Korean Association for Lung Cancer



폐암 진료지침 3판

Guidelines for Treatment of Lung Cancer

KALC 대한폐암학회

발간사

폐암은 우리나라를 비롯하여 전세계에서 암 사망의 제 1위의 질환으로, 국민 건강을 위해 해결해야 할 일이 가장 많은 질환 중 하나입니다. 최근 수많은 연구와 적극적인 진단 및 치료 방법의 융합으로 폐암의 치료 성적은 계속 발전하고 있으며, 앞으로의 전망도 희망적입니다. 특히 초음파 기관지내시경을 이용한 진단 방법, PET-CT 등의 발전, 그리고 분자생물학적 진단과 이를 이용한 표적치료, 면역치료의 발전은 지금까지 절망에 빠져 있던 많은 폐암 환자들에게 희망의 등불을 비추고 있습니다. 이러한 변화와 지금까지의 발전을 종합하고자, 최근까지 발표된 국내외의 폐암진료지침과 문헌을 광범위하게 종합하여, 폐암의 진단과 치료에 관한 진료지침을 발간하고자 합니다.

이미 2011년에 대한폐암학회에서 진료지침을 발간한 바 있으나, 하루가 다르게 새로운 문헌이 발표되고, 이를 임상에 적용하는 과정에서 지침을 새롭게 할 필요가 있어, 여러 분야의 전문가 집단이 협력하여 최신의 임상지침으로 개정하고자 합니다. 다학제진료가 보다 적극적으로 이루어지고 있고, 여러 관련 과들의 상호 이해와 협조가 더욱 중요한 현실에서, 폐암에 대한 광범위한 이해가 필수적이라고 생각합니다.

발간을 위해 수고하신 편집위원장을 포함한 여러 편집위원의 노고에 대해 감사의 마음을 전하고, 폐암을 고치기 위해 일선에서 일하시는 여러 임상 선생님들에게 많은 도움이 되길 기대하며, 아울러 폐암으로 고생하는 많은 환자와 가족들에게 작은 희망이 되길 기원합니다.

2023년 11월

대한폐암학회 회장 **장 태 원**

이사장 **안 명 주**

편집자의 변

폐암진료 가이드라인을 만들자는 폐암학회 이사장님의 요청을 받고, 가장 먼저 떠오른 것이 2011년에 발간한 대한폐암학회 발간 폐암 진료지침 가이드라인이었습니다. 현재에도 대한폐암학회 홈페이지에서 다운받아 볼 수 있는데, 당시의 젊은 의학자들이 힘을 합쳐 잘 만든 것이며, 주로 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인을 모태로 하여 제정한 것이었습니다. 저도 이런저런 가이드라인을 찾아보다가 2022년 NCCN 가이드라인을 다운받아 이를 기본으로 해서 가이드라인 제정 작업을 시작하였습니다. 실은 개정이라고 해야 하는데 그동안 너무 많은 내용이 바뀌어, 제정이라는 것이 맞을 것 같다고 생각되었습니다. 일례로 폐암의 증상에 대한 내용이 대폭 줄어 거의 몇 줄만 기술되어 있고, 대신 CT 소견에 따른 초기 평가가 그 위치를 대신하게 되었습니다.

국립암센터에서 암진료 가이드라인 제정사업을 하면서, 폐암에 대해서는 대한폐암센터에 하청을 주어 그 연구비로 많은 도움을 받았고, 대한폐암학회 각 위원회의 위원들을 제정위원으로 위촉하여, 각 과별로 부탁을 드려 원고를 모았습니다. 대한핵의학회에는 추가로 부탁을 드려 폐암의 핵의학적 진단에 관한 원고를 받을 수 있었고, 젊은 선생님들에게 부탁을 드려 추가로 메타분석 원고도 첨부하였습니다.

원고를 정리하다 보니 정말 엄청난 발전이 일어나고 있고, 또 계속해서 분자생물학적 기전과 이를 근거로 하는 약제들이 쏟아져 나오는 현실 한 가운데에 서 있다는 느낌을 지울 수 없었습니다. 더 욕심을 부리다가는 제정 작업이 지연되겠다 싶어, 2022년 3월을 기준으로 그때까지 나온 문헌까지를 본 가이드라인의 범위로 정하였으므로, 그 이후의 지식은 향후 update를 참고하시기 바랍니다. 아울러 국내에 도입된 약제들을 위주로 기술하였으므로, 향후 도입되는 약제에 대해서도 추후의 최신지견을 참고하셔야 할 것 같습니다.

발간을 위해 수고하신 여러 편집위원들께 감사의 마음을 전하고, 폐암이라는 무시무시한 괴물과 싸우는 일선의 임상의들께 본 가이드라인을 바칩니다.

2023년 11월

대한폐암학회 가이드라인 제정위원회

위원장 **김 호 중**

총무 **노 재 명**

폐암 진료지침 편찬위원회 명단

위 원 장	김 호 중	삼성서울병원	호흡기내과
부위원장	조 석 기	분당서울대병원	심장혈관흉부외과
총 무	노 재 명	삼성서울병원	방사선종양학과
위 원	강 민 웅	충남대학교병원	심장혈관흉부외과
	구 진 모	서울대학교병원	영상의학과
	김 경 수	서울성모병원	심장혈관흉부외과
	김 기 업	순천향대학교서울병원	호흡기내과
	김 미 영	서울아산병원	영상의학과
	김 병 혁	보라매병원	방사선종양학과
	김 석	광주기독병원	심장혈관흉부외과
	김 연 수	일산백병원	심장혈관흉부외과
	김 완 섭	건국대학교병원	병리과
	김 유 정	분당서울대병원	종양내과
	김 진 철	인하대병원	종양내과
	김 태 정	여의도성모병원	병리과
	김 학 재	서울대학교병원	방사선종양학과
	김 형 렬	서울아산병원	심장혈관흉부외과
	김 혜 련	신촌세브란스병원	종양내과
	김 홍 관	삼성서울병원	심장혈관흉부외과
	노 미 숙	동아대학교병원	병리과
	노 오 규	아주대학교병원	방사선종양학과
	박 동 원	한양대학교병원	호흡기내과
	박 영 식	서울대학교병원	호흡기내과
	박 인 규	서울대학교병원	심장혈관흉부외과
	백 경 민	서울성모병원	영상의학과
	서 양 권	국립암센터	방사선종양학과
	선 종 무	삼성서울병원	종양내과
	송 시 열	서울아산병원	방사선종양학과
	송 창 훈	분당서울대병원	방사선종양학과

폐암 진료지침 편찬위원회 명단

위 원	심 병 용	성빈센트병원	종양내과
	안 희 경	가천대학교길병원	종양내과
	엄 상 원	삼성서울병원	호흡기내과
	엄 중 섭	부산대학교병원	호흡기내과
	여 창 동	은평성모병원	호흡기내과
	오 주 현	서울성모병원	핵의학과
	유 도 솔	동남권원자력의학원	방사선종양학과
	윤 성 훈	양산부산대학교병원	호흡기내과
	윤 재 광	서울아산병원	심장혈관흉부외과
	윤 홍 인	신촌세브란스병원	방사선종양학과
	이 원 우	분당서울대병원	핵의학과
	이 정 은	충남대학교병원	호흡기내과
	이 창 률	한림대춘천성심병원	호흡기내과
	이 창 영	신촌세브란스병원	심장혈관흉부외과
	이 호 연	삼성서울병원	영상의학과
	임 채 홍	고대안산병원	방사선종양학과
	장 시 형	순천향대 천안병원	병리과
	장 효 준	한양대학교병원	심장혈관흉부외과
	전 영 정	삼성서울병원	심장혈관흉부외과
	정 지 윤	칠곡경북대병원	병리과
	정 치 영	대구가톨릭대학병원	호흡기내과
	정 현 애	삼성서울병원	종양내과
	조 정 수	부산대학교병원	심장혈관흉부외과
	조 현 지	이대서울병원	종양내과
	최 수 인	고대안암병원	호흡기내과
	최 유 덕	화순전남대병원	병리과
	최 준 영	삼성서울병원	핵의학과
	최 혜 숙	경희의료원	호흡기내과
	하 직 환	인천성모병원	호흡기내과

목 차

01. 비소세포폐암 진료 알고리즘 09

02. 소세포폐암 진료 알고리즘 51

03. 폐암 진료지침 각론

1.개관 63

2.진단 73

2.1. 영상의학적 진단 73

2.2. 핵의학적 진단 77

2.3. 조직검사 방법 83

2.4. 병리검사 89

2.5. 바이오마커 98

2.6. 병기설정 106

3.비소세포폐암의 치료 111

3.1. 수술원칙 111

3.2. 비소세포폐암의 방사선치료 원칙 127

3.3. 항암치료 원칙 155

3.4. 표적치료와 면역관문억제제 치료 174

3.5. 영상 유도하 열치료 185

4. 비소세포폐암의 치료 후 관리 187

4.1. 추적관찰 187

4.2. 재발 및 전이 환자의 치료 189

4.3. 후속치료 201

5. 소세포폐암 진료지침 211

5.1. 소세포폐암의 진단 및 병기 211

5.2. 제한병기 소세포폐암의 치료 223

5.3. 확장병기 소세포폐암의 치료 227

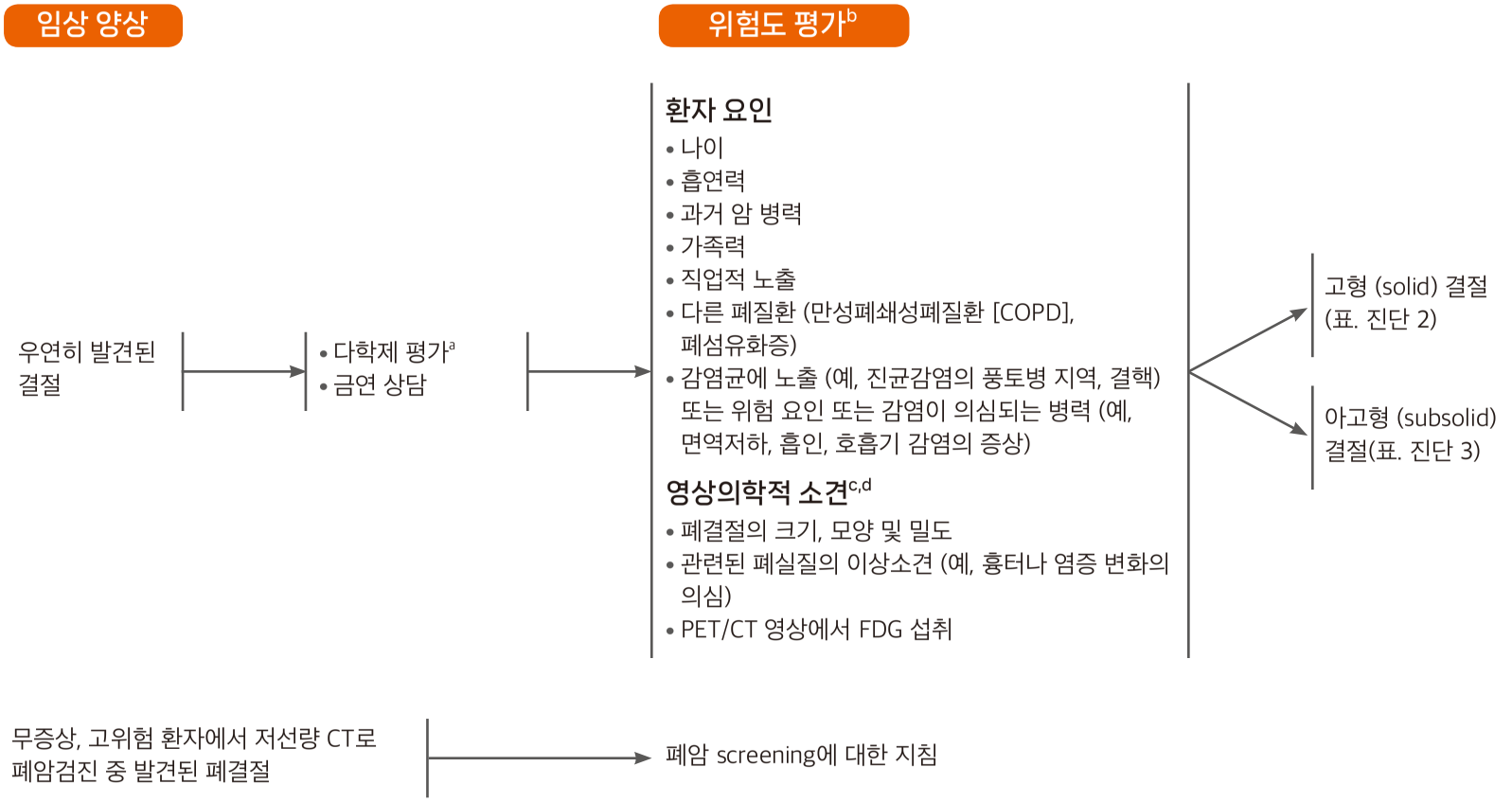
5.4. 소세포폐암의 방사선치료 233

01

비소세포폐암 진료 알고리즘

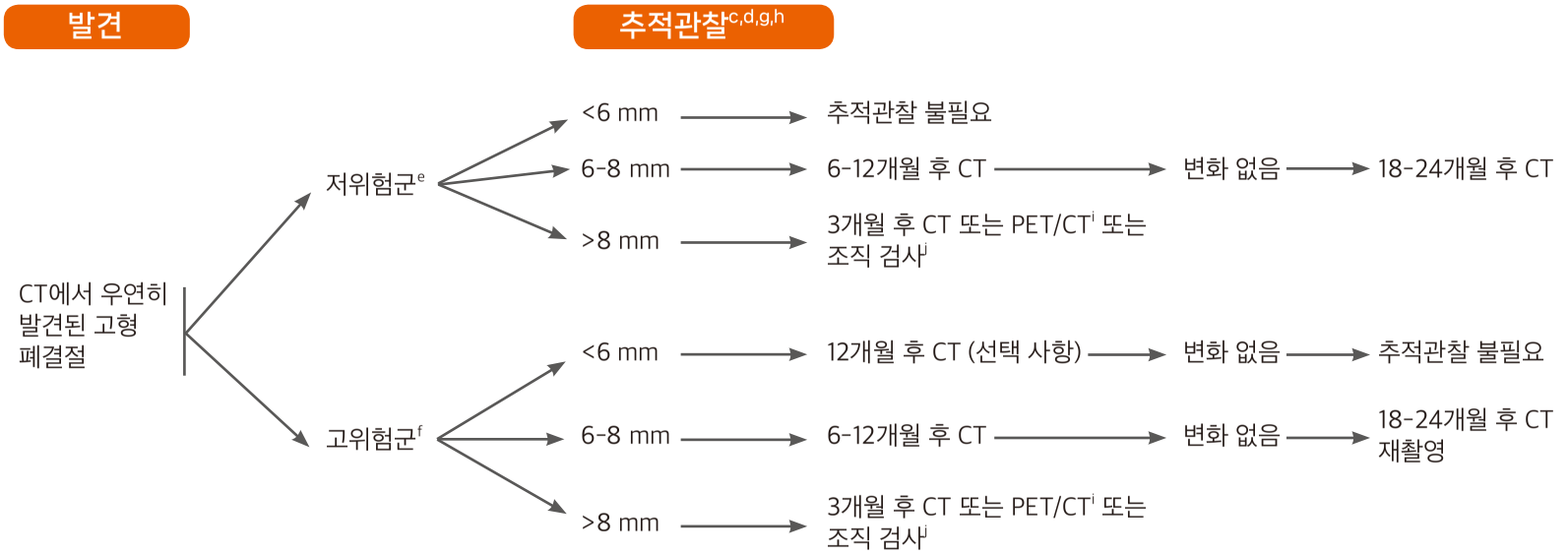
KALC
대한폐암학회

표 1 진단 1. 임상양상에 따른 위험도 평가



[a] 다학제 평가에는 암 진단의 가능성과 최적의 진단 또는 추적관찰 전략을 결정하기 위해 흉부외과, 흉부 영상의학과, 호흡기내과 전문의들이 참여한다.
[b] 위험도 계산기는 개별 환자 및 영상의학적 소견을 정량화하는데 사용할 수 있으나 폐암의 진단에 상당한 경험이 있는 다학제 진단 팀의 평가를 대체하지는 못한다.
[c] 진단적 평가의 원칙(표 2,3).
[d] 가장 중요한 영상의학적 소견은 이전 영상과 비교할때 크기와 밀도 두 가지 측면 모두를 고려한 변화여부이다.

표 2 진단 2. 우연히 발견한 고형 결절의 추적 관찰



[c,d] P11 참조

[e] 폐암 저위험군: 흡연력이 거의 없거나, 다른 알려진 위험 요소에 해당하지 않는 경우

[f] 폐암 고위험군: 흡연력이 있거나 다른 위험 요소, 즉 사촌 이내에 폐암 가족력이 있거나 석면, 라돈, 우라늄에 노출력이 있는 경우에 해당하는 경우

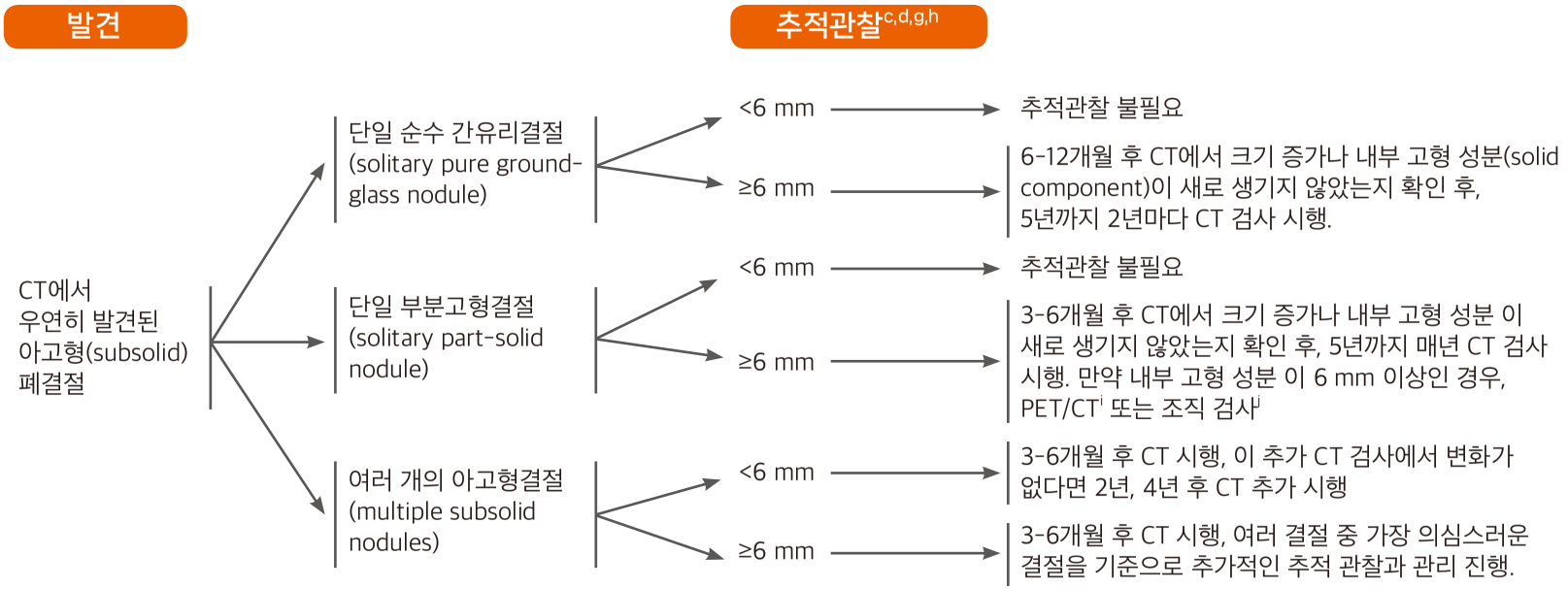
[g] 순수 간유리결절 (pure ground glass nodule)의 경우, 양전한 폐선암의 가능성을 배제하기 위해 훨씬 긴 추적 관찰이 요구되기도 함.

[h] Fleischner 학회 가이드라인을 일부 수정해 적용함 (MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284(1):228-243). Fleischner 학회 가이드라인은 조영증강 여부나 저선량 프로토콜 여부에 대해 직접적으로 기술하고 있지 않지만, 조영증강을 필요로 하는 특별한 사유가 없다면 저선량 CT 프로토콜이 더 적당하겠음.

[i] PET/CT 는 두개골 기저부에서 무릎까지, 또는 전신에 걸쳐 시행해야 함. 양성 PET 결과는 폐결절의 SUV 가 종격동의 blood pool 보다 높은 경우로 정의하지만, 감염이나 염증에 의해서도 보일 수 있는 소견으로, 심지어 폐암이 없이 국소적인 감염만 있을 경우, 폐쇄성 폐렴과 같이 폐암과 동반된 폐렴의 경우나 폐암과 관련해 림프절/폐실질/흉막에 동반된 염증의 경우 등에서 가양성 (false-positive) 결과가 가능함. 결절의 크기가 너무 작거나 간유리결절처럼 매우 낮은 세포충실도를 가진 경우 (low cellularity), 또는 AIS (adenocarcinoma in situ)처럼 매우 낮은 대사율을 가진 경우 (low tumor avidity) 가음성 (false-negative) 결과를 얻을 수도 있음.

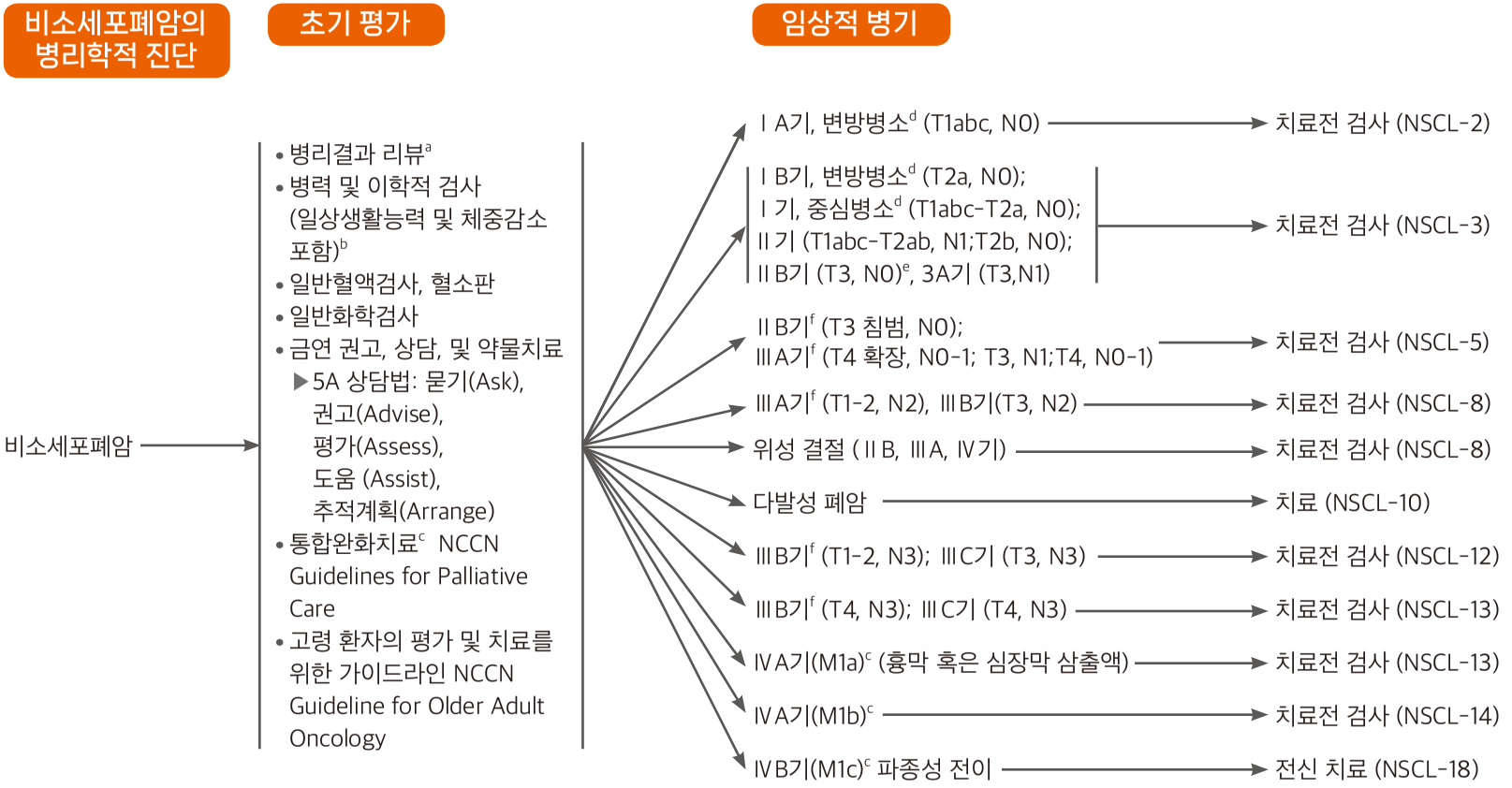
[j] 만약 병리적 확진없이 경험적 치료를 고려하는 경우, 먼저 최소한 경피적 폐조직검사를 시행하는 영상의학과 의사, 흉부외과의사, 중재적 시술을 시행하는 호흡기내과 의사로 구성된 다학제 논의를 통해 조직 획득을 위한 가장 안전하고 효과적인 방법을 모색하고 조직 검사가 너무 위험하거나 어려워 조직 확진없이 치료 진행을 해야 하는 상황에 대한 합의를 거치는 것이 필요하겠음 (IJsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol. 2019;14(4):583-595.)

표 3 진단 3. 우연히 발견한 아고형(subsolid) 결절의 추적 관찰



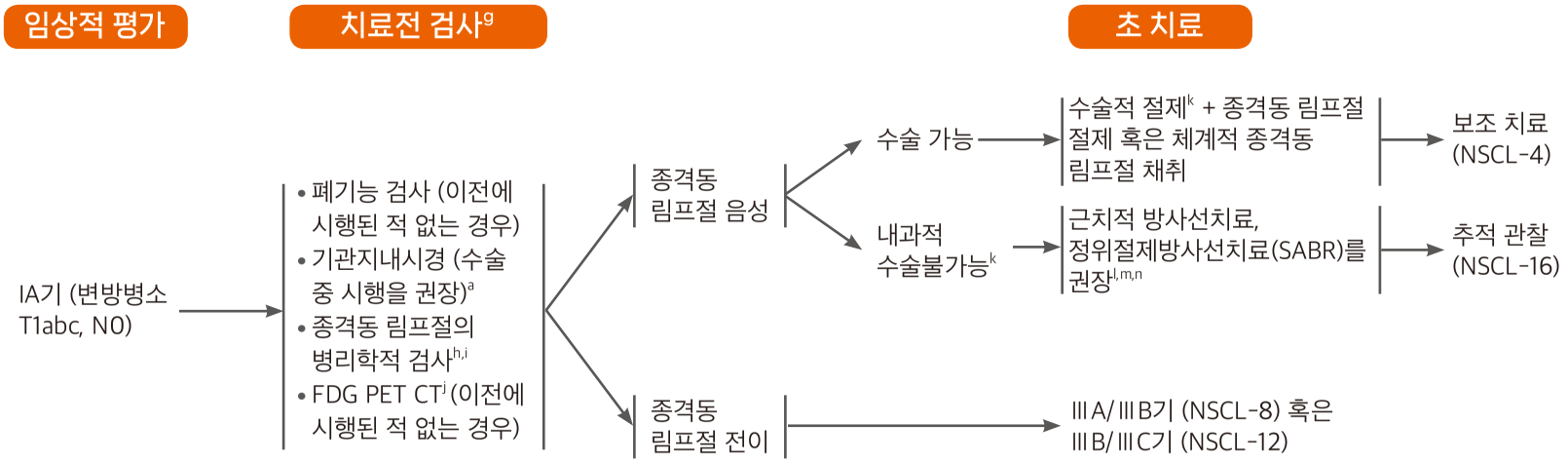
c,d,g,h,i,j P11, 12 참조

표 4 NSCL-1. 임상병기에 따른 치료전 평가



[a,b,c,d,e] P11, 12 참조

표 5 NSCL-2. 1A 병기의 치료



[g,h,i,j] P12 참조

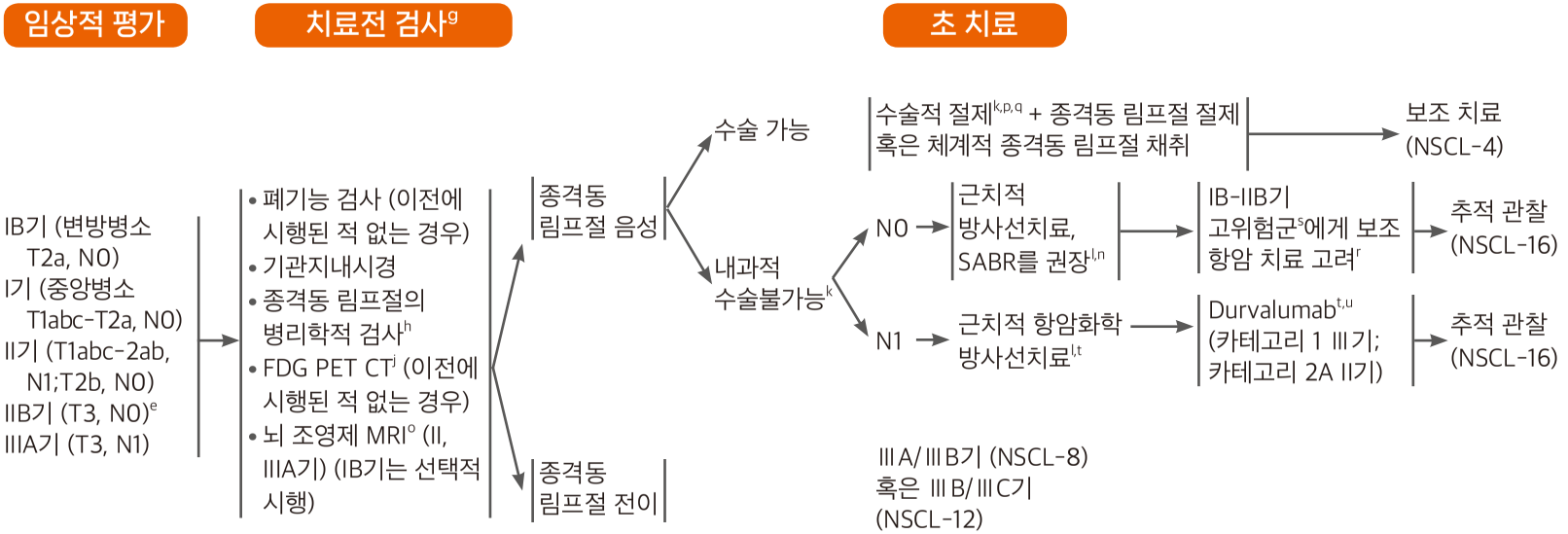
[i] 종격동 림프절 음성일 가능성이 높은 1 cm 이하 고형종양, 3 cm 이하 비고형종양은 수술전 종격동 림프절의 병리학적 검사를 선택적으로 시행함.

[k] Principle of Surgical Therapy (NSCL-B)

[m] SABR 혹은 근치적 방사선치료를 받지 못하는 경우, 영상 유도하 열치료 (IGTA) (예, 냉동 소작술, 마이크로파 소작술, 고주파 치료)를 시행할 수 있음.

[n] 병리적 확진없이 경험적 치료를 고려하는 경우, 먼저 최소한 경피적 폐조직검사를 시행하는 영상의학과 의사, 흉부외과 의사, 중재적 시술을 시행하는 호흡기내과 의사로 구성된 다학제 논의를 통해 조직 획득을 위한 가장 안전하고 효과적인 방법을 모색하고 조직 검사가 너무 위험하거나 어려워 조직 확진없이 치료 진행을 해야 하는 상황에 대한 합의를 거치는 것이 필요하겠음 (IJsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol. 2019;14(4):583-595.)

표 6 NSCL-3. 1B-2B 병기의 치료



[e,g,h,j,k,l,n] P12, 15 참조

[o] MRI가 불가능하면, 조영제 CT를 시행.

[p] 수술 평가에서, 보조 항암화학치료을 받는 환자들은 술전 항암화학치료 혹은 항암화학면역치료를 대체 치료법으로 시행할 수 있음. 수술전 면역관문억제제를 받은 환자들은 보조치료에서는 면역관문억제제가 투여되선 안됨. Systemic Therapy Regimens for Neoadjuvant and Adjuvant Therapy (NSCL-E)

[q] 수술절제 조직 혹은 생검 조직으로 *EGFR* 돌연변이 (IB-IIIA기) 및 PD-L1 검사 (II-IIIA기). Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H)

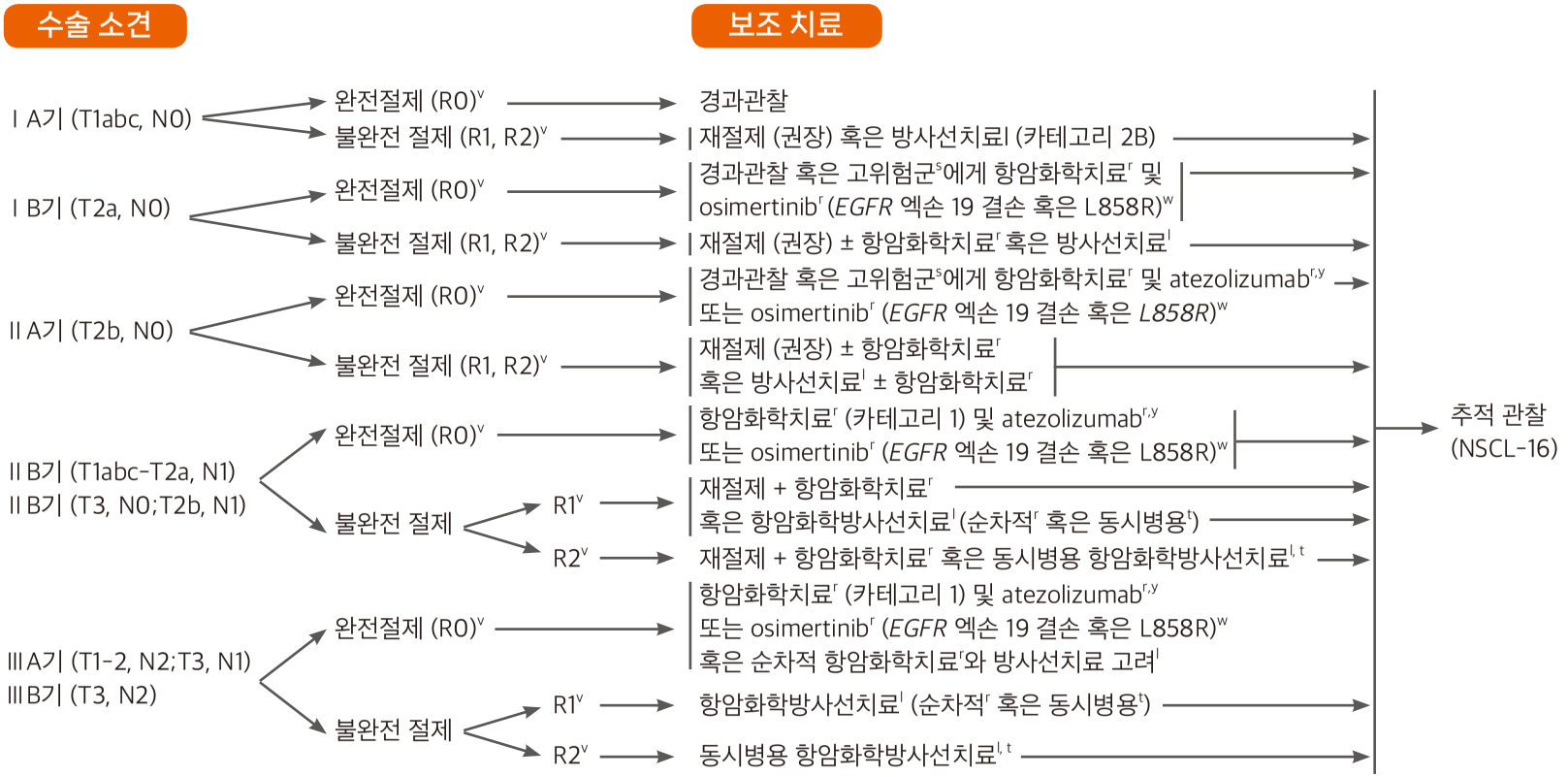
[r] Systemic Therapy Regimens for Neoadjuvant and Adjuvant Therapy (NSCL-E)

[s] 고위험군은 미분화암 (분화가 좋은 신경내분비 종양은 제외), 혈관침범, 쐐기 절제술, 4 cm 이상의 종양, 장측흉막침범, 불충분한 림프절 절제이며, 보조항암화학치료 여부를 결정할 때 독립적인 적응증은 아니며 고려되어야 할 인자들임.

[t] Concurrent Chemoradiation Regimens (NSCL-F)

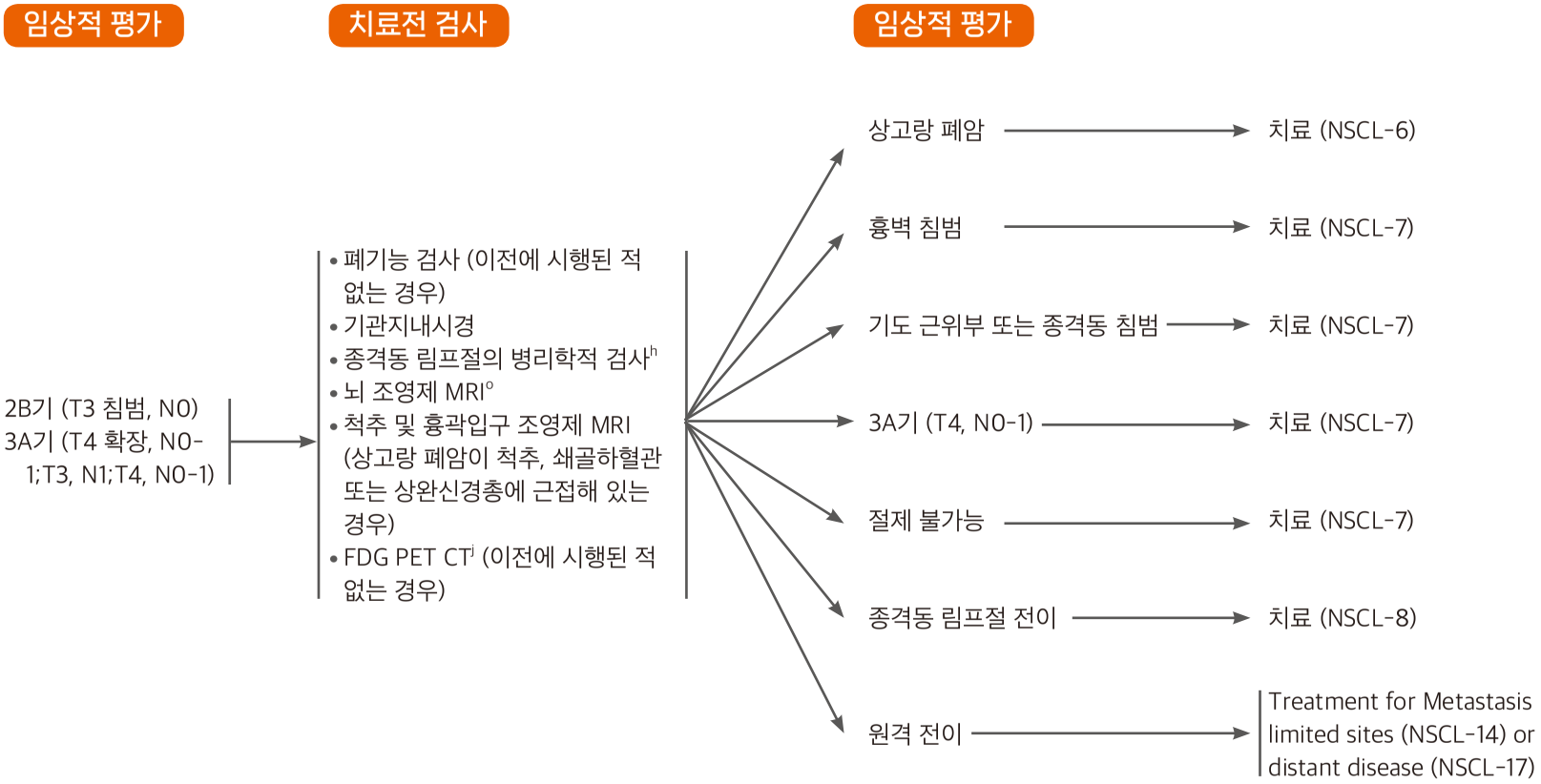
[u] Durvalumab은 근치적 수술을 받은 환자에게는 권고되지 않음.

표 7 NSCL-4. 수술 소견에 따른 보조치료



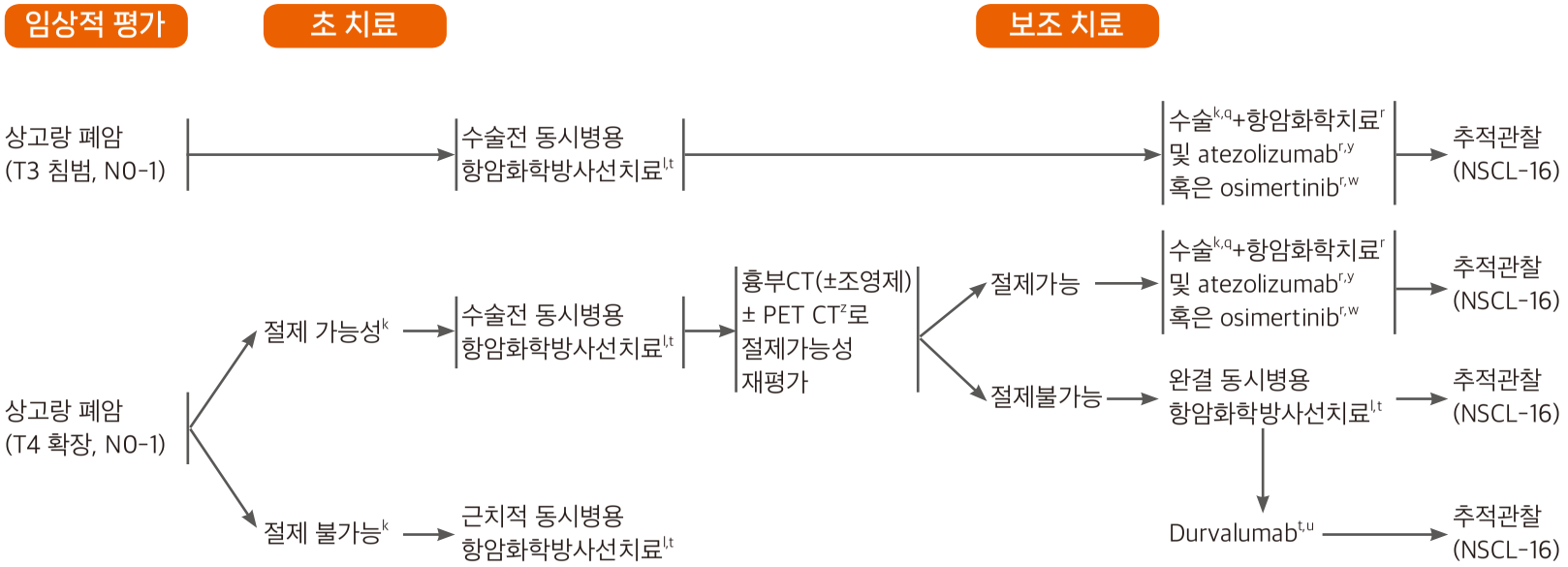
[l,r,s,t] P15, 16 참조
[v] R0 = 완전절제, R1 = 조직병리상 절제면에 종양이 남는 경우, R2 = 육안적으로 불완전 절제된 경우
[x] 크기 증가 여부가 보조 항암화학치료 결정에 중요함.
[y] 이전 보조 항암화학치료를 받은 조직 PD-L1내 발현 ≥ 1% 인 비소세포폐암 환자.

표 8 NSCL-5. 2B-3A 병기의 치료



[h,o] P15, 16 참조

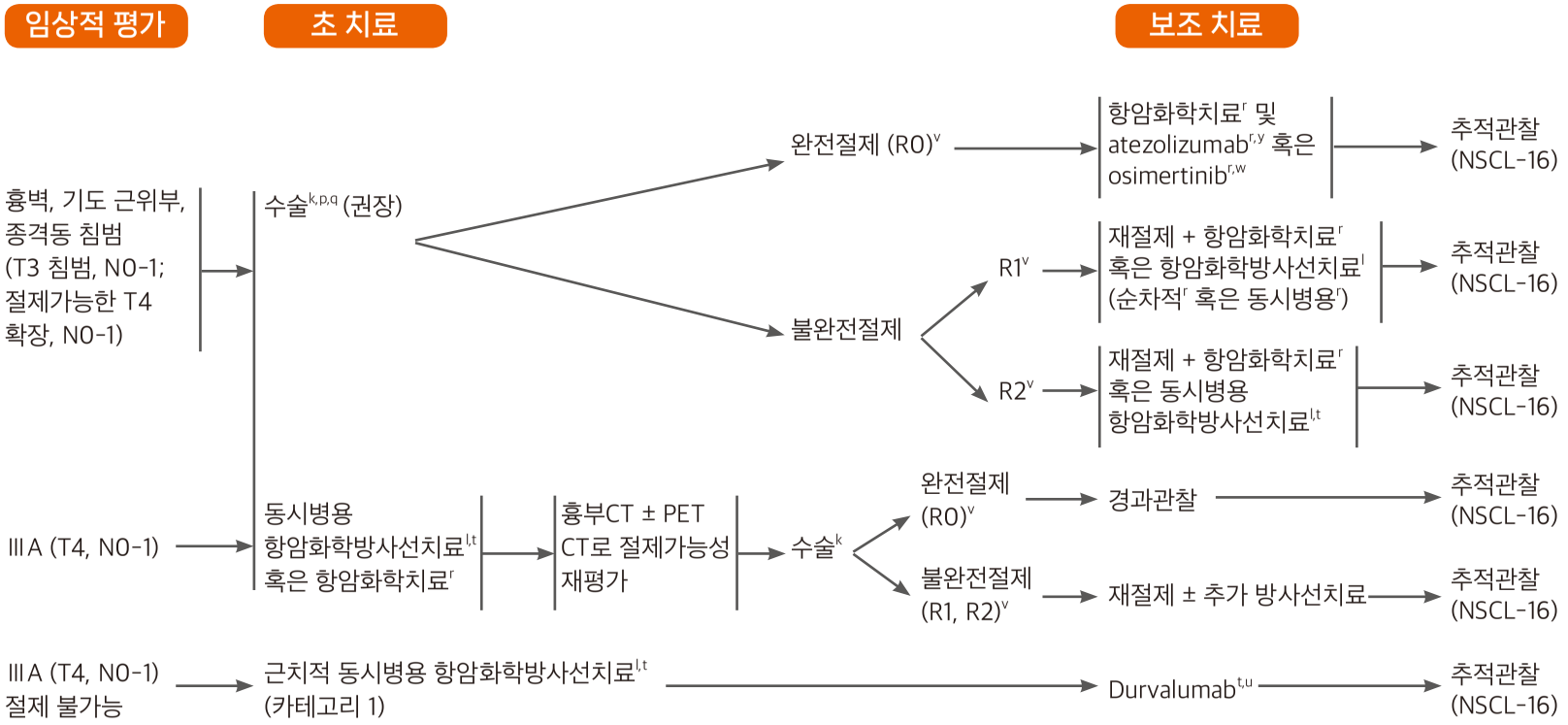
표 9 NSCL-6. 상고랑 폐암(superior sulcus tumor)의 치료



[k,l,q,r,t,s,t,u,w,y] P12-16 참조

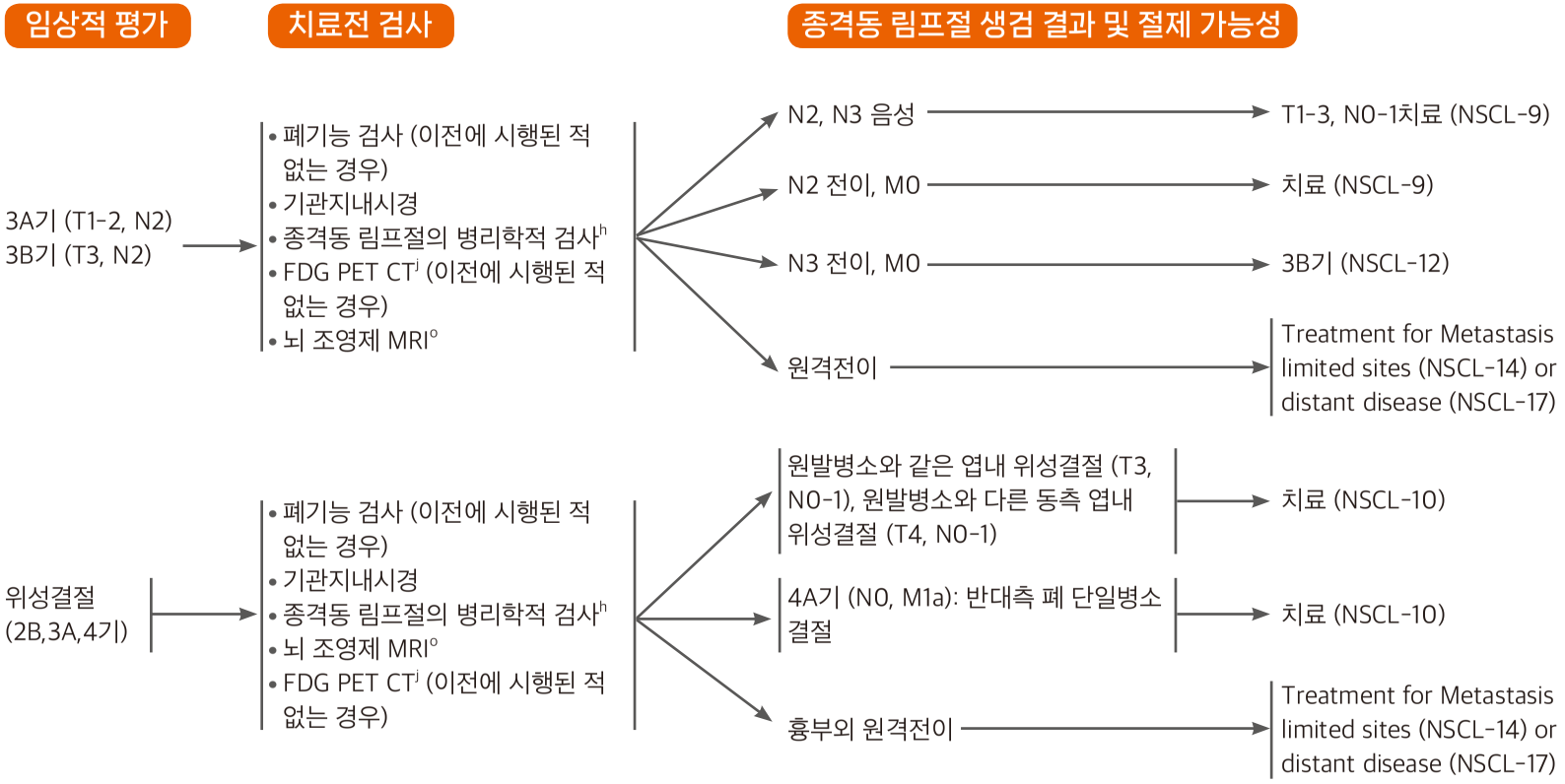
[z] 척추 및 흉곽입구 조영제 MRI는 상고랑 폐암이 척추, 쇄골하혈관 또는 상완신경총에 근접해 있는 경우 시행.

표 10 NSCL-6. 상고랑 폐암(superior sulcus tumor)의 치료



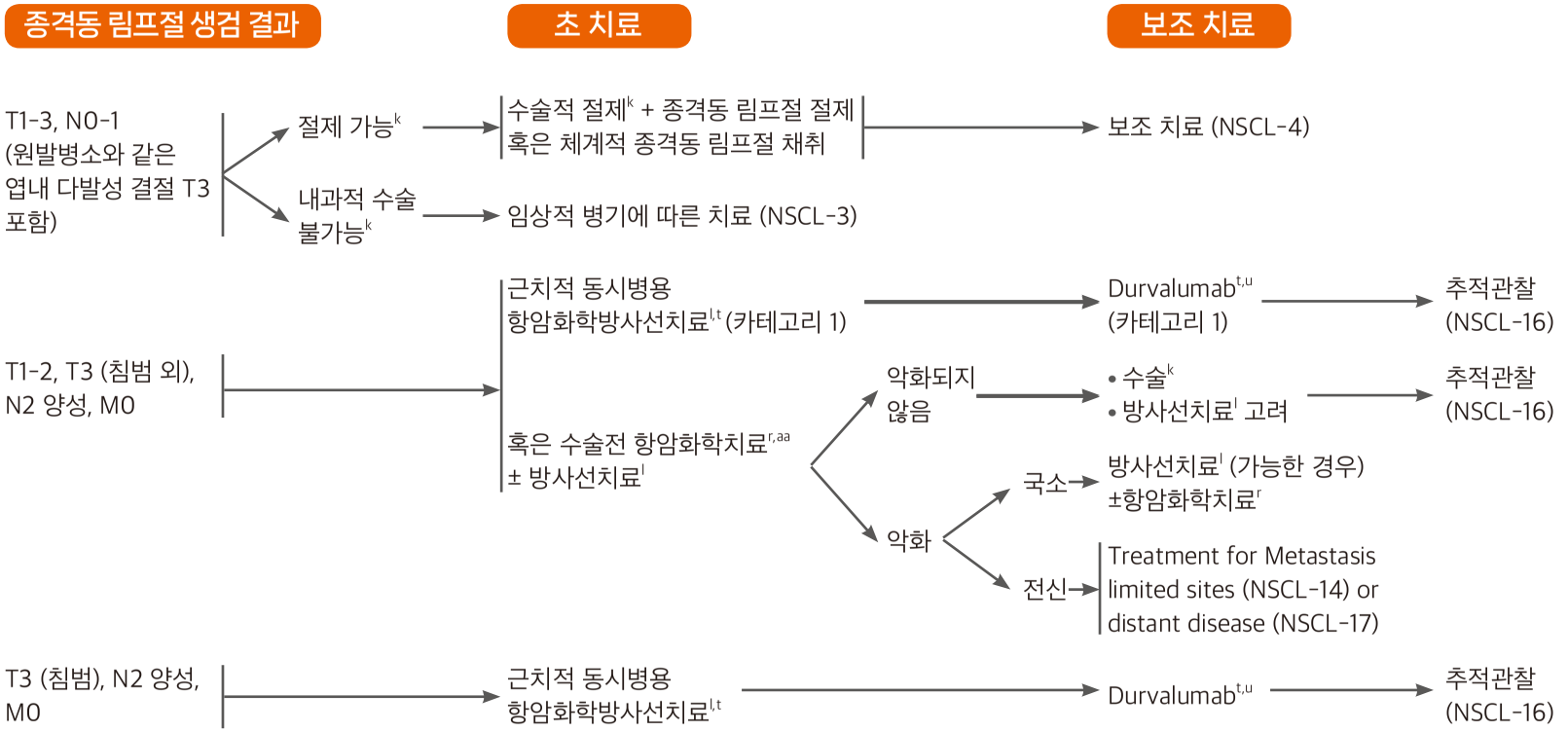
[k,l,p,q,r,s,t,u,v,w,y,z] P12-19 참조

표 11 임상병기 3-4기의 치료



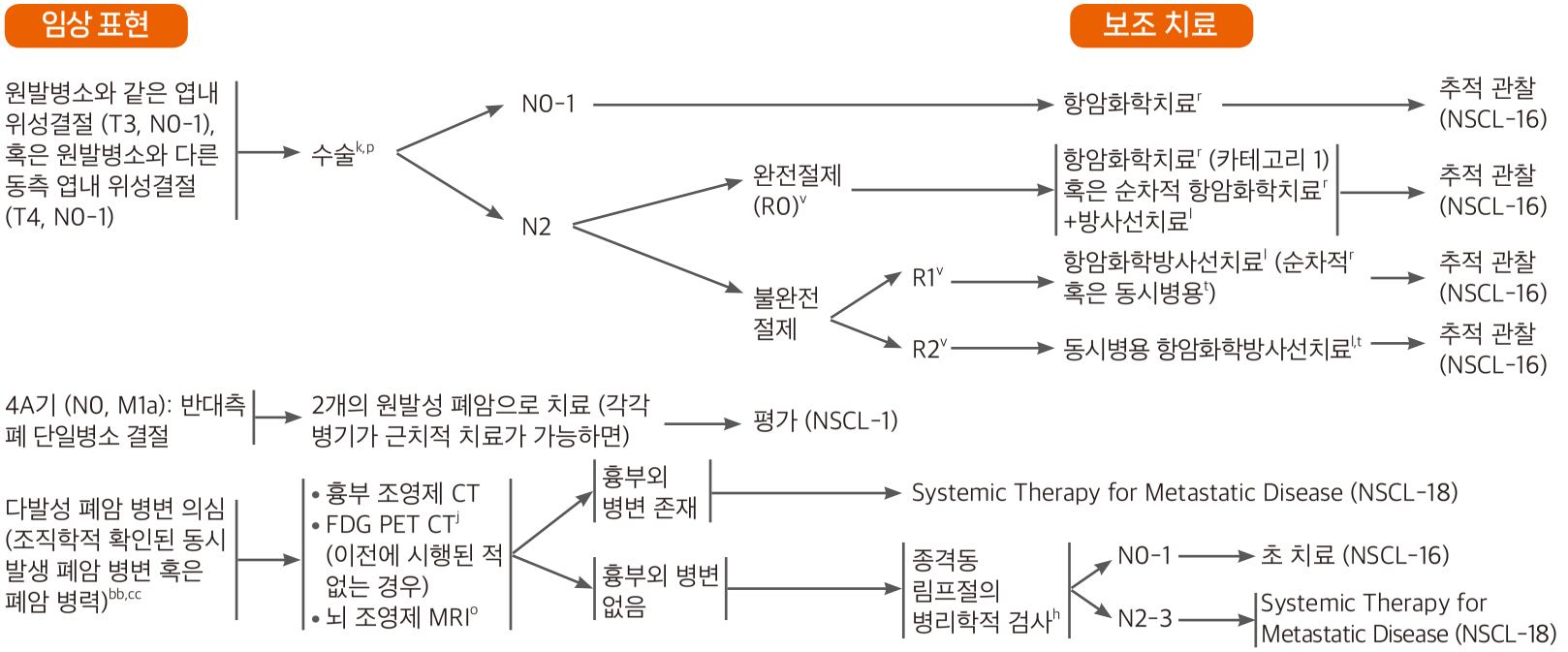
[h,j,o] P15-16 참조

표 12 NSCL-9. 종격동 림프절 결과에 따른 치료



[k,l,p,r,t,u] P15-16 참조
[aa] 조영제 흉부 CT ± PET CT로 악화여부를 평가함

표 13 NSCL-10. 다발성 결절의 치료

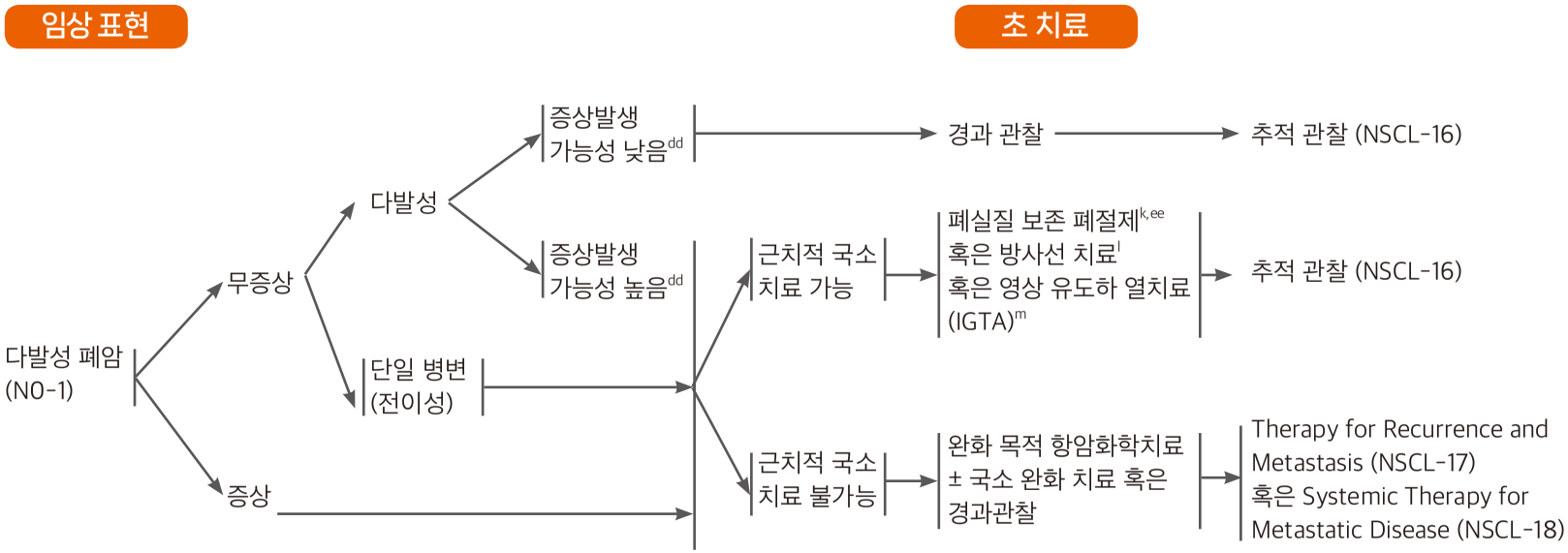


[h,j,k,l,o,p,r,t,u,v] P15-16 참조

[bb] 다른 세포학적 타입(예, 편평상피세포암, 선암)은 다른 원발성 종양임. 하지만, 작은 생검 검체로는 분석에 제한이 있으며, 같은 세포학적 타입이 전이성 병변을 반드시 의미하지는 않음. 반대측 폐의 단일 폐결절이 임상적, 영상의학적, 병리적 소견으로 보아 동시 발생 폐암 (장기간 무병생존기간, 간유리 음영, 상이한 조직학적 소견)을 시사하면서 국소치료가 가능하다면, 다른 원발성 종양으로 평가하고 국소치료를 시행함.

[cc] 다양한 유전자를 검사할 수 있는 차세대 염기서열분석방법을 통해 위성 결절들간에 클론 관계성을 평가할 수 있다는 여러 연구 결과들이 보고됨.

표 14 NSCL-11. 다발성 폐암의 치료

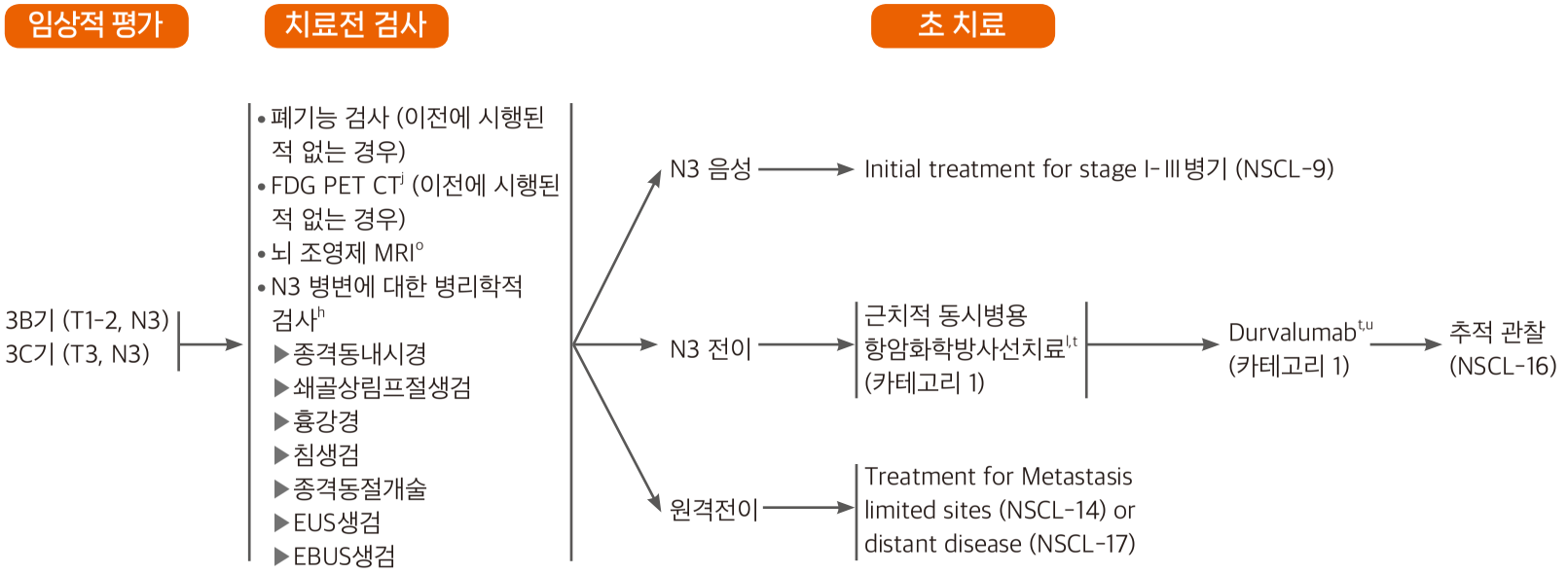


k,l,m P15 참조

dd 증상발생 가능성 낮은 경우 (예, 작은 크기의 천천히 성장하는 반고형 결절) 경과 관찰이 가능함. 하지만, 증상발생 가능성이 높은 경우 (예, 크기가 작더라도 성장속도가 빠른 반고형 결절 혹은 고형부분이 증가거나 FDG 섭취가 증가하는 결절)는 치료를 고려함.

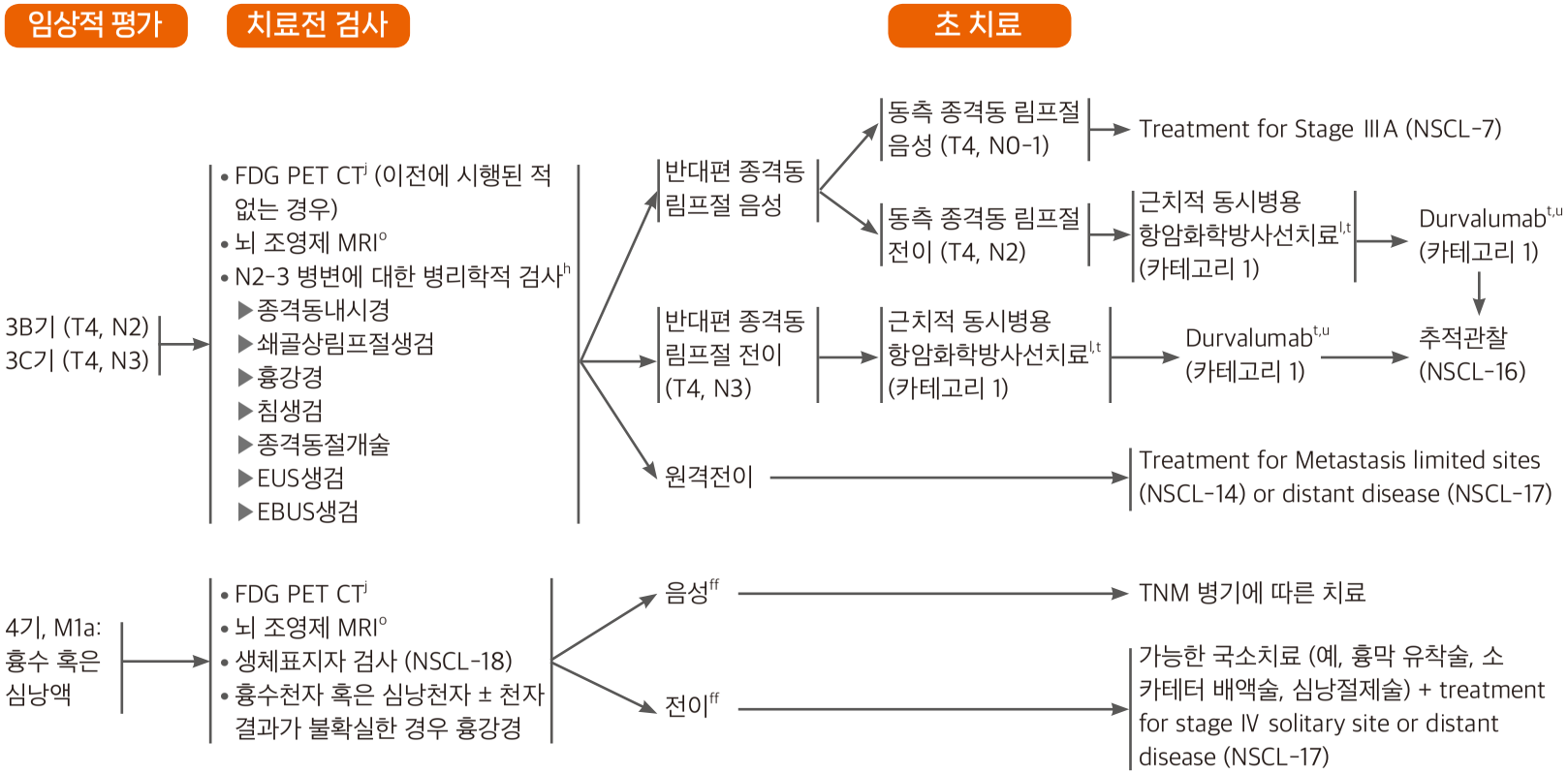
ee 폐보존 절제술이 선호되지만, 종양 위치 및 의료기관의 경험도에 따라 개별화하여 적용함. 흉부외과 의사, 중재적 시술을 시행하는 호흡기내과 및 종양내과 의사, 방사선종양학과 의사로 구성된 다학제 논의를 통해 평가함.

