나를 구분하지 못하는 한편 흉부CT은 이와는 반대로 해부학적 구조를 확인하는 것은 우수하지만 PET 검사에서의 기능적인 정보를 얻을 수는 없다. 따라서 최근에는 PET 영상과 CT 영상을 동시에 얻을 수 있는 PET/CT 기계를 이용하는 경우 좀 더 해부학적 구조를 정확히 확인할 수 있다.

종격동 PET/CT 검사상 음성이면 개흉술 이전에 종격동내시경검사를 시행하지 않아도 될 수 있지만 양성인 경우에는 위양성의 가능성을 무시할 수 없기 때문에 EBUS-TBN 또는 종격동내시경검사 등의 추가적인 조직 검사를 하여 수술적 절제의 가능성을 배제시켜서는 안된다.⁴⁸

2.3.3. 암표지자(tumor markers)

지금까지 나와 있는 폐암에서의 암표지자는 대부분 민감도, 특이도가 그리 높지 않아 폐암의 진단에 널리 사용되고 있지 못하는 실정이다.

비소세포폐암에서는 암태아성 항원(carcinoembryonic antigen, CEA), CYFRA 21-1 등이 있는데, 혈청 CEA는 폐암진단 당시 약 50%에서 상승되어 있지만 정상인의 3%, 건강흡연자의 20%, 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자의 50%에서도 상승이 관찰되므로 큰 진단적 의미는 없다. 그러나 폐암 환자에서 CEA치가 상승되어 있으면 예후가 불량하다. 또한 소세포암에서는 상승되는 경우가 적고, 선암에서 가장 흔히 상승된다. CEA는 흉수의 악성여부를 판단하는 데 도움이 되는데, 흉수 CEA 치가 10 ng/ml 이상이면 악성일 가능성이 매우 높으며, 이러한 경우 흉수의 CEA 값이 혈청치에 비해서 높다. CYFRA 21-1은 비소세포폐암의 암표지자로 많이 사용되고 있으나 CEA와 마찬가지로 민감도와 특이도가 만족할 만한 수준은 아니다.

소세포폐암의 암표지자로는 혈청 NSE (neuron specific enolase)가 사용되고 있으나 민감도가 그리 높지는 않다.

이상과 같은 암표지자는 진단에는 크게 도움을 주지는 못하지만, 종양이 호전되면 그 값이 저하하고 악화되면 상승하므로 치료효과를 판정하거나 재발여부를 판정하는데 이용되기도 한다.

2.3.4. 바이오마커(biomarker)

최근 분자생물학 기법들의 발전으로 인해 몇몇 바이오마커들이 비소세포폐암 환자의 예후 및 치료반응을 예측할 수 있는 인자로 사용 또는 검증되고 있다. 바이오마커는 크게 환자의 예후를 예측할 수 있는 prognostic biomarker, 즉 종양의 악성도(aggressiveness)와 치료의 반응을 예측할 수 있는 predictive

biomarker로 구분될 수 있다. Prognostic biomarker의 대표적인 예가 K-ras mutation으로 wild type의 K-ras에 대해 mutation이 되어 있는 환자의 예후가 환자의 치료와 상관없이 나쁜 것으로 알려져 있다. Predictive biomarker의 대표적인 예는 exon 19 deletion 또는 L858R EGFR mutation이다. 이러한 mutation이 있는 경우 EGFR TKI 치료에 반응이 좋은 것으로 되어 있다.⁶⁴⁻⁶⁶ 최근에는 excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1), rinonucleotide reductase subunit M1(RRM1), EML4-ALK와 같은 바이오마커가 발굴되어 임상적 유용성에 대한 임상연구가 진행 중이다.

2.3.4.1. EGFR mutations, gene copy number, level of expression

EGFR은 transmembrane 수용체로써 상피세포 성장인자가 세포 밖의 수용체에 결합하면 세포내 tyrosine kinase가 활성화되어 세포의 증식 및 생존이 증가하게 된다. 이러한 상피세포 성장인자 수용체는 비소세포폐암 환자의 약 80~85%에서 발현이 증가하는 것으로 알려져 있다. 현재 상피세포 성장인자 수용체를 검사하기 위한 방법으로는 mutation 분석, gene copy number 측정 그리고 면역화학염색이 있다. Mutation은 exon 19 deletion과 exon 21 (L858R)이 잘 알려져 있으며 EGFR TKI 억제제의 약제 반응률이 좋은 것으로 알려져 있다.⁶⁷⁻⁶⁹ 이러한 상피세포 성장인자 수용체의 mutation은 동양인에서 약 30~40%에서 발견이 된다. Gene copy number와 면역화학염색의 발현 정도에 있어서 EGFR TKI 약제의 반응률과는 관련성은 미약한 것으로 알려져 있다.⁶⁴

2.3.4.2. K-ras mutation

K-ras는 GTP-binding protein으로 G-protein coupled receptor signaling에 관여한다. K-ras mutation이 발생하면 세포증식 및 생존을 촉진하는 것으로 알려져 있으며, 서양인에서 선암의 경우 25%에서 발현하고 불량 예후인자로 알려져 있으며, 흡연성 폐암과 연관성이 높은 것으로 알려져 있다.⁶⁹ EGFR 변이와 상호배타적으로 발생하는 것으로 알려져 있으며, EGFR TKI 약제 반응률에 대한 음성 예측인자로 알려져 있다.

2.3.4.3. ERCC1의 발현

ERCC1은 nucleotide excision repair complex의 5' endonuclease로써 모든 종류의 종양세포에 발견이 되고, 종양의 종류에 따라 발현이 다양한 것으로 알려져 있다. 폐암 절제술을 시행받은 환자의 폐암조직에서 ERCC1 mRNA 수치 정도 및 면역화학염색 발현 정도와 환자의 예후가 양의 상관관계가 있음이 알려져 있다.^{70,71} 또한 항암치료와 관련하여 ERCC1 발현 정도가 낮을 때 백금계 항암제 치료의 반응이 좋을 것으로 되어 있으며 발현이 높은 경우에는 백금계 항암제 반응이 좋지 않은 것으로 되어 있으며 이에 대한 전향적 임상연구가 현재 진행 중이다.^{72,73} 또한 International Adjuvant Lung Trial (IALT) 연구에서 사용된 폐조직 샘플을 대상으로 연구된 결과에 의하면 면역화학염색으로 조사한 ERCC1의 발현 정도가 cisplatin를 기본으로 하는 adjuvant 항암치료의 예후와 관련이 있다는 보고를 하였으며 이러한 연구 결과를 토대로 수술 후 ERCC1의 발현에 따른 cisplatin 기본의 adjuvant 항암치료의 유용성을 알아보기 위한 전향적 임상연구들이

현재 진행 중이다.^{71,74}

2.3.4.4. RRM1의 발현

RRM1은 ribonucleotide reductase의 regulatory subunit을 encode하고 있는 유전자로써 nucleotides에서 deoxynucleotides를 생산하는데 아주 중요한 역할을 하고 있다. 모든 종양에서 발현이 되며, RRM1 발현 증가는 환자의 좋은 예후와 관련이 있다. 또한 gemcitabine 치료의 예측인자로 현재 임상연구 중이며 RRM1의 발현의 증가시 gemcitabine의 치료 효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다.

2.3.4.5. EML4-ALK fusion oncogene

EML4-ALK는 염색체 2p 내에서 small inversion에 의해 발생하는 fusion oncogene으로 EGFR-TKI가 효과가 없는 것으로 알려져 있고, 주로 젊은 연령, 비흡연자 선암 환자에서 발견되는 것으로 알려져 있다.⁷⁵

2.3.5. 원격전이의 진단

2.3.5.1. 부신 및 간 영상 진단(adrenal and hepatic imaging)

폐암은 부신에 전이를 일으키는 경우가 많으므로 흉부CT 검사를 할 때에는 반드시 부신과 간을 함께 촬영함으로써 전이 여부를 판단한다.⁷⁶ 통상적인 흉부CT 상 부신 종괴는 비교적 흔하게 관찰되지만 많은 예에서는 암과는 관련이 없을 수 있으며, 부신에는 증상을 일으키지 않는 양성 선종도 많으므로 부신에 종괴가 있다 하여 반드시 전이를 의미하는 것은 아니다. 그러나 부신 전이는 흉곽 내 종양의 크기가 큰 경우 또는 흉곽외 전이가 있는 경우와 흔히 동반되어,^{77,78} 부신 병변의 크기가 3 cm 이상이면 양성보다는 전이의 가능성이 매우 높다.^{79,80} 최근에는 조영제의 투여 시간을 조절한 adrenal image protocol을 사용하는 경우 부신 선종(adenoma)의 경우 민감도 및 특이도를 90% 이상까지 높여 폐암에 의한 부신 전이를 감별할 수 있다.^{81,82} 또한 최근에는 PET/CT를 이용한 경우 부신 전이의 경우 민감도, 특이도 모두 90% 이상에서 감별할 수 있다.⁸³ 부신 조직 검사를 통한 확진 검사는 정확한 병기 결정 및 치료 방침의 결정이 필요한 경우에 EUS-FNA 또는 CT-guide 조직생검을 시행한다.⁸⁴

대부분의 간 병변은 양성 낭종과 혈관종이지만 간 전이 유무를 확인하기 위해 상복부를 포함하는 흉부CT 혹은 초음파 검사가 필요하다.³⁵ 증상이 없는 비소세포폐암 환자의 3%에서 간 전이가 발견된다.⁸⁵

2.3.5.2. 뇌 영상 진단(brain imaging)

폐암은 중추신경계(central nervous system)의 어느 부위에도 전이를 하며, 진단 당시 약 10% 정도에서 중추신경계에 전이가 발견된다. 폐암에서 뇌전이는 흔하지 않지만 진행 과정 동안 발생 빈도는 증가한다. 신경 증상이 없는 환자에서 뇌 CT를 일상적으로 시행하는 것에 대해서는 논란이 있다. 포괄적인 임상적 평가상 이상이 없는 환자에서 뇌전이는 3% 이내에서 발견되기 때문에 일상적인 뇌 CT 촬영은 권하지 않는

다. 그러나 일부 연구자들은 증상이 없는 환자에서 뇌전이가 발견되면 불필요한 수술을 하지 않아도 된다는 이유로 통상적인 뇌 CT 촬영을 해야 한다고 주장한다.^{35,86} 따라서 뇌 CT 촬영은 처음 진단된 폐암 환자에서는 두통, 경련 같은 임상 소견이 있는 경우 또는 다른 부위에 전이가 없지만 유의한 체중 감소, 심한 빈혈 같은 질병이 널리 퍼진 것을 의심할 수 있는 비특이적인 소견이 있는 경우 권유한다.⁸⁷

선암과 대세포암 같은 세포형의 경우 편평세포암보다는 흉곽외로 전이하는 위험도가 현저하게 높기 때문에 뇌 CT를 선암과 대세포암으로 진단된 모든 환자, 그리고 편평세포암인 경우에는 신경학적 증상이 있는 경우에 권유하기도 한다.⁸⁸

뇌 자기공명영상은 뇌 CT보다 뇌 병변을 찾아내는 능력이 더 우수하지만 생존 기간에 있어서 임상적으로 의미 있는 차이가 없다.

2.3.5.3. 골 영상 진단(bone imaging)

뼈스캔은 뼈의 생리적인 변화를 영상기전으로 이용하기 때문에 골병변을 발견하는데 방사선 검사보다 예민한 것으로 알려져 있다. 30~50%의 골무기질량의 변화가 있어야 병변이 발견되는 방사선 검사보다 조기에 골전이 병변을 발견할 수 있다. 뼈스캔(bone scan)에 대한 보고는 논란의 여지가 있으나 새로 확인된 비소세포폐암 환자에서 진단 당시 약 9~15%에서 골전이가 있다고 한다.^{89,90} 비소세포성폐암에서 뼈스캔은 증상(뼈의 통증, 흉통, 움직임때 뼈의 통증이나 압통) 또는 다른 골전이 증거(혈청 alkaline phosphatase 혹은 혈청 칼슘치가 증가된 경우)가 있거나 IIB, III, IV 병기의 경우에는 권장되나 I, II기에서는 일상적으로 쓰는 것에 대한 논란이 있다.⁸⁹ 소세포폐암인 경우에는 뼈전이가 많은 관계로 뼈스캔을 가능한 시행할 것을 권한다. 한편 검사의 위음성도 문제가 되는데 초기에 뼈스캔 음성이었던 폐암 환자의 6%에서 1년 이내에 골전이가 발생하는 것으로 알려져 있다.⁸⁹ 골 자기공명영상은 뼈스캔과 비교하여 골전이를 진단하는데 더 정확하지는 않으며, 역시 위양성이 문제가 된다.⁹¹

최근 많이 시행되고 있는 PET/CT 검사의 경우 뼈전이에 대하여 뼈스캔과 비슷하거나 높은 예민도, 월등이 높은 특이도를 보여 PET/CT 검사를 시행하는 경우에는 뼈스캔을 추가로 시행할 필요는 없다. 그러나 골전이의 증상이 있는데 PET/CT 검사가 음성인 경우에는 뼈스캔을 추가로 시행하여야 한다.^{92,93}

2.3.6. 병기 판정을 위한 침습적 검사

병기 설정을 위한 침습적 진단방법은 종격내시경, 흉강내시경, 경기관지세침흡인술(TBNA), 경흉부세침흡인술(TTNA), 기관지 내시경초음파세침흡인술(EBUS-NA) 등 다양하다. 이러한 진단 방법들은 숙련된 기술을 필요로 하고, 시술에 따른 위험을 수반하며, 종양이 위치한 특정부위에 따라 선택되는 진단 방법이 다르고 진단율이 다르다. 따라서 여러 진단방법 중 어느 방법이 더 우수한지 직접비교는 가능하지 않고, 상황에 따라 어떤 방법이 더 효과적인지 찾아내는 것이 필요하다.

종격동림프절의 침범 여부는 조직학적으로 증명되어야 한다. 따라서 종격동내시경검사 혹은 기관지 내시

경초음파세침흡인술을 통해 N1, N2 혹은 N3 림프절을 샘플링(sampling) 하는 것은 임상병기 I, II, III 병변의 비소세포폐암 환자에서 완치 수술(curative resection)이 가능한지 여부를 결정하는데 매우 중요하다. 이렇게 개흉 전 종격동 내 림프절 전이 여부를 미리 확인하는 것은 치료목적을 달성하지 못하는 불필요한 개흉수술을 시행하는 것을 미연에 방지하는데 도움을 줄 수 있다.

종격동에 광범위 침윤이 있는 환자에서(T4 침윤) 침습적 시술의 주요목적은 확진이다. 이 환자들에서 TTNA와 EUS-NA가 확진에 가장 필요한 검사인데 이 검사들은 90%의 높은 민감도와 낮은 이환율로 외래 환자에서도 시술이 가능하다.^{94,95} TBNA는 종격동 침범이 국소적일 때 대체 방법인데 민감도는 75%로 낮고 위양성이 나온다.

비소세포폐암이 있을 것으로 의심되는 환자에서, 원격전이의 증거가 없고 흉부CT에서 종격동림프절이 산재되어 있으면서 커진 환자는 흉부CT 소견상 위양성률이 높으므로 종격동림프절 침범 여부를 알기 위해 종격동내시경 또는 기관지 내시경초음파세침흡인술을 가장 먼저 시행한다. 그 이유는 이 검사가 약 10%의 낮은 위양성률과 위음성률을 나타내고 이환율도 2%로 낮기 때문이다.^{96,97}

비소세포폐암이 있을 것으로 의심되는 환자에서, 원격 전이의 증거가 없고 흉부CT 소견상 종격동림프절이 정상이지만 종격동의 병기 결정이 필요한 환자는 흉부CT 소견이 위양성률이 높으므로 종격동림프절 침범을 알기 위한 침습적 검사로는 종격동내시경이 가장 좋다. TTNA, EUS-NA, TBNA는 높은 위음성률로 추천되지 않는다. 좌상엽 폐암에서는 전 종격절개술(anterior mediastinotomy), 광범위 경부 종격동내시경술, 흉강경으로 대동맥-폐동맥창 림프절 검사를 추가적으로 할 수 있다.

PET/CT 검사에서 종격동림프절 양성인 경우 민감도 높고 위음성률이 낮은 침습적인 검사로 확진을 해야 하는데 일반적으로 종격동내시경이 최적의 검사이다. PET/CT 검사에서 종격동림프절 음성인 경우 종격동림프절 침윤을 확진해야 할 경우도 종격동내시경이 일반적으로 최적 검사이다.

2.3.6.1. 종격동내시경검사 및 흉강경 검사

종격동 검사는 크게 cervical mediastinoscopy와 Chamberlain procedure라 불리는 anterior mediastinotomy로 나뉘어진다. Cervical mediastinoscopy는 주로 upper paratracheal (stations 2R, 2L), right paratracheal (station 4R), anterior subcarinal (station 7)과 bilateral hilar 림프절(stations 10R, 10L)에 대한 조직 검사가 가능하며, Anterior mediastinotomy를 시행하는 경우에는 paraaortic (station 6), subaortic (station 5)와 subcarinal 림프절에 대한 생검이 가능하다.

흉강경 검사는 right lower paratracheal (station 4R), subaortic (station 5), paraaortic (station 6), paraesophageal (station 8) 또는 pulmonary ligament (station 9) 림프절에 대한 생검을 할 수 있으며 또한 원발성 종양의 종격동, 흉벽 및 흉막 침범 유무를 확인할 수 있다.

2.4. 폐암의 병기 판정(staging)⁹⁸

일단 폐암의 조직학적 진단이 이루어지면 다음에는 병기를 결정해야 한다. 병기의 결정은 ① 적절한 치료 방침을 결정하고, ② 환자의 예후를 예측하는데 필수적이다. 소세포폐암의 경우는 비소세포폐암과 비교하여 생물학적 형태가 판이하게 다르므로 병기 판정의 방법도 다르다. 비소세포폐암의 경우 2009년까지 사용되었던 병기 판정 기준은 그 동안의 많은 임상 데이터들을 근거로 International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 주관으로 새로 7차 개정을 하게 되었으며 그러한 새로운 기준에 근거하여 비소세포폐암 환자의 치료 기준도 새롭게 개정되었다.^{99,100}

폐암의 병기 판정에는 두 가지 종류가 있다. 첫 번째는 종양의 위치에 따른 해부학적 병기(anatomic staging)이고, 두 번째는 다양한 항암치료에 견딜 수 있는지 평가하는 생리학적 병기(physiologic staging)이다. 해부학적 병기는 종양의 크기 및 위치, 림프절 전이 여부, 원격 전이 여부에 따라 결정되는 TNM 병기판정^{101,102}으로 병기 IA부터 IV까지 7가지 병기로 나뉘며, 이에 의하여 수술적 치료 여부가 결정된다. 생리학적 병기는 환자의 심폐기능을 비롯한 환자의 생리학적 상태가 수술적 치료를 견딜 수 있는지를 결정하는 것이다. 이 부분에 대한 자세한 설명은 폐암수술의 원칙 항에서 다루기로 한다.

2.4.1. 비소세포폐암

비소세포폐암의 병기판정은 1997년에 개정된 TNM International Staging for Lung Cancer에 따른다. T는 종양(tumor)의 상태, N은 국소 림프절(node)의 상태, M은 원격전이(metastasis) 여부를 표시한다. T 병기판정은 원발 종양의 크기, 위치 및 주위 장기와의 관계에 따라 T0~T4로 분류하며, N 병기판정은 침범된 림프절의 위치에 따라 N0~N3로 분류하고, M 병기판정은 원격 전이 여부에 따라 M0와 M1a/b으로 분류한다. 비소세포폐암은 또한 TNM 병기 판정에 따른 예후, 즉 5년 생존율의 차이에 따라 병기 IA부터 병기 IV까지 7개의 병기로 분류된다.

정확한 병기 판정을 위해서 T 병기판정에는 흉부단순촬영 및 흉부CT, 기관지내시경검사 및 PET/CT 검사가 필수적이다. 그리고 흉부단순촬영상 보이는 음영이 종양에 의한 것인지 또는 혈관에 의한 것인지를 감별과 종양이 대동맥, 폐동맥 등 흉곽내 대혈관에 대한 침습이 있는지를 밝히는데 자기공명영상(이)이 이용되기도 한다. 7차 개정이 이전 6차 개정과 다른 점은 종양의 크기별 분류를 좀더 세분화했다는 것이다. 이는 각 T 병기에서 종양 크기별 환자의 예후가 달라진다는 임상 결과들을 토대로 하여 개정하게 되었다. 또한 이전에 T4로 분류되었던 악성 흉막(심낭)액의 경우 다른 T4로 분류되었던 기준들에 비해 예후가 좋지 않아 M1a으로 분류되었다.

N 병기판정을 위해서는 흉부CT 및 PET/CT 검사가 필수적이다. 형태만으로 악성에 의한 것인지 양성 질환에 의한 것인지를 감별할 수 없어 흉부CT에서 림프절의 크기로 판정하는데, 단경이 1 cm 또는 1.5

cm 이상이면 양성으로 판단한다. 하지만 최근에는 PET/CT 검사 방법이 보편화되면서 림프절 전이 여부를 간접적으로 확인할 수 있으며 이러한 영상학적으로 림프절 전이가 의심되는 경우 경기관지침흡인, EBUS-TBNA이나 종격동내시경검사를 통한 림프절 생검을 통한 조직학적 전이 여부를 확인한다.

M 병기판정을 위해서는 철저한 신체검진, 뼈스캔, 뇌 CT 촬영 및 PET/CT 검사 등이 필요하다. 폐암은 뼈, 뇌, 간, 부신 등으로 전이를 잘하므로 이에 대한 검사가 필요하며 흉부CT를 촬영할 때 간과 부신을 포함하여 촬영하도록 한다. 뼈의 통증이 있거나 일반화학검사에서 alkaline phosphatase가 증가한 경우, 고칼슘혈증이 있는 경우에는 반드시 골전이를 확인하기 위하여 뼈스캔을 시행한다. 그러나 뼈스캔은 매우 예민하여 위양성인 경우가 많기 때문에 양성으로 나온 경우 해석에 주의하여야 하며 최근에는 PET/CT 검사를 통해 골전이 여부를 확인할 수도 있다. 폐암에서 뇌전이 여부를 확인하기 위해서는 뇌 CT 촬영 또는 뇌 자기공명영상을 시행 하는데, 뇌전이를 의심할 만한 증상이 있는 경우 반드시 실시하며, 증상이 없더라도 뇌전이가 있는 경우도 있으므로 수술을 계획하고 있는 폐암 환자의 경우, 특히 선암의 경우에는 증상 없이 뇌전이가 있는 경우가 많으므로 병기판정에 뇌 CT 촬영 또는 뇌 자기공명영상을 추가로 검사하도록 한다.

PET/CT는 원발 종양의 악성여부 판정에 이용될 뿐만 아니라, 종격동림프절의 전이 여부 판정이 흉부CT 보다 우월하고, 원격 전이 여부도 알 수 있다는 장점이 있다. 그러나 감염성 또는 염증성 병변인 경우에도 PET/CT 양성인 경우가 있고, 특히 결핵에 의한 병변이 PET/CT 악성으로 나오는 경우가 많아 해석에 주의를 요한다.

2.4.2. 소세포폐암(small cell lung cancer)

소세포폐암의 병기는 과거에 방사선요법이 유일한 치료방법이었던 시기에 근치적 방사선 치료가 가능한가의 여부로 제한병기(limited disease)와 확장병기(extensive disease) 두 병기로 나누었는데 최근 IASLC에서 TNM stage system에 근거한 새로운 TNM 병기를 제시하였으나 현재에도 방사선요법은 중요한 치료방법으로 아직도 이 분류가 널리 쓰이고 있다.

제한병기는 종양의 범위가 일측 흉곽내, 종격동 및 쇄골상부 림프절까지로 국한된 경우를 말하고 종양이 이보다 더 퍼져 있으면 이를 확장병기라고 한다. 흉수가 관찰되는 경우, 흉수의 양이 흉부단순촬영에서 보일 정도로 충분하면 반드시 흉강천자를 시행하고, 흉강천자에서 악성세포가 관찰되지 않을 경우에는 흉막을 침범한 확장병기를 배제하기 위해 흉강경 검사를 시행하도록 한다. 하지만 흉수의 양이 영상 유도 채취(image-guided sampling)가 불가능할 정도로 너무 적거나, 흉수의 세포병리학적 검사를 3회 시행하였음에도 불구하고 악성세포가 확인되지 않고, 흉수가 혈성도 아니면서 삼출액도 아니고, 임상적으로도 암과 관련이 없는 것으로 판단될 경우에도 제한병기로 간주한다.

그리고 확장병기의 5% 이내에서는 골수침범이 유일한 원격전이 장소로 나타나는 것으로 알려져 있기 때문에, 일차 병기판정에서 제한병기로 확인되더라도 혈액검사에서 유핵적혈구증, 호중구감소증, 혈소판

표 1. TNM 국제 폐암병기 시스템

Sixth Edition T/M Descriptor	Proposed				
	T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2~3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5~7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

Cells in bold indicate a change from the sixth edition for a particular TNM category.

T 병기

- T0 원발종양의 증거가 없는 경우
- TX 원발종양에 대해 평가할 수 없거나, 객담 또는 기관지내시경 세척검사에서 악성종양 세포를 증명하였지만 영상검사나 기관지내시경검사에서 보이지 않는 경우
- TIS 상피내암종(carcinoma in situ)
- T1 종양의 장경이 3 cm 이하이면서 폐실질이나 내장쪽 흉막으로 둘러 싸여 있고 기관지내시경검사에서 엽기관지보다 근위부(주기관지)로 침범의 증거가 없는 경우
- T1a 종양의 장경이 2 cm 이하
- T1b 종양의 장경이 2 cm 보다는 크고 3 cm 이하
- T2 종양 크기가 3 cm보다 크고 7 cm 이하 또는 종양이 다음 중 한 가지를 만족할 때: 주기관지를 침범했으나 기관분기부(carina)로부터 2 cm 이상 떨어져 있을 때; 내장측 흉막을 침범했을 때; 폐문까지 도달하였으나 전폐에 걸치지는 않은 무기폐나 폐쇄성 폐렴을 동반했을 경우
- T2a 종양의 장경이 3 cm 보다 크고 5 cm 이하
- T2b 종양이 장경이 5 cm 보다 크고 7 cm 이하
- T3 종양의 크기가 7 cm보다 크거나 종양이 다음 중 한 가지를 직접 침범했을 때: 흉벽(상고랑종양 포함), 횡격막, 종격동 흉막, 심장막; 기관분기부 2 cm 이내로 주기관지를 침범했으나 기관분기부를 침범하지는 않았을 경우; 전폐를 침범한 무기폐나 폐쇄성폐렴을 동반한 경우; 원발종양과 같은 폐엽(lobe)에 존재하는 종양결절(들)이 있을 때
- T4 크기에 상관없이 종양이 다음 중 한 가지를 침범했을 때: 종격동, 심장, 대혈관, 기관, 성대 신경(recurrent laryngeal nerve), 식도, 척추체, 기관분기부; 종양결절(들)이 원발종양과 다른 폐엽(different ipsilateral lobe)에 있는 경우

N 병기

- NX 국소림프절을 평가할 수 없는 경우
- N0 국소림프절 전이가 없는 경우
- N1 원발종양의 직접침범에 의해 같은 쪽 기관지주위, 폐문부, 또는 폐내 림프절 전이가 있는 경우
- N2 원발종양과 같은쪽 종격동 또는 기관분기부하 림프절 전이가 있는 경우
- N3 원발종양과 반대쪽 종격동, 폐문부 림프절 전이, 같은쪽 또는 반대쪽의 목갑비근 림프절이나 쇄골상 림프절 전이가 있는 경우

M 병기

- M0 원위부 전이가 없는 경우
- M1 원위부 전이가 있는 경우
- M1a 원발종양과 반대편 폐엽(contralateral lobe)의 종양결절(들)이 있거나 종양과 관련이 있는 늑막 결절들이 있거나 악성흉수 또는 악성심낭액이 있는 경우^a
- M1b 원격전이가 있는 경우

^a 폐암과 동반된 대부분의 흉막삼출은 종양에 의한 것이다. 그러나 여러 차례 검사에서 혈성이 아니고, 삼출액이 아니며 세포병리학적으로 음성이 나온 경우는 종양과 관련이 없는 것이며 이 경우 병기판정에서 M0으로 분류한다.

표 2. 소세포폐암의 두 단계 병기분류

병기분류	분류기준	TNM
제한병기	질환의 범위가 방사선치료 조사야 내에 포함되는 경우	악성 흉수를 제외한 모든 T (암이 한쪽 폐에만 국한) 반대측 폐문 및 쇄골상 림프절 전이를 제외한 모든 N (N0, 동측 폐문, 종격동 및 쇄골상 림프절 전이, 반대측 종격동림프절 전이) M0 (원격전이 없음)
확장병기	질환의 범위가 방사선치료 조사야를 벗어나는 경우	T4 (악성 흉수 혹은 심낭액) N3 (반대측 폐문 및 쇄골상 림프절 전이) M1 (반대측 폐 전이, 원격전이)

영상 유도 채취가 불가능할 정도로 흉수의 양이 너무 적거나 흉수의 세포병리학적 검사를 3회 시행하였음에도 불구하고 악성세포가 확인되지 않고, 흉수가 혈성도 아니면서 삼출액도 아니고, 임상적으로도 암과 관련이 없는 것으로 판단되는 경우에는 제한병기로 간주한다.

감소증, LDH의 현저한 증가가 관찰되는 경우에는 일측 혹은 양측 골수 흡인 및 조직검사를 해보는 것이 바람직하다.

PET/CT 검사는 소세포폐암의 병기판정에서 초기검사로 이용될 수도 있고 추가검사로 이용될 수도 있다.



3. 폐암 치료의 원칙

3.1. 폐암의 수술 원칙

폐암을 완전절제 수술을 할 수 있을지 여부는 환자의 생존에 가장 중요한 과정이고 전문적인 판단을 요하기 때문에 반드시 폐암 수술을 전문으로 하는 흉부외과 전문의가 판단하여야 한다.

폐암 수술 치료의 목표는 완전 절제(R0)이다. 불완전 절제(조직병리소견상 절제면에 종양이 남는 경우: R1, 육안적으로 불완전 절제된 경우: R2)를 하는 경우에는 폐암 치료에 아무 도움을 줄 수 없을 뿐만 아니라 오히려 환자의 삶의 질을 저하시키게 된다. 특히 R2 절제가 된 경우에는 방사선 치료나 항암 치료를 일시 지연시키거나 그런 치료들로 얻을 수 있는 잠재적인 이점을 감소시키며, 불필요한 통증으로 고통받게 된다. 따라서 현재의 폐암 병기 진단을 위한 진단 방법을 적절히 사용하여 시험적 개흉술이나 육안적 불안전 절제를 하는 경우를 가능한한 피해야 한다.

폐암의 조직학적 진단은 대부분의 경우 수술 전에 기관지 내시경 또는 경피침생검, 종격동 내시경 또는 흉강경을 통한 조직검사를 통하여 이루어지게 된다. 그러나 수술 전까지 조직학적 진단이 이루어지지 않은 경우에는 수술 중 조직학적 진단을 내린 후 해부학적 폐절제를 시행할 것을 권장한다. 대부분의 경우 스테플을 이용한 썬지절제를 한 후 이를 동결절편검사를 하여 확진할 수 있다. 병변이 폐 중앙부에 위치하여 폐를 일부 포함한 병변의 절제 조직검사가 불가능한 경우에는 침생검(세침생검 또는 코어 생검)을 통하여 진단을 하는 것을 추천한다. 절개 조직검사(incisional biopsy)나 종양을 통과하여 자르는 방식으로 썬지절제를 하는 것은 종괴가 암일 경우 육안적으로 경계를 침범하는 결과를 초래하기 때문에 시행하지 말아야 한다. 드물지만 만일 침생검 검사결과로 진단을 할 수 없는 경우에는 조직검사 없이 폐엽절제술을 시행하도록 한다. 그러나 전폐절제술이나 폐엽절제수술 이상의 수술은 암이라는 상당한 확신없이 시행하지 않아야 한다.

