

비소세포폐암에서 완전절제술 후 보조항암요법

임 정 욱

가톨릭대학교 여의도성모병원 호흡기내과

Adjuvant treatment for resectable non-small cell lung cancer

Jeong Uk Lim, MD

Division of Pulmonary, Critical Care and Allergy, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background: Low-dose chest computed tomography is being increasingly used to screen for lung cancer, and the proportion of early diagnoses of patients with lung cancer in potentially resectable stages is increasing. After complete resection, reducing the possibility of postoperative relapse is of the utmost priority. In this review, recent updates in adjuvant treatment for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) were briefly explained.

Current Concepts: Even though platinum-based adjuvant chemotherapy was traditionally used, there was only a small increase in overall survival and a 15% decrease in relapse.

Discussion and Conclusion: With the advent of immunotherapy and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, the landscape of adjuvant treatment for completely resectable NSCLC is rapidly changing. The ADAURA study showed that adjuvant osimertinib, regardless of prior platinum-based postoperative chemotherapy, significantly extended disease-free progression survival in epidermal growth factor receptor mutation-positive patients with resectable NSCLC. The IMPower010 study showed that postoperative atezolizumab can be an option in patients without targetable mutations for reducing the possibility of postoperative relapse. Postoperative radiotherapy can be beneficial for patients with lymph node metastases (N2).

Key Words: Lung neoplasms; Non-small-cell lung carcinoma; Therapeutics; Adjuvant chemotherapy

서론

비소세포폐암 전체에서 약 20%는 I-II기이며, 30%는 III기 폐암이다[1]. 1-3기까지의 폐암에서는 가능하다면 완전

절제를 하는 것이 표준치료이다. 그러나 다행히 조기 발견으로 수술적 치료를 받아도 20-50%는 다시 암이 발생하거나 다른 곳으로 퍼진다. Ib기에서는 5년 내 재발률이 약 45%, II기에서는 62%, III기에서는 76%나 된다[2]. 수술 후 재발과 전이를 최대한 줄이기 위해 여러가지 노력이 있었는데, 현재까지의 표준치료는 수술 후 재발위험이 있는 1b기나, II기 이상의 환자에서 세포독성 항암 화학요법 치료를 시행하는 것이다. 하지만 탈모, 구역, 구토, 백혈구 감소 등 부작용을 감당해야만 했다. LACE 그룹이 시행한 메타분석에서는 시스플라틴(cisplatin) 기반 보조항암요법이 수술적 절제를 받은 비소세포폐암 환자에서 5년 생존율이 5.4%정도 증가한다고

Received: February 9, 2023 Accepted: February 22, 2023

Corresponding author: Jeong Uk Lim

E-mail: cracovian@catholic.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

보고하였다[2]. 절제술을 받은 stage IB에서 IIIA까지의 환자들 중에서 48–57%가 보조항암요법을 받으며, 더 높은 병기인 stage II에서 IIIA까지의 환자는 더 많은 비율의 환자들 수술 후 보조항암요법을 받는다. 수술 후 재발과 관련된 예후인자는 진단 당시 높은 carcinoembryonic antigen (CEA) 수치, 림프절 전이, 흉막 침범, 나쁜 조직분화도, 혈관 침범, 종양의 크기 등이 있다[3]. 최근에는 조직에서의 높은 programmed cell death ligand 1 (PD-L1) 발현이 높은 수술 후 재발 확률과 관련이 있다고 보고되었다[4].

백금기반 보조항암요법 사용에도 불구하고, 수술 후 재발률은 여전히 높다[5]. 지난 10년간 면역항암제 및 표적성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 타이로신인산화효소 억제제 같은 표적치료제의 개발 후 진행성 비소세포폐암에서 본격적으로 사용되고 있으며, 환자의 치료 성적을 개선하는 데 기여하고 있다. 최근 이와 같은 새로운 치료수단을 수술 후 보조항암요법에 포함시키려는 변화가 일기 시작하였다. 이 논문은 비소세포폐암에서 수술 후 보조항암요법의 최신 근황에 대해 다룰 예정이다.

