



KR0100990

KCCH/RR-042/99

연차보고서

# Team approach를 통한 폐암의 종합치료기법 개발(Ⅱ)

Development of new therapeutic methods of  
lung cancer through team approach

주관연구기관  
한국원자력연구소  
부설 원자력병원

원 자 력 병 원

# 제 출 문

## 원 자 력 병 원 장 귀 하

본 보고서를 “ Team approach 를 통한 폐암의 종합치료기법 개발” 과제의 연차 보고서로 제출합니다.

1999. 12. 31

연구 기관 명 : 원 자 력 병 원

연구 책임자 : 조 재 일

연구 원 : 박 종 호

연구 원 : 백 희 종

연구 원 : 조 경 자

연구 원 : 류 백 렬

연구 원 : 이 재 철

연구 원 : 김 미 숙

연구 원 : 최 두 환

초빙 연구원 : 황 혜 진

초빙 연구원 : 조 상 수

연구 보조원 : 정 재 경

연구 보조원 : 김 수 연

# 요 약 문

## I. 제목

“Team approach 를 통한 폐암의 종합치료기법 개발 (II)”

## II. 연구개발의 목적 및 필요성

원자력 병원에 폐암 클리닉을 개설하여 비소세포폐암 및 소세포폐암에 대하여 완치율 및 생존률을 최대한 높일 수 있는 종합치료기법을 개발하고, 병원내 획일화된 치료법을 확립하고자 한다.

## III. 연구개발의 내용 및 범위

1987년 이후 원자력병원에서 수술을 받은 모든 비소세포폐암 환자들을 추적하여 그 결과를 알아보고, 1989년부터 실시하고 있는 1기, 2기, 3기 비소세포폐암에 대한 전향적 3상 임상실험을 계속 하면서 중간 평가를 실시한다. 그리고 소세포폐암에 대해서는 전향적 2상 임상실험의 결과를 알아본다. 1999년 폐암 신환 환자의 분포 및 치료 방법 그리고 치료 결과 등을 원자력 병원 기본 자료로서 분석하며, 폐암 환자 관리 체계를 구축 한다.

## IV. 연구개발결과

1. Stage I, II, IIIA, IIIB, 그리고 IV 비소세포폐암 환자의 생존 중앙값 및 5년 생존률은 각각 8.5년과 66.5%, 5.25년과 52.4%, 2년과 27.7%, 그리고 1.12년과 10.7%, 1.22년과 18.6% 이었다.
2. 비소세포폐암에 대한 전향적 3상 임상실험 결과를 보면, stage I에서는 수술군에 비하여 수술후 보조적 항암치료를 실시한 환자들의 생존률이 작년에 비하여 나은 경향을 보였고 ( $p=0.25$ -- $p=0.079$ ), stage II에서는 수술 + 보조적 방사선 치료군에 비하여 수술 + 보조적 항암 치료군의 생존률이 길었으며 ( $p=0.058$ ), stage IIIA에서는 수술군, 수술 + 보조적 방사선 치료군, 수술 + 보조적 항암 치료군 사이의 생존률에는 차이가 없었다. ( $p>0.5$ )
3. 소세포폐암에 대한 전향적 2상 임상실험 결과를 보면, 기존의 Etoposide + Carboplatin + Ifosfamide + Cisplatin 치료군과 여기에 Tamoxifen 을 추가한 치료군 사이에는 생존률에 차이를 보이지 않았다. (Limited type  $p=0.48$ , Extensive type  $p=0.29$ ) ECIP 그룹과 EP 그룹과의 차이도 없었으며, 향후 EP 항암 약물 치료와 방사선치료/수술 후 Topotecan 의 순차적 치료를 계획하고 있다.

## V. 연구개발결과의 활용 계획

1. 원자력병원에서 수술을 받은 stage I, II 비소세포폐암 환자들은 수술 후 보조적 항암요법을 실시하여 치료 효과를 높일 예정이다. 특히 보조적 항암 치료 효과의 긍정적 결과에 근거하여, 향후 신개발 약제를 대상으로 의료보험 문제가 해결 되는 대로 최적의 항암 보조 치료를 시도해 볼 예정이다.
2. Stage IIIA, IIIB, IV 비소세포폐암 환자들에 대해서는 새로운 항암 약제를 이용한 수술 후 보조 치료를 시도해 볼 예정이며, 종격동 림파절 전이가 있는 IIIA 병기 환자를 대상으로 수술전 항암 치료후 수술 또는 방사선 치료를 시행하는 치료법을 2상 실험으로 시작할 예정이다..
3. 소세포폐암 환자들에 있어서는 기존의 치료법(Etoposide + Cisplatin)을 고수 하면서, Limited SCLC 에서는 EP diranf clfy #3 후 에 방사선 치료/수술을 시행하고 Topotecan #3 회를 시행하는 순차적 치료 방법을 시도할 예정이다. Extended SCLC 에서는 EP #3 후 Topotecan #3 을 시행하는 2상 임상실험을 실시할 예정이다.

# SUMMARY

## I. Project Title

“ Development of new therapeutic methods of lung cancer through team approach study (I) ”

## II. Objective and Importance of the Project

The aims of this study were to make the lung cancer clinics in Korea Cancer Center Hospital, and to establish new therapeutic methods of lung cancer for increasing the cure rate and survival rate of patients. Also another purpose of this study was to establish a standard treatment method and common patient data management system for the lung cancer patients in our hospital.

## III. Scope and Contents of the Project

All patients who were operated in Korea Cancer Center Hospital from 1987 due to lung cancer were followed up and evaluated. And we have been studied the effect of postoperative adjuvant therapy in stage I, II, IIIA non-small cell lung cancer patients from 1989 with the phase three study form. Follow-up examinations were scheduled in these patients and interim analysis was made. Also we have been studied the effect of chemotherapeutic agents in small cell lung cancer patients from 1997 with the phase

two study form. And all newly diagnosed lung cancer patients visited to our hospital were enrolled and evaluated and followed up as a basic data for further treatment plans. We evaluated the results of this study.

#### IV. Results and Proposal for Applications

1. The median survivals and the 5 year survival rates of stage I, II, IIIA, IIIB and IV non-small cell lung cancer patients who were operated in Korea Cancer Center Hospital from 1987 were 8.5 years and 66.5%, 5.25years and 52.5%, 2 years and 27.7%, and 1.12years and 10.7%, 1.22 years and 18.6% respectively.
2. In the results of the randomized phase III studies about non-small cell lung cancer, there was more better survival benefit in surgery + adjuvant chemotherapy group than surgery only group in stage I non-small cell lung cancer patients ( $p=0.25$ — $p=0.079$ ). In the study about stage II non-small cell lung cancer patients, the difference in the actuarial survival between surgery + adjuvant chemotherapy group and surgery + adjuvant radiotherapy group was borderline significant ( $p=0.058$ , log-rank test). But in stage IIIA patients, there was no difference in survival between surgery only group, surgery + adjuvant chemotherapy group and surgery + adjuvant radiotherapy group ( $p>0.5$ ).
3. In the results of the randomized phase II studies about small cell lung cancer, there was no difference in survival between Etoposide + Carboplatin + Ifosfamide + Cisplatin group and Etoposide + Carboplatin + Ifosfamide + Cisplatin + Tamoxifen group ( $p=0.29$ , log-rank test). And there were also no differences between ECIP chemo group and EP chemo group.

4. We are going to try postoperative adjuvant therapy in stage I, II, IIIA lung cancer patients with newly developed chemotherapeutic agents to improve survival, on the basis of the results of phase III adjuvant treatment protocols.
5. We also going to apply neoadjuvant chemotherapy as phase II study for selected stage IIIA N2(+) patients.
6. For SCLC patients, sequential chemotherapy with/without Radiation/Surgery treatment regimen is planned with Etoposide, Cisplatin, Topotecan.

# CONTENTS

1. Chapter 1. Introduction
2. Chapter 2. Materials and Methods
3. Chapter 3. Results
4. Chapter 4. Discussion
5. Chapter 5. Conclusion
6. Chapter 6. References



# 목 차

제 1 장 서 론 .....	9
제 2 장 국내외 기술개발 현황 .....	11
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과 .....	14
제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외 기여도 .....	37
제 5 장 연구개발결과의 활용 계획 .....	42
제 6 장 참고문헌 .....	44

## 제 1 장 서 론

폐암은 우리나라에서 꾸준히 증가하는 추세이며, 1992년부터 발병빈도에 있어서 위암에 이어 두 번째를 차지하고 있는 실정이다. 선진국의 추의 및 한국민의 흡연 습관 등을 고려하면 이는 곧 발생 빈도 1위의 악성종양이 될 전망이다. 그러나 이는 예후가 매우 불량하여 완전 절제가 가능한 경우에도 I기 폐암의 5년 생존률이 50-60%, II기 폐암은 30-40%, 그리고 IIIA인 경우는 30%전후로 그 예후는 매우 불량한 형편이다. 이는 대부분 국소재발 또는 원위부 전이에 기인한다. 따라서 병기 IIIA기 이전에 있어서 생존률 및 완치율을 높이고 재발의 발생 빈도를 줄이기 위하여 완전절제수술과 더불어 술 후 보조요법의 병행이 필요하다고 사료된다. 이에 따라 방사선치료, 항암제치료 및 면역요법 등을 병행한 종합치료의 필요성이 꾸준히 제기되었고 실제로 임상에 적용되고 있으나 이에 대한 확정적인 연구결과는 아직까지 보고되지 않고 있으며, 잘 디자인된 전향적 연구보고도 매우 적은 실정이다. 이렇게 발생 빈도가 높은 폐암에 대한 술 후 보조요법이 아직까지 확정 안된 이유는 첫째, 이에 대한 연구는 오랜 시간 및 많은 비용이 소요되고, 둘째는 한 연구소 및 병원에서 실시하기에는 충분한 환자를 확보하기 어려우며, 셋째는 여러 병원 등이 연합하여 실시한 경우에는 여러 요인들로 하여금 그 연구 성적에 대한 신뢰도가 떨어지며, 마지막으로 새로운 약재개발 및 치료 방법들이 꾸준히 개발되어 이에 대한 연구에 많은 시일이 소요되기 때문이다. 그러므로 절제 가능한 stage I, II, IIIA 비소세포폐암에서 절제수술 후 방사선치료나 새로운 항암제치료를 병행할 경우 이의 유용성을 검증하고 그 결과를 실제 임상에 광범위하게 적용시키기 위해서는 폐암에 관련된 여러 과들 사이의 team approach를 통한 전향적 제3상 연구의 필요성이 절실하다. 아울러 전체 폐암 환자의 80% 이상을 차지하는 절제 불가능한 폐암(IIIB 또는 IV기)에 대한 지지요법, 방사선치료, 항암제치료, 방사선-항암제치료, 및 방사선 또는 항암제 치료 후 절제술 등의 효과에 대한 평가 및 획일화 된 치