폐암 수술은 1) 폐암의 확진 및 수술 중 병기 확인, 2) 폐암의 완전절제, 3) 동측 림프절의 체계적인 샘플링 또는 완전 절제의 3가지 단계를 거치게 된다.

3.1.1. 폐암의 확진 및 수술 중 병기 확인

환자가 수술을 받을 수 있는 상태이면 수술 시에 폐암이 흉강내에 국한된 병변임을 반드시 확인하여야 한다. 개흉을 한 후에는 수술 전 흉강 내에 다른 병변이 의심되지 않았던 경우라 할지라도 모든 폐를 잘 촉지하여 병변이 더 있는지를 확인하여야 한다. 폐암 종괴가 다른 장기를 침범하여 붙어 있는지 여부를 확인하고 흉강 내 흉수, 흉막의 암 파종여부를 확인하여야 한다.

3.1.2. 폐암의 완전절제

현재 폐암의 표준수술은 폐기능이 적절한 환자에서는 병변의 범위에 따라 폐엽절제술, 폐엽소매절제술, 폐이엽절제술 및 전폐절제술이 포함된다. 일부 환자에서는 해부학적 폐분절절제술이 적절한 경우도 있다. 췌기절제술은 현재로서는 환자의 심폐기능이 불량하여 폐실질을 최대한 보존해야 하는 경우나 이소성, 동시성 다발성 폐암 환자에서만 예외적으로 적용할 수 있다.

비디오 흉부수술을 이용한 수술은 통상적인 폐암수술과 동일한 암수술 원칙을 적용할 수 있는 경우에 고려할 수 있다.

폐기능이나 다른 이유로 폐엽절제술이 어려운 환자는 제한적 절제술을 시행한다. 폐엽절제술이 불가능하고 전폐절제술을 해야 하는 경우에는 해부학적으로 절제면에 잔존암이 없도록 적절하게 절제가 가능하다면 전폐절제술 보다는 폐보존술식(소매절제술)을 시행하는 것이 좋다.

3.1.3. 동측 림프절의 체계적인 샘플링 또는 완전 절제

비소세포폐암의 수술 후 가장 중요한 예후인자는 종격동림프절 전이 여부이다. 따라서 수술 전부터 종격동림프절에 대한 평가가 매우 중요하다. 모든 환자에서 종격동내시경검사를 시행하는 데는 여러 이견이 많지만 적어도 흉부CT에서 증대되어 있으면서 조직검사가 가능한 종격동림프절은 개흉수술전에 조직검사를 시행하여야 한다. PET/CT에서 의심이 되는 종격동림프절이 있는 경우에는 흉부CT에서의 림프절 크기와는 상관없이 조직검사를 시행하여 전이가 있는지 또는 가양성인지를 확인하여야 한다. 또한 폐암이 폐 중심부에 위치하거나 하여 림프절 전이의 위험이 높은 환자에서는 개흉수술 전 종격동내시경검사를 고려하여야 한다. 단순 종격동내시경 이외에 확장 종격동내시경(extended mediastinoscopy), 전종격동절개(anterior mediastinotomy) 또는 기관지내시경 초음파나 식도내시경 초음파를 검사에 사용할 수 있다. 수술을 하면서 절제된 표본에 붙어 있는 림프절만을 검사하거나 비정상적으로 보이는 림프절만 샘플링하는 것으로는 불충분하기 때문에 항상 N1과 N2 림프절 완전절제술을 통한 맵핑을 시행하여야 한다. 최소한 편측 림프절 구역에 대한 림프절 샘플링은 시행하여야 한다. 즉, 우측의 경우 2, 3, 4, 7, 8, 9번 림프절 구역과 기관-기관지 앵글(10번) 폐엽간 림프절(11번)을 절제하여야 하고 좌측의 경우에는 5, 6, 7, 8, 9번

림프절 구역과 10, 11번 림프절을 포함하여야 한다. 각 림프절의 체계적인 생검으로 임상병기 cN0-1 환자의 24%에서 N2 병변이 증명된다. 따라서 림프절의 완전 절제는 치료 목적, N2 환자에서 관해 유도시 필요하다.

폐암 치료로 수술을 고려하는 환자에서 동반된 심폐질환, 폐 장애에 따른 장기 위험, 폐암이 부적절하게 치료 되었을 때 따르는 생존에 대한 위험 등으로 비롯된 수술 주변기 위험도를 알기 위해 수술 전 생리학적 평가를 반드시 시행하여야 한다.

나이가 폐암 환자에서 수술을 거부할 이유는 아니다.¹⁰³ 70세 이상의 환자에서 폐 절제술 후 사망률은 4~7%, 전폐절제술 후 사망률은 평균 14%로 보고되고 이는 70세 미만의 환자보다는 높으나 그 이유는 나이 자체 보다는 동반 질환에 따른 것으로 보인다.^{104,105} 80세 이상 환자에서 폐절제술에 따른 사망률은 보고가 적으나 폐엽절제술에 견딜 수는 있는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁴

계획된 수술을 시행함에 있어, 특히 흡연 등에 의해 동맥경화성 심혈관질환의 소인이 있는 환자에서는, 수술 전 심혈관 위험도 평가가 반드시 이뤄져야 한다. 관상동맥질환이 있으면 수술 후 30일 이내에 심근경색이나 사망의 위험이 증가한다.¹⁰⁶

폐암 절제를 고려하는 환자에서는 폐기능 검사를 실시해야 한다. 폐기능과 관계된 위험도를 평가하는데 있어 1초간 강제호기량(forced expiratory volume 1 second-FEV₁)과 일산화탄소 폐확산능(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide-DLCO)을 측정하는 것이 중요하다. 만약 FEV₁이 2 L 이상이거나 예측된 정상값의 80% 이상인 경우 추가적 검사 없이 전폐절제술을 포함한 폐 절제수술을 시행하고 FEV₁이 1.5 L 이상인 경우는 추가적 검사 없이 폐엽절제술을 시행한다.^{107,108} 흉부 방사선 검사상 간질성폐질환의 증거가 있을 경우에는 FEV₁이 적절하더라도 노력성 호흡곤란이 있을 경우 DLCO 측정이 필요하며 FEV₁ 또는 DLCO가 80% 미만인 경우 추가적 생리학적 검사를 하여야 한다.¹⁰⁹

수술 전에 측정한 FEV₁, DLCO가 비정상적인 환자에서는 절제 후 폐기능(predicted postoperative-ppo-lung function; %ppo)을 평가하는 것이 필수적이다. %ppo FEV₁이 40% 미만 또는 %ppo DLCO가 40% 미만인 경우는 수술주변기(perioperative) 사망 및 심폐합병증 발생의 고위험군으로 수술 전에 운동부하검사를 시행하여야 한다.^{110,111} %ppo FEV₁이 30% 미만 또는 %ppo DLCO가 40% 미만인 경우는 초고위험군(very high risk)으로 비수술적 치료를 권장한다.¹¹² 운동부하 검사를 하여 VO₂max가 10 mL/kg/min 미만인 경우 수술 후 사망과 심폐합병증 발생이 높은 초고위험군으로 비수술적 치료를 권장하며 VO₂max가 15 mL/kg/min 미만이고 %ppo FEV₁와 %ppo DLCO가 40% 미만인 경우 역시 초고위험군으로 비수술적 치료를 권장한다. 또한 환자가 1층 높이의 계단을 못 올라갈 때도 수술 후 합병증의 고위험군으로 비수술적 치료를 권장한다.^{113,114} PaCO₂가 45 mmHg 이상인 경우는 수술주변기 합병증 증가의 독립적인 위험인자는 아니나 추가적인 생리학적 검사를 권하며 SaO₂가 90% 미만인 경우는 수술주변기 합병증의 위험성이 증가하므로 추가적인 생리학적 검사를 권장한다.¹¹⁵ 폐기능이 매우 좋지 않은 환자에서, 폐기종이 있으나 균등하지 않고 암이 위치하여 제거할 폐엽을 주로 침범했을 경우에는 폐용적감소수술과 폐암절제를 같이 시행할 수 있다.¹¹⁶

흉부외과 전문의가 절제가 어려울 것으로 판단한 임상병기 I, II 환자는 근치적방사선치료를 받아야 한다.

3.2. 폐암의 방사선 치료 원칙

3.2.1. 비소세포폐암

3.2.1.1. 방사선량 및 분할방법

3.2.1.1.1. 근치적 방사선치료

3.2.1.1.1.1. 국소적으로 진행된 병기의 비소세포폐암

1987년에 Perez 등(RTOG 73-01)이 선량증가에 따라 더 좋은 생존율을 보고한 이후 절제 불가능한 비소세포폐암에서 6주간에 60 Gy의 방사선치료를 하는 것이 통상적인 표준방사선치료법으로 알려져 왔다.¹¹⁷ 그러나 통상적인 방사선치료는 여전히 종양의 완치율이 저조하였으며, 방사선치료 효율을 올리기 위한 노력으로 과분할방사선치료에 대한 임상연구가 시도되었다. RTOG와 ECOG에서 공동으로 시행한 연구 및 메타분석에서도 통상적 분할조사에 비하여 과분할조사가 좋은 경향은 보였으나 통계적인 유의성은 없었다.^{118,119} Cox 등은 60 Gy의 통상적 분할조사와 64.8~79.2 Gy를 하루에 2회 치료하는 과분할조사를 비교하여 생존율에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보고하였으나, 수행도가 좋고 체중감소가 없었던 환자군에서는 69.6 Gy의 과분할조사에서 우수한 결과를 보고하였다.¹²⁰ 12일 동안 1.5 Gy씩 하루 3회 총 54 Gy 조사하는 가속과분할방사선치료(Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy, CHART)와 통상적인 방사선치료를 비교한 연구에서는 CHART 군에서 우수한 국소제어율과 생존율을 보였으나 독성의 증가가 관찰되었다.¹²¹ 최근에 동시병용 항암방사선치료에서는 과분할치료에 따른 독성증가의 우려에 따라 통상적인 분할 방법을 권장하고 있다.

3.2.1.1.1.2. 수술이 불가능한 초기 병기의 비소세포폐암

초기 병기의 폐암이지만 폐기능저하, 심장기능저하, 기타 내과적 질환 또는 수술 거부 등의 이유로 수술을 시행하지 못하는 경우 근치적목적의 방사선치료를 고려하였으나 통상적인 방사선치료요법으로는 좋은 결과를 얻기 힘들었다. 따라서 일회 방사선치료량을 증가시키는 연구가 시작되었으며 최근 보다 정확한 치료가 가능한 영상유도(image-guided) 치료가 가능해지면서 정위적 방사선치료/수술이 활발하게 시도되고 있다. Nagata 등은 48 Gy/4fx의 정위적 방사선치료를 시행하여 98%의 국소제어율과 83%의 5년 생존율을 보고하였으며,¹²² Fakiris 등의 내과적으로 수술이 불가능한 1기 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 phase II 전향적 연구결과에 따르면 60~66 Gy/3fx의 정위적 방사선치료를 시행 후 50개월 추적관찰 결과 88.1%의 3년 국소제어율과 42.7%의 3년 생존율이 관찰되었다.¹²³ 정위적 방사선치료의 적절한 조사량과 분할횟수는 아직 정확하지는 않으나 Onishi 등의 후향적 연구결과에 따르면 BED (생물학적 등가선량)≥100 Gy인 경우 국소

제어율과 5년 생존율에서 통계적으로 유의한 향상을 보이는 것으로 보고하여 생물학적 등가선량 ≥ 100 Gy의 치료를 권장하고 있다.¹²⁴

3.2.1.1.2. 수술 후 방사선치료

수술 후 보조적 방사선치료는 일반적으로 완전절제가 되지 않은 경우와 종격동림프절이 침범된 경우에 추천되고 있다. 수술 후 방사선치료는 PORT 메타분석에서 전체생존율에 나쁜 영향을 끼치는 것으로 보고되었으나 이는 1기 병기 환자의 포함, 선형가속기 이전의 코발트(cobalt)치료를 이용한 치료결과를 포함하는 등 현재의 치료와는 많은 상이점이 있어 단순히 받아 들일 수 있는 결과가 아닌 것으로 판단되고 있다.¹²⁵ 또한 이 결과에서도 N2 병기의 경우에는 방사선치료가 도움이 되는 것으로 추천하였으나 통계적인 유의성은 없었다. 7,465명의 N0-2환자에 대한 SEER database를 분석한 결과에 따르면 47%의 환자가 수술 후 방사선치료를 받았고, N2 환자에서는 유의한 생존율의 증가가 있었으나, 이 연구도 현대의 방사선치료를 모두 만족하고 있지는 못하는 한계가 있다.¹²⁶ 현재는 N2 병기의 경우에는 대부분의 기관에서 수술 후 방사선치료를 추천하고 있으며, 이외의 경우에는 다른 위험인자를 고려하여 선택적으로 고려하고 있는 추세이다.

방사선 조사량은 통상적인 분할치료로 50 Gy 정도를 처방하고 있으며 절제연이 침범된 경우에는 잔존종양의 정도에 따라 60~66 Gy의 조사량을 추천하고 있다. 방사선치료 부위는 원발종양의 절단면과 종격동을 포함하는 것을 원칙으로 하고 있으며 쇄골상림프절을 포함하는 예방적림프절치료에 대하여는 논란이 있는 상태이다.

3.2.1.2. 예방적 종격동림프절 방사선치료

절제불가능한 비소세포폐암에서 근치적 방사선치료를 시행 후 주된 재발양상은 원발부위 또는 원격전이이기 때문에 발견 당시 이환되지 않은 림프절재발 보다는 국소부위 종양제어율을 더 중요하게 고려해야 한다. 따라서 국소치료 효율을 증가시키기 위해서는 육안적 종양만을 대상으로 방사선치료선량 증가를 시도해야 하며, 미세침윤암의 치료에는 항암화학제의 역할을 기대하는 것이 예방적 종격동림프절 방사선치료(elective nodal irradiation, ENI)를 피하는 이론적 근거가 될 수 있겠다. ENI가 생존율을 향상시킨다는 임상적 증거는 찾기가 어려운 반면, 치료 용적의 증가는 항상 방사선이 조사되는 정상조직 용적의 증가를 수반하여 치료에 의한 독성을 증가시킨다. 따라서 PET/CT나 경기관지초음파내시경(EBUS) 등의 추가적인 검사에 의하여 정확한 종격동림프절 병기 결정이 가능하고, 항암화학치료가 병행되는 경우에, 3차원입체조형치료(three dimensional conformal radiotherapy)로 근치적 목적의 고선량 방사선치료를 수행하고자 하는 경우 ENI를 생략함으로써 림프절 재발의 증가없이 선량증가가 가능하다는 보고가 증가하고 있다.¹²⁷⁻¹³¹ 하지만, 아직 데이터가 충분치 않아 논란의 여지가 있다. 더구나, 근치적 방사선단독치료의 경우에는 항암화학치료의 효과를 기대할 수 없기 때문에 ENI 시행 여부에 대하여 논란이 있으며, 추가적인 연구가 필요하다.

3.2.1.3. 3차원 입체조형치료

3차원 입체조형치료에 대한 제1, 2상 임상연구 결과에서 대부분 기존의 이차원적 방사선치료 방법에 비하여 선량 증가에도 불구하고 독성의 발생률은 증가시키지 않으면서 치료효과를 증가시킬 수 있었다.¹³² RTOG 9311 연구에서는 포함되는 폐용적의 크기에 따라 최대허용 선량 증가에 대한 임상 연구를 시행하였으며, V_{20} 이 25% 미만의 환자군에서는 83.8 Gy까지, V_{20} 이 25~36% 범위의 환자군에서는 77.4 Gy까지 안전하게 선량증가가 가능하였다.¹³³

3차원 입체조형치료에서 방사선치료의 대상이 되는 표적의 결정은 ICRU (International Commission on Radiation Units) Report 50 (표 3)의 권고에 따라 정의한다. 방사선치료 계획을 위하여 PET/CT의 이용을 권장하며 선량용적히스토그램(dose volume histogram, DVH)을 구하여 정상장기의 허용선량을 초과하지 않도록 한다(표 4). 치료 자세에서 전산화단층 촬영 영상을 획득하고 이를 치료계획에 이용한다. 가능한 조영제를 사용하여 표적이나 중요한 장기를 잘 그릴 수 있도록 한다.

3.2.1.4. 세기조절방사선치료(IMRT)

IMRT는 정상조직의 손상을 크게 증가시키지 않으면서 종양에 대한 방사선조사량을 증가시킬 수 있어 두경부암, 전립선암 등에서는 사용이 보편화 되어 있다. 하지만 폐암에서는 넓은 정상폐영역에 저선량의 방사선조사가 이루어지는 점과 호흡에 따른 종양의 움직임으로 인하여 선량계산이나 방법에 어려움이 있어 적용이 지연되어 왔다. 종양이 식도, 팔신경다발, 척수 등 중요 장기 근처에 위치한 경우에 IMRT가 도움이

표 3. The International Commission on Radiation Units Report 50 guidelines

Target	Definition
GTV (gross tumor volume)	육안적으로 보이는 원발종양이나, 1~1.5 cm 이상 크기의 림프절
CTV (clinical target volume)	육안적으로 보이지 않으나 임상 경과상 예측되는 원발종양 주위의 미세 침윤암이나, 종양에서 바로 침투할 수 있는 근접 림프절
PTV (planning target volume)	치료 중 환자 자세의 변화에 따른 오차나, 종양이나 주위 장기의 움직임에 따른 오차를 포함하는 표적

표 4. 정상장기의 선량제한

정상 장기	허용선량
폐	20 Gy 이상 투여 받는 폐의 용적(V_{20})이 30% 미만
식도	평균 식도 선량이 35 Gy 미만 55 Gy 이상 흡수되는 용적이 20% 미만
척수	최대선량이 45 Gy 미만
심장	전체 심장에 25 Gy 미만 최대선량이 50 Gy 미만

될 수 있을 것으로 고려하고 있으며, 호흡에 의한 종양의 움직임이 5 mm 이상인 경우에는 호흡제한 또는 호흡동기 치료 등을 시행할 것을 추천하고 있다.

3.2.2. 소세포폐암

3.2.2.1. 방사선 선량 및 분할방법

분할치료방법으로는 몇몇 전향적 연구에 따르면 항암화학치료를 병용하는 경우 일 1회 1.8 Gy 조사보다는 일 2회 1.5 Gy씩 조사하는 과분할조사(hyperfractionated radiation therapy) 방법이 급성부작용을 증가시키기는 하지만 심각한 부작용의 증가 없이 생존율을 증가시킬 수 있음을 보고하였다.¹³⁴ RTOG에서는 소세포폐암에서 항암화학치료를 병용한 일 1회 1.8 Gy 방사선조사법에서 급성부작용의 큰 증가 없이 61.2 Gy까지 방사선조사를 시행할 수 있다는 연구결과를 발표하여 소세포폐암에서의 조사가능한 방사선조사량에 대한 결과를 제시하였다.¹³⁵ 현재까지 정립된 방사선조사량이나 분할치료법은 제시되고 있지 않으나 많은 기관에서는 일반적으로 일 1회 통상적분할조사법으로 총 50 Gy내외의 방사선조사를 시행하고 있으며 일 2회 과분할조사 방법은 현실적으로 적용이 쉽지 않아 많은 기관에서 시행하고 있지는 않다.

3.2.2.2. 풍부 방사선치료의 시기

Murray 등의 Canada NCI 그룹의 3상 비교연구에 따르면 항암화학치료 시작 3주와 15주에 40 Gy/15fx의 방사선을 조사하여 치료결과를 비교한 결과 초기에 방사선치료를 시작하는 것이 무진행 생존기간과 생존율이 통계적으로 의미 있게 좋음을 보고하였다.¹³⁶ 처음부터 방사선치료가 시작되는 동시항암방사선치료와 3주기부터 순차 동시항암방사선치료를 비교한 JCOG의 전향적 연구결과에서도 초기부터 동시항암방사선치료를 시행하는 군에서 생존율의 향상을 보고한 적이 있으나 최종결과는 보고되지 않았다. 따라서 현재는 종양의 크기나 환자의 상태가 초기 방사선치료에 문제가 없는 경우라면 제한기의 소세포폐암에서 방사선치료를 초기에 시작하는 것이 원칙으로 받아들여지고 있다.

3.2.2.3. 방사선치료 표적

방사선조사영역의 범위는 항암화학치료 전 또는 후 중 어떠한 상태를 실제 치료영역으로 포함할지가 논란이 되어왔다. 이전까지는 항암화학치료 후 종양이 감소하더라도 처음의 종양이 있던 부위를 모두 포함하는 것을 권고하였으나 이후 두 가지 방사선조사영역을 비교한 연구에서 생존율에 차이가 없음이 보고되어 현재는 항암화학치료 후 방사선치료 시작 당시 줄어든 종양의 범위를 방사선조사영역으로 권고하고 있다.^{137,138} 방사선치료에 CT영상을 이용한 모의치료와 정확한 치료가 가능한 3차원입체조형치료가 보편화되어 방사선폐렴 등의 부작용을 최소화 할 수 있게 됨으로써 점점 더 방사선조사영역을 줄여가고 있는 추세이다. 다만 방사선조사 영역을 결정할 때 초기에 침범되어 있던 림프절 영역을 효과적으로 치료하고 확인하기 위하여 항암화학치료 전 최초에 검사한 흉부CT 등의 영상은 반드시 참고하여 치료범위를 결정할

것을 권고하고 있다.

3.3. 폐암의 항암화학치료 원칙

3.3.1. 절제 가능한 병기에서 항암화학치료: 수술 전 항암화학치료 및 수술 후 보조 항암화학치료

병리적 병기 IA, IB, IIA, IIB, IIIA에서 수술 후 5년 생존율은 73%, 58%, 46%, 36%와 24%로 알려져 있다.¹³⁹ 이는 수술한 대부분 환자들에서 재발하며, 치료 효과를 개선하기 위하여 재발 감소가 중요할 것이라는 의미로 해석될 수 있다. 비소세포폐암 환자의 재발 양상을 보았을 때 2/3에서 원격 장기 재발, 1/3에서 국소 재발이 되는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁰ 폐암의 절제 당시 미세 전이가 존재함이 주요 이유로 알려져 있어, 이를 조절하는 것이 재발을 줄이고, 생존기간을 향상 시키는데 도움이 될 것으로 판단된다.¹⁴¹ 이와 같은 배경에서 수술 전 항암화학치료가 고안, 개발되었다. 미국(MD Anderson Cancer Center)과 스페인(Spanish Lung Cancer Group)에서 IIIA 환자를 대상으로 수술 전 항암화학치료를 시행하였다.¹⁴²⁻¹⁴⁵ 이들 연구에서 수술 전 항암화학치료 군이 수술 단독 군 보다 우수한 중앙생존기간(Roth: 21 mos vs. 14 mos, $p=0.056$, Rosell: 22 mos vs. 10 mos, $p=0.005$), 3년(Roth: 43% vs. 19%, Rosell: 20% vs. 5%) 및 5년(Roth: 36% vs. 15%, Rosell 20% vs. 0%) 생존율을 보였다. 그러나 이 연구들은 대상 환자수가 너무 적고 수술 단독 군의 생존율이 너무 낮은 것이 문제점으로 지적되고 있다. 3상연구로 프랑스(French Thoracic Cooperative Group)에서 IB, II와 IIIA 환자(335예)를 대상으로 수술 전 항암화학치료를 시행하였다.¹⁴⁶ 항암화학치료 군과 수술 단독 군의 4년 생존율은 43.9%와 35.3% ($p=0.09$)이었고, 중앙생존기간은 37개월과 26개월 ($p=0.15$)로 유의한 차이가 없었다. 수술 전 항암화학치료로 3세대 항암제(paclitaxel+carboplatin)의 효과를 알아보고자 고안된 SWOG 9900 연구는 IB, II, IIIA (T3N0-1) 병기 환자 600예를 목표로 진행하다가 수술 후 보조항암화학치료의 효과에 대한 긍정적 임상 결과들이 발표되면서 354예 환자를 등록하고 조기 중단되었다. 이 연구에서 수술 단독 군과 수술 전 항암화학치료 군간의 생존기간(41개월 vs. 62개월, 사망위험도, 0.79; 95% 신뢰구간, 0.60~1.06; $p=0.11$) 및 무진행 생존기간(20개월 vs. 33개월, 사망위험도, 0.80; 95% 신뢰구간, 0.61~1.04; $p=0.10$)의 차이가 없었다.

Neoadjuvant Taxol/Carboplatin Hope (NATCH) 연구는 IA (T>2.0 cm), IB, II, IIIA (T3N1) 병기 환자 624명을 대상으로 수술 단독 군, paclitaxel+carboplatin, 3주기 수술 전 항암화학치료 군, 수술 후 보조항암화학 치료 군 간 무진행 생존기간을 비교하였다.¹⁴⁷ 5년 무진행 생존기간이 각각 34%, 37%, 38%로 수술 전 항암화학치료 군과 수술 후 보조항암화학 치료 군간에 차이를 보이지 않았다.

International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)은 완전 절제한 I, II, III 병기 비소세포폐암 환자를 대상으로 cisplatin을 근간으로 하는 보조 항암화학치료가 생존기간을 향상시킨다는 최초의 연구 보고이었다.¹⁴⁸ 이 연구는 1,867명의 I, II, III 병기 수술환자를 대상으로 수술 후 관찰한 군과 cisplatin을 근간으로

한 제재로 항암화학치료한 군으로 무작위로 배정하여 비교 관찰한 연구이다. 수술 후 관찰군과 비교하여 항암화학치료군에서 유의한 5년 생존율 증가(5년 생존율 44.5% vs 40.4%; 사망위험도 0.86; 95% 신뢰구간 0.76~0.98; $p<0.03$)와, 5년 무병 생존기간 증가(5년 무병생존기간 39.4% vs 34.3%; 위험도 0.83; 95% 신뢰구간 0.74~0.94; $p<0.003$)가 관찰되었다. 그러나 5년 이후 추적관찰 하였을 때 수술 후 보조 항암화학치료군에서 폐암과 무관한 사망 환자의 증가로 생존기간(사망위험도, 0.91; 95% 신뢰구간, 0.81~1.02; $p=0.10$)과 무병생존기간(사망위험도, 0.88; 95% 신뢰구간, 0.78~0.98; $p=0.02$)에서 유의함은 감소하였다.¹⁴⁹ Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9633 연구는 T2N0M0, IB 병기 폐암환자에서 수술 후항암화학치료로써 carboplatin+paclitaxel 병합요법의 효과를 시험하기 위하여 고안되었다.¹⁵⁰ 344명의 환자가 수술 4~8주 후, 관찰군과 carboplatin+paclitaxel 치료군으로 무작위로 배정되었다. 치료군에서 무병 생존기간의 유의한 향상이 관찰되었다(사망위험도 0.74; 90% 신뢰구간 0.57~0.96; $p=0.027$). 그러나 생존율은 향상된 경향을 보였지만 통계적 유의성은 없었다(사망위험도 0.80; 90% 신뢰구간 0.60~1.07; $p=0.10$). 3년 생존율에서는 유의한 향상을 보였지만 (79% vs. 70%; $p=0.045$), 5년 생존율에서는 차이가 없었다(60% vs. 57%; $p=0.32$).

JBR 10 연구와 Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) 연구는 초기 병기 비소세포 폐암에서 수술 후 cisplatin+vinorelbine 치료군과 관찰군을 비교한 연구이다. JBR 10 연구는 482명(ECOG PS 0 또는 1)의 IB (T2NO) 병기, II (T1N1 또는 T2N1) 병기 수술 환자를 대상으로, cisplatin+vinorelbine 치료군(242명)과 관찰군(240명)으로 무작위 배정하여 비교하였다.¹⁵¹ 치료군에서 관찰군과 비교하여 유의한 생존기간 증가(94 vs 73개월, 사망위험도 0.69, $p=0.04$)와 5년 생존율 증가(69% vs 54%, $p=0.03$)가 관찰되었다. 이 연구에서도 추적관찰(중앙 추적관찰 기간: 9.3년) 결과를 보고하였는데 수술 후 보조 항암화학치료의 생존기간에 미치는 유의함이 유지되었다(사망 위험도, 0.78; 95% 신뢰구간, 0.61~0.99; $p=0.04$).¹⁵² 그러나 병기에 따라서 수술 후 보조 항암화학치료가 생존기간에 미치는 영향을 분석하였을 때 II 병기에서는 보조 항암화학치료가 유의하였지만(사망위험도, 0.68; 95% 신뢰구간, 0.5~0.92; $p=0.01$) IB병기에서는 유의하지 않았다(사망위험도, 1.03; 95% 신뢰구간, 0.7~1.52; $p=0.87$). 관찰 군에서 폐암에 의한 사망 위험이 증가되었고($p=0.02$), 폐암 이외의 원인에 의한 사망 및 이차암 발생에서는 관찰 군과 보조 항암화학치료 군 간의 차이는 없었다.

ANITA 연구는 840명의 IB, II, IIIA 병기 환자를 대상으로 수술 후 cisplatin+vinorelbine 치료군과 관찰군으로 무작위 배정하여 비교하였다(중앙추적기간 70개월).¹⁵³ 2년, 5년, 7년 생존율은 각각 치료군에서 65%, 51%, 45%, 관찰군에서 63%, 43%, 37%였다. 5년 생존율은 I 병기, II 병기, IIIA 병기에서, 각각 치료군에서 62%, 52%, 42%, 관찰군에서 63%, 39%, 26%였다. 수술 후 항암치료는 II, IIIA 병기에서 유의하게 5년 생존율을 향상시켰으며, I 병기에서는 유의하지 않았다.

수술 전 혹은 수술 후에 항암화학치료가 생존기간에 미치는 영향을 비교하였던 메타분석에서 두 치료 사이에 효과의 차이는 없는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁴ 그러나 이 두 처방의 효과를 비교함에 있어서 계획된 항암화학처방을 받는 대상의 차이가 발생하게 되는 것은 해결하기 쉽지 않은 문제로 남아 있다. 예를 들어 최근 발표된 NATCH 연구에서 계획된 항암화학치료를 받았던 환자는 수술 전 항암화학치료 군에서 90%이

었지만, 수술 후 보조항암화학 치료 군에서는 단지 66%에 지나지 않아서 두 치료 계획의 효과를 직접 비교하는 데 문제가 제기되었고, 이는 수술 전 항암화학치료 보다 보조 항암화학치료 전략이 좀더 우월할 수 있음을 시사하는 소견이라 하겠다. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) 메타분석¹⁵⁵에서는 II, III 병기 비소세포폐암에서는 수술 후 보조 항암화학치료가 유익하였지만, IA, IB 병기에서는 유익함을 입증하지 못했다. 그러나 최근 시행된 NSCLC Collaborative 그룹의 메타 분석¹⁵⁶에서는 IB (중복이완과 항암화학 치료를 시행함에 있어 금기증이 없는 환자에 국한)를 포함한 II, III 병기에서 cisplatin을 근간으로 하는 수술 후 보조 항암화학치료를 권고하고 있다.

2010년판 미국 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 지침은 IB 병기의 환자에서는 수술 후 경과 관찰을 권장하고 있으며, 고위험군 환자(미분화 암, 혈관침범, 췌기 절제술, 근접 절연면, 4 cm보다 큰 종양, 또는 불확실한 림프절 침범 유무)에서는 보조 항암화학치료를 권고(카테고리 2B)하고 있다. 또한 이 지침에서는 T1-3N0-1와 위성결절에 의한 T3 또는 T4에서는 수술 후 보조 항암화학치료를 권장하고 있다.