표 15 NSCL-12. 3B 병기의 치료



[j,l,o,t,u] P15-16 참조

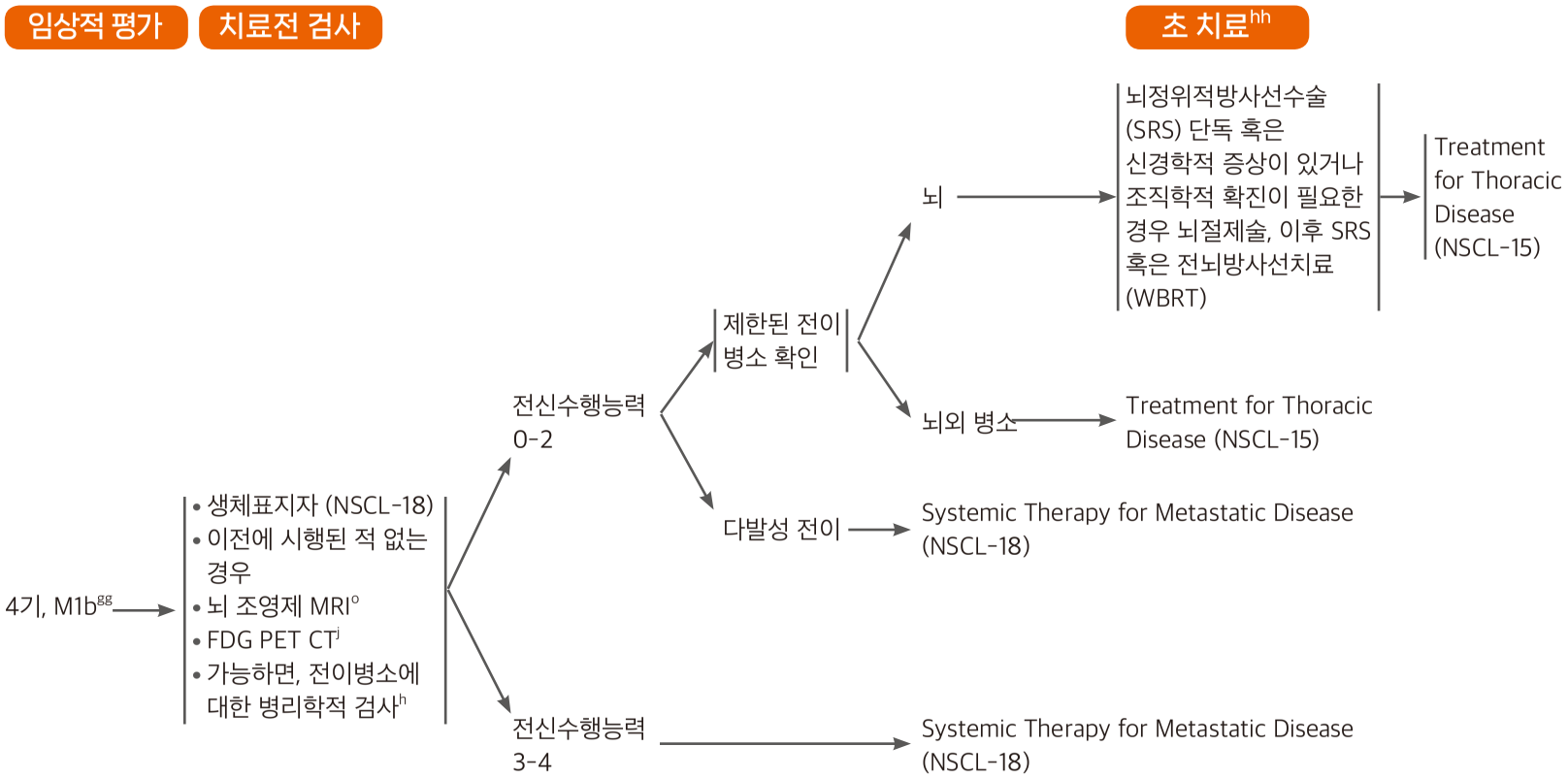
표 16 NSCL-13. 3B,4 병기의 치료



[j,l,o,t,u] P15-16 참조

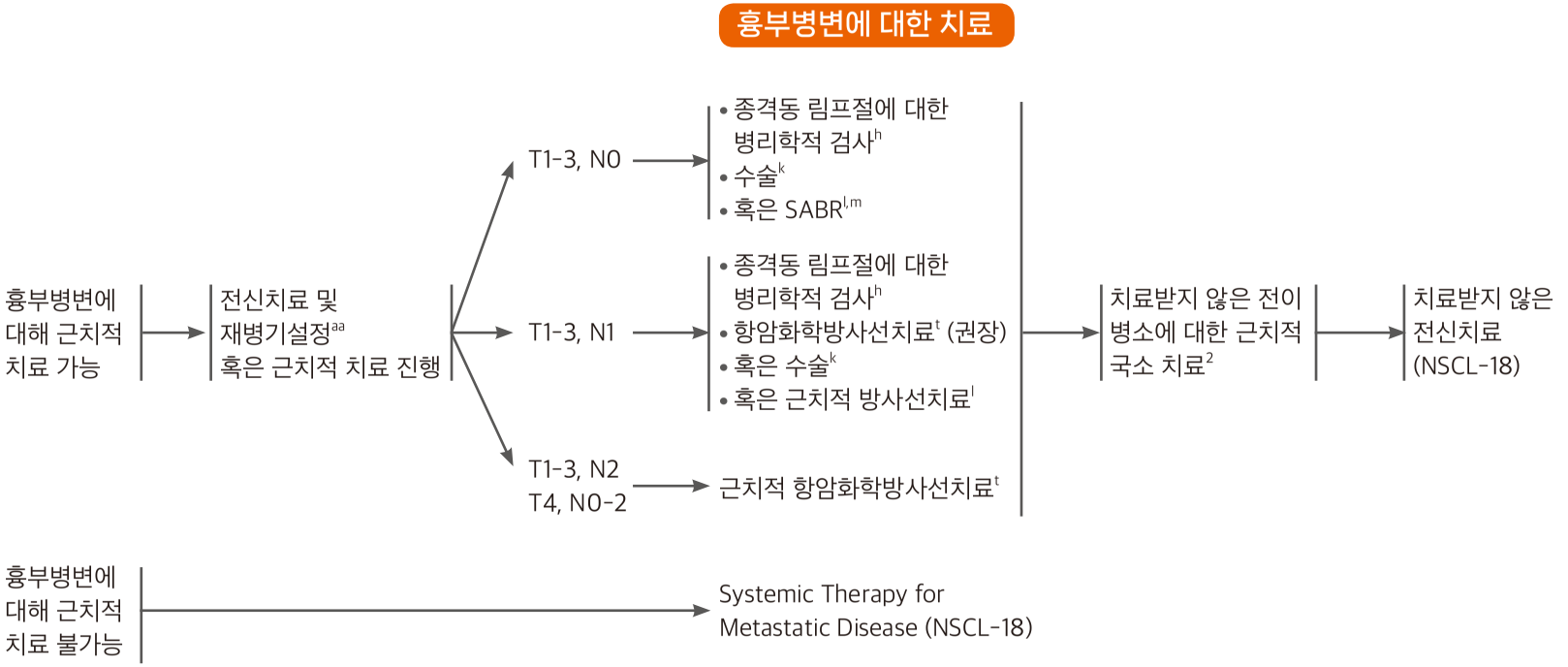
[ff] 폐암환자에서 관찰되는 흉수 혹은 심낭액은 대부분 악성임. 하지만 일부 환자에서 흉수 혹은 심낭액의 세포병리결과가 반복적으로 음성으로 나타날 수 있음. 이런 경우의 특징은 비혈성이면서 삼출액이 아님. 이런 소견과 함께 임상적으로 악성 삼출액이 아니라고 판단되면, 흉수 혹은 심낭액 존재는 병기설정에서 배제됨.

표 17 NSCL-14. 전이성 폐암의 치료



jo P15-16 참조
gg M1c의 일부 환자에서 제한된 전이 병변의 개수와 범위가 있을 때, 근치적 국소치료를 할 수 있음. 제한된 개수는 정해진 바는 없지만, 임상 연구에서 3-5개 환자들이 포함되었음.
hh NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.

표 18 NSCL-15. 전이 병소에 대한 치료



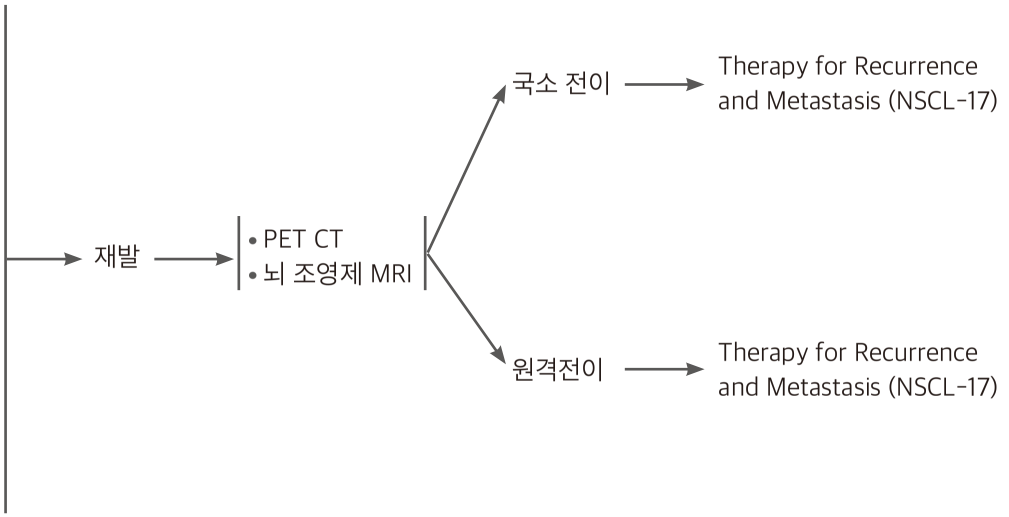
[h,k,l,m,t,aa] P15-16, 22 참조

[2] 통상적으로 SBRT를 포함한 방사선치료 혹은 수술적 절제가 시행되며, 방사선치료 혹은 수술을 받지 못하는 경우, IGTA (예, 냉동 소작술, 마이크로파 소작술, 고주파 치료)를 시행해 볼 수 있음.

표 19 NSCL-16. 근치적 치료후 추적관찰

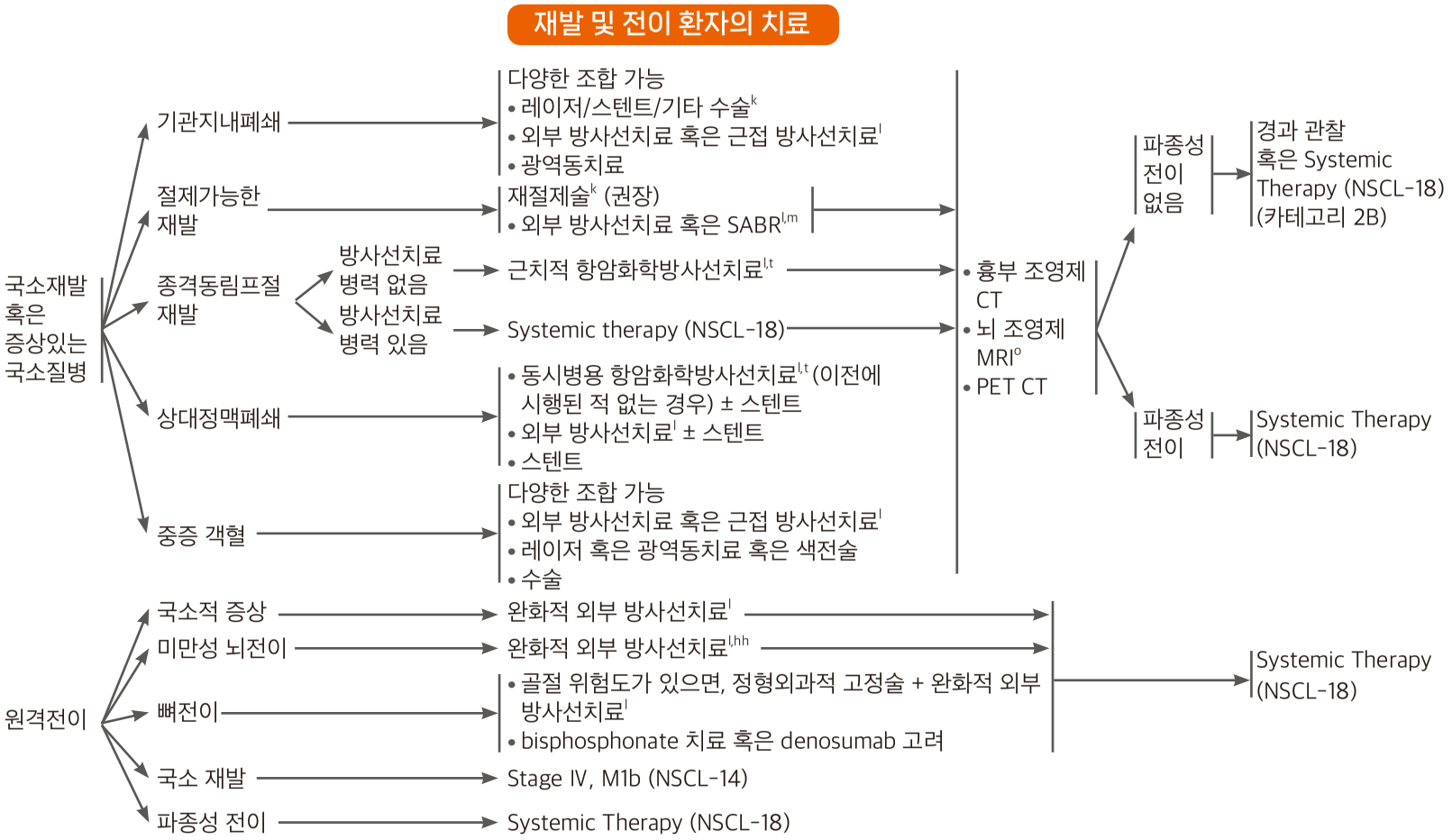
근치적 치료후 추적관찰

임상적/방사선학적 재발 소견 없을 때
- Ⅰ-Ⅱ기 (수술±항암화학치료)
  ▶병력&이학적검사, 처음 2-3년간 6개월마다 흉부 CT±조영제, 이후 매년 저선량 비조영제-증강 CT 시행
- Ⅰ-Ⅱ기 (방사선치료를 포함한 치료) 혹은 Ⅲ, Ⅳ기 (근치적치료를 받은 국소전이병소)
  ▶병력&이학적검사, 처음 3년간 3-6개월마다 흉부 조영제 CT[jj]. 이후 2년간 6개월마다 흉부 CT±조영제, 이후 매년 저선량 비조영제-증강 CT 매년 시행
  ◇ 잔류 병소가 있거나 새로운 영상 이상소견이 발견되면, 잦은 검사를 요함.
- 금연 권고, 상담, 및 약물치료
- PET CT[kk] 혹은 뇌 MRI는 정례적으로 시행하지 않음.
- Cancer Survivorship Care (NSCL-G)



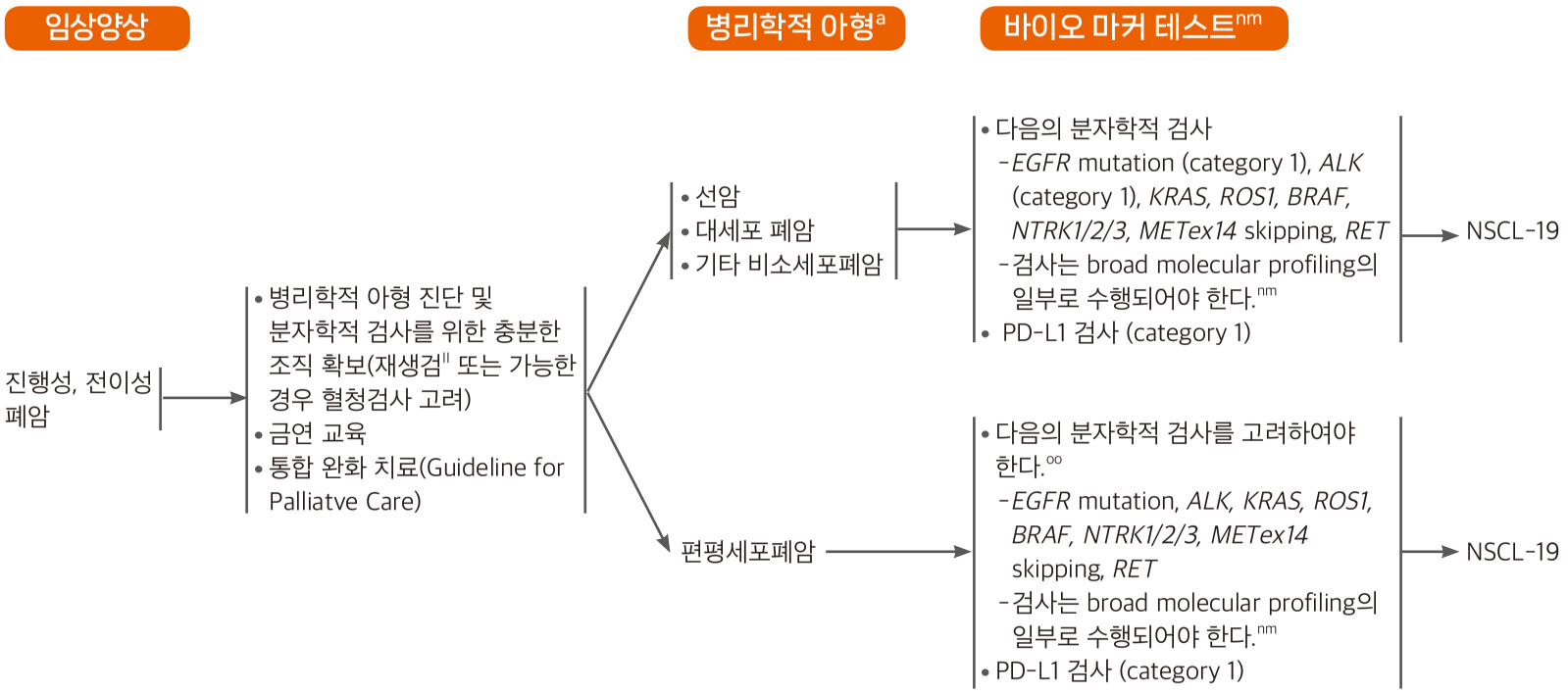
[°] P16 참조
[jj] CT 검사 시기는 임상가의 판단임.
[kk] PET CT는 현재 정례적인 추적 검사에 포함되지 않음. 하지만, CT에서 악성과 감별이 어려운 양성 병변 (무기폐, 경화, 방사선치료후 섬유화)이 있을 때 PET CT가 감별에 유용하게 사용됨. 방사선치료후 PET CT의 FDG 섭취가 2년까지 나타날 수 있어서, 치료 병변내 재발을 확인하기 위해서 조직학적 검사가 필요하기도 함.

표 20 NSCL-17. 재발 환자의 치료



[k,l,m,o,t,hh] P15-16, 27 참조

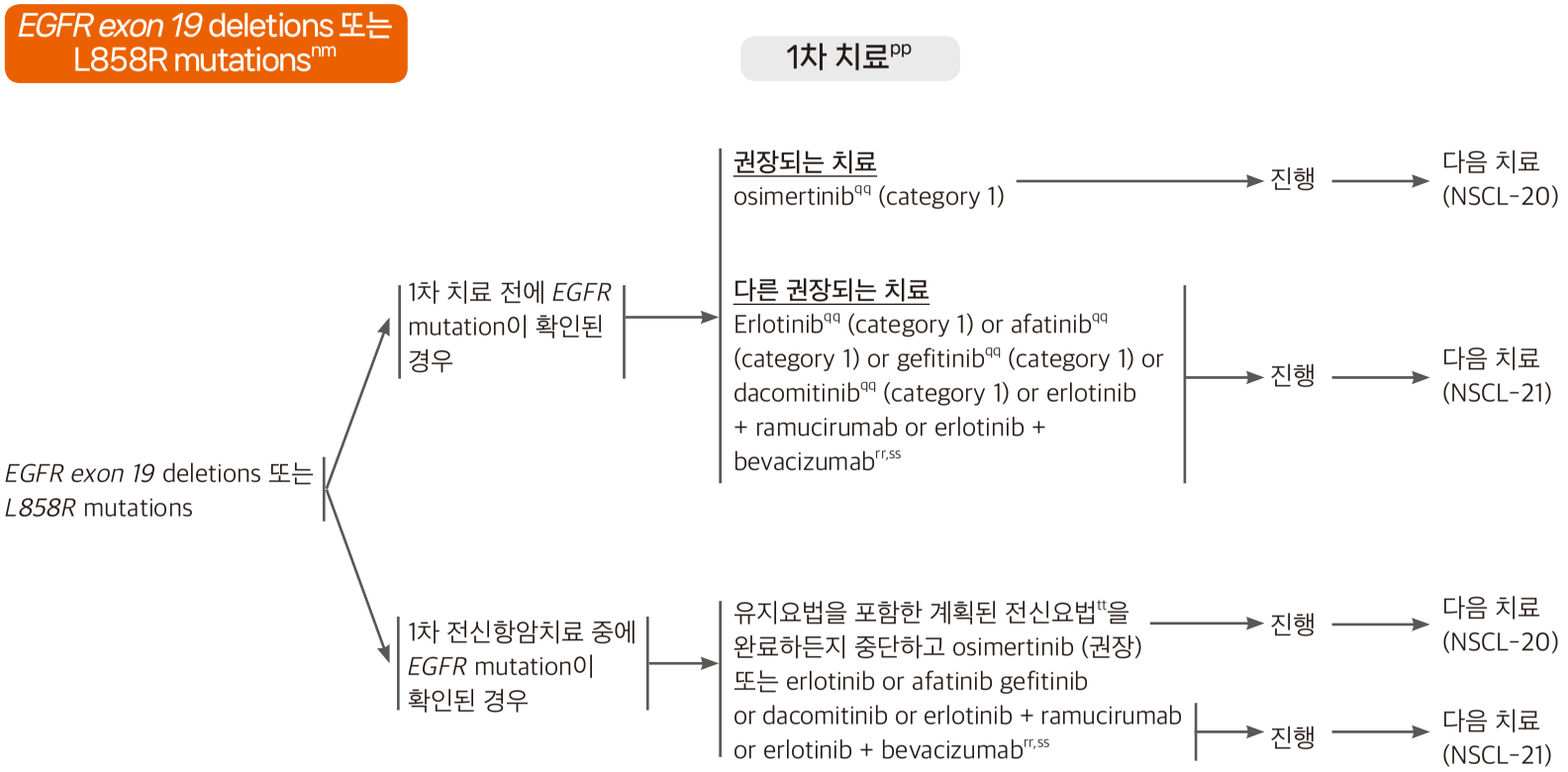
표 21 NSCL-18. 진행성, 전이성 폐암의 치료



[ll] *EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, MET, RET* 검사를 수행하기에 조직이 불충분한 경우, 재생검 또는 가능한 경우 혈장검사를 하여야 한다. 검체를 추가로 얻기 어려우면 얻어진 결과를 토대로 치료방침을 정해야 하며, 결과가 없다면 검사결과가 음성이라고 판단하여야 한다.

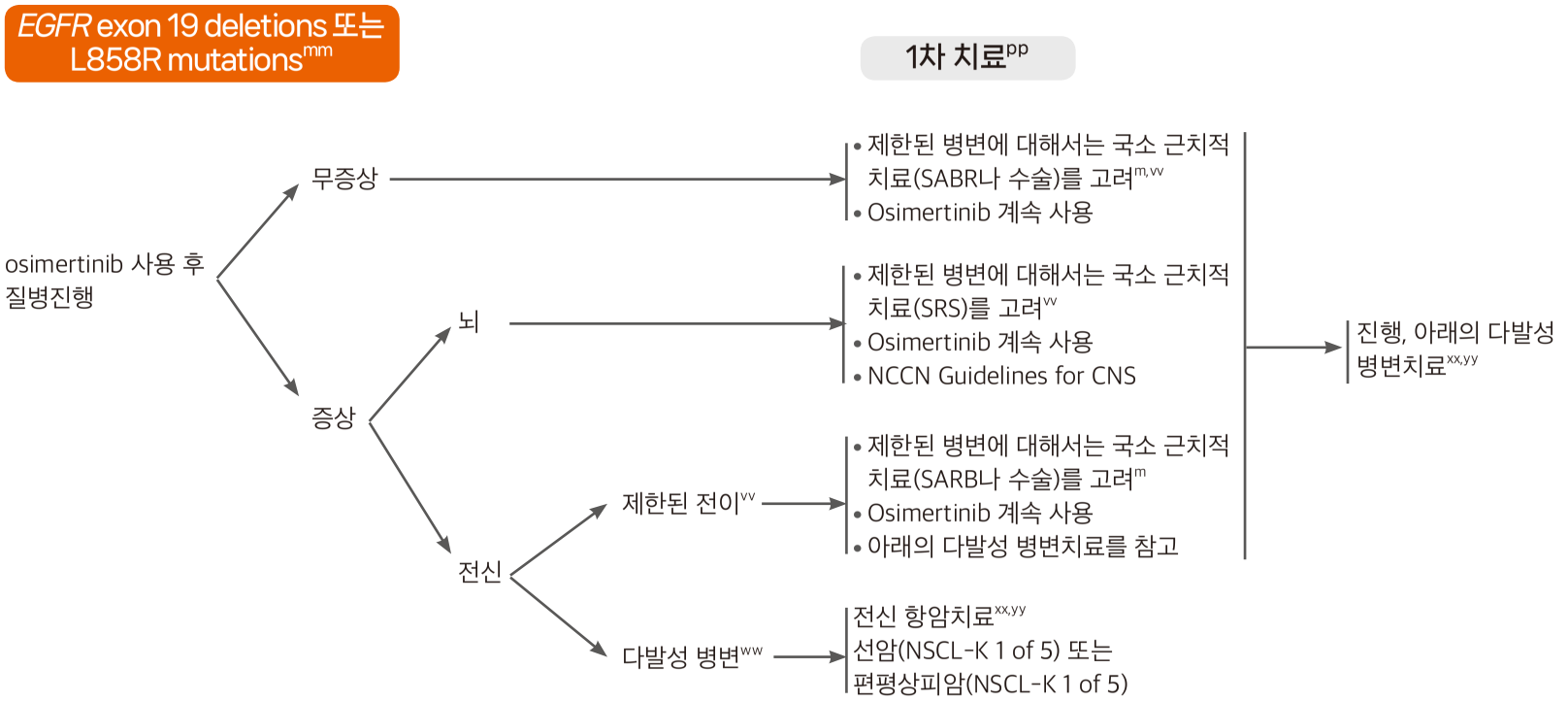
[nm] 본 가이드라인은 이미 개발된 효과적인 약물을 사용할 수 있거나, 임상시험에 등록시킬 수 있게 하기 위해, 희귀한 분자병리검사를 포함한 broad molecular profiling을 시행할 것을 강력히 권고한다. broad molecular profiling은 NSCL-19에 나와 있는 분자병리검사이거나, 혹은 NSCL-I에 있는 새로 개발되는 검사이다. 같이 나타날 수 있는 낮은 빈도의 분자병리검사도 시행해도 좋다. broad molecular profiling은 비소세포폐암 치료 개선의 가장 중요한 부분이다.

표 22 NSCL-19. *EGFR exon 19* deletions 또는 *L858R* mutations



[qq] 전신수행능력(performance status) 0-4
[rr] bevacizumab 치료의 기준: 비편평세포 비소세포폐암이고 최근 각혈이 없는 경우
[ss] FDA는 biosimilar를 bevacizumab 대용으로 적합하다고 승인하였음.
[tt] 전신요법에 면역관문억제제가 포함되어 있는 경우, 그러한 약제의 긴 반감기 및 osimertinib을 그러한 약제와 같이 사용할 경우 나타나는 부작용에 대한 보고에 대해 알고 있어야 한다.

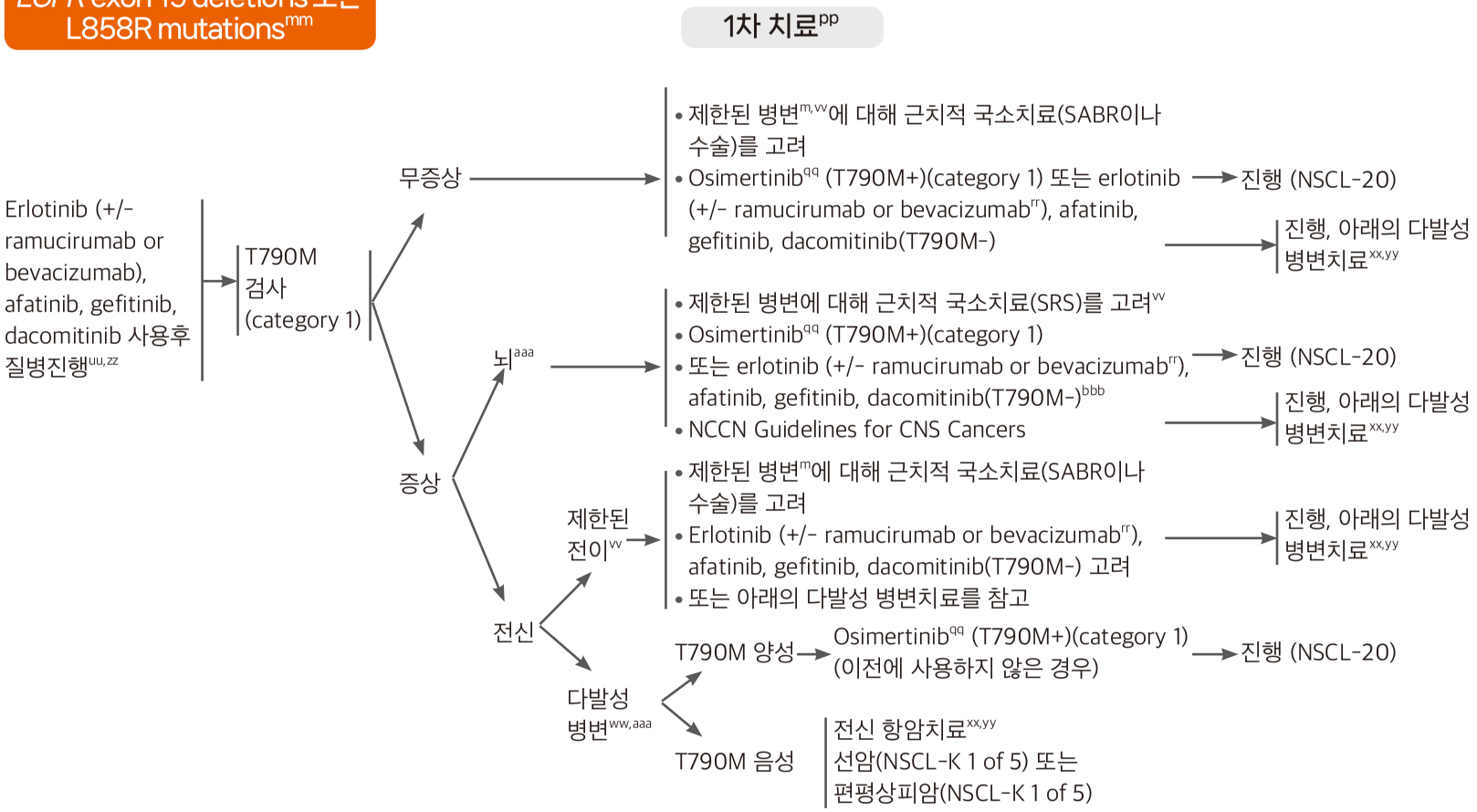
표 23 NSCL-20. *EGFR* exon 19 deletions 또는 L858R mutations



[m] P15 참조
[uu] TKI 중단시 질병이 급격히 진행하는 flare 현상이 나타날 수 있다는 점을 주의해야 한다. 그러한 경우, TKI를 다시 투여하여야 한다.
[vv] 제한된 병변의 갯수에 대해서는 정의가 없으나, 임상 시험에서 3-5개의 전이로 하고 있다.
[ww] 질병진행의 경우, 소세포폐암으로의 변이 및 약제내성 기전을 알아보기 위해, 생검을 고려한다.
[xx] *EGFR* TKI 치료에 질병이 진행하는 경우, Afatnif + Cetuximab 이 고려될 수 있다.
[yy] 2차 치료 자료에서, *EGFR* exon 19 deletions 또는 L858R, ALK 양성 비소세포 폐암에서는 PD-L1 발현 여부와 관계없이 PD-1/PD-L1 억제제 단독요법은 효과가 떨어진다고 시사하고 있다.

표 24 NSCL-21. 다른 TKI 사용 후 질병진행의 후속치료

EGFR exon 19 deletions 또는 L858R mutations[mm]

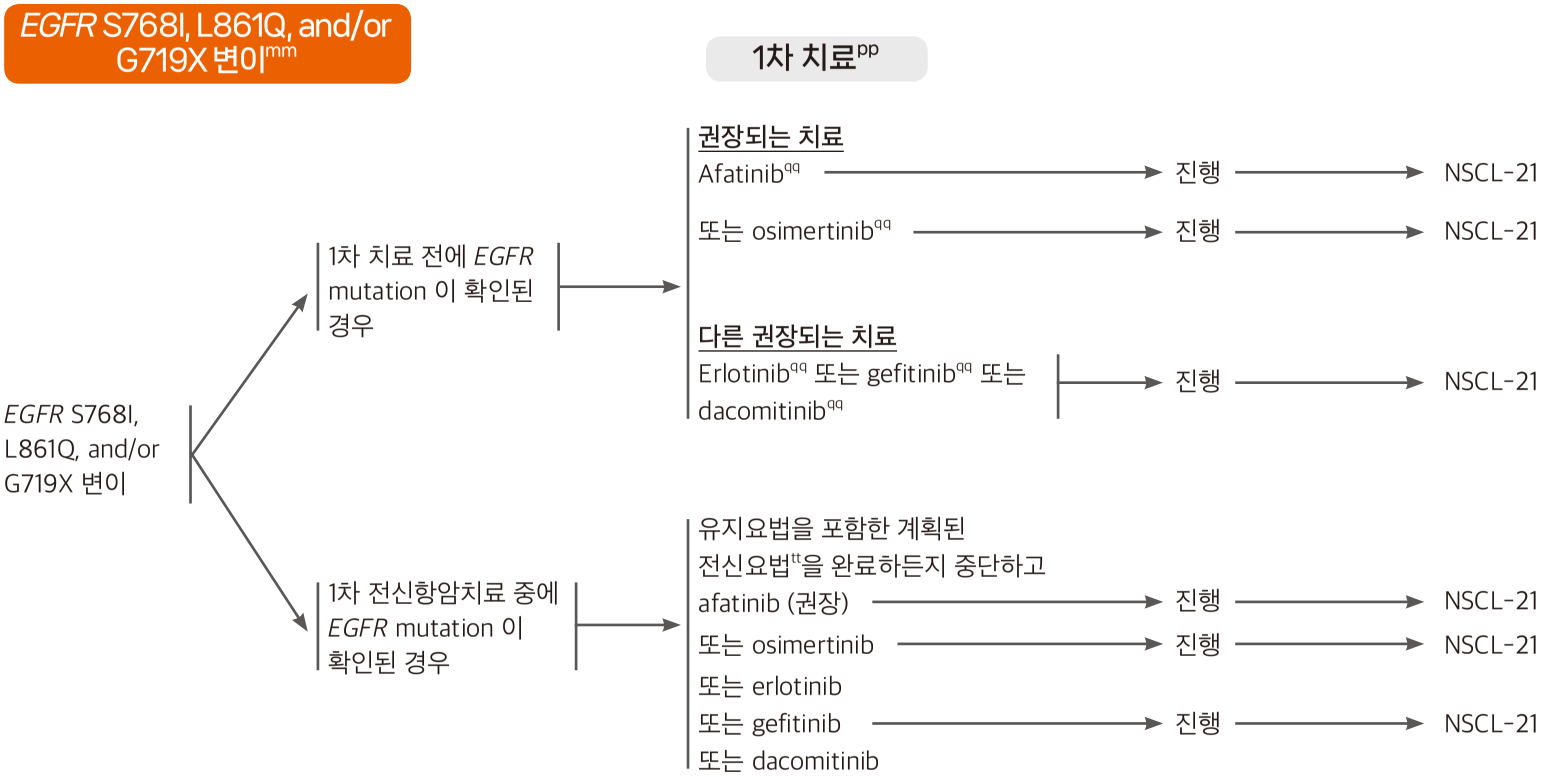


[zz] T790M 변이나 다른 유전적 변이기전을 찾기 위해, 질병진행시 혈장 또는 조직을 통한 broad molecular profiling을 시행을 고려하여야 한다. 혈장검사가 음성이면, 재생검을 통한 조직 분자병리검사를 강력히 권고된다. 의뢰하는 의사는 혈장검사와 동시에 재생검 schedule을 잡아줄 것을 요구하기도 한다.

[aaa] 진행된 뇌병변 또는 연수막병변에 대해 (T790M 여부와 관계없이) osimertinib을 고려해야 한다. Bloom 연구에서 연수막병변에 대해 osimertinib 160mg을 사용하였다.

[bbb] Dacomitinib의 무작위 3상 연구에서, 뇌전이가 있는 환자는 등록되지 않았다. 뇌전이가 있는 경우에는 다른 방법을 고려하여야 한다.

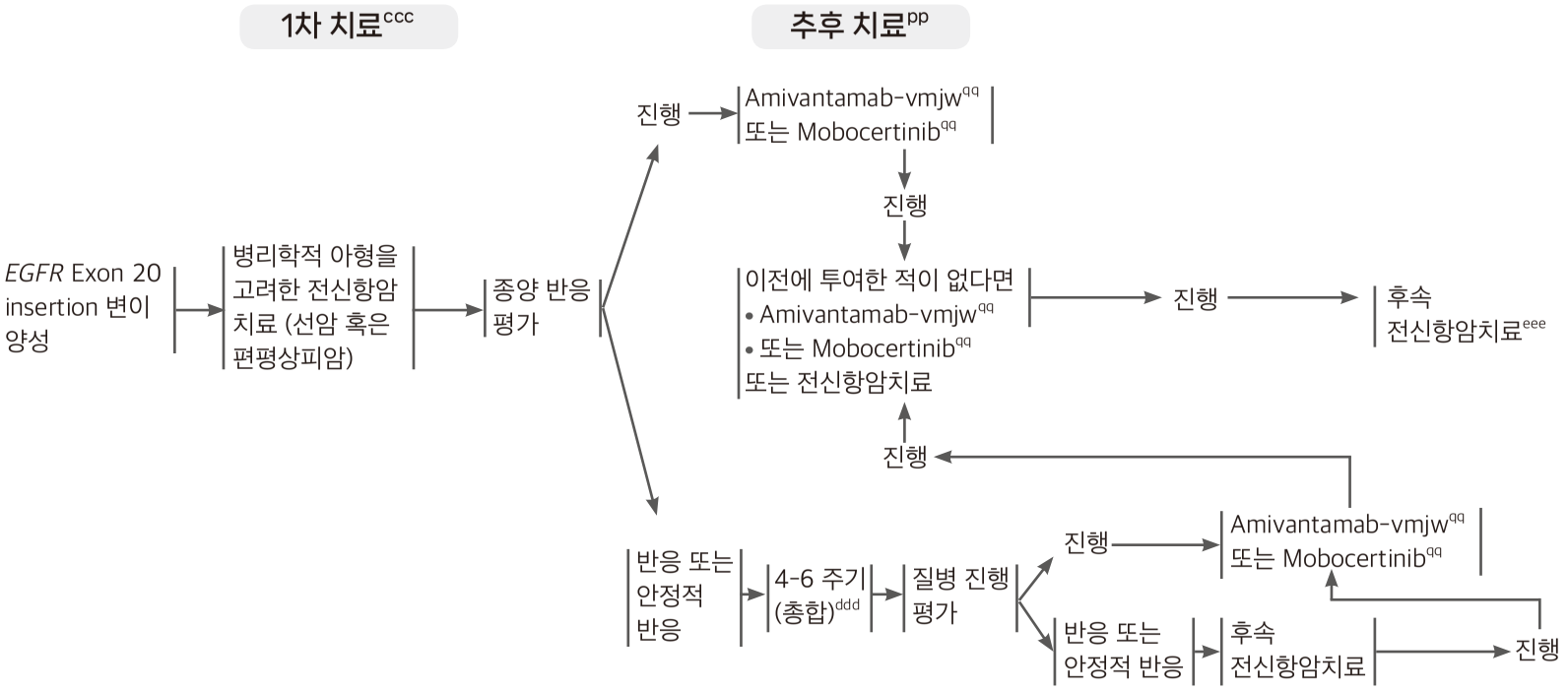
표 25 NSCL-22. *EGFR* S768I, L861Q, and/or G719X 변이의 치료



[mm,pp,qq,tt] P31-32 참조

표 26 NSCL-23. *EGFR* Exon 20 insertion 변이 양성의 치료

EGFR Exon 20 insertion 변이 양성[mm]



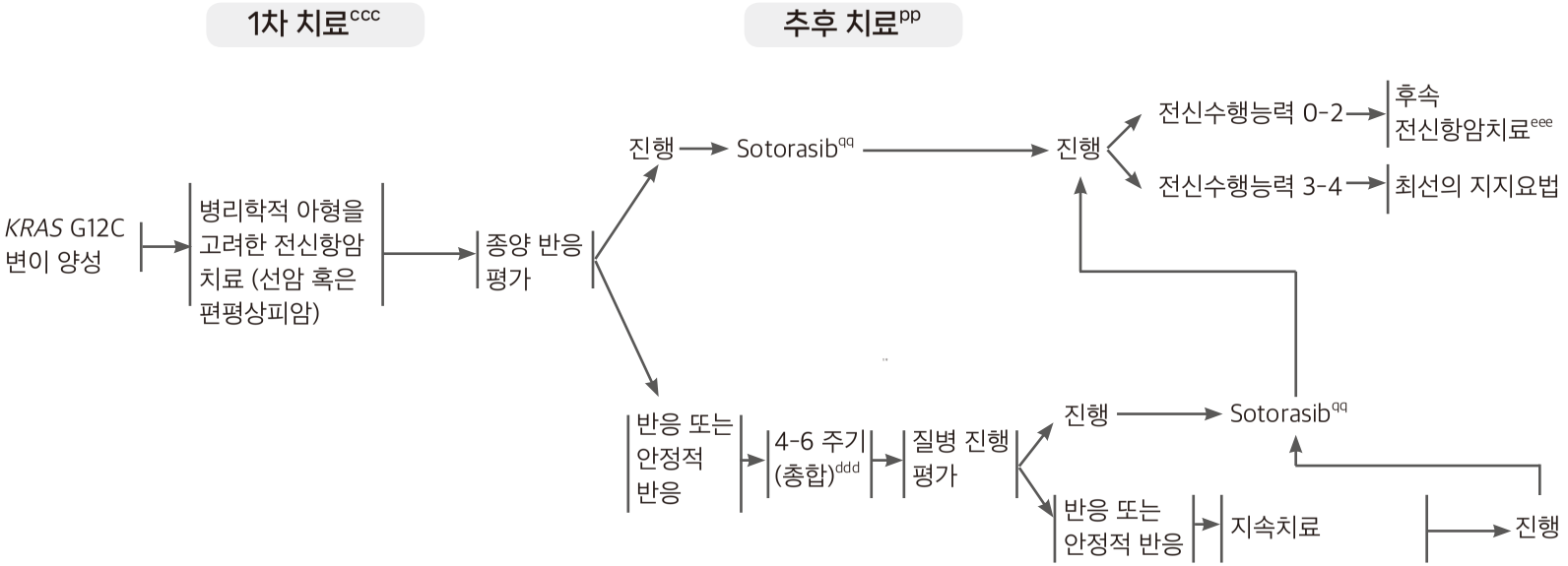
[ccc] 초기치료 중의 모니터링: 2 주기후에 반응평가를 하고 매 2-4주기마다 조영증강 또는 무증강 CT로 병변이 있거나 있을 가능성이 큰 부위를 촬영한다. CT 촬영의 시기는 가이드라인 내에서는 임상적 판단에 의한다.

[ddd] 대체적으로 4주기의 전신항암치료(carboplatin이나 cisplatin)를 투여하고 나서 지속치료를 시행한다. 그러나 환자가 항암치료를 잘 견디는 경우에는 6주기로 연장하는 것을 고려할 수 있다.

[eee] 지속치료 중의 모니터링: 매 6-12주마다 조영증강 또는 무증강 CT로 병변이 있거나 있을 가능성이 큰 부위를 촬영한다. CT 촬영의 시기는 가이드라인 내에서는 임상적 판단에 의한다.

표 27 NSCL-24. *KRAS* G12C 변이 양성의 치료

KRAS G12C 변이 양성[mm]



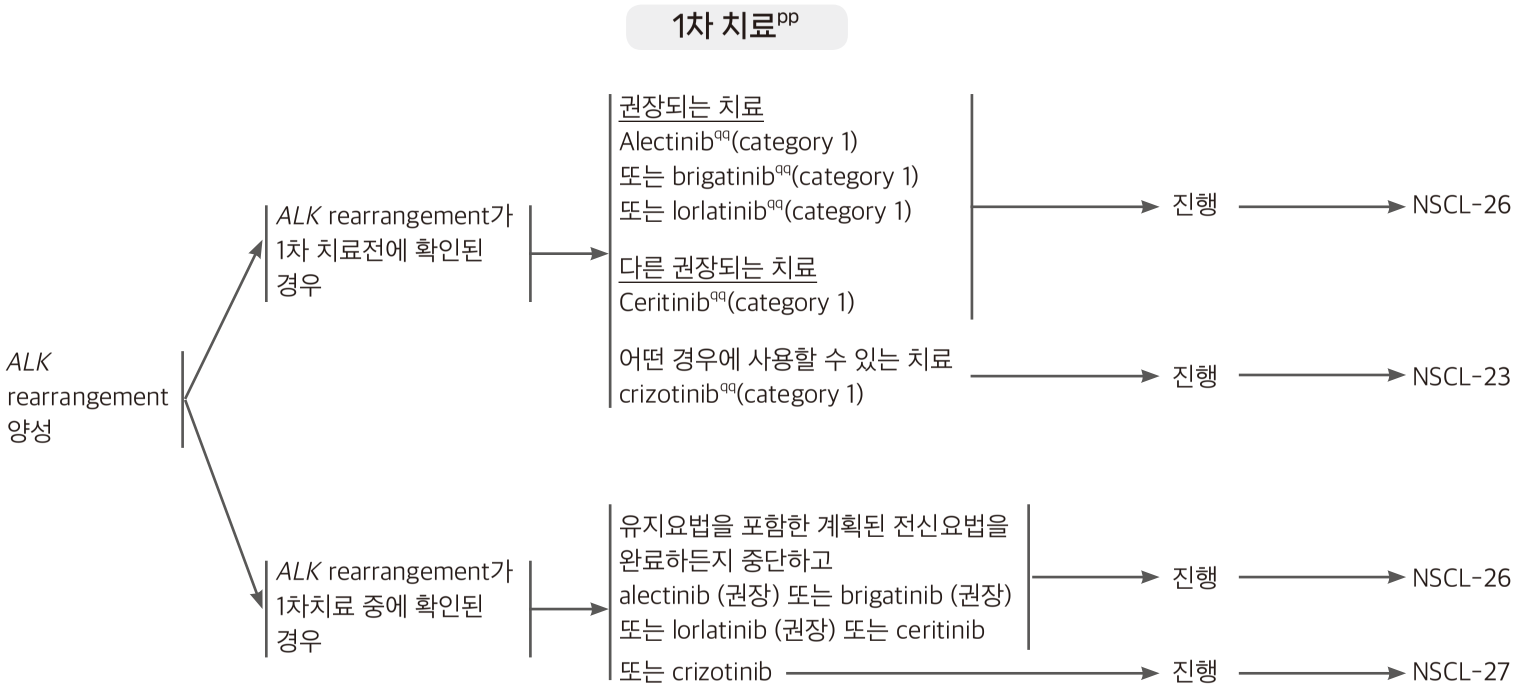
[ccc] 초기치료 중의 모니터링: 2 주기후에 반응평가를 하고 매 2-4주기마다 조영증강 또는 무증강 CT로 병변이 있거나 있을 가능성이 큰 부위를 촬영한다. CT 촬영의 시기는 가이드라인 내에서는 임상적 판단에 의한다.

[ddd] 대체적으로 4주기의 전신항암치료(carboplatin이나 cisplatin)를 투여하고 나서 지속치료를 시행한다. 그러나 환자가 항암치료를 잘 견디는 경우에는 6주기로 연장하는 것을 고려할 수 있다.

[eee] 지속치료 중의 모니터링: 매 6-12주마다 조영증강 또는 무증강 CT로 병변이 있거나 있을 가능성이 큰 부위를 촬영한다. CT 촬영의 시기는 가이드라인 내에서는 임상적 판단에 의한다.

표 28 NSCL-25. *ALK* rearrangement 양성의 치료

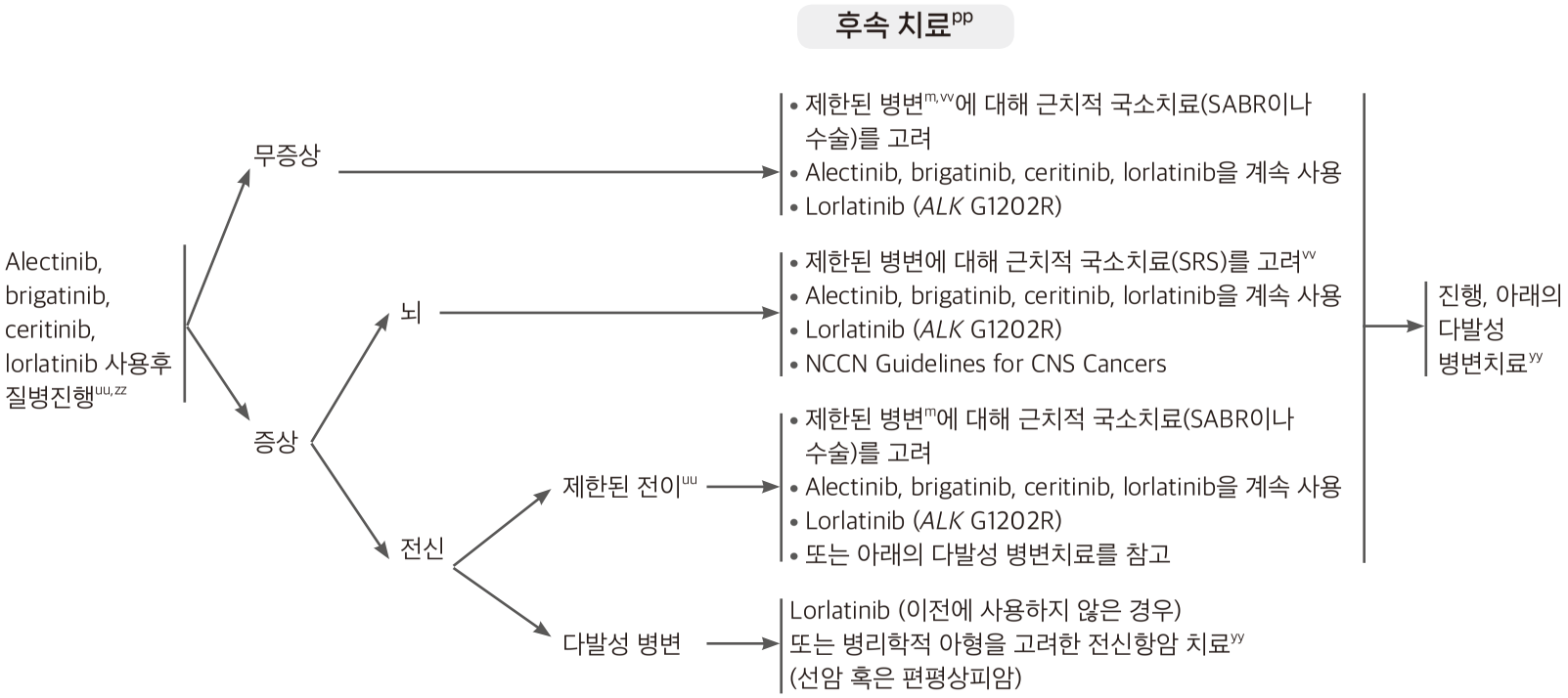
ALK rearrangement 양성[mm]



[m,mm,pp,tt,uu,vv,yy] P15, 31-33 참조

표 29 NSCL-26. alectinib, brigatinib, ceritinib, lorlatinib 사용후 질병진행의 치료

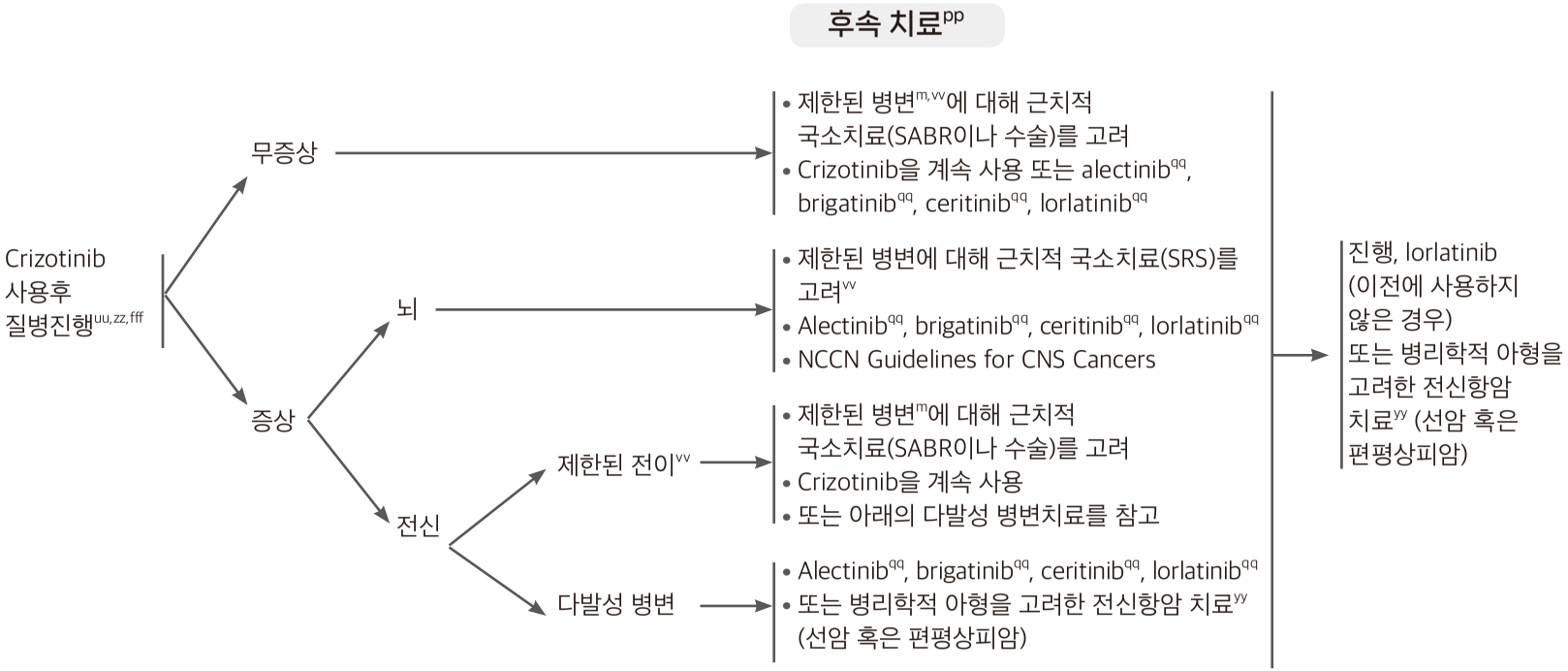
ALK rearrangement 양성[mm]



[m,w,mm,uu,vv,yy,zz] P15, 31-34 참조

표 30 NSCL-27. crizotinib 사용후 질병진행의 치료

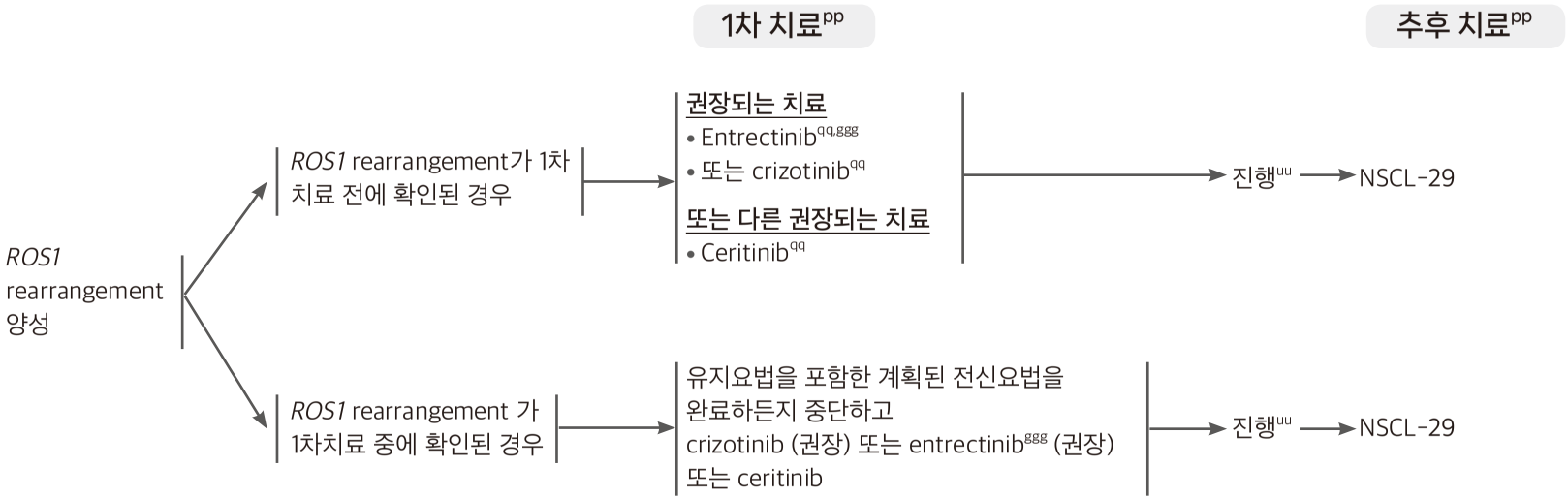
ALK rearrangement 양성[mm]



[m,mm,pp,qq,uu,vv,yy,zz] P15, 31-34 참조
[fff] Crizotinib 을 견디지 못하는 환자에게는 ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib으로 바꿀수 있다.

표 31 NSCL-28. *ROS1* rearrangement 양성의 치료

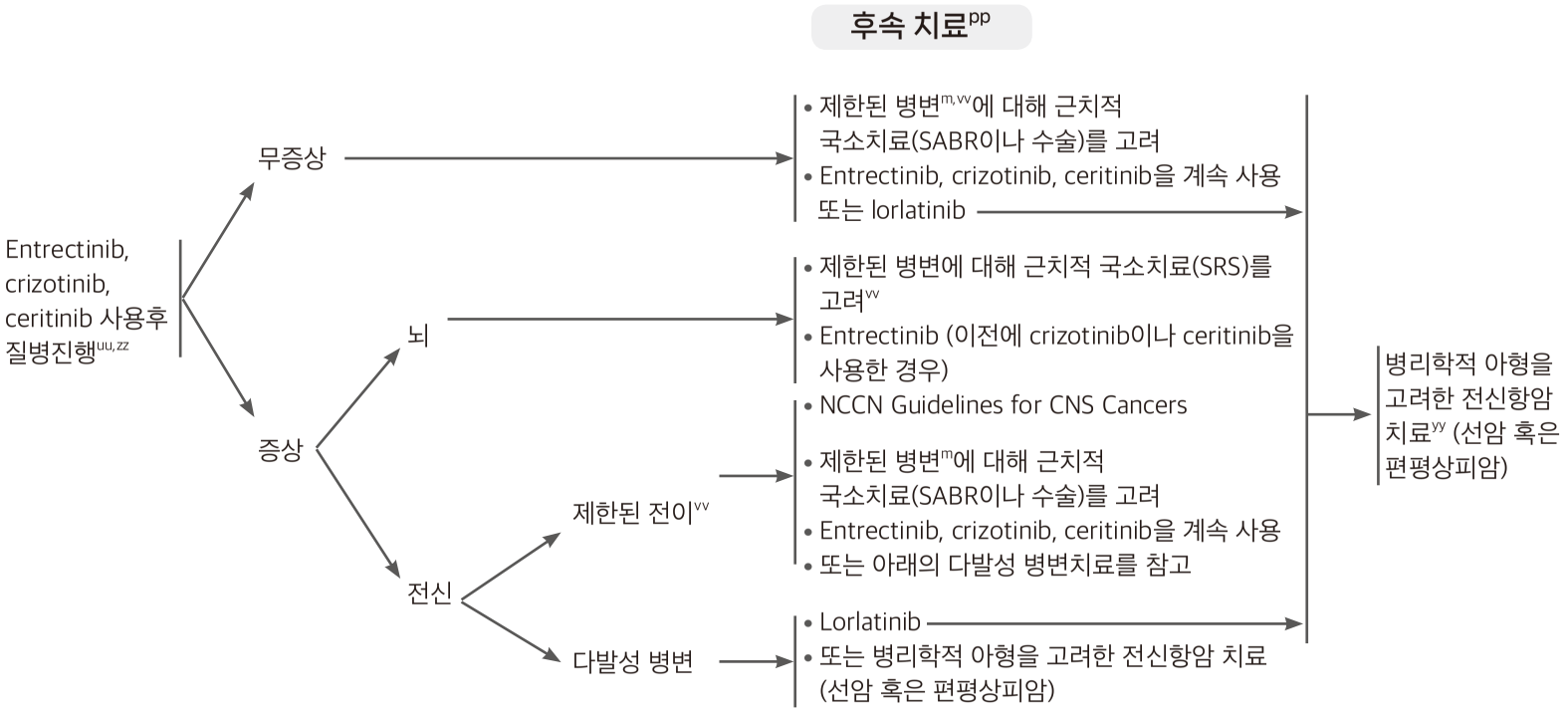
ROS1 rearrangement 양성[mm]



[ggg] Entrectinib은 뇌전이 환자에서 더 좋을 수 있다.

표 32 NSCL-29. entrectinib, crizotinib, ceritinib 사용후 질병진행의 치료

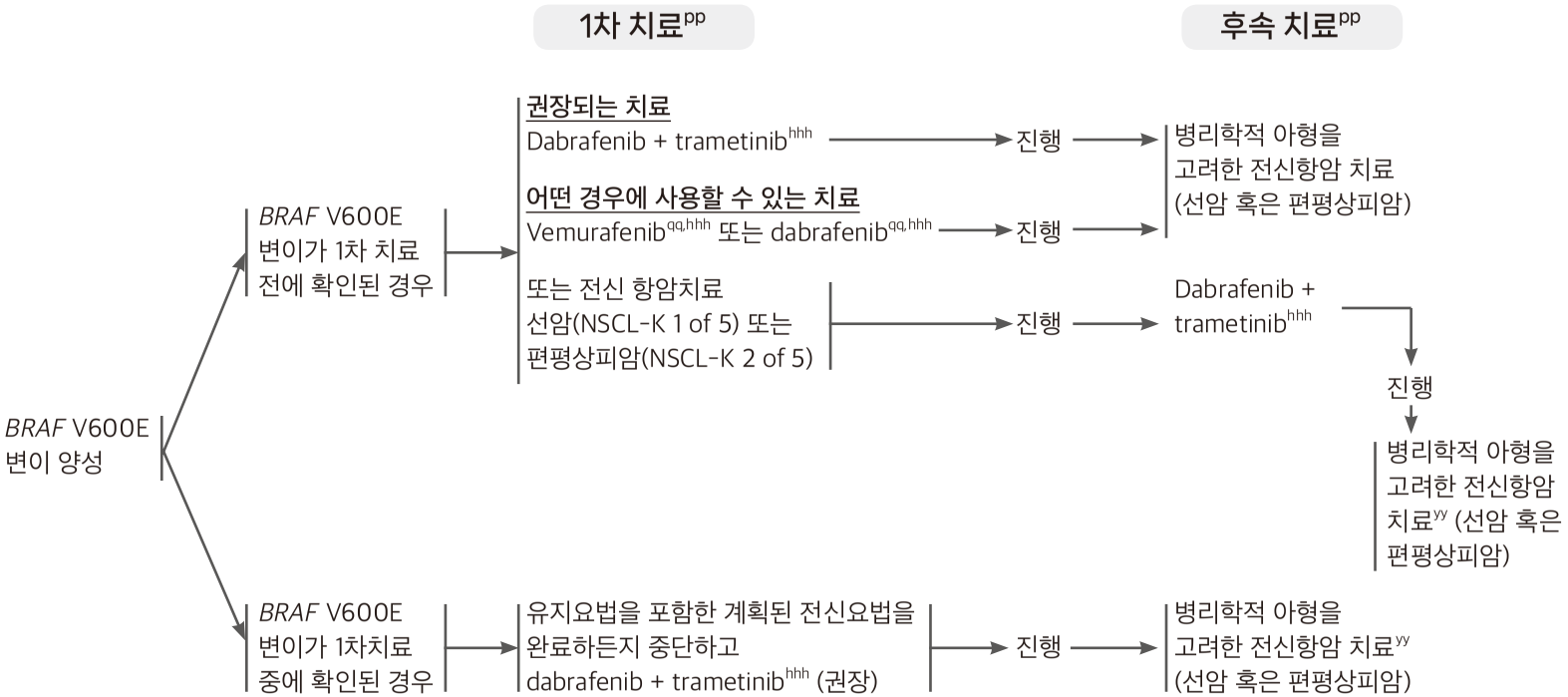
ROS1 rearrangement 양성[mm]



[m,mm,pp,uu,vv,yy,zz] P15, 31-34 참조

표 33 NSCL-30. *BRAF* V600E 변이 양성의 치료

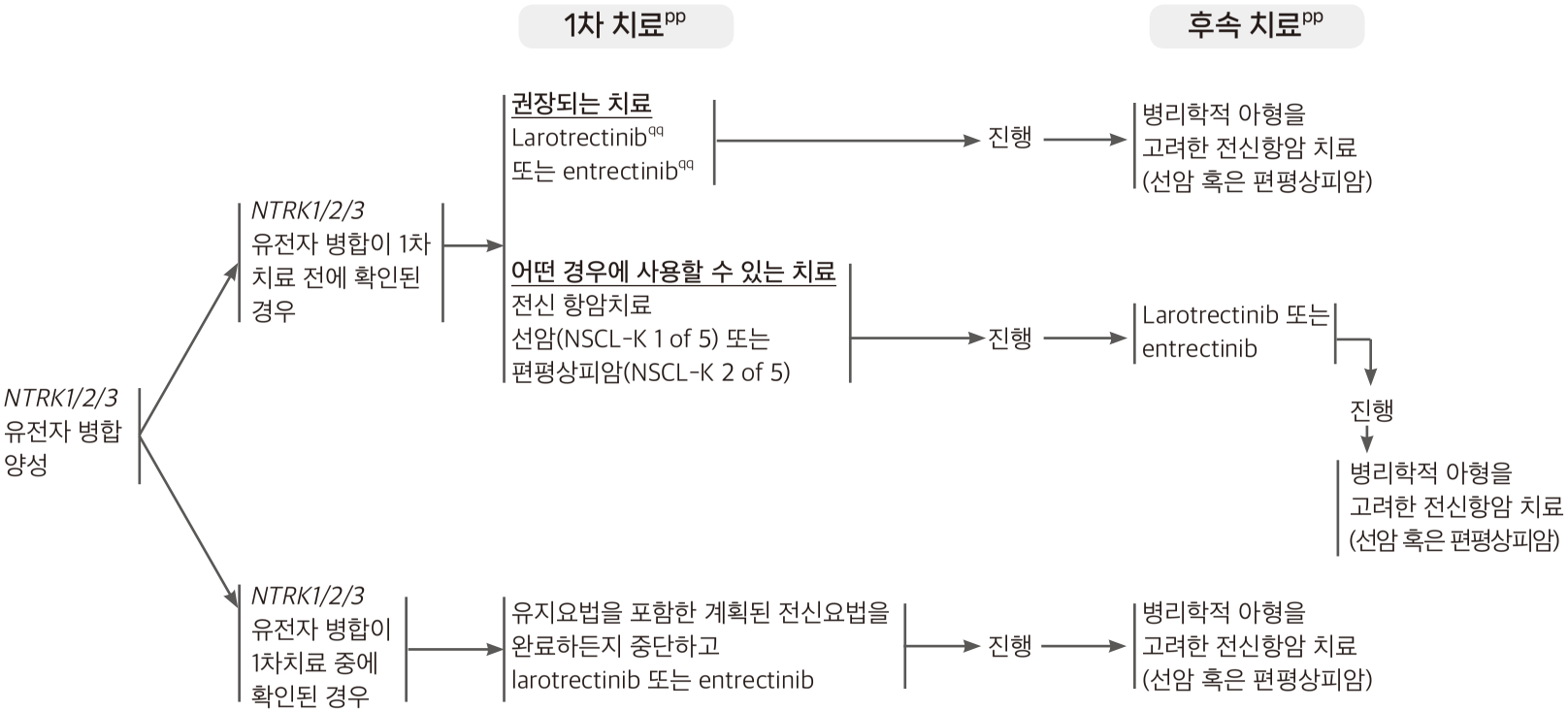
BRAF V600E 변이 양성[mm]



[hhh] Dabrafenib + trametinib 병합요법을 견디지 못하는 경우에는 vemurafenib 혹은 dabrafenib 단독요법이 사용될 수 있다.