료법의 확립이 절실한 실정이다. 아울러 모든 상황의 비소세포폐암 환자에 대한 신뢰할 수 있는 예후를 알지 못하여 새로운 치료 계획을 세우는데도 많은 어려움이 따르고 있는 실정이다. 이의 해결에 조금이라도 도움을 주기 위하여 폐암 치료에 있어서는 한국에서 선두에 있는 원자력병원에서 이에 대한 종합적인 연구를 하여 다른 병원 및 원자력병원 내의 환자 치료 및 연구에 기본이 될 수 있는 자료를 제공하고자 한다.

한편으로는 비소세포폐암보다 더 예후가 좋지 않은 소세포폐암에 대한 연구도 지속하여 이에 대한 치료에 공헌하는 것도 이 연구의 중요한 목적 중에 한가지이다.

## 제 2 장 국내외 기술개발 현황

수술이 가능한 비소세포폐암의 성적을 올리기 위하여 여러 방향으로 연구가 진행 중이다. 이를 크게 구분하여보면 첫째, 술전 보조요법의 개발, 둘째, 술후 보조요법의 개발, 그리고 마지막으로 유전자 치료를 통한 성적 향상으로 크게 구별할 수 있다. 절제 수술후 보조치료는 국내외를 막론하고 광범위하게 시행되고있고 또 연구결과도 비교적 많이 보고되고 있으나 대부분 후향적 연구이어서 설득력이 약하며 지금까지 보고된 제3상 연구는 드물고 더구나 보조치료의 역할을 분명하게 인정하는 보고는 거의 없다. 1980년대 미국에서는 Lung Cancer Study Group이 결성되어 엄청난 국가 지원하에 술 후 보조요법에 대하여 많은 연구를 실시하였다. 그 결과 폐암의 치료에 많은 업적을 남기었으나 그 중간에 연구가 종결되어 많은 아쉬움을 주고 있다. 그러나 이들의 연구 결과를 보면 여러 stage를 동시에 실시하거나, 조직학적으로 나누어 실시한 단점이 있었으며, 이때에는 술후 보조 약물요법의 regimen으로 CAP chemotherapy를 사용 하였다. 그 결과 대부분의 실험 결과에서 술 후 보조치료에 대하여 부정적 시각을 갖게 되었으며 다른 연구방향으로의 전환 및 새로운 치료제의 개발에 박차를 가하게 되었다. 그러나 그 이후 많은 새로운 항암제 및 보조 약제 들이 개발됨에 따라 이에 대한 연구가 다시 필요한 시점이 되었다.

국내에서는 여러 병원에서 폐암 클리닉을 개설하여 Team approach를 통한 폐암의 성적 향상에 노력하고 있으나 제3상 연구에 돌입한 병원은 없는 실정이다. 이는 여러 기술적 문제 및 환자수 부족 등이 그 원인이다. 따라서 폐암에 대한 전문 인력이 집중되어 있고 많은 폐암환자의 확보가 용이한 원자력병원에서 이에 대한 연구에 선구자적 역할을 담당하는 것이 좋을 것이라 생각된다.

수술이 불가능한 비소세포폐암의 치료는 대부분 약물 치료에 의존하게 된다. 그러나 지금까지 개발된 약물들 중에 만족할만한 것은 아직까지 개발되지 않았으며, 여러 종류의 약제들이 연구 중이다. 최근에는 새로이 소

개되면서 임상 실험 주인 약제로는 paclitaxel, docetaxel, CPT-11, gemcitabine 그리고 navelbine 등이 있다.

지난 10년 사이에 소세포 폐암에 대한 진단과 치료에 있어서 괄목할만한 진보가 이루어져 왔지만 전체적인 예후는 아직 만족스럽지 못하며 보다 많은 환자에서 완전 관해를 유도하고 재발을 최대한 감소시켜 보다 높은 완치율을 이루기 위해 더욱 유효한 약제를 개발하여 효과적으로 병용하고자 하는 시도들이 이루어져 왔으며, 그 일환으로 1980년대 후반부터 ifosfamide와 carboplatin을 중심으로 하는 항암화학요법이 시도되기 시작하였다. Ifosfamide는 cyclophosphamide의 유도체로서 소세포폐암에서 단일 약제로 치료 하였을때 기존의 항암화학요법을 받은 환자에서 43%의 관해를, 치료 받은 적이 없던 환자에서는 45-75%의 관해율이 보고되고 있다. 또한 Hoosier group에서 보고한 바에 의하면 기존의 cisplatin과 etoposide를 추가한 결과 전신기의 환자에서 관해율이 73% 였으며 2년 생존률이 13%로 유의한 증가를 보임으로써 ifosfamide의 추가가 효과적임을 증명 하였다. Carboplatin은 cisplatin의 유도체로서 기존의 cisplatin에 의한 단점, 즉 신독성이 없으며 오심 및 구토작용이 적은 장점이 있으며, 치료 받지 않은 limited disease 환자를 대상으로 한 결과 항암효과 면에서는 단독 사용시 관해율이 70%이며, etoposide와 병합 사용시는 82%의 관해율이 보고되고 있다. 따라서 이러한 ifosfamide와 carboplatin을 기존의 etoposide 또는 cisplatin 등과 함께 사용하는 항암화학요법이 시도 되었는데, Smith 등은 etoposide, carboplatin, ifosfamide (ECI) 3제 복합화학요법으로 치료한 결과 94%의 관해율과 중앙생존기간이 19개월로 연장되는 효과를 보인 반면 심한 골수 억제작용 등의 부작용을 보고하였고, 이러한 현상은 다른 연구자의 경우에서도 같은 결과를 나타내었다. 한편 cisplatin과 carboplatin의 두 platinum 제제를 같이 사용하는 경우 서로 교차내성이 없고 복합 사용시 유사한 항암효과를 보이면서 각 제제에 의한 부작용은 오히려 감소 되었다는 보고도 있다.

소세포폐암이 항암화학요법에 높은 반응률을 보이지만, 결국은 재발하여

낮은 완치율을 보이는 것은 암세포가 항암제에 대한 내성을 획득하는 것으로 설명할 수 있다. 소세포 폐암에서 사용되는 항암제인 doxorubicin, etoposide, 및 vincristine 등은 다약제내성과 관련되며 따라서 다약제내성이 소세포 폐암의 약제내성 획득에 관여할 것으로 생각된다. 따라서 다약제내성을 극복할 수 있는 modulator에 대한 연구가 진행되어 왔는데, 이 중에 tamoxifen이 다약제내성 관련 약제의 modulator로 알려져 있고, 또한 McClay 등은 tamoxifen을 cisplatin과 같이 사용하는 경우 항암효과의 상승이 있으며 이는 cisplatin에 대한 약제내성의 극복에 의한 것으로 보고한 바 있다.

## 제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

### 제 1 절. 원자력 병원 내원 폐암 신환 환자에 대한 통계

#### 1. 전체 폐암 환자

1999 년 1 월 1 일부터 1999 년 10 월 30 일 까지 입원한 신환은 297 명이었으며, 이 중에서 병기가 IIIA 이하 였던 환자가 90 명이였고, IIIB 또는 IV 병기의 환자가 153 었다. 소세포폐암 환자는 54 이 있었다.

#### 2. 병기 IIIA 이전의 환자

IIIA 이전의 환자 90 명 중 77 명은 수술적 절제를 받았고, 13 명의 환자는 전신 상태가 수술에 적응이 되지 않거나 환자가 수술을 거부하여, 3 명은 약물 치료를, 3 명은 방사선 치료를 받았으며, 7 명은 치료를 받지 않았다.

#### 3. 병기 IIIB 이상의 환자

병기 IIIB 이상의 153 명 중에서 수술적 절제를 시행한 환자가 13 명이 있었고, 약물 치료 (NIP(42), PVP(9), MVP(6), TP(6), others(19)는 82 명에서 시행되었고, 치료를 받지 않고 보존적 치료 및 추적 관찰을 받은 환자가 58 명 이었다.

#### 4. 소세포 폐암 환자

전체 소세포 폐암 환자 54 명중 Limited type 이 26 명 있었으며, Extended type

이 28 명이었다. ECIP, EP, Topotecan 등의 약물 치료를 받은 환자가 44 명이었고, 치료를 받지 않은 환자가 10 명이었다.

## 제 2 절. 비소세포폐암

### 1. Stage I 비소세포폐암

원자력병원에서는 1987년 8월부터 1999년 10월 사이에 241명의 1기 비소세포폐암 환자를 수술하였으며 이들 모두를 추적할 수 있었다. 남녀 비는 190:50로 남자가 많았으며 수술 당시 평균 연령은 60.5세 이었다. 현재 69명(28.6%)이 사망하고 나머지 171명(71.4%)은 생존하고 있다. Median survival은 8.5년이었으며, 5년 생존률은 66.5% 이었다. 현재 모든 환자들이 외래 또는 다른 방법으로 추적되고 있으며, follow-up loss 된 환자는 없다. 아래 Table 1은 69명 사망 환자의 사망 원인이며, Fig. 1은 전체 환자의 생존 곡선이다.