보조항암요법으로서의 표적치료제

EGFR 표적치료제를 보조항암요법으로 사용하려는 시도는 2010년대부터 본격적으로 시작되었다. EGFR 돌연변이 대상으로 하는 1세대 표적치료제가 개발되어 전이성 비소세포폐암에서 사용되기 시작하면서, 보조항암요법으로서의 가능성을 보려는 연구들도 같이 진행되었다. Goss 등[6]이 발표한 이중맹검 3상 연구에서는 제피티닙(gefitinib, 이레사; AstraZeneca)과 위약군을 비교하였으나 무병생존기간의 의미 있는 차이는 없었다. 또 다른 3상 연구인 RADIANT 연구에서는 IB–IIIA기에서의 비소세포폐암에서, 보조항암요법으로서의 엘로티닙의 효과를 분석하였다. 위약군에 비하여 엘로티닙 군이 무병생존기간이 우월한 양상을 보였으나, 통계적인 유의성은 증명되지 않았다[7]. SELECT 연구는 2상 단일기관 연구로, 보조항암요법으로서의 엘로티닙의 가능성을 보여준 또 다른 연구이다. EGFR 돌연변이가 있는

환자에서 2년 무진행생존율이 88%나 되었으며, 이는 당시 완전절제술을 받은 일반 환자들의 예후에 비해 높은 생존율이다[8].

이전 연구와는 다르게 CTONG 연구는 수술 후 보조항암요법으로 제피티닙을 사용 시 무병생존기간이 유의미하게 연장되는 것을 보여주었다. 이 3상 연구에서는 완전절제술을 받은 II–IIIA기이며, exon 19 deletion 및 exon 21 Leu858Arg 돌연변이가 있는 환자들이 분석되었다. 비노텔빈, 시스플라틴 항암조합과 제피티닙의 효과를 비교하였다. Intention to treat 분석에서 비노텔빈 시스플라틴 조합과 비교하여 제피티닙은 유의미한 무병생존기간 연장을 보였다(위험비, 0.60; 95% 신뢰구간, 0.42–0.87; $P=0.0054$). 그러나 무병생존기간의 우월성이 생존기간의 개선으로 이어지지 않았으며, 제피티닙 사용군에서 뇌 내의 재발률이 개선되지 않았다. 결과적으로는 CTONG 연구는 수술 후 보조항암요법의 변화까지 이끌어내지는 못하였다[9,10].

ADAURA 연구는 초기 비소세포폐암의 치료에 의미 있는 변화를 가져왔다. 3상 무작위이중맹검 연구이며, 682명의 EGFR 돌연변이가 있는 비소세포폐암 환자를 대상으로 분석하였다. 위약군과 비교하여 오시머티닙(osimertinib, 타그리소; AstraZeneca)은 수술 후 재발률을 80%나 낮추는 효과를 보였다. II–IIIA의 470명 환자군에서도, 오시머티닙이 위약군에 비하여 뚜렷한 무병생존기간의 연장을 보였다(위험비, 0.17, 95% 신뢰구간, 0.11–0.26; $P=0.001$). 이와 같은 생존기간의 개선은 IB에서 IIIA까지의 전체 환자군에서 반복적으로 확인되었다. 기존의 권고사항에 따라 완전절제술 후 백금계 항암제를 기반으로 하는 보조항암요법을 받게 되는데, 사전에 세포독성 보조항암치료를 받았는지 여부와 상관없이 오시머티닙 투여군에서 의미 있는 무병생존기간의 개선을 보였다[11]. 이와 같은 연구결과를 기반으로 미국 식품의약국에서는 Exon 19 deletion 또는 L858R EGFR 돌연변이가 있는 환자에서 오시머티닙을 수술 후 보조항암요법으로 허가하였다. 국내에서는 환자 본인부담으로 폐암의 수술적 절제 후 Ib기 이상에서 앞에서 언급한 EGFR 돌연변이가 있을 경우 오시머티닙을 수술 후 보조항암요법으로 사용할 수 있다. 그러나 급여화가 되지 않았기 때문에 비

용부담이 커 아직 많은 환자들이 혜택을 보지 못하고 있는 상태이다.