표 34 NSCL-31. *NTRK1/2/3* 유전자 병합 양성의 치료

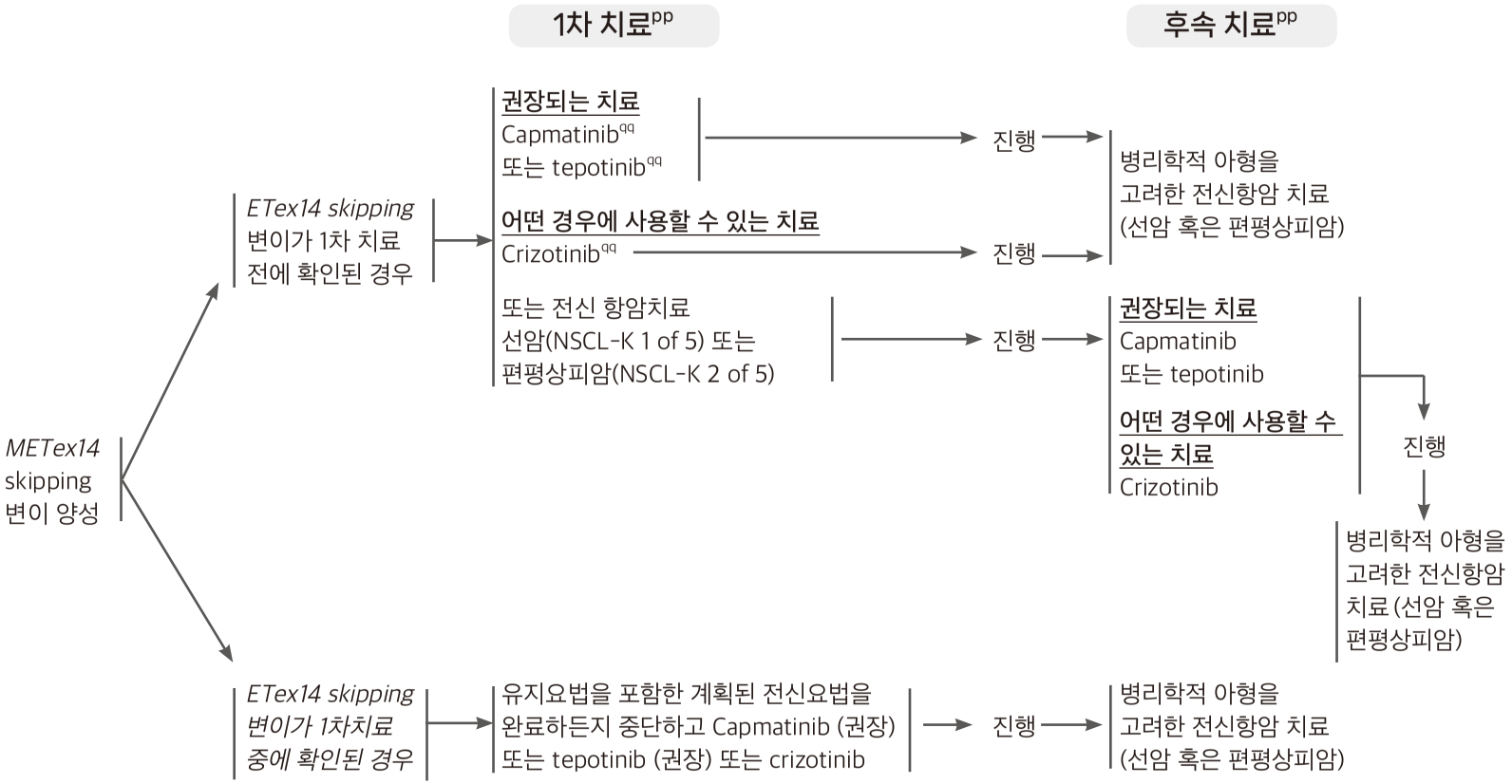
NTRK1/2/3 유전자 병합 양성[mm]



[mm,pp,qq] P 31-32 참조

표 35 NSCL-32. *METex14* skipping 변이 양성의 치료

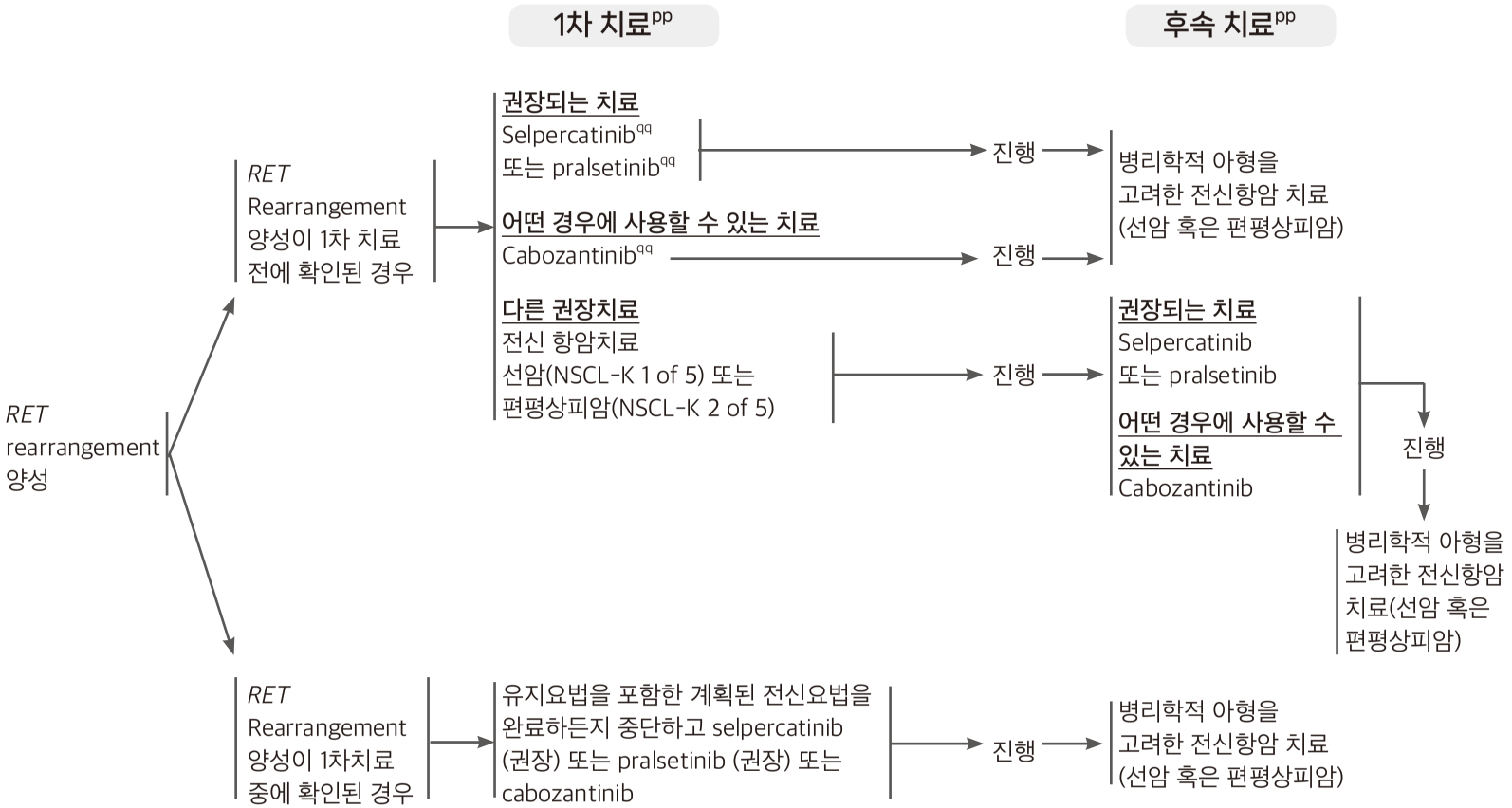
METex14 skipping 변이 양성[mm]



[mm,pp,qq] P 31-32 참조

표 36 NSCL-33. *RET* rearrangement 양성의 치료

RET rearrangement 양성[mm]



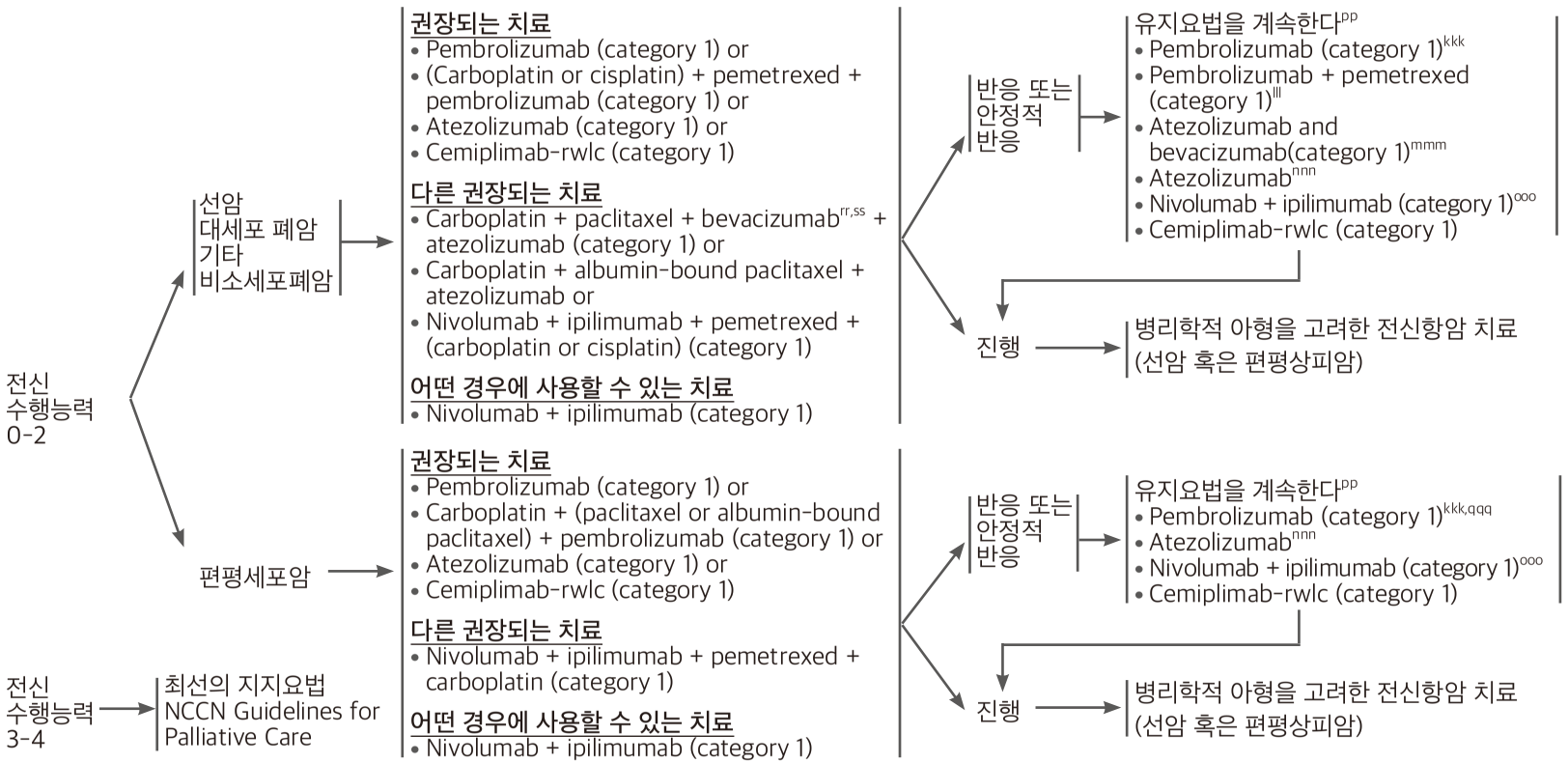
[mm,pp,qq] P 31-32 참조

표 37 NSCL-34. PD-L1 positive (50%) 이상이며, actionable molecular biomarker 음성의 치료

PD-L1 positive (50%) 이상이며, actionable molecular biomarker 음성인 경우[mm]

PD-L1 positive (1-49%) 참고 (NSCL-36)

1차 치료[pp,jjj]



[lll] PD-1/PD-L1 억제제 치료의 금기증은 활동성이거나 이전에 증명된 자가면역질환이 있거나, 면역억제제를 사용중이거나, 발암유전자가 있는 경우라고 할 수 있다. 이로 인해 이익이 없을 수 있기 때문이며, 이러한 경우, 전신항암치료를 고려한다.

[jjj] 급하게 치료를 시작하여야 하나 분자병리학 검사가 아직 나오지 않은 경우에는, 변이가 없다고 확정된 경우가 아니면, 면역치료를 1주기 하지 않는 것을 고려하여야 한다.

[kkk] Pembrolizumab 단독치료를 한 경우

[lll] Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed 또는 pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed를 준 경우

[mmm] Atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab을 준 경우

[nnn] Atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel을 준 경우

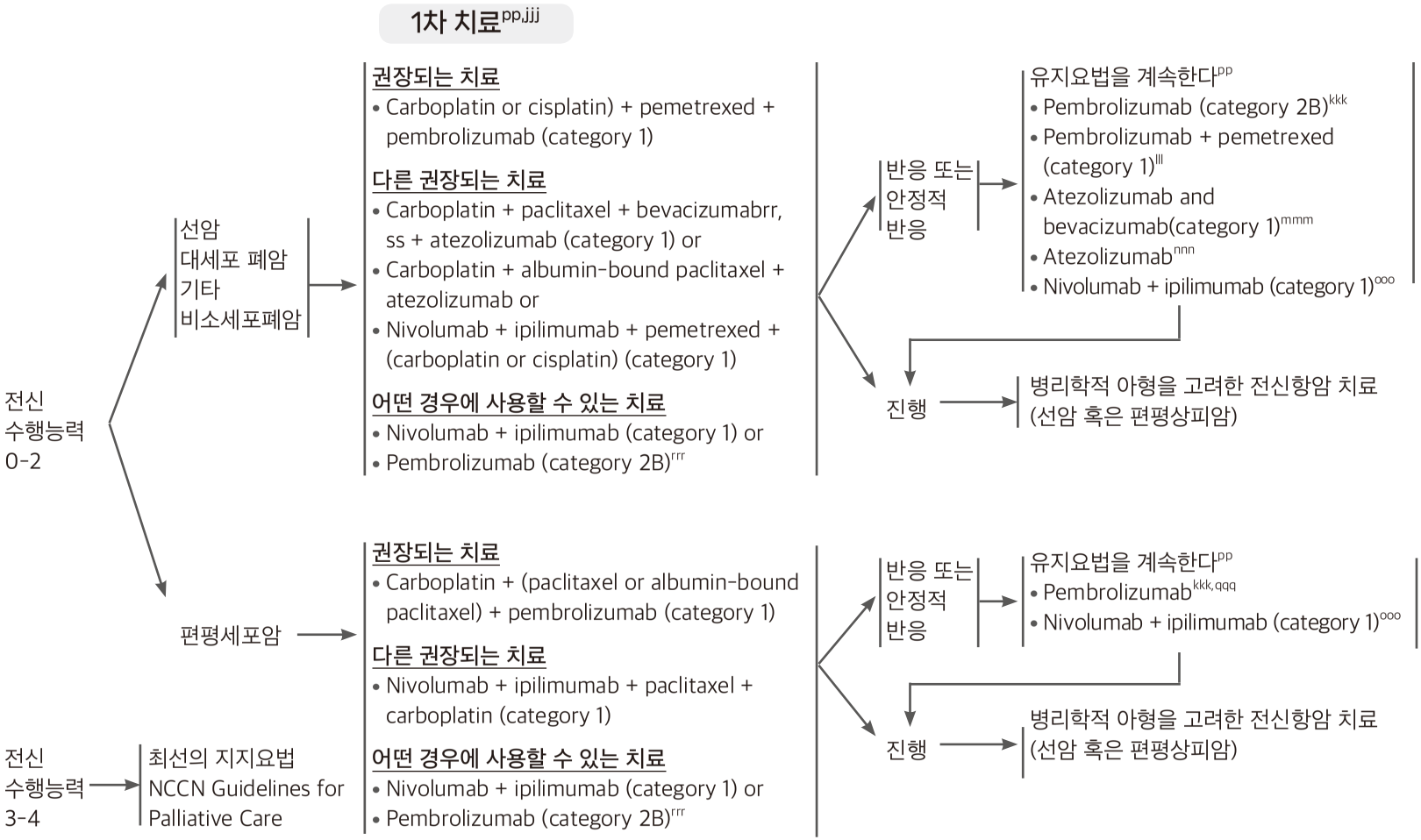
[ooo] Nivolumab + ipilimumab +/- 화학요법을 한 경우

[ppp] Platinum 2제 요법을 받지 않은 경우, 전신화학요법을 고려한다. Platinum 화학요법과 antiPD-1/PD-L1을 받은 경우, 후속 화학요법을 고려한다.

[qqq] Pembrolizumab/carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel)을 준 경우

표 38 NSCL-35. PD-L1 positive (1-49%)이며, actionable molecular biomarker 음성의 치료

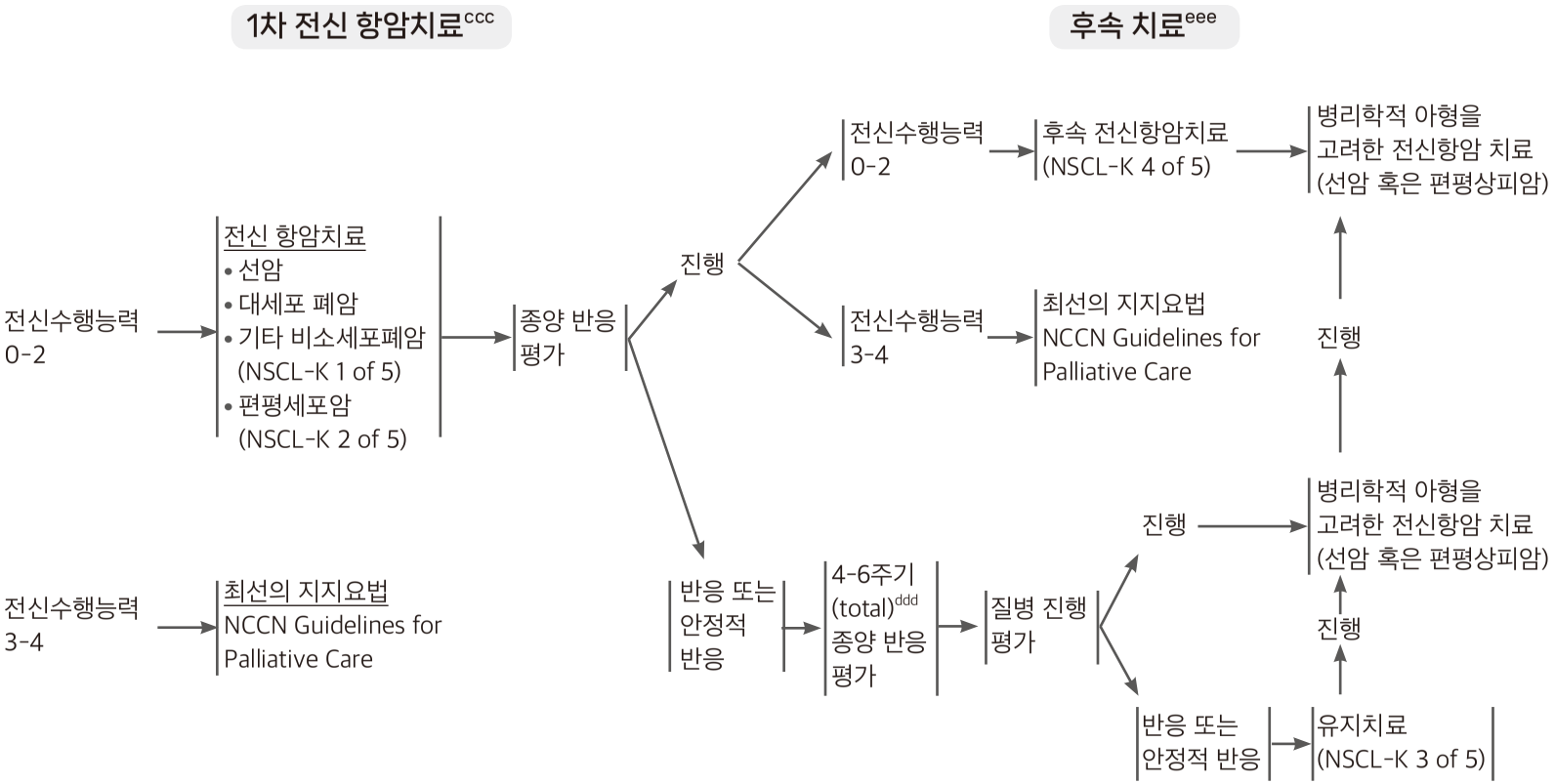
PD-L1 positive (1-49%)이며, actionable molecular biomarker 음성인 경우[mm]



[rrr] 전신수행능력이 낮거나 병합항암요법이 금기인 환자에게는, PD-L1이 1-49%이면 pembrolizumab 단독치료를 고려할 수 있다.

표 39 NSCL-36. PD-L1 1% 미만이며, actionable molecular biomarker 음성의 치료

PD-L1 1% 미만이며, actionable molecular biomarker 음성인 경우



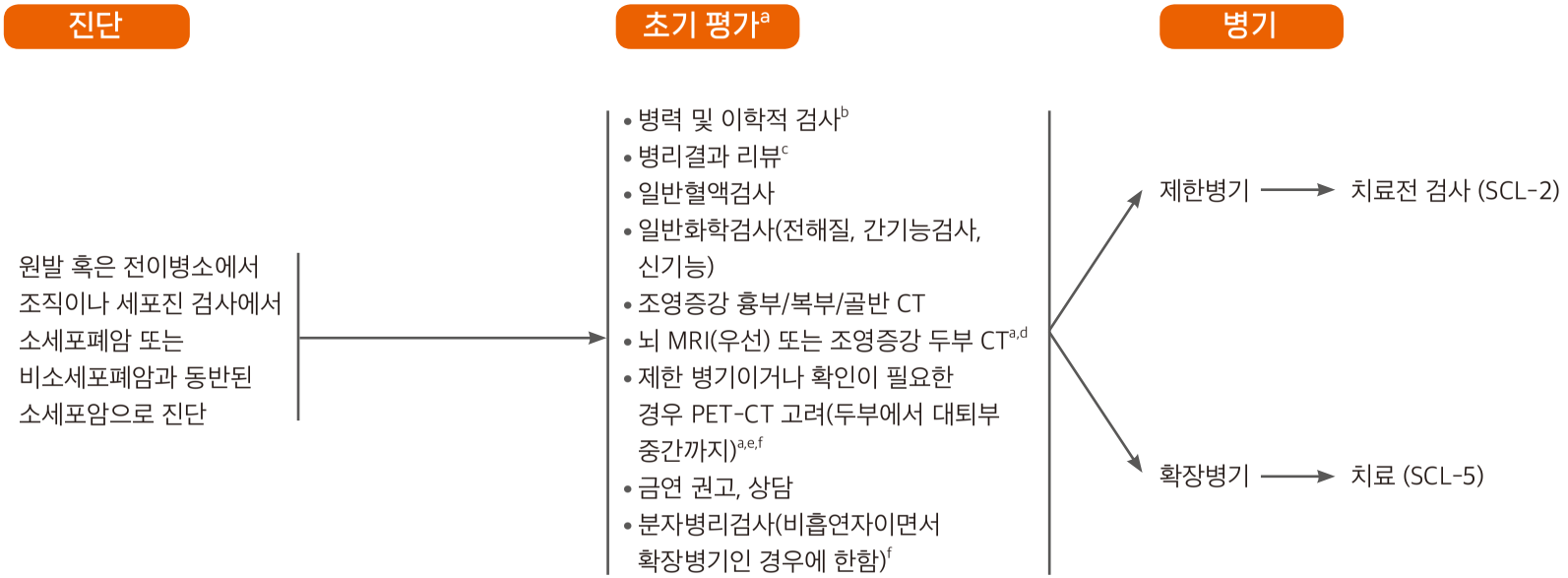
ccc,ddd,eee P 37 참조

02

소세포폐암 진료 알고리즘

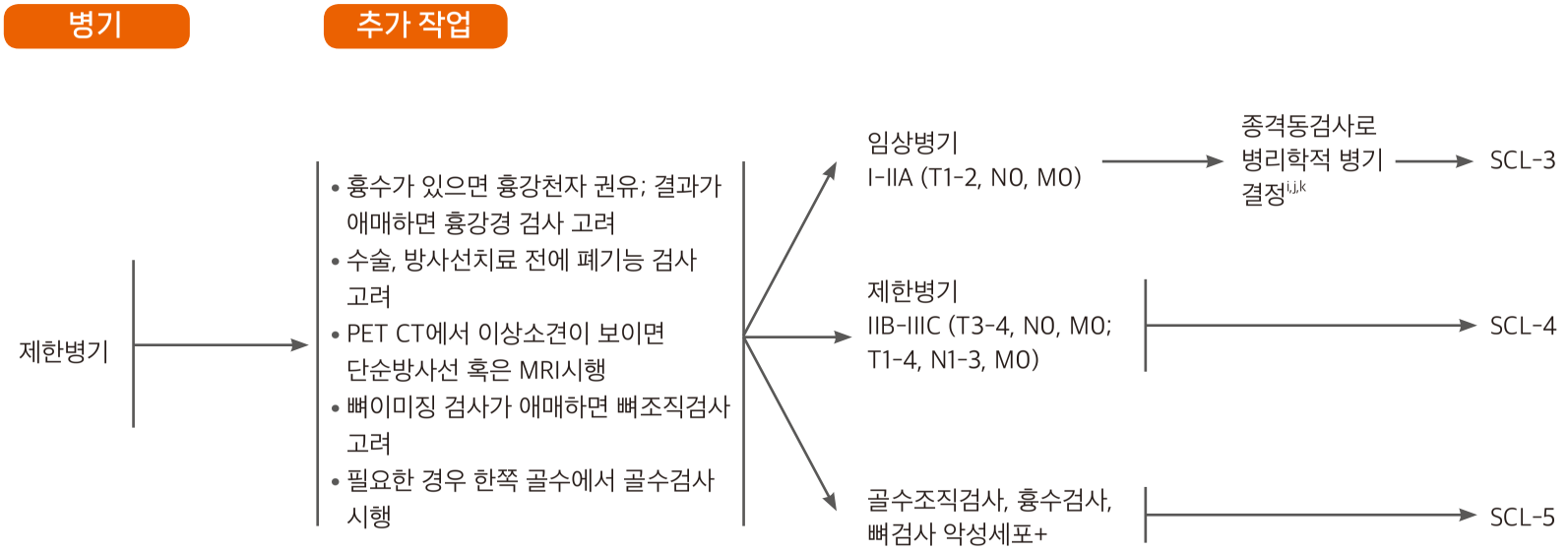
KALC
대한폐암학회

표 1 SCL-1. 초기 평가와 병기



[a] 확장병기로 확인되면 전이검사는 필요한 경우만 시행, 단 뇌 MRI(우선) 또는 조영증강 두부 CT는 모든 환자에서 시행
[b] Signs and Symptoms of Small Cell Lung Cancer (SCL-A)
[c] Principle of Pathologic Review (SCL-B)
[d] 뇌 MRI는 CT보다 민감도가 우수하여 우선 선택됨
[e] PET-CT를 이용할 수 없으면 골주사를 사용할 수 있음. PET-CT에서 발견된 모든 병소에 대해 병리학적 확인을 권고함.
[f] 분자병리 검사는 진단을 명확히 하고 표적치료의 가능성을 평가하기 위해 비흡연자의 소세포폐암 확장병기에서 고려.

표 2 SCL-2. 제한병기의 검사와 치료방침



[g] 대부분의 폐암 환자에서 흉수저류는 종양에 의한 것이지만, 소수의 환자에서는 반복적인 세포진검사에서 음성을 보이거나 붉은 색을 보이지 않고 삼출액이 아닌 경우가 있다. 이러한 검사결과 및 임상적으로 종양에 의한 것이 아니라고 판단되면 흉수저류는 병기판단에서 제외되어야 한다. 심낭저류도 같은 기준으로 판단한다.

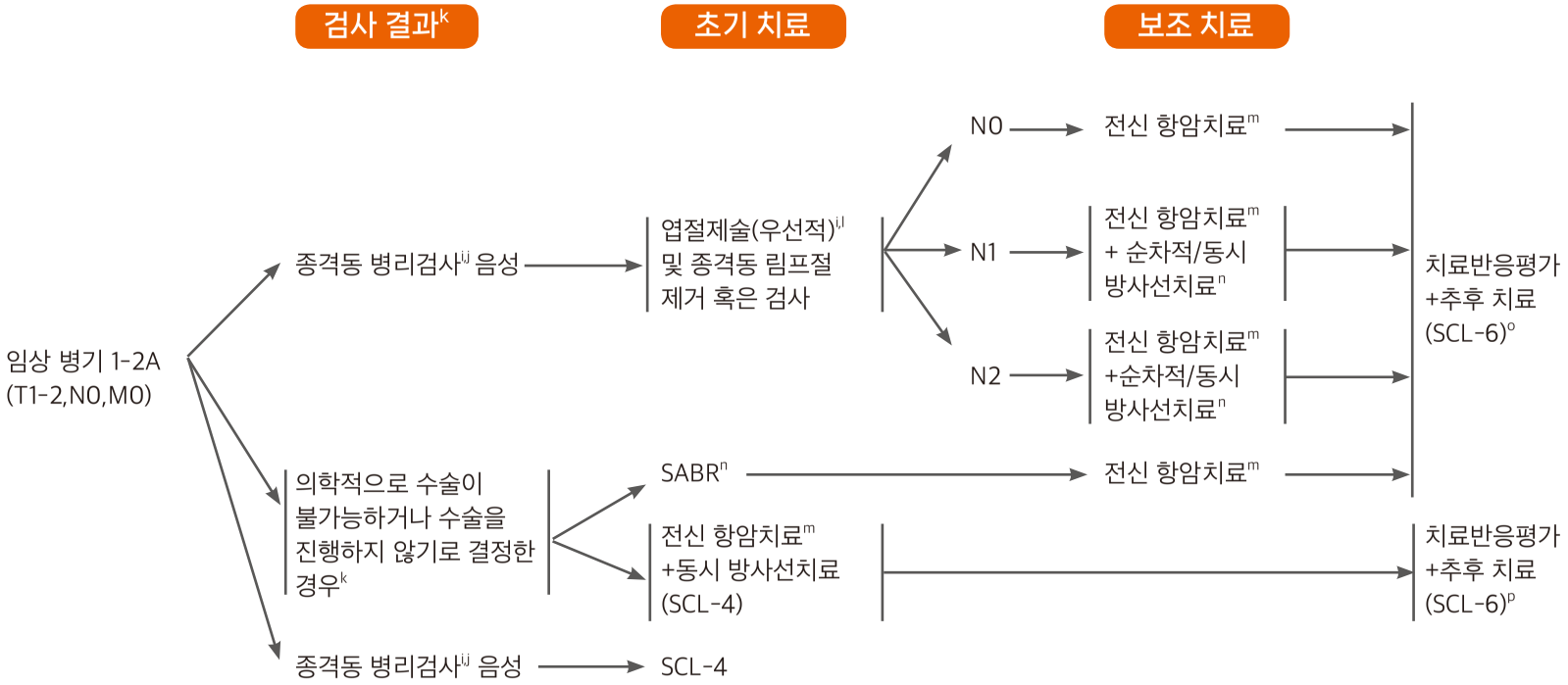
[h] 진단기준은 다음과 같다. 말초혈액 smear 검사에서 nucleated RBC가 보이거나 백혈구 감소증, 혈소판 감소증이 있는 경우

[i] SCL-C 참조

[j] 종격동 병기결정 방법은 Mediastinoscopy, mediastinostomy, 초음파내시경, 비디오 흉강경을 포함하며, 내시경적 림프절 조직검사가 음성일 경우 추가적인 검사는 필요하지 않음.

k 환자가 수술을 고려하지 않는 경우는 종격동 병기결정은 필요하지 않다.

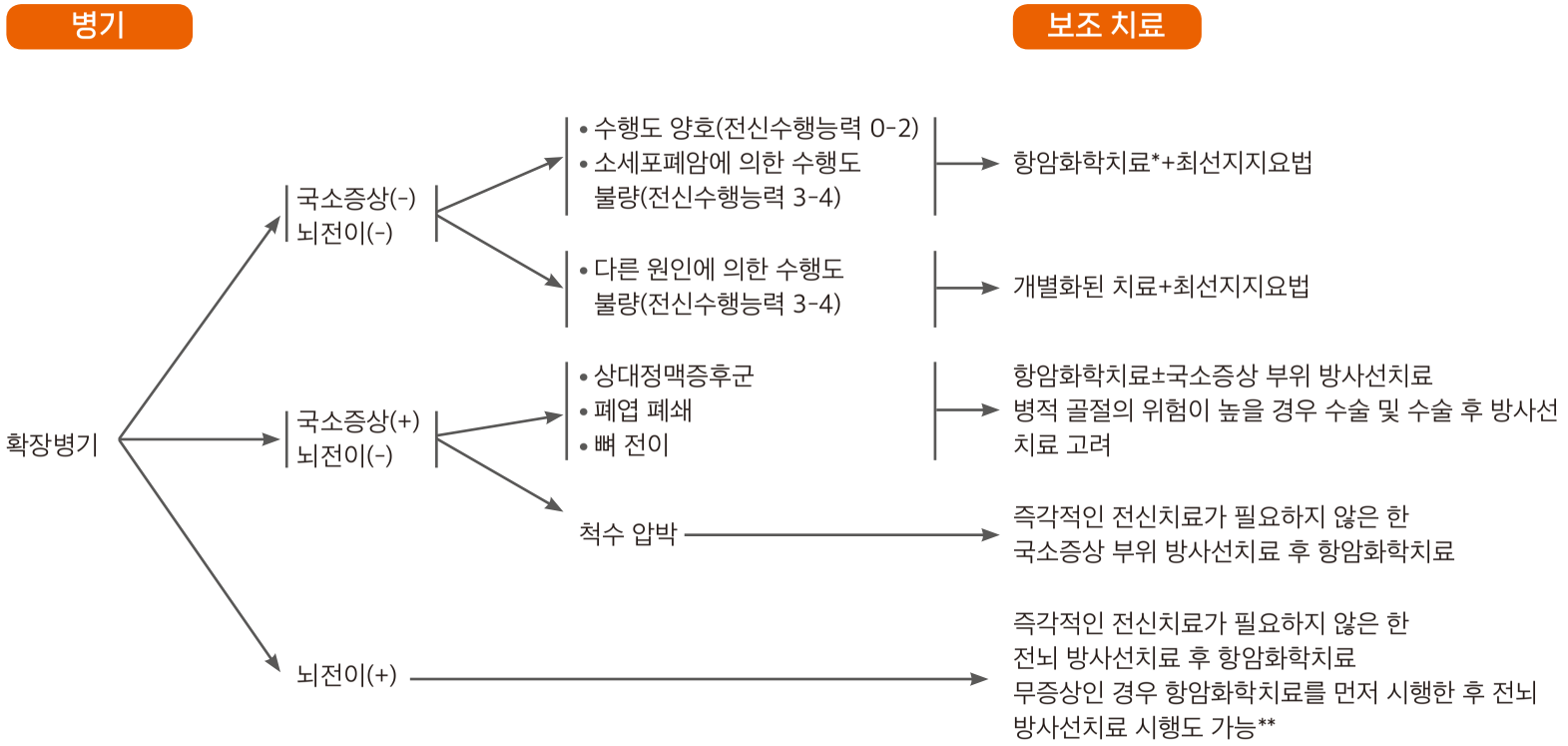
표 3 SCL-3. 임상 병기 1-2A 기의 치료



[i,k] P54 참조
[l] 수술을 대신해서 항암/방사선치료를 선택할 수 있음.
[m] 항암 치료의 원칙 참조 (SCL-E)
[n] 방사선 치료의 원칙 참조 (SCL-F)
[o] 보조 항암 +/- 방사선치료를 받는 환자는 보조치료가 끝난 후에 치료반응평가를 할 것(SCL-6). 치료 중간에 반응을 보기 위해 검사를 반복하지 말 것.
[p] 항암 + 방사선치료를 받는 환자는 초기 치료가 끝난 후에 치료반응평가를 할 것(SCL-6). 초기치료 중간에 반응을 보기 위해 검사를 반복하지 말 것. 항암 단독, 혹은 순차적 방사선치료를 받는 환자는 2 cycle 마다 혹은 치료가 끝난 후에 치료반응평가를 할 것(SCL-6).

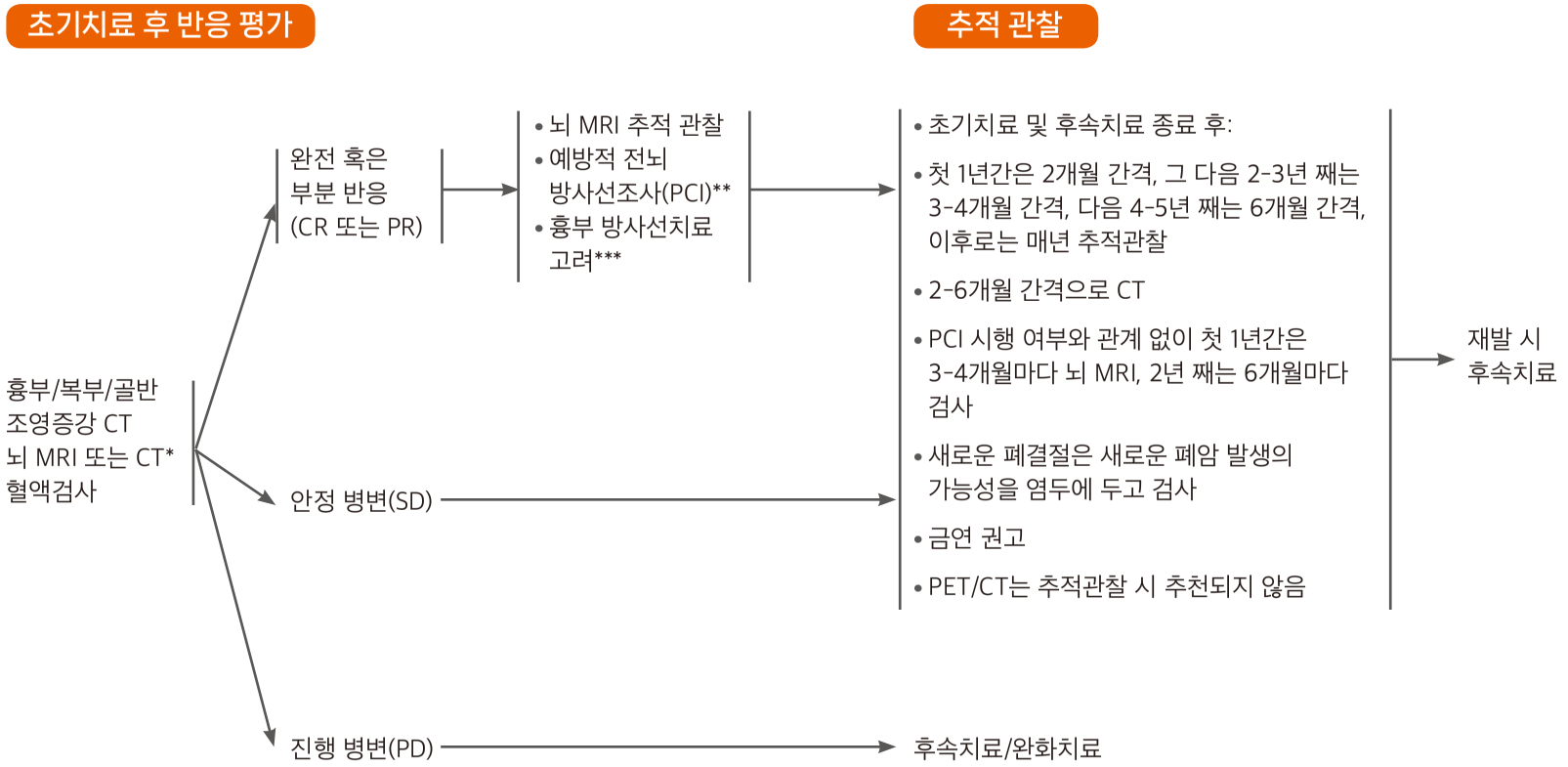
표 4 SCL-4. 제한병기 2B-3C 기의 치료

표 5 SCL-5. 확장병기의 치료



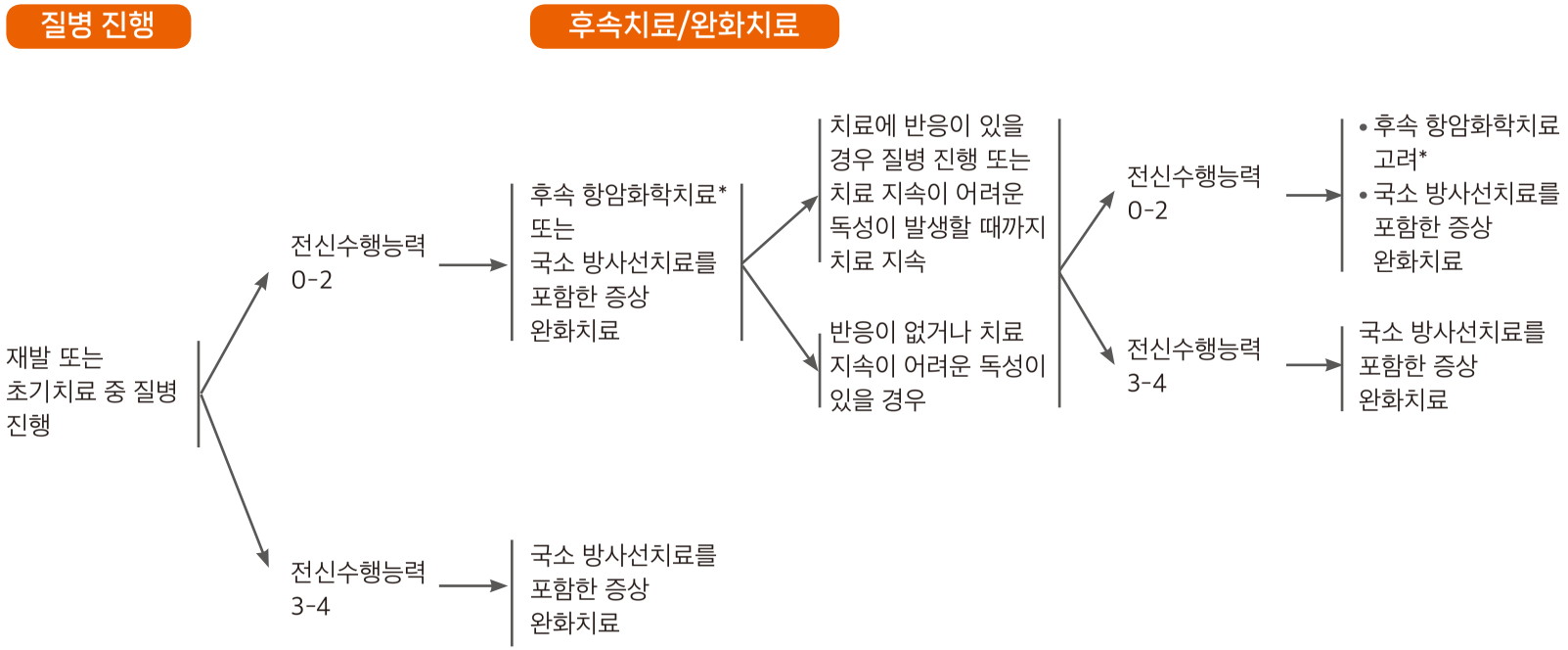
* 항암화학치료 중에는 2-3주기마다 그리고 치료 종료 시에 흉부/복부/골반 CT를 시행한다.
** 항암화학치료를 먼저 시행할 경우 2주기마다 뇌 MRI 검사를 시행하고 뇌전이가 진행할 경우 항암화학치료가 끝나기 전이라도 전뇌 방사선치료를 시작한다.

표 6 SCL-6. 확장병기의 초기치료 후 반응 평가 및 추적관찰



* 뇌 MRI가 CT보다 뇌전이 발견에 민감하며 더 선호된다.
** 수행도가 불량하거나 인지기능 저하가 있을 경우 추천되지 않는다. 60세 이상의 성인에서 PCI 후 인지기능 저하가 보고되어 있으며 PCI 또는 추적관찰 여부를 환자와 잘 상의해서 결정한다
*** 흉부 방사선치료는 항암치료에 부분 반응 이상의 반응을 보인 환자 중 흉부에 잔존 질환이 있고 흉부 외의 질환이 많지 않은 환자에서 선택적으로 고려한다.

표 7 SCL-7. 후속치료 및 완화치료



* 항암화학치료 2-3주기마다 반응 평가를 위한 흉부/복부/골반 CT를 시행한다.

03

폐암 진료지침 각론

1. 개관

2. 진단

3. 비소세포폐암의 치료

4. 비소세포폐암의 치료 후 관리

5. 소세포폐암 진료지침

KALC
대한폐암학회

1. 개관(Overview)

폐암은 미국에서 암 사망의 주요 원인이다.[1,2] 2022년에 폐 및 기관지암으로 236,740건(남성 117,910건 및 여성 118,830건)이 진단될 것이며, 이 질병으로 인해 130,180명(남성 68,820명 및 여성 61,360명)이 사망할 것으로 추정된다.[1] COVID 팬데믹 동안 폐암의 진단과 치료는 방해를 받았지만, 데이터 수집, 계산 및 보고의 통상적인 지연으로 인해 2022년 발병률 및 사망률 추정에 반영되지 않았다.[1] 모든 폐암 환자의 21.7%만이 진단 후 5년 이상 생존하며, 여기에는 비소세포폐암 및 소세포폐암 환자가 포함된다.[3] 2010년부터 2016년까지 미국에서 비소세포폐암의 5년 상대 생존율은 26.5%였다.[4] 2009년부터 2018년까지 폐암 발병률은 매년 거의 남성에서 3%, 여성에서 1%씩 감소하였다. 폐암의 일반적인 증상에는 기침, 객혈, 호흡곤란, 체중 감소 및 흉통이 포함되며, 증상이 있는 환자에서 만성 폐쇄성 폐질환이 있을 가능성이 더 높다.[5]

검진, 진단 및 치료를 위한 최소 침습 기술, 정위방사선치료를 포함한 방사선치료의 발전, 새로운 표적치료 및 새로운 면역치료 등 최근 폐암에서 많은 발전이 이루어졌다.[6–11] 이러한 새로운 치료법은 비소세포폐암 환자의 향상된 생존율에 반영된다. 비소세포폐암 환자의 2년 상대생존율은 2009–2010년 34%에 비하여 2015–2016년 42%였다.[12] 1990년부터 2019년까지 남성의 폐암 사망률은 56% 감소하였고, 2002년부터 2019년까지 여성은 32% 감소하였다.[1] 표적치료 또는 면역치료에 적합한 전이성 폐암 환자는 더 오래 생존하고 있으며, 5년 생존율은 바이오마커에 따라 15%에서 50% 사이이다.[11,13–26] 여전히 폐암으로 인한 사망이 유방암, 전립선암, 대장암 및 뇌종양을 합친 것보다 더 많지만, 폐암으로 인한 사망률은 감소해 왔다.[1]

비소세포폐암에 대한 NCCN 가이드라인은 1996년에 처음 발행되었다.[27] 이후 NCCN 가이드라인은 NCCN 비소세포폐암 패널에 의해 1년에 한 번 이상 갱신해왔으며, 2021년에는 7개의 업데이트가 있었다. 가이드라인 갱신의 요약은 개정된 디스커션 본문에 포함된 알고리즘의 가장 최근의 변경 사항을 설명한다. 예를 들어 NCCN 비소세포폐암 패널은 *EGFR* S768I, L861Q 및 G719X 돌연변이가 있는 환자에서 특정 *EGFR* TKI가 효능을 보인 데이터를 기반으로 적합한 전이성 비소세포폐암 환자에서 이러한 새로운 *EGFR* 돌연변이에 대한 분자 검사를 권장한다. 새로운 권장 사항을 뒷받침하는 새로운 참고문헌이 추가되었다.

모든 전신 요법은 생의학 문헌 및 패널 구성원의 경험을 기반으로 선호도에 따라 분류되었다. 1) 선호하는 중재, 2) 기타 권장되는 중재, 3) 특정 상황에서 유용한 중재(비소세포폐암에 대한 NCCN 가이드라인 참조).[28] 이러한 선호 범주는 임상진료에서 선호되는 요법을 나타내며 NCCN 근거 범주 및 합의를 대체하지는 않는다. 선호 범주와 근거 범주/합의는 두 개의 별도 시스템이다.

NCCN 가이드라인은 생의학 문헌 근거와 패널 구성원 간의 합의를 기반으로 하여 가이드라인의 모든 치료 중재에 대하여 특정한 범주 지정을 제시한다. 1 범주 권장 사항은 무작위 3상 시험과 같은 높은 수준의 근거를 기반으로 그 중재가 적절하다는 일치된 NCCN 합의(패널에 있는 NCCN 회원 기관의 최소 85%)를 나타낸다. 2A 범주 권장 사항은 2상 시험과 같은 낮은 수준의 근거를 기반으로 그 중재가 적절하다는 NCCN의 일치된 합의를 나타낸다. 따로 명시되지 않는 한 모든 권장 사항은 NCCN 가이드라인 범주 2A라는 점을 유의하는 것이 중요하다. 2B 범주 권장 사항은 낮은 수준의 근거를 기반으로 그 중재가 적절하다는 NCCN 합의(패널에 있는 NCCN 회원 기관의 50%–85%)를 나타낸다 3 범주 권장 사항은 모든 수준의 근거에 기반하여 그 중재가 적절하다는 NCCN의 주요 불일치(NCCN 회원 기관의 최소 50%)를 나타낸다. 3 범주 권장 사항이 가이드라인에 남기 위해서는 NCCN 회원 기관의 최소 25%가 그 중재가 적절한지 투표를 해야 한다. 정의에 따르면 NCCN 가이드라인은 모든 가능한 임상적 변화를 포함할 수 없으며 좋은 임상적 판단이나 치료의 개별화를 대체하기 위한 것은 아니다.

1.1. 문헌 검색 기준 및 지침 개정 방법론

비소세포폐암에 대한 주요 문헌을 얻기 위해서 다음 검색어 non-small cell lung cancer를 사용하여 Pubmed 데이터베이스 전자 검색을 수행하였다. Pubmed 데이터베이스가 선택된 것은 의학 문헌에 가장 널리 사용되며 동료 평가 생의학 문헌을 색인하기 때문이다. 검색 결과는 영어로 출판된 인간 대상 연구를 선택하여 좁혀졌다. 결과들은 다음의 논문 유형으로 국한되었다: 2상 임상 시험, 3상 임상 시험, 4상 임상 시험, 가이드라인, 메타분석, 무작위대조시험, 체계적 문헌연구 및 검증 연구.

NCCN 가이드라인 업데이트 회의에서의 검토를 위해 NCCN 패널에 의해 선택된 Pubmed 주요 문헌의 데이터와 함께 가이드라인과 관련 있는 것으로 간주되고 패널이 논의한 다른 출처로부터의 문헌이 디스커션 섹션에 포함되었다(예: 인쇄 전 전자출판 및 학술대회 초록). 높은 수준의 근거가 부족한 경우 권장 사항은 낮은 수준 근거 및 전문가 의견에 대한 패널의 검토를 기반으로 한다. NCCN 가이드라인의 개발 및 갱신에 대한 자세한 내용은 www.NCCN.org에서 확인할 수 있다.

1.2. 위험 인자

대략 85–90%의 환자들은 자발적이거나 간접적인 담배의 흡연이 원인이다.[2,29–33] 담배 연기에는 니트로사민, 벤조피렌 디올 에폭사이드 등의 많은 발암 화학물질이 포함되어 있다.[32,34] 폐암의 위험은 하루에 피우는 담배 갑수와 흡연년수(즉, 흡연 이력의 갑년)에 따라 증가한다. 흡연에 노출된 비흡연자 또한 간접흡연으로 인해 폐암 발병의 상대 위험(RR=1.24)이 증가하며, 다른 연구에서는 위험비 1.05로 위험이 크지 않음을 보고하였다.[30,34–37] 지속적인 흡연은 이차 원발암 발생, 치료 합병증, 약물 상호작용, 다른 담배 관련 질병, 삶의 질 저하와 생존율 감소

와 관련이 있다.

폐암에 대한 다른 가능한 위험 인자에는 만성폐쇄성폐질환 등의 병력, 암 병력, 폐암 가족력 및 기타 발암 물질에 대한 노출이 포함된다(www.NCCN.org에서 폐암 검진에 대한 NCCN 가이드라인 참조).[38,39] International Agency for Research on Cancer에서는 비소, 석면, 베릴륨, 카드뮴, 경유 매연 니켈 및 실리카를 포함하여 폐암을 유발하는 것으로 알려진 여러 물질을 보고한다.[40-42] 석면은 공기 중 섬유질에 노출된 사람, 특히 흡연자에서 폐암 위험을 증가시키는 알려진 발암 물질이다. 폐암의 약 3-4%가 석면 노출로 인해 발생하는 것으로 추정된다.[43] 석면은 악성 흉막 중피종 또한 유발한다(www.NCCN.org에서 악성 흉막 중피종에 대한 NCCN 가이드라인 참조). 라듐 226의 붕괴로 생성되는 방사성 가스인 라돈 가스도 폐암을 유발하는 것으로 보인다. 호르몬 대체요법이 여성의 폐암 위험에 영향을 미치는지 여부는 명확하지 않다. 20개 이상의 연구가 발표되었지만, 그 결과는 일치하지 않는다. 대규모 무작위 대조 연구에서 에스트로젠과 프로제스틴 호르몬 대체요법을 받은 폐경 후 여성에서 폐암 발병률은 증가하지 않았으나, 비소세포폐암 환자에서는 사망 위험이 증가하였다.[44] 에스트로젠만 투여 받은 여성에서는 폐암 발병 또는 사망 위험이 증가하지 않았다.[45]

1.3. 금연

폐암의 약 85-90%는 흡연으로 인해 발생한다.[31] 최근에 폐암 진단을 받은 20-49세 환자 중 남성의 81%와 여성의 72%가 흡연 경험이 있다.[1] 직접흡연은 폐암을 유발하며, 과거 흡연자도 비흡연자에 비해 폐암 발병 위험이 높다. 직접흡연과 폐암, 그리고 다른 암(방광암, 자궁경부암, 대장암, 신장암, 후두암, 구강암, 난소암, 췌장암, 인두암) 및 기타 질병 사이에는 인과 관계가 있다.[31] 흡연은 신체 거의 모든 기관에 해를 끼치며, 흡연자는 비흡연자에 비해 사망률이 증가한다.[46] 흡연자와 함께 사는 사람은 폐암의 위험이 증가한다.[35] 더욱 복잡한 것은 담배에 중독성이 강한 물질인 니코틴이 포함되어 있다는 것이다.

종양 전문의는 특히 암 환자에서 금연을 권장해야 한다(www.NCCN.org에서 금연에 대한 NCCN 가이드라인 참조).[47-50] 5A 체계는 유용한 도구이다(즉, Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange).[51] 담배를 끊는 것이 환자에게는 최선이다. 지속적인 흡연은 2차 원발암, 치료 합병증 및 생존율 감소와 관련 있다.[52] 일부 외과의사는 현재 흡연자에게 수술을 진행하지 않는데, 직접 흡연은 수술 후 폐합병증을 증가시킬 수 있기 때문이다.[53] 그러나 직접 흡연은 생존을 연장하는 수술적 치료에서 조기 폐암 환자를 배제하는 데 사용되어서는 안 된다. 금연을 촉진하는 FDA 승인 약물과 함께 행동 상담을 사용하는 프로그램은 매우 유용할 수 있다.[54] American Cancer Society (ACS)에는 *How to Quit Using Tobacco*에 대한 자료가 있다.

금연을 촉진하는 데 사용할 수 있는 약제에는 니코틴 대체제(예: 껌, 흡입기, 사탕, 코분무기, 패치), 서방형 부프로피온, 바레니클린이 포함된다.[55,56] 한 연구에 따르면 시티신이 구역, 구토 및 수면 장애와 같은 부작용이 더 많

이 보고되었지만 니코틴 대체 요법보다 더 효과적이라고 제안하였다.[57] 연구들에 따르면 바레니클린은 부프로피온이나 니코틴 패치보다 금연에 더 좋다.[58-60] 재발 예방에 대한 바레니클린의 효과는 명확하게 확립되지 않았다.[61] FDA는 신경정신과적 증상과 관련하여 바레니클린에 대한 경고를 발표하였다. 바레클린은 또한 시각 장애, 운동 장애, 의식상실 및 심혈관 장애와 관련이 있다. 따라서 트럭 및 버스 운전사, 조종사 및 항공 관제사에서 금지된다.[62-65] 바레니클린의 다른 부작용으로 구역, 비정상적인 꿈, 불면증 및 두통이 있다.[60,66,67] 부프로피온 또한 비슷하게 심각한 신경정신과적 증상과 관련 있을 수 있다. 니코틴 대체요법은 바레니클린이나 부프로피온에 비해 부작용이 적다.[68] 잠재적인 부작용에도 불구하고 동기가 부여된 환자에서 금연을 촉진하기 위해 약제를 사용하는 것이 더 유리할 수 있다.[68]

1.4. 폐암 검진

폐암은 전세계적으로 남성 암 사망의 주요 원인이며, 늦은 진단은 치료 성적을 향상시키는 데 주된 장애이다.[2,69,70] 국소 암은 완치 목적으로 치료될 수 있고, 다른 고형암(예: 자궁경부, 대장) 사망률이 검진 및 조기 발견으로 감소하는 것으로 보이기 때문에 폐암은 인구 기반 검진 접근의 적절한 대상이다. National Lung Screening Trial (NLST, ACRIN Protocol A6654)는 현재 또는 과거에 담배를 많이 피운 사람 53,000명 이상을 대상으로 하는 무작위 대조 연구로, 폐암을 발견하는 데 흉부 단순 촬영과 저선량 CT 스캔의 위험과 이점을 평가하였다.[71] NLST는 저선량 CT를 이용하여 고위험 인자를 가진 사람을 선별하는 것이 폐암으로 인한 사망률을 20% 감소시킴을 보였다.[72] 고위험 인자를 가진 대상자는 30갑년 이상의 흡연력이 있는 현재 또는 과거 흡연자(등록 전 15년까지 금연)이고 55세에서 74세 사이이며 폐암의 증거가 없는 사람이다.[71,73] NCCN, ACS, U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), American College of Chest Physicians, European Society for Medical Oncology (ESMO) 및 다른 기관들은 선택된 고위험 현재 및 과거 흡연자에 대하여 저선량 CT를 이용한 폐암 검진을 권장한다(www.NCCN.org에서 폐암 검진에 대한 NCCN 가이드라인 참조).[74-77] 저선량 CT 검진과 추척 관찰은 금연을 대체할 수 없으며, 환자는 금연 상담을 받아야 한다(www.NCCN.org에서 금연에 대한 NCCN 가이드라인 참조).

1.5. 분류 및 예후 인자

WHO는 생물학적 특성, 치료 및 예후에 따라 폐암을 두 가지 주요 분류로 나눈다: 비소세포폐암(본 가이드라인에서 논의됨) 및 소세포폐암(www.NCCN.org에서 소세포폐암에 대한 NCCN 가이드라인 참조).[78,79] 비소세포폐암은 모든 폐암 증례의 80% 이상을 차지하며 두 가지 주요 유형을 포함한다: 1) 선암, 대세포암 및 기타 아형을 포함하는 비편평세포암; 그리고 2) 편평세포(표피양)암.[3] 선암은 미국에서 볼 수 있는 폐암의 가장 흔한 아형이며 또한 비흡연자에서 가장 빈번하게 발생하는 조직형이다. 폐 선암 분류는 국제 패널에 의해 개발되었고

WHO에 채택되었다(본 디스커션에서 폐암의 병리학적 평가 참조).[78-80] 모든 비소세포폐암은 WHO 가이드라인을 이용한 아형에 따라 분류되어야 한다.[79] 가이드라인에는 광범위한 병리학 섹션이 포함되어 있다(비소세포폐암에 대한 NCCN 가이드라인에서 병리학적 분석 원칙 및 본 디스커션에서 폐암의 병리학적 평가 참조). 특정한 예후 인자로 진단 시 초기 질환, 양호한 수행도(ECOG 0,1), 유의미한 체중 감소 없음(<5%) 및 여성이 있다.[81]

표 1.1. NCCN categories of evidence and consensus

Category 1	There is uniform NCCN consensus, based on high-level evidence, that the recommendation is appropriate
Category 2A	There is uniform NCCN consensus, based on lower-level evidence including clinical experience, that the recommendation is appropriate
Category 2B	There is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement), based on lower-level evidence including clinical experience, that the recommendation is appropriate
Category 3	There is major NCCN disagreement that the recommendation is appropriate

범주가 지정되지 않은 경우 권장사항의 기본 지정은 범주 2A이다.

표 1.2. NCCN categories of preference

Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for select patient populations (defined with recommendation)

NCCN 지침의 모든 권고사항은 적합한 것으로 간주된다.

참고문헌

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
2. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1-19.
3. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021. National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2021. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/.

4. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2020. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/.
5. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e455S-e497S.
6. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):75.
7. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):973-982.
8. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet.* 2013;382(9893):709-719.
9. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(6):745-758.
10. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(3):292-295.
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-546.
12. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
13. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1056-1064.
14. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With *BRAF* V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol.* 2022;17(1):103-115.
15. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):860-867.
16. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):723-733.
17. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
18. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study.

J Clin Oncol. 2019;37(28):2518-2527.

19. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(4):347-357.
20. Pacheco JM, Gao D, Smith D, et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(4):691-700.
21. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1121-1126.
22. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, et al. Five-Year Survival in *EGFR*-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with *EGFR*-TKIs. *J Thorac Oncol.* 2016;11(4):556-565.
23. Singhi EK, Horn L, Sequist LV, Heymach J, Langer CJ. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the *EGFR*-Mutated/ALK-Rearranged Populations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:e187-e197.
24. Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1395-1408.
25. Zhao D, Chen X, Qin N, et al. The prognostic role of *EGFR*-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2017;7:40374.
26. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):123-129.
27. Ettinger DS, Cox JD, Ginsberg RJ, et al. NCCN Non-Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park).* 1996;10(11 Suppl):81-111.
28. NCCN Clinical Practice Gudelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Non Small Cell Lung Cancer (Version 1.2022). National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2021. www.NCCN.org.
29. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S.
30. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):561-570.
31. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atalanta (GA). U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
32. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1033-1034.
33. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J.* 1976;2(6051):1525-1536.

34. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007;36(5):1048-1059.

35. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2006.

36. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Bmj.* 1997;315(7114):980-988.

37. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6556):1217-1222.

38. Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55(5):1039-1046.

39. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med.* 1990;323(10):632-636.

40. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):453-454.

41. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med.* 2005;48(6):419-431.

42. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt C):11-465.

43. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect.* 1986;70:51-56.

44. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9697):1243-1251.

45. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(18):1413-1421.

46. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368(4):351-364.

47. Shiels MS, Gibson T, Sampson J, et al. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers. *J Clin Oncol.* 2014;32(35):3989-3995.

48. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e61S-e77S.

49. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368(4):341-350.

50. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. *Jama.* 2012;308(15):1573-1580.
51. Five Major Steps Intervention (The "5 A's"). Vole. December. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. bit.ly/1jXzEvC.
52. Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(12):2404-2411.
53. Marino KA, Little MA, Bursac Z, Sullivan JL, Klesges R, Weksler B. Operating on Patients Who Smoke: A Survey of Thoracic Surgeons in the United States. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(3):911-916.
54. Treating Tobacco Use and Dependence. Vol. April. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Qualtity; 2013.
55. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):Cd009329.
56. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;312(2):155-161.
57. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2353-2362.
58. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax.* 2008;63(8):717-724.
59. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama.* 2006;296(1):56-63.
60. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama.* 2006;296(1):47-55.
61. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):Cd006103.
62. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, et al. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. *Am J Ther.* 2013;20(3):235-246.
63. Haber SL, Boomershine V, Raney E. Safety of varenicline in patients with cardiovascular disease. *J Pharm Pract.* 2014;27(1):65-70.
64. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation.* 2014;129(1):28-41.
65. Xi ZX. Preclinical Pharmacology, Efficacy and Safety of Varenicline in Smoking Cessation and Clinical Utility in High Risk Patients. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2010(2):39-48.
66. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.*

2014;96(3):390-396.

67. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther.* 2009;31(3):463-491.
68. Hays JT, Ebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. *Drugs.* 2010;70(18):2357-2372.
69. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002;346(2):126-128.
70. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol.* 1999;17(6):1794-1801.
71. Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology.* 2011;258(1):243-253.
72. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
73. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(23):1771-1779.
74. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e78S-e92S.
75. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1462-1474.
76. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(2):88-105.
77. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160(5):330-338.
78. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260.
79. Travis MD BE, Burke AP, et al. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, Volume 7. Lyon. .* International Agency for Research on Cancer; 2015.
80. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-285.
81. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1986;4(5):702-709.

2. 진단

2.1. 영상의학적 진단

2.1.1. 우연히 발견된 폐결절

고위험 무증상 환자의 조기 진단을 위해 폐암 검진이 권장된다. 위험 평가는 폐암에 걸릴 위험이 높고 따라서 저선량 CT로 선별할 수 있는 환자를 결정하는 데 사용된다.[1] 임상의는 어떤 환자가 선별 대상인지 결정하고 어떻게 저선량 CT 소견을 평가하고 추적관찰 할지를 결정하기 위해서 위험 평가 기준에 대해 NCCN 폐암 선별 지침을 참조한다.[2] NCCN 폐암 검진 지침은 NLST에 보고된 저선량 흉부CT 검진 결과의 위양성을 줄이기 위해 American College of Radiology이 개발한 LungRADs 시스템과 조화를 이루도록 개정되었다.[3]

비소세포폐암을 위한 NCCN 지침에서 우연히 발견된 폐결절에 대한 진단 알고리즘은 폐암 선별을 위한 NCCN 지침의 정보가 포함되어 있다. 흉부CT에서 우연히 발견된 고형 결절 혹은 반고형결절의 진단 알고리즘은 Fleischner Society 가이드라인 기준에 근거하여 양성 스캔 결과로 6 mm의 cutoff 값을 사용한다(비소세포폐암에 대한 NCCN 지침 참조).[4-8] Fleischner Society 지침은 추적 관찰에 조영제가 포함된 CT가 필요한지, 저선량 CT가 충분한지 여부를 명시하지는 않는다. 저선량 CT는 더 나은 진단적 성능을 위해 조영 증강이 필요하지 않는 한 NCCN 지침에서 선호하는 권장 사항이다.

고형 결절과 아고형 결절은 흉부CT 스캔에서 볼 수 있는 두 가지 주요 폐 결절 유형이다. Fleischner Society는 고형 및 아고형 결절 환자에게 다음과 같이 권고한다.[6,8] 아고형 결절은 (1) 순수간유리음영 혹은 순수간유리결절로 알려진 비고형결절과 (2) 간유리 성분과 고형 성분이 모두 포함된 부분고형결절을 포함하고 있다.[8-11] 비고형결절은 주로 선암상피내암종(Adenocarcinoma in situ, AIS) 또는 미세침습폐선암(Minimally Invasive Adenocarcinoma)으로 이전에 기관지폐포암(bronchioloalveolar carcinoma, BAC)으로 알려져 있었다. 이러한 비고형결절이 있는 환자에서 결절이 완전히 절제된다면 100%의 5년 생존율을 보일 수 있다.[8,9,11-15] CT에서 우연히 발견된 비고형결절 중 많은 수가 사라질 수 있으며, 지속되는 많은 경우에도 임상적으로 유의미한 암으로 진행되지 않을 수도 있다. 고형 및 부분고형 결절은 침습적이고 빠르게 성장하는 암일 가능성이 높기 때문에 이러한 인자가 결절의 추적 관찰에 반영되었다(NCCN 폐암 검진 지침 참조).[2,6,8]

환자에 대한 모든 소견과 인자는 폐암 진단하기 전, 치료 시작 전에 다학제 진단 팀에 의해 신중하게 평가되어야 한다. NCCN 지침은 결절의 유형과 다른 환자 요인에 대한 다학제적 평가에 따라 저선량 CT 스캔에서 암의 고위험 결절에 대한 생검 또는 외과적 절제를 권장하며, 암의 저위험 결절에 대한 추적관찰을 권장한다. CT를 여러 번 시행하는 환자의 경우 가장 중요한 방사선학적 인자는 이전 영상 연구와 비교할 때 관찰되는 결절의 변화이며, 변화여부는 크기와 밀도를 모두 함께 고려해야 한다. NLST에서 악성도가 의심되는 것으로 간주되는 결절 크기에 대한 원래 cutoff값을 사용할 때 저선량 CT에서 위양성 결과(예: 양성 폐내 림프절, 석회화되지 않은 육아종)가 자주 발생했다.[16] 암이 의심되는 결절에 대한 American College of Radiology이 권장하고 LungRADs 시스템에 통합되어 수정된 cutoff 값은 저선량 CT의 위양성률을 줄였다.[17-19]

2.1.2. 크기가 큰 종양

NCCN 지침은 종양의 크기와 위치, 종격동 전이 혹은 전이 여부, 환자 특성(예: 동반 질환) 및 기관의 전문성을 고려하여 진단 전략을 각각의 환자 별로 개별화되어야 한다고 권고한다. 진단 전략은 다학제적 환경에서 결정되어야 한다. NSCLC 알고리즘에 설명된 몇 가지 요인에 따라 조직 생검(생검 유형 포함) 또는 외과적 절제가 적절한지 여부를 결정한다(NCCN 지침에 나온 Principles of Diagnostic Evaluation 참조). 예를 들어, 수술 전 생검은 수술 중 진단이 어렵거나 매우 위험한 것으로 보이는 경우(예: 쐐기 또는 수술 중 중심부바늘생검을 하기 어려운 작고 중심적인 병변)에 적합할 수 있다. 선호하는 생검 기법은 질병 부위에 따라 다른데, 예를 들어 말초 결절이 의심되는 환자에게는 방사형 기관지내초음파(radial EBUS), 전자기유도 네비게이션 기관지내시경(ENB; Electromagnetic Navigation Bronchoscopy) 또는 경흉부바늘흡인(Transthoracic needle aspiration)이 권장된다.[20]

PET/CT 영상은 가장 높은 병기를 시사하는 부위를 확인할 수 있기 때문에 조직 생검 부위를 선택하기 전에 유용하다. 종격동 림프절 전이가 의심되는 환자의 경우, 종격동 림프절에 대한 조직학적 검사가 중요하다. 이를 위해 내시경 초음파 유도하에 세침흡인(EUS-FNA, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration), 기관지내초음파 유도 경기관지 세침흡인(EBUS-TBNA, endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration), 전자기유도 네비게이션 기관지내시경(ENB; Electromagnetic Navigation Bronchoscopy), 로봇 기관지 내시경 또는 종격동경을 포함하는 비침습적 또는 침습적 방법을 통해 종격동 림프절을 평가한다(NCCN 지침에 나온 Principles of Diagnostic Evaluation 참조). 임상의들은 비침습적 방법과 침습적 방법을 모두 사용해 비소세포폐암의 병기를 설정하게 된다.[21] 각각의 조직검사 방법은 특징이 있는데 EBUS의 경우는 2R/2L, 4R/4L, 7, 10R/10L 및 폐문부 림프절에 대한 조직검사가 가능하며, EUS는 5, 7, 8, 그리고 9번 림프절에 대한 조직검사가 가능하다.

생검 또는 외과적 절제를 통한 병리학적 결과로 비소세포폐암이 진단되면 추가적인 검사와 병기설정이 필요하며,

이를 통해 환자에게 가장 적절하고 효과적인 치료계획이 수립된다. 진단, 병기설정 및 계획된 폐절제(예: 엽 절제술)는 조기 비소세포폐암 환자를 위한 이상적인 수술 절차다. 폐암의 수술 전 또는 수술 중 조직 진단은 소엽 절제술, 쌍엽 절제술 또는 전폐 절제술을 하기 전에 확립되어야 한다. 수술 전 또는 수술 중 조직 진단이 위험하거나 신뢰할 수 없는 것으로 보이는 경우 다학제적 평가를 통해 가장 안전하고 효율적인 진료 방법을 결정하거나 조직 검사가 너무 위험하거나 어려운 경우 해부학적인 폐절제가 조직학적 확진 없이 시행할 수 있다.

참고문헌

1. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. *PLoS Med.* 2014;11(12):e1001764.
2. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
3. American College of Radiology. Lung CT screening reporting and data system (Lung-RADS). https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS., 2016.
4. Blagev DP, Lloyd JF, Conner K, et al. Follow-up of incidental pulmonary nodules and the radiology report. *J Am Coll Radiol.* 2014;11(4):378-383.
5. Gould MK, Tang T, Liu IL, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(10):1208-1214.
6. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2005;237(2):395-400.
7. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228-243.
8. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2013;266(1):304-317.
9. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 5):S537-546.
10. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722.
11. Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. *Cancer Imaging.* 2013;13(3):365-373.
12. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology.* 2007;245(1):267-275.

13. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-285.
14. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):668-684.
15. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *Radiology.* 2015;277(2):555-564.
16. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
17. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging.* 2014;29(5):310-316.
18. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(3):273-276.
19. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med.* 2015;162(7):485-491.
20. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S.
21. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S.

2.2. 핵의학적 진단

2.2.1. 진단 및 병기설정

FDG PET/CT 검사를 이용하여 모든 비소세포폐암 환자의 병기설정에서 정확한 병기평가를 할 수 있다.[1,2] 특히, 조기 폐암 환자에서는 PET/CT로 정확한 병기평가를 하여 불필요한 수술을 피할 수 있다.[3,4]

PET/CT를 사용하여 원발 종양의 범위를 평가하여 보다 정확한 병기설정을 할 수 있다. 가장 악성도가 높은 부위에서 조직검사를 하는 것이 필요하므로, 크기가 큰 종양에서 PET/CT 영상은 조직검사 부위를 정하는 데에도 유용하다. 방사선치료에 앞서 시행하는 PET/CT는 표적병변의 윤곽을 보다 정확하게 정할 수 있다.[5] 특히 무기폐가 있거나 CT 조영제가 금기일 경우에 보다 더 유용하다.[5,6] 방사선 조사범위 결정에 PET/CT를 적용한 경우, CT만 사용한 경우보다 재발은 감소하고 생존기간이 증가하는 경향을 보였다.[7,8]

종격동 림프절의 평가는 폐암 환자의 병기설정에서 필수적인 요소이며 FDG PET/CT는 폐문 및 종격동 림프절의 초기평가에 유용하다(ie, N1, N2, or N3 림프절 전이 여부). 임상적으로는 환자의 병기설정에 비침습적인 방법과 침습적인 방법을 병용한다.[9,10] 해부학적인 변화가 아닌 종양의 생리적 변화를 반영하는 PET은 CT보다 예민하다. 종격동 림프절 병기설정에서 PET의 예민도, 특이도, 음성예측도는 78%, 81%, 그리고 89%로 보고되었다.[2] N2와 N3 림프절 전이에 대해서 PET은 CT보다 예민도가 높았다(70% vs. 65%).

조기폐암의 경우에는 원격전이를 배제하기 위해서 PET/CT를 시행한다.