Cause of Death	Patient number
Cancer related death	31
Pneumonia	10
Infection	3
Other malignant disease	2
Others	3
Unknown	8

Table 1. Cause of death in stage I non-small cell lung cancer patients (n=69)



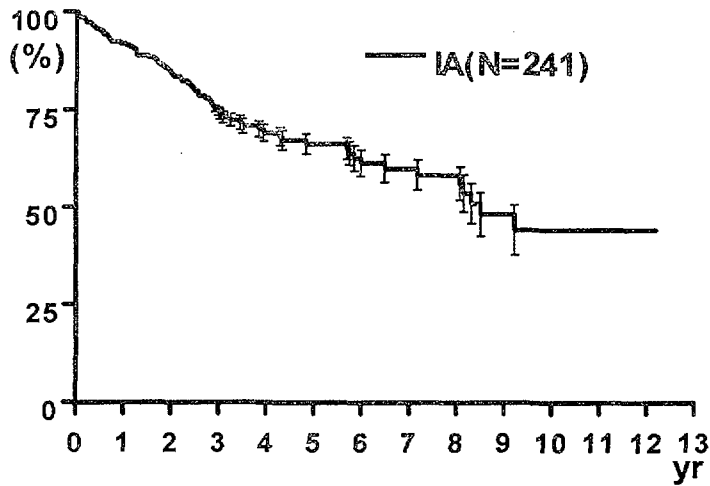


Fig 1. Survival curve of stage I non-small cell lung cancer who were operated in Korea Cancer Center Hospital ( n=241 ).

( 1 year survival rate: 92.1%, 2 year survival rate: 84.3%, 3 year survival rate: 74.6%, 4 year survival rate: 69.3%, 5 year survival rate: 66.5%, 6 year survival rate: 61.6%, 7 year survival rate: 60.2%, 8 year survival rate: 58.5%, 9 year survival rate: 48.4%, 10 year survival rate: 44.3%)

## 2. Stage I 비소세포폐암에 대한 3 상 전향적 연구

원자력병원 폐암 clinics 에서는 1989 년 4 월부터 1 기 비소세포폐암 환자들의 생존률을 높이고자 3 상의 전향적 연구를 하고 있다. 이는 기존의 치료법인 수술군(1 군)을 control 로 하고 수술 + 보조성 항암 화학요법군(2 군)을 비교군으로 실시하고 있으며, 1999 년 10 월말 현재 120 명이 등록되어 있으면서

전원이 추적을 받고 있다. 1 군에는 59 명이 포함되어 있으며, 남녀비는 42:17 이고, 수술당시 평균 연령은 58.1 세 이었다. 2 군에는 61 명이 포함되었으며, 남녀비는 48:13 이고, 평균 연령은 58.6 세 이었다. 1 군과 2 군의 median survival 은 아직 도달되지 않았다. 각각의 5 년 생존률은 71.4%와 79.9%로 두 군간의 통계적 유의성은 없는 상황이나 작년에 비하여 p-value 가 의미가 있을 가능성이 높아 졌다.(p=0.079). 1 군에서는 18 명이 사망하고 41 명이 생존하고 있으며, 2 군에서는 10 명이 사망하고 51 명이 생존하고 있다. 아래 Table 2 은 28 명 사망 환자의 사망 원인이며, Fig. 2 은 두 군 환자의 생존 곡선이다.

Cause of Death	Patient Number	
	Surgery Group	Surgery + Chemotherapy Group
Cancer related death	10	1
Pneumonia	0	2
Sepsis	1	1
Other malignant tumor	1	1
CVA	0	1
Unknown	6	4

Table 2. Cause of death in phase III protocol study of stage I non-small cell lung cancer patients.

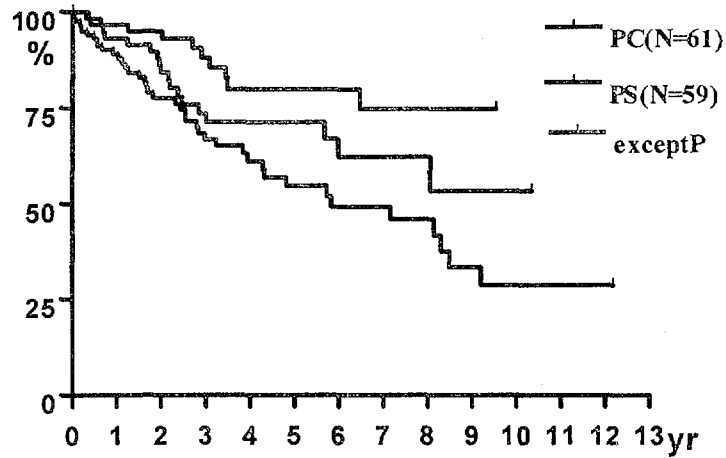


Fig 2. Survival curves of stage I non-small cell lung cancer.

(Surgery only group: 1 year survival rate-93.1%, 2 year survival rate-84.2%, 3 year survival rate-73.7%, 4 year survival rate-71.4%, 5 year survival rate-71.4%, Surgery + Chemotherapy group: 1 year survival rate-96.7%, 2 year survival rate-94.5%, 3 year survival rate-88.0%, 4 year survival rate-80.0%, 5 year survival rate-80.07%)

### 3. Stage II 비소세포폐암

원자력병원에서는 1987년 8월부터 1998년 10월 사이에 210명의 2기 비소세포폐암 환자를 수술하였으며 이들 모두를 추적할 수 있었다. 남녀 비는 193:17로 남자가 많았으며 수술 당시 평균 연령은 59.7세 이었다. 현재 103

명이 사망하고 나머지 107 명은 생존하고 있다. Median survival 은 5.25 년 이  
 었으며, 5 년 생존률은 52.5% 이었다. 아래 Table 3 은 103 명 사망 환자의 사  
 망 원인이며, Fig. 3 은 전체 환자의 생존 곡선이다

Cause of Death	Patient number
Cancer related death	37
Pneumonia	7
Sepsis	2
CVA	3
Empyema	1
Others	1
Unknown	9

Table 3. Cause of death in stage II non-small cell lung cancer patients (n=103)

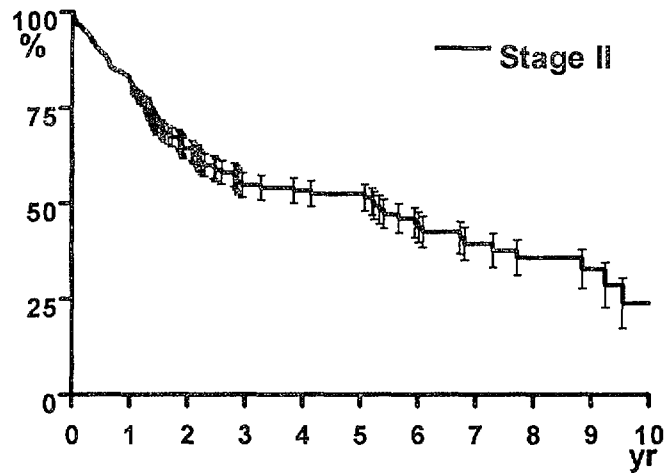


Fig 3. Survival curve of stage II non-small cell lung cancer who were operated in Korea Cancer Center Hospital ( n=210 ).

( 1 year survival rate: 83.2%, 2 year survival rate: 64.4%, 3 year survival rate: 54.8%, 4 year survival rate: 53.4%, 5 year survival rate: 52.6%)

#### 4. Stage II 비소세포폐암에 대한 3 상 전향적 연구

원자력병원 폐암 clinics 에서는 1989 년 4 월부터 2 기 비소세포폐암 환자들의 생존률을 높이고자 3 상의 전향적 연구를 하고 있다. 이는 기존의 치료법인 수술군과 성적이 비슷함이 증명된 수술+보조적 방사선 치료군(1 군)을 control 로 하고 수술 + 보조성 항암 화학요법군(2 군)을 비교군으로 실시하고 있으며, 1999 년 10 월말 현재 80 명이 등록되어 있으면서 전원이 추적을 받고 있

다. 1군에는 40 명이 포함되어 있으며, 남녀비는 37:3 이고, 수술당시 평균 연령은 57.7 세 이었다. 2군에도 40 명이 포함되었으며, 남녀비는 37:3 이고, 평균 연령은 56.1 세 이었다. 1군의 median survival 은 64.7 개월 이었고, 2군의 median survival 은 아직 도달되지 않았다. 각각의 5년 생존률은 56.2%와 73.5%로 두 군간의 생존률은 차이를 보이고 있다. ( $p=0.058$ ) 1군에서는 19 명이 사망하고 21 명이 생존하고 있으며, 2군에서는 10 명이 사망하고 30 명이 생존하고 있다. 이 결과는 1999년 1월호 The Annals of Thoracic Surgery 에 보고되어 게재 되었다. 아래 Table 4 은 29 명 사망 환자의 사망 원인이며, Fig. 4 은 두 군 환자의 생존 곡선이다.

Cause of Death	Patient Number	
	Surgery + Radiotherapy	Surgery + Chemotherapy
	Group	Group
Cancer related death	12	6
Pneumonia	3	0
CVA	1	0
Others	1	2
Unknown	2	2

Table 4. Cause of death in phase III protocol study of stage II non-small cell lung cancer patients.