3.3.2. 진행된 병기의 비소세포폐암에서 항암화학치료 원칙

임상적 예후인자(병기, 체중감소, 수행상태, 성별)는 생존기간을 예측하는데 도움이 된다. 수행도가 양호한(0~2) 진행된 병기 혹은 재발된 환자에서 1차 치료로 이용된다. 백금제제(cisplatin 또는 carboplatin)를 근간으로 하는 항암화학치료는 생존기간을 연장시키고, 증상 완화, 삶의 질 향상이라는 측면에서 최선지치 요법보다 나은 것으로 알려져 있다.¹⁵⁷ Cisplatin과 3세대 항암제(gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine)의 병합처방은 cisplatin 단독보다 효과적이다.^{158,159} 백금제제에 paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, irinotecan, etoposide, 또는 pemetrexed와 병합하여 사용하면 효과적이다. 백금제제에 3세대 항암제(gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine)의 병합처방으로 25~35%의 반응률, 4~6개월의 진행까지 기간(time to progression), 8~10개월의 중앙생존기간, 30~40%의 1년 생존율, 10~15%의 2년 생존율을 얻을 수 있으며 이들 병합처방 간 효과의 차이는 없다.¹⁶⁰ Cisplatin 병합처방은 치료반응 및 생존기간 측면에서 carboplatin 보다 유익하다.^{161,162} 그러나 약제간 부작용 차이를 고려하여 환자에 맞는 적절한 처방을 선택하는 것이 바람직하다. 1차 항암화학치료를 4주기까지 시행 후 치료반응이 없는 경우(SD 포함)와 그 전이라도 치료 중에 악화되는 경우(PD) 항암화학치료를 중단해야 하며, 최대 6주기 이상은 시행하지 않는다. 이는 항암화학치료로 치료 반응을 보이거나(PR) 정지상태(SD)에 있어도 악화될 때까지 6주기 이상 항암화학치료를 지속하는 것이 독성 측면에서 불리하고, 생존기간 측면에서 유익하다는 증거가 없기 때문이다.

항암제를 선택함에 있어서 비소세포폐암의 조직형과 분자생물학적 특성을 고려하는 것이 도움이 된다. 편평세포암을 제외한 비소세포폐암 환자에서 gemcitabine+cisplatin 처방보다 pemetrexed+cisplatin 처방이 부작용 및 효과 측면에서 유익하여 1차 항암화학치료 처방으로 고려할 수 있다.¹⁶³ EGFR 유전자 돌연변

이가 있는 경우 gefitinib 혹은 erlotinib를 1차 항암치료제로 처방하는 것을 고려할 수 있으며, 돌연변이가 없거나, 돌연변이 검사를 시행하지 않은 경우 백금제제를 근간으로 하는 항암화학치료를 권장한다.¹⁶⁴

환자가 70세 이상의 노인이라도 수행능력이 양호하면 항암화학치료를 포함한 적절한 치료를 해야 한다.^{165,166} 그러나 환자의 수행도가 불량한 경우에는(3 혹은 4) 나이에 관계없이 항암화학치료는 유익하지 못하다.¹⁶⁶ 백금제제를 근간으로 하는 1차 항암화학치료 중 또는 종료 후 재발된 경우 수행도가 양호(0~2)한 환자에서 docetaxel, pemetrexed, gefitinib, 또는 erlotinib를 2차 치료제로 선택할 수 있다.^{167,168} Docetaxel은 생존기간 및 삶의 질 측면에서 최선지지요법, vinorelbine, ifosfamide 보다 우수하다고 알려져 있다.^{169,170} Pemetrexed는 docetaxel과 비교 시 효과 면에서 비슷하지만 독성이 적다.¹⁷¹ 선암 및 대세포 폐암 환자에서 docetaxel 보다 pemetrexed 처방을 먼저 고려할 수 있다.¹⁷² Gefitinib와 docetaxel은 생존기간 측면에서는 차이를 보이지 않았지만 EGFR 돌연변이 양성 혹은 높은 copy 수를 가지고 있는 환자에서 gefitinib 처방으로 나은 무진행 생존기간 및 치료반응을 기대할 수 있다.^{173,174} Erlotinib는 최선지지요법보다 생존 기간 및 증상 악화까지의 기간을 연장한다.¹⁷⁵

EGFR 유전자 돌연변이 검사를 모든 선암 환자에서 시행하는 것은 향후 치료계획 수립에 도움이 될 것이다. KRAS에 대한 돌연변이를 가지고 있는 경우 EGFR tyrosine kinase에 효과가 없을 것임을 예측할 수 있다.¹⁷⁶ 또한 ERCC1은 백금제제, RRM1은 gemcitabine의 치료 효과를 예측하는데 도움이 된다는 연구 결과들이 있지만, 이를 확인하는 전향적 3상 임상 연구 결과가 부족하여 현재로서는 환자 진료에 적용하기에는 이른다.^{177,178}

진행된 병기 폐암에서 경피적 침흡인이나 객담으로부터 채취되는 적은 양의 세포를 이용하여 진단되는 경우 정확한 조직학적 진단 및 분자생물학적 검사 시행에 제한이 있다. 아직 증거는 충분하지 않지만 보다 정확한 조직학적 분류 및 분자생물학적 검사는 좀더 효과적이고 부작용이 덜한 항암화학치료 처방 및 생물학적 제제 선택에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대하고 있다. 따라서 임상 의사는 이들 검사를 시행하기 위하여 적절한 양의 조직을 얻음으로써 환자가 얻을 수 있는 이익과 조직검사에 따른 위험 및 치료 지연 등과 같은 잠재적 손해를 비교하여 합리적으로 접근하는 것이 권장된다.¹⁷⁶

3.3.3. 비소세포폐암의 항암화학치료 처방

3.3.3.1. 수술 후 보조적 항암화학치료 처방

Cisplatin ^{148,151,179}	Carboplatin ¹⁵⁰
Vinorelbine ^{148,151,179}	
Paclitaxel ¹⁵⁰	
Etoposide ¹⁴⁸	
UFT ¹⁸⁰	

3.3.3.2. 수술 전 항암화학 치료 처방

Cisplatin^{146,181}

Carboplatin¹⁸²

Docetaxel^{181,183}

Paclitaxel¹⁸²

3.3.3.3. 진행된 병기에서 항암화학치료 처방

Cisplatin^{159,160,184-190}

Carboplatin^{159,160,185,187}

Paclitaxel^{159,184,187,189}

Docetaxel^{159,160,169,188}

Vinorelbine^{187,189}

Gemcitabine^{159,160,185,189}

Irinotecan¹⁸⁸

Ifosfamide

Etoposide^{184,185}

Iressa¹⁹¹⁻¹⁹⁴

Erlotinib¹⁷⁵

Pemetrexed^{163,171,172}

Bevacizumab

3.3.4. 소세포암 항암화학치료의 원칙

항암화학치료는 소세포 폐암 환자의 치료에서 중추적 위치를 차지하고 있다. 제한병기와 확장병기 소세포 폐암은 각각 70~90%와 60~70%의 높은 치료반응을 기대할 수 있다. 그러나 중앙생존기간은 14~20개월과 9~11개월이며 2년 생존율은 각각 40%와 5% 이하로 알려져 있다. 수행도가 양호(0~2)한 제한병기에서는 동시 병합항암화학방사선치료를 권장하고, 확장병기에서는 항암화학치료를 권장한다. 뇌전이가 동반된 확장병기 환자에서는 신경학적 증상이 없는 경우 항암화학치료를 뇌 방사선 치료에 우선하여 시행한다. 제한병기에서는 etoposide+cisplatin (EP) 처방을 권장한다. Carboplatin 효과에 대한 임상 데이터가 충분하지 못하여 cisplatin에 금기증을 가지고 있는 환자나 순응도가 상당히 떨어지는 환자에서만 carboplatin으로 대체 처방을 고려해야 한다.^{195,196} 그러나 확장병기에서는 EP 처방과 효과 측면에서 동등하다는 임상 결과들이 있어서 cisplatin에 부작용이 예상되는 경우 carboplatin 대체 처방을 고려할 수 있다.^{195,197} 따라서 확장병기에서는 백금제제를 근간으로 etoposide 혹은 irinotecan을 병합처방하며, 최대 4~6주기 시행하는 것을 권장한다. 일본에서 시행된 연구¹⁹⁸에서 irinotecan 병합처방이 EP 처방보다 생존율 측면에서 우수함을 보고하였으나 이를 증명하기 위한 두 연구^{199,200}에서는 EP 처방과의 차이를 입증하지 못했다.

재발시 시행하는 항암화학치료 처방의 선택은 치료 시작 후 재발될 때까지의 기간 및 환자 수행능력을 고려하여 결정한다. 재발까지의 기간이 2~3개월 미만이고, 양호한 수행도(PS 0~2)를 보이는 경우 ifosfamide, irinotecan 또는 topotecan을 처방할 수 있으며, 재발까지의 기간이 2~3개월 이상에서 6개월까

지의 경우 topotecan 처방을 우선 권장하며 이외에 irinotecan, belotecan, cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine (CAV), gemcitabine, taxane, 경구용 etoposide, vinorelbine을 고려할 수 있다. 6개월 이후에 재발을 한 경우 감수성 재발로 판단하여 이전에 사용하였던 항암화학치료 처방을 다시 하는 것을 추천한다.

3.3.5. 소세포암의 항암화학치료 처방

3.3.5.1. 제한병기

Cisplatin¹³⁴ Carboplatin²⁰¹
Etoposide^{134,201}

3.3.5.2. 확장병기

Cisplatin^{198,202-204}
Carboplatin²⁰¹
Etoposide²⁰¹⁻²⁰⁵
Irinotecan¹⁹⁸
Cyclophosphamide^{205,206} Belotecan²⁰⁷⁻²⁰⁹
Doxorubicin^{205,206}
Vincristine²⁰⁶

3.4. 지지요법(supportive care)

3.4.1. 통증 조절

암 환자를 진료할 때 통증에 대하여 통증을 호소하는 부위, 통증의 성격, 통증의 악화 혹은 완화 요인, 통증의 강도 및 시간에 따른 통증 구분[급성, 만성, 돌발성 통증(breakthrough pain)] 등 구체적이고 자세한 문진을 자주 해야 한다. 통증 강도는 0점부터 10점까지의 숫자 통증 등급(numerical rating scale, NRS) 또는 얼굴 통증 등급(faces pain rating scale)을 이용하여 평가한다. 통증 조절을 위한 약물 처방은 세계보건 기구(WHO)에서 권장하는 3단계 사다리 투약 지침이 일반적으로 사용되고 있다.^{210,211} 개별 환자에 따른 적절한 약제의 선택, 용량 및 투여 방법 등을 정하는 것이 중요하다. 투약 방법에 있어서 우선 경구 약제의 사용을 고려한다. 구역질, 구토 등 소화기 증상으로 경구 투약이 어려운 경우 경피적 패취 혹은 좌약 등을 고려할 수 있다. 경증의 통증(NRS: 1~3)에는 acetaminophen 혹은 비스테로이드성 소염제(NSAID) 등 비마 약성 약제, 중등증 통증(NRS: 4~6)에는 약한 마약성 약제, 중증 통증(NRS: 7~10)에는 강한 마약성 약제를

처음부터 처방한다. 통증의 강도에 따른 약제 투약 및 용량 적정에 대한 자세한 방법은 그림 1과 2를 참고한다. 비마약성 약제는 통증의 조절여부를 확인해 가면서 최대 용량으로 증량할 수 있다. 비스테로이드성 소염제의 경우 최대 용량으로 통증이 조절되지 않는 경우 증량하여도 효과 개선이 없는 천장효과(ceiling effect)가 있고, 부작용만 증가하므로 다른 계열의 비스테로이드성 소염제로 바꾸어야 한다. 이와 다르게 마약성 약제는 천장효과가 없음으로 통증 조절을 위하여 용량을 제한 없이 증량할 수 있다. 통증 조절 약제에서 적정 용량이라 함은 조절이 어려운 부작용이 없이 통증이 조절되는 용량을 말한다. 따라서 통증이 적절히 조절되지 않거나, 부작용이 심하면 표 5과 6의 마약성 약제등용량표를 이용하여 다른 마약성 약제로 변경해야 한다. 이전 약제가 효과적이었던 변경하고자 하는 새 마약성 약제는 불완전 교차내성을 고려하여 약제등용량표를 이용하여 이전 약제의 50~75% 용량을 투약한다. 이전 약제가 효과적이지 못하였을 경우는 100~125% 용량을 투약한다. 돌발성 통증에 대비하여 1일 요구되는 마약성 약제 용량의 10~20%로 속효성 약제를 필요한 경우 사용할 수 있도록 처방한다. 마약성 약제의 부작용은 환자 개인별 차이가 크므로 자세히 관찰해야 하며 변비와 이전 마약성 약제 사용시 오심이 있었던 경우 이를 예방하기 위한 투약이 필요하다.

그림 1. 통증의 강도에 따른 약제 투약 방법

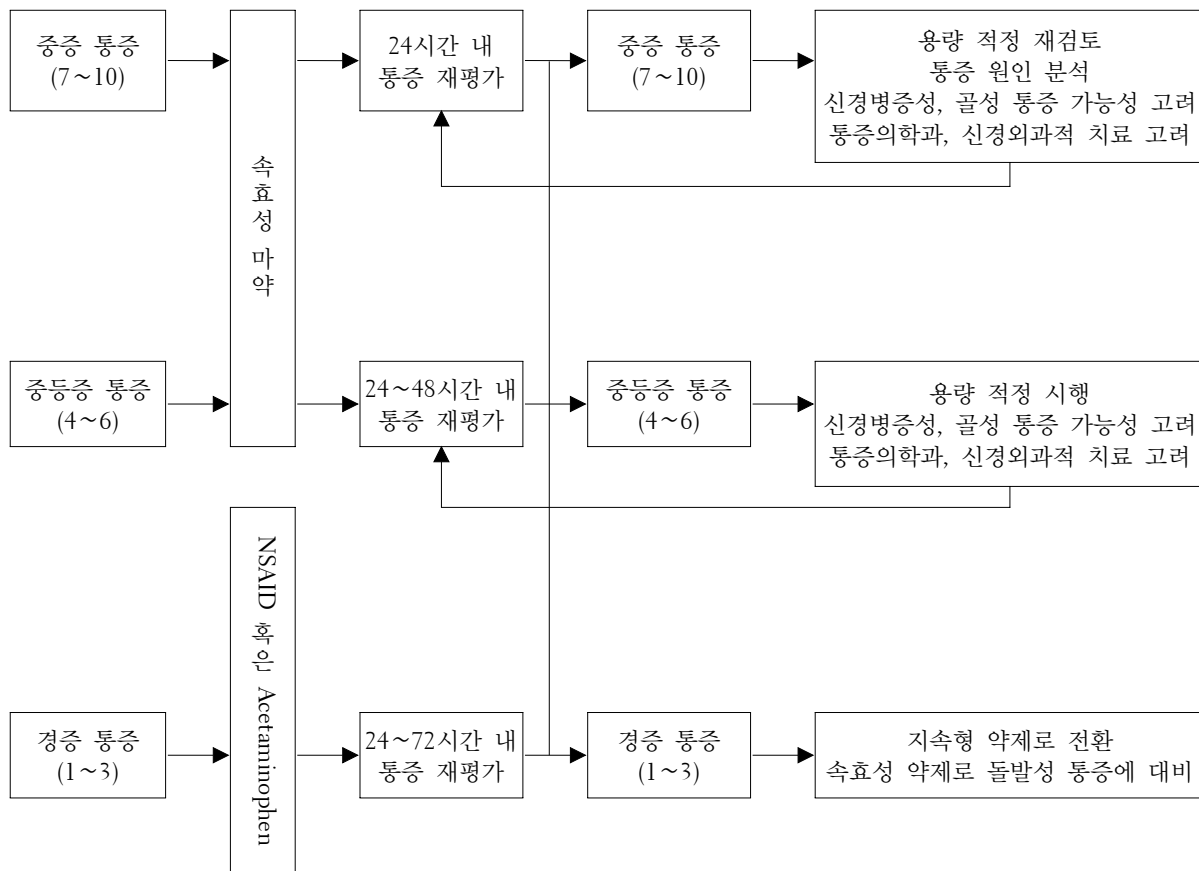


그림 2. 중등증 이상 통증(4~10)에서 속효성 마약을 이용한 용량 적정 방법

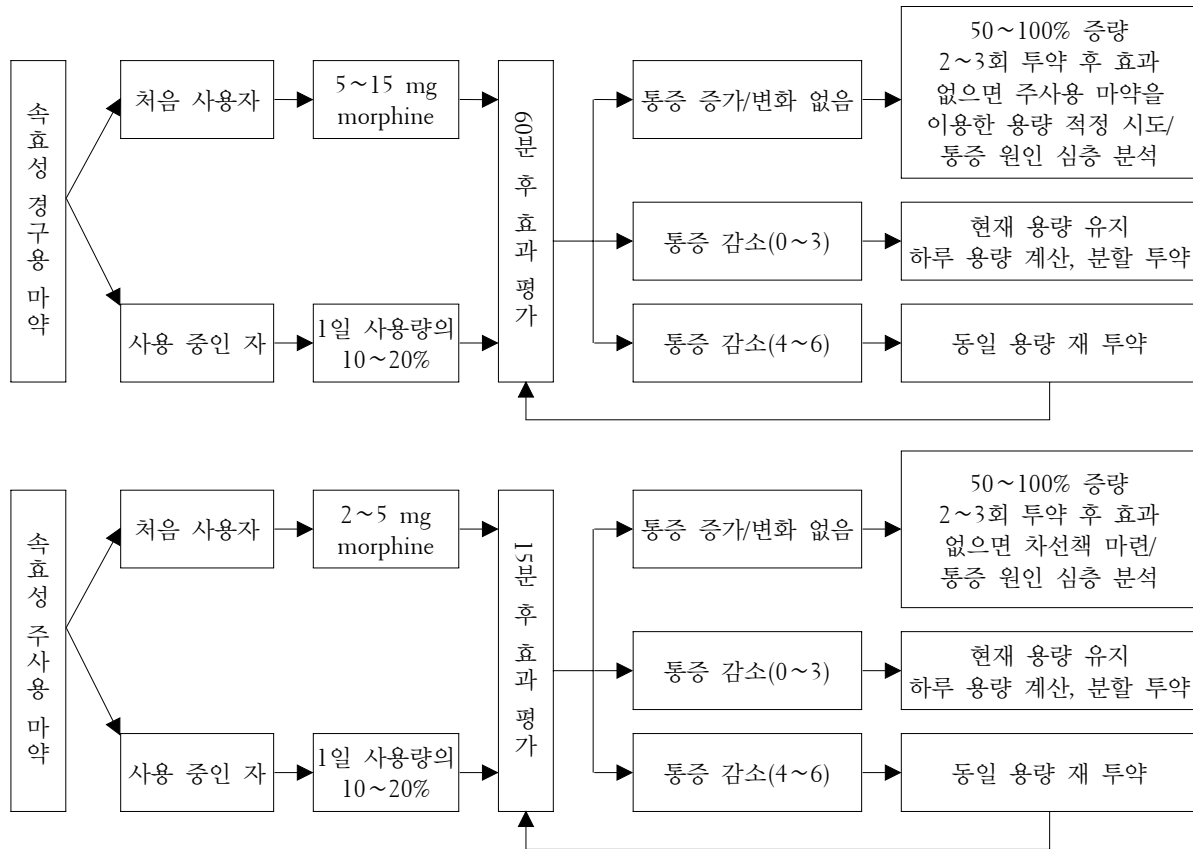


표 5. 마약성 약제 동등 용량표

Opioid Agonist	Parenteral Dose	Oral Dose	Factor (IV to PO)	Duration of Action
Codeine	130 mg	200 mg	1.5	3~4 h
Fentanyl	100 mcg	--	--	1~3 h
Hydrocodone	--	30~200 mg	--	3~5 h
Hydromorphone	1.5 mg	7.5 mg	5	2~3 h
Morphine	10 mg	30 mg	3	3~4 h
Oxycodone	--	15~20 mg	--	3~5 h
Tramadol	--	50~100 mg	--	3~7 h

표 6. 경피적 펜타닐 패취 동등 용량표

Transdermal	Morphine		Oxycodone		Hydromorphone		Codeine	
Fentanyl	IV/SQ	Oral	IV/SQ	Oral	IV/SQ	Oral	IV/SQ	Oral
25 mcg/hr	20 mg/d	20 mg/d	15 mg/d	30 mg/d	1.5 mg/d	7.5 mg/d	130 mg/d	200 mg/d
50 mcg/hr	40 mg/d	120 mg/d	30 mg/d	60 mg/d	3.0 mg/d	15.0 mg/d	260 mg/d	400 mg/d
75 mcg/hr	60 mg/d	180 mg/d	45 mg/d	90 mg/d	4.5 mg/d	22.5 mg/d	390 mg/d	600 mg/d
100 mcg/hr	80 mg/d	240 mg/d	60 mg/d	120 mg/d	6.0 mg/d	30.0 mg/d	520 mg/d	800 mg/d

3.4.2. 뼈 전이의 관리

뼈 전이가 있는 환자에서 국소 통증이 있는 경우는 외부 방사선 조사를 실시한다. 분할 방사선 치료가 통증을 장기간 그리고 예측 가능하게 조절할 수 있는 방법이다.²¹² 일회 고선량 외부 방사선 치료는 남은 생존 기간이 3개월 미만이거나 크기가 작은 사지의 병변인 경우 사용하는 것이 좋다.²¹³ 전신 부신 피질 호르몬(prednisone, 20~40 mg/d)의 사용은 방사선 치료와 같이 사용하면 통증을 줄일 수도 있다.²¹⁴ 방사선 치료에 반응하지 않는 환자는 bisphosphonates를 단독이나 부가적으로 사용할 수 있다.²¹⁵ 외부 방사선 치료가 효과가 없는 경우 calcitonin을 사용할 수 있다.²¹⁶ 여러 종류의 방사성동위원소치료를 시행할 수 있고 진통제나 방사선 치료에 반응이 없는 경우 고려하여야 한다. 뼈 전이가 있는 환자에서 4주 이상 생존이 예측되고 전신 상태가 만족할 만한 경우 무게를 감당하는 뼈의 골절의 가능성을 줄이기 위하여 수술적 고정을 할 수 있다. 대퇴골이나 상완골에는 골수내 고정을 하는 것이 선호된다.²¹⁷

3.4.3. 경막외 척수(epidural spinal cord) 전이의 관리

경막외 척수전이 환자는 즉각적으로 치료를 실시하여야 한다. 마비가 없고 활동이 가능한 환자는 고용량 부신피질 호르몬제와 방사선 치료를 실시하여야 한다. 고농도 dexamethasone에 부가적 방사선 치료를 실시한다. 증상이 없는 경막외 척수 압박이 있는 경우 방사선 치료를 실시한다.²¹⁸ 경막외 척수 압박이 있고 척추가 불안정하고 신경학적 악화가 따라오는 경우, 치료가 어려운 통증, 보존요법에 실패한 경우 수술적 치료가 적용된다.²¹⁹ 척추가 불안정한 경우 골 압박, 사지 마비의 경우 먼저 수술을 실시하고 방사선을 실시한다.²²⁰

3.4.4. 뇌 전이의 완화치료

증상이 있는 뇌전이 환자는 전뇌 방사선 치료를 하는 동안 dexamethasone 16 mg/일을 반드시 같이 투여하고 그 후 빨리 용량을 줄여 중지한다.²²¹ 다발성 뇌전이가 있는 환자는 반드시 전뇌 방사선 치료를 받아야 한다.²²² 수술적 제거가 불가능한 환자에 2~4개 뇌전이가 있거나 수술 후 뇌전이의 재발한 경우 전뇌 방사선 치료와 함께 뇌정위 방사선수술(stereotactic radiosurgery)을 실시한다.²²³

3.4.5. 기침과 호흡곤란의 완화 치료

호흡곤란을 일으키는 교정 가능한 병변으로 주기관지의 국소 폐쇄, 많은 양의 흉수, 동반된 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 급성악화 같은 병을 먼저 생각한다.²²⁴ 호흡곤란이 있는 모든 폐암 환자의 약물학적 접근 방식은 산소, 기관지 확장제, 부신피질 호르몬제, 항생제, 아편약제를 사용할 수 있다.²²⁵ 호흡곤란이 있는

모든 폐암 환자의 비약물적 접근 방식으로 환자 교육, 호흡조절, 활동 조절, 긴장 이완, 정신적 도움을 포함한 방법으로 호흡곤란의 조절에 사용한다. 지속적으로 기침하는 폐암환자는 아편제제(opioids)가 가장 좋은 기침 억제제이고 반드시 사용하여야 한다.²²⁶ 악성 흉수를 동반하고 초기에 호흡곤란을 동반한 경우는 흉수 천자를 실시하여 흉수를 뽑아준다. 폐암 환자의 전신 상태가 나쁘고 남은 생존기간이 길지 못한 경우 반복 흉수 천자로 조절한다.²²⁷ 폐암 환자에서 수행도가 좋고 첫 흉수 천자나 흉강경으로 다시 폐가 퍼진 경우 늑막 유착술(pleurodesis)을 실시한다. 소세포 폐암 환자의 악성 흉수의 치료의 선택은 전신적 항암 화학 치료이다.²²⁸ 중심 기도 폐쇄 환자에게 폐쇄 형태(기도의 내부나 외부의 폐쇄여부)를 알기 위하여 기관지내시경은 반드시 실시하여야 하며 이러한 경우 치료 기관지내시경 방법을 이용한 기도내 종양의 제거(laser, electrocautery, APC)나 스텐트의 삽입을 실시하는 방법이 환자의 호흡곤란이 빠르게 향상시키는 방법이다. 냉동치료(cryotherapy), 근접치료(brachytherapy), 광역동치료(PDT) 같은 방법은 효과적이거나 초기에 호흡곤란을 해소하지는 못한다.²²⁹

3.4.6. 객혈의 완화 치료

대량 객혈 환자를 치료할 때 가장 중요한 원칙은 충분히 기도를 유지하는 것이다. 기도 삽관이 필요하면 표준형태의 기도튜브를 사용한다. 대량 객혈 환자는 조기 기관지내시경이 출혈의 원인을 확인하고 출혈 부위를 정확히 알기 위하여 필요하다. 대량 객혈 환자를 기도내 치료는 출혈 부위를 누르는 탐폰삽입법(tamponade), argon plasma coagulation, Nd-YAG laser, 전기소작을 시행한다. 대량 객혈 환자에서는 기관지 동맥 색전술을 시행할 수 있다.²³⁰ 대량 객혈이고 지속되는 환자에서 출혈이 내시경상 확인이 되는 경우 절제가 가능하면 수술을 시행하고 불가능한 경우에는 방사선 치료를 고려한다.²¹² 심한 객혈을 하는 환자엔 근접치료(brachytherapy), 레이저치료, 광역동치료(PDT), 또는 기관지 동맥 색전술 등의 치료가 추천되며 궁극적으로는 출혈 병소를 수술적으로 절제하는 것을 고려한다.

3.4.7. 기관지 식도 누공의 완화 치료

악성 기관지 혹은 기도 누공이 있는 경우 식도와 기관지 동시에 스텐트를 실시하는 것이 증상 호전에 좋은 결과를 가져온다.²³¹ 기관지 식도 누공이 있는 어떤 환자도 치료목적의 수술은 하지 말아야 하며 진행성 폐암이 있는 환자에서 식도 우회 수술도 시도하지 말아야 한다.²³²

3.4.8. 상대 정맥 폐쇄의 완화 치료

증상이 있는 상대 정맥 폐쇄 환자에서 방사선 치료나 스텐트의 삽입, 혹은 두 방법을 다 실시하여 치료한다.²³³



4. 폐암의 병기별 치료

4.1. 비소세포폐암

4.1.1. 병기 I (T1-2aN0)

병기 I은 IA (T1N0M0)와 IB (T2aN0M0)를 포함한다. IA기의 생존율은 약 75~85% IB기의 생존율은 60% 정도이다.^{99,234} 임상적 병기 I인 경우 폐기능 및 전신상태가 수술을 받는데 지장이 없다면 근치적 절제술을 하는 것이 원칙이다. 구역절제술이나 썬기절제술등의 제한적절제술(limited resection)은 폐엽절제술에 비해 낮은 생존율과 높은 국소 재발률을 보이는 것으로 보고되기 때문에 폐엽절제술을 받는데 지장이 없는 환자에서는 제한적절제술 보다는 폐엽절제술을 시행 하는 것이 좋다.^{235,236} 그러나 폐기능이 나쁘거나 다른 의학적 이유로 폐엽절제를 받을 수 없는 환자에서는 제한적절제술을 시도할 수 있으며 국소재발을 줄이기 위해 수술 중에 근접방사선치료를 시행할 것을 권장한다.²³⁷⁻²³⁹ 제한적절제술 중에서도 해부학적인 구역절제술이 썬기절제술에 비해 국소재발률이 낮고 생존율이 우수하기 때문에 제한적절제술을 시행할 경우에는 구역절제술을 우선적으로 고려하여야 한다.^{236,240,241} 최근에 크기가 2 cm 이하의 주변부 폐암에서는 구역절제술이 폐엽절제술과 비교하여 장기 예후가 차이 없다는 결과들이 발표 되고 있다.²⁴²⁻²⁴⁴ 특히 기관지폐포암의 경우 제한적절제술 만으로도 충분하다는 보고가 있으나 아직 광범위한 장기자료가 부족하고 수술 후 폐기능 보존 효과에 대한 논의도 정립되지 않았으므로^{245,246} 폐기능이 좋고 건강한 환자에서는 폐엽절제술이 우선적인 방법으로 권장한다.

전폐절제술은 장기 생존율의 위험인자이므로 엽기관지 근위부 병변이나 주기관지를 침범한 경우에는 가능한 소매폐엽절제술을 시행하여야 한다.²⁴⁷⁻²⁴⁹ 최소침습수술의 한 방법인 흉강경 수술은 안정성 및 장기 성적이 개흉술과 차이가 없고 수술 후 회복이 빠른 장점이 있는 것으로 보고되고 있으므로 수술자의 판단에 따라 시행할 수 있다.²⁵⁰⁻²⁵³

완전절제 후에는 보조치료가 생존율을 향상 시킨다는 보고가 없어 추천 되지 않는다. 그러나 IB기의 고위

협균(미분화암, 혈관침윤, 4 cm 이상의 종양, 장측흉막침윤, 근접절연면) 환자에서는 보조항암화학치료를 고려할 수 있다. 불완전 절제된 경우(R1, R2)에는 재절제하거나 방사선치료를 한다.

폐기능저하 또는 내과적 질환 때문에 수술이 불가능하거나 수술을 거부하는 경우에는 근치적 방사선치료를 시행할 수 있으며 치료 후 5년 생존율은 13~39%로 보고되고 있다.^{254,255} 최근에는 삼차원입체조형치료(three-dimensional conformal radiation therapy), 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy) 혹은 정위적 방사선치료(stereotactic body radiation therapy) 등의 정밀방사선치료법을 사용하여 생존율이 더욱 향상된 것으로 보고되고 있다.^{123,256,257}

4.1.2. 병기 II (T2bN0, T1-2N1, T3N0)

병기 II는 IIA (T2bN0, T1-2aN1)과 IIB (T3N0, T2bN1)로 분류한다. 수술 후 5년 생존율은 각각 50%, 40% 정도이다.^{99,234} 임상적 II기 비소세포암의 일차 치료는 근치적절제술과 수술 후 보조항암화학치료를 하는 것이 원칙이다. 기존의 II기에 해당하는 T1-2N1과 T3N0 군뿐 아니라 개정된 제7차 병기분류에서 새롭게 II기에 포함된 T2bN0 군에서도 보조항암화학치료가 유의하게 생존율을 향상시키는 것으로 보고되어 있다.^{151,152,258}

N1 림프절의 전이 양상에 따라 엽림프절 전이군과 엽외 및 폐문부림프절 전이군의 생존율을 비교한 결과 엽림프절 전이군에서 생존율이 높았으며 엽외 및 폐문부림프절 전이군의 생존율은 단독전이가 있는 N2기와 통계학적인 차이가 없다는 보고가 있으나 치료 방법의 차이는 없다.²⁵⁹⁻²⁶¹ 소매폐엽절제술과 전폐절제술을 비교한 무작위 실험은 보고된 바 없으나 각 수술을 시행 받은 군을 비교한 연구결과들을 보면 전폐절제술을 시행한 경우 소매폐엽절제술에 비해 생존율 및 국소 재발율은 차이가 없는 반면 수술 사망률과 합병증은 높아 완전절제가 가능하다면 전폐절제술보다는 소매폐엽절제술을 시행할 것을 권장한다.²⁶²⁻²⁶⁴ 수술 절단면이 양성(R1, R2)인 경우에는 재절제술 또는 방사선치료를 시행하고 항암화학치료를 하여야 한다. 완전절제술 후에는 보조방사선치료가 생존율을 오히려 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고되어 시행하지 않는다.²⁶⁵

흉벽 침윤 T3N0 폐암에서 장기 생존율을 결정하는 가장 중요한 요인은 완전절제 여부이다.²⁶⁶⁻²⁶⁸ 벽측흉막 밖을 침범하지 않은 것이 확실한 경우에는 흉막외절제와 흉벽절제 간에 생존율의 차이가 없으므로 흉막외절제만 하여도 충분하다.²⁶⁹ 하지만 벽측흉막보다 외부 조직으로 침범하였는지 확실치 않은 경우에는 흉벽을 포함하여 en bloc resection을 하여야 하며 종양과 흉벽을 분리하여 제거하는 것을 지양해야 한다. 완전절제된 경우에는 수술 후 방사선치료가 생존율을 증가시킨다는 보고가 없으므로 추가적인 방사선치료는 하지 않고 보조 항암화학치료만 시행한다.^{266,268} 완전절제를 하지 못한 경우에는 재절제술 또는 방사선치료를 시행하고 추가적인 항암화학치료를 시행하여야 한다. 기도근위부나 종격동을 침범한 경우에도 치료 원칙과 수술 후 보조적치료는 이와 동일하다.