대부분 PET/CT는 두개골기저부에서 허벅지까지 촬영하게 되며, 전신 PET/CT(머리끝에서 발끝)를 시행할 수도 있다. 병기설정을 위한 PET/CT는 수술 전 60일 이내에 시행되어야 한다. 빠르게 진행할 수 있는 비소세포폐암의 특성상 방사선치료 시작 전 3주 이내로 PET/CT 촬영을 하는 것이 이상적이다.[11,12]

치료 전 비소세포암 환자의 PET/CT에서 측정한 원발 종양의 FDG 섭취 정도는 유의한 예후 예측인자로, FDG 섭취가 높은 경우 재발과 사망 위험이 증가한다.[13,14]

2.2.2 재발 진단

재발암이 의심 또는 진단된 경우에 FDG PET/CT 촬영을 권고한다. 무기폐, 경화, 방사선섬유화 등과 같은 양성병변들은 일반적인 CT 영상에서 종양과 구분이 어려울 수 있어서 악성 병변과의 감별에 PET/CT가 유용하다.[15-17]

2.2.3 치료반응 평가

선행치료에 대한 영상반응 평가는 때로는 어려울 수 있지만, PET/CT를 시행하는 것이 병진행이나 새로 생긴 전이병변 가능성을 배제하기 위하여 필요하다.[18,19] 근치적 방사선 또는 항암방사선 치료 중 PET/CT를 이용한 조기 반응평가는 국소종양 제어 및 예후를 예측하는 데 도움이 된다.[20] 근치적 방사선 또는 항암방사선 치료 후 PET/CT를 이용한 반응 평가는 증상/징후, CT 보다 조기에 병 진행을 발견하고, 치료방침 결정에 도움을 줄 수 있다.[20-24] 고식적 항암치료에 대한 PET/CT를 이용한 반응평가는 여러 연구에서 일관되게 CT 기반의 반응평가 보다 조기에 치료반응을 평가 예측할 수 있으며, 예후를 더 잘 예측할 수 있는 것으로 보고 하고 있다.[25-31] 최근에 많이 사용되는 면역관문억제제에 대한 PET/CT를 이용한 반응평가는 여러 새로운 PET 지표들이 예후를 예측하는 데 도움을 줄 수 있는 것으로 보고가 되고 있지만, 임상적 유용성에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.[32,33]

2.2.4 소세포폐암

소세포폐암에 대한 병기설정 검사들은 가능한 동시다발적으로 신속하게 진행하되 초기 진단 평가에는 병력청취 및 신체검진; 병리소견 검토; 임상 검사실 검사; 흉부/복부/골반에 대한 조영증강 CT 스캔; 그리고 뇌 MRI(권장) 또는 조영증강 뇌 CT 스캔을 권고하며, 병의 범위를 명확히 할 필요가 있을 경우 PET/CT를 권고한다.[34,35] PET/CT 스캔(두개골기저부에서 허벅지까지)은 질병의 범위를 명확히 하고 치료 계획을 세우기 위해 필요하다.[36,37] 소세포폐암은 대사가 매우 증가되어 있는 질환으로서 PET 스캔은 소세포폐암 환자에서 병기설정의 정확도를 높일 수 있다.[38-40] 대부분의 경우 림프절 전이나 뇌 이외의 전신전이 병변에 대해서, PET/CT는 CT보다 우수하다.[41]

PET를 시행한 환자의 약 19%는 제한병기(limited stage)에서 확장병기(extensive stage)로 병기가 올라가나, 11%에서는 확장병기에서 제한병기로 병기가 내려간다.[34] PET을 이용한 병기설정으로 치료방침의 변화가 약 27%에서 보고되었는데 주로 흉곽 내에 추가 병소의 발견으로 계획된 방사선 치료 부위의 변경이 주된 이유였다.[34,38,42]

치료 전 소세포폐암 환자에서 원발 종양의 FDG 섭취 정도는 유의한 예후예측 인자이며,[43,44] PET에서 완전관해를 보인 경우는 그렇지 않은 경우에 비하여 무진행생존기간이 더 길다.[45]

소세포폐암 치료 후 PET을 이용한 재발 진단 및 치료반응 평가 목적의 연구들은 많지 않으나 기존 고식적인 검사들보다는 일관되게 정확한 소견을 보여주며[42,45,46] 치료 후 재병기결정시 PET으로 52%의 환자에서 치료방침이 변경된다.[45] 다만 좀더 많은 예에서 전향적인 연구로 그 유용성을 증명할 필요가 있다.

참고문헌

1. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S.
2. Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):2090-2096.
3. Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2357-2362.
4. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9315):1388-1393.
5. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol.* 2009;91(1):85-94.
6. Gerbaudo VH, Julius B. Anatomo-metabolic characteristics of atelectasis in F-18 FDG-PET/CT imaging. *Eur J Radiol.* 2007;64(3):401-405.
7. Mäurer M, Käsmann L, Fleischmann DF, et al. PET/CT-based adaptive radiotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer in multicenter yDEGRO ARO 2017-01 cohort study. *Radiation Oncology.* 2022;17(1):29.
8. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):581-592.
9. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax.* 2007;62(8):696-701.
10. Rogasch JMM, Frost N, Bluemel S, et al. FDG-PET/CT for pretherapeutic lymph node staging in non-small cell lung cancer: A tailored approach to the ESTS/ESMO guideline workflow. *Lung Cancer.* 2021;157:66-74.
11. Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, et al. Joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[18F]FDG PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer V1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2022;49(4):1386-1406.
12. Everitt S, Herschtal A, Callahan J, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116(21):5030-5037.
13. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on

F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2014;9(6):834-842.

14. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146195.
15. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics.* 2013;33(6):1817-1834.
16. van Loon J, van Baardwijk A, Boersma L, Ollers M, Lambin P, De Ruysscher D. Therapeutic implications of molecular imaging with PET in the combined modality treatment of lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(5):331-343.
17. Huang K, Dahele M, Senan S, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)--can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2012;102(3):335-342.
18. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(6):1229-1235.
19. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3333-3339.
20. Cremonesi M, Gilardi L, Ferrari ME, et al. Role of interim (18)F-FDG-PET/CT for the early prediction of clinical outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) during radiotherapy or chemo-radiotherapy. A systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(11):1915-1927.
21. Daly ME, Beckett LA, Chen AM. Does early posttreatment surveillance imaging affect subsequent management following stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer? *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(4):240-246.
22. Ebright MI, Russo GA, Gupta A, Subramaniam RM, Fernando HC, Kachnic LA. Positron emission tomography combined with diagnostic chest computed tomography enhances detection of regional recurrence after stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3):709-715.
23. Pastis NJ, Jr., Greer TJ, Tanner NT, et al. Assessing the usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT scan after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Chest.* 2014;146(2):406-411.
24. van Loon J, Grutters J, Wanders R, et al. Follow-up with 18FDG-PET-CT after radical radiotherapy with or without chemotherapy allows the detection of potentially curable progressive disease in non-small cell lung cancer patients: a prospective study. *Eur J Cancer.* 2009;45(4):588-595.

25. Ding Q, Cheng X, Yang L, et al. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). *J Thorac Dis.* 2014;6(6):677-683.
26. Ordu C, Selcuk NA, Akosman C, et al. Comparison of metabolic and anatomic response to chemotherapy based on PERCIST and RECIST in patients with advanced stage non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(1):321-326.
27. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(Suppl 1):55-66.
28. Shang J, Ling X, Zhang L, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(11):1945-1953.
29. Stefano A, Russo G, Ippolito M, et al. Evaluation of erlotinib treatment response in non-small cell lung cancer using metabolic and anatomic criteria. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;60(3):264-273.
30. Tauhardt E, Reissig A, Winkens T, Freesmeyer M. Early detection of disease progression after palliative chemotherapy in NSCLC patients by (18)F-FDG-PET. *Nuklearmedizin.* 2014;53(5):197-204.
31. Zwitter M, Rajer M, Stanic K, et al. Intercalated chemotherapy and erlotinib for non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(8):833-839.
32. Léger MA, Routy B, Juneau D. FDG PET/CT for Evaluation of Immunotherapy Response in Lung Cancer Patients. *Semin Nucl Med.* 2022;52(6):707-719.
33. Sheikhbahaei S, Verde F, Hales RK, Rowe SP, Solnes LB. Imaging in Therapy Response Assessment and Surveillance of Lung Cancer: Evidenced-based Review With Focus on the Utility of (18)F-FDG PET/CT. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(6):485-497.
34. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2012;11(1):253-258.
35. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer.* 2008;112(8):1827-1834.
36. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e400S-e419S.
37. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(1):99-104.
38. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3248-3254.
39. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-

cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol.* 2007;18(2):338-345.

40. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7 Suppl 2:S1-26.
41. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(12):1614-1620.
42. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, Stumpe KD, von Schulthess GK, Steinert HC. Whole-body (18)F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2003;44(12):1911-1917.
43. Pandit N, Gonen M, Krug L, Larson SM. Prognostic value of [18F]FDG-PET imaging in small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(1):78-84.
44. Zhu D, Wang Y, Wang L, et al. Prognostic value of the maximum standardized uptake value of pre-treatment primary lesions in small-cell lung cancer on 18F-FDG PET/CT: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2018;59(9):1082-1090.
45. Blum R, MacManus MP, Rischin D, Michael M, Ball D, Hicks RJ. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol.* 2004;27(2):164-171.
46. Arslan N, Tuncel M, Kuzhan O, et al. Evaluation of outcome prediction and disease extension by quantitative 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2011;25(6):406-413.

2.3. 조직검사 방법

폐암 발병 위험요인과 영상의학적 소견으로 1기 또는 2기 폐암이 강력히 의심되는 경우에 수술 전 조직검사를 생략할 수 있다. 생검은 시간, 비용 및 시술에 따른 위험만 추가되므로 수술 가능한 폐암이라면, 치료결정을 위해 필요하지는 않을 것이다. 그러나 만일 원발성 폐암이 아닐 것으로 의심되는 경우이거나, 수술 중 진단이 어렵거나 매우 위험한 경우라면, 수술 전 조직검사를 시행하는 것이 필요하다.

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 이용한 생검과 경피적 폐생검이며, 이밖에 기관지내시경을 이용한 림프절 생검, 종격동 내시경검사, 초음파 기관지내시경을 이용한 세침흡인술, 흉막생검, 흉강경을 이용한 생검 등이 있다. 또한 최근 기관지내시경을 이용한 말초병변 조직검사로 전자기 유도 네비게이션 기관지내시경, 가이드 시스를 이용한 초음파 기관지내시경, 로봇 기관지내시경 등이 있다.

초기 진단에서 가장 민감도가 높으면서 덜 침습적인 방법으로 진단을 시도해야 한다. 중심부 종괴나 기관 내 침범이 의심되는 경우에는 기관지내시경을 시행해야 한다. 말초 병변에 대해서는 경피적 폐생검, 전자기 유도 네비게이션 기관지내시경, 가이드 시스를 이용한 초음파 기관지내시경, 로봇 기관지내시경 등이 유리하다. 림프절 전이가 의심되는 경우에는 초음파 기관지내시경을 이용한 세침흡입술, 내시경초음파 세침흡입술, 종격동 내시경검사 등을 시행해야 한다.

흉수가 있는 경우에는 반드시 흉수 세포검사를 시행해야 하며, 한번의 검사에서 음성이 나왔다고 악성 흉수가 배제되는게 아니기 때문에, 반복 천자나 내과적 또는 외과적 흉강경 검사를 통한 흉막 조직검사가 필요하다. 단독 전이가 의심되는 경우에는 가능하다면 전이 부위에서 조직검사를 시행하여 확인해야 한다. 다발성 전이가 의심되는데 전이 의심 부위에서의 조직검사가 어려운 경우, 가장 덜 침습적인 방법으로 폐병변에서 조직검사를 시행할 수 있다.

2.3.1. 경피적 침생검(percutaneous needle biopsy)

CT 또는 투시검사(fluoroscopy) 유도하에 시행을 하며, 폐의 주변부에 위치하고 있어서 기관지내시경으로 접근이 어려운 병변의 진단에 특히 유용한 최소침습적 시술로, 민감도와 특이도가 각각 90~97%와 90~100%인 정확도가 매우 높은 검사이다.[1] 합병증으로는 가장 흔하게는 기흉이 있으며, 그 외에 폐출혈, 객혈, 공기 색전증 등이 있을 수 있다.[2] 시술방법은 크게 세침흡인(fine-needle aspiration)과 중심부바늘생검(core needle biopsy)으로 나뉘어지나, 우리나라에서는 더 많은 양의 검체를 얻을 수 있는 중심부바늘생검(core needle biopsy)이 주

로 쓰이고 특히 한번에 여러 개의 조직을 얻을 수 있는 동축기법(coaxial technique)이 가장 많이 쓰이고 있다.[3] 위험인자와 영상의학적인 소견을 바탕으로 임상적으로 1기 또는 2기 폐암이 강하게 의심되는 경우, 수술 전 경피적 침생검이 필수적이지는 않다. 1기 폐암에서 수술 전 경피적 침생검이 흉막 재발과 관련 있다는 한 메타분석 결과도 있었다.[4] 최근에는 재발한 환자에서 *EGFR*-TKI 같은 약제의 내성 돌연변이 등을 확인하기 위해 시행하는 재생검도 늘고 있다.

2.3.2. 기관지내시경검사(bronchoscopy)

기관지내시경 검사는 수술적 절제 전에 필요하다. 만일 중심부에 위치한 종양이 생검, 수술 계획(예, 소매 절제 가능성) 또는 수술 전 기도 준비(예, 폐쇄성 병변의 중심을 제거)를 위해 절제 전 평가가 필요하다면, 수술 전 기관지내시경 검사가 필요하다.

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.

중심형 폐암의 경우에는 폐암 진단을 위한 기관지내시경의 전반적인 민감도는 88%이다.[1] 조직생검만의 진단 민감도는 74%이며, 기관지세척(bronchial washing), 기관지찰과술(bronchial brushing)의 민감도는 각각 48%와 59%로 낮지만 조직생검과 같이 시행함으로써 전체 민감도를 올릴 수 있다. 육안적으로 종양이 보였을 때 최소 3번 이상의 조직검사가 권고된다. 중심형 폐암의 경우에도 외부압박 소견만 보이는 경우에는 진단율이 낮다.

기관지내시경검사상 병변이 관찰되지 않는 말초형 폐암의 경우 병변이 의심되는 분절에서 기관지세척, 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy) 등을 시행할 수 있다. 진단율은 종양의 크기에 따라 다른데 2 cm 미만이면 시행하기 어렵고 2 cm 이상이면 60% 이상의 진단율을 기대할 수 있다.[5]

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 암부위에서 형광을 발하여 쉽게 병소

를 찾을 수 있으며 또한 레이저 치료도 할 수 있다. 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.

2.3.3. 전자기 유도 네비게이션 기관지내시경, 가이드 시스를 이용한 초음파 기관지내시경, 로봇 기관지내시경

말초 폐암인 경우 통상적인 기관지내시경 검사로는 조직진단이 어려울 수 있어 전자기 유도 네비게이션 기관지내시경, 가이드 시스를 이용한 초음파 기관지내시경, 로봇 기관지내시경 등을 이용하여 진단을 시도한다.

전자기 유도 네비게이션 기관지내시경은 시술 전에 CT 영상으로 3차원 가상 기관지경 영상을 만들고, 환자는 가슴 주위에 전자기장을 생성하는 전자기 보드위에 눕고, 3차원 가상 기관지경 영상과 실제 환자의 기도 위치를 일치시킨 후 가상 기관지경 영상 유도로 표적 병변에 도달하여 조직을 얻는 방법이다. 민감도는 71.1%이며 전체적인 진단 정확성은 73.9%로 알려져 있다.[6] 가능하다면 방사선투시를 사용하는 것이 안전하며, 합병증으로 기흉 발생이 3.1%로 보고되고 있다.

가이드 시스를 이용한 초음파 기관지내시경은 가이드 시스와 초음파가 달려 있는 가는 탐침자를 표적 병변까지 도달하여 실시간으로 병변에 도달했음을 확인한 뒤, 가이드 시스를 거치시키고 초음파 탐침자를 제거하고 그 위치에서 조직검사 겸자를 넣고 조직을 얻는 방법이다. 진단율은 70–73%로 보고되고 있고, 합병증으로는 기흉 발생이 0–5.1%로 보고되고 있다.[7,8]

경피적 폐생검의 민감도가 90% 이상임에 반하여 전자기 유도 네비게이션 기관지내시경이나 가이드 시스를 이용한 초음파 기관지내시경을 통한 말초 병변의 진단율이 약 70% 정도라서, 이를 극복하고자 새롭게 로봇 기관지내시경이 개발되었다. 로봇 기관지내시경은 전자기 유도의 도움을 받으면서 시술자가 직접 병변을 관찰하면서 시술을 진행할 수 있으며 형상 감지 기술(shape sensing technology)을 적용하여 진단율을 86%까지 보고하였다.[9]

2.3.4. 기관지내시경초음파-경기관지 세침흡인술 (EBUS-TBNA)

비소세포폐암에서 전신 전이가 없는 경우에 정확한 종격동 병기 평가는 치료 방침 결정 및 환자 예후 예측을 위해서 매우 중요하다.[5] 그러나, 아직까지 흉부 CT와 PET/CT와 같은 영상 검사는 종격동 림프절 전이 평가에 있어서 제한점을 가지고 있으며, 조직 검사를 통해서 림프절 전이 여부를 확인하는 것이 필요하다. 이러한 종격동 림프절에 대한 침습적 조직 검사는 종격동 림프절 비대(단경 >10 mm) 또는 PET/CT에서 림프절에 섭취가 증가한 경우뿐 아니라 정상 종격동 소견 이어도 종격동 림프절 전이의 가능성이 높은 경우를 포함한다.

2.3.4.1. 비소세포폐암에서 침습적 종격동 림프절 조직 검사의 적응증

2.3.4.1.1. NCCN (Version3.2022) 지침[6]

임상적 병기 IA 중심부 병변(폐의 내측 2/3까지 위치하는 경우)부터 IIIC 병기까지에 대해서 조직 검사로 종격동 림프절 전이를 평가할 것을 권고하고 있으며, IA 말초 병변(폐의 외측 1/3에 위치하는 경우)에 대해서는 침습적 조직 검사를 선택적으로 고려하도록 하여 좀 더 낮은 수준으로 권고하고 있다. 그리고, CT와 PET/CT에서 정상 종격동이고 종양의 크기가 1 cm 미만이거나 비고형 종양(non-solid tumor)이 3 cm 미만인 경우 종격동 림프절 전이의 빈도가 매우 낮음을 고려하여 이런 경우에도 침습적 조직 검사를 선택적으로 시행할 것을 권고하고 있다.

2.3.4.1.2. 개정된 ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) 지침[7]

CT와 PET 또는 PET/CT 검사에서 종격동에 이상 소견을 보이는 경우와 종격동이 정상 소견이더라도 1)원발 종양이 중심부에 위치한 경우(폐의 내측 2/3까지 위치한 경우), 2) N1 림프절이 양성인 경우, 3) 원발 종양 크기가 3 cm를 초과하는 경우에는 침습적 종격동 림프절 조직 검사를 권고하고 있다.

2.3.4.1.3. ACCP (American College of Chest Physician) 지침[8]

전신 전이 없이 종격동 림프절이 단경 1 cm 초과하여 커지거나 PET에서 섭취를 보여서 N2/3 전이가 의심되는 경우 종격동 림프절 조직 검사를 권고하고 있다. 아울러, 흉부 CT와 PET에서 정상 종격동이어도 N2/3 림프절 전이의 빈도가 중등도로 증가하는 1) 중심부 종양(폐의 내측 1/3까지 위치한 경우) 또는 N1 림프절 비대가 동반된 경우에도 침습적 종격동 림프절 조직 검사를 권고하고 있다. 그러나, N1/2/3 림프절 전이 의심 소견 없이 말초에 위치한(폐의 외측 2/3에 위치한 경우) 3 cm 이하의 종양에 대해서는 침습적 종격동 림프절 조직 검사를 권고하지 않고 있다.

2.3.4.1.4. ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) / ERS (European Respiratory Society) / ESTS 지침[9]

CT 또는 PET/CT에서 정상 종격동 소견 이어도 중심부(폐 내측 1/3에 위치한 경우) 종양인 경우 침습적 종격동 림프절 조직 검사를 권고하고 있다. 또한, 정상 종격동 소견이면서 말초 부위 폐암 인 경우 1) CT 또는 PET/CT에서 N1 양성, 2) 원발 부위 종양에 PET 섭취가 없는 경우, 3) 종양 크기가 3 cm 이상의 조건 중 한 가지 이상 만족하면 침습적 종격동 림프절 조직 검사를 시행하는 것을 권고하고 있다.

2.3.4.2. 비소세포폐암에서 침습적 종격동 림프절 조직 검사 방법 및 범위

2.3.4.2.1 NCCN (Version 3.2022) 지침[6]

침습적 종격동 림프절 조직 검사로 종격내시경술(mediastinoscopy), 종격절개술(mediastinotomy), 기관지내시경 초음파(endobronchial ultrasound: EBUS), 내시경초음파(endoscopic ultrasound: EUS), CT 유도하 조직 검사(CT-guided biopsy), 흉강경(video-assisted thoracoscopy) 등을 권고하고 있다. 만일 EBUS ± EUS를 먼저 시행한 경우에는 반드시 7번 림프절과 병변과 병변과 반대편 림프절을 포함하여 평가할 것으로 권고하고 있으며, 비정상적 종격동 소견(림프절 크기 증가 또는 PET 섭취 양성)인 경우 EBUS 검사에서 음성이면 수술 전 반드시 종격내시경술을 시행할 것을 권고하고 있다.

2.3.4.2.2. 개정된 ESTS 지침[7]

종격동이 비정상인 경우는 먼저 EBUS / EUS를 시행하고 만일 검사 결과가 음성인 경우에는 종격내시경술로 다시 확인할 것으로 권고하고 있다. 종격동이 정상인 경우에 침습적 조직 검사 방법으로는 EBUS / EUS 또는 종격내시경술을 시행하고 검사 결과가 음성인 경우 추가로 조직학적인 확인 없이 수술적 절제하는 것을 권고하고 있다. 조직 검사의 범위는 반드시 4R, 4L과 7번 림프절을 포함하고 가능하면 2R과 2L도 포함할 것을 권고하고 있다.

2.3.4.2.3. ACCP 지침[8]

정상 및 비정상 종격동 소견 모두에서 EBUS / EUS와 같은 초음파 내시경 검사를 수술에 우선해서 시행할 것을 권고하고 있다. 만일, 초음파내시경 검사가 음성이더라도 종격동 림프절 전이 가능성이 높다고 판단되는 상황에서는 종격내시경술 또는 흉강경으로 수술적 평가를 추가로 시행할 것을 권고하고 있다. Level B이상의 체계적인 림프절 조직 검사(systematic sampling)를 위해서 초음파내시경 및 종격내시경술 모두 2R, 4R, 7, 4L, 2L 림프절을 포함하여 조직 검사할 것을 권고하고 있다.[10]

2.3.4.2.4. ESGE / ERS / ESTS 지침[5]

EBUS와 EUS를 한 가지만 시행하는 것보다는 두 가지 검사를 함께 시행하는 것을 권고하고 있다. 만일 두 가지 검사를 함께 시행할 수 없는 경우는 EBUS를 시행한 것을 권고하고 있다. 조직 검사의 범위는 최소한 4R, 4L, 7 림프절은 반드시 포함할 것을 권고하고 있다.

2.3.4.3. 소세포폐암에서 침습적 종격동 림프절 조직 검사

NCCN (Version 2.2022) 지침에서 소세포폐암에서 임상적 병기 I-IIA (T1-2N0M0)에서 수술 전 검사로 침습적 종격동 림프절 조직 검사를 시행하고 검사 결과가 음성인 경우 수술적 절제를 고려할 수 있다고 권고하고 있

다.[11] 침습적 종격동 림프절 조직 검사로 종격내시경술, 종격절개술, 기관지내시경초음파, 내시경초음파, 흉강경 등을 권고하고 있다.

참고문헌

1. Yoon SH, Lee SM, Park CH, et al. 2020 Clinical Practice Guideline for Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy of Pulmonary Lesions: A Consensus Statement and Recommendations of the Korean Society of Thoracic Radiology. Korean J Radiol. 2021;22(2):263-280.
2. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. Eur Radiol. 2017;27(1):138-148.
3. Jo Y, Han DH, Beck KS, Park JS, Kim TJ. Practice Pattern of Transthoracic Needle Biopsy: 2016 Survey in the Members of Korean Society of Thoracic Radiology. Korean J Radiol. 2017;18(6):1005-1011.
4. Hong H, Hahn S, Matsuguma H, et al. Pleural recurrence after transthoracic needle lung biopsy in stage I lung cancer: a systematic review and individual patient-level meta-analysis. Thorax. 2021;76(6):582-590.
5. Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. Lancet Oncol. 2012;13(5):e221-229.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2022.
7. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(5):787-798.
8. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S.
9. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Eur Respir J. 2015;46(1):40-60.
10. Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, Cheng D. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. Chest. 2010;137(2):436-442.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer Version 2.2022.

2.4. 병리검사

폐암에 대한 병리검사는 조직학적 아형 분류, 침윤 정도 결정, 원발성 폐암인지 전이암인지에 대한 결정, 수술 절제면에 암의 유무에 대한 확인, 특정 돌연변이(예: *EGFR* 돌연변이) 또는 면역 바이오마커(예: PD-L1) 등의 바이오마커에 대한 진단적 검사들을 시행하기 위해 수행된다.[1]

2.4.1. 병리학적 평가의 원칙

비소세포폐암의 병리학적 평가의 목적은 검체의 종류가 1) 비소세포폐암이 의심되는 경우 초기 진단을 위한 생검 또는 세포 검체인지, 2) 절제 검체인지, 또는 3) 비소세포폐암 진단이 이미 이루어진 상태에서 분자학적 평가를 위해 채취한 검체인지에 따라 달라진다.

초기 진단을 위한 작은 생검 또는 세포 검체에서, 일차 목적은 a) 2015 WHO 분류에 근거한 정확한 진단을 하고, b) 특히 진행된 병기인 경우 분자학적 검사를 위해 조직을 보존하는 것이다.

모든 검체는 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색 또는 세포 검체에 대한 적절한 염색 등의 기본적인 염색법을 통하여 형태학적으로 평가되어야 한다. 세포 검사만으로 선암과 편평세포암을 구분하기에 충분한 경우도 있다.[13] 수술 후 평가에서는 종양의 유형, 병기 및 예후 인자의 분류에 필요한 병리학적 특성을 제공한다. 수술 검체의 병리 보고서에는 폐암에 대한 WHO 조직학적 분류가 반드시 포함되어야 한다.[25-27]

분화가 나쁜 암종의 작은 생검에서 "비소세포암종(non-small cell carcinoma [NSCC]) 또는 "구체적으로 분류되지 않은 비소세포암종(non-small cell carcinoma not otherwise specified (NSCC-NOS))"이란 용어는 가능한 적게 사용하고, 형태학적 소견과 특수염색 소견으로도 좀 더 구체적 진단이 불가능한 경우에만 사용해야 한다.

다음 용어들 "비소세포암종, 샘암종 시사(NSCC favor adenocarcinoma)"와 "비소세포암종, 편평세포암종 시사(NSCC favor squamous cell carcinoma)"는 허용 가능하다. "구체적으로 분류되지 않은 비소세포암종(NSCC-NOS)"는 면역조직화학염색 결과가 충분한 정보를 제공하지 못하거나 애매한 경우에만 사용해야 한다(면역조직화학 부분 참조).

분자학적 검사를 위해 검체를 보존하는 것은 매우 중요하다. 블록 방향 변환을 최소화하고 형태학적 소견만으로 분류가 어려운 경우를 위한 면역조직화학 검사의 수를 줄이는 노력을 해야 한다(면역조직화학 부분 참조).

절제 검체에서 일차 목표는 a) 조직학적 유형의 분류, b) 종양 크기, 침범 정도, 절제연의 적절도, 림프절 전이 유무 등 American Joint Committee on Cancer (AJCC)에서 추천하는 모든 병기 지표를 결정하는 것이다.

예후적 중요성을 갖기 때문에 병발된 림프절 위치(station)의 수를 보고하여야 한다(AJCC 8th ed). 주위 림프절에 원발 종양이 직접 확장 침범한 경우도 림프절 병발로 간주한다.

모든 폐엽절제 검체는 병발된 림프절을 찾기 위해 광범위하게 박리해야 한다.

진단이 이루어진 상황에서 표적치료 진행 후 분자학적 검사를 위해 획득한 작은 생검 또는 세포 검체에서 일차 목표는 a) 단지 소세포암종으로 전환 또는 다른 조직학적 유형이 의심될 때 면역조직화학검사를 위해 최소한의 조직만 사용하여 원래의 병리학적 유형을 확인하고, b) 분자학적 분석을 위해 검체를 보존하는 것이다.

포르말린-고정 파라핀-포매(formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE)) 방식으로 처리된 재료는 이전에 산성 탈회화 용액 처리한 뼈 생검을 제외하고 대부분의 분자학적 분석에 적합하다. 비산성 탈회화 방법은 후속 분자학적 검사에 성공적일 수 있다. 많은 분자병리 검사실에서 현재 셀블록, 직접도말, 접촉표본과 같은 세포병리 검체를 사용합니다. 그렇지 않은 검사실에서는 포르말린-고정 파라핀-포매가 아닌 세포병리 검체의 검사에 대한 접근방법을 찾기를 강력히 권장한다.

2.4.2. 비소세포폐암의 분류

비소세포폐암의 유형은 샘암종(adenocarcinoma), 편평세포암종(squamous cell carcinoma), 샘편평세포암종(adenosquamous carcinoma), 대세포암종(large cell carcinoma), 육종양암종(sarcomatoid carcinoma)이다.

편평세포암종(squamous cell carcinoma): 각질 또는 세포사이 결합체(intercellular bridge)를 보이거나 형태학적으로 분화가 나쁘지만 편평세포분화의 면역조직화학 표지자를 발현하는 악성 상피세포 종양이다.

2.4.2.1. 샘암종(adenocarcinoma)

3 cm 미만의 크기가 작은 종양은 절제된 병소에서 침습의 정도를 결정하는 것이 중요하다.

2.4.2.1.1. 샘제자리암종(adenocarcinoma in situ (AIS); 이전 분류 세기관지폐포암종 (bronchioloalveolar carcinoma)); 레피딕(lepidic) 성장을 하는 작은 (≤3 cm) 국소 결절이며 점액성(mucinous)인 경우도 발생할 수 있지만 대부분 비점액성(non-mucinous)이다. 또한 여러 개가 동시에 발생할 수 있다.

2.4.2.1.2. 최소침습샘암종(minimally invasive adenocarcinoma (MIA)): 작은 (≤3 cm) 단일 샘암종으로 주로 레피딕 성장 양상이며 최대 침습 크기가 ≤5 mm이다. MIA는 대부분 비점액성이고, 드물게 점액성일 수도 있다. 정의상 MIA는 단일성이고 분리되어 있다.

2.4.2.1.3. 침습샘암종(invasive adenocarcinoma): 샘 분화, 점액 생산, 또는 폐포세포 표지자를 발현하는 악성 상피세포 종양이다. 종양은 샘꽈리, 유두모양, 미세유두모양, 레피딕, 고형 성장 양상을 보이며, 점액 또는 폐포세포 표지자를 발현한다. 침습샘암종에는 최대 침습 크기가 >5 mm 부위가 최소 한 병소 존재해야 한다.

2.4.2.1.4. 침습생암종 변종: 침습점액샘암종, 콜로이드샘암종, 태아샘암종, 장관샘암종

2.4.2.2. 편평세포암(squamous cell carcinoma)

편평세포암은 1) 각질화 및/또는 세포간 가교(intercellular bridge)를 나타내는 악성 상피종양 또는 2) 면역조직화학염색에 의해 편평세포암 마커에 대해 양성을 나타내는 미분화 비소세포암이다.

2.4.2.3. 샘편평세포암종(adenosquamous carcinoma)

편편생포암종과 샘암종 양쪽 성분을 모두 보이는 암종으로 각 성분은 종양의 최소 10%를 구성해야 한다. 비록 작은 생검, 세포, 절제 생검의 소견을 바탕으로 진단을 시사할 수는 있지만, 확정적 진단은 절제 검체에서 할 수 있다. 생검 검체에서 대부분 편평세포이지만 샘암종 성분이 있으면 분자학적 검사를 시작해야 한다.

2.4.2.4. 대세포암종

소세포암종, 샘암종, 또는 편평세포암종의 세포학적, 구조적, 조직화학적 특징이 없는 미분화 비소세포암종이다. 진단을 위해 절제된 종양을 철저히 검사해야 하며, 비절제 또는 세포 검체에서는 진단을 할 수 없다.

2.4.2.5. 육종양암종

다형성암종, 암육종, 폐모세포종을 포함하는 포괄적인 용어이다. 이러한 이유로, 포괄적인 용어보다는 가능하면 각 질병명의 특정 용어를 사용하는 것이 가장 좋다.

다형성암종은 최소 10%의 방추세포암종과/또는 거대세포암종을 포함하는 분화가 나쁜 비소세포암종 또는 단지 방추세포와 거대세포로 구성된 암종이다. 방추세포암종은 거의 대부분 상피성 방추세포로 구성된 암종이고, 반면에 거대세포암종은 거의 대부분 종양 거대세포로 구성된 암종이다.

암육종은 비소세포암종과 횡문근육종, 연골육종, 뼈육종 등의 이종 성분을 포함한 육종의 혼합으로 구성된 악성 종양이다.

폐모세포종은 태아샘암종 (주로 저등급)과 원시 중간엽 기질/간질(Primitive mesenchymal stroma)로 구성된 이상성 종양이다.

2.4.3. 면역조직화학염색

면역조직화학염색은 특히 작은 검체에서 분자검사를 위해 조직을 보존하기 위해 신중하게 사용할 것을 강력히 권고한다. 샘암종이나 편평세포암종의 분화가 나쁘면 구체적인 진단을 위한 명확한 형태학적 기준이 모호하거나 없을 수가 있다. 이러한 경우, 면역조직화학염색이나 점액염색이 특정한 진단을 결정하는데 필수적일 수 있다.

작은 검체에서, 한 개의 폐 샘암종 표지자(TTF1, napsin A)와 한 개의 편평세포암종 표지자(p40, p63)를 사용한 제한된 수의 면역염색만으로도 대부분의 진단적 문제를 해결하기에 충분하다. 실제로 편평세포 형태가 없고 p63과 TTF1이 동시에 발현되는 모든 종양은 샘암종으로 분류하는 것이 합당하다. TTF1과 p40의 간단한 패널은 대부분의 구체적으로 분류되지 않은 비소세포암종(NSCC-NOS)를 분류하기에 충분하다.

면역조직화학염색에 의한 NUT 발현 검사는 샘 분화가 없고, 특별한 원인이 없는, 특히 비흡연자, 젊은 나이의 환자의 모든 분화가 나쁜 암종에서 폐 너트(NUT)암종을 고려하여 시행해야 한다.

면역조직화학염색은 편평세포암종, 대세포암종, 전이성 암종, 원발 가슴막 중피종(특히 가슴막 검체) 등과 원발 폐 샘암종을 감별하기 위해 사용해야 한다.

2.4.3.1. 원발 폐 샘암종

암종의 원발 부위가 명확하지 않을 때, 폐로 전이된 암종을 감별하기 위해 적합한 패널의 면역조직화학염색이 권장된다.

TTF1은 NKX2 유전자 군의 homeodomain-containing 핵 전사 단백으로 배아와 성숙한 폐와 갑상샘의 상피세포에서 발현된다. TTF1 면역반응성은 원발 폐 샘암종 비점액 아형의 대부분(70-90%)에서 나타난다. 폐로 전이한 샘암종은 갑상샘 악성 종양을 제외한 대부분에서 TTF1이 음성이고, 갑상샘 악성 종양은 thyroglobulin과 PAX8이 또한 양성이다. 드물게 다른 장기(부인과 장기, 췌담도) 기원의 종양에서 TTF1 양성이 보고되는데, 이는 사용한 특정 TTF1 클론에 따른 현상이기도 하므로, 임상적, 영상의학적 소견과 반드시 상관관계를 살펴봐야 한다.

Napsin A는 정상 II형 폐포세포와 근위 및 원위 신세관에서 발현되는 아스파트 단백분해효소로서, 폐 샘암종의 80% 이상에서 발현되며 TTF1에 부가해 사용하는 것이 유용하다.

TTF1 (Napsin A 대체 가능)와 p40 (p63 대체 가능)의 패널은 이전에 작은 생검 검체에서 구체적으로 분류되지 않은 비소세포암종 (NSCC-NOS)으로 진단된 샘암종과 편평세포암종의 진단을 개선해주는데 유용하다.

2.4.3.2. 신경내분비종양

면역조직화학염색은 신경내분비 형태학적 소견(예, 미세한 과립상 염색질, 연접한 다른 핵에 눌려 핵모양이 찌그

러지는 현상(nuclear molding), 가장자리 울타리모양배열)이 있으면 신경내분비 분화를 확인하기 위해 사용해야 한다.

NACM (CD56), chromogranin, synaptophysin, 그리고 INSM1을 신경내분비 분화의 형태학적 의심이 될 때 신경내분비종양을 확인하기 위해 사용한다.

표지자의 패널은 유용하다. 하지만 종양 세포의 10% 이상에서 확실하게 양성이면 한 개의 양성 표지자로도 충분하다.

2.4.3.3. 악성중피종 대 폐 샘암종

폐 샘암종과 악성중피종 (상피세포형)의 감별은 임상 추적진단, 영상검사, 면역표지자 패널과 조직학적 소견을 연관지어 이루어진다.

중피종에 민감하고 특이적인 면역염색에는 WT-1, calretinin, CK5/6, 그리고 D2-40 (샘암종에 대부분 음성)가 포함된다.

샘암종에 민감하고 특이적인 면역염색에는 pCEA, Claudin4, TTF1, 그리고 napsin A (중피종에 음성)가 포함된다. 고려해볼 수 있는 다른 잠재적으로 유용한 표지자에는 B72.3, Ber-EP4, MOC31, 그리고 CD15가 포함된다. 그러나 이들은 상기 표지자만큼의 민감도나 특이도를 갖지 못한다.

AE1/AE3과 같은 pancytokeratin은 음성 결과가 다른 종양의 가능성을 시사해주므로 또한 유용하다.

다른 표지자들은 중피종과 전이성 암종의 감별 진단에 도움을 줄 수 있고 종양의 기원을 결정하는데 도움을 줄 수 있다. 예를 들면, 폐 샘암종(TTF1과 napsin A), 유방암종 (ERα, PR, GCDFP-15, mammaglobin, GATA3), 신세포암종 (PAX8), 유두모양 장액암종 (PAX8, PAX2, ER), 위장관암의 샘암종(CDX2), 전립샘암종 (NKX3.1) 등이 포함된다. 추가적으로, p40 (또는 p63)는 거짓편평세포 형태를 가진 상피세포형 중피종을 편평세포암종과 감별하는데 도움이 된다.

참고문헌

1. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e251S-e262S.
2. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(6):745-758.
3. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of

Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(1):4-23.

4. Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, et al. Variant classification in precision oncology. *Int J Cancer.* 2019;145(11):2996-3010.
5. Dy GK, Nesline MK, Papanicolau-Sengos A, et al. Treatment recommendations to cancer patients in the context of FDA guidance for next generation sequencing. B*MC Med Inform Decis Mak.* 2019;19(1):14.
6. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discov*. 2017;7(6):596-609.
7. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1097-1104.
8. Cooper WA, O'Toole S, Boyer M, Horvath L, Mahar A. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, *EGFR* mutations and *ALK* rearrangements. *Pathology.* 2011;43(2):103-115.
9. Fossella FV, Putnam JB, Komaki R. Lung cancer. New York: *Springer*, 2003.
10. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, 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(25):5900-5909.
11. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. *EGFR* and *HER2* gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2007;2(5):423-429.
12. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1693-1703.
13. Zakowski MF, Rekhtman N, Auger M, et al. Morphologic Accuracy in Differentiating Primary Lung Adenocarcinoma From Squamous Cell Carcinoma in Cytology Specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1116-1120.
14. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):377-407.
15. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S.
16. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):685-705.

17. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. *Cytopathology*. 2010;21(1):6-26.
18. Moreira AL, Thornton RH. Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(5):334-339.
19. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):668-684.
20. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. *Respiration*. 2005;72(2):182-188.
21. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(3):816-835.
22. Thompson GR, 3rd. Pulmonary coccidioidomycosis. S*emin Respir Crit Care Med*. 2011;32(6):754-763.
23. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011;305(4):391-399.
24. Centers for Disease C, Prevention. CDC Grand Rounds: the TB/HIV syndemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(26):484-489.
25. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-1260.
26. Travis WD BE, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, Volume 7. *Lyon*. International Agency for Research on Cancer; 2015.
27. Travis WD BE, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, World Health Organization Classification of Tumours. *Lyon*. IARC Press; 2004.
28. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-285.
29. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001.
30. Lam VK, Tran HT, Banks KC, et al. Targeted Tissue and Cell-Free Tumor DNA Sequencing of Advanced Lung Squamous-Cell Carcinoma Reveals Clinically Significant Prevalence of Actionable Alterations. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(1):30-36 e33.
31. Sands JM, Nguyen T, Shivdasani P, et al. Next-generation sequencing informs diagnosis and identifies unexpected therapeutic targets in lung squamous cell carcinomas. *Lung Cancer*. 2020;140:35-41.
32. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-

Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.

33. Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(1):22-31.
34. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol.* 2011;24(10):1348-1359.
35. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(1):15-25.
36. Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM, Ionescu DN. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(12):1805-1811.
37. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol.* 2000;7(2):123-127.
38. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest P. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):131S-148S.
39. Tan D, Zander DS. Immunohistochemistry for assessment of pulmonary and pleural neoplasms: a review and update. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008;1(1):19-31.
40. Zhang H, Liu J, Cagle PT, Allen TC, Laga AC, Zander DS. Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol.* 2005;18(1):111-118.
41. Staaf J, Tran L, Soderlund L, et al. Diagnostic Value of Insulinoma-Associated Protein 1 (INSM1) and Comparison With Established Neuroendocrine Markers in Pulmonary Cancers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(9):1075-1085.
42. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):647-667.
43. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(8):1317-1331.
44. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2005;36(4):372-380.
45. Amin MB GF, Edge SB, et al. *AJCC Staging Manual, 8th ed.* Springer International Publishing; 2017.
46. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193-203.

47. 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(1):39-51.
48. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, 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(8):706-714.
49. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136(1):260-271.
50. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(1):44-51.
51. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(1):4-9.
52. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):138-155.
53. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
54. Edge SB BD, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed.* Springer; 2010.
55. SEER Cancer Statics Review, 1975-2018, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021. National Cancer Institute; 2021. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.
56. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer.* 2007;110(7):1532-1541.
57. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest.* 2007;132(1):193-199.

2.5. 바이오마커

비소세포폐암 환자에서 표피성장인자 수용체(*EGFR*) 돌연변이 여부가 *EGFR* 표적 치료에 대한 예측 바이오마커라는 것이 입증된 후, 바이오마커 테스트는 비소세포폐암 환자들의 치료 표준이 되었다.[1] 현재 다양한 표적약물 바이오마커가 식품의약품안전처(MFDS)와 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 국내에서 대한병리학회 심폐병리연구회(KCPSG)는 이러한 과제에 대응하기 위해 최신 분자병리학 지침을 업데이트하고 있으며,[2-5] 심폐병리연구회와 대한병리학회 분자병리연구회(KMPSG)가 비소세포폐암 환자의 분자검사 가이드라인을 공동으로 발표하였다.[4] 가장 최신 분자 및 바이오마커 분석 원칙을 제안하기 위해 대한병리학회 심폐병리연구회/분자병리연구회 가이드라인,[4] CAP/ IASLC/ AMP,[6] ASCO,[7] 및 NCCN[8,9]의 최신 가이드라인을 국내 상황에 맞게 정리하였다.

2.5.1. 비소세포폐암에서 시행해야 할 유전자 검사

EGFR, *ALK, ROS1*, *BRAF* 검사는 반드시 시행되야 하며. *NTRK, MET, RET, HER2, KRAS* 검사는 *EGFR*, *ALK, ROS1*, *BRAF* 음성일 경우, 또는 큰 패널 분석에 포함해서 시행할 것을 권장한다.

비소세포폐암에 중요한 발암 드라이버 돌연변이로는 *EGFR*, *ALK, ROS1*, *BRAF, NTRK, MET, RET, HER2, KRAS* 가 있다.[10] 이중, *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* V600E, *NTRK*, *MET exon 14* skipping 및 *RET* 은 모두 비소세포폐암에 FDA 승인 표적치료제가 있으며, *HER2* 돌연변이에 대해 엔허투가 DESTINY-Lung02 결과를 기반으로 2022년 8월 미국 FDA에서 가속승인을 받았다.[11,12]

EGFR 돌연변이는 엑손 18 에서 21 사이에 일어나며, 특히 엑손 19 deletions 및 엑손 21 *L858R* 이 전체 *EGFR* 돌연변이의 90%를 차지한다.[10] 국내 데이터에서 *EGFR* 돌연변이는 선암종의 40%,[13-15] 편평상피세포암종의 9%에서 확인된다.[15] *T790M* 는 가장 흔한 내성유전자 돌연변이로 제피티닙/엘로티닙을 투여한 환자의 43-50%에서 발생한다.[16] *ALK* 융합은 비소세포폐암 환자의 5%에서 발견되며, 주로 젊은 비흡연, 선암종에서 발견된다.[3,10,17] 20개 이상 *ALK* 융합 파트너가 확인되었으며 그 중, *EML4-ALK*가 가장 흔하다.[3,10,17] *ROS1* 융합은 비소세포폐암 환자의 1–2%에서 발견된다.[10] *ROS1*은 *ALK* 와 인슐린 수용체 슈퍼 패밀리와 연관이 있다. *ROS1* 이 *ALK* 와 매우 높은 염기서열 상동성을 보이기 때문에, 많은 *ALK* TKI가 *ALK*와 *ROS1* 양쪽에 억제효과를 보인다[10]. *BRAF* 는 전체 비소세포폐암 환자의 1–2%에서 발견되며 V600E가 가장 많다.[10] *BRAF* 돌연변이와 관련된 특정 임상적 또는 병리학적 특징은 정의되지 않았다.

NTRK 는 3개의 막 통과 단백질인 TRKA, TRKB, TRKC 를 암호화하는데, 이들은 중추신경계의 발달과 성숙에 중요한 역할을 한다.[8,10] *NTRK* 융합은 여러 유형의 고형 종양에서 확인되었으며 NSCLC 환자의 1% 미만에서 발생한다.[8,10,18] 엑손 14 스킵 돌연변이, 증폭, 단백질 과발현과 같은 *MET*의 유전적 변화는 세포 증식, 이동 및 침입에 기능적으로 중요하다.[8,10] *MET exon14 skipping* 돌연변이는 선암의 3-4%, 기타 비소세포폐암의 1-2%에서

발생한다.[8,10] NSCLC의 1–2%에서 *RET* 돌연변이가 발생하며, 젊은 비흡연자, 선암종에서 더 자주 발생한다.[8,10] *HER2* 증폭 및 돌연변이는 NSCLC의 최대 4% 및 35%에서 발견된다.[10] 대부분의 HER2 돌연변이는 엑손 20에서 발생하며 *EGFR*에 의해 활성화된 동일한 경로를 통해 제어되지 않은 신호 활성화를 초래한다.[10] *KRAS* 돌연변이는 NSCLC*의* 약 25%, 선암의 약 30%에서 발생한다.[8,10] 암을 유발하는 *KRAS* 돌연변이의 80% 이상은 코돈 12에서 발생한다. *KRAS* G12C는 NSCLC에서 *KRAS* 돌연변이의 약 44%를 구성한다.

2022년 NCCN 지침은 *EGFR*(카테고리 1), *ALK*(카테고리 1), PD-L1 (카테고리 1) 에 대한 테스트 및 *KRAS*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK*1/2/3, *MET*ex14 skipping, *RET*에 대한 테스트를 권고한다.[8,9] 또한 새로운 타겟으로 드라이버 유전자 및 높은 수준 *MET* 증폭, *ERBB2* (*HER2*) 돌연변이도 큰 패널분석에 포함시켜 분석할 것을 권장한다.

종양 돌연변이 부하(TMB, Tumor Mutation Burden)는 종양 유발 요인은 아니지만 면역 치료를 위한 NSCLC 환자 선택을 위한 새로운 바이오 마커이다. 종양 돌연변이 부하는 DNA의 메가베이스(Mb)당 돌연변이 수로 정의된다.[6,8,19] NSCLC에서 흡연 노출 및 관련 게놈 프로파일은 높은 분자바이오마커 검사에 크게 기여한다.[20] 체세포 돌연변이에서 파생된 돌연변이 단백질은 신항원을 생성한다. 더 많은 신항원을 가진 종양은 면역치료제가 있는 상태에서 CD8 T세포 반응을 더 강하게 유도할 수 있다.[20] 따라서 분자바이오마커 검사는 신항원 부담의 대리마커로 간주되며, 따라서 면역요법을 위한 예측 바이오마커로 간주된다. 여러 임상 실험에서 면역 치료를 위한 예측 바이오 마커로서 조직 또는 혈액 기반 분자바이오마커 검사를 조사했다.[19]

2.5.2. 권장되는 검사 방법

병리의사는 식품의약품안전처 (KFDA) 가 승인한 바이오마커 검사방법을 사용해야 한다.

EGFR 테스트의 경우, CAP/ASCO/IASLC 가이드라인은 테스트 방법이 암 세포가 20% 미만인 검체에서 분자 변화를 감지할 수 있어야 한다고 권고한다. 또한, *EGFR* T790M 돌연변이에는 5% 미만의 종양세포의 이상을 검출할 수 있는 검사법을 사용해야 한다.[6] 실시간 PCR (RT-PCR), 디지털 PCR (digital PCR) 등 최근 개발된 중합효소 연쇄반응(PCR) 기반 방법은 생어 시퀀싱(Sanger sequencing) 분석보다 민감하며 암세포가 5~10%에 불과한 샘플에서 미량의 돌연변이를 안정적으로 검출할 수 있다. 국내에서는 PNA 클램핑 RT-PCR (Panagene, Daejae, Korea), Cobas *EGFR* 돌연변이 테스트(Roche, IN, USA), 파이로시퀀싱(Pyrosequencing), 차세대 염기서열 분석(NGS) 등이 일반적으로 사용되고 있다. 최근에는 동반진단용 조직병리검사시약으로 ddPCR(진스웰 *ddEGFR* 돌연변이 테스트 , Gencurix, Seoul, Korea)과 NGS인 Oncomine Dx Target Test (Thermo Fisher Scientific, MA, USA)가 급여 승인되었다. 돌연변이 특이 면역조직화학(Immunohistochemistry; IHC)은 민감도가 낮고 분자 기술의 최근 발전으로 제한된 양의 샘플에서 돌연변이를 탐지할 수 있기 때문에 *EGFR* 돌연변이를 탐지하는 데 권장되지 않는다.[6,8] *EGFR* 유전자 증폭 또는 총 단백질 발현은 *EGFR* TKI 환자

를 선택하는 데 사용해서는 안된다[6].

ALK 유전자 융합의 경우, ALK FISH와 ALK D5F3 CDx IHC가 권장된다.[6,8,21] 오직 ALK Break Apart FISH (Abbott Molecular Inc. IL, USA). IL, USA)가 브리가티닙 치료를 위한 NSCLC 환자 선택에 대한 승인을 받았다. ALK D5F3 CDx 어세이 검사의 전체 감도는 81-100%이고 특이도는 91-100%이다. ALK CDx는 ALK FISH의 동등한 대안이다.[6,8,21] ALK CDx 분석법은 저렴한 비용, 짧은 반환 시간 및 사용 편의성 때문에 널리 사용된다. ALK CDx 해석의 몇 가지 잠재적 문제를 이해하는 것이 중요하다.[21] 위양성 염색은 염색 강도가 약하며 폐포 대식세포, 기도 상피 세포, 세포 외 점액, 괴사에서 볼 수 있다. 신경내분비 분화가 있는 종양 세포는 발현이 일반적으로 이질적이거나 체커보드 패턴이지만 위양성 염색을 보일 수 있다[21]. 따라서 국소적이거나 애매한 발현을 보이는 검체는 ALK FISH로 재검사하는 것을 권장한다.

ROS1 유전자 융합의 경우, RNA 기반 RT-PCR인 Amoy Dx *ROS1* 어세이(Amoy Diagnostics Co. Xiamen, China) 및 동반진단 NGS인 Oncomine Dx Target Test가 NSCLC 환자에서 크리조티닙 사용을 위한 환자 선별검사로 승인을 받았다. FISH와 NGS는 *ROS1* 유전자 융합 검출이 가능하지만 국내에서는 치료 결정에 사용할 수 없다. *ROS1* IHC는 스크리닝 테스트로 사용될 수 있다. *BRAF* V600E 돌연변이의 경우 동반진단 NGS인 Oncomine Dx Target Test를 사용하여 치료를 결정할 수 있다. *KRAS* G12C 돌연변이의 경우 RT-PCR인 Therascreen *KRAS* RGQ 어세이가 NSCLC 환자에서 소토라십 사용을 위한 환자 선별검사로 승인을 받았다.

다른 유전자 변형의 경우, CAP/ASCI/IASLC 지침 및 NCCN 지침은 다른 치료 옵션을 식별하기 위해 여러 개의 단일 유전자 검사보다 넓은 패널을 선호할 것을 권장한다.[6,8] 대한병리학회에서도 NTRK, MET, RET, HER2의 NGS를 추천한다. NGS를 이용할 수 없는 경우, 면역 조직 화학을 NTRK 유전자 융합에 대한 선별 검사로 사용할 수 있으며, NGS에 의해 양성 결과가 확인되어야 한다.[22] NGS는 작은 검체들로부터 많은 표적 유전자 변화들을 한번에 평가할 수 있게 한다.[8,23] 엠프리콘 시퀀싱을 사용하는 표적 NGS는 단일 유전자 표적 검사에 비해 훨씬 높은 감도로 점 돌연변이를 탐지할 수 있다.[8,23] NGS는 특히 RNA 기반 접근법을 사용하여 유전자 융합을 감지할 수 있다[24].

2.5.3. 바이오마커 검사를 위한 검체 선택

적절한 조직 및 세포학 검체는 분자 검사에 사용할 수 있다. 조직이 부족하거나 *EGFR* 돌연변이 테스트에 사용할 수 없을 때 액체 생검을 사용할 수 있다. 혈장 검사에서 음성이 나온 경우 조직 생검이 권장된다.

CAP, ASCO 및 NCCN 지침은 적절한 세포성 및 보존을 가진 모든 조직 및 세포학 샘플이 분자 검사에 적합하다고 권고했다.[6-8] 또한 조직 생검을 받을 수 없거나 불충분한 종양 조직으로 생검을 할 수 없는 경우 분자병리를 위한 세포검사 샘플도 적극적으로 장려한다. 세포 블록, 스미어, 세포스핀 및 액상 세포 검체를 포함한 다양한 세포 검체는 바이오마커 테스트를 위해 수용 가능하고 신뢰할 수 있다.[6-8] 그러나, FFPE가 아닌 세포 샘플을 사용하려

면 분자 검사의 추가 검증이 필요할 수도 있다. ALK CDx는 세포 샘플에 대해 승인되지 않았다. 순환 종양 세포, 순환 종양 DNA(ctDNA), 다양한 액상 생검 시료를 사용한 연구가 진행되고 있으나 현재까지는 혈장 ctDNA 검사가 유일하게 MFDS와 FDA 승인을 받았으며, 2018년부터 *EGFR* TKI 환자를 선별하기 위한 *EGFR* 돌연변이 검출을 위한 혈장 ctDNA 검사가 국내에서 시행되고 있다. 액상 생검의 한계는 ctDNA가 종종 극도로 낮아 매우 민감한 검사법을 필요로 한다는 것이다. 혈장 ctDNA 분석의 특이성은 전체 돌연변이에서 96%, T790M에서 80%였다.[6,25] 상대적으로 낮은 특이성은 높은 종양 이질성 때문일 수 있다.[25] 따라서 조직 재료를 사용할 수 없거나 부족한 환자에게 액상 생검을 수행해야 한다. 그리고 액상 생검이 음성일 경우 *EGFR* 검사 및 기타 유전자 변형에 대해 반복적인 조직검사를 수행해야 한다.

2.5.4. 바이오마커 검사를 수행하기 위한 검체 적절성

적절한 분석을 위한 최소 종양 세포 함량은 시험 방법의 분석 민감도에 따라 결정되어야 하며, 병리의사는 적절한 분석을 위해 종양 세포 함량과 핵산의 품질을 최대화하는 데 주의해야 한다.

검체 적정성은 종양 세포의 양과 품질에 따라 결정됩니다. 돌연변이 테스트를 위한 최소 종양 세포 함량은 테스트 방법의 분석 민감도에 크게 좌우된다. 최근 개발된 RT-PCR 및 dPCR 기술은 종양 세포 함량이 최소 10%인 검체를 필요로 한다. 하지만, 종양 세포를 아끼고 농축하는 다양한 접근법을 통해 종양 함량이 플랫폼 임계값 미만인 검체에서도 유전적 변화를 감지할 수 있으며 종양 세포 농축을 위해 가장 일반적으로 사용되는 전략은 병리의사가 종양부위만을 현미경적으로 절단하는 미세절단(microdissection)이다.[26] 또한 병리 프로세스에서 조직 절약에 가장 효과적인 전략은 병리의사가 병리진단과 동시에 바이오 마커 검사 약속처방을 시행하는 반사 테스트 (reflex test)이다[26,27]. 반사 테스트는 한 번에 수행되기 때문에 트리밍 또는 리페이싱으로 인한 조직 낭비를 방지하고 분자 검사의 품질을 높이고 동시에 검사소용시간(Turn-around time)을 줄일 수 있다.[26-29] 조직 절약 두 번째 전략은 생검 표본을 위해 하나의 코어에 대해 하나의 파라핀 블록을 만드는 것인데, 개별 블록의 종양세포 함량에 따라 여러 블록을 분산하여 적절한 검사를 실시하여 조직을 효율적으로 사용할 수 있도록 한다.[26] 마지막으로, 선암과 편평세포암을 구별하기 위한 IHC은 생검에서 최소화되어야 한다. TTF-1(또는 napsin A) 및 p40(또는 p63) 조합으로 충분한 정보를 제공받을 수 있다.[8,30] *ALK* FISH는 해석 지침에 따라 최소 50~100개의 생존 가능한 종양세포가 필요하며, 결과가 모호할 경우 추가로 50개의 핵을 두 번째 판독자에 의해 평가해야 한다.[4] 괴사 부위와 핵 경계가 겹치거나 인접한 기질 세포와 구별할 수 없는 부위는 피하는 것이 좋다. 종양이 검체 내에서 매우 초점이 맞춰져 있는 경우 슬라이드에 검사할 부위를 어두운 필드 형광 현미경으로 쉽게 식별할 수 있도록 표시할 수 있다.

핵산 및 단백질 품질에 영향을 미치는 중요한 사전 분석 요소는 냉허혈(cold ischemia) 시간, 총 고정 시간, 고정제 및 탈석회다. 1시간 이하의 냉허혈 시간(시료를 체내에서 제거하고 포르말린으로 안정화시키는 시간)이 권장된다.[31,32] FISH의 경우 1시간 미만, 단백질과 RNA의 경우 2시간 미만, DNA의 경우 24시간 이하의 냉허혈 시간이

허용 가능한 것으로 보고되었다.[31] 권장되는 고정제는 10% 중성 인산 완충 포르말린이다. 대부분의 IHC 및 분자 검사는 FFPE 검체에 대해 검증되었다. 총 고정 시간은 6-24시간이 권장된다. 단백질의 경우 6-24시간, RNA의 경우 8-48시간, DNA의 경우 72시간 미만의 고정시간이 허용된다.[31,32] 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA)은 탈석회, 특히 바늘 생검 및 작은 검체에 권장된다.[33,34]

ctDNA는 핵산분해효소에 의해 빠르게 분해되고 전혈에 있는 백혈구의 비종양 DNA에 의해 오염된다[5]. 따라서 혈장은 채혈 후 가능한 한 빨리 분리되어야 한다. 전문화된 cfDNA 안정화 튜브는 더 긴 저장 시간 동안 사용될 수 있다. 향후 분석을 위해 혈장은 DNA 추출 시까지 일회용 분율로 동결되어야 한다.[32]

2.5.5. 환자선택

표적 가능한 유전자 변화 대한 분자 검사 및 PD-L1 검사는 비소세포폐암 환자 모두에게 수행되어야 한다.

표적 치료 분자 검사가 선암종 또는 선암종 성분을 가진 모든 환자에서 수행되어야 한다는 것은 논란의 여지가 없다.[6-8] 다른 중류 폐종양의 경우, CAP 지침은 젊은 나이와 비흡연과 같은 임상적 특징이 있을 경우 표적 연관 바이오마커 테스트를 권고한다.[6] ASCO 지침은 비편평성 NSCLC 또는 비편평세포암 환자 중 저흡연 또는 비흡연하지 않거나 50세 미만인 환자에 대해 바이오마커 검사를 권장한다.[7] 선암종에만 제한된 검사는 편평 세포암을 가진 일부 환자를 표적 치료의 잠재적 이점을 제외시킬 수 있다. 따라서 표적 치료를 위한 환자를 선택하기 위해 모든 비소세포 폐암에서 표적 가능한 바이오마커 및 PD-L1 검사가 수행되어야 한다.

2.5.6. 바이오마커 진단 리포트

바이오마커 병리진단은 대한병리학회와 한국유전자검사평가원의 품질관리 지침을 따라야 한다.

분자검사에 대한 병리진단은 대한병리학회(KSP)와 한국유전자검사평가원(KIGTE)의 품질관리 지침을 따라야 하며 임상의의 치료 결정에 필요한 정보를 제공해야 한다. *EGFR* 돌연변이를 보고할 때 결과의 임상적 중요성(예: *EGFR* TKI에 대한 반응, *EGFR* TKI에 대한 저항성 또는 반응에 대한 제한된 데이터)이 포함되어야 한다. 임상의가 결과를 정확하게 해석할 수 있도록 표본의 적절성과 시험 방법의 한계를 포함해야 한다.

2.5.7. 정도관리

대한병리학회 및 한국유전자검사평가원 규정에 따라 내외부 품질관리 프로그램을 정기적으로 시행하여야 한다.

바이오마커 검사에서 높은 수준의 신뢰성을 유지하기 위해서는 정기적인 품질 관리가 필요하다. KSP와 KIGTE는 내부 품질 관리에 대한 지침을 제공한다. 병리검사실은 또한 KSP와 KIGTE의 외부 품질 관리 및 품질 개선 프로그램에 등록되어야 한다.

2.5.8. 다가오는 바이오마커 검사 플랫폼 환경

정밀의학의 발전으로 NGS는 일상이 될 것이다. 종양 샘플은 종종 너무 제한적이어서 여러 개의 단일 유전자 검사를 통해 모든 표적 가능한 변화를 탐지할 수 없다. 그리고 분자바이오마커 검사와 같은 바이오마커는 NGS로만 테스트할 수 있다. 표적 NGS는 다양한 유전자 변형을 신속하고 포괄적으로 감지하고 종양 조직을 보존할 수 있다. NGS의 비용은 빠르게 떨어지고 있다. 그러나 폐암 환자가 이 기술의 혜택을 받으려면 NGS와 관련한 상환 및 승인 문제가 해결되어야 할 것이다.

미국에서는 FoundationOne CDx, Oncomine Dx Target Test, FoundationOne Liquid CDx (Foundation Medic, MA, USA), Guardant 360 CDx (Guardant Health, Inc., CA, USA)가 현재 NSCLC 환자의 동반 진단으로 FDA 승인을 받았고 그중 Oncomine Dx Target Test는 식약처 허가 및 급여허가를 받았다. FoundationOne CDx는 324개 유전자의 유전자 변화를 감지하고 FFPE 조직에서 분리된 DNA를 이용해 MSI과 분자바이오마커 검사에 대한 정보를 제공한다. Oncomine Dx Target Test는 FFPE 조직의 RNA를 이용해 DNA를 이용한 23개 유전자의 유전자 변형과 *ROS1*의 융합을 검출한다. FoundationOne Liquid CDx와 Guardant 360 CDx는 혈장에서 얻은 ctDNA를 사용하여 각각 311개의 유전자와 55개의 유전자에서 유전자 변화를 감지한다. 그리고 이 두 개의 패널은 임상시험에서 혈액 분자바이오마커 검사의 평가에 사용되었다.[19] 각각의 동반진단 NGS는 FDA 승인 유전자 변이들이 동반진단으로서 패널에 포함하고 있다.

참고문헌

1. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2866-2874.
2. Shim HS, Chung JH, Kim L, et al. Guideline Recommendations for *EGFR* Mutation Testing in Lung Cancer: Proposal of the Korean Cardiopulmonary Pathology Study Group. *Korean J Pathol.* 2013;47(2):100-106.
3. Kim H, Shim HS, Kim L, et al. Guideline Recommendations for Testing of ALK Gene Rearrangement in Lung Cancer: A Proposal of the Korean Cardiopulmonary Pathology Study Group. *Korean J Pathol.* 2014;48(1):1-9.
4. Shim HS, Choi YL, Kim L, et al. Molecular Testing of Lung Cancers. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(3):242-254.
5. Shin DH, Shim HS, Kim TJ, et al. Provisional Guideline Recommendation for *EGFR* Gene Mutation Testing in Liquid Samples of Lung Cancer Patients: A Proposal by the Korean Cardiopulmonary Pathology Study Group. *J Pathol Transl Med.* 2019;53(3):153-158.
6. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of

Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):321-346.

7. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):911-919.
8. Ettinger DW, DE; Aisner, DL; Akerley, W; Bauman, JR. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) for non-small cell lung cancer 2020; Version 8.2020:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed October 15, 2020.
9. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(5):497-530.
10. Genova C, Rossi G, Tagliamento M, et al. Targeted therapy of oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancer: recent advances and new perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(4):367-383.
11. Del Re M, Cucchiara F, Petrini I, et al. erbB in NSCLC as a molecular target: current evidences and future directions. *ESMO Open.* 2020;5(4).
12. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2021;386(3):241-251.
13. Yoon HY, Ryu JS, Sim YS, et al. Clinical significance of *EGFR* mutation types in lung adenocarcinoma: A multi-centre Korean study. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228925.
14. Choi CM, Kim HC, Jung CY, et al. Report of the Korean Association of Lung Cancer Registry (KALC-R), 2014. *Cancer Res Treat.* 2019;51(4):1400-1410.
15. Lee SH, Kim WS, Choi YD, et al. Analysis of Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Korean Patients with Non-small Cell Lung Cancer: Summary of a Nationwide Survey. *J Pathol Transl Med.* 2015;49(6):481-488.
16. Janne PA. Challenges of detecting *EGFR*T790M in gefitinib/erlotinib-resistant tumours. *Lung Cancer.* 2008;60 Suppl 2:S3-9.
17. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1693-1703.
18. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018.
19. Rolfo C, Cardona AF, Cristofanilli M, et al. Challenges and opportunities of cfDNA analysis implementation in clinical practice: Perspective of the International Society of Liquid Biopsy (ISLB). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;151:102978.
20. Tafe LJ. Non-Small Cell Lung Cancer as a Precision Oncology Paradigm: Emerging Targets and Tumor

Mutational Burden (TMB). *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):3-10.

21. Uruga H, Mino-Kenudson M. ALK (D5F3) CDx: an immunohistochemistry assay to identify ALK-positive NSCLC patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:147-155.
22. Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1417-1427.
23. Ku BM, Heo MH, Kim JH, et al. Molecular Screening of Small Biopsy Samples Using Next-Generation Sequencing in Korean Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Korean Lung Cancer Consortium (KLCC-13-01). *J Pathol Transl Med.* 2018;52(3):148-156.
24. Bruno R, Fontanini G. Next Generation Sequencing for Gene Fusion Analysis in Lung Cancer: A Literature Review. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8).
25. Passiglia F, Rizzo S, Di Maio M, et al. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of *EGFR*-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):13379.
26. Aisner DL, Rumery MD, Merrick DT, et al. Do More With Less: Tips and Techniques for Maximizing Small Biopsy and Cytology Specimens for Molecular and Ancillary Testing: The University of Colorado Experience. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(11):1206-1220.
27. Lim C, Sekhon HS, Cutz JC, et al. Improving molecular testing and personalized medicine in non-small-cell lung cancer in Ontario. *Curr Oncol.* 2017;24(2):103-110.
28. Anand K, Phung TL, Bernicker EH, Cagle PT, Olsen RJ, Thomas JS. Clinical Utility of Reflex Ordered Testing for Molecular Biomarkers in Lung Adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(5):437-442.
29. Cheema PK, Menjak IB, Winterton-Perks Z, et al. Impact of Reflex *EGFR*/ ALK Testing on Time to Treatment of Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract.* 2017;13(2):e130-e138.
30. Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, et al. DeltaNp63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):281-290.
31. Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen? *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(11):1520-1530.
32. Compton CC, Robb JA, Anderson MW, et al. Preanalytics and Precision Pathology: Pathology Practices to Ensure Molecular Integrity of Cancer Patient Biospecimens for Precision Medicine. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(11):1346-1363.
33. Miquelestorena-Standley E, Jourdan ML, Collin C, et al. Effect of decalcification protocols on immunohistochemistry and molecular analyses of bone samples. *Mod Pathol.* 2020;33(8):1505-1517.
34. Choi SE, Hong SW, Yoon SO. Proposal of an appropriate decalcification method of bone marrow biopsy specimens in the era of expanding genetic molecular study. *J Pathol Transl Med.* 2015;49(3):236-242.

2.6. 병기설정

AJCC 암 병기설정 매뉴얼(8판)은 2018년 1월 1일 이후에 기록된 모든 암 증례에 대해 유효하게 적용된다.[45,46] 폐암의 병기설정 시스템은 국제 폐암 연구 협회(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)에서 개정되었으며,[47-49] AJCC에서 채택되었다.[45,46,50,51] TNM에 대한 정의와 제8판의 병기 분류는 병기의 표 2.6.1.과 2.6.2 및 2.6.3에 요약되어 있다(비소세포폐암에 대한 NCCN 가이드라인에서 병기 참조). TNM 분류 체계의 상세한 기준은 병기의 표 2.6.4에 요약되어 있다.[52] 초기 질병은 림프절 전이가 없는(N0) 병기 I기 및 II기인 반면, 국소 진행성 질병은 림프절 전이가 있는(N+) II기 및 III기에 해당되며,[53] 진행성 또는 전이성 질환은 IV기이다. 병리학적 병기의 결정에는 비침습적인 방식인 병력, 신체검사 소견 및 영상 소견 등의 임상적 정보와 개흉술, 종격동경을 사용한 림프절 검사 등의 침습적인 방식을 모두 사용한다.[54]

2010년부터 2016년까지 미국에서 비소세포폐암의 전체 5년 상대 생존율은 26.5%였다.[55] 비소세포폐암 및 기관지암 증례 중 20%는 암이 원발 부위에 국한되어 있는 동안 진단되었고, 24%는 암이 국소 림프절로 전이되거나 원발 부위 바로 너머로 전이된 후에 진단되었으며, 54%는 암이 이미 전이된 후에 진단을 받았다. 나머지 2%는 병기 정보를 알 수 없었다. 5년 상대 생존율은 각각 원발 부위에 국한된 경우 63.1%, 국소적 암의 경우 35.4%, 원격 전이성 암의 경우 6.9%, 병기를 알 수 없는 경우 14.8%였다.[55]

병리학적 병기 I기인 비소세포폐암의 폐엽절제술 후 5년 생존율은 환자가 1A기인지 1B기인지와 종양의 위치에 따라 45%에서 65% 범위이다.[56] I기 환자(n = 19,702)에 대한 또 다른 연구에서는 82%가 외과적 절제술을 받았으며 5년 전체 생존율은 54%였고, 치료받지 않은 I기 비소세포폐암의 경우 5년 전체 생존율은 6%에 불과했다.[57] 권장했음에도 불구하고 수술을 거부한 I기 환자 중 78%가 5년 이내에 폐암으로 사망하였다.