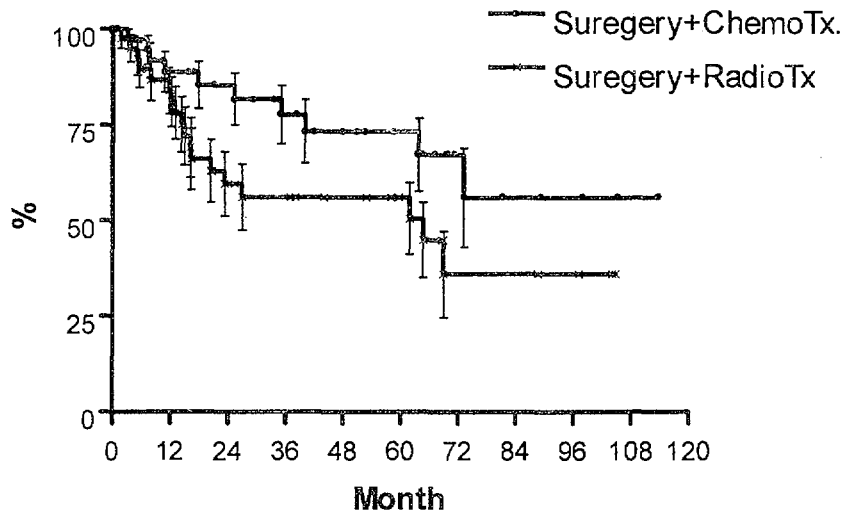


Fig 4. Survival curves of stage II non-small cell lung cancer.

(Surgery + Radiotherapy group: 1 year survival rate-84.0%, 2 year survival rate-59.7%, 3 year survival rate-56.2%, 4 year survival rate-56.2%, 5 year survival rate-56.2%, Surgery + Chemotherapy group: 1 year survival rate-88.8%, 2 year survival rate-85.4%, 3 year survival rate-77.8%, 4 year survival rate-73.5%, 5 year survival rate-73.5%)

##### 5. Stage IIIA 비소세포폐암

원자력병원에서는 1987년 8월부터 1999년 10월 사이에 247명의 3기 초기 비소세포폐암 환자를 수술하였으며 이들 모두를 추적할 수 있었다. 남녀 비는 202:45으로 남자가 많았으며 수술 당시 평균 연령은 59.0세 이었다. 현재 154명이 사망하고 나머지 93명은 생존하고 있다. Median survival은 2년 이

었으며, 5년 생존률은 27.7% 이었다. 아래 Table 5은 154명 사망 환자의 사망 원인이며, Fig. 5은 전체 환자의 생존 곡선이다.

Cause of Death	Patient Number
Cancer related death	128
Pneumonia	20
MI	2
CVA	1
BPF	1
Others	3
Unknown	14

Table 5. Cause of death in stage IIIA non-small cell lung cancer patients (n=154)

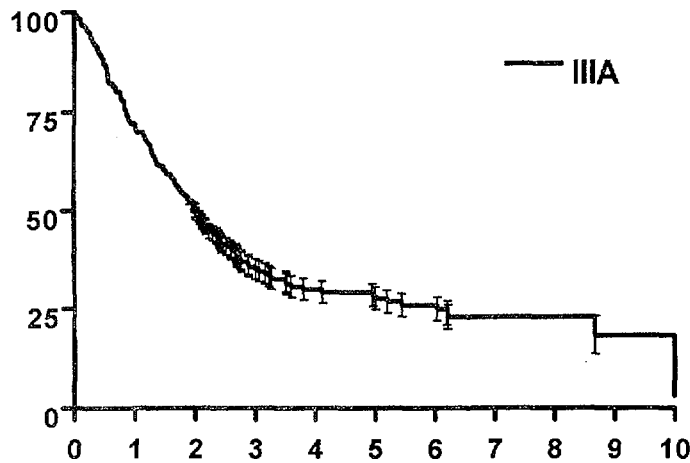


Fig 5. Survival curve of stage IIIA non-small cell lung cancer who were operated in Korea Cancer Center Hospital ( n=247 ).

(1 year survival rate: 71.6%, 2 year survival rate: 51.2%, 3 year survival rate: 35.7%, 4 year survival rate: 30.0%, 5 year survival rate: 27.7%)



6. Stage IIIA 비소세포폐암에 대한 3상 전향적 연구

원자력병원 폐암 clinics에서는 1989년 4월부터 3기 초기 비소세포폐암 환자들을 대상으로 3상의 전향적 연구를 하고 있다. 이는 기존의 치료법인 수술군(1군), 수술+보조적 방사선 치료군(2군), 그리고 수술 + 보조적 항암 화학요법군(3군)을 비교하기 위하여 실시되고 있으며, 1999년 10월 판 현재 159명이 등록되어 있으면서 전원이 추적됨 받고 있다. 1군에는 53명이 포함되어 있으며, 남녀비는 46:7이고, 수술당시 평균 연령은 56.5세 이었다. 2군에는 54명이 포함되어 있으며, 남녀비는 44:11이고, 평균 연령은 57.7세 이었다. 3군에는 52명이 포함되어 있으며, 남녀비는 42:10이고, 평균 연령은 57.0세 이었다. 1군의 median survival은 2.5년, 2군의 median survival은 2.4년 이었으며, 3군의 median survival은 2.9년 이었다. 각각의 5년 생존률은 34.8%, 38.9%, 그리고 43.5%로 세 군간의 생존률 차이는 통계적 유의성이 없는 상황이다. 1군에서는 31명이 사망하고 22명이 생존하고 있으며, 2군에서는 35명이 사망하고 20명이 생존하고 있다. 3군에서는 26명이 사망하고, 26명이 생존하고 있다. 아래 Table 6은 92명 사망 환자의 사망 원인이며, Fig. 6은 세 군 환자의 생존 곡선이다

Cause of Death	Patient Number		
	Surgery only group	Surgery + Radiotherapy group	Surgery + Chemotherapy group
Cancer Related Death	22	19	20
Pneumonia	1	6	1
MI	0	2	0
Others	0	3	0
Unknown	6	2	4

Table 6. Cause of death in phase III protocol study of stage IIIA non-small cell lung cancer patients.

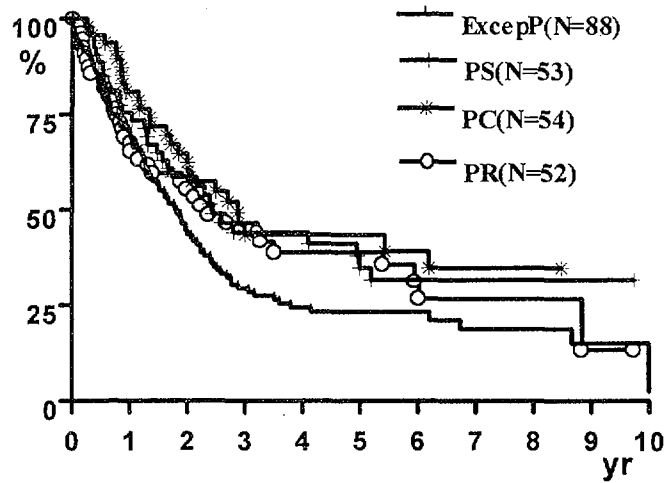


Fig 6. Survival curves of stage IIIA non-small cell lung cancer.

(Surgery only group: 1 year survival rate-75.5%, 2 year survival rate-58.7%, 3 year survival rate-44.8%, 4 year survival rate-44.8%, 5 year survival rate-34.9%,  
 Surgery + Radiotherapy group: 1 year survival rate-69.1%, 2 year survival rate-57.6%,  
 3 year survival rate-46.5%, 4 year survival rate-38.9%, 5 year survival rate-38.9%,  
 Surgery + Chemotherapy group: 1 year survival rate-80.9%, 2 year survival rate-64.8%,  
 3 year survival rate-46.4%, 4 year survival rate-43.5%, 5 year survival rate-43.5%)

### 7. 수술을 시행한 Stage IIIB, IV 비소세포폐암

원자력병원에서는 1987년 8월부터 1999년 10월 사이에 123명의 3기 후기

환자와 21 명의 4기 비소세포폐암 환자를 수술하였으며 이들 모두를 추적할 수 있었다. 남녀 비는 117:27로 남자가 많았으며 수술 당시 평균 연령은 58.1세 이었다. 현재 108 명이 사망하고 나머지 36 명은 생존하고 있다. Median survival 은 3기 후반의 환자가 1.12년 이었으며 4기환자가 1.22년 이었다. 1년, 2년, 3년, 그리고 5년 생존률은 각각 54.0%, 30.4%, 19.9%, 그리고 10.7% 와 55.7%, 24.7%, 18.6%, 18.6% 이었다. 아래 Table 7은 108명 사망 환자의 사망 원인이며, Fig. 7은 전체 환자의 생존 곡선이다.

Cause of Death	Patient Number
Cancer related death	75
Pneumonia	5
CVA	1
Unknown	4

Table 7. Cause of death in stage IIIB, IV non-small cell lung cancer patients (n=108)

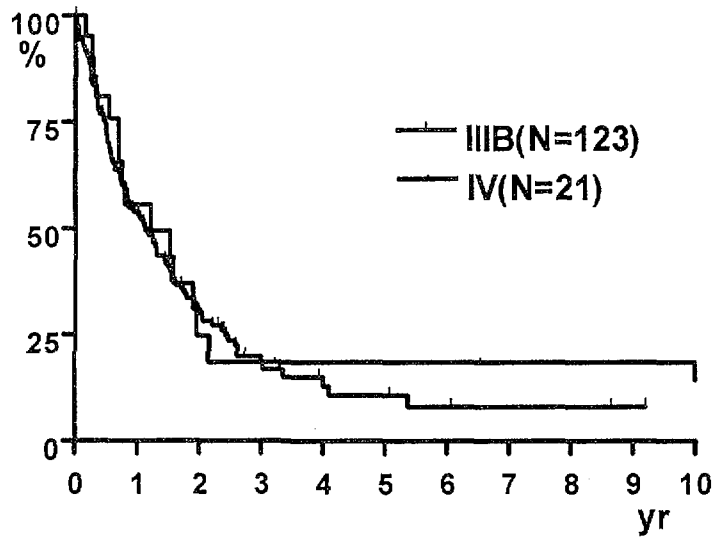


Fig 7. Survival curve of stage IIIB, IV non-small cell lung cancer who were operated in Korea Cancer Center Hospital ( n=144 ).