종격동을 침범하는 T3 폐암은 5년 생존율이 25% 정도로 말초형 암에 비해 예후가 나쁘다.^{266,270,271} 이런 환자들을 대상으로 한 수술적 완전 절제 이후 방사선 치료에 대한 보고는 없다. 그러나 불완전한 수술적

절제를 하였다면 수술 후 방사선치료를 하는 것이 도움이 될 수 있다.

수술 전 항암화학치료는 수술 후 시행하는 경우보다 환자들이 정해진 과정을 다 마칠 가능성이 높고, 잠재 원격전이(occult distant metastasis)를 더 빨리 치료할 수 있다는 점, 수술 전 하향병기조정(downstaging)이 되어 수술적 절제를 용이하게 할 수 있다는 점에서 고려되고 있으나 생존율을 향상 효과와 항암화학치료의 유독성을 고려할 때 II기 비소세포폐암에 대한 통상적인 치료법으로는 부적절하며 임상시험에 한하여 시행하여야 한다.^{146,272,273}

4.1.3. 병기 IIIA

새로이 개정된 비소세포폐암 병기 체계에서 IIIA 병기는, T3 종양이 N1 전이를 동반한 경우(T3N1), T4 종양이 N0 또는 N1 전이를 동반한 경우(T4N0-1), 그리고 T1-3 종양이 N2 전이를 동반한 경우(T1-3N2)로 정의된다. 과거 병기 체계에서 IIIB 병기에 포함되었던 T4N0 및 T4N1은 향상된 생존율²⁷⁴⁻²⁷⁸에 근거하여 새로이 IIIA 병기로 분류되었다.⁹⁹

4.1.3.1. T3N1 또는 T4N0-1

T3 또는 T4 종양은 그 위치에 따라 상고랑(superior sulcus), 흉벽, 기도근위부(proximal airway) 또는 종격동을 침범한 경우로 정의된다. 이와 같이 주변 조직으로의 국소적 침범이 동반된 T3 또는 T4 종양에서 종격동림프절 전이가 동반되지 않은 경우 수술적 절제의 대상이 될 수 있다. 반면, 종격동림프절 전이가 동반된 경우 수술적 절제는 일반적으로 추천되지 않는다. 따라서, 정확한 병기 결정 및 적절한 치료방침을 위해 종격동림프절 전이 여부를 철저히 조사하는 것이 중요하다. 치료 방침은 해당 종양의 위치와 침범 부위에 의해 결정되는데, 크게 상고랑을 침범한 경우와 흉벽, 기도근위부 또는 종격동을 침범한 경우로 구분할 수 있다.

상고랑종양의 치료방침을 결정하는데 있어 가장 중요한 요소는 수술적 절제 가능성 여부이다. 따라서, 종격동림프절 전이 및 원격전이의 증거가 없는 상고랑종양은 경험 있는 흉부외과 의사가 그 절제가능성을 평가해야 한다. 수술을 고려하는 경우 흉부CT 뿐만 아니라 자기공명영상으로 흉곽입구(thoracic inlet)와 팔신경다발(brachial plexus)의 침범여부를 평가 해야 한다. 쇄골하 혈관이나 척추체를 침범하고 있는 경우 과거에는 절제가 불가능한 것으로 알려져 있었으나 최근 많은 경험을 쌓은 일부 센터에서 만족할 만한 결과를 보고하고 있으므로^{274,276} 상고랑종양의 수술적 절제는 경험이 풍부한 센터에서 시도되는 것이 바람직하다. 근치적 절제를 목적으로 수술이 계획된 상고랑종양 환자는 흉부CT 또는 PET/CT의 소견에 관계없이 경부 종격동내시경을 시행받아야 하고, 종격동림프절 전이가 있는 경우 수술적 절제는 금기다. 상고랑종양을 절제하는 경우 완전절제 여부와 폐엽절제술 이상의 수술을 한 경우 우수한 장기생존을 기대할 수 있다고 보고되고 있어²⁷⁹ 상고랑종양은 가능한 한 완전절제를 시행하여야 하며 폐쇄기절제가 아니라 폐엽절제술을 시행하여야 하고 이와 더불어 암이 침범된 흉벽 구조물을 동반절제하여야 한다. 절제 가능한 상고랑종양

환자는 수술 전 동시병용항암화학방사선치료를 시행하고 수술을 시행하는 것이 우선적으로 추천된다. 절제 가능성이 불분명한 환자는 동시병용항암화학방사선치료를 우선 시행하고 이후 절제 가능성 여부를 재평가한다. 그 결과 절제가 가능하다고 평가된 환자는 수술을 시행하며 수술 후 항암화학치료를 시행한다. 절제가 불가능하다고 재평가된 환자는 근치적 방사선치료를 완결하며 추후 항암화학치료를 시행한다. 처음부터 절제가 불가능하다고 판단된 경우 근치적 동시병용항암화학방사선치료가 추천된다. 수술전 동시병용항암화학방사선치료를 시행하고 수술을 시행한 상고량종양 환자의 2년 생존율은 50~70%이다.^{278,280-282}

흉벽, 기도근위부 또는 종격동을 침범한 T3 또는 T4 종양의 경우 수술적 절제가 우선 추천된다. 수술전 동시병용항암화학방사선치료 또는 항암화학치료를 먼저 시행하고 수술할 수도 있다. 수술시 종양이 완전히 제거된 경우 추가 치료는 시행하지 않는다. 다만, 수술 전 항암화학치료를 시행하지 않고 수술한 환자의 경우 수술 후에 항암화학치료를 시행할 수 있다. 수술시 종양이 불완전 제거된 경우 해당 종양에 대해 재절제를 시행하거나 동시병용항암화학방사선치료를 시행한다. 원발암과 같은 폐엽에 위성병변(들)이 있어서 T3 병변이면서 N0-1인 환자는 수술절제로 20%의 5년 생존을 기대할 수 있다.^{186,283} 또한 기관분기부(carinal) 침범이 있는 임상병기 T4N0-1 환자에서 기관분기부 절제를 시행한 경우 약 10~15%의 수술 사망률을 보이고 국소재발률도 높으나 약 20% 이상의 5년 생존을 얻을 수 있다.^{275,277} 따라서 위성병변이나 기관분기부 침범이 있는 경우의 병기 IIIA 비소세포폐암은 다른 치료 전에 흉부외과 전문의가 절제 가능여부를 판단하여야 한다.

잘 선택된 T3N1M0 또는 T4N0-1M0 환자에서 수술적 절제는 수술을 시행하지 않고 항암화학방사선치료를 받은 경우보다 좋은 생존을 기대할 수 있다. 따라서 임상병기 T3N1M0 또는 T4N0-1M0인 비소세포폐암 환자는 수술적 절제 전에 원격전이 여부를 영상검사를 통하여 잘 검사하여야 하며 수술적 절제 전 종격동내시경검사를 시행하여야 한다.

4.1.3.2. T1-3N2

비소세포폐암의 약 20%는 동측 종격동림프절 전이, 즉 N2 전이가 동반된 IIIA 병기로 확인되며 이들의 5년 생존율은 약 22%이다.²⁸⁴ IIIA 병기의 적절한 치료 방침은 여전히 논란의 여지가 있는데 이는 N2 전이의 이질적 구성과 무관하지 않다. N2 전이는 그 범위와 진단 시점 등에 따라 흉부CT에서 명백히 종대된(bulky) N2 전이, 종격동내시경검사 등의 수술 전 조직검사에서 진단된 N2 전이, 수술 중 우연히 발견된 N2 전이, 수술 후 최종 병리 검사에 우연히 발견된 N2 전이 등으로 다양하다.²⁸⁵⁻²⁸⁷ 따라서, 흉부CT, PET/CT, EBUS-TBNA, EUS-FNA 또는 종격동내시경검사 등을 통해 치료전 종격동림프절 전이 여부를 정확히 파악하는 것이 N2 전이 환자의 치료에 중요하다. 그 결과 종격동림프절 전이가 확인될 경우 뇌 자기공명영상 및 PET/CT (사전에 시행되지 않은 경우)를 시행하여 전신 전이 여부를 확인하여야 한다. 치료 전 검사상 종격동림프절 전이가 없는 경우 수술적 치료의 대상이 될 수 있는데, 이 중 약 20~25% 환자에서 수술시 종격동림프절 전이가 확인될 수 있으므로 수술시 종격동림프절의 조직진단이 또한 중요하다.^{288,289} 수술 중에 종격동림프절의 조직진단이 정확하게 되지 않았다면 수술후 병기의 정확성이 떨어지고 권유할 수 있는

치료도 달라지며 예후도 예측할 수 없다. 따라서 모든 폐암 환자에서 수술 중에 종격동림프절의 정확한 샘플링 또는 절제를 하는 것이 필요하다.

4.1.3.2.1. 수술 중 우연히 발견된 N2 병변(incidental (occult) N2 disease found at surgery)

수술 전에 종격동내시경검사를 포함한 여러 가지 검사에도 불구하고 수술시 약 20~25%의 환자에서 N2 전이가 발견된다.^{288,289} IIIA 병기(N2) 환자에서 수술만으로 치료한다면 5년 생존율은 15~34% 정도이며 minimal 또는 단일 구역(single station) N2 병변이면서 완전 절제한 환자에서 제일 좋은 생존율을 보인다.^{285,290-292} 따라서 수술 후에 하나의 림프절 구역에 국한되어 종격동림프절 전이가 발견된 환자에서는 폐암과 림프절의 완전절제가 가능하다고 판단될 경우 계획대로 폐절제수술을 진행하고 종격동림프절의 박리를 시행하는 것이 좋다.²⁹³ N2 병변의 환자들 중 27~36%는 N1 림프절의 전이가 없기 때문에^{294,295} 철저하게 림프절을 제거하는 않는다면 정확한 병기설정을 하기가 어렵다. 일반적으로는 모든 림프절을 다 제거하는 것이 정확한 병기설정에 도움이 된다고는 알려져 있으나 이것이 생존율을 증가시키는 데에 도움이 될지에 관하여는 논란이 있다. En bloc으로 림프절을 제거하는 것이 림프절 샘플링에 비하여 더 우수하다고 할 수 없다는 결과를 보고한 바도 있으나,^{296,297} N1 또는 N2 환자에서 완전하게 림프절을 제거함으로써 크지는 않지만 의의있게 도움이 된다는 보고도 있다.²⁹⁸ 그러므로 폐암으로 수술을 시행하는 모든 환자에서는 체계적인 종격동림프절 절제나 샘플링이 필수적으로 시행되어야 한다. 그러나, 수술 전에 종격동내시경검사에서 N2 전이가 확인이 되었다면 수술적 절제는 하지 않는 것이 좋으며 수술 전 항암화학치료를 하고 난 후에 일부 환자에서는 수술을 고려하는 것이 바람직하다.

수술 후 보조 방사선치료: 수술 후에 시행하는 방사선치료에 대해서는 논란이 많다. 수술 후에 약 4,500~5,500 cGy의 방사선을 투여하였을 때에 현미경적 잔존 암 세포를 없앴으로서 국소적 재발을 줄인다는 보고가 있으나^{126,299-301} 국소적 재발을 줄인다고 생존율이 증가하는가에 대하여는 논란이 많으며 일부 연구에서는 방사선치료가 심장 및 폐에 미치는 악영향으로 인하여 생존율이 더 떨어진다는 보고도 있다.^{125,302} 따라서 현재는 완전 절제된 병기 IIIA 폐암에서 수술 후에 방사선치료를 하는 것은 생존에 크게 도움이 되지 않기 때문에 권장하고 있지 않다. 그러나, 여러 부위의 림프절 전이가 있거나 피막외 침범(extracapsular invasion)이 있거나 절단면에 암세포가 있거나 아니면 아주 근접하여 있는 환자에서는 국소재발률을 감소시키는 목적으로 일부 선택된 환자에서 시행할 수 있다. 수술 후에 보편적으로 방사선치료를 시행하는 것은 심장 및 폐에 나타날 수 있는 악영향을 항상 고려해서 신중하게 결정을 하여야 한다.

수술 후 보조 항암화학치료: 완치목적의 IIIA 수술 후에 가장 큰 문제는 전신으로 전이되는 것이며 수술 후에 항암제 치료를 시행할 경우 그 독성으로 인하여 계획된 약물치료를 마치지 못하는 경우가 많았다. Non-cisplatin-based 약제를 투여하였을 때 생존에는 도움이 안 되며¹⁵⁷ cisplatin-based 약제를 투여하였을 때는 3년 생존율에 약 3%의 도움이 되며 5년 생존율에는 5%의 도움이 된다고 보고하였으나 통계적으로 의의가 있지는 않았다.^{157,303} 일반적으로 항암제의 독성으로 인하여 계획된 항암제의 약 65% 정도만 투여가 된다. 일본에서 주로 발표된 UFT (uracil-tegafur)의 보고 이후에는 항암주사제 이외의 다른 약제도 대안이

될 수 있다고 인식되었다.³⁰⁴ 결론적으로 완전 절제된 병기 IIIA 폐암에서 수술 후에 단독약물치료(monotherapy)를 하는 것은 생존에 아주 작은 효과가 있으나 임상시험목적 이외에는 일상적으로 시행하지 않는 것이 좋다.

International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)에서는 완전 절제한 I, II, III 병기 비소세포폐암 환자를 대상으로 cisplatin을 근간으로 한 제제로 수술 후 항암화학치료를 시행한 결과 통계학적으로 유의한 생존율의 향상을 보고하였다.¹⁴⁸ 수술 후 관찰군과 비교하여 항암화학치료군에서 유의한 5년 생존율 증가(5년 생존율 44.5% vs 40.4%; 사망위험도 0.86; 95% 신뢰구간 0.76~0.98; $p<0.03$)와, 5년 무병 생존기간 증가(5년 무병생존기간 39.4% vs 34.3%; 위험도 0.83; 95% 신뢰구간 0.74~0.94; $p<0.003$)가 관찰되었다.

ANITA (Anjuvant Navelbine International Trialist Association) 연구는 840명의 IB, II, IIIA 병기 환자를 대상으로 수술 후 cisplatin+vinorelbine 치료군과 관찰군으로 무작위 배정하여 비교하였다(중양추적기간 76개월).¹⁷⁹ 병기 구분 없이 전체 환자군을 대상으로 하였을 때, 치료군의 중양 생존값은 65.7개월이었고 관찰군의 중양 생존값은 43.7개월이었으며 관찰군에 비해 치료군의 생존 이익은 1년, 2년, 5년, 7년에 각각 2.8%, 4.7%, 8.6%, 8.4%였다. 5년 생존율은 IB 병기, II 병기, IIIA 병기에서, 각각 치료군에서 62%, 52%, 42%, 관찰군에서 64%, 39%, 26%였다. 수술 후 항암치료는 IB 병기에서는 이점이 없었으나 II, IIIA 병기에서 유의하게 5년 생존율을 향상시켰으며, 이에 따라 개흉하에 우연히 발견된 N2 환자의 경우는 수술 후 보조항암화학치료를 권장한다.

4.1.3.2.2. 절제 가능한 N2 병변

4.1.3.2.2.1. 수술 전 항암화학치료

대부분의 IIIA 환자들은 흉부CT에서 N2 림프절이 커져있는 소견을 보이나 이들의 약 40%는 림프절이 커져있어도 음성이기 때문에 종격동내시경검사를 통해 N2 전이 여부를 확인하는 것이 필요하다.^{305,306} 절제 가능한 N2 병변의 경우 수술적 절제 당시 미세 전이가 존재할 가능성이 높기 때문에¹⁴¹ 이를 조절함으로써 재발을 줄이고 생존율을 향상시키려는 목적으로 수술 전 항암화학치료가 고안되었다. 수술 전 항암화학치료 후 수술이 수술 단독에 비해 생존율이 우수하다는 결과가 phase III 임상시험들을 통해 보고되었으나^{143,145} 이 연구들은 대상 환자수가 너무 적고 수술 단독군의 생존율이 너무 낮다는 점이 문제로 지적되고 있다. 또한, Depierre 등의 대규모 연구에서 수술 전 항암화학치료가 수술 단독군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁴⁶ 3세대 항암제를 이용하여 수술 전 항암화학치료의 효능을 평가한 많은 연구들을 통해 수술 전 항암화학치료의 효용성이 보고되고 있으나 아직 대규모 phase III 임상연구는 부재한 실정이다.^{181,307-309} 수술 전 항암화학치료로 3세대 항암제(paclitaxel+carboplatin)의 효과를 알아보고자 고안된 SWOG 9900 연구는 IB, II, IIIA (T3N0-1) 병기 환자 600예를 목표로 진행하다가 수술 후 보조항암화학치료의 효과에 대한 긍정적 임상 결과들이 발표되면서 354예 환자를 등록하고 조기 중단되었다. 이 연구에서 수술 단독군과 수술 전 항암화학치료군 간에 생존기간(41개월 vs 62개월, 사망위험도 0.79; 95% 신뢰구간,

0.60~1.06; $p=0.11$) 및 무진행 생존기간(20개월 vs 33개월, 사망위험도 0.80; 95% 신뢰구간, 0.61~1.04; $p=0.10$)의 차이가 없었다.³¹⁰ ChEST (Chemotherapy for Early Stages Trial) 연구 역시 gemcitabine + cisplatin의 수술 전 항암화학치료로서의 효과를 알아보고자 IB, II, IIIA (T3N0-1) 환자 700예를 목표로 진행하다가 수술 후 보조항암화학치료 효과의 입증에 근거하여 270명을 등록하고 조기 중단되었다. 이 연구 역시 수술 단독군과 수술 전 항암화학치료군 간에 3년 전체생존율(60% vs 67%; $p=0.053$) 및 3년 무진행 생존율(48% vs 53%; $p=0.11$)의 차이가 없었다.³¹¹ NATCH (Neoadjuvant Taxol/Carboplatin Hope) 연구는 IA (T>2.0 cm), IB, II, IIIA (T3N1) 환자 624명을 대상으로 수술 단독군, paclitaxel + carboplatin 수술 전 항암화학치료군, 수술 후 보조항암화학치료군 간 무진행 생존기간을 비교하였다.³¹² 5년 무진행 생존기간이 각각 34.1%, 38.3%, 36.6%로 수술 전 항암화학치료군과 수술 후 보조항암화학치료군 간에 차이가 없었다. 반면, 13편의 무작위대조연구를 대상으로 한 메타분석에선 수술 단독군에 비해 수술 전 항암화학치료군에서 유의하게 생존기간이 증가했음(combined HR=0.84; 95% 신뢰구간, 0.77~0.92; $p=0.0001$)을 보고한 바 있으며³¹³ 최근 IFCT (Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique) 그룹의 French randomized trial의 장기성적 결과에 의하면, 10년 전체생존율은 수술 단독군(20.8%)과 수술 전 항암화학치료군(29.4%) 간에 유의한 차이가 없었으나($p=0.12$) 10년 무재발생존율은 수술 단독군(38.2%)에 비해 수술 전 항암화학치료군(54.6%)에서 유의하게($p=0.001$) 개선되었음을 보고하였다.³¹⁴

4.1.3.2.2.2. 수술 전 동시병용항암화학방사선치료

절제불가능한 폐암에서 순차적 항암화학방사선치료를 비해 동시병용항암화학방사선치료가 더 우수한 성적을 보인다는 연구 결과에 근거하여 절제가능한 N2 병변에서 수술 전 동시병용항암화학방사선치료를 적용하는 연구들이 시도되었다.³¹⁵⁻³¹⁹ SWOG8805 연구는 초기 연구로서, IIIA 병기 환자의 3년 생존율을 27%로 보고하였고 종격동림프절의 하향병기조정이 달성된 경우 그 예후가 좋음을 밝혔으나 수술 후 사망률이 비교적 높아 수술 전 치료 후 수술적 절제의 안정성에 의문을 제기하였다.³¹⁶ 최근 North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) 연구 결과에 따르면, 수술 전 동시병용항암화학방사선치료 후 수술군과 동시병용항암화학방사선치료 후 근치적 방사선치료 지속군(비수술군) 간에 전체 생존율에 있어 큰 차이가 없었으나(5년 생존율 27% vs 20%, $p=0.24$), 무재발 생존율의 경우 수술군에서 통계적으로 유의한 생존율 증가가 관찰되었고(5년 생존율 22% vs 11%, $p=0.017$), 종격동림프절의 하향병기조정이 좋은 예후인자로 작용함을 보고하였다.³¹⁷ 하지만, 수술적 절제 방법 중 전폐절제술을 시행받은 환자의 사망률이 26%로 매우 높게 보고됨으로써 N2 병기 환자에서 수술 전 동시병용항암화학방사선치료 후 수술을 고려할 때 전폐절제술이 예상되는 환자는 수술이 추천되지 않음을 권고하고 있다.

이와 같이 수술 전 항암화학치료 또는 동시병용항암화학방사선치료 후 수술적 절제시 사망 및 합병증 발생이 증가할 가능성을 고려하여 수술적 절제의 대상을 신중하게 선별하는 것이 중요하다. 많은 연구들이 수술 전 항암화학치료 또는 동시병용항암화학방사선치료 후 종격동림프절 조직검사로 증명된 종양이 잔존할 경우 그 예후가 불량함을 보고하였고 이 환자에서 수술적 절제는 바람직하지 않다.^{316,317,320,321} 또한 전폐

절제술이 불가피할 경우 예후가 불량하므로 역시 수술적 절제는 바람직하지 않은 것으로 보고된다.^{317,322,323}

수술 전 항암화학치료 후 수술적 절제가능성과 림프절 전이를 재평가 하는 것이 중요하나 흉부CT는 림프절의 병리학적 반응(pathologic response)을 정확히 반영하지 못하고³²⁴ PET/CT 검사 역시 림프절을 과잉평가(overstaging)한 경우가 33%, 축소평가(understaging)한 경우가 15%로 정확도가 52% 정도로 보고되어³²⁵ 수술 전 항암화학치료 후의 재평가를 위해서는 한계가 있다.

결론적으로 병기 IIIA 폐암에 있어서 불완전하게 절제된 경우 예후가 나쁘며, 불완전 절제된 경우이거나 수술 당시에 림프절에 잔존된 암종이 있는 환자에서는 국소치료(local control)를 위해 수술 후 방사선치료를 고려해야 한다.

4.1.4. 병기 IIIA (완전절제가 불가능한 N2) 및 IIIB, IV

4.1.4.1. 완전절제가 불가능한 국소적으로 진행된 IIIA, IIIB

병기 분류 상 IIIA 기에 속하지만 커다란 종격동림프절 침윤(bulky nodal involvement)으로 인하여 수술적으로 완전절제(complete resection)가 불가능하거나 원발종양의 침윤상태에 따라 수술 후 폐기능 악화 등의 이유로 수술이 어려운 경우로 발현되는 경우가 많다. 이러한 경우의 IIIA 병기와 IIIB 병기를 통상 국소적으로 진행된(locally advanced) 병기의 비소세포폐암으로 지칭하며, 'bulky' 림프절 병변의 일반적인 정의는 흉부CT 상 단경(short-axis diameter)이 2 cm 이상이며 특히 피막외 침윤(extra nodal involvement), 다구역 림프절 병변(multistation nodal disease), 다량의 작은 악성 림프절 집단(conglomerated group of multiple positive smaller lymph nodes)의 상태를 말한다.

완전절제가 불가능한 IIIA 또는 IIIB 병기에서는 동시 항암화학방사선치료(concurrent chemoradiation therapy, CCRT)가 현재 가장 우선적으로 추천되는 치료방법이다. 하지만 환자의 수행도, 폐기능(pulmonary function) 또는 동반된 내과적질환 등으로 인하여 적극적인 치료가 어려운 경우가 많다. 따라서 CCRT의 대체 치료로 순차적 항암화학방사선치료(sequential chemoradiation therapy, SCRT), 방사선 단독치료(radiation therapy alone)가 환자상태에 따라 이차적으로 고려된다.

완전절제가 불가능한 국소적으로 진행된 병기의 비소세포폐암의 치료에서 항암화학-방사선 병합치료(combined chemoradiation therapy)가 본격적으로 도입되기 전에는 주로 방사선 단독치료를 시행하였다. 하지만 통상적인 방사선단독 치료의 결과는 높게 보아도 5~7%의 5년 생존율을 보였기 때문에 수술이 불가능한 경우 좋은 결과를 기대하기는 힘든 것으로 받아들여졌다. 고령이나 수행도의 저하 등의 이유로 국소 진행된 병기의 폐암 환자들에 대한 병합치료는 조심스럽게 진행되었으며 먼저 순차적 항암화학방사선치료가 시도되었고, 이후 동시 항암화학방사선치료가 적극적으로 시행된 이후 향상된 치료결과를 보고하게 되었다. 그럼에도 불구하고 주된 치료실패의 원인이었던 치료 후 원발 병소의 국소적 재발과 원격전이 발생이 다른 악성종양에 비하여 아직 높은 수준이며 생존율 또한 타 질환에 비하여 저조한 상태이다.

4.1.4.1.1. 순차적 항암화학방사선치료 (SCRT)

원격 장기의 전이를 조절하기 위한 항암약물 치료는 방사선치료 전 선행항암화학치료 형태로 연구가 시작되었으며, 국소적으로 진행된 비소세포폐암에서 기존 표준치료였던 방사선단독치료와 전향적인 3상 비교연구(prospective phase III)의 결과가 1990년대에 연속적으로 보고되었다. CALGB (Cancer and Leukemia Group B)에서는 vinblastine/cisplatin 2주기 치료 후 방사선치료를 시행한 군(SCRT)과 통상적 방사선단독치료(radiation therapy, RT)를 시행한 군을 비교한 결과(CALGB 8433), SCRT군에서 RT군에 비하여 생존기간이 유의하게 연장되었다.^{326,327}

Le Chevalier 등은 vindesine, cyclophosphamide, cisplatin, lomustine을 방사선치료 전에 투여하여 방사선 치료만을 투여한 군과 비교하여 국소 병소의 조절율은 유의한 차이가 없었으나 원격지 전이율이 선행항암 치료 군에서 유의하게 감소함을 보고하였다.³²⁸ 또한 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 연구에서는 통상적 방사선치료, 선행항암화학치료 후 통상적 방사선치료, 과분할 방사선치료 세 군을 비교하여 선행 화학요법 후 통상적 방사선치료의 성적이 가장 우수함을 보고하였다.¹¹⁹

순차적 항암화학방사선(SCRT), 주로 선행항암화학치료 후 방사선치료를 시행하는 치료는 방사선치료와 항암화학치료를 동시에 투여하는 CCRT에 비하여 급성부작용(acute side-effect)이 적다는 장점이 있다. 따라서 CCRT가 표준치료로 받아들여지고 있는 현재에도 치료에 의한 독성(treatment-related toxicity) 또는 부작용(side effect)의 우려로 인하여 CCRT를 시행하기 어려운 환자들에서 CCRT의 대체치료로 유용한 치료방법이 될 수 있다.

4.1.4.1.2. 동시 항암화학방사선치료(CCRT)

세포독성제(cytotoxic agent)를 방사선민감제(radio-sensitizer)로 이용하여 국소적인 방사선치료 효과를 향상시키기 위한 항암화학치료는 cisplatin을 이용한 CCRT로부터 시작되었다. 1992년 331명의 환자를 대상으로 한 EORTC의 3상 연구결과 보고에 따르면 방사선 치료와 함께 매일 소량의 cisplatin을 투여한 결과 방사선 단독 치료군에 비하여 유의한 생존기간의 연장(3년 생존율, 2→16%)을 보고하였다.³²⁹ 1990년대 중반부터는 적정 용량의 항암제를 이용한 CCRT와 RT alone을 비교한 여러 대규모의 전향적 3상 비교연구에서 CCRT가 생존율을 향상시키는 좋은 연구결과들^{316,330-334}이 지속적으로 보고되면서 CCRT가 차츰 표준적으로 사용되게 되었다.

4.1.4.1.3. CCRT와 SCRT 중에 어떠한 치료가 더 우월한가?

두 치료법의 결과를 비교하기 위한 많은 3상 임상연구들이 진행되었다.^{315,335-339} 일본에서는 mitomycin C, vinblastine, cisplatin SCRT와 CCRT를 비교하여 중앙생존기간이 각각 13개월과 17개월로 CCRT군에서 유의한 생존기간의 연장을 보고하였다.³¹⁵ RTOG 9410 연구에서는 vinblastine cisplatin 병용 처방을 방사선 치료 전(SCRT) 또는 동시에(CCRT)에 투여한 결과 CCRT군에서 생존기간이 더 연장되어 일본의 연구결과를 확인하였다.³³⁶

위와 같은 전향적 비교연구 결과들에 근거하여 임상에서 국소 진행된 III 병기 비소세포폐암 환자들에게 NCCN³⁴⁰에서는 CCRT를 표준적인 치료방법으로 권하고 있다. 이와는 달리 NICE³⁴¹ 등의 일부 보고에서는 CCRT의 효과는 인정하지만 CCRT의 부작용과 안전성 등이 아직 확립되지 않은 상태이므로 CCRT의 보편적인 적용에 대하여 우려를 나타내고 있다. 하지만 CCRT에 의한 가장 주된 부작용인 방사선폐렴(radiation pneumonitis)을 최소화하기 위한 3차원 입체조형치료(3D conformal radiation therapy, 3D-CRT)가 보편화되면서 이를 이용한 CCRT를 적용하여 부작용의 우려를 최소화하게 되어 현재 대부분 임상에서는 CCRT가 표준적인 치료로 받아들여지고 있다.

4.1.4.1.4. CCRT와 관련 추가적인 연구

첫째, CCRT 전 또는 후에 항암화학치료를 추가하는 것이 추가적인 생존율 향상에 도움이 되는가이다. CCRT가 국소 진행된 비소세포폐암에서 표준치료로 사용되고 있으나 주된 치료실패의 원인인 원격전이의 문제는 크게 해결되지 않았다. 따라서 CCRT 전 또는 후에 추가적으로 순차적 항암화학치료를 시행하여 원격전이를 줄여주기 위한 노력이다.