표 2.6.1. TNM 국제 폐암병기 시스템 (T병기)

T	원발종양	
TX	원발종양에 대해 평가할 수 없거나, 객담 또는 기관지내시경 세척검사에서 악성종양 세포를 증명하였지만 영상 검사나 기관지내시경검사에서 보이지 않는 경우	
T0	원발종양의 증거가 없는 경우	
Tis	상피내암종(Carcinoma in situ) 편평세포상피내암종(Squamous cell carcinoma in situ, SCIS) 선암상피내암종 (Adenocarcinoma in situ, AIS): 종양의 장경이 3 cm 이하이면서 pure lepidic pattern을 보이는 폐선암	
T1	종양의 장경이 3 cm 이하이면서 폐실질이나 내장쪽 흉막으로 둘러 싸여 있고 기관지내시경검사에서 엽기관지보다 근위부(주기관지)로 침범의 증거가 없는 경우	
	T1mi	미세침습폐선암 (Minimally Invasive Adenocarcinoma): 종양의 장경이 3 cm 이하이면서 주로 lepidic pattern이 5 mm 이하인 폐선암
	T1a	종양의 장경이 1 cm 이하. 침습성 부분이 기관지벽(주기관지 근위부까지)에 국한된 모든 크기의 표면 확산성 종양(Superficial spreading tumor)는 드물지만 T1a로 분류함.
	T1b	1 cm < Tumor ≤ 2 cm; 종양의 장경이 1 cm 보다는 크고 2 cm 이하
	T1c	2 cm < Tumor ≤ 3 cm; 종양의 장경이 2 cm 보다는 크고 3 cm 이하
T2	종양 크기가 3 cm보다 크고 5 cm 이하 또는 종양이 다음 경우 중 한 가지를 만족할 때: (1) 주기관지를 침범했으나 기관분기부(carina)는 침범하지 않을 때(기관분기부까지 거리는 관계없음); (2) 내장측 흉막(visceral pleura)을 침범했을 때(PL1 또는 PL2); (3) 폐문까지 도달하여 폐의 일부 혹은 전폐에 걸친 무기폐나 폐렴을 동반했을 때	
	T2a	3 cm < Tumor ≤ 4 cm; 종양의 장경이 3 cm 보다는 크고 4 cm 이하
	T2b	4 cm < Tumor ≤ 5 cm; 종양의 장경이 4 cm 보다는 크고 5 cm 이하
T3	5 cm < Tumor ≤ 7 cm; 종양 크기가 5 cm보다 크고 7 cm 이하	
	또는 종양이 다음 중 한 가지를 직접 침범했을 때: 벽측 흉막(parietal pleura, PL3), 흉벽(상고랑종양 포함, superior sulcus tumor), 횡격막 신경, 벽측 심장막 (parietal pericardium)	
	또는 원발종양과 같은 폐엽(lobe)에 존재하는 종양 결절(들)이 있을 때	
T4	Tumor > 7 cm	
	또는 종양이 다음 중 한 가지를 직접 침범했을 때: 종격동, 횡격막, 심장, 대혈관, 기관지, 성대 신경 (recurrent laryngeal nerve), 식도, 척추체, 기관분기부	
	또는 종양결절(들)이 원발종양과 동측의 다른 폐엽(different ipsilateral lobe)에 있는 경우	

표 2.6.2. TNM 국제 폐암병기 시스템 (N, M병기)

N	NX		국소림프절을 평가할 수 없는 경우
	N0		국소림프절 전이가 없는 경우
	N1		원발종양의 직접 침범을 포함하여 동측(ipsilateral) 기관지 주위, 폐문부, 또는 폐내 림프절 전이가 있는 경우
	N2		원발종양과 동측(ipsilateral) 종격동(mediastinal) 또는 기관분기부하(subcarinal) 림프절 전이가 있는 경우
	N3		원발종양과 반대쪽(contralateral) 종격동, 폐문부 림프절 전이, 동측(ipsilateral) 또는 반대쪽(contralateral) 목갈비근 (scalene) 림프절이나 쇄골상 (supraclavicular) 림프절 전이가 있는 경우
M	M0		원위부 전이가 없는 경우
	M1		원위부 전이가 있는 경우
		M1a	원발종양과 반대쪽(contralateral) 폐엽의 종양 결절(들)이 있거나 종양과 관련이 있는 늑막 결절들이 있거나 악성흉수 또는 악성심낭액이 있는 경우[a]
		M1b	한 장기에 하나의 폐 외 원격전이가 있는 경우
		M1c	한 장기에 다발성 폐 외 원격전이가 있는 경우 혹은 다발성 장기에 원격전이가 있는 경우

[a] 폐암과 동반된 대부분의 흉막(심낭막) 삼출은 종양에 의한 것으로 볼 수 있다. 그러나 일부 환자에서는 여러 번의 세포병리학적으로 음성이 나온 경우, 혈성이 아닌 혹은 삼출액이 아닌 경우가 있을 수 있다. 만약 이러한 요소와 임상적 판단으로 삼출이 종양과 관련이 없는 것으로 판단되는 경우, 삼출은 병기 판정에서 제외되어야 한다.

표 2.6.3. AJCC Prognostic Groups

	T	N	M
Occult carcinoma	Tx	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

표 2.6.4. 7판과 8판의 TNM 병기 비교

Descriptor	7판 TNM	8판 TNM
T병기		
0 cm (장경이 3 cm 이하인 pure lepidic pattern을 보이는 폐선암)	T1a if ≤2 cm; T1b if > 2-3 cm	Tis (AIS)
≤0.5 cm (장경이 3 cm 이하인 주로 lepidic pattern을 보이는 폐선암)	T1a if ≤2 cm; T1b if > 2-3 cm	T1mi
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
> 2-3 cm	T1b	T1c
> 3-4 cm	T2a	T2a
> 4-5 cm	T2a	T2b
> 5-7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
기관분기부 2 cm 이내로 주기관지를 침범	T3	T2
전폐에 걸친 무기폐나 폐쇄성 폐렴	T3	T2
횡경막 침범	T3	T4
종격동 흉막	T3	-
N 병기		
	NX, N0, N1, N2, N3	No change
M 병기		
흉강 내 전이	M1a	M1a
하나의 폐 외 원격 전이	M1b	M1b
다발성 폐 외 원격 전이	M1b	M1c

3. 비소세포폐암의 치료

3.1. 수술원칙

3.1.1. 수술 전 평가

폐암의 수술적 절제 가능 여부는 폐암 수술을 전문적으로 하는 흉부외과 전문의가 판단하여야 한다. 수술 전 평가 중 CT 나 PET/CT 는 폐 절제 평가 60일 이내의 촬영한 영상을 사용하여 평가하여야 한다. 수술적 절제가 가능한 폐암의 경우 수술적 절제가 다른 SABR, thermal ablation 과 같은 국소 치료 보다 우선적으로 고려되어야 한다. 폐암 치료의 평가에서 근치적 국소 치료를 고려하는 모든 환자에서는 흉부외과 전문의의 진료 의뢰가 필수적이며 고위험 또는 중등도 이상의 수술적 치료의 위험도를 가진 환자에서는 방사선종양학과 전문의를 포함한 다학제 진료를 시행하여야 한다. 환자의 폐암 평가에 필요한 영상 검사와 전체적인 치료 계획은 응급 질환의 경우를 제외하고 치료가 시작되기 전 결정되어야 한다. 흉부외과 전문의는 폐암 환자 치료 방법 결정을 위한 다학제 논의에 적극적으로 참여하여야 한다.

현재 흡연하고 있는 환자는 금연 교육을 시행하여야 한다. 흡연은 수술 후 합병증 발생률을 증가시키는 요인이나 조기폐암에서의 수술은 폐암 치료의 가장 중요한 치료 이므로 흡연 여부를 수술의 금기로 여겨서는 안된다.

3.1.2 수술적 절제

일반적으로 수술은 I 또는 II기의 환자에게 가장 좋은 완치의 기회를 제공할 수 있다. 흉부외과 수술은 근치적인 국소 치료를 고려하는 모든 환자에서 고려되어야 한다.[2] 응급이 아닌 어떠한 치료를 시작하기 전에, 치료 계획과 필요한 영상 검사는 결정되어야 한다. 환자가 수술을 견딜 수 있는지 혹은 의학적으로 수술 불가능한지를 결하는 것은 중요하다. 어떤 경우 수술치료가 불가능한 것으로 보이는 환자라도 최소침습수술이나 구역절제술이나 쐐기절제술(sublobar resection)은 견딜 수도 있다.[2-6] 비록 고령 및 노쇠가 수술 혹은 다른 치료 후 합병증 발생의 예측인자로 인식되고 있지만, 노쇠를 평가하는 시스템은 아직 정립되지는 않았다.[7-9]

비소세포폐암 환자의 수술은 해부학적인 절제가 대부분을 차지한다. 폐엽절제술보다 적은 범위인 구역절제술과 쐐기절제술은 폐 실질 절제 마진을 2 cm보다 많이 확보하거나 최소한 폐 결절의 크기보다 크게 확보하여야 한다.

구역절제술, 쐐기절제술을 시행할 경우 림프절 절제는 수술 위험도가 증가하지 않는 한 N1, N2 림프절의 적절한 샘플이 획득 되어야 한다. 수술 절차는 질병의 정도와 심폐기능의 정도에 따라 다르다. 수술 전 또는 수술 중 폐암의 조직 진단은 폐엽절제술, 이엽절제술, 혹은 전폐절제술이 시행되기 전에 확립되어야 한다. 만약 수술 전 혹은 수술 중 조직 진단이 위험하거나 신뢰할 수 없다면, 다학제 평가로 가장 안전하고 효과적인 접근법을 결정하거나, 혹은 조직검사가 너무 위험하거나 어려운 경우라면 폐암으로 조직학적 진단하기 전에 해부학적인 절제를 결정 한다.

폐암의 수술적 치료에서 구역절제술 또는 쐐기절제술은 다음과 같은 상황에서 적절한 치료법이라 할 수 있다.

- 폐엽절제술에 필요한 폐기능이 충분치 않은 환자 또는 폐엽절제술의 금기증이 있는 환자
- AIS (Adenocarcinoma in situ)
- 50% 이상의 간유리 음영을 가진 결절
- 영상의학적 검사상 400일 이상의 doubling time을 지닌 경우

비디오 보조 흉부수술(VATS video-assisted thoracic surgery)로 불리는 흉강경 폐엽절제술은 최소침습 외과치료이다.[28,29] 발표된 연구에 따르면 흉강경 폐엽절제술은 개흉에 의한 폐엽절제술에 비하여 여러 장점이 있다.[30-34] 흉강경 폐엽절제술은 관련된 급성 및 만성 통증이 최소화되어, 재원 기간이 짧다.[35,36] 흉강경 폐엽절제술은 또한 수술 후 합병증 발생 및 사망률이 낮으며, 수술 중 출혈의 위험이 적고, 국소재발이 적다.[37-41] 흉강경 폐엽절제술은 개흉술에 의한 폐엽절제술에 비하여 이환율이 낮고, 합병증이 적고, 기능이 회복이 더 빠르다.[42-45] 흉강경 폐엽절제술로 림프절 절세술을 받은 1기 비소세포폐암 환자는 5년 생존율, 장기 생존율, 국소 재발률에서 통상적 개흉의 폐엽절제술과 비슷하다.[46-50] 흉강경 폐엽절제술은 고령 인구 및 높은 위험군 환자에서도 호전된 퇴원을 보였다.[51,52] 데이터에 따르면 흉강경 폐엽절제술은 수술 후 항암요법을 완료하는 환자를 증가시켰다.[53,54] 수술 후 회복과 합병증 감소에 대한 긍정적인 효과에 근거하여, 흉강경 폐엽절제술(로봇을 이용한 수술을 포함하여)은 수술절제가 가능하며(해부학적인 수술적인 비적응증이 없는 경우) 흉부수술의 원칙이 저해되지 않는(비소세포암 NCCN 가이드라인의 외과수술의 원칙 참조) 환자를 위하여 적절한 접근법으로 권장된다.[55-58] 로봇 폐엽절제술은 일반적인 VATS에 비하여 보다 비용이 높고, 수술시간이 긴 것으로 보인다.[59,60]

해부학적으로 절제면에 잔존암이 없도록 적절하게 절제가 가능하다면 전폐절제술을 시행하는 것 보다 소매절제술과 같은 폐보존술식을 시행하는 것이 좋다. 폐보존 해부학적 절제술(소매절제술)은 해부학적으로 적절하고 절제면에서 암이 관찰되지 않는다면, 전폐절제보다 선호된다. 폐엽절제 혹은 전폐절제술은 생리학적으로 가능한 경우에만 시행해야 한다.[2,11,12] 1) 폐엽절제술에 적합하지 않은 환자; 2) 2 cm이하의 말초 결절이 있는 자로 저위험 특징이 있는 경우에서 폐엽절제술 이하의 범우 (sublobar resection), 구역절제술(segmentectomy) 혹은 쐐기절제술은 선택된 환자에서 적절하다.[13-17] 구역절제술 (보다 선호됨) 혹은 쐐기절제술은 실질의 절제단면에서 1) 2 cm 이상 또는 2) 결절의 크기 이상의 안전거리를 획득할 수 있어야 한다. 쐐기절제술을 포함한 절제술이 다른 국소 치료 (ablation)보다 선호된다.[2,12] 광범위 쐐기절제술이 결과를 호전시킬 수 있다.[18]

T3, T4 폐암에서 주변 국소 침범이 있을 경우 절제면의 R0 절제를 위해 주변 인접 조직을 포함하여 함께 절제를 시행하는 것이 좋다. 해당 기관의 외과의가 완전 절제에 대한 확신이 없는 경우 상급의료기관으로의 전원도 고려해야 한다. 의학적으로 수술이 불가능한 비소세포폐함 병기의 환자는 근치적 방사선치료, 선호도 높은 SABR(Stereotactic Ablative Radiotherapy, SBRT [stereotactic body RT]로도 불림)의 치료후보가 된다.[19,20] 만약 SABR이 높은 위험의 환자에서 고려된다면, 다학제 평가가 권장된다(Stereotactic Ablative Radiotherapy에서 논의됨).[19,21–23]

3.1.3. 절제면과 림프절 평가

외과적 절제면의 조직병리 검사의 결과는 국소 재발의 위험과 상관관계가 크기 때문에, 잔존암세포가 있는지 또는 암세포가 가까이 존재하는지 평가하는 것은 매우 중요하다.

N1, N2 림프절 절제는 폐암 수술에서 필수적인 술기이다. ACOSOG Z0030 무작위 시험은 체계적 종격동 림프절 샘플링과 완전 림프절 절제술을 비소세포폐암 N0(국소 림프절에 전이가 없는 경우) 혹은 N1(동측 기관지주위 림프절, 폐문의 림프절 전이, 직접적인 침윤을 포함함) 환자의 폐엽절제술에서 비교하였다. 체계적인 림프절 절제에서 림프절전이가 없는 초기 비소세포폐암 환자에서 완전종격동림프절 절제술은 생존율을 향상시키지 못하였다.[24,25] 따라서 체계적인 림프절 샘플링이 폐엽절제술을 시행하는 경우 적절하다. 체계적인 림프절 샘플링을 위해서는 하나 이상의 림프절을 모든 종격동절에서 절제하여야 한다. 우측 수술에서, 적절한 종격동림프절절제는 2R, 4R, 7, 8, 9 림프절을 포함하여야 하며, 좌측 암에서는 4L, 5, 6, 7, 8, 9 림프절을 샘플링해야 한다.[24] 환자에게 N1과 N2 림프절 절제 및 맵핑(mapping [American Thoracic Society map])을 하여야 하며, 최소한 3개의 N2 스테이션(station) 또는 완전림프절 절제술을 받아야 한다.[26] IASLC의 림프절 지도가 유용할 수 있다.[27] 공식적인 동측 종격동 림프절 절제술은 IIIA기(N2) 질환에 대한 절제술을 받는 환자에게 적용된다. 폐엽절제술 보다 작은 범위의 절제술을 받는 환자에서는 샘플링이 대체로 수술의 위험을 증가시키기 때문에, 적절한 N1, N2 림프절 스테이션을 기술적으로 가능한 경우에 샘플링을 한다. 또한 가능한한 N2 림프절 최소한 3개 이상의 샘플링 또는 완전절제가 필요하다. IIIA (N2) 병기 폐암의 수술에서는 동측 종격동 림프절 곽청술이 필요하다.

폐암수술에서의 완전 절제는 절제면에서 폐암 세포가 발견되지 않아야 하며 광범위 종격동 림프절 샘플링 또는 절제술을 시행하여야 하고 1번 종격동 림프절에서 암세포가 발견되지 않아야 한다. 불완전 절제란 절제면에서 암세포가 발견되거나 암세포의 전이가 있는 림프절을 절제하지 못한 경우 또는 흉수 및 심낭에서의 암세포가 발견된 경우를 말한다. 완전 절제술을 R0, 현미경에서 절제면의 암세포가 발견된 경우를 R1, 육안으로도 잔존암을 확인할 수 있는 경우를 R2 절제라 칭한다. 병리학적 2기 이상인 고위험 환자에서는 수술 후 종양내과에 의뢰하여 수술 후 추가 치료에 대해 평가하여야 한다. 수술로 절제된 IIIA 환자는 수술 후 방사선종양학과에 의뢰하여 수술 후 추가 치료에 대해 상의하여야 한다.

3.1.4. IIIA 병기 환자에서의 수술의 역할

병리학적으로 확인된 IIIA(N2)기 환자에서 수술의 역할은 NSCLC 알고리즘에 기술되고 요약되어 있다. 치료 전, 영상의학적 및 침습적인 병기결정(EBUS이용한 술기, 종격동경, 흉강경을 이용한 술기)을 이용하여 N2 질환을 신중하게 평가하며, 흉부외과의사가 포함된 다학제 접근으로 수술을 논의하는 것이 필수적이다.[61,62] 무작위 대조 실험에서 수술은 이러한 환자의 생존율을 증가하지 않는 것을 시사하였다.[63,64] 그러나 이러한 임상시험 중 하나(EORTC)는 절제 불가능한 질환이 있는 환자만 등록하였다.[64] 대부분의 임상의들은 수술전 종격동림프절이 음성이며 개흉에서 발견된 단일 결절(<3 cm)에서 절제를 시행하는 것이 적절하다고 동의하였다.[65] 수술 전(neoadjuvant) 치료는 선택된 환자에서 권고된다. 삼중복합치료에서 적절한 방사선 치료(수술 전 또는 수술 후 항암치료과 같이 시행되는)는 확립되지 않았으며 논란의 여지가 있다.[66,67] 수술 전 유도요법에 방사선 치료를 추가한 경우, IIIA(N2) 병기 환자에서 결과가 항암치료만을 시행한 결과와 비교하여 호전된다는 증거가 없다.[67] 수술 전 치료(neoadjuvant) 후 전폐절제술을 시행하는 것이 적절하다는 것에는 논란의 여지가 있다.[63,68–73] 임상의들도 3 cm 이상의 다발성이고 병리적으로 증명된 악섬림프절이 있는 환자에서 절제술을 시행하는 것은 적절하지 않다고 동의한다. 최종적 항암방사선치료는 이러한 환자들에게 권유된다. 절제가능한 IIIA(N2)질환이 있는 환자는 수술치료가 배제되어서는 안된다. 이중에는 장기 전이 가능하거나, 완치되는 경우도 있기 때문이다.[69,75]

NCCN NSCLC 패널은 수술 전 유도 항암치료에 반응이 있는 선택된 N2 환자에서 수술이 적합할 수 있다고 생각한다.[61,69] NCCN 회원기관은 2021년 N2 환자의 접근에 대하여 설문조사를 하였다. 이전에는 2010년에 회원기관을 조사했는데 중간에 접근방식이 변경되었다. 예를 들어, 보다 많은 기관에서 N2 질병환자에서 수술 전 항암치료를 수술 전 항암방사선치료에 비하여 많이 시행하였다. 2022년 업데이트(버전1)에서, NCCN 회원기관의 66%가 수술 전 항암치료를 사용하며, 반면 33%에서 수술 전 항암방사선치료을 사용한다.[76,77] 다수의 기관은 수술하기 전, 수술 전 치료 후에 최소한 질환안정상태일 것을 요구하며, 영상의학적 혹은 병리학적인 반응을 요구하지는 않는다. 모든 NCCN 회원기관은 단일 스테이션의 커져 있지 않은 N2 질병에서 수술을 고려한다. 그러나 단일 스테이션의 커져있는 림프절에서는 50%가, 다발 스테이션의 커져 있지 않는 질병에서는 39%, 다발 스테이션의 커져있는 질병에서 21%에서 수술을 고려하였다.

N2 림프절 전이의 여부는 예후와 치료 방법 결정에 중요한 요인이므로 N2 림프쩔 전이 여부의 판단을 위해 영상의학적 증거와 림프절 전이 여부에 대한 침습적 검사가 본 치료 이전에 필수적으로 필요하다. 수술 전 평가에서는 N2 림프절 전이가 발견되지 못하고 수술 중 N2 종격동 림프절 전이가 발견된 환자에서는 계획된 폐절제와 종격동 림프절 절제를 시행하여야 한다. 흉강경수술 중 우연히 발견된 N2 양성 환자에서는 흉부외과의는 수술을 멈추고 수술 전 치료를 먼저 고려할 수 있다. 그러나, 수술 전 치료를 시행하지 않고 계획된 수술을 끝까지 진행 할 수 있다.

N2 림프절 양성 폐암 환자의 수술적 치료의 결정은 폐암수술 전문인 흉부외과 의사의 참여되어 있는 다학제 진료팀의 상의를 거친 후 결정하여야 한다.[4] N2 종격동 림프절 양성 환자에서는 N3 림프절 전이의 가능성이 상당히 높

다. 따라서, 종격동 림프절 전이 검사에서는 7번 림프절 뿐 아니라 반대편 림프절에 대한 평가도 필요하다. EBUS +/- EUS는 종격동 림프절 전이 여부의 병리학적 검사에서 종격동경 검사를 보완하는 검사 방법이다. 폐암 환자의 치료 결정을 위해서는 적절한 개수의 종격동 림프절에 대한 검사가 이루어 져야 하며 반대편 종격동 림프절에 대한 검사도 필수적이다. 반복적인 종격동경 수술은 기술적으로 어려우며 정확도 또한 첫번째 종격동 수술에 비해 낮다. 따라서, 초기 치료를 위한 종격동 림프절 평가는 EBUS +/- EUS를 이용하여 검사하고 수술 전 항암치료 또는 항암 방사선 치료 이후 종격동 검사를 하는 전략도 고려해 볼 수 있다.[5] 3 cm 이하의 단일 종격동 림프절 종대는 외과적 절제를 포함한 다양한 방법들을 사용하여 평가하여야 한다.[1,6,7] 수술 전(neoadjuvant) 치료 이후의 병리학적 재평가는 어려움이 있으므로 병의 진행 또는 다른 전이의 진행을 감별하기 위해 CT 와 PET 을 시행하여야 한다. 수술 전(neoadjuvant) 치료 이후의 재평가에서 종격동의 암이 발견되지 않음은 좋은 예후 인자이다.[7,8] 전체 1/3 병원에서는 IIIA 폐암 환자에서의 수술 전(neoadjuvant) 치료로 항암방사선 요법을 시행하고 있으며 나머지 2/3 병원에서는 항암치료로 수술 전(neoadjuvant) 치료를 하고 있다. 수술 전 방사선 치료를 시행하지 않은 환자에서는 수술 후 방사선치료가 비슷한 생존율을 보인다.[5,9] 수술 전 항암 방사선치료가 병리학적으로 종격동 림프절의 음성 획득에 더 좋을 결과를 보이나, 치료에 따른 급성 독성반응이 높고 비용이 비싸다는 단점이 있다. 수술 전(neoadjuvant) 치료는 방사선 치료에 의한 수술적 병기 평가의 지연을 최소화 하기 위해 근치적 방사선치료보다 적은 양의 방사선을 사용한다. 방사선 치료에 의한 1주일 이상의 검사지연은 올바르지 않다. 폐암의 수술적 평가가 불가능한 경우 수술 전 치료는 사용되지 말아야 하며 이런 경우 흉부외과 의사의 동의 하에 근치적 항암방사선 치료 또는 수술적 치료를 고려하여야 한다.[11,12] 근치적 방사선치료 이후에 수술적 치료 가능 여부가 치료를 시행한 병원에서 불확실한 경우 수술 특화된 대형병원으로의 전원도 고려하여야 한다. 다기관 연구자료에 의하면 수술 전 항암방사선 치료 후 전폐절제술의 합병증과 사망률은 받아들이지 못할 정도로 나쁜 성적을 보인다.[2] 그러나, 수술 전 항암방사선 치료 이후 전폐절제술을 피하지 못할 환자에서 수술 전 항암방사선 치료만 하는 것은 환자 치료 방법으로 사용하기에 적절하다는 명확한 증거는 없다. 몇몇 센터에서는 수술 전 치료 후 전폐절제술에 대한 안정성에 대해 단일기관 성적을 발표하고 있다.[13-16] 또한 수술이 가능한 IIIA (N2) 폐암 환자에서 수술 전 항암치료 후에 방사선치료를 추가하는 것이 수술전 항암치료 만 한 환자에 비해 이득이 있다는 증거는 없다.[17]

3.1.5. 병기에 따른 수술 원칙

3.1.5.1. 임상 병기 I기

임상 병기 I기는 IA (T1a-cN0M0)와 IB (T2aN0M0)를 포함한다. 임상적 병기 I인 경우 일반적으로 수술적 절제 및 종격동림프절 완전절제의 대상이 된다.[1] 폐기능 저하 또는 내과적 질환 때문에 수술이 불가능하거나 수술을 거부하는 경우에는 근치적 방사선치료(definitive radiotherapy), 특히 정위적 방사선치료(stereotatic body radiation therapy)가 권장된다.[79] 방사선치료는 수술 후 합병증의 위험이 높은 환자에서 수술의 대안으로 고려될 수 있다.[80-83] 그 외 내과적 질환으로 수술이 불가능하고, 정위적 방사선 치료 또는 근치적 방사선치료를 받지 못

하는 경우 영상유도열절제술(image-guided thermal ablation), 즉 냉동절제(cryoablation), 열절제(thermal ablation), 극초단파(microwave), 고주파열치료(radiofrequency ablation)가 시행될 수 있다.[78,84-89] 수술 중 N2 종격동림프절 전이가 발견되었을 경우, 병기와 종양 절제 가능성에 대하여 평가하고, 절제 가능한 경우에는 체계적 종격동림프절절제(systematic mediastinal lymph node dissection)를 시행하여야 한다. NCCN 가이드라인에서 T1-2,N2(IIIA기) 병기에 대해서 두 가지 상황에 대한 지침을 마련하고 있는데, 첫 번째는 수술 중 우연히 발견된 T1-2,N2 이고 두 번째는 수술 전 확인된 T1-2N2 병기이다. 두 번째의 경우에는 전이 여부를 배제하기 위해 수술 전 조영제 뇌 자기공명영상(MRI)과 PET/CT를 시행할 것을 권장한다.

3.1.5.2. 임상병기 II기 및 IIIA(T3-4, N0-1)기

2017년 이후 새롭게 개정된 비소세포폐암 병기 체계에서 IIIA 병기는 T1-2 종양이 N2 전이를 동반한 경우(T1-2N2), T3 종양이 N1 전이를 동반한 경우(T3N1), T4 종양이 N0 혹은 N1 동반한 경우(T4N0-1)로 정의된다. T3N1의 경우 T3 병기의 침윤(invasion) 여부에 따라 치료 방침의 차이가 있다.

임상적 병기 IIB (T3,N0)와 IIIA의 경우에는 여러 치료 방침(수술, 방사선치료 혹은 항암화학치료)이 적용 가능하므로 치료 시작 전 다학제적 평가가 권장된다. 병기 IIB (T3,N0) 및 IIIA (T4,N0-1)의 경우 상고랑(superior sulcus), 흉벽, 기도근위부(proximal airway) 또는 종격동과 같은 종양의 위치에 따라 다른 치료 방침을 적용할 수 있다.[13] 이와 같이 주변 조직으로의 국소적 침윤이 동반된 T3 또는 T4 종양에서 종격동림프절 전이가 동반되지 않은 경우는 수술적 절제의 대상이 될 수 있다. 반면 종격동림프절 전이가 동반된 경우에 수술적 절제는 일반적으로 추천되지 않는다. 따라서 정확한 병기 결정 및 적절한 치료 방침을 위해 종격동림프절 전이 여부를 철저히 조사하는 것이 중요하다. 종격동림프절 전이 여부 판단을 위해 종격동경(mediastinoscopy), 종격절개술(mediastinotomy), 초음파기관지내시경(Endobronchial ultrasonography, EBUS), 초음파식도내시경(Endoscopic ultrasonography, EUS) 등이 사용될 수 있다. 각 위치의 종양에 대해 흉부외과의는 종양의 절제가능성(resectability)을 판단해야 한다. T3(침윤)이나 T4(확장) 종양의 경우 침윤된 부분을 En bloc resection하여 수술적 절제연에서 음성을 확보하는 것이 중요하다. 흉부외과의나 센터가 완전절제가능성 여부가 불확실한 경우 경험 있는 센터의 추가적인 의견을 듣는 것을 고려해야 한다.

상고랑종양에서 수술 전 동시 항암화학방사선치료(concurrent chemoradiation therapy) 후 수술적 절제를 시행하였을 때 2년 생존율은 50% - 70%,[90-95] 5년 생존율은 약 40%로 보고되었다.[91,98] 상고랑종양 중 T3(침윤)의 경우 종격동림프절 전이나 원격 전이가 없음이 확인된 N0-1인 경우 수술 전 동시항암방사선치료를 시행하고 수술을 시행하는 것이 우선적으로 추천된다. 절제 가능한 상고랑종양(T3, N0-1)에서 *EGFR* 돌연변이가 있거나 PD-L1 수치가 1% 이상인 경우, NCCN 가이드라인은 수술 전 동시항암화학방사선치료 후 수술적 절제를 시행하고 보조치료로 항암화학요법과 함께 osimertinib 또는 atezolizumab 사용을 권고하고 있다. 잠재적으로 절제가능(potentially resectable)한 상고랑종양도 마찬가지로 수술 전 동시항암화학방사선치료를 시행하고 수술 전

조영증강 또는 비조영 CT 및 PET/CT를 촬영하여 절제가능 여부를 재평가한다. 절제가 불가능한 상고랑종양의 경우(T4확장, N0-1) 근치적 동시항암화학방사선치료(Definitive concurrent chemoradiation) 후 durvalumab 치료가 권장된다(Category I).[97,98]

근치적 동시항암화학방사선치료는 임상병기 II-III기에서 내과적으로 수술이 불가능한(medically inoperable) 환자들에게 권장된다. NCCN 가이드라인은 임상시험자료 및 미국 식약청 승인을 기반으로 절제불가능한 III기 비소세포폐암 환자(ECOG 0-1)에서 근치적 동시항암화학방사선치료 후 질병 진행이 없다면 PD-L1 수치와 관계없이 durvalumab을 이용한 강화면역치료(consolidation immunotherapy)를 권장하고 있다(Category I).[99-101] 하지만 근치적 절제술을 받은 경우 durvalumab 강화면역치료는 권장되지 않는다.

흉벽, 기도근위부 또는 종격동을 침범한 종양(T3-4, N0-1)은 수술적 치료가 권장된다. 이밖에수술 전 항암화학치료 혹은 동시 항암화학방사선치료도 가능한 치료옵션이다. 하지만 절제 불가능한 종양(T4,N0-1)이고 흉막삼출이 없다면 근치적 동시 항암화학방사선치료(Category 1) 후 durvalumab을 이용한 강화 면역치료가 권장된다(Category I).[99,101-103] 만약 이 경우 환자가 durvalumab을 투여받지 못하는 경우 강화 항암화학치료를 2회 시행할 수 있다.[104,105] 그러나 durvalumab을 투여 받을 예정인 환자의 경우 폐렴의 위험성이 증가할 수 있어 강화 항암화학치료는 권장되지 않는다.

3.1.5.3. 임상병기 IIIA(T1-2,N2)기

임상병기 III기의 경우 다학제적 치료를 권장한다.[106] 종격동림프절 전이가 있는 임상 IIIA기(T1-1,N2)에서는 병리학적 종격동림프절 평가에 따라 치료가 결정되어야 한다. 만약 종격동림프절 생검에서 전이가 없는 경우는 수술적 대상이고 절제가능한 종양은 수술 중 종격동림프절 절제술이나 샘플링이 필수적으로 시행되어야 한다. 내과적으로 수술이 불가능한 환자에서는 임상 병기에 따라 치료를 시행하여야 한다. T1-2N2 환자에서는 원격전이를 확인하기 위하여 조영증강 뇌자기공명영상 및 PET/CT 검사를 권장한다. 원격전이가 없는 경우 근치적 동시항암방사선치료의 대상이 될 수 있다.[107,108] 원격전이가 있는 경우에는 전이가 전신적인지, 단일병변(solitary site)인 경우에 따라 치료 방법이 다르게 결정될 수 있다.

폐전이가 있는 경우 다른 부위의 전이를 동반할 수 있고 예후 또한 불량하다. 따라서 이 경우에는 수술적 치료의 대상이 되지 않고 전신적 치료가 권장된다. 전신적 전이를 동반하지 않은 폐전이 중 일부는 좋은 예후를 보이고 수술적 치료의 대상이 될 수 있다(NCCN 가이드라인의 Multiple Lung Cancer 항목 참조).[109] 전신전이가 없이 추가폐결절(additional pulmonary nodule)이 동측의 원발병변과 같은 엽(T3N0-1)에 있거나 다른 엽(T4N0-1)에 있는 경우 수술적 치료로 완치가 가능하고(potentially curable) 5년 생존률은 30%로 보고되고 있다.[110] 수술 후 N2가 진단된 경우 절제 단면에서 암세포가 남아 있거나 R2 절제를 한 경우 동시항암방사선치료가 권장된다. R1 절제가 시행된 경우에는 순차적 항암방사선치료(sequential chemoradiotherapy) 또는 동시항암방사선치

료가 권장된다. 대부분의 NCCN 회원기관에서는 절제 단면에서 암세포가 남아 있는 경우 동시항암방사선치료를 선호하고 있고 수술 후 전신상태가 양호하지 못한 경우 순차적 항암방사선치료를 고려하고 있다.[111] 수술 후 N2가 진단되고 절제연이 음성인 경우 항암치료 후 방사선치료를 순차적으로 시행하는 것을 권장하고 있다(Category I). 수술 후 N0–1인 경우에는 단독 항암치료를 권장하고 있다(NCCN 가이드라인 참조). 양측 폐에 synchronous solitary nodule인 경우 NCCN 가이드라인에서는 양측 각각 완치가능한 경우 조직학적으로 동일하다고 하더라도 두 개의 원발성 폐암으로 보고 치료하도록 권장한다.[112]

참고문헌

1. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2012;215:453-466.
2. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e278S-e313S.
3. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015;26:1091-1101.
4. Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clin Interv Aging* 2014;9:1645-1660.
5. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol* 2014;25:1270-1283.
6. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e166S-e190S.
7. Turner G, Clegg A, British Geriatrics S, et al. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43:744-747.
8. Vairaktarakis C, Tsiamis V, Soursou G, et al. A computer-aided diagnosis system for geriatrics assessment and frailty evaluation. *Adv Exp Med Biol* 2015;820:69-77.
9. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-2603.
10. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e369S-e399S.

11. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:247-254.
12. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:234S-242S.
13. Villamizar N, Swanson SJ. Lobectomy vs. segmentectomy for NSCLC (T<2 cm). *Ann Cardiothorac* Surg 2014;3:160-166.
14. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:2449-2455.
15. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:754-762; Discussion 762-754.
16. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, 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;33:728-734.
17. Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:522-527; discussion 527-528.
18. Narsule CK, Ebright MI, Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. *Cancer J* 2011;17:23-27.
19. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295-301.
20. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-1076.
21. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:325-331.
22. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-935.
23. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2012;142:1620-1635.
24. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030

Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-670.

25. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013-1019; discussion 1019-1020.
26. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. AJCC staging manual, 8th ed: Springer International Publishing; 2017:1-1024.
27. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. 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. *JThorac Oncol* 2009;4:568-577.
28. Swanson SJ, Batirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:541-559.
29. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S729-732.
30. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S705-709.
31. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. Innovations (Phila) 2007;2:261-292.
32. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JSLS* 2007;11:368-374.
33. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1965-1970.
34. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:2008-2016; discussion 2016-2008.
35. Scott WJ, Allen MS, Darling G, 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;139:976-981; discussion 981-973.
36. Atkins BZ, Harpole DH, Jr., Mangum JH, et al. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1107-1112; discussion 1112-1103.
37. Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007;25:4993-4997.
38. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, et al. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest* 2004;125:1742-1746.
39. McKenna RJ, Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J*

2005;11:73-76.

40. Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S719-728.
41. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85:231-235; discussion 235-236.
42. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*2013;16:244-249.
43. Ilonen IK, Rasanen JV, Knuuttila A, et al. Anatomic thoracoscopic lung resection for non-small cell lung cancer in stage I is associated with less morbidity and shorter hospitalization than thoracotomy. *Acta Oncol* 2011;50:1126-1132.
44. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:419-425.
45. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:366-378.
46. Su S, Scott WJ, Allen MS, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:747-752: Discussion 752-743.
47. Lee PC, Nasar A, Port JL, et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:951-960; discussion 960-951.
48. Thomas P, Doddoli C, Yena S, et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. E*ur J Cardiothorac Surg* 2002;21:1094-1099.
49. Roviaro G, Varoli F, Vergani C, et al. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:725-732.
50. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:57-62.
51. Demmy TL, Plante AJ, Nwogu CE, et al. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. *Am J Surg* 2004;188:698-702.
52. Demmy TL. VATS lobectomy for frail or complex patients. *Chest Meeting Abstracts* 2003;124:234S.
53. Nicastri DG, Wisnivesky JP, Litle VR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:642-647.
54. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1245-1249; discussion 1250.

55. Hanna JM, Berry MF, D'Amico TA. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 3:S182-189.

56. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:633-639.

57. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety andefficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2553-2562.

58. Cao C, Manganas C, Ang SC, Yan TD. A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:16-23.

59. Nakamura H. Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20:93-98.

60. Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ, Jr., et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:929-937.

61. Martins RG, D'Amico TA, Loo BW, Jr., et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:599-613.

62. Farjah F, Flum DR, Varghese TK, Jr., et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;87:995-1004; discussion 1005-1006.

63. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, 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;374:379-386.

64. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, 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;99:442-450.

65. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362-366; discussion 366-367.

66. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88:267-274.

67. Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812.

68. Gopal RS, Dubey S, Rosenzweig KE, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on Induction and Adjuvant Therapy for Stage N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: expert panel on radiation oncology-lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:969-974.

69. Stefani A, Alifano M, Bobbio A, et al. Which patients should be operated on after induction

chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:356-363.

70. Evans NR, 3rd, Li S, Wright CD, et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:991-996 e991-992.
71. Gaissert HA, Keum DY, Wright CD, et al. POINT: Operative risk of pneumonectomy--influence of preoperative induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:289-294.
72. Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:181-185.
73. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1424-1430.
74. Kappers I, van Sandick JW, Burgers SA, et al. Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided. *Lung Cancer* 2010;68:222-227.
75. Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:433-439.
76. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:636-648.
77. Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1462-1467.
78. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
79. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010;303(11):1070-1076.
80. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2012;142(6):1620-1635.
81. Rosenzweig KE, Chang JY, Chetty IJ, et al. ACR appropriateness criteria nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. *J Am Coll Radiol.* 2013;10(9):654-664.
82. Taremi M, Hope A, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):967-973.

83. Videtic GMM, Chang JY, Chetty IJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Early-Stage Non–Small–Cell Lung Cancer. *American Journal of Clinical Oncology.* 2014;37(2):201-207.

84. Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, et al. Society of Interventional Radiology Quality Improvement Standards on Percutaneous Ablation of Non-Small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs. *J Vasc Interv Radio*l. 2021;32(8):1242 e1241-1242 e1210.

85. Abtin F, De Baere T, Dupuy DE, et al. Updates on Current Role and Practice of Lung Ablation. *Journal of Thoracic Imaging*. 2019;34(4):266-277.

86. Palussiere J, Chomy F, Savina M, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):91.

87. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer*. 2015;121(19):3491-3498.

88. Huang BY, Li XM, Song XY, et al. Long-term results of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of inoperable patients with stage Ia non-small cell lung cancer: A retrospective cohort study. Int J Surg. 2018;53:143-150.

89. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(2):258-265.

90. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e369S-e399S.

91. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, 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(3):313-318.

92. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, 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(6):1250-1257.

93. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS, Temes RT, Herman TS, Thomas CRJ. Concomitant Weekly Cisplatin and Thoracic Radiotherapy for Pancoast Tumors of the Lung: Pilot Experience of the San Antonio Cancer Institute. *American Journal of Clinical Oncology*. 2002;25(1):90-92.

94. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, 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(3):472-483.

95. Pourel N, Santelmo N, Naafa N, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus 3D-conformal radiotherapy followed by surgery for stage IIB (superior sulcus T3N0)/III non-small cell lung cancer yields a high rate of pathological complete response. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(5):829-836.

96. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):644-649.

97. Belani CP, Choy H, Bonomi P, 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(25):5883-5891.

98. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation Docetaxel After Concurrent Chemoradiotherapy in Stage IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(10):2004-2010.

99. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):860-867.

100. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.

101. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-2350.

102. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, 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(9687):379-386.

103. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1452-1460.

104. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):187-199.

105. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):953-962.

106. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S.

107. Chang JY, Kestin LL, Barriger RB, et al. ACR Appropriateness Criteria® nonsurgical treatment for locally advanced non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(8):706-710, 712, 714 passim.

108. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-2190.

109. Nakagawa T, Okumura N, Miyoshi K, Matsuoka T, Kameyama K. Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(4):635-639.

110. Lee JG, Lee CY, Kim DJ, Chung KY, Park IK. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):480-484.

111. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):406-413.

112. Bhaskarla A, Tang PC, Mashtare T, et al. Analysis of second primary lung cancers in the SEER database. *J Surg Res*. 2010;162(1):1-6.

3.2. 비소세포폐암의 방사선치료 원칙

이 섹션에서는 비소세포폐암에서 방사선치료의 원칙에 대하여 1) 초기 단계, 국소 진행성 및 진행성/전이성 비소세포폐암, 2) 초기 단계, 국소 진행성 및 진행성/전이성 비소세포폐암에 대한 치료 체적, 처방 선량 및 정상 장기 선량 제한 및 3) RT 시뮬레이션, 계획 및 선량 전달[1-6] 등으로 요약하였다. 또한, 전이암과 관련하여 뇌 전이에 대한 전뇌방사선치료와 정위적 방사선수술(SRS, stereotactic radiotsurgery), 그리고 정위적 체부방사선치료(SABR, stereotactic ablative radiotherapy)에 대한 내용도 이 섹션에서 논의하였다.[7-10]

3.2.1. 일반적 원칙

우선, 폐암의 치료 방침은 다학제 팀에 의해 논의되어야 한다. 또한, 방사선치료는 모든 병기의 비소세포폐암에서 근치/유지/완화적 치료로서의 역할이 있으며, 방사선치료가 적절한지에 대한 여부는 임상에서 폐암을 주로 다루는 방사선종양학과 전문의가 판단하여야 한다.

비소세포폐암에서 방사선치료는 다음과 같은 경우에 권고할 수 있다. 1) 국소진행성 비소세포폐암에서 근치적 치료로서 항암치료와 병합요법, 2) 초기 비소세포폐암에서 수술의 적응증이 되지 않는 경우 근치적 치료, 3) 수술을 시행한 환자 중 일부에서 선행 보조치료 또는 보조치료 (수술 전 또는 수술 후 치료), 4) 재발 또는 전이된 경우에 대한 완화적 치료, 또는 5) 근치적 치료가 어려운 상황의 비소세포폐암에서 완화적 치료[11-19].

방사선치료의 중요한 목표는 종양 제어를 극대화하면서 치료에 의한 독성을 최소화하는 것으로, 적어도 CT 영상을 기반으로 한 3차원 입체조형치료(3D-CRT, 3-dimensional conformal radiotherapy) 수준의 기법을 표준으로 삼아야 한다.[1] 치료 목적의 방사선치료를 안전하게 시행하기에는 더 진보된 기법들이 적합하다. 이러한 기법에는 4차원 단층촬영(4D-CT) 혹은 PET/CT를 이용한 모의치료, 세기조절방사선치료(IMRT, intensity-modulated radiotherapy), 영상유도방사선치료(IGRT, image-guided radiotherapy), 움직임 관리, 그리고 양성자 치료 등이 있다. IMRT와 같은 진보된 기법을 이용한 비무작위 비교 연구들에서는 이전의 기법을 이용한 치료와 비교했을 때 독성은 감소하고 생존율은 개선되는 것을 입증하였다.[2-4] 그리고 3기 비소세포폐암 환자의 근치적 목적의 항암방사선치료에 대한 전향적 시험(RTOG 0617)에서, IMRT가 3D-CRT보다 3B기 환자들의 비중이 더 높아 치료 용적이 더 컸음에도 불구하고 고등급 방사선 폐렴의 비율을 거의 60% (7.9%에서 3.5%) 감소시켰으며, 생존과 종양제어 면에서는 비슷한 결과를 보였다.[5] 따라서 임상에서는 3기 비소세포폐암의 근치적-목적의 항암방사선치료로서 IMRT가 3D-CRT보다 더 선호된다. IMRT와 같이 진보된 방사선치료 기법을 사용하는 기관에서는 치료 방법 별로 정도관리(QA, Quality assurance) 방안을 수립하고 명시하여야 한다. 진보된 기술을 사용한 RTOG 임상시험에 참여할 때 요구되는 것과 같이, 치료계획 수립과 전달 시 양쪽 모두에 외부 인증을 받는 것이 이상적이다. 유용한 참조자료로는 ACR Practice Parameters and Technical Standards 등을 들 수 있다.

정위방사선치료(SABR) 혹은 근치적 목적의 선량 가속 분할 방사선치료와 같이 선량이 집중되는 치료에 근위부 기관지, 폐문부의 혈관, 혹은 식도 등이 포함될 때, 방사선치료 전후로 혈관내피세포성장인자억제제(VEGF inhibitor)를 함께 사용하는 경우 심각한 독성으로 이어질 수 있다. 혈관내피세포성장인자억제제를 함께 사용 시 전신요법에 사용할 제제 선택 및 순서, 그리고 방사선치료의 선량과 분할방법 등을 포함한 치료 방침을 정함에 있어 혈액종양내과와 방사선종양학과의 신중한 협업이 중요하다. 이는 특히 전신 전이가 있는 환자들에 해당된다.

3.2.2. 방사선 모의치료, 계획, 전달

모의치료 시에는 치료 자세를 취하고 적합한 고정장치를 사용한 상태에서 전산화단층촬영 영상을 획득하여야 한다.

종양이 중심부에 위치해 있거나 림프절에 병변이 있는 환자의 경우, 가능한 정맥 조영제와 필요한 경우 경구 조영제를 사용하여 표적이나 중요한 장기를 잘 그릴 수 있도록 한다. 정맥 조영제는 체내 불균질 보정 계산 시에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 조영 증강이 심하게 나타나는 경우에는 밀도를 이용한 보정을 하거나 조영제 사용 전 영상도 취득해야 할 수 있다.

PET/CT는 표적을 정하는 데 정확성을 크게 향상시켰으며,[6] 이는 특히 정맥 조영제를 사용할 수 없거나 심한 무기폐가 동반된 환자들에게 도움이 된다. PET/CT를 이용한 치료계획과 CT만 사용한 치료계획을 비교한 무작위 시험에서, PET/CT를 이용한 방사선 치료 계획 시 불필요한 방사선조사를 사전에 방지하고, 재발율 감소 및 생존율이 개선되는 경향을 보였다.[7] 비소세포폐암이 빠르게 진행되는 암임을 고려하여[8,9] PET/CT는 치료 전 4주 이내에 촬영하여야 하며, 가능하면 치료 자세를 취한 PET/CT 영상을 촬영하는 것이 이상적이다.

모의치료 시에는 특히 호흡에 의한 종양과 장기의 움직임을 평가하고 처리하여야 하며, 그 방법으로는 투시조영술(fluoroscopy), 흡기/호기 혹은 slow scan CT, 이상적으로는 4D-CT 등을 들 수 있다.

광자선(photon beam) 조사는 종양의 위치와 빔의 경로에 따라 달라져야 한다. 광자(photon) 에너지는 종양에 들어가기 전 저밀도의 폐 조직을 통과해야 하므로 보통 4~10 MV가 권고된다. 빔이 종양에 들어가기 전 air gap이 없다면(종격동에 위치한 크기가 큰 종양이나 종양이 흉벽에 붙어 있는 등), 특히 고정 빔을 적게 사용하는 경우에는 더 높은 준위의 에너지를 사용하는 것이 선량 분포를 개선할 수도 있다.

밀도가 불균질한 조직 내에서 전자의 축적과 측면 산란 효과를 설명하기 위해서는 체내 불균질 보정과 선량 계산 알고리즘을 사용하는 것을 권고하고 있다. 단순 pencil beam 알고리즘을 이용한 불균질 보정은 권장되지 않는다.[10]

호흡에 의한 움직임이 심하다면 이를 제어해야 하며, 그 방법으로는 복부 압박(abdominal compression)을 한 상태에서 얕은 호흡(shallow breathing)을 유지하는 것, 호흡 주기를 이용한 호흡동조치료(accelerator beam gating with the respiratory cycle), 움직이는 종양을 따라가면서 방사선을 조사하는 치료(dynamic tumor

tracking), 능동적 호흡 조절(ABC, active breathing control), 혹은 코칭 및 바이오피드백 등을 들 수 있다. 만약 움직임이 매우 적고 내부종양체적(ITV)이 작다면 움직임을 모두 포함한 치료(motion-encompassing targeting)가 적절하다. 호흡에 의한 움직임 제어에 대해서는 AAPM Task Group 76 report를 참고하는 것이 도움이 된다.[11]

표적 주위의 선량기울기가 큰 SABR, 3D-CRT 및 IMRT, 그리고 양성자치료를 시행할 때에는 영상유도방사선치료(IGRT)가 권고된다. IGRT 기법은 AP(Anterior-Posterior)/Lateral 평면 영상 또는 CT (CBCT나 CT on-rail) 영상을 통해 이루어진다. IGRT는 복잡한 움직임 제어 방법을 사용하거나, 위험 장기(organ at risk, OAR)가 고선량 부위와 가까이 붙어 있을 때 권고된다.

3.2.3. 방사선치료 표적, 방사선 선량 및 분할방법, 정상 조직의 허용선량

3D-CRT와 IMRT에서 방사선치료의 대상이 되는 표적의 결정은 ICRU (International Commission on Radiation Units) Report 62와 83의 권고에 따라 정의한다. 육안적 표적체적(GTV, gross tumor volume)은 영상에서 육안적으로 보이거나 병리학적으로 진단된 원발암과 림프절 병변을 포함한다. 임상적 표적체적(CTV, clinical target volume)은 종양의 미세 침윤 혹은 파종이 있을 것으로 추정되는 부위를 포함한다. 치료계획 용적(PTV, planning target volume)은 ITV (internal target volume, 표적의 움직임으로 인한 마진을 포함) 및 치료 중 환자 자세의 변화와 기계적 변수를 포함한 set-up 마진을 더한 것을 포함한다. PTV 마진은 고정장치 및 움직임 관리, 그리고 IGRT 등의 기술을 사용해 줄일 수 있다.

치료계획의 안전성을 평가할 때 정상 조직을 그려서 계획에 반영하는 것이 매우 중요하며, RTOG consensus의 폐 contouring atlas를 참고하는 것이 유용하다.

흔히 사용되는 선량과 정상 조직에 대한 허용선량은 비소세포폐암의 NCCN가이드라인 Table 2-5 에 요약되어 있다. 이는 기존에 출간된 자료, 진행 중인 임상시험, 모델링, 그리고 경험적 판단을 기반으로 한다.[12,13]

정상 조직의 허용선량에 대해서는 QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) 프로젝트에서 발간한 방사선량에 대한 반응에 관한 최근의 리뷰를 참조하는 것이 유용하다.[14-18] 정상 장기에 발생하는 독성의 위험성은 선량이 올라감에 따라 증가하므로, 정상 조직에 조사되는 선량은 단순히 명목상의 허용선량을 맞추는 것보다는 치료가 제대로 이루어지는 선에서 가능한 낮게 유지하는 것이 좋다.

3.2.4. 초기 비소세포폐암(Ⅰ기, 림프절 전이가 없는 일부 ⅡA기)

SABR는 SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy, 정위체부방사선치료)[19] 로도 알려져 있으며, 통상의 분할 방사선치료와 비교해 더 좋은 원발 종양제어율와 생존율을 달성했다. SABR가 폐엽절제술과 동등한 치료효

과를 갖고 있는지는 아직 입증되지 않았지만, 몇몇 전향적 연구들에서 생존율과 암특이 생존율은 비슷하였다.[20-30] 또한 SABR는 수술적 위험도가 높은 환자에게 적합한 치료이다. 수술적 위험도가 높은 환자란 폐구역절제술은 가능하지만 폐엽절제술은 어려운 환자로, 연령이 75세 이상이거나, 폐기능이 나쁜 경우를 들 수 있다. 3D-CRT를 이용한 통상 분할 고선량 방사선치료 혹은 저분할 방사선치료는 비교적 덜 선호되는 방법이나, SABR를 시행하기 어려운 경우 고려할 수 있다.[31-33]

수술 후 방사선치료는 수술 후 절제연이 양성이거나 N2로 진단된 경우 외에는 시행하지 않는다.

SABR 이후 국소 또는 국소구역의 단독 재발에 대해서는 면밀히 관찰하고 구제 치료를 시행하는 것이 생존율을 증진시킨다는 것이 대규모 후향적 연구에서 밝혀졌다.[34]

3.2.4.1. 림프절 전이가 없는 초기 비소세포폐암의 SABR

SABR에서 높은 선량 강도(intensity)와 일치성(conformity)을 유지하기 위해서는 PTV를 최소화하여야 한다.

SABR를 시행할 때 BED (Biologically Effective Dose, 생물학적 등가선량) ≥100 Gy 인 경우 국소제어율과 생존율에서 통계적으로 유의한 향상을 보인다.[35-37]

중심부, 혹은 초중심부에 위치한 종양은 위험도에 맞추어 SABR를 4~10회로 나누어 시행하는 것이 효과적이고 안전하며,[38-41] 50~60 Gy를 3회에 나누어 조사하는 것은 안전하지 못하므로 피해야 한다.[42] 중심부 종양은 근위부 기관지에서 2 cm 이내에 있는 경우, 종격동의 흉막에 접한 경우 등으로 다양하게 정의될 수 있다. 초중심부 종양은 근위부 기관지에 접한 경우로 정의하는데, 특히 기관지 근위부와 식도에 접한 종양의 경우 각별히 주의해야 한다. RTOG 0813에서는 50 Gy/5회 치료의 독성을 평가하였으며, 고등급의 독성은 발생하지 않았다.[43]

SABR는 주로 크기 5 cm 이하의 종양에서 주로 시행하지만, 정상 조직의 허용선량 기준을 만족한다면 더 큰 크기의 종양의 치료에도 시행할 수 있다.[43,44]

실제로 전달되는 방사선량은 처방 선량만으로는 완전히 설명하기 어렵다. 이는 선량을 어떻게 처방하였는지(isocenter을 기준으로 하였는지, 혹은 PTV의 일정 분율 용적에 도달하는 등선량인지), 선량 불균질이 어느 정도인지, 조직 밀도의 불균질을 교정하였는지, 그리고 어떤 종류의 선량 계산 알고리즘을 사용했는지에 따라 크게 달라질 수 있다.[45,46] 이전 연구에서 사용한 치료 요법을 해석하거나 재현할 때에는 이 모든 것들을 반드시 고려해야 한다.

3.2.5. 국소적으로 진행된 병기의 비소세포폐암 (II-III기)

3.2.5.1. 절제가 불가능한 국소적으로 진행된 병기의 비소세포폐암

수술이 불가능한 림프절 전이를 동반한 2기, 그리고 3기 비소세포폐암 환자들에게는 동시 항암방사선치료가 권

고된다.[47-50] 치료로 인해 급성 독성이 발생하였을 때, 지지 요법을 통해 관리가 가능한 경우 지지 요법을 시행하며 방사선치료를 중단하거나 선량을 줄이는 것은 피해야 한다. 동시 항암방사선치료를 견디기 어려울 것으로 보이는 환자들에게는 순차적 항암방사선치료 혹은 방사선 단독 치료가 적합하다.[51,52] 이 경우에는 가속 방사선치료 요법이 도움이 될 수 있다.[53,54]

선택적 림프절 방사선(ENI, Elective nodal irradiation)를 생략하고 림프절 관련 필드 방사선(IFI, Involved field irradiation)를 시행하는 경우 종양에 조사하는 선량을 올릴 수 있는 장점이 있고, PET/CT를 이용해 병기를 설정한 환자들에서는 단독 림프절 재발의 위험성도 낮다.[55-59] 3개의 무작위 시험을 통해 ENI와 비교해 IFI에서 생존율이 개선된 것을 알 수 있었으며, 이는 방사선량을 증가시킬 수 있었기 때문으로 보인다.[60-62] IFI는 종양에 조사되는 근치적 선량을 최적화하고 정상 조직의 독성을 줄일 수 있다는 점에서 합리적인 치료이다. [61,62]

근치적 방사선치료에 가장 흔히 처방되는 선량은 일 1회 2 Gy씩 60~70 Gy로, 적어도 60 Gy 이상의 선량을 조사하여야 한다.[63] 비무작위적 비교 연구에서 방사선 단독 치료,[64] 순차적 항암방사선치료,[65] 동시 항암방사선치료[66] 시 선량을 증가시키는 것이 더 나은 생존율과 연관이 있음을 보였다. 최적 선량이 완전히 확립되지는 않았지만, 74 Gy와 같이 높은 선량은 현재 통상적으로 권고되지는 않는다.[67-72] 한 메타분석에서는 가속 분할 방사선치료가 생존율을 증가시킨다는 것을 입증하였는데,[53] RTOG 1106은 PET에 기반한 개별화된 가속 선량 증가 방사선치료 시 국소생존율은 잠정적으로 개선시키나 생존율에 대한 이득은 없었다.[73]

3.2.5.2. 절제 가능한 N2 병기의 비소세포폐암 (ⅢA 기)

수술 전 보조 동시 항암방사선치료는 절제 가능(minimal N2 이면서 폐엽절제술로 치료 가능)한[74] 3기 비소세포폐암 환자들에게서 치료방법이 될 수 있으며, 절제 가능한 상고랑종양(superior sulcus tumors)에서 추천된다.[75,76] 만일 처음 계획한 대로 환자가 수술을 진행할 수 없게 된다고 해도, 방사선치료는 중단 없이 근치적 목적의 치료 선량으로 지속할 수 있도록 사전에 계획되어야 한다. 수술 전 보조 항암화학치료 및 수술 후 보조 방사선치료는 절제 가능한 3A기 환자들에서 대안이 될 수 있다.[77,78] 그러나 항암화학치료를 동반한 수술 전, 후 보조 방사선치료의 최적의 시기는 확립되지 않았으며 이에 대해서는 논란이 많다.[79,80] 수술, 방사선치료, 항암화학치료를 시행할 때에는 모든 치료가 시작되기에 앞서 절제 가능성을 결정해야 한다. 3기 비소세포폐암 환자에서 수술적 치료를 고려할 때에는 특히 다학제적 협진이 중요하다.

수술 전 보조 방사선치료는 일 1회 1.8 – 2 Gy 씩, 45 – 54 Gy가 표준 선량이다. 수술 전 항암방사선치료라고 해도 근치적 목적의 방사선치료 선량 조사가 필요할 수 있으나,[81-84] 높은 선량의 방사선을 조사한 후에 발생할 수 있는 흉부 수술의 합병증의 위험성을 최소화하기 위한 수술 능력과 경험이 필요하다.

임상적 병기는 1-2기였으나 수술 중 N2 이상으로 병기가 상승된 환자들에서, 수술 후 보조 방사선치료는 수술 후 항암화학치료에 부가적으로 생존율을 향상시키는 것으로 보인다.[85,86] 최적의 치료순서는 정해지지 않았지만, 절

제연이 양성인 환자에서 수술 후 방사선치료는 수술 후 보조 항암화학요법과 동시에, 혹은 이후에 시행한다.[87-90] 병리학적 병기가 N0-1인 환자에게는 수술 후 보조 방사선치료는 오히려 사망률 증가와 연관이 있다고 알려졌기 때문에 권고되지 않는다.[91]

수술 후 보조 방사선치료에서 CTV는 기관지의 절단부(stump)와 고위험 림프절 구역을 포함한다.[92] 완전 절제 후의 표준 선량은 일 1회 1.8 – 2 Gy 씩, 50 – 54 Gy 이지만, 림프절의 피막 외 침범이나 절제연의 미세침윤이 있는 곳을 포함해 고위험 구역은 집중 치료를 추가할 수 있다.[93] 폐의 제한선량은 더 보수적으로 설정해야 하며, 이는 수술 후에는 방사선치료에 대한 내성(tolerance)이 감소할 수 있기 때문이다.

3.6.4. 절제 불가능한 3기의 비소세포폐암 (3B 및 3C 기)

IIIB 병기는 두 종류의 수술적 절제가 불가능한 그룹을 포함한다. 하나는 T1-2N3 종양이고, 다른 하나는 T3-4N2 종양이다. IIIC 병기(T4N3) 또한 수술이 불가능하다. 수술적 절제는 T1-2N3 병기의 환자에게 추천되지 않는다. 그러나, N3 병기로 의심되는 환자에서는, NCCN가이드라인은 림프절 상태에 대한 병리학적 확인을 할 것을 추천한다(NCCN가이드라인 비소세포폐암 편의 치료 전 평가 참고).[90] 거기에 더하여 FDG PET/CT와 조영증강 뇌 MRI 역시 치료 전 평가에 반드시 포함되어야 한다. 이러한 영상검사가 음성이라면 그 다음으로 림프절 병기에 적합한 치료옵션이 따라야한다(NCCN가이드라인 비소세포폐암 편 참조). N3 병기가 확정이 되면, 근치적 동시 항암방사선치료가 추천되고(카테고리 1), 이후에는 durvalumab이 추천된다(카테고리1).[16,91-96]

Durvalumab은 근치적 동시 항암방사선치료 이후에 질병진행이 없는 절제불가능한 III 병기 비소세포폐암 환자에서 지속 면역치료 옵션으로 추천된다(카테고리 1).[96-98] 근치적 수술적 절제를 받은 환자에서는 durvalumab이 추천되지 않는다. 만약 환자에게 지속요법 durvalumab이 예정되어 있다면 추가적인 2차수의 항암치료(즉, 지속 항암화학치료)는 폐렴의 위험성이 높아질 것이라는 염려 때문에 추천되지 않는다. 만약 환자가 의학적 금기증 또는 다른 이유로 durvalumab을 받지 않는다면 동시 항암방사선치료 후에 지속 항암화학치료가 옵션이 된다.[99,100] FDG PET/CT와 조영증강 뇌MRI에서 전이가 확인이 된 질환의 치료는 전이환자의 치료에 기술되어 있다.

T4N2-3 (3B와 3C 병기) 환자에서는, 수술적 절제가 추천되지 않는다. 초기 검사는 N3와 N2 림프절에 대한 생검을 포함한다. 만약 이 생검이 음성이면, IIIA 병기(T4N0-1)의 치료법과 같은 방법이 사용될 수 있다. 만약 동측이든 반대측이든 종격동 림프절이 양성이라면, 근치적 동시 항암방사선치료(카테고리 1) 이후 durvalumab이 추천된다 (NCCN가이드라인 참고).[16,91-96,101]

정리하면, 절제불가능한 III 병기 비소세포폐암 환자에서 근치적 동시 항암방사선치료 이후에 질병 진행이 없는 환자에서는 지속 면역치료로 durvalumab이 추천된다(카테고리 1).[96-98] 지속 항암화학치료는 적응증이 되는 환자에서 옵션이 된다.[99,100] 그러나, 만약 환자가 durvalumab을 받게 된다면 지속 항암치료는 추천되지 않는다.

3.6.5. 제한된 전이성 질환 (ⅣA 기)

국한된 부위에 전이(4A, M1b 병기)가 있고 전신수행도가 양호한 환자의 치료는 전이의 위치와 개수에 따른다. 진단은 흉강경, 기관지내시경, FDG PET/CT, 조영증강 뇌MRI에 의해 도움을 받는다. 다른 영상방법에 비하여 더 높은 민감도를 지닌 FDG PET/CT는 추가로 전이를 더 확인할 수 있고, 따라서 불필요하게 무익한 수술을 받게 되었을 일부 환자들을 가려낼 수 있다. FDG PET/CT에서 전이에 양성인 병변은 병리학적 또는 다른 영상학적 확진이 필요하다. 만약 FDG PET/CT가 종격동에서 양성이면, 림프절의 상태는 병리학적 확진이 필요하다. 제한된 소수전이암 환자와(예를 들면, 뇌전이) 그 밖의 제한된 전이가 흉부에 있는 환자는 흉부의 원발암과 전이성 병변 모두에 대한 적극적인 국소치료로 도움을 받을 수 있다.[42,107]

일반적으로, 전이성 병변의 환자에게는 전신항암치료가 추천된다.[102] 거기에 더하여, 방사선을 포함하는 증상완화치료는 국한된 증상, 미만성 뇌전이, 또는 뼈전이를 치료하기위해 필요할 수 있다. 4A 병기의 환자에게는 바이오마커 검사가 추천된다.

흉막삼출액(pleural effusion) 또는 심낭삼출액(pericardical effusion)이 4병기, M1a로 분류하는 기준이다. T4이며 흉막삼출액이 함께 있는 경우 4병기, M1a로 분류된다.[103] 흉막삼출액이나 심낭삼출액은 환자의 90% 내지 95%에서 악성이다. 하지만, 그 외에도 폐쇄성 폐렴, 무기폐, 림프관 막힘, 정맥 막힘 또는 폐색전과 관련된 것일 수도 있다. 따라서 흉강천자(thoracentesis)나 심막천자(pericardiocentesis)를 이용한 악성 삼출액(malignant effusion)의 병리학적 확진이 추천된다. 흉강천자의 결과가 불분명한 일부의 환자에서는 흉강경검사(thoracoscopy)가 시행될 수 있다. 비암성 원인(예를 들면 폐쇄성 폐렴)이 없는 경우에는 삼출액(exudate)이나 혈상삼출액(sanguineous effusion)은 세포검사(cytologic examination)의 결과와 무관하게 악성으로 간주되어야 한다. 만약 흉막삼출액이나 심낭삼출액이 암에 대해 음성으로 여겨지면(M0), 확인된 T병기와 N병기에 근거하여 치료법이 추천된다. 모든 흉막삼출액이나 심낭삼출액은 악성이건 아니건, 95%의 환자에서 절제불가능한 질환과 연관이 있다.[104] 암에 대해 양성인 삼출액(effusion)을 지닌 환자는 M1a로 정의되고, 4병기 환자에 대한 치료에 더하여 국소적으로 치료된다(예를 들면, 휴대용 작은 도관 배액, 흉막유착, 심낭절제술[pericardial window]).[105,106]

3.2.6. 진행된 전이성 질환 (ⅣB 및 C 기)

임상의사들은 국한된 뇌전이 환자에서 신경인지장애에 염려 때문에 전뇌방사선치료를 잘 사용하지 않는다. 따라서 NCCN 패널은 제한된 뇌전이 환자를 치료하기 위한 전뇌방사선치료의 권고를 줄였다. 적극적인 국소치료는 수술이나 근치적 방사선치료(방사선수술을 포함하는)로 구성되고, 항암화학치료 전 또는 후에 사용될 수 있다. *EGFR*양성인 전이성 비소세포폐암 환자에서 TKI 복용시 진행한 후에도 현재의 TKI를 지속해서 복용할 수 있다. 아울러 국소치료가 그 환자들의 국한된 전이부위에 고려될 수 있다(예를 들면, 뇌전이에 SRS, 흉부에 SABR). [108,109]

고립된 전이 혹은 뇌, 폐, 부신 등 제한된 전이 부위(소수전이암)에 대한 근치적, 지속 목적의 국소 치료는 흉곽 내 질환에 대해 근치적 치료를 받은 적이 있으며 수행능력이 좋은 일부 선택된 환자들에서 생존 기간을 연장시킨다.[94] 이러한 경우 소수전이암(전이 숫자에 대해 널리 정의되지는 않았지만, 임상시험에서는 3~5개의 전이를 포함)에 대한 근치적 치료, 특히 병변이 있는 위치에 안전하게 조사될 수 있다면 SABR가 적절한 치료방법이다.[95,96] 2개의 무작위 2상 시험에서는 전신적 요법 이후 병이 진행되지 않은 환자들을 대상으로 소수전이 병변에 국소적 지속 치료(방사선치료 혹은 수술)를 한 환자들과 전신적 유지 요법 혹은 경과 관찰한 환자들을 비교하였는데, 국소 치료를 한 환자들에서 유의미하게 높은 무병 생존율과 생존율을 보였다.[97-99]

전신 치료 후 제한된 숫자의 위치에 병이 진행된 경우, 해당 병변에 대해 국소적 절제 치료를 시행했을 때 전신 요법의 효과를 연장할 수 있다. 국소전이 및 국소진행 병변을 치료할 때 SABR를 시행하기 어렵다면, 그 외에 가속 혹은 저분할 선량 집중 항암방사선치료를 시행해 볼 수 있다.

두 무작위 시험의 분석에서 특정한 면역관문억제제(anti-PD-1)에 방사선치료를 더하는 것이 전이된 비소세포폐암 환자들에서 치료 반응과 임상 경과를 유의하게 증가시킨다는 것이 밝혀졌으며, 더 큰 규모의 3상 무작위 연구가 진행 중에 있다.[100]

3.2.6.1. 완화적 방사선치료

완화적 방사선치료의 선량과 횟수는 치료의 목표, 증상, 수행능력, 환자의 거동 상황 등을 고려하여 환자 개인에 맞추어져야 한다. 수행능력이 낮거나 기대 여명이 짧은 환자들에서는 더 단기간의 방사선치료가 좋다. 장기간의 방사선치료와 비교해 재치료를 필요로 하게 될 가능성은 더 높지만, 적어도 통증을 경감하는 데 있어서는 비슷한 효과를 볼 수 있기 때문이다.[101-104]

흉곽 내 증상 완화에 대해서는 더 높은 선량과 긴 기간으로 흉곽 방사선치료(예: 30 Gy/10회)를 하는 것이 생존율과 증상 개선에 도움이 되며, 특히 수행능력이 좋은 환자들에서 이득이 크다고 알려져 있다.[105,106] 30 Gy 이상의 높은 선량이 필요할 때에는 정상 조직의 방사선조사를 감소시킬 수 있는 기술(적어도 3D-CRT, 적합하다면 IMRT나 양성자치료)이 사용될 수 있다.