(Stage IIIB; 1 year survival rate: 54.0%, 2 year survival rate: 30.4%, 3 year survival rate: 19.9%, 5 year survival rate: 10.7%

Stage IV; 1 year survival rate: 55.7%, 2 year survival rate: 24.7%, 3 year survival rate: 18.6%, 5 year survival rate: 18.6%)

#### 8. Stage IIIB, IV 비소세포폐암에 대한 2상 임상실험

원자력병원에서는 1995년 12월부터 3기 후기 및 4기 비소세포폐암 환자들의 생존률을 높이고자 2상의 전향적 연구를 하고 있다. 이는 대상 환자를 6차례의 NIP chemotherapy ( Navelbine, Ifosfamide, Carboplatin) 치료를 하여 이

의 성적 및 부작용 정도를 보기 위함이다. 현재까지 75 명의 환자가 포함되었다. 남녀 비는 59:16 으로 남자가 많았으며, 평균 연령은 55.5 세 이었다. Median survival 은 9 개월 이었으며, 1 년과 2 년 생존률은 34.9%, 26.2%이다. 현재 39 명이 사망하였고, 나머지 36 명은 지속적인 추적을 받고 있다. 그 외의 IIIB 및 IV기 환자는 MVP 등의 약물 치료를 받았으며, 현재 70 명의 환자를 추적 관찰 하였다. 47 명이 사망하였고, 23 명이 생존하고 있다. Median survival 은 9 개월이며, 1 년과 2 년 생존률은 각각 26.2%, 16.0% 이다. 최근에는 Taxol + Cisplatin( or Carboplatin) 을 3 주마다 시행하는 방법으로 2 상 연구를 시작 하였으며, 현재 18 명이 등록되어 있고, response rate 는 33% 정도이다. Second line chemotherapy 로 Doxetaxel(75mg/m<sup>2</sup>) 를 3 주마다 시행하는 방법의 2 상 연구도 진행 중인데 현재 20 명이 등록 되었으며 responsa rate 는 10% 정도이다. Fig. 8 은 NIP 약물치료를 시행한 환자군과 MVP 또는 PVP 약물 치료를 시행한 환자의 생존률 곡선의 비교그림이다.

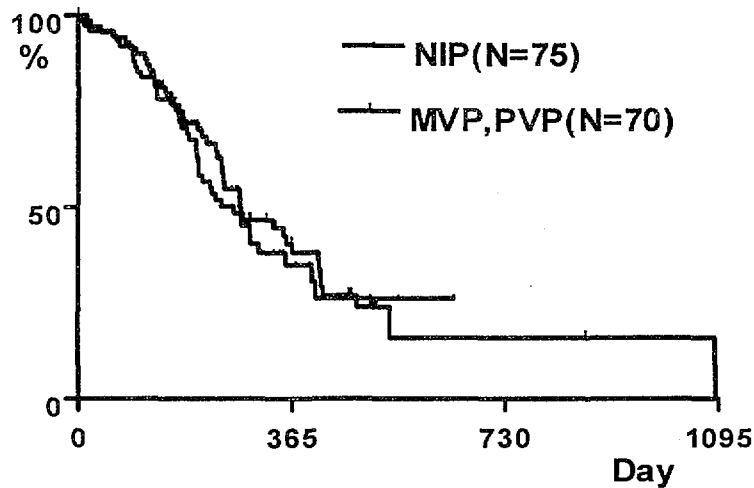


Fig 8. Survival curves of stage IIIB, IV non-small cell lung cancer treated with NIP vs MVP,PVP

( 1 year survival rate: 34.9%(NIP), 40.4%(MVP,PVP), 2 year survival rate: 26.2%(NIP), 16.0%(MVP,PVP) (P=0.85)

#### 9. 수술한 비소세포폐암 환자

원자력병원에서는 병기에 관계없이 1987년 8월부터 1999년 10월 사이에 841명의 환자를 수술하였으며 이들 모두를 추적할 수 있었다. 남녀 비는 701:140로 남자가 많았으며 수술 당시 평균 연령은 58.6세 이었다. 현재 434명이 사망하고 나머지 407명은 생존하고 있다. Median survival은 2.86년 이었다. 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 그리고 10년 생존률은 각각 77.3%, 60.1%, 48.6%, 44.5%, 42.6%, 35.2%, 그리고 25.6% 이었다. Fig. 9는 수술을 시행한 비소세포암 환자 전체의 생존률 곡선이다.

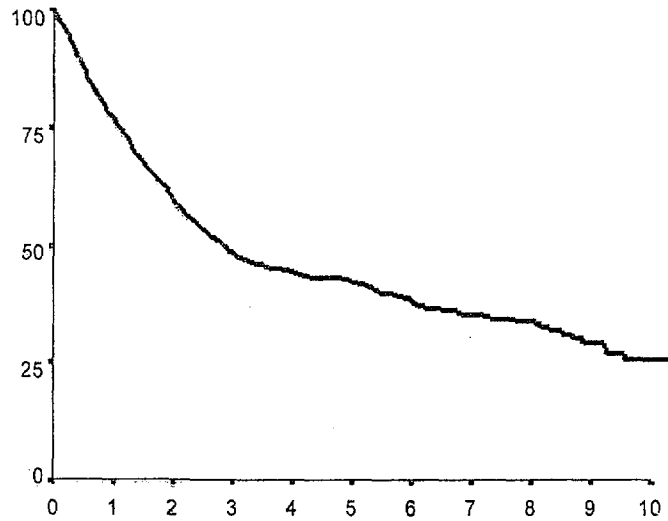


Fig.9 Overall survival curve of all operated non-small cell lung cancer patients

( 1 year survival rate; 77.3%, 2 year survival rate: 60.1%, 3 year survival rate: 48.6%, 4 year survival rate: 44.5%, 5 year survival rate: 42.6%, 7 year survival rate: 35.2%, 10 year survival rate: 25.6%)

10. 치료를 거부한 병기 I,II,III A 환자

1998 년 1 월부터 병기 I, II, III A 로 진단 받고 치료를 거부한 17 명의 환자는 현재 7 명이 사망하고 10 명이 생존해서 추적 관찰을 받고 있다. Median survival 은 10.5 개월이며, 1 년 생존률은 38.6%이다.

11. 치료를 받지 않은 III B 및 IV 기 환자

1998 년 1 월부터 III B 나 IV 기로 진단 받은 환자 중에서 치료를 받지 않은 환자 78 명을 추적 관찰한 결과, 61 명이 사망하였고 17 명이 생존하여 추적



관찰을 받고 있다. Median survival 이 3 개월 이었으며, 1 년 생존률은 17,9% 였다. Fig. 10 은 치료를 받지 않은 IIIB 및 IV 기 환자의 생존률 곡선이다.

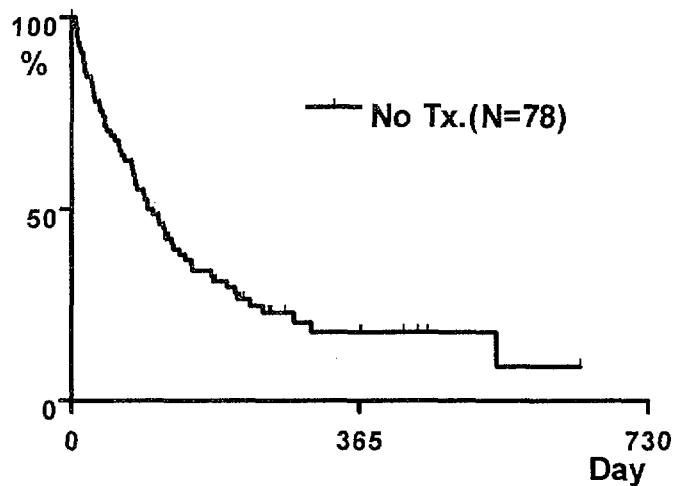


Fig.10. Survival curve of not treated stage IIIB and IV non-small cell lung cancer patients ( 1 year survival rate: 17.9%)

### 제 3 절 소세포폐암

#### 1. 소세포폐암(Limited type)에 대한 3 상 및 2 상 전향적 연구

1995 년 6 월부터 원자력병원을 내원한 소세포폐암(Limited type) 환자중 일정 조건을 갖춘 환자를 대상으로 3 상 전향적 임상연구를 실시하였다. 이는 기존의 치료 방법 중 하나인 ECIP(Etoposide, Carboplatin, Ifosfamide, Cisplatin) 항암 치료 + 방사선 치료법을 control(1 군)로 하고 여기에 Tamoxifen 을 첨가한

ECIPT + 방사선 치료군(2 군)을 비교하는 방법이다. 모두 54 명의 환자가 등록 되었으며, 중간 분석 결과 두 군 간의 차이가 없어서 1998 년 12 월에 마감하고 현재 추적 관찰 중이다. 40 명이 사망하고 14 명이 추적 관찰 중이다. Median survival 은 14 개월이었으며, 1 년, 2 년, 3 년 생존률이 각각 60%, 29%, 13.2% 였다. ECIP 항암 치료가 기존의 치료에 비하여 장점이 없으므로 현재 는 EP( Etoposide, Cisplatinum) 약물 치료 3 회 후 방사선 치료를 하고 다시 EP 3 회를 실시하는 방법으로 2 상 연구를 수행 중이다. 현재 20 명이 등록 되었 으며, 현재 5 명이 사망하고 15 명이 추적 관찰 중이다. Median survival 은 17 개월이며, 1 년 및 2 년 생존율은 각각 69.6%, 46.4% 이다. ECIP 치료군과 EP 치료군 간의 차이는 아직 없다 ( $p=0.32$ ) Fig 11 은 Limited type 의 소세포폐암 환자의 ECIP 치료 군과 EP 치료 군간의 생존률 비교 그림이다.