CALGB에서는 2007년에 366명의 환자를 대상으로 carboplatin과 paclitaxel의 선행항암화학치료를 받은 군과 CCRT 만을 받은 군을 전향적으로 비교하였으나 CCRT 단독에 비하여 추가적인 항암화학치료를 받은 경우 생존율 향상은 얻지 못한 반면에 치료에 따른 독성만 증가하였음을 보고하였다.³⁴² 아울러, CCRT 이후 항암화학치료를 추가하는 3상 연구 결과도 보고되었는데, Hoosier Oncology Group에서 203명의 절제 불가능한 3A 또는 3B기 환자를 대상으로 CCRT 이후에 docetaxel을 이용한 항암화학치료를 추가한 환자군에서의 생존율이 CCRT 단독치료에 비하여 나은 생존율을 보여주지 못하였고, 독성은 증가하는 경향을 보였다.³⁴³ 이러한 결과를 토대로, 아직까지는 CCRT 전 또는 후에 추가적인 항암화학치료를 추가하는 것이 치료 효과 향상에 도움이 되는 확실한 근거는 없는 상태로 현재로서 국소 진행된 비소세포폐암의 표준치료는 CCRT 단독치료로 받아들여지고 있다.

둘째, CCRT 또는 SCRT를 위하여 어떠한 세포독성약제를 이용하는 가이다. 앞선 연구들의 결과 미국에서는 carboplatin과 paclitaxel을 CCRT에 주로 이용하고 있다. 그러나 docetaxel이나 gemcitabine 등도 강력한 방사선민감제이므로 이들을 이용한 CCRT도 다양하게 시도되고 있다. SWOG는 etoposide cisplatin (EP)을 이용한 CCRT 이후 보조 항암화학치료로 etoposide + cisplatin을 투여한 SWOG 9019보다 docetaxel + cisplatin을 투여한 SWOG 9504에서 더 향상된 생존기간을 보고하고 있다.³³⁷ CALGB 9431 연구에서는 gemcitabine + cisplatin, paclitaxel + cisplatin, 또는 vinorelbine + cisplatin을 이용한 2주기 선행항암화학치료 이후 같은 약제를 이용한 CCRT로 진행하여 기존의 결과 보다 향상된 성적을 보고하였고 3상 연구로 진행 중이다.³⁴⁴

셋째, CCRT를 위한 항암약물의 적절한 투여 방법과 용량 등에 대한 연구이다. SCRT에 비하여 CCRT는 방사선 폐렴이나 식도염(radiation esophagitis)의 발생가능성이 높기 때문에 더욱 주의해야 한다. 대한폐암 학회에서는 paclitaxel cisplatin, docetaxel cisplatin, gemcitabine cisplatin 세 가지 병용 처방을 이용한

CCRT를 비교하기 위한 무작위 배정 2상 다기관 임상연구를 진행하고 있다.³⁴⁵

넷째, CCRT시에 방사선량 증가에 관한 연구이다. RTOG, NCCTG, 및 CALGB 등의 그룹에서 시행된 1.2상 임상연구를 통하여 weekly paclitaxel+carboplatin 항암제를 이용한 CCRT 선량증가 연구에 의하면, 모든 연구에서 공통적으로 maximal tolerance dose가 74 Gy인 것으로 나타났으며, 소수의 환자를 대상으로 한 연구들이긴 하지만 생존율이 우수하였다.³⁴⁶⁻³⁴⁸ 이중 유일한 2상 임상연구인 CALGB 30105 연구에서는 24.3개월의 중앙생존값 및 66.7%의 1년 전체생존율을 보고하였다.³⁴⁶ 이 연구를 바탕으로 기존의 60 Gy와 74 Gy의 효과를 비교하는 3상 전향적 임상연구가 RTOG에서 시행되고 있다(RTOG 0617). 현재 2010년 NCCN 가이드라인에서는 권고된 정상조직 선량 한계치를 충족시킬 수 있는 경우 항암화학제와 동시에 74 Gy의 방사선량 조사가 가능하다고 명시하고 있다.

4.1.4.1.5. 방사선 단독 치료

국소 진행된 비소세포폐암 환자의 표준치료가 CCRT이기는 하지만 치료에 의한 독성을 견딜 수 없는 내과적인 문제를 갖고 있는 환자가 많은 것을 고려할 때 방사선단독 치료도 치료방법의 하나로 항상 고려되어야 한다. 하지만 통상적인 방사선단독 치료의 경우 낮은 국소종양 제어율과 이로 인한 저조한 생존율로 인하여 이를 극복하기 위한 다양한 방사선치료법이 시도되어 왔다. 최근 방사선단독치료의 궁극적인 목표는 3D-CRT를 이용하여 방사선조사량을 증가시켜 국소제어율을 향상시키는 것으로 이를 위한 한 가지 방법으로 방사선 조사량을 올리고 주기를 줄임으로써 상대적으로 짧은 배가시간(doubling time)을 가진 암세포의 파괴를 최대화하는 과분할방사선치료(hyper-fractionated radiation therapy, HFRT)가 시도되었다. HFRT의 결과는 2년 생존율이 20%로 여전히 낮으나 생존율 향상의 효과를 가져왔다. 통상적 방사선치료와 12일 동안 1.5 Gy씩 하루 3회 총 54 Gy의 조사하는 가속과분할방사선치료(CHART)를 비교한 연구에서 CHART에서 우수한 국소 조절율과 생존율을 보였으며,³⁴⁹ 현재도 다양한 방법으로 국소제어율을 향상시키기 위한 연구가 진행되고 있다.

4.1.4.1.6. IV 병기 환자들을 위한 완화목적의 항암화학치료

병기체계의 변경에 따라 암성 흉수 또는 암성 심낭액이 있는 과거의 T4 병변이 M1a 병기로 변경되었다.⁹⁹ 진행된 비소세포 폐암에 대한 항암 화학 치료는 완화목적이므로 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행도 지수가 0~2인 경우에 투여하고 3~4 정도의 수행도를 보이는 환자들에게는 보존적 치료만을 권장한다.^{341,350}

항암 화학 치료 시 사용하는 약물은 대개 백금제제(cisplatin, carboplatin)를 근간으로 하고 있다. Taxanes (paclitaxel, docetaxel), vinorelbine, pemetrexed, irinotecan, gemcitabine과 같은 약제들도 비소세포 폐암에 효과가 있는데, 이들 3세대 약물의 단독 처방보다는 백금제제와의 병합 처방이 1년 생존율을 30~40%로 향상시켜,^{159,187,189,351-353} 현재는 3세대 약물과 백금제제를 병합한 처방을 진행된 비소세포 폐암의 1차 표준 치료제로 권고하고 있다. 백금제제를 근간으로 하는 병합 처방이 효과적이긴 하나 3제 병합 처방은(triplet)

2제 병합 처방(doublet)에 비하여 효과는 우월하지 않으면서 독성과 경제적 부담만 증가시키기므로 권장하고 있지 않다.³⁵¹

진행된 비소세포폐암에 대한 1차 치료로써 ECOG에서 시행한 4가지 병합 처방(paclitaxel/carboplatin, paclitaxel/cisplatin, docetaxel/cisplatin, gemcitabine/cisplatin)의 비교 연구에서 전체 환자에서 19%의 반응을, 7.9개월의 중앙 생존기간을 보였으며 어떠한 처방도 다른 처방들에 비하여 효과 및 생존기간에 있어서 우월하지 않았다.¹⁵⁹ 또한 SWOG의 연구에서는 paclitaxel/carboplatin과, vinorelbine/cisplatin을 비교하여 각각 25%, 28%의 반응률, 38%, 36%의 1년 생존율, 그리고 양군 모두 8개월의 중앙 생존기간을 보여 vinorelbine/cisplatin도 동등한 효과를 보임을 보고하였다.¹⁸⁷ 일본 연구자들은 irinotecan/cisplatin을 paclitaxel/carboplatin, gemcitabine/cisplatin, vinorelbine/cisplatin과 비교하였는데 반응률은 각각 31.0%, 32.4%, 30.1%, 33.1%, 중앙생존기간은 13.9개월, 12.3개월, 14.0개월 11.4개월, 1년 생존율은 59.2%, 51.0%, 59.6%, 48.3%로 효과에 있어 모두 통계적으로 차이가 없었다.³⁵³

한편 docetaxel/cisplatin과 vinorelbine/cisplatin을 비교한 TAX326 연구에서는 반응률이 각각 31.6%, 24.5%, 중앙생존기간이 11.3개월, 10.1개월, 2년 생존율이 21%, 14%로 유의한 차이를 보였다.³⁵² 또한 한 중재 분석 연구에서는 gemcitabine/cisplatin 병합 치료가 다른 병합 치료보다 생존 기간을 약간 연장한다고 보고하였다.³⁵⁴ 그러나 현재 NCCN과 NICE 지침에서는 백금유도체와 3세대 약물과의 2제 병합 처방들 중 어느 것도 다른 약물들보다 우월하지 않은 것으로 정리하고 있다.

Pemetrexed/cisplatin을 gemcitabine/cisplatin과 비교한 비열등 3상 임상시험에서 pemetrexed/cisplatin으로 치료 받은 비편평세포암(선암 혹은 대세포암) 환자의 중앙 생존기간이 12.6개월로 편평세포암 환자의 10.9개월보다 우수하였다. 반면 편평세포암 환자는 gemcitabine/cisplatin으로 치료 받은 경우 중앙생존기간이 10.8개월로 비편평세포암의 9.4개월보다 우수하였다. Gemcitabine/cisplatin 치료와 비교하여 pemetrexed/cisplatin 치료에서 3~4도의 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증과 열성 호중구감소증 및 탈모가 유의하게 낮게 관찰되었다.¹⁶³

백금 제제가운데 cisplatin은 신독성과 신경독성, 오심, 구토가 흔한 부작용인 반면 carboplatin은 빈혈, 혈소판감소증과 같은 골수억제가 흔하다. 효과 면에서 cisplatin이 carboplatin보다 약간 더 우월한 것으로 나타나^{161,162} 완치를 목적으로 하는 동시 항암화학방사선치료나 보조항암화학치료는 cisplatin을 선호하고, 완화목적의 항암화학치료는 부작용과 투여 일정을 감안하여 두 가지 약물 중 하나를 선택한다.³⁴¹

고령이거나 ECOG 수행도가 2점인 경우는 백금제제를 제외한 3세대 약물들의 2제 병합 처방 또는 3세대 약물 단독 처방을 고려할 수 있다. 3세대 약물들의 2제 병합 처방은 일반적으로 백금제제를 포함한 2제 처방(platinum doublet)에 비하여 효과는 열등하지만 독성은 적어서 백금제제의 독성을 감당하기 어려운 환자들에게 사용할 수 있다. 그러나 고령이라도 치료에 따른 독성의 빈도는 높지만 치료에 대한 반응률과 생존율은 젊은 연령과 차이가 없다. 따라서 수행도가 좋은(fit elderly) 고령 환자의 경우에는 표준적인 백금제제를 포함하는 2제 처방(platinum doublet)을 우선적으로 고려한다.¹⁷⁶

항암화학치료에 대한 반응은 대부분 첫 3~4주기 이내에 관찰되고 병이 진행(progression)할 때까지 항암

치료 주기를 지속하는 것은 치료의 독성만을 가중시키므로 권장하지 않는다. Paclitaxel/carboplatin 병합 처방을 4주기만 투여하고 치료를 종료한 군과 진행이 관찰될 때까지 치료를 지속한 군을 비교한 연구에서 반응률과 생존기간에 차이가 없었다.³⁵⁵ 국내 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 2주기의 백금제제를 포함한 2제 요법 후 진행하지 않은 환자에서 총 4주기 치료와 6주기 치료를 비교하였는데, 중앙 무진행기간은 각각 4.6개월 대 6.2개월로 유의한 차이가 났지만 1년 생존율은 62.4% 대 59.0%로 유의한 차이가 없었다.³⁵⁶ 미국 암학회의 1997년 지침에서는 8주기 이내로 항암화학치료를 투여하도록 권장하였지만, 2003년과 2009년 개정지침에서는 반응을 보이지 않는 경우 4주기 이상 치료는 하지 않으며, 효과가 있는 경우에도 6주기를 넘지 않도록 권장하고 있다.¹⁷⁶

1차 치료 중에 진행하였거나 1차 치료 종료 이후 진행한 경우에는 2차 치료 약물로 docetaxel 또는 pemetrexed를 고려할 수 있다. 1차 치료 후에 재발한 환자들 가운데 docetaxel을 투여하는 군과 보존적 치료만을 하는 군을 비교한 TAX 317 연구에서 docetaxel 투여군에서 관해율은 7.1%에 불과하였지만 보존적 치료군에 비해 중앙 생존기간이 7.0개월 대 4.6개월로 유의하게 연장되었다.¹⁷⁵ 또한 2차 치료제로서 vinorelbine이나 ifosfamide와 비교한 TAX 320 연구에서도 docetaxel 투여군이 부작용이 더 적으면서 1년 생존율이 더 높아서 표준적인 2차 처방으로 인정받게 되었다.¹⁷⁰ Docetaxel의 투여 일정에 대한 임상연구도 있었는데 매주 투여와 3주 간격의 투여 사이에 생존기간의 차이는 없었지만 3주 간격의 투여에서 혈액학적 독성이 심했다.^{357,358} 새로운 엽산 대사 억제약물인 pemetrexed와 docetaxel을 비교한 3상 무작위 배정 연구에서 pemetrexed는 docetaxel과 비슷한 효과(중앙 생존기간 8.3개월 대 7.9개월)를 보이면서 부작용은 적은 것으로 나타나 2차 치료제로 인정받게 되었다.¹⁷¹ Pemetrexed는 앞서 언급하였듯이 선암, 대세포암과 같이 비편평세포암에서의 사용을 권유한다.

항암치료에 실패한 비소세포폐암 환자들에게 위약 또는 표피성장인자 수용체 억제제(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)를 무작위 배정하여 투여한 3상 연구들 가운데 erlotinib을 투여한 BR21 연구에서 erlotinib 투여군이 통계적으로 유의한 생존기간의 연장을 보였다(중앙 생존기간 6.7개월 대 4.7개월).¹⁷⁵ Gefitinib을 투여한 ISEL 연구에서는 전체 대상군의 분석에서 유의한 차이를 얻지 못하였으나 동양인들(중앙 생존기간 9.5개월 대 5.5개월)과 비흡연자들(중앙 생존기간 8.9개월 대 6.1개월)을 대상으로 한 부분 분석에서는 위약 대조군에 비하여 유의한 생존율의 증가를 보였다.³⁵⁹ 2차 치료 약물로서 gefitinib과 기존의 세포독성 약제인 docetaxel을 비교한 INTEREST연구에서 gefitinib이 docetaxel에 비하여 열등하지 않은 것으로 나타났다.³² 국내 환자들을 대상으로 한 3상 연구에서는 gefitinib 치료군의 무진행 생존기간이 docetaxel 치료군에 비해 hazard ration 0.729로 유의하게 향상되었다.³⁶⁰ 따라서 현재 백금제제를 기본으로 하는 2제 병합 처방에 실패한 환자들에게 사용할 수 있는 2차 치료제는 docetaxel, pemetrexed, erlotinib, gefitinib 등이 있다.

진행성 비소세포폐암의 3차 치료제로는 과거에 EGFR-TKI를 사용하지 않은 환자의 경우, 이의 사용을 권고하고 있다. 하지만 기존의 세포 독성 항암제를 3차 치료제로 사용하는 것에 관해서는 그것을 뒷받침할 만한 충분한 자료가 있지는 않다.

표피성장인자 수용체 억제제인 gefitinib (Iressa)와 erlotinib (Tarceva)는 기존의 세포독성 항암제들과 달리 비교적 선택적으로 항암효과를 발휘한다. 특히 동양인, 비흡연자, 여성에서 발생한 선암 그리고 EGFR 유전자의 돌연변이나 유전자 증폭이 있는 경우에서 반응률이 높고 빠른 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.^{64,67} 1차 치료제로서 gefitinib과 paclitaxel/carboplatin을 비교한 IPASS연구에서 동양인, 비흡연자, EGFR 유전자의 돌연변이가 있는 경우에 1년 무진행 생존율이 각각 24.9%, 6.7%로 gefitinib군이 더 우수한 것으로 보고하였다.¹⁶⁴ EGFR 유전자의 돌연변이가 있는 환자만을 대상으로 한 NEJ002연구에서도 1차 치료제로 gefitinib을 사용한 군의 중앙 무진행 생존기간이 10.8개월로 paclitaxel/carboplatin 사용군의 5.4개월에 비해 유의하게 길었다.³⁶¹ 2010년 NCCN치료지침에서도 EGFR 유전자 돌연변이가 확인된 환자의 경우 erlotinib을 1차 치료제로 사용할 수 있다고 언급하고 있다.³⁵⁰

EGFR TKI들은 항암화학치료와 함께 투여할 경우 효과의 상승작용은 없기 때문에 단독으로 투여된다. 그러나 vascular endothelial growth factor (VEGF)에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)인 bevacizumab (Avastin)을 paclitaxel/carboplatin, gemcitabine/cisplatin과 함께 투여하였을 때 항암치료만을 시행한 군에 비하여 생존기간이 연장됨을 보고하였다.³⁶²⁻³⁶⁴ ECOG 4599 연구에서 paclitaxel/carboplatin/bevacizumab을 투여 받은 환자가 paclitaxel/carboplatin만 투여 받은 환자에 비해 반응률(27% 대 10%), 무진행 생존기간(6.4개월 대 4.5개월), 중앙 생존기간(12.5개월 대 10.2개월)이 모두 유의하게 향상되었다.³⁶⁴ 한편 gemcitabine/cisplatin에 bevacizumab을 추가한 AVAIL 연구에서 무진행 생존율의 향상을 보고하였으나 생존율의 향상을 보여주지는 못했다.³⁶³ 이러한 bevacizumab 치료의 조합은 편평세포 폐암이나 객혈의 병력 등으로 출혈의 위험성이 높은 경우는 사용하지 않도록 권고하고 있다. 이전에는 뇌전이가 있는 환자에서 bevacizumab의 사용은 뇌출혈에 대한 우려로 배제되었으나 최근의 연구에서 뇌전이가 있는 경우에도 안전하게 사용할 수 있음이 제시되었다.³⁶⁵

EGFR 단클론항체인 cetuximab (Erbix)을 vinorelbine/cisplatin과 병합한 FLEX연구에서 cetuximab의 추가로 무진행 생존기간은 차이가 없었지만 전체 생존기간이 11.3개월 대 10.1개월로 미미하지만 유의하게 향상되었다.³⁶⁶ 그러나 아시아인을 대상으로 한 하위군 분석에서는 cetuximab 투여군의 생존기간이 오히려 열등하였다.

유지치료(maintenance therapy)는 4~6주기 항암화학치료 후에 반응이 있거나 변화가 없는(stable disease)경우 처음에 사용한 약물 중 적어도 한 가지를 병이 진행할 때까지 지속적으로 사용하거나(continuation maintenance) 처음에 사용하지 않았던 약물을 지속적으로 사용하는 경우(switch maintenance)를 말한다.

Bevacizumab과 cetuximab은 항암화학치료와 병합할 경우 4~6주기 항암화학치료가 끝나고 병이 진행할 때까지 지속적으로 사용할 경우 생존기간의 연장, 반응률과 무진행 생존율의 개선효과를 기대할 수 있다고 보고하였다. 최근에 진행된 대규모 3상 연구에서 pemetrexed를 유지 요법으로 사용한 군과 사용하지 않은 군의 중앙 무진행 생존기간이 각각, 4.3개월 대 2.6개월, 중앙 생존 기간은 13.4개월 대 10.6개월로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였고,¹⁷² erlotinib을 유지 요법으로 사용한 연구에서도 유지 치료를 한 군에서 유의

한 무진행 생존율의 향상(12.3주 vs. 11.1주)과 생존 기간의 연장(12.0개월 vs. 11.0개월)을 보고하였다.³⁶⁷

한편 소수의 비소세포폐암 환자에서 EML4-ALK fusion oncogene이 존재하는 것이 알려졌다.⁷⁵ 최근 이런 ALK 양성 환자에서 ALK 억제제인 crizotinib이 좋은 반응을 보여주는 연구결과가 발표되어 추가적인 임상 연구의 결과가 기대되고 있다.³⁶⁸

4.1.4.2. 절제 가능한 IV

새로이 개정된 비소세포폐암 병기 체계에서 IV 병기는, 악성 흉막 또는 심막 삼출액을 동반하였거나 반대 측 폐전이가 있는 경우(M1a)와 다른 장기로의 원격전이가 있는 경우(M1b)로 정의되며, 그 예후가 매우 불량하여 수술적 치료를 비롯한 근치적 치료의 대상이 될 수 없다. 하지만, 아주 잘 선별된 일부 환자군, 즉 원발 폐종양이 수술적으로 절제 가능하면서 동시에 철저한 원격전이 여부 조사 결과 뇌 또는 부신 등의 단일 장기에만 원격전이가 동반된 경우 수술을 고려해 볼 수 있다. 이때 종격동림프절 전이가 동반된 경우 예후가 불량하여 수술적 치료가 추천되지 않기 때문에 종격동림프절 전이 여부에 대해 면밀한 조사가 선행되어야 한다.

4.1.4.2.1. 고립성 뇌전이

다른 원격전이 없이 뇌에만 고립성 전이가 있는 비소세포폐암 환자는 수술적 절제로부터 도움을 받을 수 있는데 고립성 뇌전이에 대한 근치적 치료 후 5년 생존율은 10%에서 20%까지 보고되며 생존기간의 중앙값은 약 40주로 보고되고 있다.^{86,369-371} 이때 다른 장기로의 원격전이 여부를 영상검사 등을 이용하여 면밀히 확인하는 것이 중요하며, N2 또는 N3 전이가 동반된 경우 비록 다른 장기로의 원격전이가 없는 고립성 뇌전이이라 하더라도 근치적 치료의 대상으로 보기 어렵기 때문에 종격동내시경검사 등을 시행하여 N2 및 N3 전이 여부를 확인하여야 한다.

따라서, 다른 장기에 원격전이가 없고 수술적 절제가 가능하면서 N0 또는 N1인 원발성 비소세포폐암에서 동시성 고립성 뇌전이가 있는 경우 선택적으로 뇌전이에 대한 근치적 치료 후 원발 폐암에 대한 치료를 시행할 수 있다. 뇌전이 병변에 대해선 수술적 절제 후 전뇌방사선치료를 시행하는 것이 표준치료로 추천되며 여기에 뇌정위적방사선수술을 추가할 수도 있다.^{86,372,373} 정위적 방사선수술을 단독으로 시행하거나 정위적 방사선수술 후 전뇌방사선치료를 추가하는 것 역시 고립성 뇌전이 병변에 대한 또 다른 접근법이다.³⁷⁴ 뇌병변에 대한 치료 후 원발 폐암의 치료는 원발 폐암의 병기에 따라 결정된다. T1-2, N0-1 또는 T3, N0 종양의 경우 (1) 원발 병소를 수술적으로 절제하고 술 후 보조적 항암치료를 시행하거나; (2) 원발 병소에 대해 체부정위적방사선치료만 시행하거나; 또는 (3) 술 전 항암치료 시행 후 원발 병소에 대해 수술적 절제를 시행하는 방법이 있다.

4.1.4.2.2. 고립성 부신전이

비소세포폐암에서 부신전이는 부검 조사 결과 약 33%의 환자에서 보고될 만큼 드물지 않게 동반되지만,

치료 전 검사에서 부신 병변이 확인되었다고 해서 모두 부신전이를 의미하진 않는다. 원발 종양이 수술적으로 절제가능하면서 부신 병변 외에 다른 원격전이의 증거가 없는 환자에서 발견되는 고립성 부신병변은 오히려 양성 종양인 경우가 더 빈번하다. 따라서, 폐암 환자의 술 전 CT 스캔에서 발견된 부신 종양은 양성 부신 선종의 가능성을 배제하기 위해 해당 병변을 생검하여 조직학적으로 진단하는 것이 중요하다. 생검 결과 부신 전이가 확인되었을 때 원발 종양의 수술적 절제가 가능하고 다른 원격전이의 증거가 없는 환자에서 원발 종양 수술시 부신 병소를 함께 절제할 경우 일부에서 장기 생존을 기대할 수 있다.^{375,376} 특히 종격동림프절 전이가 없는 경우 원발 폐암과 부신 전이 병소를 절제하여 비교적 양호한 예후가 보고되고 있으므로 수술 전에 종격동내시경검사를 하여 N2 및 N3 전이 여부를 확인해야 한다. 즉, 다른 장기에 원격전이가 없고 원발성 종양이 수술적으로 절제 가능하면서 종격동림프절 전이가 없는 경우 동시성 고립성 부신전이가 있는 환자에서 선택적으로 부신전이에 대한 절제와 원발 폐암의 절제를 시행할 수 있다. 하지만, 일부 저자들은 고립성 부신 전이의 동반 절제는 원발 종양의 병기가 I기 또는 II기 일부인 경우로 한정하고 그 외의 경우엔 항암치료 등 전신요법이 요망된다고 주장하고 있어 신중한 판단이 필요하다.

4.1.5. 수술 후 추적관찰

근치적 목적의 치료를 받은 폐암환자는 치료와 관련된 합병증에 관련하여 해당 전문의에 의하여 3~6개월간 추적관찰 하여야 한다. 그 이후에는 여러 전문가로 구성된 팀에서 재발 또는 이차성 암의 발생을 추적할 적절한 관찰 프로그램에 배정하기 위하여 재평가하여야 한다. 병력, 이학적검사, 흉부방사선촬영을 처음 2년간 3~4개월 마다 시행하고 그 이후 3년간은 6개월 마다, 그 이후는 1년 마다 추적관찰 한다. 흉부CT은 수술 후 4~6개월에 기본검사로 1회 시행하고 이후 수술 후 1년이 지난 시점에 다시 시행한다. 그 이후는 1년에 한 번씩 시행한다. 환자는 증상에 대하여 설명 듣고 만일 걱정이 될 증상이 발생하는 경우 의사에게 방문토록 상담받아야 한다. 혈액검사, PET 검사, 가래세포검사, 종양표식자, 형광기관지내시경검사 등은 현재는 추적관찰의 방법으로 추천되지 않는다.

재발이나 이차성 이차성 폐암의 발생을 추적 관찰 계획은 여러 전문가로 구성된 팀에 의해 수립되어야 한다. 이러한 환자의 개인에 맞는 평생 추적 관찰 계획은 근치적 치료 직후부터 수립되어야 하며 폐암을 처음 진단한 의사와 근치적 치료를 수행한 의사 그 업무를 담당하는 것이 바람직하다. 또한 흡연을 계속하는 폐암 환자는 금연하도록 강력히 유도해야 한다.

4.2. 소세포폐암의 치료

4.2.1. 제한병기 소세포폐암의 치료

4.2.1.1. 항암화학치료

표준요법은 방사선치료와 함께 etoposide+platinum을 근간으로 하는 화학요법을 4~6주기 시행하는 것이다. 하지만 소세포폐암의 진행으로 인해 수행도가 불량한 경우(PS 3-4), 항암화학치료만으로 치료를 시작하고 전신상태의 변화에 따라 방사선치료를 추가할 수 있다. 환자의 수행도를 나쁘게 하는(PS 3-4) 다른 원인이 있다면 최선지지요법 등으로 지켜보다가 전신상태의 변화에 따라 적합한 치료법을 선택할 수도 있다.

4.2.1.2. 방사선치료

소세포폐암은 비소세포폐암에 비해 방사선치료에 매우 높은 감수성을 보이기 때문에 제한병기인 경우에는 가능한 항암화학치료와 흉부 방사선치료를 함께 시행하는 것이 좋다. 현재까지 발표된 임상시험들에 대해 2,000명 이상의 환자를 포함한 메타분석을 시행하여 보았을 때, 제한병기의 소세포폐암 환자들에서는 항암화학치료에 흉부 방사선치료를 추가한 경우가 항암화학치료만으로 치료한 경우에 비해 3년 생존율은 8.9%에서 14.3%로 증가하였으며, 흉곽내 종양의 국소재발 확률이 약 25~30% 가량 감소하는 것으로 나타났다.^{377,378}

4.2.1.3. 항암화학치료와 방사선치료의 순서 및 시기

제한기 소세포폐암에서 항암화학치료와 방사선치료를 병합하는 경우, 병합의 방법(동시 혹은 순차적 치료), 방사선 치료의 시기(항암치료 초기 혹은 후기에 병합), 그리고 방사선 치료의 범위(초기 종양 범위 혹은 종양 축소 후의 범위로 치료), 그리고 방사선량 및 방사선 투여 방법(하루 1회 혹은 하루 2회 이상) 등의 여러 가지 쟁점이 아직까지 해결되지 않고 있다. 무작위 연구 결과들에 의하면 조기에 시행하는 동시 항암화학방사선치료가 순차적 항암화학방사선치료에 비해 우월한 것으로 보고되고 있다. Japanese Cooperative Oncology Group에서 시행한 무작위 연구결과에 의하면 동시항암화학방사선 치료가 순차적 치료보다 생존율이 우수한 것으로 나타났다.³⁷⁹ Canada NCI에서의 또다른 무작위 연구결과에 의하면 항암제 2주기에 방사선 치료를 시행하는 것이 6주기에 시행하는 것보다 국소제어 및 전신전이, 그리고 생존율이 우수함을 보고하였다.¹³⁶ 한 systematic review에 의하면 제한병기 소세포폐암에서 조기 방사선 치료가 작지만 명확한 생존율의 증가를 가져온다고 결론내리고 있다.³⁸⁰ ECOG/RTOG에서는 방사선치료를 하루에 한번 시행하는 방법과 하루에 2번 시행하는 방법을 비교하였는데, 150 cGy 선량을 하루에 두 번 조사하는 치료법이 우수하였으며, 이 방법을 이용하였을 때 중앙생존기간은 23개월(vs 19개월)이었고, 5년 생존율은

26%에 육박하였다.¹³⁴ 하지만, 아직까지도 방사선의 시기와 하루 2회 치료의 우수성에 대해서는 많은 논란이 진행 중이며, 명확한 결론이 없는 상태이다. 2010년도 NCCN 진료지침에서는 제한병기의 소세포폐암은 환자의 수행도(performance status)가 좋을 경우 필히 동시 항암화학방사선치료를 실시하고, 이때 방사선치료는 항암화학치료 1주기 혹은 2주기 짝에 시작하며, 방사선량은 1.5 Gy를 하루에 2회 시행하여 총 45 Gy를 시행하거나 1.8~2.0 Gy를 하루에 한번씩 60~70 Gy까지 조사하도록 권장하고 있다.

4.2.1.4. 예방적 전뇌방사선치료(prophylactic cranial irradiation: PCI)

4.2.1.4.1. 예방적전뇌방사선조사의 근거

소세포폐암은 진단시 10%의 환자에서 뇌전이가 발견되며, 28개월까지 추적검사 부검을 통해 확인된 경우 80%의 환자에서 뇌전이의 소견이 보이며, 임상 진단만으로도 58%의 환자에서 뇌전이를 발견하고 있다. 증상을 동반한 뇌전이는 소세포폐암의 주요 합병증에 속하며 치료적 방사선 조사 후에도 완전히 회복되지 못하는 경우가 많다. 현재까지의 모든 무작위 임상시험들에 대한 메타분석 결과에서는 예방적전뇌방사선조사를 시행한 군이 예방적전뇌방사선조사를 시행하지 않은 대조군에 비해 3년 뇌전이율이 58.6%에서 33.3%로 25% 감소하였다.³⁸¹ 이는 예방적전뇌방사선조사가 단순히 뇌의 전이를 지연시키는 것이 아니라 뇌전이 발생을 감소시킬 수 있다는 증거이다. 또한 3년 생존율에 있어서 대조군은 15.3%인 반면 예방적전뇌방사선 조사군은 20.7%였다. 한편으로, 예방적전뇌방사선조사가 후기 신경학적 후유증(late neurologic sequelae)을 야기할 수 있는 것으로 알려져 있는데, 특히 일일 선량을 3 Gy 이상 조사한다면, 항암화학치료와 동시에 시행한 경우에 그 확률이 높게 나타났다. 그러므로, 항암치료가 종료된 이후에 예방적전뇌방사선조사를 시행하고 일일 방사선량을 낮추면 이러한 독성이 낮아질 것으로 기대된다. 최근 무작위 연구결과에 의하면, 확장병기의 소세포폐암 환자에서 항암치료에 반응이 있는 경우에 예방적전뇌방사선조사를 시행하는 것이 유증상 뇌전이 확률을 40%에서 15%까지 감소시키며, 1년 생존율이 13%에서 27%까지 증가하는 것이 보고되었다.³⁸²

4.2.1.4.2. 예방적전뇌방사선조사 대상환자

예방적전뇌방사선조사는 제한병기 혹은 확장병기의 소세포폐암 환자 중 항암화학치료 후 완전 혹은 부분 관해를 보인 환자에게 추천된다. 하지만, 수행도가 낮거나, 뇌기능에 장애 혹은 손상이 있는 환자에게는 예방적전뇌방사선조사를 권장하지 않는다.