ADAURA 연구가 비소세포폐암의 수술 후 보조항암요법을 바꿔 놓은 것은 부정하기 어렵다[12]. 그러나 몇 가지의 문점을 해결할 필요가 있다. 첫 번째, 약제의 비용부담이다. 오시머티닙은 국내에서는 진행성 폐암의 1차치료에서도 급여화가 되지 않은 상태로, 보조항암요법에서의 급여화까지도 많은 시간이 소요될 것으로 생각된다. 환자 본인부담으로 사용하게 되면, 비용적인 부담이 상당히 커서 ADAURA 연구에서 권장하는 36개월간의 치료 기간을 다 채우기는 어렵다. 그렇다면 일정 기간 사용 후 치료 중단을 하게 되는 경우도 있을 것인데, 보조항암요법을 중단하고도, 치료효과가 지속되는지 여부에 대해서는 아직 미지수이다[13]. 두 번째로는 불필요한 치료 부작용에 환자가 노출되는 것이다. 오시머티닙은 다른 표적치료제에 비하여 상대적으로 적은 중대 부작용의 비율을 보이고 있으나, 사용하는 동안에는 환자들이 약제 관련 부작용에 노출될 수 있기 때문에, 임상 의들은 환자들에게 이 부분을 충분히 주지시킬 필요가 있다.

역형성 림프종 인산화효소(anaplastic lymphoma kinase, ALK) 표적치료제는 역형성 림프종 인산화효소를 선택적으로 억제하는 표적치료제로 이를 보조항암요법으로 사용하는 연구도 같이 진행 중이다. ALINA 연구는 3상 연구로 IB-III A기 ALK 돌연변이 양성 비소세포폐암에서 알렉티닙(alectinib, 알레센자; Roche)의 효과를 분석한다. 이 무작위 대조시험은 기존 백금기반 세포독성 항암요법과 알렉티닙을 사용 후 수술 후 재발률을 비교하여 보여줄 것이다. 알렉티닙 군에 포함된 연구대상자들은 24개월 동안 경구로 600 mg 용량을 하루에 두 번씩 복용한다. 연구결과가 발표될 경우, 보조항암요법에 ALK 저해제를 사용할 수 있을지 알게 될 것이다[14].

보조항암요법으로서의 면역항암제

면역관문억제제는 비소세포폐암 치료 환경을 완전히 바꾸어 놓았다. 특정 환자군에서 면역항암제 단독 또는 백금항암

제와 조합하여 사용했을 시 기존의 백금기반 항암제 사용했을 때보다 치료 성적이 좋게 나타났다. 이와 같은 임상적인 이점을 기반으로 면역항암제를 보조항암치료에 포함시키려는 노력들이 진행 중이다.

최근 연구 중 가장 주목할 만한 연구는 Impower010으로, 다기관 이중맹검 3상 연구이며, American Joint Committee on Cancer 7판 기준 1B기부터 IIIA기의 완전절제 비소세포 폐암 환자를 포함하였다. Intention-to-treat 대상자들에서 1,005명의 환자들이 무작위로 배정되어, 507명은 아테졸리주매팅(attezolizumab, 티센트릭; Roche), 498명은 보존적 치료군에 배정되었다. SP263 기준으로 폐암조직에서 PD-L1 1% 이상 발현된 II-III A기 환자에서, 아테졸리주맳은 보존적 치료군에 비교하여 의미 있게 무병생존기간이 더 개선된 결과를 보였다(위험비, 0.66; 95% 신뢰구간, 0.50-0.88; $P=0.004$). II-III A 환자들 및 IB-III A 환자군에서도 아테졸리주맳 사용군이 더 우월한 무병생존기간을 보였다. 반면, 3등급 이상의 치료관련부작용은 보존적 치료군에 반하여 아테졸리주맳 군에서 더 높은 비율로 나타났다[15].

미국임상종양학회에서 발표한 I-III A기에서 완전절제술을 받은 비소세포폐암 보조항암요법 관련된 내용을 보면, EGFR 돌연변이가 없는 PD-L1 발현이 1% 이상인 환자에서 백금항암치료 후 추가보조항암요법으로 아테졸리주맳 사용이 권고된다[16]. 그리고 이 발표와 같이 미국 식품의약국에서도 비소세포폐암에서 수술 후 보조항암요법으로 아테졸리주맳 사용을 허가하였다.