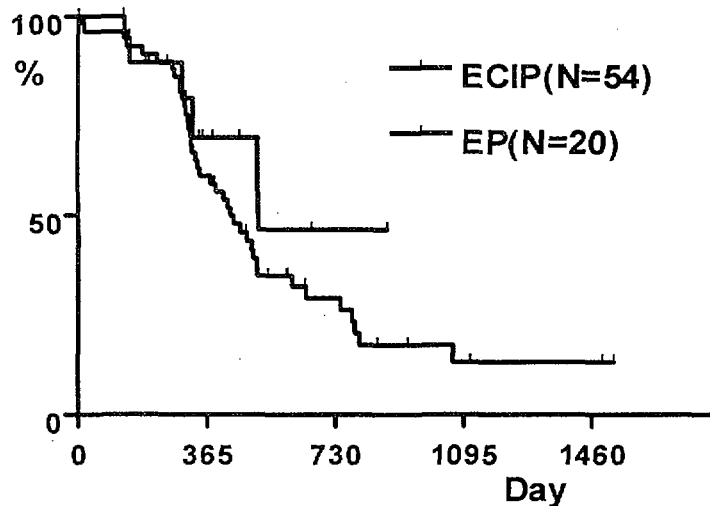


Fig.11 Survival curves of limited type small-cell lung cancer patients treated with ECIP vs EP

( 1 year survival rate: 60%(ECIP), 69.6%(EP), 2 year survival rate: 29%(ECIP),

46.4%(EP) ( $p=0.32$ )

## 2. 소세포폐암(Extended type)에 대한 3상 및 2상 전향적 연구

1995년 6월부터 원자력병원을 내원한 소세포폐암(Extended type) 환자중 일정 조건을 갖춘 환자를 대상으로 3상 전향적 임상연구를 실시하고 있다. 이는 기존의 치료 방법 중 하나인 ECIP(Etoposide, Carboplatin, Ifosfamide, Cisplatin) 항암 치료법을 control(1군)로 하고 여기에 Tamoxifen을 첨가한 ECIPT(2군)을 비교하는 방법이다. 모두 57명의 환자가 등록 되었으며, 중간 분석 결과 두 군 간의 차이가 없어서 1998년 12월에 마감하고 현재 추적 관찰 중이다. 48명이 사망하고 9명이 추적 관찰 중이다. Median survival 은 11개월이었으며, 1년, 2년, 및 3년 생존률은 각각 40.1%, 15.9%, 4% 였다. 최근에는 ECIP 항암 치료가 기존의 치료에 비하여 장점이 없으므로 현재는 EP( Etoposide, Cisplatinum) 약물 치료 3회 후 방사선 치료를 하고 다시 EP 3회를 실시하는 방법으로 2상 연구를 수행 중이다. 현재 23명의 환자가 등록 되었으며, 6명이 사망하고 17명의 환자가 추적 관찰 중이다. Median survival 은 15개월이었으며, 1년 및 2년 생존률이 각각 82.6%, 31% 였다. ECIP 군과 EP 군 간의 차이는 아직 없다 ( $p=0.176$ ). 그 외에 second line chemotherapy로 Topotecan ( 1.25mg/m<sup>2</sup>/day) 을 3주마다 반복하는 치료법을 시행 중이다. 현재 11명이 등록 되어 추적 관찰 중이다. Fig.12는 Extended type의 소세포폐암 환자의 ECIP 약물 치료 및 EP 약물 치료의 생존률 비교 그림이다.

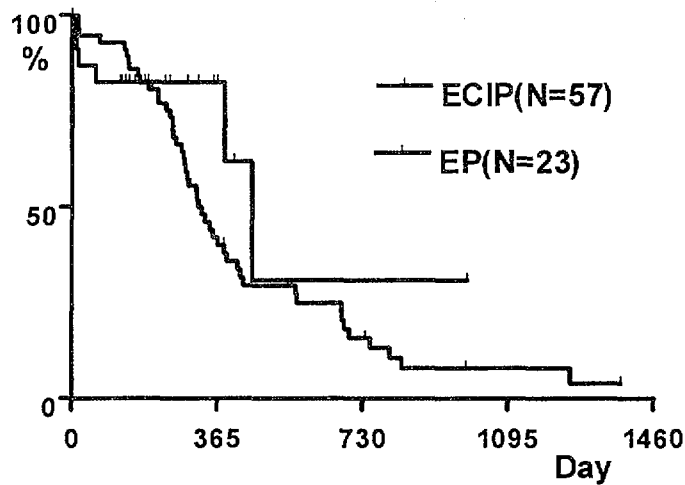


Fig.12 Survival curves of extended type small-cell lung cancer patients treated with ECIP vs EP ( 1 year survival rate: 40.1%(ECIP), 82.6%(EP), 2 year survival rate: 15.9%(ECIP), 31%(EP)) ( p=0.176)

### 3. 치료를 거부하는 소세포 폐암

1998 년 8 월부터 1999 년 10 월 사이 원자력병원 입원 환자 중 치료를 거부하고 퇴원한 소세포폐암 환자는 모두 14 명 이었다.(Limited type-8 명, Extended type-6 명) 이들도 계속 추적 중이며 현재 10 명은 사망하고, 4 명은 생존하고 있다.

### 4. 전체 소세포 폐암 환자의 생존률

현재 총 168 명의 소세포 폐암 환자를 추적 관찰 한 결과, Median survival 이 13 개월 이었으며, 1, 2, 3 년 생존률이 각각 51.1%, 22.7%, 8.7% 였다. Fig. 13 은

전체 소세포 폐암 환자의 생존률 곡선이다.

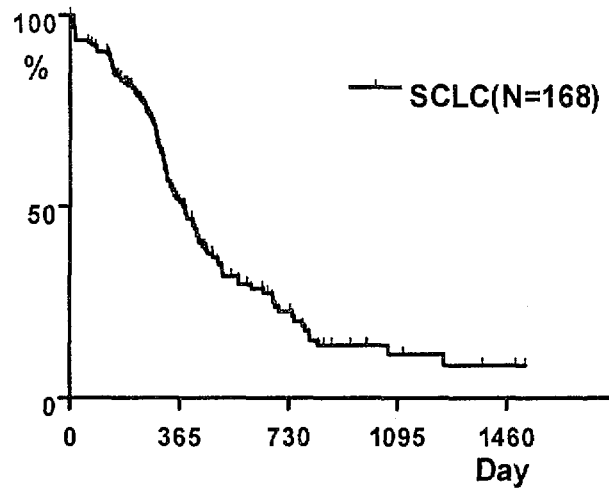


Fig. 13 overall survival of small cell lung cancer patients

( 1 year survival rate: 51.1%, 2 year survival rate: 22.7%, 3 year survival rate: 8.7%)

## 제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외 기여도

### 제1절 원자력 병원 폐암 환자 신환 통계

1. 1999년 1월부터 10월 까지 10개월간 폐암 신환 환자는 297명으로 약 1년에 360명 정도로 추정 된다. 전원이 추적 관찰 되었으며, 약 73%의 환자가 현재 까지 알려져 있고 인정되어 있는 치료 방법으로 치료를 받았으며, 약 27%의 환자가 현재까지 알려져 있는 표준 치료를 받지 않았다. 현재의 치료 및 임상 시험 치료에 포함 되어 있는 환자의 생존률의 향상은 계속 되는 치료 결과 및 성적으로 향후 향상의 가능성이 있으며, 표준 치료나 임상 시험 치료에 협조 하지 않는 환자에 대한 차선의 치료 방법이나, 환자의 치료 유도 등이 필요할 것으로 생각 되며, 향후 임상 시험 계획 수립의 기본 자료가 될 것이다.

### 제 2 절 비소세포폐암

1. 1987년 부터 원자력병원에서 수술을 받은 1기 비소세포폐암 환자 241명의 추적이 전부 가능 하였으며, 이들의 생사 여부 및 사망 원인들에 대한 분석이 가능 하였다. 물론 사망 환자들에 대한 완벽한 원인 규명은 어려웠으나 (5명의 사망원인 규명은 불가능 하였음) 전체적인 사망원인 및 믿을 수 있는 생존 곡선을 얻을 수 있었다. 5년 생존률이 66.5%로 외국의 병원 성적과 비슷 하였다. 1기 비소세포폐암 환자들에 대하여 완벽한 수술이 시행 될 경우에는 대부분의 재발이 원위부에서 발생된다는 경험을

바탕으로 술후 보조적 항암요법을 추가하여 3상 임상 실험을 실시 하였다. 비록 통계적 유의성은 발견하지 못하였지만 control 군에 비하여 비교적 좋은 예후를 보이고 있음을 알 수 있었다. 이 실험에 대한 새로운 환자 추가는 중지할 예정이며, 이들 환자들에 대한 추적은 계속 실시할 계획이다. 작년의 결과에 비하여 항암약물 치료를 받은 군의 생존률이 좀 더 의미 있게 높아 졌다. 이 성적들은 임상 경험이 적거나 수술 환자수가 적은 기타 다른 병원의 임상 의사나 환자들에게 좋은 임상 좌표가 될 수 있을 것이다. 계속적인 추적 관찰 후 Median survival 에 도달 하면 국외 잡지에 보고할 예정이다.

2. 역시 2기 비소세포폐암에 대한 연구도 기대 이상의 결과를 얻을 수 있었다. 원자력병원에서 수술을 받은 210명에 대한 완벽한 추적이 성공 하였으며, 사망환자 103명에 대한 원인 분석도 9명을 제외한 나머지 환자에 있어서 가능 하였다. 그리고 전체 환자의 5년 생존률이 52.5%를 기록 하였는데, 이는 지금까지 국내외에서 발표된 성적중 가장 우수한 성적이다. 그리고 2기 비소세포폐암 환자들의 생존률 및 완치율을 높이기 위하여 시행된 3상 임상실험에서 기대 이상의 성과를 거둘 수 있었다. 수술 + 보조적 항암요법군의 5년 생존률이 73.5%를 기록 하였으며, control 군에 비하여서도 통계적으로 유의한 차이를 보이면서 좋은 결과를 나타내고 있었다. 이 결과는 *Annals of Thoracic Surgery* 에 보고 하였으며, 1999년 11월호에 게재 되었다. 2기 비소세포폐암 성적은 매우 고무된 결과이기 에 많은 의료인들에게 좋은 참고자료가 될 수 있을 것이다.