4.2.1.4.3. 예방적전뇌방사선조사 시기

예방적전뇌방사선조사는 항암화학치료와 동시에 시행되어서는 안되며 이 경우 신경독성이 증가할 수 있다.

4.2.1.4. 예방적전뇌방사선조사 용량

2010년 NCCN에서는 25 Gy를 10회에 나누어 치료하거나 혹은 30 Gy를 10~15회에 나누어 조사하는 것을 권장하고 있다.

4.2.1.5. 수술

초기의 국소병기(very limited-stage) 병변(T1-2N0 병변)의 소세포폐암의 경우 절제수술의 성적이 우수하므로³⁸³ 수술적 절제 후 백금제제 항암화학치료를 시행할 수 있다. 그러나 종격동림프절 전이가 있는 경우에는 항암화학치료 및 방사선 치료에 수술을 추가한 경우에도 중앙 생존 15개월, 2년 생존율 20%로 차이를 보이지 않으므로 수술적 절제를 계획한 모든 소세포암 환자에서는 수술 전 종격동내시경검사를 시행하여야 한다.³⁸⁴

4.2.2. 확장병기 소세포폐암의 치료

4.2.2.1. 일차 항암화학치료

백금제제를 포함하는 항암화학치료가 확장병기 소세포폐암 치료의 근간을 이루고 있다. Etoposide + cisplatin (EP) or carboplatin, irinotecan + cisplatin or carboplatin 등을 4~6회 시행하는 것이 우선적으로 고려되는 치료법이나 cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine (CAV)도 사용될 수 있다.

EP가 CAV에 비해 제한병기 환자에서 생존율의 향상을 가져왔다는 보고들이 있지만 확장병기에서 두 약제간에 큰 차이는 없는 것으로 여겨지고 있다.^{202,385} Cisplatin 대신 carboplatin을 사용하면 골수억제를 제외한 독성이 덜하고 확장병기에서는 동등한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있지만 제한병기에서는 효과에 대한 충분한 결과가 없으므로 cisplatin 독성이 문제가 되는 환자에게만 대체하도록 한다.¹⁹⁵ Irinotecan + cisplatin의 경우 일본 환자들에게서는 EP에 비해 생존율을 유의하게 향상시켰으나¹⁹⁸ 미국에서 시행된 임상시험에서는 이를 입증하지 못하였는데¹⁹⁹ irinotecan 대사와 관련된 유전적 변이의 인종적 차이가 원인이 될 수 있다.³⁸⁶ Irinotecan + carboplatin도 etoposide + carboplatin 보다 효과가 좋았다는 보고들이 있어^{387,388} 사용할 수 있는 치료법의 하나로 생각된다.

소세포폐암 환자들은 대개 처음에는 항암화학치료에 높은 감수성을 보이지만 반응이 오래 지속되지 못하고 완치되는 경우가 드물기 때문에 이를 극복하기 위한 다양한 방법들이 시도되어 왔다. 사용하는 항암제의 용량을 강화하는 시도는 몇몇 임상시험을 제외하고는 환자들의 생존율을 증가시키지 못하였다.^{204,389,390} 순차적으로 항암제를 바꾸어 쓰는 방법^{391,392}이나 유지요법^{393,394} 등도 마찬가지로 생존율의 향상에 기여하지 못하였다. 가장 널리 쓰이는 EP에 ifosfamide³⁹⁵나 paclitaxel³⁹⁶을 추가한 3제 요법의 경우에도 독성관련 사망빈도가 증가한 반면, 전체 생존율에 큰 차이가 없어 모두 권장되지 않는다. 새로운 약제 중 pemetrexed + carboplatin은 중간 분석 결과 효과가 기존의 약보다 떨어져 임상시험이 중단되었으나³⁹⁷ gemcitabine + platinum의 경우에는 독성의 종류가 달랐을 뿐 동등한 효과를 나타낸다는 보고들이 있어 표준요법에서

etoposide 독성이 문제가 되거나 소세포와 비소세포폐암이 섞여 있는 경우 등에서는 사용을 고려해 볼 수 있다.³⁹⁸

4.2.2.2. 재발 혹은 불응성 소세포폐암의 항암화학치료

소세포폐암은 대개가 일차 항암화학치료에 높은 반응률(완전관해율: 제한병기 45~75%, 확장병기 20~30%)을 나타내에도 불구하고 반응유지기간(무진행생존기간: 제한병기 12개월, 확장병기 4개월)이 짧다. 따라서 대부분의 환자들이 재발을 하게 되고 재발 환자들은 예후가 나쁘다. 일차 치료를 완료한지 3개월 이내에 재발한 환자들은 일반적으로 불응성(refractory)이라고 하고, 3개월 이후에 재발한 환자들은 감수성(sensitive)으로 분류하는데 이차치료에 대한 반응률이 각각 10% 이하, 약 25% 정도로 차이가 나기 때문이다. 감수성 환자 중 6개월 이후에 재발한 환자는 일차 치료 시에 사용되었던 약제로 다시 항암화학치료를 시도할 수도 있다. 이차치료는 환자가 최대의 효과를 얻거나, 치료에 듣지 않는 상태가 되거나 심한 독성이 생길 때까지 지속하는 것이 권장되며 국소 부위 증상이 심한 경우 방사선 등을 이용하여 증상 완화를 시켜 주는 것이 바람직하다.

이차 치료 약제는 초치료에 EP를 사용한 경우 CAV가 많이 이용되어 왔는데 이 때 반응률은 8~28% 정도로 알려졌다.³⁹⁹ EP와 CAV를 초치료, 재치료에 교차 사용한 연구에서 양군 간 효과의 차이는 없는 것으로 보고되었다.⁴⁰⁰ CAV와 topotecan 단독치료를 비교한 3상 임상시험 결과에 의하면 반응률과 생존율에서 큰 차이가 없었으나 topotecan의 독성이 상대적으로 적어⁴⁰¹ 현재는 topotecan 단독요법이 감수성 환자의 이차치료 요법으로 유일하게 FDA 승인을 받았다. Topotecan 단독요법의 경우 주사제와 경구제 사이에 큰 차이는 없어 경구제 사용도 고려할 수 있다.^{402,403} 국내에서 개발된 belotecan의 경우에도 2상 연구를 통해 이차약제로서 반응률 24%, 1년 생존율 38.3%의 치료성적이 보고된 바 있어 시도해 볼 수 있다.⁴⁰⁴ Amrubicin,⁴⁰⁵ picoplatin⁴⁰⁶ 등의 새로운 약제들은 2상 임상시험을 통해 어느 정도 효과를 인정받았으나 실제 임상에 적용하기 위해서는 좀 더 많은 연구 결과가 필요한 상태이다.

4.2.2.3. 고령의 확장병기 소세포폐암 환자의 항암화학치료

소세포폐암 환자의 약 25%는 75세 이상의 고령이다. 하지만 치료 결정에 지표가 되는 것은 연령보다는 환자의 수행도와 생리적 상태이다. 따라서 고령의 환자라도 수행도가 양호하고(PS 0-1), 정상적인 장기기능을 유지하고 있다면 젊은 환자들과서와 같은 방법으로 치료를 하여야 하는데 이 경우 비슷한 예후를 보이는 것으로 알려졌다. 실제 etoposide 단독치료시 복합화학치료 보다 성적이 더 나쁘다는 연구 결과가 나와 있기 때문에^{407,408} 고령의 환자에게도 전신 상태가 좋다면 적극적인 치료가 필요하다. 다만 골수 억제, 피로, 장기기능의 저하 등이 더 자주 나타나기 때문에 주의를 요한다. Cisplatin 대신 AUC 5의 carboplatin을 사용하는 것이 저하된 신장 기능을 용량에 반영할 수 있어 도움이 될 수 있다.¹⁹⁶

고령이나 전신 상태가 좋지 않은 환자에서 항암화학치료의 효과를 유지하면서 독성을 줄이기 위한 다양한 방법들이 제시되어 왔다. 저용량의 cisplatin, doxorubicin, vincristine, etoposide (PAVE)로 구성된 치료

법,⁴⁰⁹ 제한병기 환자에서 CAV를 먼저 1회 투여하고 3주 후 EP와 방사선치료(20~30 Gy)를 동시에 들어가
되 항암화학치료는 총 2회로 끝내는 방법⁴¹⁰ 등이 큰 부작용 없이 비슷한 성적을 거둔 것으로 보고는 되었지
만 아직까지 표준 요법과의 성적이 직접적으로 비교된 연구는 없는 실정이다.



5. 폐암 치료 중 발생하는 내과적 합병증

폐암 환자 중에서 근치적 수술이 가능한 경우가 많지 않으므로, 수술을 시행하지 못하는 경우에는 수명 연장과 증상 완화를 목표로 치료를 시행한다. 내과적 치료로서 투여되는 세포독성항암제와 표적치료제의 부작용은 대개 경미하거나 조절 가능한 수준이지만, 치료가 진행되면서 누적되는 독성은 폐암의 진행에 의한 증상, 연령과 관계된 문제들과 뒤섞여서 증상의 원인 판정에 혼선이 생기는데, 그 정확한 원인이 무엇 이든 환자의 삶의 질과 전신 상태에 악영향을 미치고 치료 일정의 불가피한 변경을 초래할 수 있으므로 치료 부작용에 대한 이해와 대처 방법을 숙지하고 있어야 한다. 특히 평균 수명의 연장과 함께 고령자에서 폐암 발병률이 폭증하고 있는데, 이들의 치료 독성은 더 강하게 나타나므로 조심해야 한다. Cisplatin 기반 2제 병합 요법의 경우, 혈액학적 독성 14%, 구역-구토를 포함한 소화기 독성 4%, 말초신경병증 2%, 신독성 1% 등, 약 30% 정도의 환자가 3~4도의 중증 독성을 경험하는 것으로 알려져 있다.^{159,411} Carboplatin의 골수기능억제는 cisplatin보다 다소 크지만, 신장, 신경 독성은 cisplatin에 비하여 경미하다. 항암제에 독성에 의하여 수행도가 저하되기도 하지만 수행도가 낮을수록 항암제 독성이 강하게 나타나므로 환자의 전신 수행상태를 보존, 향상시키기 위한 약물, 비약물적 요법들을 총동원해야 한다. 폐암 환자가 말기로 진행함에 따라 항암제 이외에도 대증 치료제의 사용이 증가하는데, 이들 약물의 유해 반응도 무시할 수 없으므로 새로운 약물 투여 후 발생하는 증상들의 시간적 선후관계를 면밀히 관찰해야 한다.

5.1. 구역, 구토

항암제에 의한 구역, 구토는 환자의 삶의 질에 중대한 악영향을 미치며, 다음 항암치료를 받지 못하도록 할 수 있으므로 예방과 치료에 최선을 다해야 한다. 구역, 구토의 정도는 항암제의 종류, 사용량과 일정, 성별, 연령, 항암제 사용력 등의 개인적 차이에 영향을 받는다. 그러나 장 폐색, 전정기관 이상, 뇌 전이, 전해질 장애, 요독증, 마약 등 다른 투여 약물, 위장관 기능장애, 불안감 등의 항암제 외적 요소가 원인이

될 수 있으므로 이에 대한 감별이 필요하다.

항암제에 의한 구역, 구토는 연상에 의한 것(anticipatory vomiting), 항암제 투여 후 24시간 이내에 발생하는 급성 구역, 구토와 24시간 이후에 발생하는 지연성 구역, 구토로 분류한다. 급성 구역, 구토는 주사 후 5~6시간에 정점에 이르며, 여성과 젊은 환자에게 빈발한다. 지연성 구역, 구토는 platinum 계열 항암제를 투여할 때 흔하게 발생하는데, 주사 후 48~72시간에 최고조에 이르며 6~7일간 지속될 수 있다.

항암제 투여시 발생하는 구역, 구토의 발생 빈도에 따라서 고 위험(투여 받는 환자의 90% 이상이 구역, 구토 경험), 중등도 위험(30~90%가 구역, 구토 경험), 저 위험(10~30%가 구역, 구토 경험), 최소위험 약물(10% 미만이 구역, 구토 경험)로 분류한다.^{412,413} 고 위험과 중등도 위험 약물을 투여할 경우에는 구역, 구토에 대한 예방조치가 필요하다. Cisplatin ≥ 50 mg/m²는 고 위험, cisplatin < 50 mg/m², carboplatin, irinotecan은 중등도 위험군이므로 platinum을 기반으로 두 가지 항암제 복합요법을 표준으로 하는 대부분의 폐암에 대한 항암요법들은 구역, 구토를 예방하기 위해서 적극적인 조치가 필요한 것이다. Gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, pemetrexed, etoposide, topotecan은 저 위험 약물에 속하고, vinorelbine은 최소 위험 약물이다. 항암제 투여시 발생하는 구토는 냄새, 시각적 자극, 이전 항암치료에 대한 기억과 공포 등 대뇌 피질로부터 유입되는 자극, 항암제에 의한 화학수용체 유발구역(Chemoreceptor trigger zone)의 자극, 위장관이나 전정기관으로부터 전달되는 자극들이 연수에 위치한 구토 중추의 반사 역치를 넘는 경우 발생한다. 화학수용체 유발구역은 제4뇌실의 기저부(area postrema)에 근접하여 위치하며, 혈중 약물로부터 자극을 받아서 구토 중추로 신호를 전달한다. 이 때 관여하는 신경전달물질은 acetylcholine, dopamine, histamine (H-1 수용체), substance P (NK-1 수용체), serotonin (5-HT₃ 수용체) 등이다.⁴¹⁴⁻⁴¹⁶ 그러므로 이러한 자극원을 차단할 수 있는 약물들이 항암제에 의한 구역, 구토를 예방, 치료하기 위한 목적으로 병합 투여된다. Dexamethasone은 강력한 진토 효과가 있는 것으로 알려져서 단독, 또는 다른 약물과 병용하여 사용되는데, 명확한 약리 기전은 밝혀지지 않았지만 소염 효과와 5-HT₃ 수용체 억제제의 효과를 향상시키는 것으로 생각된다.

5.1.1. 구역, 구토의 예방 요법

고위험 약물을 사용할 때는 serotonin 길항제(ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron 등), NK-1 길항제(aprepitant, fosaprepitant)와 dexamethasone 3제 병합요법을 최소 3일 이상 사용한다.⁴¹⁷⁻⁴²⁰ 중등도 위험 약물을 사용할 때는 serotonin 길항제와 dexamethasone을 첫 날 사용하고, 제 2~3일에는 serotonin 길항제나 dexamethasone을 단독으로 사용한다.⁴²¹ 구역, 구토가 심한 환자에게는 NK-1 길항제를 추가할 수 있다.⁴²² 저위험 약물을 사용할 때는 dexamethasone, metoclopramide, prochlorperazine 중 하나를 단독으로 사용한다. 필요한 경우 위의 모든 요법에 lorazepam 등의 수면진정제나 H₂-blocker, proton pump inhibitor를 추가할 수 있다. Palonosetron의 혈중 반감기는 약 40시간으로 다른 serotonin 길항제보다 유의하게 길며, 지연성 구토에 보다 효과적이다.^{423,424}

5.1.2. 구역, 구토의 치료 요법

적절한 예방요법을 시행한 경우에도 구역, 구토가 발생하는 경우에는 적극적으로 치료해야 한다. 구역, 구토로 인해 전신 상태가 악화되거나 다음 주기의 항암 치료에 대한 환자의 거부감 등은 예후에 부정적인 영향을 미치기 때문이다. 구역, 구토의 치료제로 사용할 수 있는 약물들은 haloperidol, olanzapine, prochlorperazine, promethazine 등의 항정신병 약물, lorazepam 등의 수면-진정제, dronabinol, nabilone 등의 cannabinoids, metoclopramide 등의 dopamine 길항제, ondansetron, granisetron, dolasetron 등의 serotonin 길항제, dexamethasone이다.⁴¹⁷

항암치료 중 구역, 구토의 예방 요법에 대한 평가를 반드시 시행하여, 효과가 부족한 경우 다음 주기의 항암 치료시의 예방 요법을 수정해야 한다. NK-1 길항제를 사용하지 않은 경우에는 사용할 수 있고, 서로 다른 약리 기전을 가진 약물이나 수면-진정제를 추가할 수 있다. Serotonin 길항제의 투여 일정을 조정하거나 다른 종류의 serotonin 길항제를 선택함으로써 예방 효과가 향상되는 경우도 있다.

5.2. 점막염

5.2.1. 구강 점막염

항암제에 의한 구강 점막염은 항암제 투여 환자의 최소 40%의 환자에서 발생하는 것으로 추정된다. 구강 내 염증은 발열성 호중구 감소증 시기에 약 30% 정도의 감염원을 차지하고 있으며, 구강 점막염은 그 중요한 원인이다. 폐암 치료에 사용되는 항암제 중에서 docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, etoposide, platinum계 항암제가 구강 점막염을 호발하는 것으로 알려졌다.⁴²⁵ 구강 점막염은 항암제 투여 후 1~2주 사이에 발생하여 2~3주 사이에 자연 치유된다. 구강 점막염과 위장관 점막의 손상 기전은 일부 동일한 발생기전을 공유할 가능성이 있으며, 따라서 구강 점막염은 설사 등의 위장관 점막 손상의 예측 지표가 될 수 있다. 구강 점막염의 증상, 증후는 점막의 발적, 통증, 궤양 형성과 궤양 면의 위막(pseudomembrane) 형성 등이다. 환자들이 통증 때문에 식이 섭취 제한, 체중 감소 뿐만 아니라 그로 인하여 여러 주기의 항암 치료 계획을 수정해야 한다면 예후가 불량해질 수 있다. 구강 점막염은 4단계의 진행 과정을 거친다.⁴²⁶ 제1기는 염증기로 점막 조직에 초기 손상이 가해지는 시기이다. 제2기는 상피세포기로 점막 상피가 탈락되는 시기이다. 제3기는 궤양기로 조직 손상이 상피층을 넘어서 점막하층까지 진행되는데, 이 때 세균이 체내로 침투할 수 있는 기회가 생기므로 감염기라고도 부른다. 제4기는 회복기이다.

구강 점막염 발생의 위험인자는 이전에 항암치료를 받았거나 두경부에 방사선치료를 시행한 경우, 어린이나 고령자, 항암치료의 강도, 이전 치료에서 구강 점막염을 경험하였던 경우, 구강의 불결함, 흡연, 음주, 영양 상태가 좋지 않은 경우이다. 구강 점막염이 발생한 경우에는 금연, 금주해야 하고, 거칠거나 자극성

있는 음식은 피하도록 한다. 구강의 불결함은 점막염의 위험인자일 뿐만 아니라, 점막염 궤양기의 세균 침투와 같은 중증 부작용 요인이므로 항암치료 중에는 구강을 청결하게 유지하도록 교육해야 한다. 부드러운 칫솔모를 가진 칫솔로 음식물 섭취 후 이를 닦도록 하고, chlorhexidine을 사용하여 구강 세균을 제어한다. 구강 캔디다증은 점막염과 동반되는 경우가 많은데, 이는 점막염의 증상을 악화시키는 요인이다. 구강 캔디다증은 chlorhexidine으로 예방할 수 있으며, 예방과 치료를 위해서 fluconazole을 사용할 수 있다. Nystatin의 예방 효과는 크지 않으므로 사용하지 않는 것이 좋다. 통증이 심하면 lidocaine, dyclonine, diphenhydramine, benzydamine 등의 국소 진통제를 사용하거나, 이것으로 통증이 조절되지 않으면 마약류의 전신성 진통제를 사용할 수도 있다.^{425,427} 구강 점막염을 완화시킬 수 있는 많은 생물학적 제제와 소염제들이 시도되었으나 효과와 안전성 측면에서 추천할만한 약물은 아직 없다. 다만 palifermin이 고용량 항암치료와 조혈모세포이식을 받는 환자들에게 구강 점막염의 예방을 위해서 미국 FDA의 승인을 받은 유일한 약물이다.^{428,429} Palifermin은 각질형성세포 성장인자(recombinant human keratinocyte growth factor)인데 항암제에 의한 구강 점막염의 발생률, 유병기간을 낮추며 증상을 완화시키는 효과가 입증되었다. 이 약물의 다른 암종에서의 효과는 제한적이지만 긍정적이어서, 진행성 대장암 환자와 임파종 환자에게 효과가 있었다.^{430,431} 그러나 아직까지 폐암 환자에게 시도된 적은 없으며, 폐암 치료 분야에서 사용되기 위해서는 효과와 안전성에 대한 임상 연구가 필요하다. 비 약물적 요법 중에서 효과적인 구강 점막염 예방법은 항암제 주사 전후에 얼음 조각을 입에 물도록 하여 구강의 온도를 낮추고 혈관을 수축시켜 구강 점막의 항암제 관류량을 줄이는 것이다. 이 방법은 다수의 임상연구에서 효과가 입증되었다.⁴³²⁻⁴³⁴

5.2.2. 설사

항암제에 의한 위장관 점막염은 흔하고, 사망을 초래할 수 있는 중대한 부작용 중 하나로서, 설사, 고창, 복통 등의 증상이 나타날 수 있다. 폐암에 사용되는 모든 항암제는 설사를 유발할 수 있는데, irinotecan이 대표적인 약물이다. Irinotecan에 의한 설사 발생 시기의 중앙값은 5~11일인데 반하여 다른 항암제에 의한 설사 발생 시기의 중앙값은 1~4일이므로 약제에 따라 설사의 발생 기전이 다를 것으로 추정된다.^{435,436} 항암제에 의한 설사에 대한 연구는 irinotecan에 집중되었으며, 따라서 다른 항암제에 의한 경우는 irinotecan에 의한 설사 대처법을 참조한다.

Irinotecan에 의한 설사는 발생 시기에 따라서 투여 후 24시간 이내에 발생한 초기 발생(early onset) 설사와 24시간 이후에 발생한 후기 발생(late onset) 설사로 구분한다. Irinotecan은 위장관 점막에서 acetylcholinesterase 억제제로 작용하여 점막층의 acetylcholine 농도를 높임으로써 초기 발생 설사를 유발한다. 또한 serotonin 수용체를 자극하여 thromboxane-A2를 분비를 촉진시키면서 수분과 전해질의 흡수 장애를 유발한다. 초기 발생 설사는 acetylcholine 증가에 의하므로 위장관 증상 외에도 발한, 침이나 눈물의 분비 증가, 안면 홍조, 복통 등 부교감 신경계 흥분에 의한 증상들이 동반될 수 있다. 후기 발생 설사는 항암제에 의한 위장관 점막의 직접적 손상에 의해 발생할 것으로 추정되나 prostaglandin-E2, thromboxane-A2의 증가

로 인한 수분, 전해질 흡수 장애나 TNF- α 유도에 의한 위장관 점막의 추가 손상 등 다른 가능성도 제시되고 있다.

항암제 투여 후 설사가 발생한 경우에는 소화되기 쉬운 음식을 섭취하도록 한다. 자극성 있는 음식은 피하고 기름진 음식, 식이 섬유가 많이 포함된 음식과 카페인 함유 음료, 술도 피해야 한다. 환자들에게 항문 부위를 청결히 하도록 교육한다. 피부 보호를 위한 연고나 크림을 바르고, 따뜻한 물로 좌욕할 것을 권장한다. 설사가 심한 경우 탈수와 전해질 장애를 교정하기 위하여 입원 치료가 필요할 수 있다. Irinotecan에 의한 초기 발생 설사인 경우 항콜린성 약물인 atropine 0.25~1 mg을 정주 혹은 피하 주사한다. 항암제에 의한 설사를 치료하기 위하여 가장 먼저 사용할 수 있는 약물은 loperamide인데, 용량은 다른 질환에서 사용하는 상용량을 초과하여 사용한다. Loperamide는 합성 마약 유도체로서 위장의 연동운동을 억제하여 위장관 내용물의 위장 통과 시간을 늘려주고 점막에서 보다 많은 수분을 흡수할 수 있도록 한다. 중증의 설사에서는 약효가 제한적이지만 심하지 않은 설사에서는 대체로 유효하다. Loperamide는 처음 4 mg을 투여하고 이후에 매 4시간마다 또는 설사를 할 때마다 2 mg씩 추가 투여한다. 1일 최대 사용량은 16 mg이다. Loperamide를 사용하여도 설사가 멎지 않을 때는 octreotide 100~150 μ g을 1일 3회 피하 주사한다. Budesonide도 loperamide 불응성 설사를 치료하기 위하여 사용할 수 있는 약물이다. 1일 9 mg의 budesonide를 투여하는데, 위장관 점막의 prostaglandin 생성을 억제하는 것이 그 작용기전으로 알려져 있다. 설사가 장기간 지속될 때는 패혈증을 예방하기 위하여 또는 감염성 설사를 치료하기 위하여 fluoroquinolone을 투여할 수 있다. C. difficile에 의한 설사라면 metronidazole이나 vancomycin을 투여한다.⁴³⁷

EGFR-TKIs 복용 후 설사를 하는 것은 매우 흔하다. 복용 초기 1~2주 내에 발생하며, 대개는 경도-중등도 설사이므로 경과 관찰하거나 일반적인 지사제로 조절할 수 있다.

5.3. 항암제의 혈관 외 유출

5.3.1. 피부 반응에 따른 항암제의 분류

현재 사용하는 항암제의 대부분은 주사제 형태로 사용된다. 항암제를 정맥 주사하다가 혈관 외로 유출된 경우 주변 조직은 단순 자극부터 괴사에 이르기까지 다양한 국소적 반응을 나타낸다. 피부 반응에 따라 항암제를 자극제(irritant)와 수포제(vesicant)로 대별한다.

자극제는 platinum 계열 항암제, gemcitabine, etoposide, irinotecan 등의 항암제이다. 자극제는 혈관 외 유출 부위에 염증, 통증, 부종을 초래하며, 주사 부위 혹은 주사한 정맥을 따라 정맥염을 유발하고 착색, 정맥 경화를 초래할 수 있으나 자연 치유되고 심각한 장기 부작용을 초래하지 않는다. 혈관 외 유출이 발생한 경우에는 팔을 올려 부종을 완화시키고, 따뜻한 찜질이나 얼음 찜질을 시행하여 염증과 통증을 완화시킨다. 통증이 심한 경우 진통제를 사용할 수 있다.

5.3.2. 수포제

수포제는 vinorelbine, docetaxel, paclitaxel 등의 항암제이다. 수포제는 심하고 장기적인 조직 손상과 괴사를 초래할 수 있다. 환자는 혈관 외 유출 부위에 통증, 작열감, 홍반, 소양증과 부종을 호소한다. 시간이 지나면서 홍반과 통증이 심해지고 피부 변색과 경결, 피부 박탈, 수포가 발생할 수 있다. 심각한 혈관 외 유출이 있는 경우에는 피부 괴사, 가피가 형성되는데, 주변 조직의 손상이 심하므로 조직 복구를 위한 육아 종 형성, 피부 상피 재생이 되지 않으므로 피부 이식을 해야 하는 경우가 발생할 수 있다.

항암제의 혈관 외 유출을 방지하기 위해서는 철저한 예방 조치가 무엇보다 중요하다. 혈관 외 유출이 발생한 경우 즉각적인 조치가 필요하므로 항암제를 주사하는 장소에는 해독제 등을 갖춘 응급 키트를 구비해야 한다. 항암제를 주사하는 의료인을 교육하고 사용하는 약물에 대한 정보를 제공해야 한다. 최근 48시간 내에 주사를 놓은 팔의 주사 부위 아래에는 항암제 주사를 놓지 말아야 한다. 부종이 있는 팔은 주사 부위로 적합하지 않으며, 손등과 같이 건, 신경, 동맥들이 밀집해 있는 부위 또한 피해야 한다. 절대로 나비바늘을 사용해서는 안 된다. Chemoport와 같은 혈관접근장치를 이식하여 사용하는 것도 고려할 수 있다. 정맥 천자 후 바로 항암제를 주사하지 말고 피를 뽑아 봐서 피가 부드럽게 나오는지 확인해야 하고, 확인 이후에도 약 5분간 식염수를 흘려서 붓기 없이 주사가 되는지 확인한 후에 항암제를 주사한다. 약물 투여 이후에도 약 5분 정도 식염수를 천천히 주사하여 카테터와 주사한 혈관에 항암제가 남아있지 않도록 조치한 후 카테터를 제거한다. 주사를 맞는 환자에게도 약물에 대한 정보를 제공하고, 주사 중 통증이나 이상 반응이 감지되는 경우 즉시 의료진에게 알리도록 교육해야 한다. 환자가 통증을 호소하는 등 혈관 외 유출이 의심되는 상황이 발생한 경우에는 주사를 즉시 멈추고, 주사기를 이용하여 가능한 많은 약물을 흡인해내야 한다. 당황한 나머지 카테터를 제거하는 수가 많은데, 카테터는 향후 해독제를 투여할 목적으로 그 자리에 그대로 두어야 한다.⁴³⁸

혈관 외 유출이 발생했을 때 사용하는 해독제에 대한 정보는 제한적이다. 해당되는 팔은 위로 올려 부종을 최소화 한다. Vinorelbine이 유출되었을 경우에는 주사용 식염수와 hyaluronidase 150~1,500단위를 섞어서 해당 부위에 피하 주사하고 따뜻한 찜질을 한다.⁴³⁹ 따뜻한 찜질을 하는 이유는 동물 실험에서 vinca alkaloid 약물의 혈관 외출 시 얼음 찜질이 궤양의 크기를 확대시켰기 때문이다. 그 외의 항암제 유출시에는 얼음 찜질을 시행한다. Docetaxel이 유출되었을 경우에는 주사용 식염수와 hyaluronidase 150단위를 섞어서 해당 부위에 피하 주사하고 얼음 찜질을 한다. 피부 위에 50% DMSO를 45분 간격으로 3회 도포하거나, 스테로이드, diclofenac 연고를 국소 도포하여 염증을 완화시킬 수 있다.^{440,441} Paclitaxel의 해독 지침은 보고된 것이 없으나 docetaxel의 해독법을 응용한다.

5.4. 골수 기능 억제(myelosuppression)

5.4.1. 발열성 호중구감소증(neutropenic fever)

한 번 측정된 체온이 38.3°C 이상이거나 1시간 이상 체온이 38.0°C 이상 유지되면서 말초 혈액 호중구가 $500/\text{mm}^3$ 이하이거나 $1,000/\text{mm}^3$ 이하이지만 48시간 내에 $500/\text{mm}^3$ 이하로 감소할 것으로 예상되는 경우를 발열성 호중구 감소증으로 정의한다. 문진과 이학적 검진을 세밀히 시행하여 감염원을 찾으려 노력해야 한다. 혈관접근장치, 피부, 폐와 부비동, 구강, 식도, 소화관과 회음부까지 체계적으로 접근하도록 한다. 동반된 질환을 파악하고, 예전에 앓았던 감염성 질환의 병력, 최근 사용하였던 항생제 및 기타 약물 내역 등을 조사한다. 말초 혈관과 카테터 등에서 채혈하여 혈액 배양 검사를 시행하고, 증상, 증후가 있는 경우 요, 대변 배양 검사를 시행한다. 피부 병변이 있는 경우 흡인 배양하거나 조직검사를 시행한다. 초기의 원인 병원균은 대개 세균성이지만, 호중구 감소증이 심하거나 장기간 지속되는 경우에는 비정형 세균, 진균, 바이러스 등이 이차 원인 미생물로 자라는 일이 빈번하므로 미생물 배양 시에는 이러한 사실을 고려해야 한다.