뇌 또는 다른 신체 부위에 대한 제한된 소수전이성 병변에 대한 SRS 또는 SABR은 흉부 질환을 근치적 요법으로 치료할 수 있는 경우 전신수행능력이 양호한 환자에게 각각 권장된다.[113,114,127,179-183] SRS 또는 SABR은 근치적 국소 요법으로 치료할 수 있는 전이성 병변의 수와 부피가 제한된 M1c기 질환을 가진 선별된 환자에 대해 고려할 수 있다. 제한적 병변의 개수는 명확히 정의되지 않았지만 임상 시험에는 최대 3~5개의 작은 전이를 포함해왔다.[180,181] *ALK* 재배열, *ROS1* 재배열 또는 일반적인 *EGFR* 돌연변이에 대한 표적 요법에도 불구하고 질병이 진행한 환자의 경우 진행 유형에 따라 제한된 병변에 대해 국소 요법(예: 수술 또는 SABR, SRS)을 고려한다.[184-187] SABR을 시행할지 여부에 대한 결정은 다학제적 논의를 기반으로 해야 한다. SABR이 적용하기 어려운 경우 저분

할 또는 선량 강화 3D-CRT를 시행할 수 있다.[188-190] 비무작위 임상 데이터에 의하면 SABR가 영상 유도 열 절제술(냉동 요법, 마이크로파, 무선 주파수)보다 국소 종양 조절율이 높다고 알려져 있다. 영상 유도 열 절제는 SABR 또는 근치적 방사선치료를 시행하지 않을 일부 환자에서 치료 옵션이 될 수 있다.[11,128,129]

척추 외 뼈 전이에서는 표준적인 30 Gy/10회 치료와 비교해 일회당 12~16 Gy의 정위 방사선치료 가 무작위 2상 시험에서 통증 조절과 국소제어율이 더 좋은 것으로 나타났으며, 기대 여명도 더 길 것으로 보인다.[107]

3.2.7. 정위적 절제 방사선치료 (SABR)

SABR은 제한된 크기의 표적에 매우 높고, 고도로 등각이며 선량 집약적인 방사선을 정확하게 단기간에 전달하는 것을 의미한다.[73,119-122] SABR을 통해 높은 원발 종양 제어율 및 전체 생존율을 달성할 수 있다.[73] 전향적 다기관 임상시험을 포함한 연구에서 수술이 불가능한 1기 비소세포폐암 환자 또는 수술을 거부한 환자에 대한 SABR의 효과가 입증된 바 있다.[11,123-127] 이러한 환자에서 통상분할방사선치료를 시행할 경우 3년 생존율은 약 20~35%, 국소 재발율은 약 40~60%이다.[74] 전향적 임상 시험에서 의학적으로 수술이 불가능한 환자의 경우 SABR을 통해 국소 제어율은 일반적으로 85%, 3년 생존율은 60%(중앙값, 4년) 정도로 상당히 향상된 것으로 밝혀졌다.[34,74,79,126,128-134] 의학적으로 수술이 불가능한 1기 비소세포폐암 환자 65명에 대한 7년 추적 조사에서 전체 생존율은 5년에 55.7%, 7년에 47.5%로 보고된 바 있다.[75] 12명의 환자(18.5%)에서 2차 원발성 폐암이 중앙값 35개월(범위, 5-67개월)에 발생하였으며 27%(18/65)에서는 SABR 후 중앙값 14.5개월(범위, 4.3-71.5개월)에 재발하였다. 수술 가능한 초기 비소세포폐암 환자에 대한 SABR이 폐엽 절제술과 동등하다고 입증되지는 않았으나 일부 전향적 연구는 전체 생존율 및 암 특이적 생존율이 유사함을 보였다.[7,123,125,135] 아직 완료되지 않은 두 건의 무작위 임상시험의 결합 분석에서 SABR과 폐엽 절제술을 비교하였다.[135] 이 분석은 수술의 좋은 적응증이 되는 환자에 대한 표준적 치료를 변경하기에 충분한 데이터를 제공하지는 않지만 수술에 대한 상대적 대한 금기 또는 수술을 거부하는 환자에서 SABR의 적응증을 확인하는 데에 도움이 된다. SABR은 폐 전이가 제한적이거나 다른 신체 부위로 전이가 제한된 환자에서도 사용할 수 있다.[120,127,136-142] 데이터에 따르면, SABR의 치료 성적은 악성 종양을 병리학적으로 확인하지 않은 환자에서 그 결과가 편향되어 나타날 수 있다. 이 환자들 중 일부는 비소세포폐암이 아니었을 수 있다.[143]

SABR은 의학적으로 수술이 불가능한 1기 및 2기(T1-3N0M0) 비소세포폐암에서 권장된다. SABR은 고위험, 고령자 또는 수술을 거부하는 잠재적으로 수술 가능한 환자의 경우 수술에 대한 합리적인 대안이다.[127,128,130,135,144] 가능한 한, SABR 전에 생검을 통해 병리학적 결과를 확인해야 한다.[73,143,145] 비소세포폐암의 조직 확인이 없는 경험적 치료를 고려하는 경우, 다학제적 평가를 통해 생검의 위험성에 대한 합의가 필요하다.[146,147] 수술 데이터를 바탕으로 유추하여, 재발에 대한 고위험 인자(예: 크기가 4 cm 초과인 큰 종양)가 있는 환자에서 근치적 방사선치료/SABR 후 보조 화학요법을 고려할 수 있다.[77,78]

국소 재발은 SABR 후에 드물지 않게 발생한다.[79,125,148-151] SABR 시행 후 5년 이후에도 재발이 보고된 바 있어 주의 깊은 감시가 필요하다.[152,153] SABR 후, 2년 이상 FDG-PET 상에서 신호가 증가한 상태로 남을 수 있는 양성 염증/섬유증 변화 때문에 영상을 통한 재발 평가는 어려울 수 있다. 치료 후에는 이러한 치료에 대한 경험이 있는 팀에 의한 추적 관찰이 필요하다.[154,155] SABR 후 재발한 환자 중 일부는 수술 또는 SABR 재치료를 시행할 수 있기 때문에 이러한 주의 깊은 추적 관찰이 매우 중요하다.[152,156-160]

비소세포폐암 알고리즘에 SABR 처방 선량 및 그동안 역사적으로 사용되어 온 최대 선량 제한이 명시되어 있다. 일반적으로 1~5개의 분획이 사용된다.[73,124,134,161-171] 미국에서는 5분획 이하의 요법만이 SABR에 대한 임의 청구 코드 정의를 충족하나 치료 횟수가 약간 더 증가하더라도 적절하다.[171,172] 처방 선량은 실제 전달된 선량과 완전히 같지는 않다.[173,174] 이러한 선량 제한은 기준점 선량이며 일반적으로 사용되거나 임상 시험에서 사용되었던 선량이다. 이러한 선량 제한 조건 중 어느 것도 최대 허용 선량으로 검증되지는 않았지만 현재까지의 임상 시험 결과를 통해 이것이 안전한 제한 조건임을 시사한다. 기관지(bronchial tree), 식도 및 상완 신경총은 SABR에서 중요한 구조물이다. 중앙에 위치한 종양(모든 방향으로 2 cm 이내에 bronchial tree, 식도, 심장, 상완 신경총, 주요 혈관, 척수, 횡격막 신경 및 되돌이 후두 신경 등 종격동 중요 구조가 위치하는 경우)의 경우 3분획 54~60 Gy 요법은 안전하지 않으므로 피해야 한다. SABR을 4~10분획으로 시행하는 것이 효과적이고 안전한 것으로 생각된다.[77,164,175-177] RTOG 0813 시험의 데이터에 따르면 5 분획 요법이 안전한 것으로 알려져 있다.[178]

뇌 또는 다른 신체 부위에 대한 제한된 소수전이성 병변에 대한 SRS 또는 SABR은 흉부 질환을 근치적 요법으로 제어할 수 있는 경우 전신수행능력이 양호한 환자에게 각각 권장된다.[113,114,127,179-183] SRS 또는 SABR은 근치적 국소 요법으로 치료할 수 있는 전이성 병변의 수와 부피가 제한된 M1c기 질환을 가진 선별된 환자에 대해 고려할 수 있다. 제한적 병변의 개수는 명확히 정의되지 않았지만 임상 시험에는 최대 3~5개의 작은 전이를 포함해왔다.[180,181] ALK 재배열, *ROS1* 재배열 또는 일반적인 *EGFR* 돌연변이에 대한 표적 요법에도 불구하고 질병이 진행한 환자의 경우 진행 유형에 따라 제한된 병변에 대해 국소 요법(예: 수술 또는 SABR, SRS)을 고려한다.[184-187] SABR을 시행할지 여부에 대한 결정은 다학제적 논의를 기반으로 해야 한다. SABR을 적용하기 어려운 경우 저분할 또는 선량 강화 3D-CRT를 시행할 수 있다.[188-190] 비무작위 임상 데이터에 의하면 SABR가 영상 유도 열 절제술(냉동 요법, 마이크로파, 무선 주파수)보다 국소 종양 조절율이 높다고 알려져 있다. 영상 유도 열 절제는 SABR 또는 근치적 방사선치료를 시행하지 않을 일부 환자에서 치료 옵션이 될 수 있다.[11,128,129]

3.2.8. 전뇌방사선치료 및 정위적 방사선수술

많은 비소세포폐암 환자들은 뇌 전이(30%-50%)가 있으며, 이는 삶의 질에 실질적으로 영향을 미친다.[191] 전뇌방사선치료는 임상 시험에서 특히 선량 증가 및 환자의 고령화와 함께 신경인지 기능이 떨어지는 것과 관련이 있다.[192-194] 그러나 뇌 전이를 제어하면 신경인지 기능이 향상된다.[195,196] 전이 부위가 제한된 경우 무작위 임상시

험에서 SRS에 전뇌방사선치료를 추가하면 두개내 재발이 감소하지만 생존율은 향상되지 않고 인지 기능 저하의 위험이 증가할 수 있음이 밝혀졌다.[196,197] 따라서 전이 부위가 제한된 경우 SRS 단독 요법이 권장된다.[198] 무작위 시험을 통해 SRS 단독 요법과 전뇌방사선치료를 시행한 뇌 전이가 1~3개인 환자 213명의 인지 기능을 평가하였다.[199] SRS 단독 요법 후 3개월에 평가하였을 때 SRS와 전뇌방사선치료를 병용한 환자(44/48 91.7%])보다 인지 저하가 적었다(40/63 [63.5%], 90% 신뢰구간, −41.9%~−14.4%, P<0.001). 일부 의사는 절제 후 전뇌방사선치료 대신 수술 공동에 대해 SRS를 시행하면 신경인지기능이 떨어지는 위험이 감소할 것으로 제안하였다.[200,201] 한 연구는 해마를 최대한 피하기 위해 세기조절 방사선치료를 사용하는 것이 전뇌방사선치료 후 기억 장애를 감소시키는 데 도움이 될 수 있음을 시사한다.[202] 3상 무작위 임상시험에서는 비소세포폐암 및 뇌 전이가 있으면서 뇌 수술 또는 SRS 가 적합하지 않은 환자에서 전뇌방사선치료를 사용한 최적의 지지 요법(덱사메타손 포함)과 최적의 지지 요법 단독을 평가하였다.[203] 전체 생존율은 그룹 간에 유사하였다(HR, 1.06; 95% CI, 0.90–1.26). 전반적인 삶의 질, 덱사메타손 사용 및 보고된 부작용도 두 군 간에 유사하였다. 또한 두 개의 후향적 분석에서 SRS와 동시 면역관문억제요법을 받은 뇌 전이 환자의 생존율이 증가했다고 보고하였다.[204,205]

비소세포폐암 환자의 제한된 뇌 전이에 대한 치료 옵션은 다음과 같다. 1) SRS 단독, 2) 선택된 환자에 대한 수술적 절제 후 SRS 또는 전뇌방사선치료. 이 때, 선별된 환자에는 증상이 있는 전이가 있거나 진단을 위해 종양 조직이 필요한 환자가 포함된다.[139,191,199,206–212] 제한된 뇌 전이에 대해 SRS 단독 또는 뇌 수술 후 전뇌방사선치료 또는 SRS를 권장할지 여부에 대한 결정은 개별 환자에 대한 다학제적 논의를 기반으로 해야 한다.[206,209,213,214] 치료는 재발성 또는 진행성 뇌 병변이 있는 환자에 대해 개별화되어야 한다.[215] 비소세포폐암의 제한된 뇌 전이(3–5개)가 있는 환자에서 전뇌방사선치료를 시행하는 경우가 점차 감소하고 있다.[199] 다발성 전이의 경우 전뇌방사선치료가 권장되며 SRS는 전신수행능력이 좋고 전신 종양 부담이 낮은 환자에게 선호될 수 있다.[198,216–218]

참고문헌

1. Chen AB, Neville BA, Sher DJ, Chen K, Schrag D. Survival outcomes after radiation therapy for stage III non-small-cell lung cancer after adoption of computed tomography-based simulation. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2305-2311.
2. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):775-781.
3. Gjyshi O, Xu T, Elhammali A, et al. Toxicity and Survival After Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Passive Scattering Proton Therapy for NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(2):269-277.
4. Chang JY, Verma V, Li M, et al. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase 2 Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):e172032.

5. 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(1):56-62.
6. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol.* 2009;91(1):85-94.
7. YC U. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract]. *J Thorac Oncol.* 2011;6:S428.
8. Everitt S, Herschtal A, Callahan J, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116(21):5030-5037.
9. Mohammed N, Kestin LL, Grills IS, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):466-472.
10. Liu MB, Eclov NC, Trakul N, et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(4):294-300.
11. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys.* 2006;33(10):3874-3900.
12. Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2):108-120.
13. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):215-222.
14. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S10-19.
15. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S70-76.
16. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S86-93.
17. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S77-85.
18. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S42-49.
19. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(5):295-301.

20. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *Jama.* 2010;303(11):1070-1076.

21. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3290-3296.

22. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1352-1358.

23. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2010;95(1):32-40.

24. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5153-5159.

25. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1060-1070.

26. Sun B, Brooks ED, Komaki RU, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. *Cancer.* 2017;123(16):3031-3039.

27. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):928-935.

28. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):377-386.

29. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):630-637.

30. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1448-1457.

31. Bogart JA, Hodgson L, Seagren SL, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):202-206.

32. Zhao L, West BT, Hayman JA, Lyons S, Cease K, Kong FM. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):103-110.

33. Cheung P, Faria S, Ahmed S, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. *J Natl*

Cancer Inst. 2014;106(8).

34. Brooks ED, Sun B, Feng L, et al. Association of Long-term Outcomes and Survival With Multidisciplinary Salvage Treatment for Local and Regional Recurrence After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2018;1(4):e181390.
35. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, 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.
36. Moreno AC, Fellman B, Hobbs BP, et al. Biologically Effective Dose in Stereotactic Body Radiotherapy and Survival for Patients With Early-Stage NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(1):101-109.
37. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):685-692.
38. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1120-1128.
39. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4833-4839.
40. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer.* 2015;89(1):50-56.
41. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(2):e27-33.
42. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GM. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):325-331.
43. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1316-1325.
44. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, 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(3):677-682.
45. Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1235-1242.
46. Zhao L, Zhou S, Balter P, et al. Planning Target Volume D95 and Mean Dose Should Be Considered for Optimal Local Control for Stereotactic Ablative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1226-1235.

47. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-2190.

48. O'Rourke N, Roqué IFM, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6):Cd002140.

49. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1452-1460.

50. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, 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(2):358-364.

51. 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(17):1210-1215.

52. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol.* 2011;100(1):76-85.

53. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2788-2797.

54. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, 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(9687):379-386.

55. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. 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(2):335-342.

56. Bradley J, Bae K, Choi N, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):435-441. e431.

57. 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(3):433-437.

58. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2009;4:5.

59. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5557-5561.

60. 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(3):239-244.

61. Chen M, Bao Y, Ma HL, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Biomed Res Int.* 2013;2013:371819.
62. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):581-592.
63. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, 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(11):1874-1881.
64. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):324-333.
65. Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):741-747.
66. Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):425-434.
67. 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(4):1106-1111.
68. 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(15):2457-2463.
69. Stinchcombe TE, Lee CB, Moore DT, et al. Long-term follow-up of a phase I/II trial of dose escalating three-dimensional conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin and paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(11):1279-1285.
70. Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2475-2480.
71. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial

phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-199.

72. Schild SE, Pang HH, Fan W, et al. Exploring Radiotherapy Targeting Strategy and Dose: A Pooled Analysis of Cooperative Group Trials of Combined Modality Therapy for Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):1171-1182.
73. Kong FM. NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase IIR trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC–Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT dose escalation). *J Clin Oncol.* 2021;39:8548-8548.
74. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):644-649.
75. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, 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(3):313-318.
76. Thomas M, Rübe C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):636-648.
77. Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1462-1467.
78. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;88(3):267-274.
79. Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1807-1812.
80. 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(3):695-701.
81. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):718-723; discussion 723.
82. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, 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(6):1250-1257.
83. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(4):1200-1205; discussion 1206.
84. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-

29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):456-463.

85. Lally BE, Zelterman 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(19):2998-3006.
86. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(4):287-292.
87. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3480-3487.
88. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med.* 2000;343(17):1217-1222.
89. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(2):406-413.
90. Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer.* 2005;47(1):81-83.
91. Francis S, Orton A, Stoddard G, et al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):333-341.
92. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):1097-1105.
93. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, Kim AW, Decker RH, Husain ZA. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol.* 2015;10(1):148-155.
94. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2014;15(5):346-355.
95. Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(2):157-163.
96. Salama JK, Chmura SJ, Mehta N, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5255-5259.
97. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy

or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672-1682.

98. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-1565.
99. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501.
100. Theelen W, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):467-475.
101. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1423-1436.
102. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):965-976.
103. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer.* 1992;65(6):934-941.
104. Cross CK, Berman S, Buswell L, Johnson B, Baldini EH. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1098-1105.
105. Koshy M, Malik R, Mahmood U, Rusthoven CG, Sher DJ. Comparative effectiveness of aggressive thoracic radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in metastatic lung cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(6):374-382.
106. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2011;1(2):60-71.
107. Nguyen QN, Chun SG, Chow E, et al. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):872-878.
108. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):965-976.
109. Cross CK, Berman S, Buswell L, Johnson B, Baldini EH. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1098-1105.
110. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a

single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer.* 1992;65(6):934-941.

111. Koshy M, Malik R, Mahmood U, Rusthoven CG, Sher DJ. Comparative effectiveness of aggressive thoracic radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in metastatic lung cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(6):374-382.
112. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2014;15(5):346-355.
113. Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(2):157-163.
114. Salama JK, Chmura SJ, Mehta N, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5255-5259.
115. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672-1682.
116. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501.
117. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-1565.
118. Petty WJ, Urbanic JJ, Ahmed T, et al. Long-Term Outcomes of a Phase 2 Trial of Chemotherapy With Consolidative Radiation Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(3):527-535.
119. Falkson CB, Vella ET, Yu E, et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2017;24(1):e44-e49.
120. Dahele M, Senan S. The role of stereotactic ablative radiotherapy for early-stage and oligometastatic non-small cell lung cancer: evidence for changing paradigms. *Cancer Res Treat.* 2011;43(2):75-82.
121. Heinzerling JH, Kavanagh B, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiation therapy for primary lung tumors. *Cancer J.* 2011;17(1):28-32.
122. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):326-332.
123. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):377-386.
124. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy:

principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(1):26-33.

125. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1352-1358.
126. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3290-3296.
127. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(6):845-854.
128. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
129. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(2):258-265.
130. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5153-5159.
131. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e291-297.
132. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, Trovo M, Jones G, Denning MD. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1146-1150.
133. Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):802-809.
134. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, 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(3):677-682.
135. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):630-637.
136. Shultz DB, Filippi AR, Thariat J, Mornex F, Loo BW, Jr., Ricardi U. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and oligometastatic lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(10):1426-1433.

137. Filippi AR, Badellino S, Guarneri A, et al. Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. *Technol Cancer Res Treat.* 2014;13(1):37-45.

138. Chan NK, Abdullah KG, Lubelski D, et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic spine tumors. *J Neurosurg Sci.* 2014;58(1):37-44.

139. Ojerholm E, Lee JY, Kolker J, Lustig R, Dorsey JF, Alonso-Basanta M. Gamma Knife radiosurgery to four or more brain metastases in patients without prior intracranial radiation or surgery. *Cancer Med.* 2014;3(3):565-571.

140. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol.* 2014;32(26):2847-2854.

141. Salazar OM, Sandhu TS, Lattin PB, et al. Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):707-715.

142. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):47-54.

143. MA IJ, Shoni M, Siegert C, et al. Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Clinically Diagnosed or Biopsy-Proven Early-Stage NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2019;14(4):583-595.

144. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2134-2146.

145. Rusthoven CG, Kavanagh BD, Karam SD. Improved survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) over lobectomy for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): addressing the fallout of disruptive randomized data. *Ann Transl Med.* 2015;3(11):149.

146. Berman AT, Jabbour SK, Vachani A, et al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(1):5-14.

147. Dautruche A, Filion E, Mathieu D, et al. To Biopsy or Not to Biopsy?: A Matched Cohort Analysis of Early-Stage Lung Cancer Treated with Stereotactic Radiation with or Without Histologic Confirmation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(1):88-97.

148. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJM, Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):826-831.

149. Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1543-1548.

150. Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):348-353.

151. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1244-1253.

152. Brooks ED, Sun B, Feng L, et al. Association of Long-term Outcomes and Survival With Multidisciplinary Salvage Treatment for Local and Regional Recurrence After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2018;1(4):e181390.

153. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, et al. Preliminary report of late recurrences, at 5 years or more, after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):453-456.

154. Zhang X, Liu H, Balter P, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1558-1565.

155. Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;56(2):229-234.

156. Chen F, Matsuo Y, Yoshizawa A, et al. Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients. *J Thorac Oncol.* 2010;5(12):1999-2002.

157. Neri S, Takahashi Y, Terashi T, et al. Surgical treatment of local recurrence after stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2010;5(12):2003-2007.

158. Hearn JW, Videtic GM, Djemil T, Stephans KL. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(2):402-406.

159. Trakul N, Harris JP, Le QT, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for reirradiation of locally recurrent lung tumors. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):1462-1465.

160. Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment. *Radiother Oncol.* 2014;110(3):505-510.

161. Zhao L, Zhou S, Balter P, et al. Planning Target Volume D95 and Mean Dose Should Be Considered for Optimal Local Control for Stereotactic Ablative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1226-1235.

162. Baker R, Han G, Sarangkasiri S, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):190-195.

163. Chang JY, Bezjak A, Mornex F. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. *J Thorac Oncol.* 2015;10(4):577-585.

164. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1120-1128.

165. Hadziahmetovic M, Loo BW, Timmerman RD, et al. Stereotactic body radiation therapy (stereotactic ablative radiotherapy) for stage I non-small cell lung cancer--updates of radiobiology, techniques, and clinical outcomes. *Discov Med.* 2010;9(48):411-417.

166. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer.* 2006;106(6):1347-1352.

167. Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(4):967-971.

168. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(2):442-448.

169. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol.* 2009;4(8):976-982.

170. Jin JY, Kong FM, Chetty IJ, et al. Impact of fraction size on lung radiation toxicity: hypofractionation may be beneficial in dose escalation of radiotherapy for lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):782-788.

171. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, 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.

172. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):685-692.

173. Liu MB, Eclov NC, Trakul N, et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(4):294-300.

174. Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1235-1242.

175. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4833-4839.

176. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer.* 2015;89(1):50-56.

177. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(2):e27-33.

178. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1316-1325.

179. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e369S-e399S.

180. Fleckenstein J, Petroff A, Schäfers HJ, Wehler T, Schöpe J, Rübe C. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:348.

181. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1547-1555.

182. Chawla S, Chen Y, Katz AW, et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):71-75.

183. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol.* 2012;51(5):618-623.

184. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1807-1814.

185. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):892-898.

186. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3824-3830.

187. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for *ALK* rearrangement. *J Thorac Oncol.* 2013;8(5):654-657.

188. Bogart JA, Hodgson L, Seagren SL, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):202-206.

189. Cheung P, Faria S, Ahmed S, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. *J Natl*

Cancer Inst. 2014;106(8).

190. Sura S, Yorke E, Jackson A, Rosenzweig KE. High-dose radiotherapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Cancer J.* 2007;13(4):238-242.
191. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer.* 2006;106(9):1998-2004.
192. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):77-84.
193. Sun A, Bae K, Gore EM, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):279-286.
194. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol.* 2012;7:77.
195. 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(10):1260-1266.
196. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1388-1395.
197. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-1044.
198. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387-395.
199. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;316(4):401-409.
200. Suh JH, Videtic GM, Aref AM, et al. ACR Appropriateness Criteria: single brain metastasis. *Curr Probl Cancer.* 2010;34(3):162-174.
201. Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM, Abrams RA. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *J Oncol.* 2010;2010:198208.
202. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810-3816.

203. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2016;388(10055):2004-2014.

204. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(4):916-925.

205. Koenig JL, Shi S, Sborov K, et al. Adverse Radiation Effect and Disease Control in Patients Undergoing Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Brain Metastases. *World Neurosurg.* 2019;126:e1399-e1411.

206. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):33-43.

207. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):17-32.

208. Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol.* 2007;14(4):131-143.

209. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500.

210. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):45-68.

211. Aoyama H, Shirato H, Tago M, 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(21):2483-2491.

212. Abe E, Aoyama H. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):79-84.

213. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):71-83.

214. Ellis TL, Neal MT, Chan MD. The role of surgery, radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with metastatic brain tumors. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:952345.

215. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):85-96.

216. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung

cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii27-39.

217. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):Cd003869.

218. Chang WS, Kim HY, Chang JW, Park YG, Chang JH. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? *J Neurosurg.* 2010;113 Suppl:73-78.

3.3. 항암치료 원칙

이전에 언급한대로, 수술은 의학적으로 건강하고 수술을 견딜 수 있는 I 또는 II 병기 환자에서 완치를 이루어낼 가능성이 가장 높다. 정위절제방사선치료(SABR)는 수술이 불가능한 I 또는 II 병기(T1-3,N0) 환자에서 또는 수술을 거부하는 N0 환자에서 고려될 수 있다. 완전히 절제된 비소세포폐암 환자에서는, 보조적(수술 후) 항암치료가 초기 병기 환자의 생존을 향상시키는 것을 보여주었다.[1-4] 일부 연구는 수술 전 항암치료(신보조 항암치료 또는 유도 항암치료라고도 함)가 수술 후 항암치료만큼 효과적이고 환자가 더 잘 견딜 수 있음을 시사하였다.[5-12] 한 무작위 연구에서는 수술 전 항암치료와 수술 후 항암치료를 비교하였을 때 생존에 차이가 없음을 발견하였다.[13] NCCN가이드라인은 II 또는 IIIA병기(T3, N1)는 만약 환자가 수술 후 보조 항암치료의 대상이 된다면, 수술 전에 유도항암치료로 치료될 수 있다고 언급하고 있다.[14,15] 수술이 불가능한 III 병기(unresectable stage III) 환자에서는 동시 항암화학방사선치료(concurrent chemoradiation therapy, CCRT)가 순차적 항암화학방사선치료(sequential chemoradiation therapy)보다 효과적이다.[16-19] 세포독성 항암제는 탈모를 유발할 수 있고 이는 환자에게 스트레스이다. 탈모의 정도는 항암제 요법(regimen)과 그 외 다른 요인에 따라 달라진다. 비전이성 유방암 여성에서의 데이터는 두피를 차갑게 하는 장치가 세포독성 항암요법을 받는 환자에서의 탈모를 줄이는 데에 도움이 될 수 있다는 것을 시사한다.[20-24]

전신상태가 양호한 IV 병기 환자에서는, 유용한 표적항암치료가 없다면, 백금기반 항암치료(platinum-based chemotherapy)가 일차 항암치료제로 선호된다.[25-30] 전이성 비소세포암 환자에서 항암치료에 병행하여 조기 완화의료를 받게 되면, 말기 돌봄을 강력하게 받지 않는다고 하더라도, 항암치료 단독 만을 받는 것에 비해, 환자의 삶의 질, 기분, 생명을 향상시킨다는 것을 데이터는 보여준다.[31,32] 그러므로, 환자들은 반드시 증상을 완화시키는 치료를 동시에 받을 것이 권유된다.[33-35] 어떤 연구는 결혼을 하는 것과 같은 사회적 지지가 항암치료만큼이나 효과적임을 제시한다.[36] 외래에서 항암치료를 받는 동안에 체계적인 증상 모니터링을 받는 것이 일반적인 돌봄과 비교하였을 때 생존을 증가시킴을 데이터가 보여준다.[37-39] 수술은 IV 병기 환자에서는 거의 추천되지 않는다. 그러나 제한된 뇌전이의 수술적 절제는 IV 병기의 일부 환자에서 생존을 향상시킬 수도 있고 따라서 NCCN가이드라인에서 일부의 환자에서 권고된다.[40] 수술적 절제나 방사선치료 같은 근치적 국소치료는 뇌가 아닌 제한된 단일 장기 전이에서 흉부에 대한 근치적 치료가 가능한 경우라면 추천된다(NCCN가이드라인 비소세포폐암 편의 IVA, M1b 병기를 참조).[41-47] 병용요법에 대한 권고안을 지지하는 임상시험들이 다음의 섹션에서 논의될 것이다.

3.3.1. 수술 후 보조항암치료

International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)은 완전히 절제된 I 병기 또는 II 병기 또는 III 병기의 비소세포폐암 환자에서 cisplatin기반 2제요법을 기본으로 한 수술 후 보조적 항암치료의 유용성을 평가하였다.[2] 이 연구는 수술적 절제를 받은 1867명의 환자를 무작위 배정으로 cisplatin기반 2제요법을 기본으로 한 수술 후 항암치료군

과 관찰군에 배정하여 56개월의 중위관찰기간으로 추적하였다. 5년 생존율(overall survival)은 cisplatin을 기본 치료로 한 군에서 45%, 관찰군에서 40%였다(죽음에 대한 HR, 0.86; 95%신뢰구간, 0.76-0.98; P<0.03). 무병 생존율(disease-free survival)은 5년에 39% 대 34%였다(HR, 0.83; 95%신뢰구간, 0.74-0.98; P<0.003). 7.5년의 중앙 추적관찰 기간 후의 후속 연구 결과에서는, 보조적 항암화학요법의 생존기간 연장의 효과가 감소하였지만, 5년 경과 시점에서의 생존기간 연장효과는 통계적으로 유의한 값을 보여주었다.[48]

NCIC CTG JBR.10임상시험과 ANITA임상시험은 초기 비소세포폐암에서 수술 후 vinorelbine/cisplatin의 효능을 관찰과 비교하였다. JBR.10연구에서는 완전히 절제된 IB 병기(T2a,N0) 또는 II 병기(T1,N1 또는 T2,N1) 환자 482명(ECOG 활동도 0-1)을 무작위배정으로 vinorelbine/cisplatin군 또는 관찰군에 배정하였다.[3] 수술 후 항암치료는 관찰만 한 군에 비해 유의하게 생존율(94개월 vs. 73개월; HR for death, 0.69; P =.04)과 무재발생존율을 향상시켰다(도달하지 않음 vs. 47개월, HR for recurrence, 060; P<.001). 5년 생존율은 각각 69%와 54%였다(P=.03). JBR.10연구의 9년 추적관찰 후 업데이트된 데이터를 보면 관찰만 하는 것에 비해 수술 후 항암치료가 IB 병기에서는 아니었으나 II병기에서는 도움이 되었다.[49] II 병기 환자에서는 중앙 생존기간이 수술 후 항암치료를 받는 환자에서 6.8년이었고, 관찰만 한 환자에서는 3.6년이었다. 주목할 점은, 항암치료를 받은 환자에서는 증가된 사망률을 보이지 않았다는 것이다.

ANITA임상시험에서는, 840명의 IB 병기(T2a,N0), II 병기, 또는 IIIA 병기의 비소세포암 환자를 무작위배정으로 수술후 vinorelbine/cisplatin군과 관찰군에 배정하였다.[4] 항암치료군에서 독성 등급 3/4는 감당할 만 했지만, 7건의 독성으로 인한 사망이 보고되었다. 76개월의 중앙 추적관찰 후에, 항암치료군의 중앙 생존기간은 66개월이었고, 관찰군은 44개월이었다.[4] 수술후 항암치료는, 비록 I 병기에서는 이득이 관찰되지 않았지만, 완전히 절제된 II 병기와 IIIA 병기 환자에서 5년 생존율을 유의하게 향상시켰다(8.6%). 일부 의사들은 완전히 절제된 초기 병기의 비소세포폐암 환자에서, 다른 연구들과 실제 사용빈도에 근거하여 vinorelbine/cisplatin을 선호하는 요법으로 여긴다.[50] 하지만, 미국의 대부분의 의사들은 이것보다 독성이 약한 요법을 사용하는 것을 선호한다.[51,52]

LACE라는 이름의 4584명의 환자에 대한 메타분석 연구는 수술 후 cisplatin기반 2제요법을 기본으로 한 항암치료가 5년 생존율을 향상시켰음을 발견하였다(절대적 이득은 5.4%). Cisplatin과 병용 투여하는 항암치료제의 종류(vinorelbine, etoposide, 그 외 기타) 사이에서는 효과의 차이점은 없었다.[53] 하위그룹 분석에서 cisplatin/vinorelbine 역시 생존을 증가시키는 것으로 관찰되었다.[50] 이 이득은 II와 III병기 환자에서 전신수행도가 좋은 환자에서 더욱 명확하였다. 수술 후 항암치료는 80세까지의 고령의 환자에서도 이득이 있었다.[54,55]

CALGB 9633 임상시험은 IB 병기(T2a,N0,M0) 폐암 환자에서 paclitaxel/carboplatin을 평가하였다.[56-58] 이 연구에서는 344명의 환자가 수술 후 4-8주 이내에 paclitaxel/carboplatin군이나 관찰군으로 무작위 배정되었고 중앙추적기간은 74개월이었다. 수술 후 항암치료는 항암과 연관된 부작용으로 인한 사망이 발생하지 않았고 잘 견딜 수 있었다. 비록 3년 생존율은 80% 대 73%로 유의한 차이가 있었지만(P=.02), 6년 생존율에서 유

의한 차이는 없었다(하지만, 하위그룹 분석에서는 4 cm이상의 크기의 종양에서는 이득이 있었다).[56,57] 따라서, paclitaxel/carboplatin 요법은 초기병기의 환자가 cisplatin을 견디지 못하는 경우에만 추천된다(NCCN가이드라인 보조 화학요법 및 신보조화학요법 편 참조).[59] 또한, 이 CALGB 연구는 예후가 양호할 것으로 예상되는 IB 병기 환자를 대상으로 진행되어서, 적은 병의 재발이나 사망 사건 수가 충분히 약제의 효과를 증명하기에 어려울 수 있다는 점을 고려하면, 임상약제의 효과를 저평가할 수도 있다는 점을 인지하는 것이 필요하다.[60]

TREAT연구는 완전히 절제된 IB에서 III 까지 병기의 비소세포폐암 환자에서 수술 후 항암치료로 cisplatin/pemetrexed 대 cisplatin/vinorelbine을 평가하는 랜덤화된 2상 연구였다.[51] 이 연구는 cisplatin/pemetrexed가 cisplatin/vinorelbine에 비해 효과적이고, 독성이 덜한 요법임을 보여주었다. 거기에 더하여 cisplatin/pemetrexed를 받는 환자들이 cisplatin/vinorelbine을 받는 환자들보다 더 많은 차수의 항암요법을 받을 수 있었다.[51] 3년 생존율은 두 군간에 비슷하였다(75% vs. 77%; *P*=.858).[61]

절제된 IA 병기에 대한 알고리즘에서, 수술 후 항암치료는 이전의 문단에서 설명된 연구들에 근거하여 추천되지 않는다.[62] 수술 후 항암치료는 고위험, 절제연 음성, IB 병기 환자에게 추천된다. 완전히 절제되 IB에서 III 병기까지의 비소세포폐암 환자에게 추천되는 수술 전 또는 수술 후 항암 요법은 NCCN가이드라인에 나와있다. 구체적인 용량 역시 나와 있다(NCCN가이드라인 보조 화학요법 및 신보조화학요법 편 참조).[1,62]

NCCN 비소세포폐암 패널은 전신요법 용법에 대해 선호도를 갖고 구별했고, 그 결과 편평상피세포가 아닌 비소세포폐암에 대한 신보조 또는 보조 옵션으로는 cisplatin/pemetrexed를 선호요법으로 결정하였다(NCCN가이드라인 보조 화학요법 및 신보조화학요법 편 참조).[51,61] Cisplatin/gemcitabine과 cisplatin/docetaxel은 편평상피세포 비소세포폐암 환자의 신보조 또는 보조 옵션으로 선호된다.[63,64] 다른 추천되는 옵션으로는 cisplatin/vinorelbine과 cisplatin/etoposide가 있다.[2-4] 동반이환이 있는 환자들 또는 cisplatin을 견디지 못하는 환자에서의 신보조 또는 보조요법으로 선호도를 갖고 구별해보면 다음과 같다: 1) carboplatin/paclitaxel; 2) carboplatin/gemcitabine; and 3) carboplatin/pemetrexed(편평상피세포가 아닌경우에만).[65-68] 신보조 요법은 수술 전 요법이라고도 하고, 보조 요법은 수술 후 요법이라고도 불린다.

ADAURA는 *EGFR* 돌연변이 양성인 비소세포폐암 IB에서 IIIA 병기의 682명의 환자에서 보조요법으로 osimertinib과 위약을 비교한 3상 무작위연구이다.[69] 24개월에, osimertinib군의 89% (95%신뢰구간 85%-92%)의 환자가, 위약군의 52%(95%신뢰구간 46%-58%)의 환자가 질병이 없는 상태로 살아있었다(overall HR for disease recurrence or death, 0.20; 95% CI, 0.14-0.30). 24개월에, osimertinib군의 98%(95%신뢰구간 95%-99%)의 환자와 위약군의 85%(95%신뢰구간 80%-89%)의 환자가 중추신경계 전이가 없는 상태로 살아있었다(overall HR for disease recurrence or death, 0.18; 95% CI, 0.10-0.33). IB 병기 환자에 대해서는 24개월에 osimertinib군에서는 88%(95%신뢰구간 78%-94%), 위약군에서는 71%(95%신뢰구간 60%-80%)가 무병상태로 살아있었다(overall HR for disease recurrence or death, 0.39; 95% CI, 0.18-

0.76). II 병기 환자에 대해서는 24개월에 osimertinib군에서는 91%(95%신뢰구간 82%-95%), 위약군에서는 56%(95%신뢰구간 45%-65%)가 무병상태로 살아있었다(overall HR for disease recurrence or death, 0.17; 95% CI, 0.08-0.31). IIIA 병기 환자에 대해서는 24개월에 osimertinib군에서는 88%(95%신뢰구간 79%-94%), 위약군에서는 32%(95%신뢰구간 23%-41%)가 무병상태로 살아있었다(overall HR for disease recurrence or death, 0.12; 95% CI, 0.07-0.20). 보조 항암치료를 받은 환자와 받지 않은 환자에 대한 데이터 역시 보고되었다. 전체 생존율 데이터는 아직 나오지 않았다. 심각한 부작용은 osimertinib을 받은 환자군에서 16%(54/339)였고, 위약을 받은 군에서는 12%(42/343)였다. Osimertinib을 복용한 열 명의 환자(3%)에서 간질성 폐질환이 발생하였고, 위약군에서는 발생하지 않았다. Osimertinib을 복용한 군에서는 사망이 없었으나 위약군에서는 한 명이 사망하였다.

NCCN 패널은 완전히 절제된(R0) IB에서 IIIA 병기 *EGFR* 돌연변이 양성이고 이전에 보조 항암치료를 받았거나 platinum기반 항암치료를 받을 수 없는, 비소세포폐암 환자에서, 임상시험 결과와 FDA승인에 기반하여 osimertinib을 보조요법으로 추천한다.[69] 2022년 업데이트 버전 1에서는, NCCN 패널은 osimertinib의 추천을 가장 흔한 돌연변이인 *EGFR* 액손 19의 결손이 있거나, L858R인 경우에만 추천하는 것으로 명확히 하였다. 비록 수술한 검체에서 분자검사를 하는 것이 기술적으로는 쉽지만, 초기 진단시의 조직생검 검체를 사용하는 것 역시 허락된다.

IMpower010연구는 3상 무작위 연구로, 다양한 수준의 PD-L1을 보이는 수술을 받은 초기 병기 비소세포폐암 환자 1005명에서 보조적 치료로 atezolizumab과 최대지지요법(best supportive care)을 비교하였다.[70] 절제된 II에서 IIIA병기이면서 PD-L1이 1%이상인 환자에서, 무병생존율은 보조적 atezolizumab을 받은 환자에서 최대지지요법에 비해 향상되었다(HR, 0.66; 95%신뢰구간, 0.5-0.88; *P*=.0039). 치료와 관련된 3-4 등급의 부작용이 11%(53/495)의 환자에서 보고되었고, 4명의 사망(1%, 4/495)이 발생하였다. NCCN패널은 완전히 절제된 IIB에서 IIIA병기 또는 고위험 IIA병기이면서 PD-L1 1%이상인 이전에 보조항암치료를 받은 환자들에게 atezolizumab을 보조요법 옵션으로 사용하는 것을 임상시험결과와 FDA승인에 기반하여 추천한다.[70]

3.3.2. 수술 전 신보조항암치료 (+/-면역치료)

3.3.2.1. 임상시험 결과

절제된 비소세포폐암 환자의 임상시험 결과들을 보면 항암치료를 하는 것은 중요한 문제이다. 수술 후 상황에서, 심각한 동반이환을 가지고 있거나 수술후 불완전하게 회복된 환자는 종종 전신치료를 견디기 어렵다. 이 문제는 3상 무작위 임상시험인 NATCH에서도 보였다. NATCH는 수술 단독을 paclitaxel/carboplation을 이용한 수술 전 항암치료 또는 수술 후 항암치료와 비교한 연구인데, 여기에서 수술 전 코호트는 항암치료 3차수 완료를 90%의 환자에서 이루어졌으나 수술 후 코호트에서는 겨우 61%에서만 완료하였기 때문이다. 하지만 생존율은 세 군

이 모두 비슷하였다.[11] IFCT 0002 연구도 무작위 임상시험인데, 여기에서도 수술 전과 수술 후 항암치료를 초기 병기 환자에서 비교하였을 때 3년 생존율에서 차이를 발견하지 못 하였다(67.4% vs. 67.7%). 반응율과 삶의 질은 두 군간에 비슷하였다.[13]

몇몇 임상시험은 수술 전 치료가 N2환자에서 이로움을 제시하였다.[5,10,71] 다른 연구들도 좀 더 초기 병기의 환자에서 수술 전 요법이 이득이 있음을 제시하였다.[7,8,12] 무작위배정 인터그룹연구인 SWOG 9900은 수술 전 paclitaxel/carboplatin과 수술 단독을 비교하는 연구를 N2는 아닌 IB에서 IIIA 병기 환자 354명에서 시행하였다. 이 연구는 진료 환경의 변화 때문에 조기 종료되었고 따라서 적절하게 파워를 갖지 못하였다. 이 SWOG 연구는 수술 전 항암치료를 통한 향상된 무진행생존율(PFS; 33개월 vs. 20개월)의 경향성과 향상된 생존율(OS; 62개월 vs. 41개월)의 경향성을 보여주었다. 두 군간에 절제율의 차이는 없었다.[12]

Scagliotti 등은 270명의 IB에서 IIIA 병기의 환자에서 수술 전 cisplatin/gemcitabine과 수술 단독을 비교하는 3상 임상시험 결과를 발표하였다. 비록 이 연구는 조기 종료되었지만, 수술 전 항암치료를 받은 IIB에서 IIIA병기 환자들에서 유의한 생존의 이득(HR, 0.63)이 관찰되었다.[7] Song 등은 수술이 가능한 환자에서 수술 전 항암치료 후 수술을 하는 것과 수술 단독을 비교하는 13개의 무작위배정 임상시험의 메타분석을 발표하였다(overall survival: HR, 0.84; 95% CI, 0.77–0.92; *P*=.0001).[6] 이 결과는 또다른 메타분석에서 발표한 결과와 유사하다(HR, 0.89; 95% CI, 0.81–0.98; *P*=.02).[7] 수술 전 항암치료의 이득은 수술 후 항암치료를 통해 얻어진 이득과 비슷한 정도였다.[7,13,53]

CheckMate 816은 무작위배정 3상 임상시험으로, 수술이 가능한 비소세포폐암(종양크기 4 cm이상 또는 림프절 양성) 환자 358명에서, 신보조요법으로 백금기반 2제요법(platinum-based doublet chemotherapy) 항암치료에 nivolumab을 더한 것과 더하지 않고 항암치료만을 한 군과 비교하였다.[72] 항암치료의 용법은 paclitaxel/carboplatin 또는 pemetrexed/cisplatin(편평상피세포암이 아닌 경우에만) 또는 cisplatin/gemcitabine(편평상피세포암인 경우에만)였다. 환자들의 전신수행도는 좋았고(0–1) *EGFR*이상이나 *ALK*이상이 없었다. 예비결과(preliminary data)는 병리학적 완전관해가 nivolumab/chemotherapy군에서 24%(95%신뢰구간, 18%–31%) 대 항암치료 단독군에서는 2.2%(95%신뢰구간, 0.6%–5.6%)였다(odds ratio 13.9; 99% CI, 3.49–55.7). 주요병리학적 반응(major pathologic response, 폐와 림프절의 종양에서 살아있는 종양세포가 10% 이하)은 nivolumab/chemotherapy군에서 36.9% 대 항암치료 단독군에서는 8.9%였다. 전체반응율(overall response rate)은 nivolumab/chemotherapy군에서 53.6% 대 항암치료 단독군에서 37.4%였다. 수술은 nivolumab/chemotherapy군에서는 83%의 환자에서 행해졌고 항암치료 단독군에서는 75%에서 행해졌다. 치료와 관련된 3–4등급의 부작용은 nivolumab/chemotherapy군에서 33.5%에서 발생하였고, 항암치료 단독을 받는 군에서는 36.9%에서 발생하였다.

3.3.2.2. NCCN 추천

이러한 임상시험결과를 바탕으로, NCCN패널은 보조 항암치료를 받을 수 있을 것 같은 환자에게는 보조 대신에 수술가능평가 이후 수술 전(동의어: 유도 또는 신보조) 항암치료 또는 면역치료를 추천한다. 수술 후 항암치료는 (방사선치료와 함께 하건 하지 않건) 추천되고 NCCN가이드라인에서는 초기병기에서 전형적으로 사용된다.[15] 2022년 업데이트 버전3을 위해, NCCN패널은 수술이 가능하고(종양의크기 4 cm이상 또는 림프절 양성) 적합한 환자에서 신보조 항암화학면역치료 옵션으로 platinum-doublet chemotherapy 더하기 nivolumab을, 예비 임상시험결과와 FDA승인에 기반하여, 추천한다.[72] 패널은 만약 수술 전 환경에서 면역관문억제제가 사용된다면 이후에 수술 후 환경에서는 면역관문억제제가 사용되어서는 안된다는 약점을 추가하였다.

3.3.3 항암방사선치료

비소세포폐암에서 가장 논란이 되는 부분은 IIIA병기 환자를 어떻게 치료하느냐는 것이다(NCCN가이드라인의 폐암의 수술 원칙 편의 IIIA[N2]환자에서의 수술의 역할 편을 참조). III 병기 환자를 치료할 때에는 수술적 절제, 항암치료, 방사선치료 이 세가지 방법 모두가 사용될 수 있다. 현재 논란의 중심은 어느 치료방법을 어느 때에 어떤 순서로 사용하냐는 것이다.[73-76] 수술적 절제가 불가능한 IIIA 또는 IIIB 병기의 환자에 대해서는, 병용요법(항암화학방사선치료)이 방사선 단독보다는 더욱 효과적이다.[73,74,76,77] 동시 항암화학방사선치료는 순차 항암화학방사선치료보다 더욱 효과적이다.[16-19,78] 그러나, 동시 항암화학방사선치료는 순차 항암화학방사선치료보다 등급 3 또는 4의 식도염의 발생률이 높다. 환자의 선택은 치료에 기대되는 반응 뿐만이 아니라 환자가 얼마나 치료를 견딜 수 있는지에 기반하여야 한다. 동시 항암화학방사선치료를 견디지 못할 것 같은 환자라면, 가속 방사선치료 요법(accelerated RT regimen)이 도움이 될 수 있다.[79,80] 순차 항암화학방사선치료 또는 방사선 단독 치료는 동시 방사선항암치료를 견디지 못하는 취약한 환자에게 권고된다.[81,82]

JCOG0301은 무작위배정 3상 임상시험으로 70세가 넘는 고령의 절제불가능한 비소세포폐암 환자에서 저용량 carboplatin을 사용한 항암화학방사선요법을 방사선 단독요법과 비교하였다.[83] carboplatin을 이용한 항암화학방사선요법 군은 중앙생존기간이 22.4개월(95%신뢰구간, 16.5-33.6)이었고, 방사선 단독 군은 16.9개월(95%신뢰구간, 13.4-20.3)이었다(HR, 0.68; 95.4% CI, 0.47-0.98, *P*=.0179). 항암화학방사선 그룹에서는 3%(3/100)의 환자가 사망한 반면에 방사선 단독 군에서는 4%(4/100)의 환자가 사망하였다. 혈액학적 독성 3등급에서 4등급은 항암화학방사선 그룹에서 방사선 단독 그룹보다 더 많은 빈도로 발생하였다. 백혈구감소증(61[63.5%] vs. 없음), 호중구감소증(55[57.3%] vs. 없음), 그리고 혈소판감소증(28[29.2%] vs. 2[2.0%])이 그러했다. 노인 환자에서 항암화학방사선 요법과 방사선 단독을 비교하는 이 연구에서, 생존에 대한 장기간 추적결과는 다음과 같다(HR, 0.743; 95%신뢰구간, 0.552-0.998; *P*=.0239).[84] 한 연구에서 N2 병기에 R0 절제술을 받은 환자는 수술 후 동시 항암화학방사선치료보다 수술 후 항암치료 이후에 수술 후 방사선치료, 즉 순차 항

암방사선치료를 받는 것이 생존이 더 향상된다고 보고하였다(중앙 생존기간 40.4개월 vs. 58.8개월; *P*<.001).[85] 그러나, N2병기이며 절제연 양성인 환자가 수술 후 순차 항암화학방사선치료를 받았을 때에는 동시 항암화학방사선치료에 비해 생존에 차이가 없었다(중앙 생존기간 42.6개월 vs. 38.5개월; *P*=.42). 절제연 양성인 환자에 대하여 비록 적절한 순서가 정립된 것은 아니지만, 수술 후 방사선치료는 일반적으로 보조 항암치료 이후에 적용되거나 동시에 적용된다.[86-89]

항암방사선동시치료를 시행하는 경우에는 조직학적 종류에 상관없이는 에토포사이드/시스플라틴과 파클리탁셀/카보플라틴이 추천된다. 비편평 비소세포폐암의 경우 pemetrexed/carboplatin과 pemetrexed/cisplatin도[25] 추가로 추천되며 paclitaxel/carboplatin 매주요법도 투여할 수 있다. 방사선치료와 항암치료를 순차적으로 시행할 경우에는 cisplatin과 다음 약제 - pemetrexed(비편평상피암에서만), docetaxel, etoposide, gemcitabine, vinorelbine – 중 한가지를 병합하여 투여하는 것이 추천된다. 동반질병이 있거나 시스플라틴을 견디기 어려운 환자에서는 gemcitabine/carboplatin, paclitaxel/carboplatin 또는 pemetrexed/carboplatin(비편평상피암에서만) 등이 권고된다.

절제가 불가능한 III기 비소세포폐암에서 백금기반제제로 항암방사선동시치료를 시행받고 질병진행을 하지 않았으며 PS 0-1인 경우에는 PACIFIC 3상 연구 결과에 기반하여 PD-L1 발현 여부와 상관없이 durvalumab 공고요법을 권고한다.[26,27] 항암방사선동시치료 이후 항암치료를 2-4주기 추가로 시행하는 항암치료 공고요법은 durvalumab을 투여 받는 환자에서는 권하지 않으며, 심각하거나 생명을 위협하는 폐렴 또는 다른 면역이상반응이 발생할 경우에는 durvalumab의 중단을 고려해야 한다. 의학적 금기 또는 다른 이유로 durvalumab을 투여받지 못하는 경우에는 항암방사선동시치료 이후 항암치료 공고요법을 고려할 수 있다.

3.3.4. 전이성(4기) 폐암의 항암치료

수행도가 좋은 전이성(4기)비소세포폐암 환자는 항암치료(특히 백금기반요법)으로 이득을 얻을 수 있는데, 항암치료는 표적치료와 면역항암제가 등장하기 전 오랫동안 유일한 치료방법이었다. 복합항암치료의 1년 생존율은 30-40%였고 단독항암치료보다 효과가 좋다. 그러나 표적치료와 면역항암치료의 대상이 되는 4기 비소세포폐암 환자의 생존율은 더욱 증가하였고 현재로서는 표적치료와 면역항암제 치료 대상이 되지 않는 경우에 항암치료를 고려할 수 있다. 무작위배정 3상 연구에서는 다양한 백금기반 요법(platinum-based therapy)들은 객관적 반응율과 생존기간이 비슷하였다.[28,29] 백금기반 2제요법은 독성, 편의성, 비용 등에서 약간 다르기 때문에 임상의사들은 환자들에 대하여 개별적으로 처방을 해야 한다. 백금제제가 포함되지 않은 gemcitabine/vinorelbine, gemcitabine/docetaxel 등도 선택할 수 있다.[30-33] 표적치료의 대상이 되지 않는 수술이 불가능한 4기 환자들의 예후는 여전히 불량하다.

미국에서는 4기 비편평상피암 비소세포폐암에서 자주 사용되는 항암치료는 pemetrexed/cisplatin (carboplatin)

또는 paclitaxel/carboplatin/(bevacizumab)이다. 4기 편평상피암 비소세포폐암에서는 gemcitabine/cisplatin (carboplatin)이 자주 사용된다.[34,35] 이러한 요법들은 무작위배정 3상 연구를 통해 권고되는 요법이다. 3상 연구 결과들에 비추어 세포독성항암화학요법은 4-6주기 이상 지속하지 않도록 권고된다.[36,37] IIIB/IV기 비소세포폐암에서 1차요법으로 Pemetrexed/cisplatin과 gemcitabine/cisplatin을 비교한 무작위배정 3상 연구에서 선암에서는 전체생존기간의 중앙값이 12.6개월 대 10.9개월(HR 0.84; 95% CI 0.71-0.99; *P*=0.03)이었고, 반대로 편평상피암에서는 9.4개월 대 10.8개월(HR 1.23; 95% CI 1.00-1.51; *P*=0.05)였다.[38] 비편평상피암 비소세포폐암에서는 pemetrexed/cisplatin이 gemcitabine/cisplatin보다 독성이 덜하였다. 조직학적 종류에 상관없이는 생존기간의 중앙값은 양 군에서 비슷하였다(8.6개월 vs 9.2개월, HR 1.08; 95% CI 0.81-1.45; *P*=0.586).

TAX 326 3상 무작위배정 연구는 IIB-IV기 비소세포폐암에서 1차요법으로 docetaxel/cisplatin(또는 carboplatin)과 vinorelbine/cisplatin을 비교하였고, 전체생존기간은 11.3개월 대 10.1개월로 비슷하였으나 반응율은 31.6% 대 24.5%로 docetaxel/cisplatin에서 더 높았고 삶의 질도 더 나았으며 독성도 적었다.[39]

Taxane이 신경독성과 같은 독성이 더 많아서 많은 종양내과 의사들이 4기 선암에서 표적치료나 면역항암제 대상이 되지 않으면 pemetrexed 포함요법을 선호한다. 말초신경독성을 예방할 수 있는 약제는 없지만 치료에 유용한 약물이 일부 있다. POINTBREAK 연구는 bevacizumab/pemetrexed/carboplatin이 전이성 비소세포폐암에서 합리적인 선택지라는 것을 보이는 동시에 taxane 포함 요법이 pemetrexed 포함 요법보다 독성이 더 높다는 것을 보여주었다.[40] 두 요법은 전체생존율에서는 비슷하였다. 한 후향 코호트 연구에서는 paclitaxel/carboplatin에 bevacizumab을 추가하는 것이 65세 이상 진행성 비편평상피암 비소세포폐암 환자에서는 생존기간을 증가시키지 않는다고 하였으나[41] 다른 연구는 반대의 결과를 보였다.[42] ECOG4599와 POINTBREAK 연구 병합분석에서는 75세 이하에서는 bevacizumab 병합요법의 이득이 있었다.[43]

Nab-paclitaxel로도 알려진 albumin-bound paclitaxel은 이전에 전처치 예방요법에도 불구하고 paclitaxel이나 docetaxel에 과민반응을 보였던 환자, 덱사메타손, H2 억제제, H1 억제제와 같은 전처치 예방요법에 금기인 환자에서 paclitaxel 또는 docetaxel을 대체할 수 있다. 진행성 비소세포폐암 환자에서의 3상 연구에서 albumin-bound paclitaxel/carboplatin 병합요법은 paclitaxel/carboplatin 병합요법 대비 신경독성이 덜하고 반응율은 더 높았다.[44] 이에 미국 NCCN에서는 진행성 비소세포폐암 환자에서 수행도가 좋은 경우 첫번째 세포독성 항암치료로 albumin-bound paclitaxel/carboplatin을 권고한다.

IV기 비소세포폐암 환자에서 표적치료제 투여가 가능한 유전자(*ALK*, *BRAF* p.V600E, *EGFR*, *MET*ex14 skipping, *NTRK*1/2/3, RET, *ROS1*)의 돌연변이가 없는 경우, PD-L1 발현 <1%인 경우, PD-(L)1 억제제가 금기인 경우 치료제로 항암치료를 권한다. 권고 요법은 수행도와 조직학적 종류에 따라 달라지며 백금제제와 taxane, vinorelbine, etoposide, pemetrexed, gemcitabine등을 포함한다. 수행도 2인 경우에는 백금 기

반 2제 요법과 몇 가지 단일항암치료를 권하지만 시스플라틴 포함요법은 권하지 않는다. 비편평상피암 비소세포폐암 또는 NSCLC NOS인 경우 단일항암치료로는 gemcitabine, pemetrexed, 또는 taxane이 사용 가능하며 복합항암화학요법은 paclitaxel/carboplatin 또는 pemetrexed/carboplatin을 사용할 수 있다. 수행도 2인 환자들은 자주 독성에 대한 우려로 단일요법을 받는 경우가 많지만 이 경우에도 pemetrexed/carboplatin은 pemetrexed 단일요법 대비 생존기간의 중앙값을 5.3개월에서 9.3개월로 유의하게 증가시켰다.[45] 그러나 동시에 pemetrexed/carboplatin 군에서 치료와 관련된 사망이 보고되었다.

미국 NCCN 가이드라인에서는 면역항암제에 금기가 없고 표적치료의 대상이 되지 않는 모든 전이성 비소페포폐암 환자에서는 새로운 pembrolizumab/항암치료 병합요법을 선호요법으로 권고하고 있다. 면역항암제에 금기인 전이성 비소세포폐암에서는 비편평상피암/편평상피암 여부와 수행도에 따라 서로 다른 요법을 권고한다.

Necitumumab/cisplatin/gemcitabine 병합요법은 3상 무작위배정 연구에서 전이성 편평상피암 비소세포폐암 환자를 대상으로 전체생존기간의 중앙값을 cisplatin/gemcitabine의 9.9개월 대비 11.5개월로 유의하게 증가시켰으나 3등급 이상의 이상반응이 더 많았고, 이에 비용과 독성, 효과의 정도를 고려하여 미국 NCCN에서는 necitumumab/cisplatin/gemcitabine을 권하지 않는다.[46]

3.3.5. 선택할 수 있는 항암치료 약물

3.3.5.1. 신보조 항암치료 및 보조 항암치료 약물

권장되는 치료(비편평상피폐암)

- Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, pemetrexed 500 mg/m^2 day 1 every 21 days for 4 cycles

권장되는 치료(편평상피폐암)

- Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, gemcitabine 1250 mg/m^2 days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles
- Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, docetaxel 75 mg/m^2 day 1 every 21 days for 4 cycles

다른 권장되는 치료

- Cisplatin 50 mg/m^2 day 1 and 8, vinorelbine 25 mg/m^2 days 1, 8, 15 and 22, every 28 days for 4 cycles
- Cisplatin 100 mg/m^2 day 1, vinorelbine 30 mg/m^2 days 1, 8, 15 and 22, every 28 days for 4 cycles
- Cisplatin 75–80 mg/m^2 day 1, vinorelbine 25–30 mg/m^2 days 1, 8, every 21 days for 4 cycles
- Cisplatin 100 mg/m^2 day 1, etoposide 100 mg/m^2 days 1–3 every 28 days for 4 cycles

어떤 경우에 사용할 수 있는 치료

- Cisplatin을 견디지 못하거나 동반질환이 있는 환자에게 해당된다.

• Carboplatin AUC 6 day 1, paclitaxel 200 mg/m^2 day 1 every 21 days for 4 cycles
• Carboplatin AUC 5 day 1, gemcitabine 1000 mg/m^2 days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles
• Carboplatin AUC 5 day 1, pemetrexed 500 mg/m^2 day 1 every 21 days for 4 cycles(비편평상피폐암)

위에 기술된 모든 약제는 순차적 항암치료/방사선치료에도 사용할 수 있다

3.3.5.2. 신보조 항암치료

• Nivolumab 360 mg and platinum-doublet 항암치료 every 3 weeks for up to 3 cycles*
>Platinum-doublet 항암치료의 option
* Carboplatin AUC 5 or AUC 6 day 1, paclitaxel 175 or 200 mg/m^2 day 1(모든 병리형태)
* Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, pemetrexed 500 mg/m^2 day 1(비편평상피폐암)
* Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, gemcitabine 1000 or 1250 mg/m^2 days 1 and 8(편평상피폐암)

3.3.5.3. 보조 항암치료

• Osimertinib 80 mg daily
▶ Osimertinib은 완전절제된 IB-IIIA기 *EGFR* 변이(exon 19 deletion, L858R) 비소세포폐암 환자중 이전에 보조항암치료를 받았거나 platinum을 포함하는 항암치료가 어려운 경우에 사용한다.
• Atezolizumab 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks for up to 1 year
▶ Atezolizumab은 완전절제된 IIB-IIIA기 또는 고위험군 IIA PD-L1 1% 이상인 비소세포폐암 환자중 이전에 보조항암치료를 받았던 경우 사용한다.
• Nivolumab과 platinum-doublet 항암치료는 절제가능한(4 cm 이상이거나 림프절 양성) 비소세포폐암 환자의 신보조항암치료로 사용할 수 있다. 면역관문억제제를 수술 전에 사용하는 경우, 수술 후에는 사용할 수 없다.

3.3.5.4. 동시 항암방사선치료 약물€

권장되는 치료(비편평상피폐암)

• Carboplatin AUC 5 day 1, pemetrexed 500 mg/m^2 day 1 every 21 days for 4 cycles; 동시 RT*,†,‡
• Cisplatin 75 mg/m^2 day 1, pemetrexed 500 mg/m^2 day 1 every 21 days for 3 cycles; 동시 RT*,†,‡ +/- 추가 pemetrexed 500 mg/m^2 for 4 cycles†,§
• Paclitaxel 45-50 mg/m^2 weekly; carboplatin AUC 2, 동시 RT*,†,‡ +/- 추가 paclitaxel 200 mg/m^2 carboplatin AUC 6, 2 cycles
• Cisplatin 50 mg/m^2 on day 1, 8, 29, 36; etoposide 50 mg/m^2 days 1-5, 29-33; 동시 RT*,†,‡

권장되는 치료(편평상피폐암)

- Paclitaxel 45–50 mg/m^2 weekly; carboplatin AUC 2, 동시 RT[*,†,‡] +/– 추가 paclitaxel 200 mg/m^2 carboplatin AUC 6, 2 cycles[†,§]
- Cisplatin 50 mg/m^2 on day 1, 8, 29, 36; etoposide 50 mg/m^2 days 1–5, 29–33; 동시 RT[*,†,‡]

3.3.5.5. 유지 면역치료 – 절제불가능한 II/III기 비소세포폐암 PS 0–1 환자에서 근치적 동시항암방사선치료 후 재발이 없는 경우

Durvalumab 10 mg/kg IV every 2 weeks or 1500 mg every 4 weeks for up to 12 months(체중 30 kg 이상) (category 1 for stage III; category 2A for stage II)

€ Superior sulcus tumor 환자에서는 2주기의 항암치료를 방사선치료와 동시에 하고, 수술후 2주기의 항암치료를 하는 것을 권장한다.

* 본 약제는 수술전 또는 보조 항암치료로도 사용할 수 있다.

† 본 약제는 근치적 동시 항암방사선치료로도 사용할 수 있다.

‡ 치료 가능한 환자에서는 동시 항암방사선치료 후에 durvalumab을 사용할 수 있다.

§ Durvalumab을 사용하는 경우에는 추가적으로 2주기의 항암치료를 사용하지 않아야 한다.

참고문헌

1. 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(4):351-360.
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351-360.
3. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2589-2597.
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, 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(9):719-727.
5. Martins RG, D'Amico TA, Loo BW, Jr., et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(5):599-613.
6. 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(4):510-516.

7. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):172-178.
8. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, 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(1):247-253.
9. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, 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(1):7-14.
10. Roth JA, Fossella F, Komaki R, 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(9):673-680.
11. 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(19):3138-3145.
12. 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(11):1843-1849.
13. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer.* 2013;49(12):2654-2664.
14. Group NM-aC. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014;383(9928):1561-1571.
15. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
16. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1452-1460.
17. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-2190.
18. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer.* 2001;92(5):1213-1223.
19. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2692-2699.

20. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. *JAMA.* 2017;317(6):606-614.
21. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(2):199-205.
22. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(6):596-605.
23. Smetanay K, Junio P, Feisst M, et al. COOLHAIR: a prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp cooling in patients undergoing (neo)adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):135-143.
24. Lemieux J, Provencher L, Perron L, et al. No effect of scalp cooling on survival among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(1):263-268.
25. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
26. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3825-3831.
27. Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, 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(36):6251-6266.
28. Group NM-AC. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4617-4625.
29. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 1993;342(8862):19-21.
30. 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(7010):899-909.
31. Bakitas MA, El-Jawahri A, Farquhar M, et al. The TEAM Approach to Improving Oncology Outcomes by Incorporating Palliative Care in Practice. *J Oncol Pract.* 2017;13(9):557-566.
32. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-742.
33. Yates P, Schofield P, Zhao I, Currow D. Supportive and palliative care for lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 5(Suppl 5):S623-628.
34. Ford DW, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer: Diagnosis and

management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e498S-e512S.

35. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e455S-e497S.
36. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3869-3876.
37. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, Velikova G. Implementation of Patient-Reported Outcomes in Routine Medical Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:122-134.
38. Stover AM, Tompkins Stricker C, Hammelef K, et al. Using Stakeholder Engagement to Overcome Barriers to Implementing Patient-reported Outcomes (PROs) in Cancer Care Delivery: Approaches From 3 Prospective Studies. *Med Care.* 2019;57 Suppl 5 Suppl 1:S92-S99.
39. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 2017;318(2):197-198.
40. Magilligan DJ, Jr., Duvernoy C, Malik G, Lewis JW, Jr., Knighton R, Ausman JI. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg.* 1986;42(4):360-364.
41. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e369S-e399S.
42. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2014;15(5):346-355.
43. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672-1682.
44. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-1565.
45. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(6):845-854.
46. Fleckenstein J, Petroff A, Schafers HJ, Wehler T, Schope J, Rube C. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:348.
47. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial

(Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1547-1555.

48. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, 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(1):35-42.
49. Butts CA, Ding K, Seymour L, 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(1):29-34.
50. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):220-228.
51. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol.* 2013;24(4):986-992.
52. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol.* 2013;30(3):641.
53. 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(21):3552-3559.
54. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIA lung cancer: observational cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4013.
55. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1270-1283.
56. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, 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(31):5043-5051.
57. Strauss GM, II JEH, Maddaus MA, 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(18_suppl):7007-7007.
58. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(14_suppl):7019-7019.
59. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, 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(2):317-323.

60. Katz A, Saad ED. CALGB 9633: an underpowered trial with a methodologically questionable conclusion. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2300-2301; author reply 2301-2302.
61. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):85-93.
62. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2960-2974.
63. Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3516-3524.
64. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, 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(16):3016-3024.
65. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(6):583-587.
66. Zhang L, Ou W, Liu Q, Li N, Liu L, Wang S. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2014;5(1):50-56.
67. Schmid-Bindert G, Engel-Riedel W, Reck M, et al. A randomized Phase 2 study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected stage IB or II Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer.* 2015;90(3):397-404.
68. Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(2):271-276.
69. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-1723.
70. 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(10308):1344-1357.
71. Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1807-1812.
72. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung

Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985.

73. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, 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(14):940-945.
74. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, 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(6):417-423.
75. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;326(8):524-530.
76. 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(17):1210-1215.
77. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, 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(2):358-364.
78. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6):CD002140.
79. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol.* 2011;100(1):76-85.
80. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2788-2797.
81. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1091-1101.
82. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S.
83. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol.* 2012;13(7):671-678.
84. Atagi S, Mizusawa J, Ishikura S, et al. Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301). *Clin Lung Cancer.* 2018;19(5):e619-e627.
85. Francis S, Orton A, Stoddard G, et al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):333-341.

86. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(2):406-413.

87. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med.* 2000;343(17):1217-1222.

88. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3480-3487.

89. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(4):287-292.

90. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83(1):1-11.

91. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer.* 2006;8(2):116-121.

92. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023–Updated results. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(15_suppl):7519-7519.

93. 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(35):5755-5760.

94. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, 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(9687):379-386.

95. Belani CP, Choy H, Bonomi P, 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(25):5883-5891.

96. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342-2350.

97. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.

98. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):860-867.

99. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-199.

100. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-962.

101. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01‐24/USO-023. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(18_suppl):7512-7512.

102. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3488-3515.

103. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(1):4-9.

104. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolero PC. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1978;74(6):640-642.

105. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(7):839-849.

106. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(8):975-982.

107. de Vin T, Engels B, Gevaert T, Storme G, De Ridder M. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival. *Ann Oncol.* 2014;25(2):467-471.

108. Simone CB, 2nd, Burri SH, Heinzerling JH. Novel radiotherapy approaches for lung cancer: combining radiation therapy with targeted and immunotherapies. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):545-552.

109. Campo M, Al-Halabi H, Khandekar M, Shaw AT, Sequist LV, Willers H. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Stage IV Oncogene-Driven Lung Cancer. *Oncologist.* 2016;21(8):964-973.

3.4. 표적치료와 면역관문억제제 치료

진행성 비소세포폐암의 전신치료는 표적치료제, 면역관문억제제, 그리고 세포독성 항암치료로 나눌 수 있다. 진행성 비소세포폐암의 표적치료제로는, *ALK* rearrangement, *BRAF V600E* mutation, *EGFR* mutation (exon 19 deletion, L858R, S768I, L861Q, G719X, exon 20 insertion mutation), *KRAS* G12C mutation, *MET* genomic alteration (*MET* amplification, *MET* exon 14 skipping), *NTRK1/2/3* gene fusions, *RET* rearrangement, *ROS1* rearrangement, *ERBB2* (*HER2*) mutation에 대한 표적치료제가 있다. 면역관문억제제는 1차 고식적 목적의 요법으로, 면역관문억제제 단독 요법과, 면역관문억제제와 백금기반 항암제의 복합 요법이 있다.

진행성, 혹은 전이성 비소세포폐암이 진단이 되면, 충분한 조직을 이용하여 분자학적 검사를 진행하고 병리학적 아형을 감별하는 것이 필요하다. 선암, 대세포폐암, 기타 비소세포폐암이 진단이 되면, Molecular testing으로 *EGFR* mutation (category 1), *ALK* (category 1), *KRAS*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK* 1/2/3, *MET*ex14 skipping, RET 검사를 broad molecular profiling으로 권고하며, PD-L1 면역화학염색(immunohistochemistry) 검사(category 1)를 권고한다.

3.4.1. *ALK* rearrangement 양성 비소세포폐암

ALK gene rearrangement는 전체 비소세포폐암의 5% 정도에 해당하며,[1] 선암 및 비흡연자에서 흔하다.[2] *ALK* rearrangement 양성 비편평세포폐암에서는 alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, loratinib가 FDA 허가를 받았다. *ALK* rearrangement을 확인 하는 검사로 FISH와 IHC가 있으며, NGS 또한 해당 platform 이 *ALK* rearrangement를 확인할 수 platform이라면 가능하다. 1차 치료로 alectinib, brigatinib, loratinib 이 권고 되며, ceritinib은 other recommended option으로 crizotinib은 useful in certain circumstance로 권고 하였다.[3-7] *ALK* rearrangement 비소세포폐암의 경우, 1차 *ALK*-TKI 치료에서 진행 되었을 때, 뇌전이를 동반한 경우가 많다. 3-5 개 정도의 뇌 전이 라면, 예후가 좋기 때문에, neurocognitive issue 고려 하여, 전뇌 방사선은 권고 되지 않는다. Sterotatic radiosurgery는 환자의 수행능력이 좋고, low systemic tumor burden 인 경 우 고려 할 수 있다.

Alectinib은 second-generation oral TKI이다.[8] ALEX trial은 3상 무작위 배정 연구로서, *ALK* rearrangement 양성 비소세포폐암에서 1차 치료로, alectinib과 crizotinib을 비교한 연구 무증상이며, 일부 무증상 뇌전이 동반 환자도 포함 되었다.[4] Alectinib은 crizotinib에 비하여 질병의 진행 혹은 사망에 대한 위험도를 53% 감소 시켰다. 무진행 생존 기간은 alectinib에서 not reached (95% CI, 17.7-not reached)이며, crizotinib은 11.1개월 (95% CI, 9.1-13.1)로 보고 되었다. 또한, alectinib 군에서 grade 3 이상의 adverse event는 드물었다(41%

for alectinib vs. 50% for crizotinib).

J-ALEX는 일본 환자를 대상하는 연구로, 1차 치료로서 alectinib과 crizotinib을 비교 하는 연구이다. 무진행 생존 기간은 alectinib 군은 not reached (95% CI, 20.3 -not reached)였고, crizotinib은 10.2개월(95% CI, 8.2-12.0) (HR, 0.34; P<0.0001)로 보고 하였다.[9] Subsequent therapy로서 alectinib은 crizotinib에 실패한 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 alectinib은 50%의 객관적 반응률과 11.2개월의 반응 지속 기간을 보였다.[10] 뇌전이가 동반된 환자에서는, 중추 신경계 조절률(CNS control rate)은 83%, 반응 지속 기간은 10.3개월로 보고 하였다.

Brigatinib은 second-generation oral TKI이다. Brigatinib은 ALTA-1L 연구를 통하여, crizotinib과 비교 하여 질병의 진행 혹은 사망의 위험도를 51% 감소 시켰고, 중추신경계 객관적 반응률 78%로 보고 하였다.[7] 또한 subsequent therapy로서, phase 2 study를 통하여, crizotinib에 실패한 환자에게서 brigatinib의 2가지 용량(90 mg, 180 mg)을 연구하였고, 객관적 반응률 45%와 54%로 각각 보고 하였다. 무진행 생존 기간은 9.2개월(95% CI, 7.4-15.6) (90 mg), 12.9개월(95% CI, 11.1-not reached)이다.[11]

Ceretinib은 ASCEND-4 3상 연구에서 ceritinib과 백금기반 세포독성 항암제을 비교 하였고, 무진행 생존기간은 ceretinib 군에서 16.6개월(95% CI, 12.6-27.2), 백금 기반 세포독성 항암제 군에서 8.1개월(95% CI, 5.8-11.1)개월로 보고 하였다.[6] Ceretinib의 대표적인 부작용은 설사(85%), 오심(69%), 구토(66%), 간기능 장애(60%) 이었다.