3. 수술 환자중 가장 많은 수를 나타내는 비소세포폐암은 3기 전기이며, 따라서 가장 중요한 환자군으로 분류되기도 한다. 1987년 이래로 247명의 환자가 원자력병원에서 수술을 받았으며, 이들 모두를 추적할 수 있었다. 154명의 사망 환자중 14명을 제외하고 140명의 사망 원인을 밝힐 수 있었다. 전체 환자의 5년 생존률은 27.7%로 국내외에서 발표된 성적에서도 좋은 축에 들고 있음을 알 수 있었다. 역시 환자의 예후를 향상 시킬 목적으로 시행된 3상 임상실험에서 연구자들의 예상과는 다른 결과를 확인할 수 있었다. 비교군(수술군)과 다른 2개의 치료군 성적이 아주 유사함을 알 수 있었다. 이는 기존의 보조적 치료 방법은 환자들의 예후에 큰 도움이 되지 않음을 알 수 있었다.
4. 비소세포폐암 중 3기 후기 및 4기인 경우에는 원칙적으로 수술이 불가능한 단계이며, 보조적 치료만 실시하고 그 결과를 지켜보는 정도이다. 그러나 본 연구자들은 1987년 이후 144명의 3기 후기 및 4기 비소세포폐암 환자들에 대하여 수술을 실시하였으며, 이들 모두를 추적할 수 있었다. 이중 108명의 환자가 사망 하였으며, 81명에 대해서는 그 사망 원인을 알 수 있었다. 그리고 이들 환자들을 대상으로 기존의 항암제와 다른 NIP chemotherapy ( Navelbine, Ifosfamide, Carboplatin) 치료를 실시하여 이들 약제에 대한 효과 및 부작용들을 살펴 보았다. 이 실험에는 모두 75명이 포함 되었으며, 기존의 MVP,PVP 등의 약물 치료에 비하여 비슷한 정도의 성적이 관찰 되고 있다. 현재 지속적인 추적을 받고 있다.
5. 이번 연구 목적 중에 중요한 것이 한가지 더 있는데 이는 다름아닌 수술



이 불가능 하거나 치료를 거부하고 집으로 돌아간 환자들의 예후이다. 이를 위하여 본 연구자들은 원자력병원에서 치료를 거부하고 귀가한 환자들에 대해서도 지속적인 추적을 하고 있으며, 현재 병기 1, 2, 3기 전반의 환자 17명의 median survival은 10.5 개월 이었고, 병기 3기 후반과 4기 환자 78명의 추적 관찰의 결과는 median survival 3 개월에 1년 생존률 17.9% 였다. 이들 환자들에 대한 결과 만으로도 향후 적극적인 환자 설득의 자료가 되며, 가능한 차선의 치료 방법 개발의 필요성이 있다. 이는 의사 및 환자들에게 중요한 자료가 될 수 있을 것이다.

### 제 3 절 소세포폐암

1. 소세포폐암(limited type)은 비소세포폐암에 비하여 예후가 더욱 불량한 질환이다. 과거에 원자력병원에서 치료한 소세포폐암 환자들에 대한 후향적 연구는 본 연구의 의도와 일치하지 않았기 때문에 실시하지 않았다. 그러나 소세포폐암(limited type)을 대상으로 현재 본 연구자들에 의하여 실험되고 있는 전향적 연구에 대한 추적을 실시 하였다. 역시 이 실험에 포함된 모든 환자의 추적이 가능 하였으며, 그 사망 원인에 대한 분석도 실시 하였다. 이는 ECIP(Etoposide, Carboplatin, Ifosfamide, Cisplatin) 항암 치료 + 방사선 치료법을 control(1 군)로 하고 여기에 Tamoxifen 을 첨가한 ECIPT + 방사선 치료군(2 군)을 비교하는 방법이다. 실험 결과 두 군간에 본 연구자들의 예상과는 달리 큰 차이를 보이지 않고 있었다. 아울러 ECIP 약물

치료를 시행하지 않고 EP 약물 치료를 시행한 환자 군의 성적과도 차이가 없었다.

2. 본 연구자들에 의하여 진행되고 있는 소세포폐암(extensive type)에 대한 연구도 Limited type 의 연구결과와 비슷한 양상을 보이었다. 역시 이 연구에 포함된 모든 환자들을 추적중이며, 두 군 (ECIP 군 및 ECIPT 군) 사이에는 큰 차이가 없었다. 아울러 EP 약물 치료를 시행한 환자 군과의 차이도 없었다. 현재 EP 약물 치료 후 방사선 치료를 시행하는 치료법을 수행 중이며, 그 외에 second line chemotherapy 로 Topotecan 약물 치료를 시행 중이다.

3. 이 연구의 중요한 목적 중에 한가지는 치료를 거부하거나 치료를 받을 상황이 아닌 환자들에 대한 예후이다. 이를 위하여 여기에 해당되는 모든 환자들을 추적 중이며, 향후 이 연구가 지속되면 많은 환자 및 임상 의사에게 훌륭한 치료 지침을 제공할 수 있게 될 것이다.

## 제 5 장 연구개발결과의 활용 계획

1. 본 연구자들은 1기 및 2기 비소세포폐암의 임상 결과와 3상 임상실험 결과를 바탕으로, 향후 원자력병원에 내원하는 모든 1기 비소세포폐암 환자들은 저 위험 군의 환자는 경구 항암제 투여를 2기 임상 시험으로 시행할 예정이다. 그리고 고위험 군의 1기 환자와 2기 폐암 환자는 수술을 시행한 후에 항암제 약물 치료를 원칙으로 하되, 보험 수가가 인정 되는 대로, 기존의 3상 시험에서 시행 하였던 MVP chemotherapy와 최근 개발 된 신약 (Taxol, Docetaxel, gemzar, 등) 을 비교하는 3상 임상시험을 시작할 예정이다. 물론 환자의 생존 기간이 길므로 결과는 5년 정도의 추적 관찰 기간이 필요할 것으로 생각 된다. 수술 + 보조적 MVP chemotherapy를 실시하는 3상 시험은 새로운 환자의 등록을 마감하고 기존의 환자의 추적 관찰을 계속 하여, 본 연구가 지속될 수 있다면 3상 임상실험이 종료되고 그 결과가 취합 되면 1기 폐암 환자에서도 이를 국내외 학회지에 보고할 계획이다.
2. 3기 전기 비소세포폐암의 경우는 술 후 보조적 치료를 첨가하는 것이 환자의 예후에 전혀 도움이 되지 않음을 알 수 있었다. 따라서 이 환자군에서는 환자를 분리하여 종격동 림파절 전이가 없는 환자는 1,2기 환자와 같이 수술후 보조 항암 약물 치료의 대상에 포함 하여 임상 시험을 시행할 예정이다. 그리고 종격동 림파절 전이가 있는 환자는, 술전 보조적 항암제에 의한 치료( Docetaxel+CDDP)를 시행하고 수술을 시행

한 후 다시 항암약물 치료를 시행하는 치료법을 2상 임상 시험으로 시작 할 예정이다. 역시 3상 임상실험은 더 이상의 환자의 추가는 하지 않고 기존의 환자를 추적 관찰 하여 그 결과가 취합되면 이를 국내외 학회지에 보고할 계획이다.

3. 3기 후기 및 4기 비소세포폐암 환자 군에서도 이번 연구의 결과를 바탕으로 수술이 가능하다면 더욱 적극적으로 수술을 실시하여 환자 예후 향상에 기여할 예정이다. 아울러 수술이 불가능한 환자에서는 Taxol+CDDP 3회 치료 후 Gemzar+carboplatin 3회의 sequential chemotherapy를 계획하고 있다.
4. NIP chemotherapy도 그 반응도 및 부작용 등을 고려하면 기존의 항암제를 충분히 대체할 수 있음을 알았으며, 기존의 항암제에 반응률이 낮거나 부작용이 나타날 경우에는 이를 임상에 적용할 계획이다.
5. 소세포폐암의 경우 Limited type에서는 EP( Etoposide+cisplatin) chemotherapy를 3회 시행한 후 방사선 치료나 수술을 시행하고, 다시 Topotecan chemotherapy를 3회 시행하는 sequential chemotherapy를 2상 임상시험으로 시행할 예정이고, Extended type에서는 EP chemotherapy 3회 시행 후 Topotecan chemotherapy 3회를 sequential하게 시행하는 치료법을 2상 임상 시험으로 시도해 볼 예정이다.