발열성 호중구 감소증의 초기 항생제는 vancomycin 내성 장구균이나 extended spectrum beta-lactamase (ESBL)의 가능성, Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA)의 집락 여부나 이전의 감염력, 감염 부위, 해당 지역, 병원의 병원균 분포와 항생제 내성 패턴, 환자의 장기 기능과 알레르기 여부, 항생제의 항균 범위, 이전의 항생제 사용력, 녹농균에 대한 항균력, 항생제의 살균력 등을 종합적으로 고려하여 경험적으로 선택하여 사용한다. 위와 같은 상황을 고려하였을 때 단일 요법으로는 imipenem/cilastatin, meropenem, piperacillin/tazobactam, cefepime, ceftazidime을 사용할 수 있다.⁴⁴²⁻⁴⁴⁴ 이 중에서 ceftazidime은 그람 양성균에 대한 항균력이 적고, 최근 내성균이 증가하므로 조심스럽게 선택해야 한다. 복합 요법으로는 aminoglycoside + antipseudomonal penicillin ± beta-lactamase inhibitor, aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporin (cefepime, ceftazidime), ciprofloxacin or levofloxacin + antipseudomonal penicillin을 사용할 수 있다.⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷ 특별한 이유 없이 처음부터 vancomycin, linezolid, daptomycin, quinupristin/dalfopristin을 사용하는 것은 권장하지 않는다. 봉와직염이나 피부 상처, 파종성 구진이 있는 경우, 이전에 MRSA 감염력이 있는 경우에는 경험적 항생제에 vancomycin 추가를 고려한다. 피부, 구강 점막에 수포성 병변이 있는 경우에는 Herpes virus에 대한 검사를 시행한 후 acyclovir, famciclovir, valacyclovir의 사용을 고려해 본다. 식도, 구강 점막에 괴사성 궤양, 아구창이 관찰되거나 피부에 파종성 구진이 있는 경우 전신적인 항진균제 사용을 고려한다. 일차 항진균제로는 fluconazole을 사용할 수 있는데, 만약 이에 내성을 보이면 voriconazole, posaconazole, echinocandin을 사용할 수 있다. 침윤성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis)과 털곰팡이증(mucormycosis)에서는 amphotericin-B를 사용한다. *P. jirovecii* 감염증에서는 trimethoprim/sulfamethoxazole을, *C. difficile* 감염에 의한 설사에서는 metronidazole이나 vancomycin을 사용한다.

혈관접근장치가 감염원일 경우에는 몇 가지를 더 고려해야 한다. 혈관접근장치의 주사 접근부위의 피부

분비물을 면봉채취하여 배양하고, 혈관접근장치에서 직접 혈액을 채취, 배양해야 한다. 처음부터 경험적 항생제에 vancomycin을 추가하여 사용하든지, 만일 처음에 vancomycin을 추가하지 않았다면 48시간 동안의 경험적 항생제 사용에 대한 반응을 살펴보고 임상적 호전이 뚜렷하지 않은 경우에는 vancomycin을 추가한다. 혈관접근장치의 도관이 지나가는 피부 감염(터널 감염: tunnel infection)이 있는 경우에는 카테터를 완전히 제거하고, 염증이 있는 피부에서 분비물을 채취하여 배양을 실시하는 동시에 vancomycin을 추가하여 사용해야 한다. 혈관접근장치를 제거해야 하는 경우는 다음과 같다: 세균성 정맥염의 발생, 터널 감염, 혈관접근장치의 바늘 삽입 부위 피부 감염(port pocket infection), 혈액 배양 검사에서 Candida, S. aureus, P. aeruginosa, Corynebacterium jeikeium, Acinetobacter, Bacillus spp., atypical mycobacteria, yeasts, molds, VRE, Stenotrophomonas maltophilia 등의 특이한 미생물이 배양되는 경우에는 혈관접근장치를 제거한다. 발열성 호중구감소증 환자를 치료할 때 항생제에 대한 치료 반응은 약물 투여 후 3~5일 사이에 평가한다. 발열이 차츰 소실되고 환자의 활력 징후가 안정되고, 증상, 증후가 개선되면 처음 치료를 그대로 유지하면서 호중구 수치가 $500/\text{mm}^3$ 이상으로 상승하고 지속적인 상승 추세에 놓일 때까지 치료를 유지한다. 치료 기간은 개인별로 특성을 고려하여 결정하는데, 특정 부위의 감염이 확인 되었다면 해당 감염증의 일반적인 치료 원칙을 준수한다. 초기 항생제 치료에도 불구하고 발열이 지속되거나 혈액학적으로 불안정하고 환자의 증상, 증후가 악화된다면 배양된 균의 항균제 감수성을 점검하고, 항균력이 더 넓은 항생제로 교체하며 G-CSF, GM-CSF 등의 사용과 항진균제를 추가할 것을 고려해야 한다. 판단이 어려운 경우에는 병원의 감염 전문의와 상의해야 한다.⁴⁴⁸

항암제 치료를 시행할 때 G-CSF는 예방적 목적이나 치료적 목적으로 사용할 수 있다.⁴⁴⁹ 예방적 목적의 G-CSF는 항암제의 발열성 호중구감소증 발생 확률이 20%를 상회하는 고위험 요법일 때는 사용해야 하지만, 폐암 치료에서 사용하는 항암요법은 발열성 호중구감소증 발생 확률이 20% 이하인 저 위험 또는 중등도 위험이므로 예방적 사용을 하지 않거나 고려해 볼 수 있는 정도이다. 그러나 발열성 호중구감소증을 경험하였던 환자는 다음 주기의 항암제 치료시에 G-CSF를 예방적으로 사용할 수 있다. G-CSF의 예방적 사용과 달리, 치료적 목적으로 사용하는 것에 대한 근거는 다소 부족하다. 치료 용도로 사용했을 경우 생존율의 차이는 없지만 재원 기간, 호중구 수치 회복속도, 항생제 사용일을 단축 할 수 있다.^{450,451} G-CSF는 다음과 같은 경우에 치료적 목적으로 사용할 수 있다: 패혈증, 65세 이상의 고령자, $100/\text{mm}^3$ 이하의 중증 호중구감소증, 호중구감소증이 10일 이상 지속될 것으로 예상될 때, 폐렴 등 감염 부위가 확실히 밝혀진 경우, 침윤성 진균 감염, 입원 중에 발생한 고열, 이전에 발열성 호중구감소증을 경험하였던 경우 등이다.

예방적 항생제 투여의 효용성에 대해서는 정립된 것이 없다. 항암 치료 환자의 fluoroquinolone 예방요법에 대한 메타분석 결과에서는 감염을 줄일 수 있었지만 사망률을 낮추지는 못했던 것으로 조사되었다.⁴⁵²

5.4.2. 빈혈

암환자의 30~90%는 빈혈을 경험하는데, 빈혈은 원인은 출혈, 용혈, 영양결핍, 신부전, 항암제에 의한

골수 억제 및 암 자체에 의한 요인 등 복합적이다. 빈혈이 있는 환자는 호흡곤란, 전신 무력감, 두통 등의 증상으로 인하여 삶의 질이 저하되고, 항암 치료에 대한 순응도가 감소하므로 과도한 빈혈로 인한 증상이 나타나기 전에 적절한 방법으로 교정해야 한다. Hemoglobin < 8 g/dl인 중증 빈혈은 교정하는 것이 좋으며, 혈색소 농도 외에도 심장, 폐, 뇌혈관 기저 질환, 주관적 증상에 따라 치료시기를 결정해야 한다. 혈색소 농도 10 g/dl 이상에서는 대개의 경우 혈액학적 안정적이므로 이 정도를 치료 목표로 한다. 항암제 치료 중에 중증 빈혈의 발생률은 약제에 따라 상이하나 5~35%로 알려져 있다. 빈혈의 교정 방법은 수혈이나 epoetin alfa, darbepoetin alfa 등의 적혈구 생성 촉진제(erythropoiesis stimulating agents, ESA)를 사용하는 것이다. 환자의 전신 상태가 빈혈을 긴급히 교정할 것을 요구하는 경우에는 수혈을 시행한다. 빈혈의 빠른 교정이 필요하지 않고 증상도 없는 경우에는 정기적인 추적 관찰만으로도 충분하거나 ESA를 사용한다. 철분 보급 기준은 철결핍성 빈혈의 진단 기준보다 느슨하여 혈중 ferritin ≤ 800 ng/ml이고, transferrin 포화도(iron/TIBC) < 20%이면 철분제와 ESA를 병용 투여한다.⁴⁵³ 빈혈의 빠른 교정이 필요하지 않더라도 증상이 있는 경우에는 수혈을 하거나 ESA를 투여한다. 수혈은 빈혈을 빨리 교정할 수 있으므로 증상을 신속히 개선시킨다는 장점을 가지고 있지만 수혈 반응, 심부전의 악화 가능성, 바이러스, 세균의 전파 가능성과 체내 철분 축적 등의 부작용을 감수해야 한다. ESA는 이러한 수혈 부작용을 피할 수 있다는 점에서는 매우 긍정적이나, 증상의 개선 속도가 더디며 혈전 색전증을 조장하고, 환자들의 전체 생존기간 및 무진행 생존기간을 단축시킬 수 있으므로 신중히 선택해야 한다.⁴⁵⁴ ESA를 사용하기 전에는 환자에게 이러한 정보를 충분히 설명하고, 환자의 동의를 얻어 사용할 것을 권장한다. ESA를 사용하더라도 수혈을 피할 수 있는 최소한을 사용하도록 하며, 항암치료가 끝나고 빈혈이 교정되면 사용을 중지해야 한다. 암으로 인한 무력증을 치료하기 위해서 ESA를 사용하지는 않는다.

5.5. 항암제에 의한 신경병증

5.5.1. 말초 감각-운동 신경병증

항암제에 의한 말초신경병증은 치료의 순응도를 떨어뜨리는 대표적인 부작용이다. Platinum 계열 항암제, taxanes, vinca alkaloids, etoposide가 대표적인 원인 약물이다. 항암치료를 받는 환자의 30~40%에서 발생하며, 약물 이외에도 연령, 약물 용량, 누적 투여량과 치료기간, 다른 신경 독성 약물의 동시 투여, 당뇨, 알코올 중독 등 다양한 요소들이 복합적으로 작용한다. 말초신경병증은 약물 투여 중단 후 완전 회복, 불완전 회복, 비가역적 영구 손상 등 다양한 예후를 나타낸다. 대부분의 경우 손, 발 끝이 저리거나 아픈 감각 장애 증상으로 부터 시작하여 근위부로 진행하고 운동 장애가 동반될 수 있다. 말초신경병증은 장갑이나 양말을 신는 것과 같은 사지 부위에 분포하는 것이 특징적이다. 이런 증상은 암 자체에 의한 증상, 예를 들면 암의 전이에 의한 뇌, 척수손상, 부신생물증후군이나 당뇨, 갑상선 기능 이상 등의 동반 질환에 의한 신경학적 이상과

감별해야 한다. 항암제에 의하여 발생하는 신경 독성은 다양한 기전에 의하여, 약물마다 각기 다른 신경 독성 기전을 가질 것으로 추정하므로 예방과 치료도 약물에 따라 다르게 접근해야 한다.

말초신경병증에 대하여 사용하는 여러 가지 약물들은 대체로 효과가 없는 것으로 입증되었다. 전통적으로 사용되었던 nortriptyline, amitriptyline은 임상 연구에서 위약 대비 개선 효과가 없는 것으로 밝혀졌고, 최근 사용량이 늘고 있는 gabapentin, lamotrigine도 위약과 비교하여 차이가 없었다.⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁸ 대규모 연구로 입증된 바는 없으나 마약성 진통제에 증상이 호전되는 경우가 있으므로 사용해 볼 수 있다. 말초신경병증이 발생했을 때 일상생활이 불편할 정도의 증상이 생기면 항암제 용량을 줄이거나 중단해야 한다.

치료 약제가 없는 현실에서 항암제 투여 전 예방요법에 관심을 가질 수밖에 없다. 치료제가 전무한 것과 달리 말초신경병증의 예방에 사용되는 약물들은 비록 소규모 연구들이지만, 효과가 있을 가능성을 시사한다. Glutamine, glutathione, N-acetylcysteine은 후근신경절(dorsal root ganglia)의 platinum adduct를 감소 시킴으로써, vitamin E는 항산화제로서, xaliproden은 직접적으로 신경을 보호하는 역할을 할 것으로 생각한다. Calcium/magnesium은 2가 양이온으로서 oxaliplatin 투여 후 유리되는 oxalate를 chelation함으로써 신경세포의 이온채널을 보호한다. Oxcarbazepine은 신경세포 sodium channel의 과도한 흥분을 억제한다. Cisplatin을 사용하는 연구들에서 vitamin E, glutathione이 효과적이었으며, oxaliplatin을 사용하는 연구에서 calcium/magnesium, glutamine, glutathione, N-actylcysteine, oxcarbazepine, xaliproden 등의 약물들이 효과가 있었다.⁴⁵⁹ 그러나 이러한 약물을 사용하기 위해서는 대규모 3상 연구를 통한 근거가 필요하며 신경 보호 효과와 더불어 환자의 생존에 미치는 영향까지 파악하여 안전성이 확보되어야 한다. 예를 들어 vitamin E는 신경 보호제로 효과적일 수 있겠으나, 구강암의 방사선 치료 중 발생하는 구강 점막염을 예방하기 위하여 방사선치료 전후에 vitamin E로 양치질한 결과 생존 기간과 2년 생존율이 감소했던 연구 결과가 있다.⁴⁶⁰ 결론적으로 현재까지는 항암제에 의한 신경병증을 예방하거나 치료하기 위하여 추천할 약물은 없다.

항암제에 의한 말초신경병증과 감별해야 할 증상은 taxane-유발성 급성 통증 증후군(taxane-induced acute pain syndrome)이다. Taxane 치료를 받은 환자의 60% 정도까지 발생 빈도를 보고하는 흔한 부작용 중 하나이다. 주사 후 1~3일 이후에 발생하여 평균 4~5일 정도의 지속기간을 가지며, 1주일 이내에 저절로 소실된다. 특징적으로 통증은 사지 근위부의 종축으로 위치한 근육통과(등, 엉덩이, 어깨, 대퇴, 종아리와 발) 관절통으로 시작된다. 정확한 발생 기전은 모르나 신경 손상이 원인일 것으로 추정된다. 통증은 비스테로이드성 소염제, 마약성 진통제로 완화될 수 있다. 소규모 연구에서 gabapentin은 이에 대한 예방효과가 있었다.⁴⁶⁰

5.5.2. 자율신경병증

자율신경병증은 감각-운동신경병증에 비하여 드물게 발생한다. 폐암 치료에 사용되는 항암제 중에서 taxane 계열 약물, 특히 docetaxel은 다른 약물보다 자율신경병증에 대한 보고가 많은 편이다. 나타날 수 있는 증상으로는 일시적인 마비성 장폐색(변비), 배뇨 장애, 기립성 저혈압, 부정맥 등이다.

5.6. 호흡기계 독성

5.6.1. 항암제에 의한 호흡기계 독성

폐암 치료에 사용되는 거의 모든 항암제는 폐실질, 기관지에 영향을 미칠 수 있다. 호흡기계 부작용의 종류로는 비가역적 폐 섬유화, 급성 폐 부종, 미만성 폐포 손상, 급성 호흡부전 증후군, 미만성 폐포 출혈, 아급성 미만성 간질성 폐렴, 기관지 경련, BOOP 반응 등이다. 이 중에서 가장 보편적으로 여러 항암제에서 나타날 수 있는 형태는 아급성 미만성 간질성 폐렴이다. Gemcitabine은 비가역적 폐 섬유화를 비롯한 가장 다양한 형태의 호흡기 부작용을 나타낼 수 있는 항암제이다. Taxane 계열 항암제는 과민반응과 관련된 급성 폐부종을 유발할 수 있다. Taxane 계열 항암제의 초기 도입 시기에 과민반응은 30% 정도로 빈발하였으나, 항히스타민제, 부신피질호르몬 및 H2-차단제로 예방요법을 시행한 이후 발생률이 1% 정도로 급감하였으며 그 정도도 경미해졌다. 급성 호흡부전 증후군을 일으키는 것으로 보고된 항암제는 taxanes, gemcitabine, vinorelbine, etoposide, topotecan이다. 항암제 부작용은 감염성 폐렴, 방사선 폐렴, 폐 전이, 다른 약물의 부작용, 심부전 및 체액 수분 불균형에 의한 폐 부종 등과 감별해야 한다.

호흡기계 부작용이 발생하면 독성의 중증도와 환자의 독성 감당 능력 등을 고려하여 향후 치료 지속 여부를 결정한다. 치료가 필요한 경우에는 스테로이드 사용 등, 다른 약물에 의한 호흡기 부작용 치료와 같은 방법으로 접근한다.

5.6.2. EGFR-TKI에 의한 간질성 폐렴

Gefitinib이 임상에서 사용되기 시작한 직후부터 치명적인 호흡기계 독성으로 간질성 폐렴이 보고되기 시작하였다. 전세계적인 데이터베이스를 분석해 보면 간질성 폐렴의 발생 빈도는 투여 환자의 1% 정도이나, 일본에서의 발생 빈도는 1.9~5.8%에 이를 정도로 타 민족과 비교하여 흔하게 발생하므로 약물-유전학적 요소가 관여할 것으로 생각된다. 간질성 폐렴의 발생 시기(중양값)는 미국에서는 gefitinib 투여 후 42일, 일본에서는 24일이었다. 간질성 폐렴의 사망률이 미국에서는 30% 이하인 것에 반하여, 일본에서는 32~67%를 차지하여 일본에서의 간질성 폐렴이 더 치명적인 결과를 초래한다는 사실을 알 수 있다.^{461,462} 일본의 연구 결과에 따르면 gefitinib 투여 직후부터 3개월 정도까지 간질성 폐렴은 꾸준히 발생할 수 있으므로, 이러한 것을 고려하면서 투약한다. 2003년 공개된 일본의 시판 후 조사 분석 자료에 의하면 19,000명의 gefitinib 투여 건 중에서 간질성 폐렴 발생률은 1.9%, 폐렴 사망률은 31.8%였다. 간질성 폐렴의 발생 시기에 따라 투여 후 2주 이내에 생긴 경우와 2주 이후에 생긴 경우를 비교하였을 때, 전체 간질성 폐렴 발생 건수 중에서 27%의 환자가 2주 이내에 발생하였고 이들의 1주-사망률은 31.7%, 전체 사망률은 63.4%로서, 2주 이후에 발생한 폐렴 환자의 1주-사망률이 7.2%, 전체 사망률 40.5%보다 높으므로, 간질성 폐렴이 초기에

발생할수록 치명적인 것을 알 수 있다.⁴⁶³ 우리나라에서의 발생은 전국적 집계가 어려우나 소규모 임상시험에서 3.7%까지 보고된 바 있으므로, 약물 투여시 간질성 폐렴의 발생 가능성을 염두에 두고 치료해야 한다. 증상은 진행성 호흡곤란, 기침 등 비특이적이고, 일반적으로 외래에서 1개월 단위로 처방하게 되므로 환자가 집에서 복용하는 도중에 증상이 발생하고 악화되어도 간과될 가능성이 있다. 약물을 투여할 때에는 환자에게 간질성 폐렴에 대하여 설명하고 의심스런 증상이 있을 경우 바로 내원하도록 주의를 주어야 한다. 간질성 폐렴 발생의 위험 인자는 연구마다 조금씩 다르게 제시되고 있는데, 위험 인자들을 열거하면 다음과 같다: Gefitinib 투여 전에 이미 간질성 폐렴이 있는 경우, 남성, 흡연력, 전신 상태가 불량한 경우(수행도 2~4), 흉부 방사선 치료를 시행했던 경우, 항암 치료를 시행했던 경우, 심장 질환을 동반하고 있는 경우이다.⁴⁶² 기존의 방사선 폐렴이 있던 부위가 gefitinib 투여 후에 악화되는 radiation recall 현상이 나타날 수 있다.

Erlotinib도 gefitinib과 마찬가지로 간질성 폐렴을 유발할 수 있다. 임상 양상은 gefitinib에 의한 것과 유사하다. 다만 발생률에 대해서는 명확한 자료가 없는데, gefitinib과 비교하여 유사하거나 약간 적을 것으로 추정된다.⁴⁶⁴

방사선학적으로는 비특이적 간질성 폐렴의 형태로서, 폐실질의 다발성 유리 간질 음영(ground glass opacity), 경화성 음영(consolidation), 엽간막 비후(interlobular septal thickening), 견인성 기관지 확장증(traction bronchiectasis)이 나타나고 벌집모양(honeycombing)도 가능하다. 예후와 중증도를 고려하여, 진행 속도에 따라서 급성 간질성 폐렴 양상(acute interstitial pneumonitis, AIP pattern)과 비급성 간질성 폐렴 양상(non-AIP pattern)으로 나눈다. 병리학적으로도 비특이적 형태를 보이는데, 급성 간질성 폐렴 양상인 경우 미만성 폐포손상(diffuse alveolar damage)으로 나타난다.

항암제에 의한 간질성 폐렴과 마찬가지로 감염성 폐렴, 방사선 폐렴, 폐 전이, 다른 약물의 부작용, 심부전 및 폐 부종 등과 감별해야 한다. 치료가 필요한 경우에는 약물의 사용을 중단하고, 스테로이드를 사용한다.

5.7. 피부 독성

5.7.1. EGFR-TKIs에 의한 피부 독성

EGFR-TKIs의 피부 독성은 매우 흔하며 이로 인하여 정신적, 신체적 불편함, 사회 활동 장애가 야기되고 치료 중단이나 투여량 조절을 해야 하는 경우도 있다. 현재 사용하는 EGFR 표적치료제의 피부 독성 발생률은 50~80%에 이르며 gefitinib보다 erlotinib과 cetuximab의 피부 부작용 발생 빈도가 높다. 피부 발진은 erlotinib 투여 후 3일 이후부터 발생할 정도로 매우 초기에 나타날 수 있으며 발현일의 중앙값은 8일이다. 피부 부작용의 형태는 농포성 구진 형태의 모낭염이 가장 흔하다. 이 외에도 부스럼 딱지 형성, 피부 건조와 갈라짐, 표피 탈락, 손발톱 주위 염증, 탈모, 다모증, 털이 두껍고 뾰뚱해지는 현상, 혈관 확장증, 색소침착,

소양증, 구강의 아프타궤양이 나타날 수 있다.

피부 표피에서 EGFR은 표피 증식, 분화 억제, 자외선에 의한 손상 억제, 염증 반응 억제, 손상 복구 과정에 중요한 역할을 한다. EGFR은 피부 각질형성세포, 피지 분비선, 모낭 상피세포에서 많이 발현된다. 피부 부작용이 얼굴, 목, 앞 가슴, 등에 가장 심하게 나타나는 이유는 이 부위가 햇빛에 노출되는 부위여서 약물 투여 후 자외선에 의한 피부 손상이 증가하며, 모낭 밀집도가 다른 피부 부위보다 높기 때문이다. EGFR-TKIs에 의한 모낭염은 면포(comedone)가 없고 피지 분비선에 염증이 없으며 기본적으로는 무균성 염증이라는 점에서 여드름과 다르지만, 다른 병리학적 유사점이 많으므로 doxycycline, minocycline 등의 항생제 치료에 효과가 있다.⁴⁶⁵

피부 독성의 정도에 따라서 4단계로 나눈다. 제1도: 주관적 증상 없이 피부 반점 또는 구진만 나타나는 경우. 제2도: 피부 반점, 구진상 발진이 소양증 등의 증상과 동반되거나 표피 탈락 등의 다른 피부 부작용이 체표면의 50% 미만에서 발생하는 경우. 제3도: 피부가 광범위하게 발적되고, 반점, 구진, 수포성 발진, 표피 탈락이 체표면의 50% 이상에서 발생하는 경우. 제4도: 전신성 박리성 피부염 또는 궤양성 피부염. 제5도: 사망.⁴⁶⁶

피부 독성은 단순한 발진이 아니라 미용, 사회 활동적 측면 및 치료 순응도와 관련되므로 중요하게 생각하고 관리해야 한다. 환자에게도 부작용에 대하여 설명하고 치료에 협조하도록 격려해야 한다. 부드러운 세제를 사용하도록 하고, 알코올이 포함되지 않으면서 지질을 많이 함유한 피부 보습제를 사용하도록 한다. 자외선에 의한 피부 손상을 줄이기 위하여 일광 노출을 자제하며 자외선 차단제를 사용한다. 제1도 독성인 경우에는 약물의 용법을 조절할 필요는 없다. 제2도 독성인 경우에도 약물 용법의 조절은 필요 없으나 피부 발진에 대한 다른 조치에도 불구하고 증상때문에 괴로워할 경우에는 erlotinib을 3~5일간 단기간 중단했다가 다시 사용할 수 있다. 이 약물 다시 사용한 후 15일 이내에 심한 증상이 재발하면 erlotinib의 용량을 100 mg/day로 감량할 것을 고려한다. 제3도 독성이 발생한 경우에는 피부 독성이 제2도가 될 때까지 투약을 중단했다가 100 mg/day로 감량하여 투여한다. 제4도 독성이 발생한 경우에는 영구적으로 투여를 중단한다.^{465,467} Gefitinib 투여 후 발생한 피부 독성은 erlotinib의 용량 조절법을 참고한다. 그 외에 피부에 국소치료를 도포하거나 약물을 투여한다. 국소치료제로 사용하는 것들은 2% sulfosalicylic acid cream, menthol cream, 1~2% clindamycin gel/lotion, fusidic cream, 1% hydrocortisone lotion 등이다. 제1도 독성인 경우는 필요한 경우에만 국소치료제를 사용한다. 제2도 독성에는 국소치료제를 도포하며, 필요한 경우 minocycline 100 mg/day 또는 doxycycline 100 mg/day을 투여할 수 있다. 소양증이 심한 경우 항히스타민제를 사용할 수 있다. 제3도 독성에서는 국소치료제와 함께 minocycline 2×100 mg/day 또는 doxycycline 2×100 mg/day을 사용하며 필요한 경우에는 경구 스테로이드를 사용할 수 있다. 증상이 완화되면 투여량을 최소로 감량한다. 제4도 독성이 발생하면 화상센터 등 전문 치료기관으로 이송하는 것이 좋다.

5.7.2. 항암제에 의한 피부 독성

항암제 중에서 피부 발진이 흔하게 나타나는 것은 gemcitabine과 pemetrexed이다.

Gemcitabine 투여 환자의 약 30%에서 반점상 피부 발진이 발생할 수 있는데, 그 정도는 심각하지 않아서 제3도 이상의 발진은 전체 부작용의 1% 미만이다. 피부 발진은 약물 투여 후 1~3일 사이에 체간, 팔, 다리에 발생하며 두피 발진도 보고된 바 있다. 특별한 치료 없이도 3~4일 내에 소실되거나 약화된다. 피부 발진이 한 번 생겼다고 해서 다음에 투여할 때에도 같은 부작용이 반드시 재발하는 것은 아니지만, 투여 직후 광범위한 피부 독성이 나타났던 경우 재발하는 경향이 있으므로 주의해야 한다. 피부 발진이 생긴 경우 항히스타민제를 투여하고 스테로이드 국소치료제를 도포할 수 있다. Gemcitabine 주사 직후부터 3일 정도 항히스타민제를 경구 투여하면 발진의 재발을 예방할 수 있다. 1~2주기의 치료를 무사히 마친다면 그 이후에는 특별한 치료, 예방 없이도 발진이 생기지 않는다.⁴⁶⁸

Pemetrexed의 혈액학적 독성과 간-소화기 독성 예방을 위하여 약물 투여 전 최소 5~7일부터 매일 엽산 0.35~1 mg, 9주마다 비타민 B12 1,000 μ g을 투여하고, 피부 발진 예방을 위하여 pemetrexed 주사 전 1일부터 투여 후 1일까지 총 3일간 dexamethasone을 투여한다. Dexamethasone은 피부 발진의 빈도와 정도를 경감시키지만, 예방 조치를 취하더라도 10~20%에서 경증의 피부발진이 발생한다.



참 고 문 헌

1. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-36.
2. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
3. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44-53.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986;28:746-50.
5. Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:549-54.
6. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57:2427-37.
7. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-5.
8. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
9. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001;92:153-9.
10. Libby DM, Wu N, Lee IJ, Farooqi A, Smith JP, Pasmantier MW, et al. CT screening for lung cancer: the value of short-term CT follow-up. *Chest* 2006;129:1039-42.
11. MacRedmond R, McVey G, Lee M, Costello RW, Kenny D, Foley C, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. *Thorax* 2006;61:54-6.
12. Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005;352:2714-20.
13. Bach PB. Screening for Lung Cancer: The Guidelines. *Chest* 2003;123:83S-8.
14. Paci E. Observational, one-arm studies and randomized population-based trials for evaluation of the efficacy of lung cancer screening. *J Thorac Oncol* 2007;2:S45-6.
15. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:9-15.
16. Clark KW, Gierada DS, Marquez G, et al. Collecting 48,000 CT Exams for the Lung Screening Study of the National Lung Screening Trial. *Journal of Digital Imaging* 2008;22:667-80.
17. van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Bunge EM, et al. Impact of computed tomography screening

- for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 2008;113:396-404.
18. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
 19. Pederson JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial-overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4:608-14.
 20. Blanchon T, Brechot J, Grenier P, et al. Baseline results of the Depiscan study: A French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007;58:50-8.
 21. Infante M, Lutman F, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT Baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008;59:355-63.
 22. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography: Three-year Results from the DANTE Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;180:445-53.
 23. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64:34-40.
 24. Pastorino U. Early Detection of Lung Cancer. *Respiration* 2006;73:5-13
 25. George PJ. Fluorescence bronchoscopy for the early detection of lung cancer. *Thorax* 1999;54:180-3.
 26. Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998;113:696-702.
 27. Haussinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax* 2005;60:496-503.
 28. Minna JD. Neoplasms of the lung. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16 ed: McGraw-Hill Co., Inc; 2005. p. 506-16.
 29. Histological typing of lung tumors. Second edition, 1981 (author's transl). *Ann Pathol* 1981;1:177-91.
 30. Lee C, Kang KH, Koh Y, Chang J, Chung HS, Park SK, et al. Characteristics of lung cancer in Korea, 1997. *Lung Cancer* 2000;30:15-22.
 31. In KH, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Jung MH, Lee KH, et al. Lung cancer patients who are asymptomatic at diagnosis show favorable prognosis: a korean Lung Cancer Registry Study. *Lung Cancer* 2009;64:232-7.
 32. Kim YT, Kim TY, Lee DS, Park SJ, Park JY, Seo SJ, et al. Molecular changes of epidermal growth factor receptor (EGFR) and KRAS and their impact on the clinical outcomes in surgically resected adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2008;59:111-8.
 33. Jang TW, Oak CH, Chang HK, Suo SJ, Jung MH. EGFR and KRAS mutations in patients with adenocarcinoma of the lung. *Korean J Intern Med* 2009;24:48-54.
 34. Na II, Rho JK, Choi YJ, Kim CH, Koh JS, Ryoo BY, et al. Clinical features reflect exon sites of EGFR mutations in patients with resected non-small-cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2007;22:393-9.
 35. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The

- European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
36. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):131S-48S.
 37. Sato M, Sakurada A, Sagawa M, Minowa M, Takahashi H, Oyaizu T, et al. Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* 2001;32:247-53.
 38. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005;50:347-54.
 39. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-77.
 40. Naidich DP, Sussman R, Kutcher WL, Aranda CP, Garay SM, Ettenger NA. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest* 1988;93:595-8.
 41. Boutin C, Cargnino P, Viallat JR. Thoracoscopy in the early diagnosis of malignant pleural effusions. *Endoscopy* 1980;12:155-60.
 42. Rusch VW, Mountain C. Thoracoscopy under regional anesthesia for the diagnosis and management of pleural disease. *Am J Surg* 1987;154:274-8.
 43. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *Jama* 2001;285:914-24.
 44. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:261-5.
 45. Ratto GB, Piacenza G, Frola C, Musante F, Serrano I, Giua R, et al. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 1991;51:182-8.
 46. Bourgouin PM, McCloud TC, Fitzgibbon JF, Mark EJ, Shepard JA, Moore EM, et al. Differentiation of bronchogenic carcinoma from postobstructive pneumonitis by magnetic resonance imaging: histopathologic correlation. *J Thorac Imaging* 1991;6:22-7.
 47. Shioya S, Haida M, Ono Y, Fukuzaki M, Yamabayashi H. Lung cancer: differentiation of tumor, necrosis, and atelectasis by means of T1 and T2 values measured in vitro. *Radiology* 1988;167:105-9.
 48. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123(1 Suppl):147S-56S.
 49. Geftter WB. Magnetic resonance imaging in the evaluation of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990;25:73-84.
 50. Webb WR, Sostman HD. MR imaging of thoracic disease: clinical uses. *Radiology* 1992;182:621-30.
 51. White CS, Templeton PA. Radiologic manifestations of bronchogenic cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:55-67.
 52. White CS, Templeton PA, Belani CP. Imaging in lung cancer. *Semin Oncol* 1993;20:142-52.
 53. Martini N, Heelan R, Westcott J, Bains MS, McCormack P, Caravelli J, et al. Comparative merits of conventional, computed tomographic, and magnetic resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:639-48.