Subsequent therapy로서 ceretinib은 ASCEND-5와 ASCEND-2 연구가 있으며, ASCEND-5 연구는 crizotinib과 세포 독성항암제에 실패한 환자들을 대상으로 ceretinib과 세포독성 항암제(with pemetrexed or docetaxel)을 비교한 연구 이다. 무진행 생존기간은 ceretinib 군에서 5.4개월로, chemotherapy는 1.6개월로 보고 하였다. ASCEND-2 study는 criztinib에 실패한 환자들을 대상으로 한 연구로, 객관적 반응률은 38%, 반응 지속 기간은 9.7개월, 뇌전이 객관적 반응률은 45%로 보고 하였다.[12]

Crizotinib은 first-generation TKI 로, *ALK* rearrangement 양성 비소세포폐암, *ROS-1* 양성 비소세포폐암, high-level *MET* amplification 혹은 *MET*ex14 skipping mutation을 표적으로 하는 약물이다.

PROFILE 1014 study는 1차 요법으로 crizotinib과 세포독성 항암제(pemetrexed cisplatin 혹은 carboplatin을 비교 하는 연구로, crizotinib의 무진행 생존 기간의 이득을 입증 하였다.[5,13,14] Crizotinib의 대표적인 부작용으로 eye disorder, 부종, 신장장애, 폐렴이 보고 되었다. Crizotinib은 2세대 약물의 개발 전에 1차 요법으로, 권고되었던 약물이지만, 2세대 약물과의 비교 연구에서, 무진행 생존 기간이 열등함을 보여, 최근 가이드 라인에서는, useful in certain circumstance로 권고 하고 있다.

Loratinib는 third-generation oral TKI로 *ALK*와 *ROS1*을 표적하고 있고, 뇌중추 신경 투과율이 우수 하다.

CROWN study를 통하여 loratinib은 객관적 반응률을 76%를 보고 하였고, 뇌전이가 동반된 환자에서 82%의 중추신경계 객관적 반응률를 보고 하였다.[3] 주요 부작용으로 고지혈증, 부종, 체중증가 및 말초신경병증, 인지 기능 장애를 보고 하였다. Loratinib의 경우 특히, alectinib, brigatinib, ceretinib에서 진행된 환자들 중 G1202R 돌연변이를 가진 환자에게서 사용될 수 있다.

3.4.2. *BRAF* V600E 양성 비소세포폐암

BRAF(v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)는 a serine/thereonine kinase 이고, MAP/ERK 신호전달 체계와 관련되어 있다. *BRAF p.V600E* mutation은 선암의 1-2%에 해당한다. *BRAF p.V600E* mutation은 흡연자에서 흔하며, Real-time PCR, sanger sequencing, NGS를 사용하여 검사한다. *BRAF p.V600E* mutation 양성 비편평세포폐암의 경우 dabrafenib plus trametnib 이 64%의 객관적 반응률과 10.9개월의 무진행 생존 기간을 보고 하여서, FDA approval을 받았다.[15,16]

3.4.3. *EGFR* 돌연변이 양성 비소세포폐암

NCCN guideline에서는 진행성 비소세포폐암 환자에게서 common and uncommon *EGFR* mutation을 포함한 검사를 시행할 것을 권고한다. 또한 resectable stage IB-IIIA 환자에게서 adjuvant osimertinib의 치료를 결정하기 위한 목적으로 *EGFR* mutation test를 권고 한다.

3.4.3.1. *EGFR* exon 19 deletions 과 exon 21 mutations(L858R)의 1차요법

EGFR exon 19 Deletions and exon 21 mutations(L858R)은 가장 흔한 *EGFR* mutation으로 전체 *EGFR* mutation에서 45%가 exon 19 deletion, 40%는 L858R mutation으로 보고 되었다. 이 두가지 *EGFR* mutation은 erlotinib,[17] gefitinib,[18] afatinib,[19] osimertinib,[20-22] dacomitinib[23,24]과 같은 small-molecular *EGFR*-TKI에 sensitive 하다고 알려져 있다. 그 외에도 *EGFR* S761I, L861Q, G719X mutation 도 *EGFR*-TKI에 sensitive mutation이다. *EGFR* mutation은 비흡연자, 선암에서 흔하다. Adenosquamous carcinoma 나 squamous cell carcinoma에서도 드물게 *EGFR* mutation 이 발견이 될 수도 있다. *EGFR* 돌연변이 양성 비소세포폐암에서 1차 치료로서 *EGFR*-TKI는 cytotoxic chemotherapy와 비교 하여 무진행 생존기간의 이득을 입증 하였다. *EGFR* exon 20 insertion은 erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomotinib에 resistant 하다(예외 p.A763_Y764insFQEA).

NCCN guideline에서는 *EGFR* mutation (exon 19 deletion, L858R) 양성 비소세포폐암 환자에서 osimertinib을 preferred first-line *EGFR*-TKI option으로 권고 한다. 그외 erlotinib(+/- bevacizumab or ramucirumab), afatinib, dacomitinib, gefitinib은 'other recommended' first-line *EGFR*-TKI option으로 권고 하였다.

3.4.3.2. Second-line and beyond (2차 치료 이상)

EGFR 돌연변이 양성 비소세포폐암 환자의 대부분은 *EGFR*-TKI 사용 중에 9.7-13개월정도 지나면 해당 약제에 resistance를 획득 하게 된다. *EGFR pThr790Met*은 *EGFR*-TKI의 acquired resistance로서 erlotinib, gefitinib, afatinib을 사용하였던 환자의 60%에서 보고가 되고 있다. erlotinib (+/-ramucirumab 혹은 bevacizumab), afatinib, gefitinib, 혹은 dacomitinib 치료중 질병의 진행이 진행된 경우, *EGFR pThr790Met* 검사를 시행하고(category 1), 후속 치료를 결정하게 된다. 다른 저항기전으로 histologic transformation (SCLC)이 있다. 그 외에도 *ALK* rearrangement, *MET* 혹은 *ERBB2* amplification 등이 있다.

Osimertinib은 erlotinib(+/- bevacizumab or ramucirumab), afatinib, dacomitinib, gefitinib 치료 후 병이 진행되었으며 *EGFR* T790M-postive metastatic 비소세포폐암의 경우 AURA 3 연구를 통하여 chemotherapy에 대하여 PFS 유효성을 입증하여 2차요법로 권고 하고 있다(category 1).[25]

3.4.3.3. *EGFR* S768I, L861Q, and G719X alteration

비교적 드문 *EGFR* 돌연변이(10% 미만)의 경우도, *EGFR*-TKI에 sensitive 한 돌연변이이다. 특히 *EGFR* S768I, L861Q, and G719X의 경우 afatinib, osimertinib 이 first-line *EGFR*-TKI로 권고 되었다. Afatinib은 LUX-Lung 2,3,6의 post-hoc analysis에서, S768I, L861Q, and G719X alteration이 동반된 환자에게서 전체 생존율 19.4개월을 보고한바 있다. Osimertinib의 경우 KCSG-LU15-09 연구를 통하여 무진행 생존 기간을 8.2개월로, 객관적 반응률을 50%로 보고 하였다.

3.4.3.4. *EGFR* exon 20 insertion mutation

Exon 20 insertion mutation은 3번째로 많은 *EGFR* mutation으로서 전체 비소세포폐암에서 2%, *EGFR* mutation 중에는 4-12%로 보고 되고 있다. Exon 20 insertion mutation의 종류는 다양하지만 특히 insASV, insSVD, insNPH)가 가장 흔하다. 대부분의 *EGFR* exon 20 insertion mutation은 erlotinib, afatinib, gefitinib과 같은 *EGFR*-TKI에 반응률이 낮다(≤9%). Osimertinib의 경우 high dose (160 mg/day)를 사용하였을 때, exon 20 insertion mutation에서 25%의 반응률을 보였다. 예외적으로, p.A763_Y764insFQEA mutation의 경우는 erlotinib, afatinib, gefitinib에 잘 듣는 돌연 변이이다. 백금 기반 세포 독성 항암제는 전체 생존기간은 16개월 정도 보였고, 면역관문 억제제에 대한 반응률은 낮아서 대략 0-25%의 객관적 반응률을 보여주었다. 최근 백금 기반 세포 독성 항암제에 실패 후, sequential therapy로 amivantamab 혹은 mobocertinib의 임상시험이 있었다. Amivantamab은 bispecific human antibody로 *EGFR*과 *MET*을 표적으로 하고 있다. CHRYSALIS 연구(1상연구)에서, 한 가지 이상의 치료에서 실패한 *EGFR* exon 20 insertion 양성 비소세포폐암에서, 객관적 반응률을 40%로 보고 하였다.[26] 무진행 생존 기간은 8.3개월 이었고, 가장 흔한 부작용으로 피부 부작용, infusion-related reaction, paronychia, 저칼륨혈증, 폐 색전증, 설사 등이 보고 되었다.

Mobocertinib은 oral TKI로 *EGFR*과 *ERBB2* (*HER2*) exon 20 insertion mutation을 표적으로 하는 약물이다. Phase 1/2 연구에서, 백금 기반 세포독성 항암제에 실패한 *EGFR* exon 20 insertion 양성 비소세포폐암 환자를 대상으로, mobocertinib의 객관적 반응률은 28%, 전체 생존기간은 24개월로 보고 하였다.[27,28] 부작용으로 설사와 발진이 가장 흔한 부작용이었다. Amivantamab과 mobocertinib 모두 *EGFR* exon 20 insertion 양성 비소세포 폐암에서 1개 이상의 치료에서 실패한 경우로 FDA 승인을 받았다.

3.4.4. *KRAS* G12C 돌연변이 양성 비소세포폐암

*KRAS*는 GTPase activity를 가진 G-protein으로 MAP/ERK pathway와 관련되어 있고, 주고 codon 12 번에 point mutation 이 자주 발생한다. 북아메리카인의 선암 중 25%에서 확인되며 주로 흡연자에서 주로 발견된다. *KRAS* mutation 이 있는 환자의 경우 wild-type *KRAS*를 가진 환자에 비하여 생존기간이 짧다. *KRAS* mutation의 경우 면역 관문억제제 단독요법의 객관적 반응률은 26%로 보고 되었다. 최근 *KRAS p.G12C* mutation에서 sotorasib 이 FDA approval을 받았다. *KRAS G12C* mutation은 주로 NGS, real-time PCR, sanger sequencing 이 주로 사용된다.

Sotorasib은 백금 기반 세포 독성 항암제(+/- 면역 관문 억제제)에 실패한 *KRAS G12C* mutation 이 동반된 비소세포폐암에서, 전체 생존 기간을 12.5개월, 객관적 반응률을 37.1%로 보고 하였다.

3.4.5. *MET*ex14 skipping mutation 혹은 *MET* amplification 비소세포폐암

C-MET은 hepatocyte growth factor (HGF) receptor로서, *MET*ex14 skipping mutations, *MET* gene copy number (GCN) gain, amplification, and *MET* protein overexpression 이 있다. *MET*ex14 skipping mutation 혹은, *MET* amplification은 다른 genomic alteration과 overlap 되기도 함. *MET*ex14 skipping mutation은 선암의 3-4% 정도 이고, 다른 비소세포폐암 histology의 경우 1-2% 정도이다. *MET*ex14 skipping은 노령, 여자, 비흡연자에서 자주 호발한다. NCCN guideline에서는 *MET*ex14 skipping mutation에 대한 biomarker test를 를 권고 하고 있으며, high-level *MET* amplification의 경우 emerging biomarker로 제시 하고 있다. *MET*ex14 skipping을 확인 하기 위하여는 RNA-based NGS가 권고 된다. 면역 관문 억제제의 객관적 반응률은 16%이다. *MET*ex14 skipping mutation과 *MET* amplification이 동반된 경우 사용할 수 있는 약물로, 기존이 crizotinib이 있으며 최근 capmatinib tepotinib이 FDA approval 받았다.

Crizotinib은 *MET*ex14 skipping mutation이 동반된 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 32%의 객관적 반응률과, 7.3개월의 무진행 생존기간을 보고 한 바 있다.

Capmatinib은 *MET* genomic alteration을 억제 하는 oral TKI이다. GEOMETRY 연구에서 *MET*ex14 skipping mutation이 동반 된 환자에서 1차 요법으로서 capmatinib은 객관적 반응률 68%를, 무진행 생존기간

을 9.13개월을 보고 하였다.[29] Subsequent therapy로서 capmatinib은 41%의 객관적 반응률과 5.42개월의 무진행 생존기간을 보고 하였다. 중추 신경계 객관적 반응률은 54%이다. High-level *MET* amplification이 동반된 환자에서 capmatinib은 1차 요법에서 40%의 객관적 반응률을, subsequent therapy로서는 29%의 객관적 반응률을 보고 하였다. 흔한 부작용으로 부종, 구토가 있다.

Tepotinib은 VISION 연구를 통하여 *MET*ex14 skipping mutation이 동반된 환자에서 46%의 객관적 반응률과 8.5개월의 무진행 생존 기간을 보고 하였다.[30] *MET* amplification이 동반된 환자의 tepotinib의 객관적 반응률은 42% 였다. 흔한 부작용으로 부종, 오심, 호흡곤란 등이 있었다.

3.4.6. *NTRK*1/2/3 fusion 양성 비소세포폐암

NTRK gene fusion은 tropomysin receptor kinase fusion protein을 coding 하고 있고, lung, salivary gland, thyroid, sarcoma에서 주로 발현이 된다. *NTRK1/2/3* fusion은 비소세포폐암의 0.2% 정도에서 확인되어 검사 방법으로 RNA-based NGS가 권고 된다. *NTRK1/2/3* gene fusion이 확인된, 진행성 비소세포 폐암의 경우, larotrectinib과 entrectinib이 FDA 승인을 받았다.

Entrectinib은 TRK fusion protein을 억제 하는 약물로서, age-, tissue-agnostic therapy로 승인을 받았다. STARTRK-2, STARTKK-1, ALKA-372-001 연구에서, gene fusion 양성 비소세포 폐암에서 entrectinib은 70%의 객관적 반응률을, 67%의 중추신경계 객관적 반응률을 보고 하였다.[31] 흔한 부작용으로 체중증가, 간기능 저하, 고요산 혈증 등이 있다.

Larotrectinib은 TRK fusion protein을 억제 하는 약물로서, age-, tissue-agnostic therapy로 승인을 받았다. Larotrectinib은 *NTRK* fusion이 동반된 solid tumor에서 75%의 객관적 반응률을 보여 주었다.

3.4.7. RET fusion 양성 비소세포폐암

RET은 tyrosin kinase receptor이고 주로 KIF5B 혹은 CCDC6과 fusion을 형성 하며, 전체 비소세포 폐암에서 1-2%에 해당한다. 검사 방법으로 RNA-based NGS, FISH, RT-PCR가 주로 권고 되며, 면역 관문 억제제 단독 요법의 객관적 반응률은 6%로 보고 되었다. *RET* fusion 양성 환자에 사용 가능한 약물로서, cabozantinib (useful in certain circumstances) 외에 최근 selpercatinib, pralsetinib이 FDA 승인을 받고 category 1로 권고 된다.

Cabozantinib은 *RET* fusion positive 양성 환자에서, 28%의 반응률을 보고 하였고, 부작용으로 lipase 상승, 간기능 장애, 혈소판 감소증 등을 보고 하였다.[32]

Pralsetinib은 1/2 상 ARROW 연구를 통하여, 1차 요법에서 70%의 객관적 반응률을 보고 하였고, subsequent

therapy로서, 61%의 반응률을 보고 하였다.[33] 중추신경계 객관적 반응률은 56% 였으며, 흔한 부작용으로 빈혈, 호중구 감소증, 고혈압, 간기능 장애 등을 보고하였다.

Selpercatinib은 LIBRETTO-001 연구에서 1차 요법으로서는 85%의 객관적 반응률을, subsequent therapy로서는 64%의 반응률과 18.4개월의 무진행 생존 기간을 보고 하였다.[34] 중추 신경계의 객관적 반응률은 91% 였으며, 흔한 부작용으로 고혈압, 간기능 장애, 저나트륨 혈증, 림프구 감소증 등을 보고 하였다.

3.4.8. *ROS1* fusion 양성 비소세포폐암

*ROS1*은 receptor tyrosine kinase로서 전체 비소세포폐암의1-2%에서 발견된다. RNA-based NGS, FISH, IHC, PCR 검사가 주로 사용된다. Crizotinib (preferred), entrectinib, ceretinib (other recommended)이 1차 치료로 권고 된다. Loratinib은 ceritinib, crizotinib, entrectinib에서 진행된 경우, subsequent therapy로 권고하였고, crizotinib과 ceritinib 사용 중에 CNS progression 만 동반된 경우, entrectinib을 권고 하였다.

Crizotinib은 1세대 oral TKI로서 *ALK*, *ROS1*, MET을 저해 하는 약물이다. PROFILE 1001 연구에서, crizotinib은 72%의 객관적 반응률을, 17.6개월의 반응지속시간을, 19.2개월의 무진행 생존 기간을 보고 하였다.[35]

Ceritinib은 *ALK*와 *ROS1*을 저해 하는 oral TKI로서, *ROS1* fusion 양성 비소세포폐암에서, 1차 용법으로서, 62%의 객관적 반응률과, 19.3개월의 무진행 생존 기간을 보고 하였다. 전체 생존 기간은 24개월 이었다.[36]

Entrectinib은 STARTRK-2, STARTRK-1, ALKA-372-001 연구에 등록된 *ROS1* fusion 양성 비소세포폐암 환자의 분석에서, 88%의 객관적 반응률을 보고 하였으며, 심각한 부작용으로 신경계 부작용(3%), 심장 부작용(2%)이 보고 되었다.

Loratinib은 *ALK*와 *ROS1*을 저해하는 3세대 oral TKI이다. *ROS1* fusion 양성 환자에서 이전에 crizotinib에 실패한 환자들을 대상으로 하였던 연구에서, 35%의 객관적 반응률을, 50%의 중추신경계 객관적 반응률을 보고 하였다.[37]

3.4.9. ERBB2 돌연변이 양성 비소세포폐암

Ado-trastuzumab emtansine은 phase 2 basket trial을 통하여 *ERBB2* mutation이 동반된 비소세포폐암 환자에서, 객관적 반응률은 44%, 무진행 생존기간은 5개월로 보고 하였다.[29] 부작용으로 infusion reaction, 혈소판 감소증, 간기능 장애가 있었다. *ERBB2* 돌연변이가 동반된 환자들은 대개 여자, 비흡연자, 선암이었다. Fam-Trastuzumab deruxtecan은 DESTINY-Lung 01을 통하여 91 명의 *ERBB2* mutation 이 동반된 비편평세포폐암에서 객관적 반응률 55%, 전체 생존기간 17.8개월로 보고 하였다.[38,39]

3.4.10. 면역관문억제제

진행성 비소세포 폐암에서 1차 치료전에 PD-L1 발현율에 대한 IHC testing을 category 1으로 권고 하고 있다. 본 가이드 라인에서는 PD-L1 발현율에 따른 면역 관문 억제제의 치료에 대하여 기술한다.

3.4.10.1. PD-L1 expression (50% 이상) 비소세포폐암

Actionable driver mutation (*ALK*, *BRAF p.V600E*, *EGFR*, *MET*ex14 skipping, *NTRK1/2/3*, *RET*, *ROS1* 등)이 동반 되지 않은 환자에서, PD-L1 발현율이 50% 이상인 진행성 비소세포 폐암의 경우, single-agent로서 pembrolizumab,[40,41] atezolizumab,[42] 혹은 cemiplimab[43]을 권고 하고 있으며, chemo combination으로 pembrolizumab plus chemotherapy[44-46]를 category 1으로 권고 한다. Other recommended로 nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapy[47]가 있다. 또한 ABCP (atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, carboplatin)[48]의 경우는 PD-L1 발현율과 actionable driver mutation 여부와 상관 없이 비편평세포 폐암의 1차 치료로 사용 가능하다(other recommended).

3.4.10.2. PD-L1 expression (50% 미만) 비소세포폐암

PD-L1 발현율이 1-49%인 진행성 비소세포폐암의 경우, 면역 관문 억제제와 백금 기반 세포 독성 항암제의 복합요법 으로서, pembrolizumab plus chemotherapy[44-46]를 category 1으로 권고 한다. Other recommended로 nivolumab plus ipilimumab plus chemotherapy[47]가 있다. 또한 ABCP (atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, carboplatin)[48]의 경우는 PD-L1 발현율과 actionable driver mutation 여부와 상관 없이 비편평세포 폐암의 1차 치료로 사용 가능하다(other recommended).

참고문헌

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1693-1703.
2. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-*ALK*. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4247-4253.
3. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2018-2029.
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-838.
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in *ALK*-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-2177.

6. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917-929.
7. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2027-2039.
8. Lin JJ, Kennedy E, Sequist LV, et al. Clinical Activity of Alectinib in Advanced RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(11):2027-2032.
9. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with *ALK*-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10089):29-39.
10. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in *ALK*-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234-242.
11. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-2498.
12. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With *ALK*-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2866-2873.
13. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert review of anticancer therapy.* 2013;13(6):745-758.
14. Frampton JE. Crizotinib: a review of its use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive, advanced non-small cell lung cancer. *Drugs.* 2013;73(18):2031-2051.
15. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With *BRAF* V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol.* 2022;17(1):103-115.
16. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated *BRAF*(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-1316.
17. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(24):7232-7241.
18. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-957.
19. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334.
20. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.

21. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR*-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125.
22. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of *EGFR* Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):841-849.
23. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and *EGFR*-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-2250.
24. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with *EGFR*-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-1466.
25. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in *EGFR* T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-640.
26. Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in *EGFR* Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(30):3391-3402.
27. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With *EGFR* Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):e214761.
28. Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, et al. Activity and Safety of Mobocertinib (TAK-788) in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations from a Phase I/II Trial. *Cancer Discov.* 2021;11(7):1688-1699.
29. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(10):944-957.
30. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with *MET* Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020;383(10):931-943.
31. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282.
32. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1653-1660.
33. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):959-969.
34. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-824.
35. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J*

Med. 2014;371(21):1963-1971.

36. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *ROS1* Rearrangement. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2613-2618.
37. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. *ALK* Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1370-1379.
38. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in *HER2*-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(3):241-251.
39. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting *HER2* with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2020;10(5):688-701.
40. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.
41. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819-1830.
42. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-1339.
43. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10274):592-604.
44. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497-1508.
45. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092.
46. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051.
47. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211.
48. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-937.

3.5. 영상 유도하 열치료(thermal ablation therapy)

3.5.1. 일반적 원칙

중재영상의학과 의사는 비소세포폐암 환자 관련 다학제 논의와 회의(예, 다학제 클리닉, 튜머 보드)에 적극적으로 참여해야 한다. 열치료가 가능한지에 대한 결정은 영상 유도하 열치료를 주로 시행하는 중재영상의학과 의사에 의해 시행된다.

영상 유도하 열치료는 고주파치료(radiofrequency ablation), 마이크로파 소작술(microwave ablation), 냉동 소작술(cryoablation)을 포함한다. 영상 유도하 열치료는 "국소치료" 또는 "국소 소작술"의 일종이다.[1] 영상 유도하 열치료는 기저시기와 회복 후에 FEV_1과 DLCO의 감소가 통계학적으로 차이가 없는 폐실질 유지 치료 기법이다.[2-6]

3.5.2. 평가

영상 유도하 열치료는 종양이 수술적으로 제거 가능하나 동반된 다른 질환으로 의학적으로 수술할 수 없는 "고위험"으로 간주되는 환자들에게 고려된다. 영상 유도하 열치료가 고려되는 고위험 또는 경계선 환자들에게는 다학적 평가가 요청된다.

영상 유도하 열치료는 객관적으로 하나의 주 기준과 함께/또는 두 개 이상의 부 기준으로 정의되는 "고위험"으로 간주되는 환자들에게 성공적으로 수행되어 왔다. 주 기준은 FEV_1 또는 DLCO가 50% 이하이고 부 기준은 FEV_1 또는 DLCO가 51%–60%, 75세 이상의 고령, 폐고혈압, LVEF 40% 이하, 휴식 또는 운동 PaO2가 55 mmHg 미만, pCO2가 45 mmHg를 초과하는 경우를 포함한다.[4]

중재영상의학과 의사 또는 센터가 영상 유도하 열치료의 가능성이나 안전성 또는 방사선치료 실패 시 영상 유도하 열치료의 사용에 대해 확신이 없으면 해당 치료를 많이 시행하는 센터의 중재영상의학과 의사 의견을 구한다.

3.5.3. 소작술

각각의 소작술은 장점과 단점이 있다. 소작술 방법은 치료할 병변의 크기와 위치, 합병증 위험, 센터와 시술자의 경험과 숙련도에 따라 결정한다.[7]

3.5.4. 비소세포폐암 관련 소작술

영상 유도하 열치료는 3 cm 미만의 비소세포암에서 고려될 수 있다. 3 cm가 넘는 비소세포폐암에서 시행하면 국소재발과 합병증이 발생할 확률이 증가한다.[8,9]

병기 1A 비소세포폐암, 다수의 폐암, 증상을 동반한 국소 흉부 병변의 재발이 있는 환자들에 대해 영상 유도하 열치료를 시행한 결과들이 있다.

수술과 같이 특히 다수의 병변을 한 세션에 치료한 경우 영상 유도하 열치료 후 기흉이 발생할 수 있다. 영상 유도하 열치료 후 기흉은 18.7%–45.7%에서 발생된 것으로 보고되었다. 흉관 삽입이 필요하지 않는 제한된 기흉은 예상되는 일이기 때문에 추가 치료가 필요하지 않으면 합병증으로 간주되지 않는다. 영상 유도하 열치료 증례의 20.7%에서 흉관 삽입이 필요할 수 있다.[10]

참고문헌

1. Lam A, Yoshida EJ, Bui K, et al. Patient and Facility Demographics Related Outcomes in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Radiofrequency Ablation: A National Cancer Database Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(11):1535-1541 e1532.
2. Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, et al. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2006;129(3):738-745.
3. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9(7):621-628.
4. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer.* 2015;121(19):3491-3498.
5. de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients--Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol.* 2015;10(10):1468-1474.
6. Tada A, Hiraki T, Iguchi T, et al. Influence of radiofrequency ablation of lung cancer on pulmonary function. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(4):860-867.
7. Abtin F, De Baere T, Dupuy DE, et al. Updates on Current Role and Practice of Lung Ablation. *J Thorac Imaging.* 2019;34(4):266-277.
8. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology.* 2004;230(1):125-134.
9. Akeboshi M, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung neoplasms: initial therapeutic response. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(5):463-470.
10. Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, et al. Society of Interventional Radiology Quality Improvement Standards on Percutaneous Ablation of Non-Small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs. *J Vasc Interv Radiol.* 2021;32(8):1242 e1241-1242 e1210.

4. 비소세포폐암의 치료 후 관리

4.1. 추적관찰 (surveillance)

비소세포폐암은 치료 이후 재발이 흔하기 때문에 치료 후 추적 관찰이 권장된다. 무작위 3상 임상연구에서 제시된 자료들 역시 추적 관찰에 대한 권고 사항들을 명확히 하는 데에 용이하지 않기 때문에 가장 적절한 추적 관찰 일정을 정하는 것에 대해 아직 의견이 분분하다.[1-4] 여기 추적 관찰에 대한 권고 사항들은 NCCN 비소세포폐암 전문위원단(NCCN NSCLC Panel)의 진료 방식에 대한 설문 조사를 바탕으로 작성되었다. 근치적 치료의 완료 이후 재발에 대한 임상적 또는 영상학적 증거가 없는 환자에서 특정한 추적 관찰에 대한 세부사항들은 병기에 기반한 알고리즘에 요약되어 있다(비소세포폐암을 위한 NCCN 가이드라인에 있는 Surveillance After Completion of Definitive Therapy를 참조). NCCN 가이드라인이 일부 소수전이(oligometastatic)가 있는 4병기 환자에서의 추적 관찰 과정을 제시하지만, 대부분의 4병기 환자의 추적 관찰 과정은 각각의 환자에 따라 개별적으로 맞추어져야 한다.

NCCN 비소세포폐암 전문위원단은 저선량 CT가 이전에 비소세포폐암으로 치료를 받은 환자의 재발을 확인하는 것에도 유익하다고 생각한다. 단, 비소세포폐암 치료를 받은 환자에 대한 추적 관찰 검사의 권장 사항과 폐암 발생 위험이 높은 개인에 대한 선별 검사의 권장 사항이 다르다는 점에 유의해야 한다(폐암 선별에 대한 NCCN 가이드라인 참조).

NCCN 가이드라인은 흉부 CT와 과거력, 이학적 검사를 초기 추적관찰 스케줄(치료 후 2–5년간)에 포함, 이후 매년 저선량 비조영제 CT와 과거력, 이학적 검사를 권장한다(Surveillance After Completion of Definitive Therapy in the NCCN guidelines for NSCLC 참조).[1,4,6-9] 항암(방사선) 치료 후 잔존하는 이상 병변이 있는 환자는 영상검사가 더 자주 필요할 수 있다. FDG PET/CT 또는 뇌 MRI 검사는 증상이 없는 환자에게 정기 추적 검사로 권장되지 않는다. 악성종양 소견을 보이는 CT를 평가하는데 PET검사가 유용할 수 있으나, 방사선 섬유화나 무기폐 또는 다른 양성병변 일수도 있다. 방사선치료를 받은 부위는 2년 후에도 FDG 섭취를 보일 수 있다; 따라서 명백히 "재발"이 의심되는 부위는 조직학적 확진이 필요하다.[10] NCCN 비소세포폐암 전문위원단은 NCCN 비소세포폐암 전문위원단은 뇌전이 평가를 위해서 조영제 뇌 MRI 검사를 권장하지만, 만약 뇌 MRI 가 불가능 하다면, 조영제 두부 CT 를 권장한다. 금연에 대한 정보(조언, 카운슬링, 금연치료 등)는 환자들의 삶의 질 향상을 위해 추적관찰 기간 중 제공되어야 한다.

NCCN 가이드라인은 비소세포폐암 생존자들의 장기 추적관찰 정보를 포함한다(Cancer Survivorship Care,

NCCN 비소세포폐암 가이드라인 참조). 권고안은 정기 암 추적관찰, 면역백신, 건강 모니터링, 웰니스(wellness)와 건강 증진을 위한 카운슬링, 암 검진(대장직장암, 유방암 선별 및 진단, 전립선암 조기발견 NCCN 가이드라인)을 포함한다.[11]

참고문헌

1. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e437S-e454S.
2. Crabtree TD, Puri V, Chen SB, et al. Does the method of radiologic surveillance affect survival after resection of stage I non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):45-52, 53.e41-43.
3. Erb CT, Su KW, Soulos PR, Tanoue LT, Gross CP. Surveillance Practice Patterns after Curative Intent Therapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer in the Medicare Population. *Lung Cancer.* 2016;99:200-207.
4. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):75-81; discussion 81-72.
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
6. Calman L, Beaver K, Hind D, Lorigan P, Roberts C, Lloyd-Jones M. Survival benefits from follow-up of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):1993-2004.
7. Dane B, Grechushkin V, Plank A, Moore W, Bilfinger T. PET/CT vs. non-contrast CT alone for surveillance 1-year post lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;3(5):408-416.
8. Hanna WC, Paul NS, Darling GE, et al. Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):30-33.
9. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999;354(9173):99-105.
10. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics.* 2013;33(6):1817-1834.
11. Shi Q, Smith TG, Michonski JD, Stein KD, Kaw C, Cleeland CS. Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors. *Cancer.* 2011;117(12):2779-2790.

4.2. 재발 및 전이 환자의 치료

재발에는 국소 재발과 원격전이가 있다. 국소 재발 치료 및 국소증상 유발 병변–기관지 폐쇄, 종격동 림프절 재발, 상대정맥 폐쇄 및 객혈–에 대한 치료는 본 가이드라인에 잘 기술되어 있다(재발과 전이에 대한 치료 부분 참조).[1] 상대정맥 폐쇄에 대한 항암화학방사선치료 또는 방사선치료와 함께 상대정맥 스텐트를 적용할 수 있다. 기관지 폐쇄를 치료하여 기도 압박을 완화시켜 주는 것은 생존기간의 증가, 전신 상태의 호전 및 삶의 질을 향상시킬 수 있다.[2] 국소 재발의 치료 후에 파종성 병변이 분명하지 않으면 관찰 혹은 전신요법이 권장된다(전신요법의 경우 카테고리 2B). 파종성 병변의 경우에는 전신요법이 권장된다. 전신요법은 조직학적 유형, 표적치료를 적용할 수 있는 체세포 유전자 변이의 존재 및 전신수행상태를 고려하여 그 종류를 선택한다(진행성 혹은 전이성 질환에 전신요법의 NCCN 가이드라인 참조). 비소세포폐암 치료 담당 패널들은 전신요법의 2주기 시행 후 반응평가를 권장하고, 그 이후에는 매 2주기에서 4주기마다 하는 것을 권고한다. 평가는 조영증강 혹은 무조영증강 CT를 이용하여 이미 알고 있는 병변 혹은 재발의 위험이 높은 부위를 촬영하여 실시한다.[3-6]

4.2.1. 국소 전이의 치료

원격전이-국소 증상, 골전이, 제한적 및 미만성 뇌전이, 파종성 전이-의 치료에 대해서는 가이드라인에 잘 기술되어 있다(재발과 전이에 대한 치료 부분 참조). 질병의 경과 전반에 걸쳐 발생할 수 있는 증상들은 국소 증상을 동반한 원격전이 병변, 미만성 뇌전이, 혹은 골전이 부위에 대한 외부방사선치료로 완화될 수 있다.[7-9] 체중이 실리는 뼈의 골절 위험이 있는 환자는 정형외과적 안정화와 완화적 방사선치료가 권고된다.

예전부터 재발성 및 전이성 병변은 완치가 불가능한 것으로 생각되었다. 그러나 일부 제한된 국소 재발은 근치적 치료만을 통해서도 오랜기간 추가 질병의 전신적 진행을 억제 할 수 있다는 보고들이 관찰되고 있다. 근치적 치료에는 수술 혹은 방사선치료가 사용되며 항암화학요법이 포함되기도 한다(재발과 전이에 대한 치료 부분 참조). 유사한 경우로, 제한된 부위의 희소전이가 있고 전신 상태가 양호한 환자에게 원발 부위와 각 전이 부위에 대한 공격적인 국소 치료를 적용할 때 이득을 얻을 수 있으며, 이러한 치료가 장기 생존의 가능성을 높인다는 임상 결과들이 제시되고 있다(IVA, M1b 병기 환자들에 대한 초기 치료에 대한 가이드라인 참조).[10-17] 또한, 새로운 임상 데이터는 방사선치료로 치료한 범위 내에서 재발한 국소 재발한 경우에 완치 목적의 재치료가 매우 정교한 치료 기법을 사용하여 가능하다는 것을 시사한다. 그러나 주요 장기들의 과도한 누적 선량으로 인한 심각한 치료 독성의 가능성이 있기 때문에, 적절한 전문 지식을 갖춘 전문 센터에서 제한된 환자에게 시행되어야 한다.[18-25]

골전이가 있는 비소세포폐암 환자에서, denosumab은 zoledronic acid와 비교할 때 전체 생존기간의 중앙값을 증가시켰다(9.5개월 대 8개월).[26] 고형암의 골전이에서 zoledronic acid와 denosumab의 사용이 FDA의 승인을 받았다.[27,28] Denosumab과 bisphosphonate 요법은 심각한 저칼슘혈증과 관련될 수 있고, 부갑상선기능저

하증과 비타민 D 결핍이 있는 환자에서 저칼슘혈증의 위험도가 증가한다. Denosumab 혹은 bisophosphonate의 정맥 투여 요법은 임상시험 자료에 근거하여 골전이가 있는 환자에서 골 합병증, 곧 통증이나 골격관련 사건을 감소시키기 위해 그 사용을 고려할 수 있다.[26,29-32]

4.2.2. 전이의 표적치료

재발성 및 전이성 병변을 가진 환자에게 최적의 치료법을 선택하기 위해서, 가이드라인에서는 치료의 시작 전에 조직학적 하위 유형을 결정하도록 권장한다(진행성 혹은 전이성 질환에 전신요법의 가이드라인 참조).[33] 치료를 시작하기 전에 가능하다면 전이성 비세포폐암 환자에서 체세포 및 질병관련 변이체/돌연변이에 대한 생체표지자 검사를 시행할 것이 권장되는데, 이는 표적치료가 종양의 부담을 줄이고 증상을 호전시키며 특정 변이를 가진 환자의 경우 극적으로 삶의 질을 향상시키는 것으로 나타났기 때문이다. 2022년 업데이트에서 패널들은 분자검사 결과가 아직 나오지 않은 상태에서 긴급한 치료가 필요한 경우에 한 주기동안 면역항암요법을 미룰 수 있다는 경고를 추가하였다(예를 들면 백금기반 항암화학요법만을 사용). 가이드라인에서는 많은 표적치료제가 특정한 활성(actionable) 돌연변이가 있는 환자에서 1차 요법으로 권장된다. 여기에는 afatinib, alectinib, brigatinib, capmatinib, ceritinib, crizotinib, dacomitinib (+/− trametinib), entrectinib, erlotinib, gefitinib, lorlatinib, osimertinib, pralsetinib, selpercatinib, tepotinib 등이 있다(진행성 또는 전이성 질환에 대한 표적치료 및 면역항암요법 참조).[34] 사용가능한 표적치료제의 수는 증가하고 있다. 예를 들어, 특정 활성 돌연변이가 있는 환자에서 amivantamab, 그리고 sotorasib은 2차 및 그 이상 후속 요법으로 권장된다.

추가적인 표적치료제 또는 항체-약물 결합체 들이 다른 체세포 유전자 변형이 있는 환자들에서 타 암종에서 치료를 받고 있으며, 이중 일부 약제들은 폐암에서도 권장되고 있다(전이성 비소세포폐암의 신규요법을 식별하는 새로운 생체표지자 가이드라인 참조). 전이성 비소세포폐암 및 새로운 유전자 변이가 있는 환자를 위한 단일 요법으로 다음 표적치료제가 권장된다. 1) 고수준 *MET* 증폭에 대한 capmatinib, crizotinib, 혹은 tepotinib 2) ERBB2(*HER2*) 돌연변이에 대한 ado-trastuzumab emtansine 혹은 Trastuzumab deruxtecan [ERBB2(*HER2*) 돌연변이 및 고수준 *MET* 증폭을 억제하는 약제에 대한 고찰 참조][35-40] 또한 일부 표적치료제들은 (ex. ceritinib, alectinib, brigatinib, osimertinib, lazertinib) 1차 표적치료제에 내성을 갖게 된 체세포 유전자 변이가 있는 환자에서 후속치료로 권장된다. 이외에도 내성을 극복하기 위한 다른 표적치료제들이 활발하게 연구되고 있다.

전이성 비소세포폐암 환자에서 표적치료제가 생존기간 개선을 보여주는 결과들에 따라 암 유발 활성 돌연변이에 대한 생체표지자 검사방법에 대해 세부 내용들이 NCCN 가이드라인에 권장이 되고 있다. NCCN 가이드라인에서 권장된다(비소세포폐암 NCCN 가이드라인의 분자 및 생체표지자 분석의 원칙 및 본 고찰의 예측 및 예후 생체표지자 참조). 생체표지자 검사는 빠르게 변화하고 개선되고 있음에 유의해야 한다. *EGFR* 돌연변이 검사(카테고리 1)는 특정 *EGFR* 돌연변이가 있는 환자에게 *EGFR* TKI가 권장되기 때문에 비편평세포암(즉, 선암, 대세포암) 또

는 비소세포폐암 NOS 환자에게 권장된다.[41-45] *ALK* 재배열 검사(카테고리 1)는 *ALK* 재배열에 양성인 전이성 비소세포폐암 환자에게 *ALK* 억제제가 효과적이기에 비편평세포암 또는 비소세포폐암 NOS 환자에게 권장된다.[46,47] NCCN 비소세포폐암 패널은 *ROS1* 재배열과 같은 다른 생체표지자에 대한 검사도 권장한다(본 고찰의 예측 및 예후 생체표지자 참조). NCCN 비소세포폐암 패널은 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 요법 전에 PD-L1 발현 검사(카테고리 1)를 권장하여 환자가 면역관문억제제의 후보인지 평가할 것을 권장한다. 2020년에 NCCN 패널은 임상시험 데이터 및 기타 문제를 근거로 전이성 비소세포폐암 환자를 위한 새로운 면역 생체표지자로 TMB를 삭제하였다(본 고찰의 TMB 참조).

분자 검사는 모든 전이성 비편평세포암 및 비소세포폐암 NOS 환자에서 권장된다. 비편평세포암 환자와 비교하여, 편평세포암 환자는 활성 돌연변이(예: *ALK* 재배열, 일반적인 *EGFR* 돌연변이)의 발생 비도가 더 적다. 그러나 편평세포암에서 표적치료가 가능한 유전자 변이의 누적 발생률은 2%에서 10% 사이다. 따라서 일부 편평상피세포암 환자에서는 분자 검사를 수행하는것을 고려해야 한다.[48-51] 특히, NCCN 패널은 비흡연 상태, 혼합 조직과 같은 특정 특성이 있는 환자뿐만 아니라 전이성 비소세포폐암 편평세포암이 있는 모든 환자에서 분자 검사를 고려할 것을 권장한다. 비편평세포암, 비소세포폐암 NOS 및 편평세포암 환자에 대한 치료 권장사항 및 적격성 기준은 NCCN 가이드라인에 설명되어 있다. 이러한 권장사항은 다음 단락에 간략하게 요약되어 있다. 병용 백금기반 항암화학요법 사용을 뒷받침하는 데이터는 다음 섹션에 설명되어 있다(본 고찰의 임상 시험 데이터 참조).

4.2.3. 전이의 면역항암치료

암 유발 활성 돌연변이(즉, *ALK* 재배열, *EGFR* 활성화 돌연변이, *KRAS* p.G12C 돌연변이, *MET*ex14 결손, *NTRK*1/2/3 융합, RET 재배열, *ROS1* 재배열)가 있는 환자 또는 새롭게 발굴된 암 유발 돌연변이(비소세포폐암 NCCN 가이드라인의 진행성 또는 전이성 질환에 대한 표적치료 또는 면역항암요법 및 전이성 비소세포폐암 환자에 대한 신규 요법을 식별하는 새롭게 발견된 생체표지자 참조), 표적화 가능한 체세포 유전자 변형이 없는 환자에게는 항암화학요법과 면역항암요법이 권장된다(비소세포폐암 NCCN 가이드라인의 진행성 또는 전이성 질환에 대한 전신 요법 참조). Pembrolizumab/carboplatin(또는 cisplatin)/pemetrexed와 같은 항암화학요법/면역항암요법은 PD-L1 발현에 관계없이 전이성 비편평세포암 및 암 유발 활성 돌연변이에 대한 검사 결과가 음성인 환자(wild type)에게 권장된다(비소세포폐암 NCCN 가이드라인의 진행성 또는 전이성 질환에 대한 전신 요법, 비소세포폐암 NCCN Drugs & Biologics Compendium [NCCN Compendium®]비소세포폐암, 비소세포폐암 NCCN 가이드라인 Evidence Blocks™ 참조).[33]

전이성 비소세포폐암에서 pembrolizumab 또는 기타 면역관문억제제에 대한 금기 사항이 있는 환자의 경우 항암화학요법(예: carboplatin/paclitaxel)이 권장되지만 일부 요법은 조직학, 전신수행도 및 기타 요인에 따라 특정 환자에게 더 적합할 수 있다(본 고찰의 임상 시험 데이터, 비소세포폐암 NCCN 가이드라인의 진행성 또는 전이

성 질환에 대한 전신 요법, 비소세포폐암 NCCN Compendium®, 비소세포폐암 NCCN 가이드라인 Evidence Blocks™ 참조).[34,52] Bevacizumab을 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법은 비편평세포암 환자에 암 유발 활성 돌연변이에 대한 검사 결과가 음성이고 PD-L1 발현이 1% 미만인 경우 선택할 수 있다.[53] 예전에는 CNS 출혈에 대한 우려 때문에 뇌전이 환자는 bevacizumab 투여에서 제외됐다. 그러나 현재 일부 자료에서는 bevacizumab이 치료된 CNS 전이가 있는 환자에게 사용될 수 있음을 시사한다.[54] 진행성 비소세포폐암이 있는 고령 환자에 대한 전신 요법은 부작용을 피하기 위해 신중하게 선택해야 한다.[56] 진행성 비소세포폐암이 있는 고령 환자(만 70-89 세)를 대상으로 한 제 3상 무작위 배정 시험은 매주 paclitaxel과 매월 carboplatin을 병용한 요법이 gemcitabine 또는 vinorelbine을 사용한 단일 제제 요법에 비해 생존기간을 증가시켰다고 보고하였다(10.3개월 대 6.2개월).[55] NCCN 비소세포폐암 패널은 전이성 비편평세포암 또는 비소세포폐암 NOS에서 암 유발 활성 돌연변이에 대한 음성 검사 결과가 있는 환자에서 carboplatin/vinorelbine, cisplatin/vinorelbine, etoposide, irinotecan, vinorelbine을 권장하지 않는데, 이러한 요법은 미국에서 거의 사용되지 않기 때문이다.

전이성 편평세포암이고 암 유발 활성 돌연변이에 대한 검사 결과가 음성인 환자의 경우, 항암화학요법/면역항암요법(예: paclitaxel 또는 알부민 결합 paclitaxel이 포함된 pembrolizumab/carboplatin)이 권장된다(카테고리 1, 우선). 면역관문억제제에 금기사항이 있는 전이성 편평세포암 환자의 경우 권장되는 치료에는 cisplatin/gemcitabine(카테고리 1)이 포함된다.[33] Carboplatin/paclitaxel, carboplatin/gemcitabine(두 요법 모두 카테고리 1) 및 비소세포폐암 알고리즘에 나열된 기타 요법도 동시에 권장이 되고 있다(비소세포폐암 NCCN 가이드라인의 진행성 또는 전이성 질환에 대한 전신 요법, 비소세포폐암 NCCN Compendium®, 비소세포폐암 NCCN 가이드라인 Evidence Blocks™ 참조). 병용 백금기반 항암화학요법을 뒷받침하는 데이터는 다음 섹션에 설명되어 있다(본 고찰의 임상 시험 데이터를 참조). NCCN 비소세포폐암 패널은 전이성 편평세포암 및 검사 결과가 음성인 환자에게 carboplatin/etoposide, carboplatin/vinorelbine, cisplatin/vinorelbine, cisplatin/gemcitabine/necitumumab, etoposide, irinotecan 및 vinorelbine을 권장하지 않는데, 다른 국가에서는 사용할 수 있더라도 미국에서는 거의 사용되지 않기 때문이다. Pemetrexed 또는 bevacizumab을 포함하는 요법은 편평세포암에 권장되지 않는다.

데이터에 따르면 백금기반 병용 요법은 표적치료나 면역항암요법을 받을 수 없는 진행성 환자에게 지지요법보다 우수하다. Cisplatin 또는 carboplatin은 docetaxel, etoposide, gemcitabine, paclitaxel(및 알부민 결합 paclitaxel), pemetrexed 및 vinorelbine과 같은 많은 약제와 조합하여 효과적인 것으로 입증되었다(비소세포폐암 NCCN 가이드라인의 진행성 또는 전이성 질환에 대한 전신 요법 참조).[33,57-63] Carboplatin 기반 요법은 동반 질환이 있거나 cisplatin에 내약성이 없는 환자에게 자주 사용된다. 비백금기반 요법(예: gemcitabine/docetaxel, gemcitabine/vinorelbine)의 데이터도 일부 임상적 유용성을 보여주고 있으며, 동시에 백금기반 요법보다 독성이 덜하다는 것을 보여주기 때문에 합리적인 대안이 된다.[64-68]

제 2/3상 시험인 ECOG 4599는 878 명의 환자를 1) bevacizumab/paclitaxel/carboplatin 또는 2) paclitaxel/

carboplatin 단독에 무작위 배정하였다.[68,69] 두 요법 모두 선택된 독성에 대한 내약성이 우수하였다. Bevacizumab/paclitaxel/carboplatin을 투여 받은 환자는 paclitaxel/carboplatin 단독 투여 환자에 비해 증가된 중앙 생존기간을 보였다(12.3개월 대 10.3개월, *P*=.003).[70] 전체 1 년 생존율은 51% 대 44%였다. 2년 생존율은 각각 23% 대 15%로 bevacizumab/paclitaxel/carboplatin 치료군이 우세하였다.[68] Paclitaxel/carboplatin에 비해 bevacizumab/paclitaxel/carboplatin에서 더 유의하게 높은 독성이 관찰되었다(4등급 호중구 감소증: 25.5% vs. 16.8%; 5등급 객혈: 1.2% vs. 0%; 그리고 3등급 고혈압: 6.8% vs. 0.5%). 치료 관련 사망은 bevacizumab/paclitaxel/carboplatin(15 명의 환자)에서 paclitaxel/carboplatin(2 명의 환자)보다 더 흔했다(*P*=0.001). ECOG 4599에 대한 한 분석에 따르면 bevacizumab/paclitaxel/carboplatin을 투여 받은 선암 환자는 항암화학요법 단독에 비해 생존기간이 증가된 것으로 나타났다(14.2개월 대 10.3개월).[53] 제 3상 무작위 배정 시험인 AVAiL은 cisplatin/gemcitabine을 bevacizumab을 포함(또는 포함하지 않음)한 것과 비교하였다. Bevacizumab을 추가해도 생존율은 증가하지 않았다.[71] NCCN 비소세포폐암 패널은 임상 데이터 및 FDA 승인을 근거로 전이성 비소세포폐암이 있는 적격 환자에게 사용되는 bevacizumab을 포함하는 모든 전신 요법에서(예: carboplatin/paclitaxel/bevacizumab) bevacizumab 바이오시밀러를 사용할 수 있다고 권장한다.[72-76]

진행성 비소세포폐암 환자 1,725명(3B기 또는 4기, 대부분은 4기)을 대상으로 한 비열등성 시험에서는 cisplatin/gemcitabine을 cisplatin/pemetrexed와 비교하였다.[33] 선암 또는 대세포암(즉, 비편평세포암)이 있는 환자는 cisplatin/pemetrexed에서 생존기간이 증가되었다(선암: 12.6개월 대 10.9개월). 편평세포암 환자는 cisplatin/gemcitabine 요법으로 생존기간이 증가되었다(10.8개월 대 9.4개월). Cisplatin/gemcitabine 요법에 비해 cisplatin/pemetrexed 요법은 3등급 또는 4등급 호중구 감소증, 빈혈 및 혈소판 감소증(*P*≤0.001), 발열성 호중구 감소증(*P*=.002), 탈모증(*P*<0.001)의 비율이 유의하게 낮았다. 치료 관련 사망은 두 요법 모두에서 유사했다(cisplatin/pemetrexed, 환자 9 명[1.0%]; cisplatin/gemcitabine, 환자 6 명[0.7%]). 3건의 제 3상 시험에 대한 한 분석에서는 pemetrexed가 1차 요법, 후속 치료 및 유지 요법에서 비편평세포암 환자의 생존기간을 증가시키는 것으로 확인되었다.

종양은 항암화학요법의 4-6주기 사이에 줄어들 수 있다.[77] 그러나 환자는 4주기 이상의 항암화학요법을 견디지 못할 수 있으며 대부분의 유지 시험에서는 4주기의 항암화학요법만 사용하였다.[78] 메타 분석에 따르면 초기 요법을 4-6주기 이상 지속하면 무병생존기간이 증가하지만, 부작용 역시 증가시켰다.[79] 제 3상 무작위 배정 시험에서는 4-6주기를 초과하여 항암화학요법을 계속하는 것이 유익하지 않다고 보고되었다. 그러나 더 긴 요법 기간에 배정된 다수의 환자들은 계획된 주기 수만큼 요법을 받지 못했다.[80,81] 이 제 3상 시험에서 taxane 기반 요법이 사용되었으며, 더 많은 주기가 사용됨에 따라 환자의 신경독성이 증가하였다.[80]

선암이 있는 다수의 환자는 taxane 기반 요법이 아닌 pemetrexed 기반 요법을 받는다. Pemetrexed 기반 요법은 taxane 기반 요법보다 독성이 적다. 따라서 6주기 이상의 1차 항암화학요법이 적절하지 않다는 데이터는 taxane 기반 요법에만 적용될 수 있다.[78] 연구에 따르면 환자의 60%가 6주기의 pemetrexed 기반 요법을 받을

수 있었던 반면, taxane 기반 항암화학요법은 42%의 환자만이 5주기 이상 받을 수 있었고 신경독성으로 인하여 자주 요법을 중단하였다.[80,82]

NCCN 가이드라인은 진행성 질환에 대한 1차 전신 요법을 받는 환자에서 CT로 종양 반응을 평가해야 한다고 권장한다. 반응 평가는 초기 요법의 2주기 이후에 수행해야 하며, 그 다음에는 알려진 또는 고위험 질병 부위의 CT를(조영제 유무에 관계없이) 2-4주기마다 또는 임상적으로 필요한 경우 촬영해야 한다.[3-6] 반응이 있거나 안정 질환이 있는 환자는 계속해서 총 4-6주기의 전신 요법을 받을 수 있다.[80,83,84] NCCN 가이드라인에서는 4-6주기를 초과하여 항암화학요법을 지속하는 것을 권장하지 않는다. 일반적으로, 전이성 비소세포폐암 환자는 유지요법을 시작하기 전에 4주기의 초기 전신 항암화학요법(예: 비편평세포암의 경우 carboplatin/pemetrexed/pembrolizumab)을 받는다. 그러나 환자가 요법에 내약성이 있는 경우, 6주기의 전신 요법을 고려할 수 있다. 환자의 약 25%는 항암화학요법의 초기 주기 후에 질병 진행을 나타낸다. 이러한 환자에게 후속 치료가 권장된다(비소세포폐암 NCCN 가이드라인 참조).

참고문헌

1. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Phys면역관문억제제ans evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e455S-e497S.
2. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, Szeftel A, Fairshter R. Physiologic characteristics of malignant unilateral main-stem bronchial obstruction. Diagnosis and Nd-YAG laser treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(6):1382-1385.
3. Nishino M, Cardarella S, Jackman DM, et al. RECIST 1.1 in NSCLC patients with *EGFR* mutations treated with *EGFR* tyrosine kinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(1):W64-71.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
5. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-216.
6. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McLoud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic med면역관문억제제ne. *Radiology.* 2014;271(1):6-27.
7. Expert Panel On Radiation Oncology-Bone M, Lutz ST, Lo SS, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) non-spine bone metastases. *J Palliat Med.* 2012;15(5):521-526.
8. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a

systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1423-1436.

9. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer.* 2013;119(4):888-896.
10. Shultz DB, Filippi AR, Thariat J, Mornex F, Loo BW, Jr., Ricardi U. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and oligometastatic lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(10):1426-1433.
11. Filippi AR, Badellino S, Guarneri A, et al. Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. *Technol Cancer Res Treat.* 2014;13(1):37-45.
12. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol.* 2014;32(26):2847-2854.
13. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1547-1555.
14. Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer.* 2013;82(1):95-102.
15. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* 2013;82(2):197-203.
16. Collen C, Christian N, Schallier D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1954-1959.
17. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):e28-37.
18. McAvoy S, Ciura K, Wei C, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(4):819-827.
19. Hearn JW, Videtic GM, Djemil T, Stephans KL. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(2):402-406.
20. Trakul N, Harris JP, Le QT, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for reirradiation of locally recurrent lung tumors. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):1462-1465.
21. Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment. *Radiother Oncol.* 2014;110(3):505-510.
22. Kelly P, Balter PA, Rebueno N, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(5):1387-1393.
23. Meijneke TR, Petit SF, Wentzler D, Hoogeman M, Nuyttens JJ. Reirradiation and stereotactic

radiotherapy for tumors in the lung: dose summation and toxicity. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):423-427.

24. Peulen H, Karlsson K, Lindberg K, et al. Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):260-266.
25. Reyngold M, Wu AJ, McLane A, et al. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiat Oncol.* 2013;8:99.
26. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1823-1829.
27. Casas A, Llombart A, Martin M. Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer. *Breast.* 2013;22(5):585-592.
28. Ibrahim A, Scher N, Williams G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2003;9(7):2394-2399.
29. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1475-1484.
30. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer.* 2014;22(3):679-687.
31. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1125-1132.
32. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004;100(12):2613-2621.
33. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-3551.
34. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3488-3515.
35. Le X, Paz-Ares LG, Meerbeeck JV, et al. Tepotinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with *MET* amplification (METamp). *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(15_suppl):9021-9021.
36. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With *HER2*-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2532-2537.

37. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in *HER2*-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(3):241-251.

38. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(10):944-957.

39. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting *HER2* with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2020;10(5):688-701.

40. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with *HER2*-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15_suppl):9504-9504.

41. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, 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(25):5900-5909.

42. Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3303-3306.

43. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated *EGFR*. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-2388.

44. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-957.

45. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in *EGFR* and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(1):100-108.

46. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for *EGFR* and *ALK* tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2013;8(7):823-859.

47. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1004-1012.

48. Lam VK, Tran HT, Banks KC, et al. Targeted Tissue and Cell-Free Tumor DNA Sequencing of Advanced Lung Squamous-Cell Carcinoma Reveals Clinically Significant Prevalence of Actionable Alterations. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(1):30-36 e33.

49. Sands JM, Nguyen T, Shivdasani P, et al. Next-generation sequencing informs diagnosis and identifies unexpected therapeutic targets in lung squamous cell carcinomas. *Lung Cancer.* 2020;140:35-41.

50. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1321-1328.

51. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):768-777.

52. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2015;70(4):359-367.

53. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1416-1423.

54. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5255-5261.

55. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9796):1079-1088.

56. Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD010463.

57. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, 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(2):317-323.

58. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, 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(16):3016-3024.

59. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, 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(21):3909-3917.

60. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer.* 2004;46(1):87-98.

61. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2003;98(3):542-553.

62. Booton R, Lorigan P, Anderson H, et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol.* 2006;17(7):1111-1119.

63. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin

versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2055-2062.

64. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2926-2936.
65. Greco FA, Spigel DR, Kuzur ME, et al. Paclitaxel/Carboplatin/gemcitabine versus gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II/III study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Clin Lung Cancer.* 2007;8(8):483-487.
66. Herbst RS, Khuri FR, Lu C, et al. The novel and effective nonplatinum, nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma: potential for decreased toxicity and combination with biological therapy. Cancer. 2002;95(2):340-353.
67. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol.* 2005;16(4):602-610.
68. Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, et al. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2008;9(12):1135-1142.
69. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2184-2191.
70. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-2550.
71. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, 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(8):1227-1234.
72. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2088-2095.
73. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin((R))), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs.* 2019;33(5):555-570.
74. Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, Subramanian J, Bair AH, Jacobs I. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. *Future Oncol.* 2018;14(24):2507-2520.
75. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood.* 2014;124(22):3191-3196.
76. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clin면역관문억제제ans should know. *Blood.*

2012;120(26):5111-5117.

77. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-255.
78. Edelman MJ, Le Chevalier T, Soria JC. Maintenance therapy and advanced non-small-cell lung cancer: a skeptic's view. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):1331-1336.
79. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3277-3283.
80. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, 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(5):1335-1343.
81. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5116-5123.
82. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3284-3289.
83. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3825-3831.
84. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):330-353.

4.3. 후속치료

4.3.1. 일반원칙

후속치료는 1차 전신 항암요법이나 면역요법후 반응이 있거나 안정적인 전이성 비소세포폐암(비소세포폐암) 환자에서 하나의 옵션이다.

663명의 진행성 비편평상피세포 폐암환자에서 백금기반 항암요법후 진행하지 않은 질환을 가진 환자에게 pemetrexed 후속치료 전환의 효과를 보기 위한 3상 연구에서[1] 전체생존기간은 pemetrexed군이 13.4개월, 대조군 10.6개월이었다(HR, 0.50; 95% CI, 0.42–0.61; P<0.001).

EGFR 변이가 없는 PS 0~2의 비편평상피세포 폐암환자에서 erlotinib 전환 후속치료효과를 평가한 3상 IUNO 연구에서[2] erlotinib은 대조군과 비교하여 전체 생존기간과 질병무진행 생존기간이 향상되지 않았다. 이를 근거로 *EGFR*변이가 없는 PS 0~2 비편평상피세포 폐암환자에게 전환후속요법으로 erlotinib을 권고하지 않는다.[2]

IFCT–GFPC 0502, 3상무작위연구에서 진행성 비소세포폐암 환자에서 초기 cisplatin–gemcitabine 세포독성 치료후에 gemcitabine 또는 erlotinib 후속치료의 효과를 평가하였다.[3,4] Gemcitabine 단독 후속치료는 질병무진행 생존기간을 3.8개월 향상시켰다(erlotinib군은 2.9개월, 대조군은 1.9개월).[3,4] 3상연구에서 진행성 비소세포폐암 환자에서 항암후 docetaxel 즉시 전환후속치료나, 질병의 진행후 투여 효과를 평가하였다.[5] 지연투여군에서 많은 환자가 docetaxel을 투여받지 않았다.[6]

비편평상피세포 폐암환자에게 1차요법에 따른 atezolizumab, atezolizumab/bevacizumab (category 1), bevacizumab (category 1), cemiplimab (category 1), bevacizumab/pemetrexed, gemcitabine (category 2B), nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab (category1), pembrolizumab/pemetrexed (category1), or pemetrexed (category 1) 지속후속요법을 권고한다.[3,4,7–11] Pemetrexed 전환후속치료는 비편평상피세포 폐암환자들에게 하나의 치료 옵션이다.[1,3,4,12] Gemcitabine 후속요법의 효과는 매우 미미해서, category 2B이다.[4] 편평상피세포 폐암환자의 1차 요법에 근거해서 atezolizumab, cemiplimab (category), gemcitabine (category 2B), nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab이 후속치료로 권고된다. Docetaxel 후속치료는 권고되지 않는다.[6]

4.3.2. 초기표적치료 이후 진행한 경우의 표적치료의 후속치료

1차 표적치료 이후 질병이 진행한 경우, 동일 세대 혹은 차세대 *EGFR*, *ALK* 혹은, *ROS1* 억제제의 지속 사용이 항암 효과를 유지할 수 있다. 간혹 TKIs 중단이 “flare phenomenon”이라는 더 빠른 질병의 진행(증상, 암의 크

기, PET에서 FDG활성도 증가)을 유발할 수도 있기 때문이다.[13-16] Erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib은 *EGFR* 엑손 19 deletion이나 L858R변이가 있는 폐선암에서 획득 내성이 생겨도 임상적인 이득이 있다고 판단되면 지속 사용도 가능하지만, *EGFR* T790M에서의 선택적 옵션은 osimertinib이며, 뇌전이가 있는 경우 SRS, 흉부 전이인 경우 SABR등 국소치료가 고려되어야 한다.[17-21]

축적된 자료들은 암이 어떻게 *EGFR*억제제에 내성을 보이는지 제시하고 있다.[22] 가장 흔한 기전은 T790M으로 erlotinib, gefitinib, dacomitinib, afatinib에 kinase 내성을 보인다.[23,24]

따라서, 만일 환자가 T790M양성이라면, osimertinib이 권고되며(category 1), erlotinib, gefitinib, dacomitinib, 또는 afatinib은 중단되어야 한다. 2023년 현재 NCCN에 등재되지 않았지만, 우리나라에서는 T790M 양성 획득 내성 환자에서 Lazertinib의 사용도 osimertinib과 동등한 자격으로 권고된다. *MET* 발암유전자의 증폭은 또 다른 내성기전이다. 내성을 극복하기 위해 *EGFR*은 여전히 억제되어야 한다. *MET* 증폭의 경우, *EGFR*억제제에 새로운 억제제가 추가되어야 하는데, *EGFR*억제는 완화유도를 위해 여전히 필요하다. 암이 진행하기 시작한다면, *EGFR*억제제에 민감하다면, *EGFR* TKI 중단은 암의 진행을 촉진할 수 있다. 따라서, *EGFR* TKI의 지속은 *EGFR* TKI에 내성이 있다고 하더라도 도움이 될 것이다.[13,15,21]

NCCN 비소세포폐암 패널은 무증상 진행인 경우 erlotinib (+/− bevacizumab 또는 ramucirumab), afatinib, dacomitinib, gefitinib, osimertinib의 지속을 권고하고 있으며, 국소치료를 고려할 것을 권고하고 있다. 그러나, 증상성 진행(symptomatic progression)인 경우의 치료는 다양하다. Osimertinib은 뇌전이가 있는 경우, T790M양성인 경우, 그리고 erlotinib, gefitinib, dacomitinib, afatinib 사용에도 진행한 경우에 권고되고 있다.[25] Erlotinib (+/− bevacizumab 또는 ramucirumab), gefitinib, dacomitinib, 또는 afatinib은 T790M 음성인 뇌전이 환자에게 지속 사용될 수 있으며, 국소치료나 전신치료가 추가될 수 있다. T790M 음성인 다발성 전신 병변이 있는 경우 1차 전신치료 옵션이 권고된다. *EGFR* 엑손 19결손이거나, *EGFR* L858R변이인 경우는 osimertinib 사용으로 효과를 계속 볼 수 있으며, 다른 선택지도 있다. Alectinib, brigatinib, crizotinib, ceritinib 치료 중 진행한 경우 *ALK* 재배열 환자들은 이 약제들로 효과를 계속 볼 수 있으며, 다른 선택지도 있다.

4.3.3. 후속치료(subsequent therapy)

종전에 2차치료, 3차치료로 세분하여 설명하였던 전신항암치료는 현재는 후속치료(subsequent therapy)로 합쳐서 설명한다. 왜냐하면, 치료 차수는 이전 표적의 치료에 따라 달라질 수 있기 때문이다. 1차치료 중 또는 종료 후에 진행된 경우, 후속치료는 특이 유전자변이, 조직 아분류, 증상여부에 따라 달라진다. NCCN 패널은 후속 또는 후속치료를 하는 동안 6~12주마다 CT로 반응 평가할 것을 권고한다. 전통적인 RECIST 반응평가기준(1.1)이 사용되는데, PD-L1 이나 PD-L1억제제를 사용하는 경우에는 다른 반응평가 기준이 유용할 수도 있다.[26-31] 2022년 업데이트(Version 1)에서는 환자가 표적치료를 받기전에[32] 1차치료(carboplatin/paclitaxel)를 종료했

고, 표적치료에 진행했다면, docetaxel 같은 후속치료가 옵션으로 권고된다. 단일 면역관문억제제에 대한 반응률은 유전자 변이에 따라 다양하다.[33]

4.3.3.1. 후속 면역치료

만일 환자가 이전에 면역관문억제제를 받은 적이 없다면, NCCN 패널은 전이성 비소세포폐암 환자에게 선호하는 후속치료로 pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab을 권고한다. 이들은 생존률, 반응지속기간을 증가시켰고, 세포독성 항암제보다 부작용이 적기 때문이다.[33,34] 인간 면역관문억제제는 PD-1수용체 또는 PD-L1을 억제하는데 항암 면역력을 향상시키며, PD-1수용체는 활성화된 세포독성 T세포에 발현한다.[32] NCCN 패널은 nivolumab (category 1)을 전이성 비편평 또는 편평 비소세포폐암 환자에게 후속치료 옵션으로 권고한다. 또한, pembrolizumab (category 1, 선호)은 PD-L1 발현 양성(1% 이상) 비소세포폐암에서 후속치료로 권고된다.[35,36] NCCN 패널은 atezolizumab도[37] 전이성 비소세포폐암에 권고하고 있다(category 1).[37,38]

4.3.3.2. *EGFR* 변이 환자의 후속치료

EGFR 엑손 19 deletion 이나 L858R변이가 있는 환자에서, 1차 erlotinib, afatinib, gefitinib, dacomitinib, osimertinib 치료 후에 질병의 진행이 있으면, 후속치료 옵션은 진행이 증상 여부에따라 1) 국소치료 고려, 2) erlotinib, afatinib, gefitinib, dacomitinib, osimertinib 지속, 3) osimertinib 복용력 없고, T790M이 양성이라면 osimertinib으로 변경, 4) metastatic 비소세포폐암 1차 전신치료제를 고려한다.[40-43] T790M양성이나 음성은 afatinib/cetuximab 용법은 비슷한 반응률을 보인다(32/5 vs 25/5m *P*=0.341) 따라서, afatinib/cetuximab은 erlotinib, afatinib, gefitinib, 항암제 사용 후 진행한 경우 유용해서 치료의 옵션이다.[44]

EGFR 엑손 19 결손이나 L858R변이가 있는 경우 pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab은 docetaxel과 비교해서 생존률의 증가를 보이지 않았다.

3상 실험에서 *EGFR* 엑손19 결손이나 L858R 변이가 있는 경우, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab이 docetaxel과 비교해서 전체 생존률을 증가시키진 않았지만, 통계적으로 유의한 차이를 볼수 있을 만큼의 충분한 환자수가 되지 않았다.[32,35,45,46] PD-1, PD-L1억제제는 항암요법보다 나쁘지 않았고, 덜 힘들어 한다. Pembrollizumab, nivolumab, atezolizumab과 docetaxel을 후속치료로 전이성 비소세포폐암에 사용한 경우 숫자는 적었지만, *EGFR*변이가 있는 아그룹분석에서 docetaxel의 전체생존률이 더 좋은 것은 아니었다(HR 1.18; CI, 0.69-2.0 vs. nivolumab, HR 0.88; CI, 0.45-1.7 vs. pembrolizumab, HR 1.24; CI, 0.7-2.0 vs. atezolizumab). PFS(무진행생존율)의 HR은 docetaxel이 좀더 향상되어서(HR 1.46; CI, 0.90-2.37 vs. nivolumab, HR 1079; CI, 0.94-3.42 vs. pembrolizumab). 따라서 *EGFR*변이가 있는 환자의 후속치료로 docetaxel, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab을 낮은 근거로 권고하고 있으며, 최근의 메타분석은 docetaxel이 pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab과 비교하여 전체생존률이 향상됨을 보여주고 있다.[47]

4.3.3.3. *ALK* 양성 전이성 질환의 치료

ALK 양성 전이성 비소세포폐암이 alectinib, brigatinib, ceritinib, lorlatinib 1차치료후 질병이 진행한 경우 후속치료는 진행의 증상여부와 1)국소치료고려(SABR, SRS, 수술), 2) alectinib, brigatinib ceritinib, lorlatinib, 3) *ALK* G1202R환자에서 lorlatinib으로 변경, 4) carboplatin/paclitaxel로 변경을 포함한다. NCCN 패널은 *ALK* G1202R전이성 비소세포폐암 환자가 alectinib, brigatinib, ceritinib 치료 후 진행한다면 loratinib을 후속치료로 권고한다.[49] 후속 표적치료에도 진행한다면 다음 치료선택은 1) loratinib (이전에 투여되지 않았다면), 2) carboplatin/[pemetrexed 또는 paclitaxel] 등의 1차 항암용법이다.[50,51] 초기 Crizotinib치료 후 질병이 진행하였다면, 권고되는 후속치료는 다르다.

4.3.3.4. *ROS1*, *MET*ex14, RET, BRSF 양성 전이성 질환의 치료

*ROS1*양성의 전이성 비소세포폐암이 1차 entrectinib, crizotinib, ceritinib치료후 진행하였다면, 권고되는 후속치료는 진행의 증상여부에 따라 1)국소치료고려(SABR, SRS, 수술), 2) entrectinib, crizotinib, ceritinib지속, 3) lorlatinib으로 변경, 4) 전이성 비소세포폐암 1차 전신항암용법(carboplatin/paclitaxel)이다.

NCCN 패널은 *MET*ex14 skipping 변이가 있는 전이성 비소세포폐암 환자의 후속치료로 tepotinib, capmatinib, crizotinib를 권고한다. 패널투표에서는 tepotinib, capmatinib이 선호되며, crizotinib이 효과적인 경우도 있다. RET재배열 전이성 비소세포폐암 환자에게는 후속치료로 selpercatinib, pralsetinib, cabozantinib이 권고되고, 투표에서는 selpercatinib과 pralsetinib이 선호되었고, cabozantinib이 효과적인 경우도 있다.