아테졸리주맳뿐만 아니라 다른 면역항암제를 보조항암요법으로 사용하려는 시도도 계속되고 있다. PEARL 연구는 IB, II-III A기의 비소세포폐암에서 펌브롤리주맳(키트루다; MSD)을 완전절제술 후 보조항암요법으로 사용하여 그 효과를 보는 연구이다[17]. 펌브롤리주맳 군에서 무병생존기간이 위약군에 비해 의미 있게 연장된 소견을 보였다[18].

MK-3475-671/KEYNOTE-671 연구는 3상 무작위 연구로 펌브롤리주맳을 백금항암요법과 조합하여 수술 전/후로 사용하여 효과를 분석하는 연구이다. 연구대상자는 완전절제술 대상인 T 3, 4기이면서 림프절 침범은 N2로 기존의 보조항암요법 연구대상자의 비하여 병 진행 정도가 더 높은

편이다[19]. 니볼루맙의 경우에는 ANVIL 연구에서 IB-III A 비소세포폐암 환자에서 효과에 대한 연구가 진행되고 있다 [20]. 더 많은 종류의 면역항암제가 보조항암요법으로 효과가 증명된다면, 해당 환자군에서 다양한 치료수단이 확보될 것이다.

수술 후 방사선치료

방사선치료를 수술 후 재발률을 낮추는 데 사용하려는 시도는 수십 년 전부터 있었다. 현재 기준으로는, 당시 치료방사선 기법의 수준이 부족하였으며, 암병변이 아닌 주변 조직에 대한 손상의 위험도 높았다. 7,465명의 환자가 포함된 후향적 연구에서는 수술 후 방사선요법이 N2 전이가 있을 때 의미 있는 예후 개선과 관련이 있음을 보여주었다. 그러나 림프절 병기 N0-1 환자에서는 특별한 임상적 이득은 없었다[21,22]. Dai 등[23]이 진행했던 후향적 연구에서는 221명의 병리학적 IIIA-N2 환자에서 수술 후 방사선요법이 생존기간과 무병생존기간을 의미 있게 개선시키는 것으로 나타났다. 뿐만 아니라, 이전 국소재발이 없이 지내는 생존기간(locregional recurrence-free survival)과 원격전이 없는 생존기간을 연장하는 효과를 보였다. National Cancer Data Base 연구의 경우 후향적으로 4,483명의 병리학적으로 N2 림프절침범이 증명된 환자들을 대상으로 분석하였고, 수술 후 방사선요법과, 개선된 5년 생존율과의 의미 있는 연관성을 보여주었다[24]. 또 다른 후향적 연구에서는 1,401명의 병리학적으로 증명된 IIIA N2 환자들을 대상으로 수술 후 방사선요법이 국소부위 재발위험을 의미 있게 줄여주는 것을 보여주었다. 뿐만 아니라, 흡연력이 많은 환자들, 다수의 림프절의 침범이 있는 환자들에서 생존기간의 개선도 관찰되었다[25].

앞선 연구결과들을 토대로 두가지 주목할 만한 전향적 연구가 진행되었다. LUNG-ART 연구는 무작위 3상 연구로 501명의 완전절제술을 받았으며, 병리학적으로 N2가 증명된 비소세포폐암 환자들을 대상으로 진행되었다. 252명의 환자들은 수술 후 방사선요법을 받는 군, 다른 249명의 환자는

방사선치료를 받지 않는 군에 배정되었다. 방사선치료군은 상대적으로 더 우월한 무병생존기간을 보였으나, 통계적으로 유의미한 차이는 없었다($P=0.18$). 안전성 면에서는, 방사선치료군에서 더 높은 사망률을 보였다(15% 대 5%). 방사선치료군에서 11명의 환자들이 심폐계통 원인으로 인해 사망하였고, 대조군에서는 같은 계통의 사망은 없었다. 또한 3급 이상의 치료 관련 부작용이 방사선치료군에서는 24%에서 나타났고, 대조군에서는 15%가 나타났다. 수술 후 방사선치료가 주요 림프절이 모여 있는 종격동 내의 재발은 의미 있게 줄였지만, 무병생존기간 및 전체생존기간의 유의한 개선을 가져오지는 못하였다. 앞에서 언급한 것처럼 안전성 면에서도 위험성이 있었기 때문에 N2 림프절 침범이 있는 환자들의 수술 후 표준치료로 자리잡지는 못하였다[26].