## 제 6 장 참고문헌

1. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, editors. American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 115-122.
2. Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N, Puopolo M, Fabrizi S, Lonardo MT, et al. Local and/or distant recurrences in T1-2/N0-1 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 473-8.
3. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-72.
4. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected Stage II and Stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986; 315: 1377-81.
5. Miller AB, Hoogstraten B, Staguet H, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
6. Pero R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized trials requiring observation of each patient: II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
7. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 127-137.
8. Martini N, Flehinger BJ, Nagasaki F, Hart B. Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 646-53.
9. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung

- carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440-7.
10. Matthews MJ, Kanhouwa, Pickren J, et al. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep* 1973;4:63-7.
  11. Chen ZL, Perez S, Holmes EC, et al. Frequency and distribution of occult metastases in lymph nodes of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:493-8.
  12. Ferguson MK, Little AG, Golomb HM, et al. The role of adjuvant therapy after resection of T1N1M0 and T2N1M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:344-9.
  13. Newman SB, DeMeester TR, Golomb HM, et al. Treatment of modified stage II (T1N1M0, T2N1M0) non-small cell bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:180-5.
  14. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, Assendelft A, Mattson K, Pyrhonen S. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1927-32.
  15. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, Creech RH, Mason BA, Joss RA et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 14-22.
  16. Rapp IE, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced NSCLC. Report of a Canadian multicentre randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 663-41.
  17. Strauss GM, Langer MP, Elios AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Multimodality

- treatment of stage IIIA non-small cell lung carcinoma: a critical review of the literature and strategies for future research. *J Clin Oncol* 1992; 10: 829-38.
18. Mountain CF, Vincent RG, Sealy R, et al. Assessment of the role of surgery for control of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1977;24:365-71.
  19. Shields TW, Humphrey EW, Higgins GA, et al. Long-term survivors after resection of lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:439-45.
  20. Long D. Capillary ultrastructure in human metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1979;51:53-8.
  21. Hagegawa H, Ushio Y, Hayakawa T, et al. Changes of the blood-brain barrier in experimental metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1983;59:304-10.
  22. Fukuoka M, Niitani H, Suziki A, Mofomiya M, Hasegawa K, Nishiwaki Y, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 16-20.
  23. Livingstone RB, Stephens RL, Bonnet JD, et al. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. *Am J Med* 1984;177:415-22.
  24. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: A prospective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988;15:278-91.
  25. Evans WK, Osoba D, Shephers FA, et al. VP-16 and cisplatin as first line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-9.
  26. Ettinger DS. Overview of ifosfamide in small cell lung cancer. *Semin Oncol suppl* 1992;1:59-68.
  27. Ansari R, Loehrer PJ, Onin R, et al. A phase III study of VP-16 plus cisplatin (VP) alone or ifosfamide (VIP) in previously untreated patients with extensive small cell carcinoma of the lung. *Proc ASCO* 1994;13:330-42.

28. Gatzemeier U, Hossfeld DK, Neuhayss R, et al. Phase II and III studies with carboplatin in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992;19:28-35.
29. Smith IE. Carboplatin in small cell lung cancer: The Royal Marsden Hospital Experience. *Semin Oncol* 1992;19:24-9.
30. Sculier JP, Klastersky J, Bureau G, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose cisplatin with moderate-dose cisplatin and carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:353-9.
31. McClay EF, Albright KD, Jones JA, et al. Tamoxifen modulation of cisplatin toxicity in human malignancies. *Int J Cancer* 1993;55:1018-25.



## BIBLIOGRAPHIC INFORMATION SHEET

Performing Org. Report No.	Sponsoring Org. Report No.	Standard Report No.	INIS Subject Code
KCCH/RR-042/99			
Title/Subject	Development of new therapeutic methods of lung cancer through team approach study (II)		
Project Manager and Dept.	Jae Ill Zo, Dept. of Thoracic Surgery, Korea Cancer Center Hospital		
Researcher and Dept.	Jong Ho Park, Department of Thoracic Surgery Hee Jong Baek, Department of Thoracic Surgery Kyung-Ja Cho, Department of Pathology Jae Cheol Lee, Department of Internal Medicine, Baek Yeol Ryoo, Department of Internal Medicine, Mi-Sook Kim, Department of Radiation Oncology Du Hwan Choi, Department of Diagnostic Radiology Hye Jin Hwang, Jae Kyung Jung, Soo Youn Kim, Department of Clinical Study		
Pub. place	Korea, Seoul	Pub. Org.	Korea Cancer Center Hospital
Page		Fig. Table	Yes( o ),No( )
Note		Pub. Date	1999.12.31
Classified	Open	Size	A4
Sponsoring Org.		Contract No.	
Abstract	<p>The aims of this study were to make the lung cancer clinics in Korea Cancer Center Hospital, and to establish new therapeutic methods of lung cancer for increasing the cure rate and survival rate of patients. Also another purpose of this study was to establish a common treatment method in our hospital. All patients who were operated in Korea Cancer Center Hospital from 1987 due to lung cancer were followed up and evaluated. And we have been studied the effect of postoperative adjuvant therapy in stage I, II, IIIA non-small cell lung cancer patients from 1989 with the phase three study form. Follow-up examinations were scheduled in these patients and interim analysis was made. Also we have been studied the effect of chemotherapeutic agents in small cell lung cancer patients from 1997 with the phase two study form. We evaluated the results of this study. The results of this study were as follows.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The median survivals and the 5 year survival rates of stage I, II, IIIA, and IIIB + IV non-small cell lung cancer patients who were operated in Korea Cancer Center Hospital from 1987 were 8.5 years and 66.5%, 5.25 years and 52.5%, 2 years and 27.7%, 1.12 years and 10.7%, and 1.22 years and 18.6%, respectively.</li> <li>2. In the results of the randomized phase III studies about non-small cell lung cancer, there was somewhat better survival benefit in surgery + adjuvant chemotherapy group than surgery only group in stage I non-small cell lung cancer patients (<math>p=0.079</math>). In the study about stage II non-small cell lung cancer patients, the difference in the actuarial survival between surgery + adjuvant chemotherapy group and surgery + adjuvant radiotherapy group was borderline significant (<math>p=0.058</math>, log-rank test). But in stage IIIA patients, there was no difference in survival between surgery only group, surgery + adjuvant chemotherapy group and surgery + adjuvant radiotherapy group (<math>p&gt;0.5</math>).</li> <li>3 In the results of studies about small cell lung cancer, there was no difference in survival between ECIP group and EP group in limited and extended type.</li> </ol>		
Subject Key words	Non-small cell lung cancer, small cell lung cancer		

## 서지정보양식

수행기관 보고서 번호 KCCH/RR-042/99	위탁기관 보고서 번호	표준 보고서 번호	INIS 주제코드
제 목		Team approach 를 통한 폐암의 종합치료기법 개발(II)	
연구 책임자 및 부서명		주 재 일, 원자력병원 흉부외과	
연구자 및 부서명		박 중 호, 원자력병원 흉부외과 백 회 중, 원자력병원 흉부외과 조 경 자, 원자력병원 해부병리과 류 백 철, 원자력병원 혈액종양내과 이 재 철, 원자력병원 호흡기내과 김 미 숙, 원자력병원 치료방사선과 최 두 환, 원자력병원 진단방사선과 황 혜 진, 원자력병원 임상의학연구실 정 재 경, 원자력병원 임상의학연구실 김 수 연, 원자력병원 임상의학연구실	
발행지	대한민국, 서울	발행기관	원자력병원
페이지		도표	유(0), 무( )
참고사항		발행일	1999. 12. 31
비밀여부		크기	A4
연구위탁기관		공개	연구
주제명 키워드		보고서 종류	계약번호
<p><b>초록</b></p> <p>이 연구의 목적은 원자력 병원에 폐암 클리닉을 개설하여 비소세포폐암 및 소세포폐암에 대하여 완치를 및 생존률을 최대한 높일 수 있는 종합치료기법을 개발하고, 병원내 획일화된 치료법을 확립하는데 있었다.</p> <p>1999년 신환 폐암 환자는 360명/년 정도 되었으며, 약 73% 환자가 표준 치료를 받았다. 1987년 이후 원자력병원에서 수술을 받은 모든 비소세포폐암 환자들을 추적하여 그 결과를 알아보고, 1989년부터 실시하고 있는 1기, 2기, 3기 비소세포폐암에 대한 전향적 3상 임상실험을 계속 하면서 중간 평가를 실시하였다. 그리고 소세포폐암에 대해서는 전향적 2상 임상실험의 결과를 알아 보았다.</p> <p>Stage I, II, IIIA, 그리고 IIIB 와 IV 비소세포폐암 환자의 생존 중앙값 및 5년 생존률은 각각 8.5년과 66.5%, 5.25년과 52.5%, 2년과 27.7%, 1.12년과 10.7%, 그리고 1.22년과 18.6% 이었다. 비소세포폐암에 대한 전향적 3상 임상실험 결과를 보면, stage I에서는 수술군에 비하여 수술후 보조적 항암치료를 실시한 환자들의 생존률이 좀 나은 경향을 보였고 (<math>p=0.079</math>), stage II에서는 수술 + 보조적 방사선 치료군에 비하여 수술 + 보조적 항암 치료군의 생존률이 길었으며 (<math>p=0.058</math>), stage IIIA에서는 수술군, 수술 + 보조적 방사선 치료군, 수술 + 보조적 항암 치료군 사이의 생존률에는 차이가 없었다. (<math>p&gt;0.5</math>) 전체 수술한 비소세포 폐암 환자의 중앙생존값과 5년생존률은 2.86년과 42.6%였다. IIIB 와 IV 기 비소세포폐암 환자에서의 NIP 치료군과 MVP,PVP 치료군 사이의 차이도 없었다. 소세포폐암에서는 ECIP 치료 군과 EP 치료 군 사이에 차이가 없었다. 이 결과를 바탕으로 원자력병원에서 수술을 받은 stage I, II 비소세포폐암 환자들은 슬후 보조적 항암 요법을 실시하여 치료 효과를 높일 예정이며, 새로운 항암제를 이용한 좀 더 나은 성적의 항암요법을 시도 할 것이다. 그리고 Stage IIIA, IIIB, IV 비소세포폐암 환자들에 대해서는 수술 전 항암 치료, sequential chemotherapy 등의 새로운 임상실험을 계획하여 진행할 예정이며, 소세포폐암 환자들에 있어서는 기존의 치료법(Etoposide + Cisplatin)을 고수 하면서, Topotecan + Cisplatin 2상 임상실험을 실시할 예정이다. 아울러 폐암 환자를 관리하는 모든 임상 각과에서 같이 사용할 수 있는 폐암 환자 관리 체계를 확립할 예정이다.</p>			
주제명 키워드		비소세포폐암, 소세포폐암	

주 의

1. 이 보고서는 원자력병원에서 시행한 자체연구개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 원자력병원에서 시행한 자체연구개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.