54. Laurent F, Drouillard J, Dorcier F, Velly JF, Barat JL, Grelet P, et al. Bronchogenic carcinoma staging: CT versus MR imaging. Assessment with surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:31-6.
55. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178:705-13.
56. Glazer GM, Gross BH, Aisen AM, Quint LE, Francis IR, Orringer MB. Imaging of the pulmonary hilum: a prospective comparative study in patients with lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:245-8.
57. Heelan RT, Martini N, Westcott JW, Bains MS, Watson RC, Caravelli JF, et al. Carcinomatous involvement of the hilum and mediastinum: computed tomographic and magnetic resonance evaluation. *Radiology* 1985;156:111-5.
58. Quint LE, Glazer GM, Orringer MB. Central lung masses: prediction with CT of need for pneumonectomy versus lobectomy. *Radiology* 1987;165:735-8.
59. Webb WR, Gamsu G, Stark DD, Moore EH. Magnetic resonance imaging of the normal and abnormal pulmonary hila. *Radiology* 1984;152:89-94.
60. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F]FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997;52:438-41.
61. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
62. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996;37:943-8.
63. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med* 1990;31:1927-32.
64. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-44.
65. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-9.
66. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-8.
67. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
68. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
69. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900-9.

70. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978-83.
71. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91.
72. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4731-7.
73. Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286-91.
74. Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, Li X, Zheng Z, Boulware D, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5808-15.
75. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
76. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29:298-302.
77. Eggesbo HB, Hansen G. Clinical impact of adrenal expansive lesions in bronchial carcinoma. *Acta Radiol* 1996;37(3 Pt 1):343-7.
78. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:225-30.
79. Chapman GS, Kumar D, Redmond J 3rd, Munderloh SH, Gandara DR. Upper abdominal computerized tomography scanning in staging non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1984;54:1541-3.
80. Nielsen ME Jr, Heaston DK, Dunnick NR, Korobkin M. Preoperative CT evaluation of adrenal glands in non-small cell bronchogenic carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:317-20.
81. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002;222:629-33.
82. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006;238:578-85.
83. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45:2058-62.
84. Boddiger U, Vilmann P, Clementsen P, Galvis E, Bach K, Skov BG. Clinical impact of endoscopic ultrasound-fine needle aspiration of left adrenal masses in established or suspected lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1485-9.
85. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994;49:14-9.
86. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
87. Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC, Littenberg B, Silvestri G. Cost-effectiveness of head CT in

- patients with lung cancer without clinical evidence of metastases. *Chest* 1995;108:1264-71.
88. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990;97:1052-8.
 89. Michel F, Soler M, Imhof E, Perruchoud AP. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 1991;46:469-73.
 90. Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, Shelton DK Jr, Jackson DE Jr. Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. Relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Chest* 1986;89:270-5.
 91. Earnest Ft, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Forstrom LA, Burnett OL, et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection--pilot study. *Radiology* 1999;211:137-45.
 92. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1244-7.
 93. 정재호, 박무석, 한창훈, 문진욱, 김영삼, 김세규, et al. 폐암의 골전이에서 99mTc MDP 골주사와 전신 18FDG PET의 비교. *결핵 및 호흡기질환* 2003;55:280-6.
 94. Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 1997;127(8 Pt 1):604-12.
 95. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1861-7.
 96. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997;10:1547-51.
 97. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:894-9.
 98. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
 99. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
 100. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-71.
 101. AJCC. Lung. In: Beahrs OH, Hensen DE, Hutter RVP, Myers MH, editors. *Manual for staging of Cancer*. 4 ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p. 115-22.
 102. UICC. Lung tumors (ICDO-0162). In: Hermanek P, Sobin LH, editors. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 4 ed. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 69-73.
 103. Whitehouse M. A policy framework for commissioning cancer services. *Bmj* 1995;310:1425-6.
 104. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
 105. Damhuis RA, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9:7-10.
 106. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2006

- guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 2006;113:2662-74.
107. Wyser C, Stulz P, Soler M, Tamm M, Muller-Brand J, Habicht J, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1450-6.
 108. Yellin A, Simansky D. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:595.
 109. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:894-900.
 110. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 1995;108:341-8.
 111. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:902-10.
 112. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Miyoshi S, Maeda H, Matsumura A, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988;46:549-52.
 113. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Gradel E, Skarvan K, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1472-80.
 114. Olsen GN, Weiman DS, Bolton JW, Gass GD, McLain WC, Schoonover GA, et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection. *Chest* 1989;95:267-73.
 115. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ, Weyant RJ, Tobias J, Luketich JD, et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thorac Surg* 1997;64:328-32; discussion 32-3.
 116. Edwards JG, Duthie DJ, Waller DA. Lobar volume reduction surgery: a method of increasing the lung cancer resection rate in patients with emphysema. *Thorax* 2001;56:791-5.
 117. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, 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;59:1874-81.
 118. Lung Cancer Disease Site Group and Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (2000). Altered fractionation of radical radiation therapy in the management of unresectable non-small cell lung cancer. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Ontario 2000.
 119. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, 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;117:358-64.
120. 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 greater than or equal to 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;8:1543-55.
121. Saunders MI, Dische S, Barrett A, Parmar MK, Harvey A, Gibson D. Randomised multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small-cell lung cancer: an interim report. CHART Steering Committee. *Br J Cancer* 1996;73:1455-62.
122. Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Tanaka S, Sano N, Marino K, et al. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer* 2004;45:45-55.
123. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-82.
124. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004;101:1623-31.
125. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352:257-63.
126. Lally BE, Zeltermann D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
127. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC), *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:335-42.
128. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:239-44.
129. Rosenzweig KE, Ura S, Jackson A, et al. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5557-61.
130. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009;91:433-7.
131. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009;4:5.
132. Kim YS, Yoon SM, Choi EK, Yi BY, Kim JH, Ahn SD, et al. Phase II study of radiotherapy with three-dimensional conformal boost concurrent with paclitaxel and cisplatin for Stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:76-81.

133. Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 318-28.
134. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. 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.
135. Komaki R, Swann RS, Ettinger DS, Glisson BS, Sandler AB, Movsas B, et al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:342-50.
136. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-44.
137. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, et al. Multimodal 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 radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5:592-600.
138. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytak S, Eagan RT, 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.
139. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718-23.
140. Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3270-8.
141. Ohgami A, Mitsudomi T, Sugio K, Tsuda T, Oyama T, Nishida K, et al. Micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;64:363-7.
142. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7-14.
143. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-8.
144. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21: 1-6.
145. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Jr., Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-80.
146. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0),

- II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-53.
147. Felip E MB, Alonso G, González-Larriba J, Camps C, Isla D, Maestre J, Paniagua J, Overbeck T, Costas E, Sánchez J, Rosell R. Surgery alone, preoperative paclitaxel/carboplatin chemotherapy followed by surgery, or surgery followed by adjuvant paclitaxel/carboplatin chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer: Results of the NATCH multicentre randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* [abstract] 2009;27(Suppl. abstract 7500):382s.
148. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
149. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:35-42.
150. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:365s.
151. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
152. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010;28:29-34.
153. Couillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F, editors. ANITA : Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2005.
154. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:1380-8.
155. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
156. Group NM-aC. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010;375:1267-77.
157. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
158. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-7.
159. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic

- non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-30.
160. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
161. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:847-57.
162. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-9.
163. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
164. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
165. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:173-81.
166. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Jr., et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
167. Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2006;51:159-72.
168. Wu YL, Zhong WZ, Li LY, Zhang XT, Zhang L, Zhou CC, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. *J Thorac Oncol* 2007;2:430-9.
169. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-62.
170. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
171. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
172. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40.
173. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.

174. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 28:744-52.
175. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
176. Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6251-66.
177. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2747-54.
178. Simon G, Sharma A, Li X, Hazelton T, Walsh F, Williams C, et al. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2741-6.
179. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
180. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung. *N Engl J Med* 2004;350:1713-21.
181. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIa pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1752-9.
182. Pisters K, Vallieres E, Bunn P, Crowley J, Ginsberg R, Ellis P, et al. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23: Abst#7012.
183. Mattson KV, Abratt RP, ten Velde G, Krofta K. Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-small-cell lung cancer: a multinational randomised phase III study. *Ann Oncol* 2003;14: 116-22.
184. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-31.
185. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-8.
186. Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, Fournier M, Gagnon D, Piroux M, et al. Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:504-12.

187. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-8.
188. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:254-61.
189. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909-17.
190. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-65.
191. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, et al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
192. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-84.
193. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-94.
194. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Jr., Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:2149-58.
195. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilias G, Angelidou M, Palamidas P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-7.
196. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3540-5.
197. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-9.
198. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
199. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43.

200. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-5.
201. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, Panoussaki E, Pavlidis N, Kalofonos HP, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001;12:1231-8.
202. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-72.
203. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-7.
204. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, Steinberg SM, Linnoila RI, Gazdar AF, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2022-34.
205. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Buchholz E, Biesma B, Karnicka-Mlodkowska H, et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002;20:3947-55.
206. Hong WK, Nicaise C, Lawson R, Maroun JA, Comis R, Speer J, et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989;7:450-6.
207. Jeong J, Cho BC, Sohn JH, Choi HJ, Kim SH, Lee YJ, et al. Belotecan for relapsing small-cell lung cancer patients initially treated with an irinotecan-containing chemotherapy: A phase II trial. *Lung Cancer* 2010;70:77-81.
208. Lee DH, Kim SW, Suh C, Lee JS, Ahn JS, Ahn MJ, et al. Multicenter phase 2 study of belotecan, a new camptothecin analog, and cisplatin for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small cell lung cancer. *Cancer* 116:132-6.
209. Kim SJ, Kim JS, Kim SC, Kim YK, Kang JY, Yoon HK, et al. A multicenter phase II study of belotecan, new camptothecin analogue, in patients with previously untreated extensive stage disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68:446-9.
210. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv* 1988;7:195-208.
211. Stjernsward J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program. Past, present, and future. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:65-72.
212. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997;21:129-83.
213. Arcangeli G, Giovino G, Saracino B, D'Angelo L, Giannarelli D, Arcangeli G, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1119-26.
214. Teshima T, Inoue T, Inoue T, Ikeda H, Murayama S, Yamazaki H, et al. Symptomatic relief for patients with osseous metastasis treated with radiation and methylprednisolone: a prospective

- randomized study. *Radiat Med* 1996;14:185-8.
215. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998;16:1218-25.
216. Egawa J, Kawada Y, Abe M, Miki H, Fujinuma A, Utsunomia Y, et al. Effect of porcine calcitonin on pain caused by cancer-induced bone destruction. *Can No Rinsho* 1984;30:251-8.
217. Broos P, Reynders P, van den Bogert W, Vanderschot P. Surgical treatment of metastatic fracture of the femur improvement of quality of life. *Acta Orthop Belg* 1993;59(Suppl 1):52-6.
218. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16:1613-24.
219. Jenis LG, Dunn EJ, An HS. Metastatic disease of the cervical spine. A review. *Clin Orthop Relat Res* 1999;359:89-103.
220. Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine* 2001;26:818-24.
221. Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:593-600.
222. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:669-73.
223. Hoffman R, Sneed PK, McDermott MW, Chang S, Lamborn KR, Park E, et al. Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma. *Cancer J* 2001;7:121-31.
224. Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7:233-43.
225. Escalante CP, Martin CG, Elting LS, Cantor SB, Harle TS, Price KJ, et al. Dyspnea in cancer patients. Etiology, resource utilization, and survival-implications in a managed care world. *Cancer* 1996;78:1314-9.
226. Loporini G, Barni S, Marchi E, Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998;12:97-101.
227. Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:394-9.
228. Livingston RB, McCracken JD, Trauth CJ, Chen T. Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favorable prognosis. A review of the Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1982;81:208-11.
229. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006;27:1258-71.
230. Osaki S, Nakanishi Y, Wataya H, Takayama K, Inoue K, Takaki Y, et al. Prognosis of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. *Respiration* 2000;67:412-6.
231. Freitag L, Tekolf E, Steveling H, Donovan TJ, Stamatis G. Management of malignant esophago-tracheal fistulas with airway stenting and double stenting. *Chest* 1996;110:1155-60.
232. Burt M. Management of malignant esophagorespiratory fistula. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:765-76.
233. Wudel LJ Jr, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:77-91.

234. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Soharu Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3:46-52.
235. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1087-93; discussion 93-4.
236. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-22; discussion 22-3.
237. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, West KJ, Waller DA. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:675-9.
238. Santos R, et al. Comparison between sublobar resection and 125Iodine brachytherapy after sublobar resection in high-risk patients with Stage I non-small-cell lung cancer. *Surgery* 2003;134:691-7; discussion 697.
239. Fernando HC, et al. Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:261-7.
240. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, Cucuruz B, Horth W, Stremmel C, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:728-34.
241. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, Pettiford B, Luketich JD, Close JM, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2400-5.
242. Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1055-8; discussion 8-9.
243. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:87-93.
244. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;33:426-35.
245. Harada H, Okada M, Sakamoto T, Matsuoka H, Tsubota N. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2041-5.
246. Ueda K, Tanaka T, Hayashi M, Li TS, Tanaka N, Hamano K. Computed tomography-defined functional lung volume after segmentectomy versus lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1433-7.
247. Alexiou C, Beggs D, Onyeaka P, Kotidis K, Ghosh S, Beggs L, et al. Pneumonectomy for stage I (T1N0 and T2N0) nonsmall cell lung cancer has potent, adverse impact on survival. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1023-8.
248. Kim DJ, Lee JG, Lee CY, Park IK, Chung KY. Long-term survival following pneumonectomy for non-small cell lung cancer: clinical implications for follow-up care. *Chest* 2007;132:178-84.
249. Park JS, Yang HC, Kim HK, Kim K, Shim YM, Choi YS, et al. Sleeve lobectomy as an alternative procedure to pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:517-20.
250. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American

- College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:976-81; discussion 81-3.
251. Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ, Jr., Green MR, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007;25:4993-7.
252. Yamamoto K, Ohsumi A, Kojima F, Imanishi N, Matsuoka K, Ueda M, et al. Long-term survival after video-assisted thoracic surgery lobectomy for primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;89:353-9.
253. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2553-62.
254. Graham PH, Gebiski VJ, Langlands AO. Radical radiotherapy for early nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:261-6.
255. Kupelian PA, Komaki R, Allen P. Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:607-13.
256. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-35.
257. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.
258. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-51.
259. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, Ichinose Y. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1398-402.
260. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Chehab A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1572-6.
261. Marra A, Hillejan L, Zaboura G, Fujimoto T, Greschuchna D, Stamatis G. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:543-53.
262. Yoshino I, Yokoyama H, Yano T, Ueda T, Takai E, Mizutani K, et al. Comparison of the surgical results of lobectomy with bronchoplasty and pneumonectomy for lung cancer. *J Surg Oncol* 1997;64:32-5.
263. Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF, Piroux M, Guojin L, Lacasse Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1152-6; discussion 6.
264. Merritt RE, Mathisen DJ, Wain JC, Gaissert HA, Donahue D, Lanuti M, et al. Long-term results of sleeve lobectomy in the management of non-small cell lung carcinoma and low-grade neoplasms.

- Ann Thorac Surg 2009;88:1574-81; discussion 81-2.
265. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.
266. Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, Westermann CJ, van den Bosch JM. Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement. *Thorax* 1996;51:846-50.
267. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68:188-93.
268. Voltolini L, Rapicetta C, Luzzi L, Ghiribelli C, Ligabue T, Paladini P, et al. Lung cancer with chest wall involvement: predictive factors of long-term survival after surgical resection. *Lung Cancer* 2006;52:359-64.
269. Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahim C, Spaggiari L, Porrello C, Puyo P, et al. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1094-9.
270. Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, et al. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1447-51.
271. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K, et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:407-11.
272. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, Putnam JB Jr, Kris MG, Johnson DH, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:429-39.
273. Roberts JR, Eustis C, Devore R, Carbone D, Choy H, Johnson D. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:885-8.
274. Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, Lenot B, Cerrina J, Ladurie FL, et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:1025-34.
275. de Perrot M, Fadel E, Mercier O, Mussot S, Chapelier A, Dartevelle P. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:81-9.
276. Gandhi S, Walsh GL, Komaki R, Gokaslan ZL, Nesbitt JC, Putnam JB, Jr., et al. A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1778-84; discussion 84-5.
277. Mathisen DJ, Grillo HC. Carinal resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:16-22; discussion -3.
278. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:472-83.
279. Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M, Armstrong JG, Bains MS, Burt ME, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg*

- 1994;57:1440-5.
280. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS, Temes RT, Herman TS, Thomas CR Jr. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. *Am J Clin Oncol* 2002;25:90-2.
 281. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, Cooper LB, Gamliel Z, Burrows W, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1250-7.
 282. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-8.
 283. Urschel JD, Urschel DM, Anderson TM, Antkowiak JG, Takita H. Prognostic implications of pulmonary satellite nodules: are the 1997 staging revisions appropriate? *Lung Cancer* 1998;21:83-7; discussion 9-91.
 284. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:603-12.
 285. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-9.
 286. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132: 243S-65S.
 287. Ruckdeschel JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24: 429-39.
 288. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:19-27; discussion -8.
 289. Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:246-51.
 290. Ginsberg RJ. Multimodality therapy for stage IIIA (N2) lung cancer. An overview. *Chest* 1993;103: 356S-9S.
 291. Inoue M, Sawabata N, Takeda S, Ohta M, Ohno Y, Maeda H. Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1100-6.
 292. Keller SM, Vangel MG, Wagner H, Schiller JH, Herskovic A, Komaki R, et al. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:130-7.
 293. Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:289-302.
 294. Maggi G, Casadio C, Mancuso M, Oliaro A, Cianci R, Ruffini E. Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. *Int Surg* 1990;75:

17-21.

295. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:1037-49.
296. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 1998;227:138-44.
297. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:268-74; discussion 74-5.
298. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000;70:358-65; discussion 65-6.
299. Choi NC, Grillo HC, Gardiello M, Scannell JG, Wilkins EW Jr. Basis for new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:31-5.
300. Green N, Kurohara SS, George FW 3rd, Crews QE Jr. Postresection irradiation for primary lung cancer. *Radiology* 1975;116:405-7.
301. Kirsh MM, Sloan H. Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: influence of postoperative irradiation, cell type, and location. *Ann Thorac Surg* 1982;33:459-63.
302. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer* 1999;86:265-73.
303. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998;25:62-5.
304. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *J Clin Oncol* 1996;14:1048-54.
305. Prenzel KL, Monig SP, Sinning JM, Baldus SE, Brochhagen HG, Schneider PM, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:463-7.
306. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137S-46S.
307. De Marinis F, Nelli F, Migliorino MR, Martelli O, Cortesi E, Treggiari S, et al. Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as induction chemotherapy for patients with biopsy-proven Stage IIIA(N2) nonsmall cell lung carcinoma: a Phase II multicenter study. *Cancer* 2003;98:1707-15.
308. Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, Schramel F, Gans S, Festen J, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 2000;18:2658-64.
309. O'Brien ME, Splinter T, Smit EF, Biesma B, Krzakowski M, Tjan-Heijnen VC, et al. Carboplatin and paclitaxol (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. an EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer* 2003;39:1416-22.
310. Pisters KM, Vallieres E, Crowley JJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1843-9.
311. Scagliotti UP GV, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlovski T, Maiorino A, Hetzel M, Visseren-Grul C, Torri V. A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative

- gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up data of Ch.E.S. J Clin Oncol 2008;26:7508.
312. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:3138-45.
313. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. J Thorac Oncol 2010;5:510-6.
314. Westeel V MB, Quoix EA, et al. Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:7003.
315. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, 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;17:2692-9.
316. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol 1995;13:1880-92.
317. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009;374:379-86.
318. Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2004;90:979-84.
319. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. J Clin Oncol 1998;16:622-34.
320. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg 2000;70:1826-31.
321. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:442-50.
322. Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, Robitail S, Yena S, Astoul P, et al. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:416-25.
323. Allen AM, Mentzer SJ, Yeap BY, Soto R, Baldini EH, Rabin MS, et al. Pneumonectomy after chemoradiation: the Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Hospital experience. Cancer 2008;112:1106-13.
324. Margaritora S, Cesario A, Galetta D, D'Andrilli A, Macis G, Mantini G, et al. Ten year experience with induction therapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): is clinical re-staging

- predictive of pathological staging? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:894-8.
325. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, Gonen M, Bains M, Korst R, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;73:259-64; discussion 64-6.
 326. 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;88:1210-5.
 327. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, 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;323:940-5.
 328. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-23.
 329. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
 330. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454-60.
 331. Albain KS, Scott CB, Rusch VR, et al, editors. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). ASCO; 2003; Chicago, IL.
 332. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:452-8.
 333. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. 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.
 334. Komaki R, Scott C, Ettinger D, Lee JS, Fossella FV, Curran W, et al. Randomized study of chemotherapy/radiation therapy combinations for favorable patients with locally advanced inoperable nonsmall cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:149-55.
 335. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-91.
 336. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al, editors. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410 (abstr 2499). ASCO; 2003.
 337. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, 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;21:2004-10.

338. Pierre F, Maurice P, Gilles R, et al, editors. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT-GFPC NPC 95-01study) [abstract 1246]. ASCO; 2001.
339. Zatloukal PV, Petruzella L, Zemanova M, et al, editors. Concurrent versus sequential radio-chemotherapy with vinorelbine plus cisplatin (V-P) in locally advanced non-small cell lung cancer. A randomized phase II study [abstract 1159]. ASCO; 2002.
340. NCCN. NCCN Practice Guideline in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer. 2006 [cited 2006]; Available from: <http://www.nccn.org/>.
341. NICE. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care. London; 2005.
342. Vokes EE, Herndon J, Kelley MJ, Watson D, Cicchetti MG, Green MR, editors. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CT/XRT) versus CT/XRT alone for regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): initial analysis of a randomized phase III trial. ASCO; 2004; New Orleans, LA.
343. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26: 5755-60.
344. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191-8.
345. KASLC. Web based Case Report Forms and Randomization System. 2005; Available from: <http://lung.healthroad.co.kr/>.
346. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol* 2008;26:2457-63.
347. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:367-72.
348. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1106-11.
349. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997;350:161-5.
350. NCCN. NCCN Practice Guideline in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer 2010.
351. Comella P, Filippelli G, De Cataldis G, Massidda B, Frasci G, Maiorino L, et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Ann Oncol* 2007;18:324-30.
352. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized,

- multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-24.
353. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-23.
354. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47:69-80.
355. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-43.
356. Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5233-9.
357. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt EW, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 2005;23:8389-95.
358. Camps C, Massuti B, Jimenez A, Maestu I, Gomez RG, Isla D, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 2006;17:467-72.
359. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-37.
360. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee JS, Shin SW, Kang JH, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010;16:1307-14.
361. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
362. Kerr C. Bevacizumab and chemotherapy improves survival in NSCLC. *Lancet Oncol* 2005;6:266.
363. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34.
364. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
365. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5255-61.
366. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.

367. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicen S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-9.
368. Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Camidge DR, Iafrate AJ, Maki RG, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):18s (abstr 3).
369. Burt M, Wronski M, Arbit E, Galicich JH. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Thoracic Surgical Staff. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:399-410; discussion -1.
370. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Allen PK, Woo SY, Mahajan A, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006;106:1998-2004.
371. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4258s-62s.
372. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25:1260-6.
373. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:37-46.
374. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91.
375. Raviv G, Klein E, Yellin A, Schneebaum S, Ben-Ari G. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;43:123-4.
376. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T, Regal AM, Takita H. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;44:32-4.
377. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.
378. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-5.
379. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-60.
380. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-45.
381. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
382. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.

383. Simon G, Ginsberg RJ, Ruckdeschel JC. Small-cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:165-88, ix.
384. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994;106(6 Suppl):320S-3S.
385. Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006849.
386. Ando M, Ando Y, Sekido Y, Shimokata K, Hasegawa Y. Genetic polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase 1A7 gene and irinotecan toxicity in Japanese cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:591-7.
387. Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, Martus P, Schulze K, Hortig P, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:663-7.
388. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4261-7.
389. Pujol JL, Douillard JY, Riviere A, Quoix E, Lagrange JL, Berthaud P, et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997;15:2082-9.
390. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991;9:499-508.
391. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, Dabouis G, Libert P, Vandermoten G, et al. Multiple-drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small-cell lung cancer: a phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993;11:1858-65.
392. Skarlos DV, Samantas E, Pectasides D, Pavlidis N, Kalofonos C, Klouvas G, et al. Weekly alternating non-cross-resistant chemotherapy for small cell lung cancer with a good prognosis: a study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1999;22:87-93.
393. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, Luce S, Sotiriou C, Vermynen P, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998;19:141-51.
394. Schiller JH, Adak S, Cella D, DeVore RF 3rd, Johnson DH. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593--a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2114-22.
395. Loehrer PJ, Sr., Ansari R, Gonin R, Monaco F, Fisher W, Sandler A, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2594-9.
396. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, Tsiadaki X, Stavrakakis J, Kouroussis C, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:463-70.
397. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with

- extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4787-92.
398. Lee SM, James LE, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower NH, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009;64:75-80.
399. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysos NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
400. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Aamdal S. Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (EP-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (CEV-regimen). *Lung Cancer* 2005;48:251-61.
401. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2007;2:348-54.
402. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, Moreau L, Bildat S, Ranson M, et al. Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1743-9.
403. Eckardt JR. Topotecan in relapsed small-cell lung cancer: can good things come in small packages? *Clin Lung Cancer* 2003;4:229-30.
404. Rhee CK, Lee SH, Kim JS, Kim SJ, Kim SC, Kim YK, et al. A multicenter phase II study of belotecan, a new camptothecin analogue, as a second-line therapy in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010.
405. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, Maemondo M, Suzuki T, Gomi K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 2008;26:5401-6.
406. Eckardt JR, Bentsion DL, Lipatov ON, Polyakov IS, Mackintosh FR, Karlin DA, et al. Phase II study of picoplatin as second-line therapy for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2046-51.
407. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996;348:563-6.
408. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, Ruiz de Elvira MC, James LE, Gower NH, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:577-80.
409. Westeel V, Murray N, Gelmon K, Shah A, Sheehan F, McKenzie M, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol* 1998;16:1940-7.
410. Murray N, Grafton C, Shah A, Gelmon K, Kostashuk E, Brown E, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3323-8.
411. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004;59:828-36.

412. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update. *Support Care Cancer* 2005;13:80-4.
413. Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, Grunberg SM, Hesketh PJ, Kris MG, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer* 2002;10:519-22.
414. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5:193-230.
415. Seigel LJ, Longo DL. The control of chemotherapy-induced emesis. *Ann Intern Med* 1981;95:352-9.
416. Dodds LJ. The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Hosp Pharm* 1985;10:143-66.
417. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. v.2.2010.
418. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20-8.
419. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-47.
420. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.
421. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:32-43.
422. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-30.
423. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT₃-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2297-303.
424. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473-82.
425. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003;25:1057-70.
426. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
427. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004;26:77-84.
428. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8.
429. Peterson DE, Lalla RV. Oral mucositis: the new paradigms. *Curr Opin Oncol* 2010;22:318-22.

430. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, Gutheil J, Schnell FM, Zalberg J, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5194-200.
431. Schmidt E, Thoenissen NH, Rudat A, Bieker R, Schliemann C, Mesters RM, et al. Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol* 2008;19:1644-9.
432. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449-52.
433. Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, Kunselman SJ, Iverson RK, Finck G, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993;72:2234-8.
434. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:234-6.
435. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, Culine S, Suc E, Brunet P, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:251-60.
436. Viele CS. Overview of chemotherapy-induced diarrhea. *Semin Oncol Nurs* 2003;19(4 Suppl 3):2-5.
437. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181-98.
438. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 3):iii26-30.
439. Dorr RT. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Rev* 1990;4:41-60.
440. Ascherman JA, Knowles SL, Attkiss K. Docetaxel (taxotere) extravasation: a report of five cases with treatment recommendations. *Ann Plast Surg* 2000;45:438-41.
441. Berghammer P, Pohnl R, Baur M, Dittrich C. Docetaxel extravasation. *Support Care Cancer* 2001;9:131-4.
442. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
443. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-15.
444. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43:447-59.
445. Flaherty JP, Waitley D, Edlin B, George D, Arnow P, O'Keefe P, et al. Multicenter, randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1989;87:278S-82S.
446. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic

- patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:445-52.
447. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:41-51.
 448. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections. V.2.2009.
 449. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid growth factors. V.1.2010.
 450. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23:4198-214.
 451. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, Lopez-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:31-8.
 452. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-87.
 453. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and chemotherapy-induced anemia. V.2.2010.
 454. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-24.
 455. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002;98:195-203.
 456. Kautio AL, Haanpaa M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:31-9.
 457. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007;110:2110-8.
 458. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer* 2008;112:2802-8.
 459. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008;44:1507-15.
 460. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck* 2004;26:313-21.
 461. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, McGuinn WD Jr, Morse D, et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets. *Clin Cancer Res* 2004;10:1212-8.
 462. Nakagawa M, Nishimura T, Teramukai S, Tada H, Tanaka F, Yanagihara K, et al. Interstitial lung

- disease in gefitinib-treated Japanese patients with non-small cell lung cancer - a retrospective analysis: JMT0 LC03-02. BMC Res Notes 2009;2:157.
463. Expert Committee Meeting Report. Final report on interstitial lung disease (ILD) related to gefitinib (Iressa Tablet 250) by Iressa, Expert Committee. AstraZeneca, March 26, 2003.
464. Hotta K, Kiura K, Takigawa N, Yoshioka H, Harita S, Kuyama S, et al. Comparison of the incidence and pattern of interstitial lung disease during erlotinib and gefitinib treatment in Japanese Patients with non-small cell lung cancer: the Okayama Lung Cancer Study Group experience. J Thorac Oncol 2010;5:179-84.
465. Tsimboukis S, Merikas I, Karapanagiotou EM, Saif MW, Syrigos KN. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management. Clin Lung Cancer 2009;10:106-11.
466. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. National Cancer Institute: Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0.
467. Gridelli C, Maione P, Amoroso D, Baldari M, Bearz A, Bettoli V, et al. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: results of an Experts Panel Meeting. Crit Rev Oncol Hematol 2008;66:155-62.
468. Chen YM, Liu JM, Tsai CM, Whang-Peng J, Perng RP. Maculopapular rashes secondary to gemcitabine injection for non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1996;14:1743-4.

폐암 진료지침

인 쇄 2010년 11월 15일
발 행 2010년 11월 26일

발 행 처 대한폐암학회
대전광역시 중구 대사동 640번지
충남대학교 암공동 연구소
Tel: 042-280-7400, Fax: 042-280-7402
E-mail: cri@web.cnu.ac.kr

편집제작 (주) 메드랑
서울특별시 마포구 서교동 448-13
Tel: 02-325-2093, Fax: 02-325-2095
E-mail: info@medrang.co.kr
Homepage: www.medrang.co.kr