또 다른 무작위배정임상 연구로, PORT-C 연구가 있다. 단일기관 연구이긴 하나, 연구에 참여한 대부분의 환자들이 당시에는 최신 방사선요법인 강도변조방사선요법(intensity-modulated radiation therapy)을 시행하였으며, 방사선치료 대상인 병소의 주변 정상 조직의 불필요한 치료독성을 최소화할 수 있었다. 총 394명의 환자들이 수술 후 관찰군 또는 방사선치료(postoperative radiotherapy)군에 배정되었다. Modified Intent To Treat 분석에서는 두 군간 무병생존기간 또는 전체생존기간에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, per-protocol 및 as treatment 분석에서는 방사선치료군에서 무병생존기간의 의미 있는 우월성을 보였다. 또한 모든 종류의 분석에서 방사선치료 군에서 국소적 재발이 없는 생존기간에서 우월성을 보였다[27].

수술 후 방사선치료는 표준치료에 포함되어 있지 않으나, 특정 임상 상황에는 환자에 예후에 도움을 줄 수 있다. 수술적 절제 및 보조항암요법치료에도 불구하고, N2 위치의 림프절에 전이가 지속적으로 남아있는 경우 또는 N2 림프절의 전이 병소의 크기가 너무 크거나 범위가 넓을 경우에는 방사선치료가 도움될 수도 있다[28].

뿐만 아니라, 수술적 절제를 맡은 흉부외과 의사의 요청에 따라, 수술 후 재발의 가능성을 낮추기 위해 시행할 수도 있다. 무엇보다도 방사선치료를 하기 전 여러 과 전문의들이 모여서 시행하는 다학제 회의에서 치료적 효과로 얻는 이득

이 잠재적인 치료관련 독성을 충분히 능가하는지 고민 후 방사선치료를 결정하는 것이 필요하다.

안전성 문제

수술 후 재발률을 낮추기 위한 여러가지 시도를 하는 것은 좋으나, 치료와 관련된 위험부담을 미리 파악하는 것도 중요하다. 임상적 보조항암요법이 환자의 생존율을 높이는 것 보다는 수술 후 재발률을 낮추는 데 그 일차목표를 갖고 있음을 상기해야 하고, 환자들을 불필요한 위험에 노출시키는 것을 최소화할 필요가 있다. ADAURA 연구는 수술적 절제 후 장기간 오시머티닙 사용이 상대적으로 안전하다는 것을 보여주었다. 총 337명의 환자 중 3등급 이상의 치료 관련 부작용은 오시머티닙 사용군에서 약 20% 정도 나타났으며, 위약군(표준치료군) 13%에 비해서는 높게 나타났으나, 환자의 생명을 직접적으로 위협하는 중대 부작용은 없었다. 자주 보고되는 부작용으로는 기존 표적치료제 사용 시 자주 나타나는 설사, 손발톱주위염, 피부 마름증, 가려움증, 기침 등이 있었다. 간질성 폐질환은 오시머티닙군에서 약 3%에서 나타났다으나, 생명을 위협하는 중대한 부작용은 아니었다[11].

Impower010 연구에 포함된 아테졸리주맙 사용군에서, 치료와 관련된 부작용은 약 68%의 환자에서 나타났다. 치료군 중 11%의 환자에서 3등급 이상의 부작용이 나타났다. 가장 흔한 부작용으로는 감상샘저하증, 가려움증, 두드러기였다. 중대 부작용은 치료군의 7%에서 나타났다[15]. 면역항암제와 관련된 부작용은 기존의 백금계 항암제 부작용과는 다르며, 항암제를 중단하더라도 시간차를 두고 지속적으로 나타날 수 있는 것이 특징이다. 폐, 피부, 내분비 계통, 소화기, 신장 등 다양한 장기에 영향을 줄 수 있다[29-31]. 자가면역질환 및 기저 폐질환 등 면역항암제 부작용관 관련 있는 위험인자가 있는 경우 더 조심할 필요가 있다[32,33]. 일선의학의 입장에서는 위와 같은 면역항암제 관련 부작용이 생소할 수 있는데, 항암제 투여를 받고 있는 환자들을 보게 되면, 면역항암제를 사용 중인지, 언제부터 사용하고 있는지, 어떤 암종을 대상으로 사용하고 있는지 등 주요 정보를 문진

하는 것이 면역항암제 관련 부작용을 가려내는 등 환자 진료에 도움이 될 수 있을 것이다.

수술 후 방사선치료의 경우 저명한 치료적 이득을 보여 주지 못하였기 때문에, 치료독성 위험에 대해 좀 더 세심하게 살펴볼 필요가 있다. LUNG-ART 연구에서는 방사선 치료군에서 심폐계통 문제로 인한 사망이 보고되었다[26]. 그리고 1980년대 데이터를 이용한 SEER 분석에서는 수술 후 방사선치료가 심장관련 사망률을 증가와 연관이 있는 것으로 나타났다[34]. 그러나 최신 방사선요법은 목표하고자 하는 병소에 방사선 에너지를 집중시키고, 주변 조직에는 손상을 최소화하는 등, 치료 관련 독성을 가능한 피할 수 있도록 하였다. 최근에는 3차원 입체 조형 방사선치료(3-dimensional conformal radiation therapy), 용적세기조절회전방사선치료(volumetric modulated arc therapy) 등의 더 발전된 방사선치료 기법이 개발된 후 방사선치료 시 안전성은 보장되면서 치료 예후는 더 개선시키는 효과를 가져오고 있다[35-38]. 방사선치료의 부작용의 위험도가 점점 낮아지는 현재 추세에서도, 방사선치료와 관련된 독성 발생 시 회복에 상당한 시간이 걸리기 때문에 주의할 필요가 있다. 수술 후 방사선치료 시 발생할 수 있는 부작용으로는 사 이질폐염, 식도염증, 심장독성 등이 대표적이며, 식욕부진 및 골수기능 저하 등의 증상도 나타날 수 있다. 특히 N2 림프절에 침범이 있는 환자들에게서 방사선치료를 시행 시에는 종격동 내 구조물의 손상가능성에 대해서 다학제 진료 내 충분한 상의가 필요하다.

결론

수술 후 재발률을 낮추기 위한 노력으로, 표적치료제 및 면역항암제와 같은 새로운 치료수단을 사용함에 따라 치료 성적이 개선되었다. 오시머티닙의 경우 수술 후 무병생존기간에서 큰 개선을 보였으며, 면역항암제의 성공 또한 주시할 필요가 있다. 더 많은 치료수단이 보조항암요법에서 연구될 것으로 생각되어, 향후 환자들의 수술 후 치료 성적도 더 향상될 것으로 생각된다.

찾아보기말: 폐종양; 비소세포폐암; 치료; 보조항암요법

ORCID

Jeong Uk Lim, <https://orcid.org/0000-0001-8364-2380>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM Stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
- Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:242-249.
- Kojima K, Sakamoto T, Kasai T, et al. PD-L1 expression as a predictor of postoperative recurrence and the association between the PD-L1 expression and EGFR mutations in NSCLC. *Sci Rep* 2021;11:17522.
- Pisters KMW, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3270-3278.
- Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol* 2013;31:3320-3326.
- Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4007-4014.
- Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, et al. SELECT: a phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:97-104.
- Wu YL, Zhong W, Wang Q, et al. CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation—Final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):9005.
- Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:139-148.
- Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1711-1723.
- Remon J, Hendriks LEL. Osimertinib should be the standard of care for the adjuvant therapy of stage IB to IIIA EGFR-mutant NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:368-370.
- Upirety D. Osimertinib should not yet be considered the standard of care for EGFR-mutant NSCLC in the adjuvant setting. *J Thorac Oncol* 2021;16:371-374.
- Solomon BJ, Ahn JS, Barlesi F, et al. ALINA: a phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl): TPS8569.
- Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:1344-1357.
- Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, et al; Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40:1127-1129.
- ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs placebo for participants with non-small cell lung cancer after resection with or without standard adjuvant therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091) (PEARLS). Accessed May 16, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372>
- Paz-Ares L, O'Brien MER, Mauer M, et al. VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: Randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 e PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Ann Oncol* 2022;33:451-453.
- ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of pembrolizumab (MK-3475) With platinum doublet chemotherapy as neoadjuvant/adjuvant therapy for participants with resectable stage II, IIIA, and resectable IIIB (T3-4N2) non-small cell lung cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). Accessed May 7, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03425643>
- ClinicalTrials.gov. Nivolumab after surgery and chemotherapy in treating patients with stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (An ALCHEMIST Treatment Trial) (ANVIL). Accessed May 13, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02595944>
- Lally BE, Geiger AM, Urbanic JJ, et al. Trends in the outcomes for patients with limited stage small cell lung cancer: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Lung Cancer* 2009;64:226-231.
- Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. 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.
- Dai H, Hui Z, Ji W, et al. Postoperative radiotherapy for

- resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a retrospective study of 221 cases from a single institution. *Oncologist* 2011;16:641-650.
24. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2015;33:870-876.
 25. Zhang CC, Hou RP, Xia WY, et al. Prognostic index for estimating the survival benefit of postoperative radiotherapy in pathologic N2 non-small cell lung cancer: A real-world validation study. *Lung Cancer* 2021;156:100-108.
 26. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:104-114.
 27. Hui Z, Men Y, Hu C, et al. Effect of postoperative radiotherapy for patients with pIIIA-N2 non-small cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy: the phase 3 PORT-C randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1178-1185.
 28. Liu J, Ladbury C, Kim J, et al. Postoperative radiation therapy should be used for completely resected stage III-N2 NSCLC in select patients. *J Thorac Oncol* 2022;17:194-196.
 29. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-168.
 30. Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Front Pharmacol* 2017;8:730.
 31. Min JW, Lim JU. Immune checkpoint inhibitors in patients with chronic kidney disease: assessing their ability to cause acute kidney injury and informing their proper use. *Semin Oncol* 2022;49:141-147.
 32. Kim S, Lim JU. Immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review of characteristics, incidence, risk factors, and management. *J Thorac Dis* 2022;14:1684-1695.
 33. Hoa S, Laaouad L, Roberts J, et al. Preexisting autoimmune disease and immune-related adverse events associated with anti-PD-1 cancer immunotherapy: a national case series from the Canadian Research Group of Rheumatology in Immunology. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:2197-2207.
 34. Lally BE, Detterbeck FC, Geiger AM, et al. The risk of death from heart disease in patients with nonsmall cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007;110:911-917.
 35. Zhang H, Zhang DX, Ju T, et al. The effect of postoperative radiotherapy on the survival of patients with resectable stage III-N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neoplasma* 2019;66:717-726.
 36. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer* 2005;48:389-397.
 37. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56-62.
 38. Süveg K, Plasswilm L, Iseli T, et al. Role of adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer-a review. *Cancers (Basel)* 2022;14:1617.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 폐암 중 비소세포폐암의 수술 후 보조항암요법 및 방사선 치료에 대하여 최근 주요한 연구 결과들을 소개하고 있다. 비소세포폐암은 조기에 발견되는 경우, 수술로 완전절제하는 것이 표준 치료이나, 수술 후에도 재발률이 높은 대표적 암종이다. 수술 후 재발 및 전이를 감소시키기 위하여 백금기반 세포독성 항암제를 사용하나 5% 내외의 생존율 향상을 보여 치료 효과가 미미하다. 이 논문에서는 표적치료제 또는 면역항암제를 이용한 보조항암요법이 대조군에 비하여 의미 있게 무병생존기간을 연장시키는 최근의 여러 연구 결과들을 소개하고 있다. 또한 수술후 N2 림프절 침범이 있는 특정 환자를 대상으로 방사선 치료의 유효성을 보여준 연구 결과들을 설명하고 있다. 이 논문은 비소세포폐암의 수술 후 보조항암요법 및 방사선 치료의 최신 지견과 치료 지침을 이해하는 데 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]