BRAF p.V600E 양성 전이성 비소세포폐암 환자에게 후속치료로 dabrafenib과 trametinib 병용치료를 권고한다. 병용치료를 힘들어한다면 단일 vemurafenib이나 dabrafenib이 옵션이다. Larotrectinib이나 entrectinib은 *NTRK*1/2/3 fusion 양성의 전이성 비소세포폐암의 옵션이다. 만일 *BRAF* p.V600E−, *MET*ex14 Skipping−, *NTRK*1/2/3−, RET양성 전이성 비소세포폐암이 1차 표적치료후 진행했다면, 1차항암병용요법이 후속치료의 옵션이다(carboplatin/[pemetrexed 또는 paclitaxel].

4.3.3.5. 기타 전이성 환자의 후속치료

전이성 비소세포폐암, PD-L1 1%이상인 단일 면역관문억제제 1차치료에 진행한 경우, 백금기반 이중항암용법이 권고된다. 1차 면역관문억제제 치료이후 진행한 전이성 비소세포폐암 환자의 후속치료 옵션으로는 docetaxel (+/− ramucirumab), 알부민결합 paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed(비편평 비소세포폐암)가 있으며 이전치료에 사용되지 않은 약제를 선택하면 된다. PS0~2점이고 모든 조직학적 아군이 유전적변이가 없다면, 1차 백금기반 병용요법에 진행한다면, 후속치료의 옵션으로 단일 면역관문억제제 또는 항암요법이 있다. 만일 면역관문억제제가 이전에 투여되지 않았다면 세포독성 항암요법과 비교하여 생존율의 향상, 반응기간의 향상, 적은 부작용을

보인 nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab이 후속치료로 선호된다.[32,34]

PD-1이나 PD-L1억제제는 docetaxel보다 효과가 좋지만, 일부환자는 면역치료를 견디기 힘들어하거나, 반응이 없기도 한다. Ramucirumab/docetaxel이 후속치료 옵션이 될 수 있다.[52] Docetaxel은 보존적치료, vinorelbine, ifosfamide보다 생존율과 삶의 질을 향상시켰다.[33,53] Docetaxel과 비교하여, pemetrexed는 비슷한 중앙생존값을 보였으나 독성은 적었다.[54] Pemetrexed는 비편평 비소세포폐암 환자에게 권고된다[1]. Docetaxel은 *EGFR* wild표현형에 권고된다.[55,56] 항암요법이 경감효과가 있다고 하더라도 후속치료에 대한 반응이 면역관문억제제보다 제한적이다.[57]

161명의 진행성 비편평 비소세포폐암 환자의 2상 ABOUND 연구에서 알부민 결합 paclitaxel단독치료가 중앙생존기간 17개월, 경구5-azacitidine과 병합시 8.1개월(HR,1.7, 95%CI, 1.08-2.57)이었으며, 병합요법시 3등급 이상의 부작용이 41%로 단독군 32%보다 높았다.[58]

비소세포폐암패널은 전이성 비소세포폐암 환자의 후속치료 옵션으로 1) nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab (category1, preferred), 2) docetaxel (+/-ramucirumab), 3) gemcitabine, 4)알부민결합 paclitaxel,[58] 5) pemetrexed(비편평만 해당)을 권고한다. PS 3~4환자에게는 보존적 치료를 권고한다.[59-61] 2차로 질병이 진행한 경우 후속치료 옵션으로는 1) nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, 2) docetaxel(+/- ramucirumab, category 2B), 3) gemcitabine (category 2B), 4) 알부민결합 paclitaxel (category 2B), 5) pemetrexed(비편평만 해당, category 2B)가 있다.[56,62-64]

NCCN 패널은 PS 0~2의 *EGFR*변이없는 비편평 비소세포폐암 환자의 후속치료 옵션으로 erlotinib을 권고하지 않는다.[2] 편평세포 비소세포폐암 환자의 후속치료로 afatinib과 erlotinib은 반응률이 낮아서 권고되지 않는다.[65]

참고문헌

1. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, 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(9699):1432-1440.
2. Cicènas S, Geater SL, Petrov P, et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung Cancer.* 2016;102:30-37.
3. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(15_suppl):7507-7507.
4. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance

therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3516-3524.

5. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):591-598.
6. Coate LE, Shepherd FA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: evolution, tolerability and outcomes. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3(3):139-157.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-2550.
8. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(34):4349-4357.
9. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, 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(9674):1525-1531.
10. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-255.
11. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3004-3011.
12. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, 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(6):521-529.
13. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res.* 2007;13(17):5150-5155.
14. Kuriyama Y, Kim YH, Nagai H, Ozasa H, Sakamori Y, Mishima M. Disease flare after discontinuation of crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. *Case Rep Oncol.* 2013;6(2):430-433.
15. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with *EGFR*-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res.* 2011;17(19):6298-6303.
16. Pop O, Pirvu A, Toffart AC, Moro-Sibilot D. Disease flare after treatment discontinuation in a patient

with EML4-*ALK* lung cancer and acquired resistance to crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2012;7(8):e1-2.

17. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3824-3830.
18. Simone CB, 2nd, Burri SH, Heinzerling JH. Novel radiotherapy approaches for lung cancer: combining radiation therapy with targeted and immunotherapies. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):545-552.
19. Campo M, Al-Halabi H, Khandekar M, Shaw AT, Sequist LV, Willers H. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Stage IV Oncogene-Driven Lung Cancer. *Oncologist.* 2016;21(8):964-973.
20. Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):305-312.
21. Becker K, Xu Y. Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with *EGFR* mutation. *World J Clin Oncol.* 2014;5(4):560-567.
22. Ou SH. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (*EGFR*) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83(3):407-421.
23. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer.* 2009;10(4):281-289.
24. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of *EGFR* in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to *EGFR* tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009;28 Suppl 1(Suppl 1):S24-31.
25. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in *EGFR* T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-640.
26. Nishino M, Cardarella S, Jackman DM, et al. RECIST 1.1 in non-small-cell lung cancer patients with *EGFR* mutations treated with *EGFR* tyrosine kinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(1):W64-71.
27. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
28. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McLoud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology.* 2014;271(1):6-27.
29. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132-137.
30. Ades F, Yamaguchi N. WHO, RECIST, and immune-related response criteria: is it time to revisit pembrolizumab results? *Ecancermedicalscience.* 2015;9:604.
31. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid

tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-7420.

32. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-1639.
33. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1321-1328.
34. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-135.
35. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-1550.
36. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-2028.
37. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1837-1846.
38. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-265.
39. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in *EGFR* inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689-1699.
40. Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3303-3306.
41. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):528-538.
42. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3335-3341.
43. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). *J Thorac Oncol.* 2013;8(2):229-237.
44. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, et al. Dual inhibition of *EGFR* with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant *EGFR*-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1036-1045.
45. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected

Patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-1339.

46. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. *EGFR* Mutations and *ALK* Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res.* 2016;22(18):4585-4593.
47. Cavanna L, Citterio C, Orlandi E. Immune checkpoint inhibitors in *EGFR*-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. *Oncotarget.* 2019;10(2):209-215.
48. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with *MET* exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2085-2091.
49. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. *ALK* Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1370-1379.
50. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1475-1484.
51. Sacher AG, Jänne PA, Oxnard GR. Management of acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2014;120(15):2289-2298.
52. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9944):665-673.
53. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, 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(12):2354-2362.
54. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, 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(9):1589-1597.
55. Garassino MC, Martelli O, Broggini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type *EGFR* tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):981-988.
56. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1902-1908.
57. Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, Bradley KL, Lwin MT. Experience of first- and subsequent-line

systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3(4):163-170.

58. Morgensztern D, Cobo M, Ponce Aix S, et al. ABOUND.2L+: A randomized phase 2 study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without CC-486 as second-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2018;124(24):4667-4675.
59. Yates P, Schofield P, Zhao I, Currow D. Supportive and palliative care for lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 5(Suppl 5):S623-628.
60. Ford DW, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e498S-e512S.
61. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e455S-e497S.
62. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2013;18(8): 947-953.
63. Langer CJ, Mok T, Postmus PE. Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage III/IV) non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(3):252-260.
64. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2006;1(9):1042-1058.
65. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907.

5. 소세포폐암 진료지침

5.1. 소세포폐암의 진단 및 병기

5.1.1. 소세포폐암의 특징

신경내분비종양은 전체 폐암의 약 20%를 차지하며 이 중 상당수는(14%) 소세포폐암이다.[1,2] 2021년 미국에서 소세포폐암 신환은 33,000여 명에 이를 것으로 추산된다.[1,3] 코로나19 유행기간동안, 폐암의 진단과 치료에 어려움이 있었지만 통상적으로 자료의 수집, 계산, 보고에 지연이 있기 때문에 2021년 폐암의 발생과 사망률 추계에는 반영되지 않았다.[3] 거의 모든 소세포폐암은 흡연과 관련이 있다.[4] 소세포폐암 발생은 감소세를 보이지만 여성의 비는 점차 증가하여서 현재는 남녀비가 동일하다.[1,2] 소세포폐암의 치료는 알고리즘과 이에 대한 Discussion 텍스트를 포함하는 NCCN 가이드라인에 기술했다. 소세포폐암 치료의 알고리즘과 이에 대한 근거는 NCCN 소세포폐암 가이드라인에 기술하였고 다른 종류의 폐 신경내분비종양 치료는 신경내분비종양과 부신 종양 NCCN 가이드라인 중 폐의 신경내분비 종양에 기술하였다(www.NCCN.org 신경내분비종양과 부신 종양 NCCN 가이드라인 중 폐의 신경내분비 종양 참고).

소세포폐암은 빠른 성장속도와 암세포의 높은 성장률, 그리고(초기의) 광범위한 전이가 특징이다. 대부분의 환자들에게서 혈행 전이를 보여 대략 3분의 1정도만이 흉부에 국한된 제한병기를 가진다. 소세포폐암은 초기 항암치료와 방사선치료에 잘 반응하지만 대부분의 환자들은 결국 재발하여 사망한다.[5] 제한 병기의 소세포폐암 환자에서 치료 목표는 항암치료와 더불어 흉부 방사선치료를 시행하여 완치하는 것이다. 일부 환자들에게는(종격동 방사선치료를 동반하거나 동반하지 않은) 항암치료 이후에 완치목적의 수술을 시행하기도 한다.[6,7] 확장병기의 소세포폐암 환자는 대부분 항암치료 단독으로 증상 완화와 생존률 향상을 꾀하나 장기간 생존하는 경우는 드물다.[8] 제한병기와 확장병기의 정의에는 TNM 병기를 담고 있다는 점에 유의하여야 한다(본 Discussion에서의 알고리즘과 병기 참고). 수술은 Ⅰ기에서 ⅡA 기까지의 외과적 절제가 가능한 일부 환자에게만 권장되며 stereotactic ablative radiotherapy (SABR)은 절제가 불가능한 Ⅰ기에서 ⅡA기의 일부 환자에게 시행할 수 있다.[9–12] 임상시험은 보통 소세포폐암 환자의 최첨단치료를 반영한다. 최근 발전하긴 했지만 본 NCCN 가이드라인에서 기술된 소세포폐암의 권장 치료법은 여전히 개선될 필요가 있기 때문에 임상시험에 참여가 강하게 권장된다.

소세포폐암과 다른 고등급 신경내분비암종 환자에게 금연 상담과 치료를 강력하게 권유하여야 한다(www.

NCCN.org 금연에 대한 NCCN 가이드라인 참고).[13] 이전에 흡연했던 환자들에게는 금연을 지속할 것을 격려해야 한다. 흡연을 계속하는 소세포폐암 환자는 치료시 독성이 증가되며 짧은 생존률을 보인다.[14] 금연을 위해서는 FDA에서 승인한 약제와 행동 상담을 병합한 프로그램이 매우 유용할 수 있다.

5.1.2. 소세포폐암의 선별검사(Screening)

이상적으로 선별검사(screening test)의 목적은 치료가능한 조기에 질환을 발견하는 것이다. 현재까지 초기 병기의 소세포폐암을 발견하는데 효과적인 선별검사는 없다. 전형적으로 소세포폐암은 병기가 진행되고 환자가 증상을 호소할 때 진단된다(알고리즘에서 소세포폐암의 징후와 증상 참고).[16] 국가폐검진사업(The National Lung Screening Trial (NLST))의 보고에 따르면 매년 저용량 나선형 CT 스캔 검사로 선별검사를 하면 무증상 고위험군의 폐암 사망률을 감소시킬 수 있다(www.NCCN.org의 폐암 선별검사에 대한 NCCN 가이드라인 참고).[17] 하지만 저용량 CT 선별 검사가 비소세포폐암의 조기진단에는 유용할 수 있지만 소세포폐암에는 유용하지 않는듯 하다.[16–19] 소세포폐암은 진행이 빨라 매년 검사하는 사이에도 증상이 발현하여 저용량 CT 선별검사가 사망률을 낮추는데 효과가 제한적이다.

5.1.3. 소세포폐암의 증상

소세포폐암은 일반적으로 커다란 폐문부의 종양과 종격동 림프절 비대로 인한 기침, 호흡곤란으로 나타난다.[20] 흔히 환자들은 전신 전이 증상을 호소하는데, 체중감소, 전신쇠약, 뼈의 통증, 신경학적 손상 등이다. 다음은 원발 종양의 국소 성장 및 전이에 따른 증상이다.

- 기침 - 기관지내 자극, 기관지 압박
- 객혈 - 중심성 병변이거나 공동성 병변
- 쌕쌕거림 - 기관지내 부분적인 폐쇄 병변
- 호흡곤란 - 기관지 폐쇄, 폐렴, 가슴막삼출
- 쉰소리 - 대동맥폐문부의 종양 침범이나 림프절비대에 의한 왼쪽 성대 마비
- 반쪽가로막 마비 - 가로막신경 압박
- 삼킴곤란 - 식도 압박
- 가슴 통증 - 폐막이나 흉곽 침범에 의해 둔탁하고 특정할 수 없는 형태로 나타남
- 상대정맥증후군 - 종격동을 직접 침범하거나 우측 기관주위 림프절 전이로 발생
- 심장막액과 심장눌림증
- 경부림프절이나 쇄골위림프절 비대
- 뇌전이: 두통, 국소 마비나 무감각, 혼동, 불분명발음, 보행장애, 조화운동불능

- 뇌수막전이: 두통, 혼동, 뇌신경마비, 복시, 불분명발음, 허리신경근통, 척수압박
- 부신전이: 허리나 옆구리 통증, 갈비척추각 압통, 부신부전은 드묾
- 간전이: 우상복부 통증이나 압통, 황달, 피로, 발열, 간비대
- 뼈전이: 뼈통증, 척수압박 - 허리통증, 근위약, 감각이상, 장과 방광 조절이상
- 전신증상: 피로, 식욕부진/악액질 - 체중 감소

환자가 중심부 림프절 비대가 없이 번연부 단일 결절로 발견되는 경우는 드물다. 이 상황에서도 세침흡인검사로는 고등급 신경내분비암인 소세포폐암을 저등급(전형적카르시노이드, typical carcinoid), 중등급(비전형카르시노이드, atypical carcinoid)이나 다른 고등급 신경내분비암종인 대세포신경내분비암과 감별이 힘들 수 있다.[21,22]

많은 신경학적, 내분비학적 신생물딸림증후군(paraneoplastic syndrome)이 소세포폐암과 연관이 있다.[23-25] 신경학적 증후군으로 람버트-이튼(Lambert-Eaton) 근무력 증후군, 뇌척수염, 감각신경병증 등이 있다. 람버트-이튼 근무력 증후군 환자는 근위부 하지 쇠약을 호소하는데 이는 전압개폐 칼슘 통로(voltage-gated calcium channel)에 직접적으로 작용하는 항체에 의해 유발된다.[26,27] 신생물딸림 뇌척수염과 감각신경병증은 소세포폐암 항원과 사람의 신경 RNA에 결합하는 단백에 교차 반응하는 항체(anti-Hu)가 생성되어 발생하는데, 이로 인해 다발성 신경학적 결손이 생겨 종양이 진단되기 전에 신생물딸림 뇌척수염이 먼저 발견될 수도 있다.[28] NCCN 소세포폐암 패널에서는 만일 신경학적인 신생물딸림 증후군이 의심되면 전반적인 신생물딸림 항체 패널 검사를 고려할 것을 권장한다.

소세포폐암 세포들은 간혹 바소프레신(항이뇨호르몬, ADH), 부신피질자극호르몬(ACTH) 등을 포함한 폴리펩티드 호르몬을 만든다. 이로 인해 악성종양의 저나트륨혈증(예, 항이뇨호르몬이상분비증후군, SIADH)과 쿠싱증후군이 발생할 수 있다.[29,30] 소세포폐암 환자의 경우 항이뇨호르몬이상분비 증후군이 쿠싱증후군보다 더 흔히 발생한다. 암의 치료와 지지요법으로 인해 저나트륨혈증이 발생할 수 있다(예 cisplatin, 마약류).[31] 항이뇨호르몬이상분비 증후군에 대한 일차치료는(갈증때문에 환자가 힘들어하지만) 수분제한과 demeclocycline이며, 바소프레신 수용체 억제제(예, conivaptan, tolvaptan)가 난치성 저나트륨혈증 환자에 사용 가능하다(알고리즘에서 지지치료의 원칙 참고).[31-33] 저나트륨혈증은 일반적으로 소세포폐암을 성공적으로 치료하면 호전된다.

5.1.4. 소세포폐암의 병리

소세포폐암에 대한 NCCN 가이드라인에는 병리 부분을 포함한다(알고리즘에서 병리학적 검토 원칙 참고). 폐암의 분류는 WHO 분류 시스템을 사용해왔다.[34-39] 소세포폐암은 분화가 좋지 않은 악성 상피종양으로 고등급 신경내분비암종으로 분류된다.[21,40] 소세포폐암은 특징적인 조직학적 모양을 가지고 있어 헤마톡실린-에오진 염색에서도 충분히 진단가능한데, 세포질이 거의 없는 푸른 세포 모양을 보인다. 세포의 경계는 불분명하며, 핵내 미세과립상의 염색질과 없거나 희미하게 보이는 핵소체가 특징이다.[21,41] 세포모양은 둥글거나, 타원형 또는 방추형이

고 연접한 다른 핵에 눌려 핵모양이 찌그러지는 현상(molding)이 두드러진다.[42] 전형적(0-1 유사분열/2 mm^2), 비전형적인 카르시노이드 종양(2-10 유사분열/2 mm^2)에 비해 소세포폐암(>10 유사분열/2 mm^2)은 높은 유사분열 수를 보인다. 유사분열 수가 2 mm^2 당 2개 혹은 10개로 경계수치(cutoffs)에 해당하는 경우, 최소 세 개의 2 mm^2 필드에서 유사분열 수를 측정한 뒤 계산한 평균값으로 전반적인 유사분열 수를 정하여야 한다. 그러나 으스러지거나 괴사 세포가 포함된 작은 생검 조직에서는 유사분열을 평가하기 힘들 수도 있는데 이 경우 면역조직화학염색이 도움이 된다.[43] 소세포폐암 환자 검체의 30% 까지에서 비소세포폐암 분화(주로 대세포암, large cell carcinoma)를 보일 수 있는데, 이전에 치료를 받았던 환자에서 더 흔하게 관찰되며 폐암 발생이 여러 경로로 분화가 가능한 다분화능 줄기세포(pluripotent stem cell)에서 발생한다는 사실을 방증한다. 소세포암의 95%가 폐에서 발생하지만 그 이외의 위치들, 예를 들면 비인두, 소화기계, 비뇨생식계 등에서도 발생할 수 있다.[44,45] 폐 또는 그 이외의 장기에서 발생한 소세포암 모두 유사한 임상적, 생물학적 행태를 보여 광범위한 전이의 가능성이 높다.

면역조직화학염색은 제한된 검체에서 소세포폐암을 진단하고, 비소세포폐암이나 다른 신경내분비종양을 감별하는데 도움을 준다.[21,43,46-48] 거의 대부분의 소세포폐암은 사이토케라틴(Cytokeratin) (AE1/AE3, CAM5.2)에 양성이며 85~90%의 소세포폐암은 thyroid transcription factor-1 (TTF-1)에 양성이다.[21,49-51] Napsin A는 샘암의 표지자이고, p40 (또는 p63)은 편평세포암의 표지자이다. Napsin와 p40 (또는 p63)은 보통 소세포폐암에서 음성이다. 그러므로 소세포폐암과 분화가 좋지 않은 비소세포폐암 또는 두 종류가 혼합된 소세포폐암(combined SCLC, 최소 10%의 다른 세포가 포함됨)을 감별하는데 유용하다.[52] 그러나 소세포폐암에서 p40 (또는 p63)이 국소적으로 양성으로 보일 수 있다. 소세포폐암은 다른 종류의 신경내분비 종양들, 특히 전형적, 비전형적 카르시노이드와 감별하는 것은 치료가 달라지기 때문에 중요하다.[37,43] 대부분의 소세포폐암은 신경내분비분화 표지자인 insulinoma-associated protein 1 (INSM1), Chromogranin A, NSE, NCAM (CD56), synaptophysin에 양성이다.[21,53,54] 5% 미만의 소세포폐암에서는 모든 신경내분비 표지자에 음성이다. 그러나 대략 10%의 비소세포폐암도 이 신경내분비 표지자들 중 최소 하나에서 양성을 보일 수 있으므로 면역조직화학염색만으로 소세포폐암과 비소세포폐암을 구별할 수는 없다.[55] Ki-67 면역염색은 소세포폐암은 전형적으로 50-100%로서 카르시노이드 종양들을 구분하는데 유용하다.[37,43,56,57]

2015 WHO 분류는 소세포폐암과 혼합소세포폐암(combined SCLC), 두 종류의 소세포폐암에 대해 기술하였다.[34,37,39] 혼합소세포폐암은 소세포폐암과 비소세포폐암(편평세포암, 샘암, 방추세포암/다형성암, 대세포암)의 조직학적 특성을 모두 가지고 있다.[34,37,38] 진단을 위해 포함되어야 하는 비소세포폐암 부분의 최소 양은 정의되지 않아 조금이라도 비소세포폐암 부분이 관찰되면 혼합소세포폐암(combined SLCL)으로 분류해야 한다. 이에 대한 예외가 존재하는데 소세포폐암이 대세포신경내분비암과 함께 관찰될 때는 종양 중 최소 10% 이상에서 대세포신경내분비암이 관찰되어야 혼합소세포폐암, 대세포신경내분비암이라고 분류할 수 있다.[42,58] 혼합소세포폐암(combined SCLC)은 더 공격적이기 때문에 소세포폐암과 동일하게 치료한다.[58] 혼합소세포폐암(combined SCLC)은 제한병기의 소세포폐암 환자에서 좀더 흔하다. 연구에 의하면 비소세포폐암 환자에서 상피성장인자수

용체(*EGFR*) 티로신 키나제 억제제(tyrosin kinase inhibitor, TKI) 치료나 면역관문억제제 치료를 시행한 후에 소세포폐암으로의 변환이 발생하기도 한다.[59,60] 분자 프로파일링은 비흡연자 확장병기 소세포폐암 환자에서 진단을 명확히 하고 표적치료 대상 여부를 평가하는데 도움을 줄 수 있다.[34,61-64]

5.1.5. 소세포폐암의 병기

NCCN 비소세포폐암 패널에서는 AJCC TNM 병기 시스템과 오래된 Veterans Administration (VA) scheme을 결합한 접근법을 채택하였다.[5,65] VA 폐연구회의 2 병기 분류법은 오래전부터 소세포폐암 환자에서 질환의 범위를 정의하는데 사용되었는데 1) 제한 병기는 질환이 동측 반측 흉곽에 국한되어 방사선치료 영역에 안전하게 포함될 수 있을 때이며 2) 확장 병기는 질환이 동측 반측 흉곽을 넘어 악성 흉수나 심낭삼출액을 보이거나 혈행 전이를 했을 때이다.[66] 반대측 종격동과 동측 쇄골위 림프절 전이는 일반적으로 제한 병기로 분류되지만 반대측 폐문부와 반대측 쇄골위 림프절 전이된 경우에 대해서는 다소 논란의 여지가 있으며 치료 역시 확립되지 않았다.[5,65,67] 환자의 약 66%는 명확한 혈행 전이를 보이며 반대편 폐, 간, 부신, 뇌, 뼈, 골수를 흔히 침범한다. AJCC는 2018년에 폐암에 대한 TNM 병기(8판)를 개정했다(알고리즘에서 병기 참고).[68,69]

NCCN 소세포폐암 패널은 소세포폐암의 병기에 계속 VA와 TNM 시스템을 모두 사용할 것이다. TNM 병기 분류를 VA 시스템에 적용하면, 제한병기는 1기부터 3기까지로 정의(T any, N any, M0)되며 방사선치료로 안전하게 치료할 수 있다. 단 T3, T4는 예외인데 다발성의 폐결절이 너무 광범위하게 분포하거나 종양이나 전이된 림프절이 크면 허용 가능한 방사선 치료를 계획하기 어렵다(알고리즘의 table 1참고). 확장 병기의 소세포폐암은 4기(T any, N any, M1a/b/c) 또는 앞서 언급한 T3-4 기의 다발성 폐결절에 해당한다. 대부분의 소세포폐암 관련 문헌은 환자를 VA 정의에 기반하며 제한 병기나 확장 병기로 분류하며, 이는 임상적인 의사결정에 흔히 사용된다. 그러나, TNM 병기는 수술이나 방사선 치료의 대상이 되는 T1-2, N0 환자를 선별하는데 유용하다.[65] 임상 연구에서는 TNM 병기가 예후와 특정 치료에 대한 예후를 더 정확히 평가할 수 있기 때문에 이를 사용해야 한다.[68]

모든 소세포폐암 환자는 영상의학적으로 제한병기라고 할지라도 일차 치료나 수술 후 보조요법으로 전신 치료를 받아야 한다. 병기 설정을 통해 흉부 방사선치료 여부의 가이드라인을 제공하는데 제한 병기 환자는 흉부 방사선 일차 치료의 적응이 된다. 완전한 병기 설정을 위해 병력청취와 신체검사, 조영제를 사용한 흉부, 복부, 골반 CT 스캔, 조영제를 사용한 MRI (권고)나 CT를 사용한 뇌 영상 등을 모두 평가하여야 한다.[67,70] 그러나 환자가 확장 병기로 발견되었을 때에는 뇌 영상검사 이외에 병기를 정하기 위한 추가 검사는 필요하지 않다.[5] 편측의 골수 흡인세포검사와 생검은 말초혈액검사에서 유핵적혈구(nucleated RBC)가 보이거나, 중성구감소증, 혈소판감소증 등 골수 침범이 의심되고 다른 곳에 전이가 없는 환자들에게서 시행할 수 있다. 확장 병기의 환자 중 골수 침범만 있는 경우는 5% 미만이다. 만일 제한 병기가 의심되면, 원격 전이를 평가하기 위해 PET/CT (skull base 부터 mid-thigh까지)를 고려할 수 있다.[5,65] PET/CT 결과가 애매하거나 시행할 수 없을 때는 bone scan을 사용할 수

있으며 뼈의 영상의학적 평가가 명확치 않을 때 뼈 생검을 고려할 수 있다.

소세포폐암이 대사가 높은 질환이기 때문에 PET 스캔을 사용하면 병기 평가의 정확성을 높일 수 있다.[71-73] PET 단독 검사보다 PET/CT가 효과적이다.[73] PET을 시행하는 환자의 약 19%가 제한 병기에서 확장 병기로 병기가 상향되는 반면 약 8%만 확장 병기에서 제한 병기로 하향된다.[67] 대부분의 전이 부위에서 PET/CT가 CT 영상보다 더 잘 발견하지만 뇌 전이 여부 평가에 있어서는 MRI나 조영제를 사용한 CT가 PET/CT보다 낫다(www.NCCN.org 중추신경계암 NCCN 가이드라인 참고).[74] 환자의 27%에서 PET 병기에 근거해 치료에 변화가 생기는데 이는 주로 흉곽내 병변을 더 잘 발견해서 계획된 방사선 필드에 변화가 생기기 때문이다.[67,72,75] PET/CT가 소세포폐암에서 병기 평가의 정확성을 향상시키지만 PET/CT에서 발견한 병변으로 병기를 변한다면 이에 대한 병리학적 확진은 여전히 필요하다.

수술적 절제 전에, PET/CT 검사로 소세포폐암의 임상 병기가 Ⅰ기에서 ⅡA기로 확인된 환자에서도 잠재된 림프절 전이의 가능성을 배제하기 위해 병리학적 종격동 병기 평가가 필요하다.[5] 그러나 만일 수술적 절제 대상이 아니거나 비수술적 치료를 계획하는 환자라면 종격동 병기 평가는 필요하지 않다. 침습적인 종격동 병기평가를 위해 종래의 종격동내시경수술(mediastinoscopy)이나 최소 침습 기술들인 EUS-FNA, EBUS-TBNA을 시행하고 비디오보조흉강경수술(video-assisted thoracic surgery, VATS)까지도 시행할 수 있다.[76,77]

세포학적 분석을 위한 흉강천자(thoracentesis)는 흉막 삼출액의 양이 많아 초음파 하에서 안전하게 접근 가능할 때 추천된다. 만일 흉강천자에서 암세포가 관찰되지 않으면, 흉강경(thracoscopy)으로 확장 병기에 해당하는 흉막 침범을 평가하는 것을 고려할 수 있다. 만일 1) 수차례 흉막액을 세포병리학적으로 평가했는데 암세포가 관찰되지 않은 경우, 2) 흉수의 성상이 피나 삼출액이 아니며, 3) 임상적으로 흉수가 직접적으로 암과 관련이 없다고 생각될 때, 흉수는 병기 평가 요소에서 배제해야 한다. 심낭액도 같은 기준을 적용한다.

병기는 단지 증상이 있는 부위나 Lab 결과에 의해 의심되는 부위에만 주목해서는 안된다. Bone scan을 하면 뼈의 통증이 없거나 비정상적인 alkaline phosphatase 수치를 보이지 않는 환자의 30%까지에서도 전이가 발견된다. PET/CT가 명확하지 않는 경우 단순X-ray나 MRI와 함께 Bone imaging 하는 것이 적절할 수 있다. 뇌의 영상학적 검사는(MRI [권고]) 나 조영증강 CT) 진단 당시 환자의 10~15%에서 중추신경계 전이를 발견할 수 있는데 약 30%에서는 무증상이다. 뇌전이의 조기 치료로 만성 신경학적 질환을 낮출 수 있는데 무증상 환자에서 조기 진단의 유용성에 대해서는 논란이 있다. 소세포폐암의 진행이 빠르기 때문에 병기 평가로 인해 1주 이상 치료 개시가 지연되어서는 안된다. 그렇지 않으면 많은 환자들이 이 사이에 수행능력상태(performance status, PS)가 확연히 나빠지고 더 심각해질 수 있다.

5.1.6. 소세포폐암의 예후 인자

낮은 수행능력상태(PS 3-4), 확장 병기, 체중감소, 종양의 과도한 크기와 연관된 표지자들(예 lactate

dehydrogenase [LDH]) 등이 주요 불량 예후 인자들이다. 여성, 70세미만, 정상 LDH, 1기 질환은 제한병기 환자에서 좀더 양호한 예후와 관련이 있다. 젊은 나이, 좋은 수행능력상태, 정상 크레아티닌 수치, 정상 LDH, 단일 전이병변 등은 확장병기 환자에서 양호한 예후 인자들이다.[78,79]

참고문헌

1. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. 2020. https://seer.cancer.gov/csr/1975 2017/.
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-4544.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
4. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1210-1219.
5. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e400S-e419S.
6. Kalemkerian GP. Advances in the treatment of small-cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(1):94-101.
7. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist.* 2010;15(2):187-195.
8. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J.* 2010;35(1):202-215.
9. Yang CJ, Chan DY, Shah SA, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg.* 2018;268(6):1105-1112.
10. Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818783904.
11. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):362-371.
12. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):215-219.
13. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and

management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e61S-e77S.

14. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1544-1549.
15. Demetri G, Elias A, Gershenson D, et al. NCCN Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park).* 1996;10(11 Suppl):179-194.
16. Cuffe S, Moua T, Summerfield R, Roberts H, Jett J, Shepherd FA. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):818-822.
17. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
18. Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, Pinsky P. Characteristics and Outcomes of Small Cell Lung Cancer Detected by CT Screening. *Chest.* 2018;154(6):1284-1290.
19. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, et al. Different efficacy of CT screening for lung cancer according to histological type: analysis of Japanese-smoker cases detected using a low-dose CT screen. *Lung Cancer.* 2011;74(3):433-440.
20. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S.
21. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii65-71.
22. Renshaw AA, Haja J, Lozano RL, Wilbur DC, Cytology Committee CoAP. Distinguishing carcinoid tumor from small cell carcinoma of the lung: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Non-Gynecologic Cytology Program. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(5):614-618.
23. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4(6):631-638.
24. Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. *Mol Cancer.* 2011;10:33.
25. Marchioli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am.* 1997;7(1):65-80.
26. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuuren JJ. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4276-4281.
27. Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA, Grinnell AD. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann*

Neurol. 1996;40(5):739-749.

28. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain.* 2001;124(Pt 6):1138-1148.
29. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med.* 1993;153(6):746-752.
30. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1669-1678.
31. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist.* 2012;17(6):756-765.
32. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2099-2112.
33. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, Barve A, Andoh M. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolaemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(1):159-168.
34. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):3.
35. Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba, II. Pathology and Classification of SCLC. *Cancers (Basel).* 2021;13(4).
36. Schnabel PA, Junker K. [Pulmonary neuroendocrine tumors in the new WHO 2015 classification: Start of breaking new grounds?]. *Pathologe.* 2015;36(3):283-292.
37. Travis WD, Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A., Nicholson, A. G. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Fourth edition ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
38. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1240-1242.
39. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260.
40. Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin.* 2014;24(3):257-266.
41. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol.* 2003;30(1):3-8.
42. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1184-1197.
43. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):179-187.

44. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS, Kelsen DP. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2730-2739.

45. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer.* 1997;79(9):1729-1736.

46. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol.* 2020;96:8-33.

47. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):334-346.

48. Rindi G, Klersy C, Inzani F, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(1):1-16.

49. Masai K, Tsuta K, Kawago M, et al. Expression of squamous cell carcinoma markers and adenocarcinoma markers in primary pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013;21(4):292-297.

50. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(9):1217-1223.

51. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology.* 2000;36(5):415-420.

52. Rekhtman N, Pietanza CM, Sabari J, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma-like features: napsin A expression and genomic alterations. *Mod Pathol.* 2018;31(1):111-121.

53. Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(11):1561-1569.

54. Sakakibara R, Kobayashi M, Takahashi N, et al. Insulinoma-associated Protein 1 (INSM1) Is a Better Marker for the Diagnosis and Prognosis Estimation of Small Cell Lung Carcinoma Than Neuroendocrine Phenotype Markers Such as Chromogranin A, Synaptophysin, and CD56. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(6):757-764.

55. Guinee DG, Jr., Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol.* 1994;102(4):406-414.

56. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-1786.

57. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol.* 2014;9(3):273-284.

58. Qin J, Lu H. Combined small-cell lung carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2018;11:3505-3511.

59. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. *EGFR*-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):278-285.

60. Sehgal K, Varkaris A, Viray H, VanderLaan PA, Rangachari D, Costa DB. Small cell transformation of non-small cell lung cancer on immune checkpoint inhibitors: uncommon or under-recognized? *J Immunother Cancer.* 2020;8(1).

61. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature.* 2015;524(7563):47-53.

62. Su S, Zou JJ, Zeng YY, et al. Tumor Mutational Burden and Genomic Alterations in Chinese Small Cell Lung Cancer Measured by Whole-Exome Sequencing. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6096350.

63. Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. *Lung Cancer.* 2014;84(2):139-144.

64. Liguori NR, Lee Y, Borges W, Zhou L, Azzoli C, El-Deiry WS. Absence of Biomarker-Driven Treatment Options in Small Cell Lung Cancer, and Selected Preclinical Candidates for Next Generation Combination Therapies. *Front Pharmacol.* 2021;12:747180.

65. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(1):99-104.

66. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer.* 2002;37(3):271-276.

67. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2012;11(1):253-258.

68. Amin MB, Edge, S. B., Green, F. L., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., Sullivan D. C., Jessup, J. M., Brierley, J. D., Gaspar, L. E., Schilsky, R. L., Balch, C. M., Winchester, D. P., Asare, E. A., Madera, M., Gress, D. M., Meyer, L. R. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition.* Springer International Publishing; 2016.

69. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):300-311.

70. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer.* 2008;112(8):1827-1834.

71. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7 Suppl 2:S1-26.

72. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography

in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3248-3254.

73. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol.* 2007;18(2):338-345.
74. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(12):1614-1620.
75. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, Stumpe KD, von Schulthess GK, Steinert HC. Whole-body (18)F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2003;44(12):1911-1917.
76. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol.* 2009;4(1):44-48.
77. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(4):334-342.
78. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer.* 2009;115(12):2721-2731.
79. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol.* 1990;8(9):1563-1574.

5.2. 제한병기 소세포폐암의 치료

5.2.1. 제한병기 소세포폐암의 치료 원칙

Stage I-IIA의 소세포폐암은 전체 소세포폐암 환자의 5% 미만을 차지한다. 표준적인 병기 결정을 위한 검사(흉부, 복수 CT, 뇌 이미징, PET/CT 이미징)이후 진단된 초기의 국소병기 I-IIA (T1-2N0 병변)의 소세포폐암의 경우 절제 수술이 환자에게 도움이 될 수 있다. 수술하기 전에 모든 환자는 반드시 mediastinoscopy 또는 수술적인 종격동 병기결정이 occult nodal 질병을 배제할 수 있다. 수술로 절제를 하는 환자들은 lobectomy와 mediastinal lymph node 절제가 되어야 한다.

T3N0 (N0는 침습적인 mediastinal LN 병기 결정방법을 통하여 진단되어야 함)일 경우에는 selected 환자에 한정을 해야 한다. 수술적 절제 후 백금제제 항암화학치료를 시행하여야 한다. 수술 후 림프절전이가 없는 경우에는 항암치료만 진행하고 N2 혹은 N3 림프절 전이가 있을 때는 수술 후 항암방사선 동시요법 혹은 항암치료 시행후 순차적으로 종격동 방사선 치료가 필요하다. N1 림프절 전이가 있는 경우에는 수술 후 종격동 방사선치료가 필요하다.

PCI (예방적 전뇌방사선치료)의 효과에 대하여는 stage I-IIA (T1-2. N0, M0)인 환자에서는 잘 확립되어 있지 않다. N0의 경우에는 PCI를 하거나 뇌MRI를 주기적으로 시행하면서 경과 관찰을 할 수 있다. 이러한 초기 병기의 환자는 뇌전이가 될 위험도가 다른 더 진행된 LD 제한 병기의 소세포폐암보다 적기 때문이다. 그러나 수술 후 병기가 stage IIB 혹은 III인 환자는 완전 절제가 되었어도 항암치료 후 PCI를 하는 것이 권고된다. PCI는 수행능력이 감소한 전신상태가 안좋거나 신경학적인 문제가 있을 때는 권유되지 않는다. 현재 진행되고 있는 SWOG S1827/MAVERICK 임상에서 수술 받은 소세포폐암 환자가 포함되어 있어 이에 대한 연구결과가 나오면 조금 더 명확한 지침이 생길 것으로 기대한다.

Relapse ≤6 months or Primary Progressive Disease

5.2.2. Stage I. IIA 소세포폐암의 수술적 절제

The Lung Cancer Study Group은 소세포폐암에서의 수술의 역할에 대한 유일한 전향적 연구를 진행하였다.

제한병기인 환자중에서 solitary peripheral nodule을 가지는 환자를 제하고 CAV 약제를 5주기를 받은 후 반응이 있는 환자를 수술을 받거나 받지 않는 군으로 무작위배정을 하였다. 이 연구에서는 수술 받은 환자의 임상적 이득이 없었으나 오직 19%의 환자만이 병기가 stage I (T1-2N0M0)이었다.

대부분의 소세포폐암의 수술에 관련된 데이터는 후향적 결과에 따른 것이다. 이러한 연구는 stage I에서 수술 받

은 소세포폐암 환자의 5년 생존률이 40-60% 정도가 되었다. 대부분의 연구에서 생존률은 병기가 올라갈수록 감소하는 추세를 보이면서 수술은 stage I-IIA (T1-2N0 병변)의 환자에서 제한적으로 권고되고 있다. 후향적 연구에 내재된 선택 편향과 항암과 방사선 치료가 다양하게 사용이 되었기 때문에 조심스런 해석이 필요하다. 현재 가용한 여러 무작위 임상연구를 메타분석한 데이터에 따르면 림프절 전이가 있는 소세포폐암에서는 수술로 인한 이득이 없음을 보여주고 있다. 전체 소세포폐암 환자의 5%미만의 환자가 stage I, IIA 환자이다.

SEER 데이터는 국소 소세포폐암의 일부환자에서 수술적 절제가 도움이 된다는 보고를 하고 있다. 그러나 데이터베이스에서는 항암치료 등에 대한 정확한 치료정보가 부족하다. 추가적으로 수술을 하지 않은 환자를 수술한 환자의 생존률과 비교 하는 것은 근본적으로 selection bias가 있을 수 있다. 따라서 소세포폐암의 수술의 역할은 수술+보조항암치료와 항암방사선 치료를 비교하는 임상연구가 이루어 져야 정확히 규명이 될 것으로 생각된다,

NCCN 가이드라인 패널은 초기의 국소병기 I-IIA (T1-2N0 병변)의 소세포폐암 또한 종격동 병기결정으로 확인된 종격동림프절이 음성인 경우에만 수술을 권고하고 있다. 수술은 임상병기 IIA인 경우에 5 cm 까지(T2b) 림프절 전이가 없는 경우(N0) IIA의 경우는 포함하여 권고하고 있다. 수술을 하는 경우 폐엽절제와 종격동 림프절 절제가 되어야 한다. 쐐기절제술이나 구획절제술(segmentectomy)은 소세포폐암에서 충분하지 않다고 생각된다. SBRT 혹은 항암방사선동시치료가 수술을 할 수 없는 내과적 질환이 있는 경우나 수술적 치료를 원하지 않는 경우 치료 옵션이 될 수 있다. 수술적 절제 혹은 SBRT를 진행한 후 보조적 항암치료를 진행하여야 한다. 보조적 항암치료는 림프절 전이가 없을 때 시행한다.

만약 환자의 수술 병기에서 N2 혹은 N3가 나온다면 항암치료와 동시에 혹은 순차적으로 종격동 방사선치료가 권유된다. N1림프절 침범이 있는 경우 수술 후 종격동 방사선치료가 권유된다. 또한 이러한 방사선치료는 림프절의 샘플링의 범위, 림프절 양성여부등을 종합하여 결정한다. 현재까지 명확한 근거는 없다.

PCI (예방적 전뇌방사선치료)의 효과에 대하여는 수술한 소세포폐암 환자에서 잘 확립되어 있지 않다. 이러한 초기 병기의 환자는 뇌전이가 될 위험도가 적기 때문이다. 보조항암치료 이후 암의 상태를 파악할수 있는 검사가 권고된다.

5.2.3. 전신항암치료

항암화학치료는 소세포폐암 환자의 치료에서 중추적 위치를 차지하고 있다. 많은 단일 치료제 혹은 복합 치료가 소세포폐암에서 효과적으로 되어 있다.

보조항암요법은 수술 혹은 SBRT와 같은 국소치료를 받은 환자에게 필수적이다. 수술이나 SBRT가 불가능한 환자들은 항암방사선 동시치료가 표준치료이다. 확장 병기의 환자는 전신 항암치료가 원칙이다. 그러나 방사선 치료가 환자의 증상 완화 목적으로 사용되었다.

5.2.3.1. Cisplatin vs. Carboplatin

실제 현장에서 환자를 치료할 때 carboplatin이 구토, 신경병증, 신병증등의 위험성을 낮추기 위하여 cisplatin을 대체하게 된다. 그러나 carboplatin은 골수 억제의 부작용을 일으킬수 있다. 소세포폐암의 소규모의 무작위 배정 임상연구를 근거로 cisplatin과 carboplatin의 효과는 기존의 후향적 임상연구에서 보여준 결과와 일치하는 바였다. 또한 cisplatin 혹은 carboplatin을 근간으로 하는 기존의 연구를 메타분석한 663명의 환자에서 32%는 제한병기 68%는 확장병기 였다. 이 메타 데이터에서 반응율, PFS, OS의 차이를 거의 보이지 않았다.

5.2.3.2. 제한병기의 소세포폐암.

수술을 받거나 SBRT를 받은 환자에게 추가적인 보조적 항암치료가 권유된다. Etoposide/cisplatin이 일차요법으로 가장 권유되는 약제이다. 대부분의 제한병기의 소세포암은 수술이나 SBRT가 일차치료로 권유되지는 않는다. 가장 권유되는 치료는 항암방사선 동시요법의 치료이다. Etoposide/cisplatin과 방사선 치료의 동시요법은 70-90%의 높은 치료반응을 보이며 중앙생존기간은 25-30개월의 성적을 보이며 5년 생존율은 25%이다. 제한병기 환자에서 cytology 음성이거나 intermediate의 흉수의 경우에는 항암방사선 동시요법이 권유된다. Etoposide/cisplatin과 방사선 치료의 동시요법은 식도염, 호흡기 독성 및 혈액학적 독성을 일으킨다.

만약 수술 후에 병리학적으로 양성 림프절이 있을 경우 방사선을 추가하거나 항암치료와 연속적으로 혹은 동시요법으로 진행하는 것이 권고된다. 제한 병기 stage IIB-IIIC (T3-4N0M0, T1-4N1-3, M0)의 환자에서는 NCCN 가이드라인에서는 CONVERT 임상연구를 기반으로 etoposide/cisplatin과 방사선치료를 병행하는 항암방사선 동시요법을 권유하고 있다. 이때 GCSF의 사용은 권유되지 않는다.

보조적 항암요법 혹은 항암방사선 동시요법이 종료되고 나서 조영제CT는 모든 치료가 끝나고 시행하는 것을 권유하며 치료 중간에 시행하는 것은 추천되지 않는다. 이때 흉부/복수 조영제 CT와 뇌MRI를 시행하는 것을 권유한다. 제한 병기에서 항암제만 사용하는 경우 혹은 항암제와 추가적 방사선 치료를 하는 경우에는 2주기의 항암치료 마다 반응평가를 시행하고 치료 종료후 재시행을 하는 것으로 권유한다.

5.2.4. Supportive care

금연을 하고자 하는 흡연자에게는 행동요법, 약물치료 등을 받을 수 있도록 도와주어야 한다. 5A's (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange)가 도움이 된다.

G-CSF. GM-CSF는 항암방사선 동시 요법에는 권고되지 않는다(category 1).

Trillaciclib 혹은 GCSF는 백금기반 항암제(+/- 면역관문억제제) 혹은 Topotecan을 기반으로 하는 항암치료를 받을 때 항암치료로 유래된 골수억제를 예방하기 위하여 사용될 수 있다.

SIADH이 발생한 경우, 수분제한, 증상이 있을 경우 식염수 정주, 항암치료, demeclocycline, 불응성 저나트륨증 경우 vasopressin receptor 억제제(conivaptan, tolvaptan)를 사용한다.

Cushing 신드롬이 발생한 경우, ketoconazole 사용하고, 효과가 없으면 metyrapone을 사용한다. 이는 항암제 사용 전에 조절하는 것을 권유한다.

또한 뇌연수막전이, 통증조절, 구토/구역, 정신장애질환도 적절히 조절되어야 한다.

5.2.5. 제한병기 소세포폐암의 항암치료 처방

총 4회의 항암치료가 권유되며 21-28일 주기로 항암방사선치료 하는 동안 하는 것을 권유한다. 레지멘은 Cisplatin/Etoposide이 권고되며, G-CSF. GM-CSF는 항암방사선 동시 요법에는 권고되지 않는다(category 1).

- 최우선 권고

  Day 1: Cisplatin 75 mg/m^2 IV Days 1-3: Etoposide 100 mg/m^2 IV

  Day 1: Cisplatin 60 mg/m^2 IV Days 1-3: Etoposide 120 mg/m^2 IV

- 다른 권고

  Days 1-3: Cisplatin 25 mg/m^2 IV Days 1-3: Etoposide 100 mg/m^2 IV

  Day 1: Carboplatin AUC 5-6 IV Days 1-3: Etoposide 100 mg/m^2 IV

5.3. 확장병기 소세포폐암의 치료

5.3.1. 일차 항암화학치료

지난 수십년 간 cisplatin 또는 carboplatin 등의 백금제제와 etoposide를 포함하는 복합 항암화학치료가 확장병기 소세포폐암 치료의 근간을 이루었다. Cisplatin과 carboplatin은 효과가 비슷하지만 carboplatin이 신독성, 신경독성, 이독성 및 구토 등의 부작용이 더 적어 확장병기 소세포폐암의 치료에서 선호되는 경향이 있다.

최근 소세포폐암에서도 면역관문억제제와 세포독성항암제를 병합하는 치료가 기존의 표준 치료를 대체하고 있으며 현재 가장 추천되는 일차 치료는 atezolizumab + etoposide + carboplatin[1,2] 또는 durvalumab + etoposide + carboplatin/cisplatin[3,4]이다. IMpower133 연구에서는 403명의 새로 진단받은 확장병기 소세포폐암 환자에서 atezolizumab + etoposide + carboplatin과 etoposide + carboplatin (EC) 치료를 비교하였는데 atezolizumab을 추가한 경우 중앙 생존기간이 12.3개월, EC 군은 10.3개월로 hazard ratio (HR) 0.76 (95% CI 0.6–0.95, *P*=0.0154)이었으며 1년 생존율은 51.9% 대 39.0%의 결과를 보였다.[1,2] EC 또는 etposide + cisplatin (EP) 치료에 durvalumab을 추가한 CASPIAN 연구에서는 537명의 치료 받지 않은 환자가 참여하였고 durvalumab을 추가한 경우에 중앙 생존기간이 13.0개월, 항암화학치료만 시행한 경우 10.3개월로 HR 0.73 (95% CI 0.59–0.91, *P*=0.0047), 1년 생존율은 52.8% 대 39.3%의 소견을 보였다.[3,4] 2022년 현재 우리나라에서는 atezolizumab + EC 4주기 후 atezolizumab을 최대 2년간 유지하는 치료가 요양급여의 적용을 받고 있다. 면역관문억제제의 경우 일반적으로 부작용이 적지만 특유의 면역관련 부작용(immune-related adverse event)이 발생할 수 있어 부작용의 종류 및 치료법에 대한 숙지가 필요하다.

이밖에 irinotecan + cisplatin 치료도 고려할 수 있는데 일본에서 시행된 3상 연구에서 EP 치료에 비해 생존율이 유의하게 향상되는 것으로 보고되어 주목을 받았으나[5] 이후 미국에서 시행된 대규모의 3상 연구들에서는 유의한 결과를 보이지 못 하였다.[6,7] 한편 유럽에서 시행된 irinotecan + carboplatin과 EC를 비교한 3상 연구에서는 irinotecan + carboplatin 치료가 설사 등의 부작용은 더 심하였지만 통계적으로 유의하게 약간 더 좋은 생존율을 보였다.[8] 이에 NCCN 가이드라인에서는 irinotecan을 포함하는 치료도 상황에 따라 일차 치료제로 고려할 수 있는 것으로 제시하고 있다.

한편 확장병기 소세포폐암의 경우 초기에는 좋은 반응을 보이지만 반응이 오래 지속되지 못하고 빠르게 악화되는 경우가 많아 이를 극복하기 위해 다양한 연구가 시행되었다. 그러나 세가지 이상의 세포독성항암제를 사용하는 치료,[9-11] 용량을 강화하는 치료,[12-14] 유지 치료[15,16] 또는 교차내성이 없는 약제들을 교대로 투여하는 치료[17,18] 및 bevacizumab 등의 신생혈관억제제를 병용하는 치료는[19,20] 생존율을 유의하게 증가시키지 못하거나 독성이 유의하게 증가되어 현재는 모두 추천되지 않는다.

5.3.2. 재발 혹은 불응성 소세포폐암의 항암화학치료

일차 치료 후에 진행한 소세포폐암의 경우 전통적인 항암화학치료로 기대할 수 있는 중앙생존기간은 4-5개월 정도로 예후가 매우 불량하다. 마지막 항암치료 후 6개월 이내에 병이 진행하는 경우 불응성(refractory) 또는 저항성(resistant) 질환으로 분류하며 일반적으로 항암화학치료의 반응률은 10% 이하이다. 6개월 이상 경과하여 병이 진행하는 경우 감수성(sensitive) 질환이라 하며 약 25%의 반응률을 기대할 수 있고 기존에 사용한 EP 또는 EC 치료를 재투여하는 것이 선호되는 치료이다.[21] 기존에 면역관문억제제를 투여하지 않았던 환자의 경우 atezolizumab도 추가하여 치료하는 것이 추천되나 우리나라에서는 아직 사용이 어렵다. 유럽종양내과학회(ESMO) 가이드라인에서는 저항성과 감수성 질환을 구별하는 기준을 3개월로 제시하고 있기도 하다.[22]

후속치료로 사용 가능한 약제들로는 topotecan, lurbinectedin, paclitaxel, docetaxel, cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine (CAV), irinotecan, gemcitabine, vinorelbine, temozolomide, nivolumab, pembrolizumab 등 여러 약제가 있다. 2022년 NCCN 가이드라인에서는 6개월 이내에 병이 진행하는 경우 미국 FDA의 승인을 받은 topotecan 또는 lurbinectedin과 임상시험 등을 우선적으로 추천하고 있다.

Topotecan과 이전에 이차치료로 많이 사용되었던 CAV를 비교한 3상 연구에서는 반응률 및 생존율에서는 큰 차이가 없었으나 topotecan에서 부작용이 더 적어 확장기 소세포폐암의 후속치료로 미국 FDA의 승인을 받은 첫 약제가 되었다.[23] 그러나 통상적인 용량의 topotecan (1.5 mg/m^2 × 5일)은 혈액학적 독성이 상당하여 용량 감량이 필요한 경우가 많다.[24]

새로운 알킬화제인 lurbinectedin을 이차치료제로 투여한 2상 바스켓 연구에서는 반응률이 35%로 비교적 높게 보고 되었다.[25] 특히 일차 항암화학치료 종료 후 3개월 이내인 환자에서는 반응률이 22%였지만 종료 후 3개월 이상 경과한 환자에서는 45%까지 증가하였다. 이 후 후속 3상 임상연구에서 일차 치료 목표를 달성하지 못하여 그 효과에 의문이 있는 상태이다. 그러나, lurbinectedin (상품명: zepzelca)는 최근(2022년 9월) 우리나라에서 일차 백금계열 항암치료에 실패한 환자에서 후속치료제로 허가를 득하였다. 이는 항암치료 option이 매우 희박한 소세포폐암의 상황을 고려한 결정으로 추정된다.

Nivolumab과 pembrolizumab 등의 면역관문억제제는 3상 연구 결과가 좋지 않아 미국 FDA 허가가 취소된 바 있으나 부작용이 적고 일부 환자 군에서 의미 있는 생존율 향상을 보일 수 있어 NCCN 가이드라인에서는 유효한 후속치료로 추천하고 있다.[26-28] 다만 이전에 atezolizumab이나 durvalumab을 투여한 환자에서는 추천되지 않는다.

5.3.3. 고령의 확장병기 소세포폐암 환자의 항암화학치료

소세포폐암 환자의 절반 이상의 70세 이상이지만 임상시험에 참여하는 환자들은 70세 이하의 환자들인 경우가

많아 임상시험의 결과를 노인 환자들에게 적용하는 것은 쉽지 않다.[29] 그러나 일반적으로 나이 자체보다는 환자의 기능 상태나 일상생활 수행 능력 등이 더 중요하며 수행도가 양호한 경우 젊은 환자들과 동일하게 치료하는 것이 추천된다. 실제 노인 환자에서 경구 etoposide와 표준 복합항암화학치료와 비교한 무작위 연구들의 결과 경구 etoposide로 치료한 경우 치료 성적이 더 나쁜 것으로 보고된 바 있다.[30,31] Carboplatin의 경우 나이에 따른 신기능 저하를 반영하여 용량이 결정되기 때문에 EP 보다는 EC를 사용하는 것이 나을 수 있다.[32]

5.3.4. 확장병기 항암화학치료 처방

총 4회의 항암치료가 권유되나 일부 환자에 대하여는 4차 이후에 환자의 항암치료에 대한 독성 및 반응에 따라서 6차까지 허용이 가능하다.

- 최우선 권고

  Day 1: Atezolizumab 1200 mg IV, Day 1: Carboplatin AUC 5 IV, Days 1–3: Etoposide 100 mg/m^2 IV
  21일 간격으로 4회이후 21일 마다 한번씩 Atezolizumab 1200 mg IV유지요법(category1)
  Day 1: Atezolizumab 1200 mg IV, Day 1: Carboplatin AUC 5 IV, Days 1–3: Etoposide 100 mg/m^2 IV
  21일 간격으로 4회이후 28일 마다 한번씩 Atezolizumab 1680 mg IV유지요법(category1)
  Day 1: Durvalumab 1,500 mg IV, Day 1: Carboplatin AUC 5–6 IV, Days 1–3: Etoposide 80–100 mg/m^2 IV
  21일 간격으로 4회이후 28일 마다 한번씩 Durvalumab 1,500 mg IV
  Day 1: Durvalumab 1,500 mg IV, Day 1: Cisplatin 75–80 mg/m^2 IV, Days 1–3: Etoposide 80–100 mg/m^2 IV
  21일 간격으로 4회이후 28일 마다 한번씩 Durvalumab 1,500 mg IV

- 다른 권고

  Repeat cycle every 3–4 weeks for 4-6 cycles.
  Day 1: Carboplatin AUC 5-6 IV. Days 1-3: Etoposide 100 mg/m^2 IV
  Day 1: Cisplatin 75 mg/m^2 IV. Days 1-3: Etoposide 100 mg/m^2 IV
  Day 1: Cisplatin 80 mg/m^2 IV Days 1-3: Etoposide 80 mg/m^2 IV
  Days 1-3: Cisplatin 25 mg/m^2 IV Days 1-3: Etoposide: 100 mg/m^2 IV

- 특수한 상황에서의 권고

  Day 1: Carboplatin AUC 5 IV, Days 1,8,15: Irinotecan 50 mg/m^2 IV
  Day 1: Cisplatin 60 mg/m^2 IV, Days 1,8,15: Irinotecan 60 mg/m^2 IV
  Days 1,8: Cisplatin 30 mg/m^2 IV, Days 1,8: Irinotecan 65 mg/m^2 IV

5.3.5. 후속 전신 항암치료 (ECOG PS 0–2)

PS2 일 경우에는 용량감량이나 호중구 촉진제등의 부가 치료가 필요하다.

Relapse <6m

- 최우선 권고 레지멘

  Topotecan, Lurbinectedin, Clinical trial

- 다른 권고 레지멘

  Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, Temozolamide, Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine

  Oral etoposide, Vinorelbine, Gemcitabine, Nivolumab, Pembrolizumab, Bendamustine (category 2B)

Relapse >6m

- 최우선 권고 레지멘

  기존 1차치료에서 사용한 약제

- 다른 권고 레지멘

  Topotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, Temozolamide, Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine

  Oral etoposide, Vinorelbine, Gemcitabine, Nivolumab, Pembrolizumab, Lurbinectedin, Clinical trial

참고문헌

1. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220-2229.
2. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* 2021;39(6):619-630.
3. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1929-1939.
4. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):51-65.
5. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus

cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91.

6. Hanna N, Bunn Jr PA, Langer C, 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(13):2038-2043.
7. Lara Jr PN, Natale R, Crowley J, 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(15):2530-2535.
8. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, 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(26):4261-4267.
9. Loehrer PJ,Sr., Ansari R, Gonin R, 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(10):2594-2599.
10. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3752-3759.
11. Jalal SI, Lavin P, Lo G, et al. Carboplatin and Etoposide With or Without Palifosfamide in Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter, Adaptive, Randomized Phase III Study (MATISSE). *J Clin Oncol* 2017;35(23):2619-2623.
12. 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(3):499-508.
13. Sculier JP, Paesmans M, Bureau 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(10):1858-1865.
14. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1806-1813.
15. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. 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(8):2114-2122.
16. Zhou H, Zeng C, Wei Y, et al. Duration of chemotherapy for small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 20130;8(8):e73805.
17. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(12):855-61.
18. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10(2):282-291.

19. Pujol JL, Lavole A, Quoix E, et al. Randomized phase II-III study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive small-cell lung cancer: results from the IFCT-0802 trial † . *Ann Oncol* 2015;26(5):908-914.

20. Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, et al. Italian, Multicenter, Phase III, Randomized Study of Cisplatin Plus Etoposide With or Without Bevacizumab as First-Line Treatment in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: The GOIRC-AIFA FARM6PMFJM Trial. *J Clin Oncol* 2017;20;35(12):1281-1287.

21. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):866-872.

22. Dingemans AC, Fruh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol* 2021;32(7):839-853.

23. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658-667.

24. Huber RM, Reck M, Gosse H, et al. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2006;27(6):1183-1189.

25. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020 May;21(5):645-654.

26. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883-895.

27. Ott PA, Elez E, Hiret S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3823-3829.

28. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331☆. *Ann Oncol* 2021;32(5):631-641.

29. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J Clin* 2003;53(6):325-341.

30. 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(9027):563-566.

31. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(8):577-580.

32. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, 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(11):3540-3545.

5.4. 소세포폐암의 방사선치료

5.4.1. 제한병기 소세포폐암의 방사선치료

5.4.1.1. 외부방사선치료

제한병기인 IIB-IIIC (T3-4N0M0; T1-4N1-3M0)에서 방사선치료는 항암화학요법과 동시에 시행되어야 하며 첫번째 또는 두번째 항암화학요법과 함께 시작되어야 한다(category 1).[1,2] 최적 방사선량과 일정은 확립되지는 않았다. 일2회치료로는 3주 동안의 45 Gy/30fx이 추천되며, 일1회치료는 2 Gy/fx으로 66-70 Gy가 추천되고 있다.[3-5]

흉부방사선치료의 최소 기술조건은 CT모의치료를 이용한 3차원입체조형치료이다. 동시항암화학방사선치료를 위해서는 3차원입체조형치료보다는 세기조절방사선치료가 치료독성을 줄이기 위해서 선호된다. 4D-CT모의치료나 양성자치료가 추가적으로 치료독성을 줄이기 위해서 고려될 수 있다. 방사선치료 시점에 검사한 PET/CT 영상을 기반으로 방사선치료범위를 정하는 것이 원칙이지만 처음 병변이 있었던 림프절을 포함하기 위해서 항암화학요법 전 PET/CT 영상을 참고해야 한다.[3,6]

정상조직제한선량(NTC)은 동일한 선량인 경우 비소세포폐암에서의 선량과 동일하며 가속방사선치료일정(3-5주)을 고려한다면 CALGB 30610/RTOG 0538의 척수신경제한을 준용할 수 있다.[7-9]

5.4.1.2. 정위적방사선치료

제한병기 중 I-IIA (T1-2N0) 특히 내과적으로 수술이 어렵거나 수술을 거부하는 경우 정위적방사선치료가 효과적이다.[10-14] Shioyama등의 43명의 환자를 대상으로 48-50 Gy/4-5fx의 방사선을 조사한 연구에 따르면 단지 8명의 환자만 항암화학요법과 예방적전뇌조사를 받았음에도 72.3%의 2년 생존율을 보였다.[15] 74명의 환자를 대상으로 한 다기관분석에서 정위적방사선치료 이후 추가적인 항암화학요법은 제한병기소세포폐암의 생존율을 향상시켰다.[16,17] 정위적방사선치료 이후 항암화학요법을 받은 군이 받지 않은 군에 비해서 생존율이 좋았다(31.4 vs. 14.3 months, *P*=.02).

National Cancer Database의 2,017명 환자 분석결과에 따르면 T1-2N0M0 환자 중 7.1%가 정위적방사선치료/항암화학요법을 받았고 나머지 92.9%는 동시항암화학요법을 받았다. 정위적방사선치료를 받은 환자가 주로 고령이고 T1 병변이며 학술적기관에서 치료받았다. 두 군간에 중앙생존기간의 차이는 없었다(29.2 vs. 31.2 months, *P*=.77). ASTRO와 American Radium Society는 내과적으로 수술이 어려운 I-IIA (T1-2N0) 소세포폐암에서 정위적방사선치료와 보조항암화학요법을 추천한다.[1,18] NCCN 소세포폐암 패널은 수술이 어렵거

나 수술을 거부하는 I-IIA (T1-2N0) 환자에서 정위적방사선치료 후 항암화학요법 시행을 추천한다(category 2A).[15,17] 비소세포폐암을 위한 NCCN 지침은 소세포폐암에 유용한 정위적방사선치료의 세부추천을 제공한다.

5.4.2. 확장병기 소세포폐암의 순차적 흉부방사선치료

Jeremic 등의 무작위연구는 etoposide/cisplatin 3차 시행 후 원격전이의 완전관해를 보인 환자에서 순차적 흉부방사선치료를 평가했다. 환자들은 1) 추가적인 항암화학요법, 2) 54 Gy/36fx의 가속과분할방사선치료와 carboplatin/etoposide 군으로 무작위 배정되었다.[19] 방사선치료 추가군이 중앙생존기간 향상을 보였다(17 vs. 11 months). 확장병기 소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위3상임상연구인 Dutch CREST 연구에서 공고흉부방사선치료(30 Gy/10fx)의 추가는 1년 생존율(33 vs. 28%, *P*=.066)에는 차이가 없었으나 추가 분석에서 2년 생존율(13 vs. 3%, *P*=.004)은 향상을 보였다.[20] 공고흉부방사선치료를 받은 32명의 환자를 포함한 한 연구에서는 단지 16% (5/32)의 환자만 증상이 있는 흉부재발을 보였다.[21] 공고흉부방사선치료는 항암화학요법 후 크지 않은 흉부외전이종양이 있더라도 잔존흉부종양이 있는 환자에서 주로 이득이 있어 보인다.[22]

American Radium Society는 확장병기소세포폐암 환자 중 일부에서 공고흉부방사선치료를 추천한다.[23] European experts (IASLC & ESTRO)는 1차 항암화학요법 후 반응을 보이고 흉부외종양이 크지 않은 4기 소세포폐암 환자 일부에서 공고흉부방사선치료를 추천한다.[24] NCCN 소세포폐암패널은 1차 항암화학요법 후 완전관해에 가까운 반응을 보인 크지 않은 흉부외전이종양을 가진 확장병기 소세포폐암 환자 일부에서 순차적흉부방사선치료를 추천한다.[19,22,23] 면역치료과 항암화학요법 치료는 현재 확장병기 소세포폐암의 일차적인 치료로 선호되지만 이와 관련 임상연구는 순차적흉부방사선치료를 포함하고 있지 않다.[25-27] NCCN 소세포폐암패널은 순차적 흉부방사선치료가 일부 환자에서 선택적으로 고려되어질 수 있다고 생각하지만 이에 대한 자료는 없는 상태이다.

5.4.3. 예방적 전뇌조사

소세포폐암에서 뇌전이는 50% 이상의 환자에서 발생한다. 무작위연구에서 예방적전뇌조사는 뇌전이 발생을 낮춰주었으나 대부분 연구들은 생존율에 의미 있는 이득으로 연결되지는 않았다.[28] 한 메타연구에 따르면 3년 뇌전이 발생율은 거의 50% 감소(58.6% vs. 33.3%)를 보고하였다.[29] 따라서 예방적전뇌조사는 뇌전이 발현을 늦춰주는 것이 아니라 예방하는 것으로 보인다. 또한 예방적전뇌조사군의 생존율은 20.7%로 받지 않는 군의 15.3%에 비해서 5.4%의 향상을 보였다. 후향적연구에서도 예방적전뇌조사를 받은 환자에서 생존율 향상을 관찰하였다.[30] 제한병기 소세포폐암 환자 184명에 대한 분석에서 치료 전후 MR에서 뇌전이가 없었던 환자에서 예방적전뇌조사를 받은 환자의 중앙생존기간은 26개월로 받지 않은 환자군의 14개월에 비해서 향상을 보였다(*P*<.0001).[31]

뇌전이가 없는 확장병기 소세포폐암 환자 4,257명을 대상으로 한 대규모 후향적연구에서 예방적전뇌조사는 생존율 향상에 기여하였다(13.9 vs. 11.1 months, *P*<.0001).[32] 확장병기 소세포폐암에 대한 또다른 분석은 예방적

전뇌조사가 생존율 향상을 보고하였다(13.5 vs. 8.5 months, *P*=.0005).[33]

확장병기 소세포폐암 환자에서 예방적전뇌조사의 이득에 대한 자료가 부족함에 비춰서 EORTC는 항암화학요법에 반응한 확장병기 소세포폐암 286명의 환자에서 예방적전뇌조사의 효과 확인을 위한 무작위연구를 수행하였고, 예방적전뇌조사는 증상을 일으키는 뇌전이를 줄이고(14.6% vs. 40.4%) 1년 생존율을 증가(27.1% vs. 13.3%) 시켰다.[34] 하지만 뇌 영상검사가 모두 이루어지지 않았고 예방적전뇌조사에 대한 일원화가 되지 않았다. 이와는 달리 일본의 무작위3상임상연구에서는 예방적전뇌조사가 MR 관찰군에 비해서 중앙생존기간을 향상시키지 못했다(11.6 vs. 13.7 months, *P*=.094)[35] 이 연구에서는 예방적전뇌조사 전 뇌MR검사가 필수적이고 25 Gy/10fx으로 예방적전뇌조사량을 일원화하였다. 또한 뇌전이의 빠른 발견을 위해서 주기적인 MR 관찰을 요구했다. American Radium Society는 제한적인 자료를 기반으로 뇌전이가 없는 확장병기 소세포폐암 환자에서 예방적전뇌조사 또는 정기적인 MR관찰을 추천한다.[23] 주기적인 MR관찰 vs. MR관찰과 예방적전뇌조사를 비교하는 SWOG S1827/MAVERICK 무작위연구가 진행되고 있다. 예방적전뇌조사의 신경학적 장기 후유증이 특히 3 Gy/fx 이상의 치료나 항암화학요법과 동시에 시행되는 경우 보고되었다.[36,37] 따라서 예방적전뇌조사는 활동성이 좋지 않거나(PS 3-4) 신경인지기능이 저하된 환자에서는 추천되지 않으며[38] 60세 이상의 고령도 만성신경독성과 연관되어진다.[39,40] NCCN 소세포폐암패널은 초기치료에 반응이 좋은 환자에 대한 보조치료에 대해서 지속적으로 수정하고 있으며 예방적전뇌조사에 대해서도 관심을 갖고 있다. 예방적전뇌조사의 결정을 위해서는 환자와 의사간의 논의가 필수적이다.[39,41]

NCCN 소세포폐암패널은 제한병기에서 완전 또는 부분관해를 보인 경우 예방적전뇌조사를 추천한다(category 2A).[29,34,42] 제한병기 소세포폐암에서 추천근거를 category 1에서 2A로 변경했는 데 예방적전뇌조사의 효과를 보고한 메타연구에서 MR 검사를 시행하지 않았기 때문이다.[29] 수술을 받은 병기 I-IIA 소세포폐암 환자는 뇌전이가 될 위험성이 높지 않기 때문에 예방적전뇌조사가 도움이 될 가능성이 확실하지 않다.[17,31,42] 확장병기에서는 MR 관찰 또는 MR관찰과 예방적전뇌조사에 대한 추천을 수정하고 있으며, 뇌전이에 대한 관찰은 조영증강 MR 또는 MR을 검사할 수 없는 경우 조영증강 CT를 추천한다.[35]

Memantine은 뇌방사선치료를 받은 환자에서 인지기능장애 발현을 늦출 수 있다.[43] Memantine을 처방받은 환자가 인지저하까지 더 오래 걸렸다(HR,0.78, *P*=.01). NCCN 소세포폐암패널은 예방적 또는 치료를 위한 전뇌방사선조사를 받는 환자에게 memantine 처방을 권장한다. 36 Gy 이상의 예방적전뇌조사는 치명율과 독성발생을 증가시켰다.[40,44] 따라서 25 Gy/10fx이 예방적전뇌조사에서 선호된다[29,34,44]. 확장병기의 일부 환자에서는 20 Gy/5fx 등의 좀 더 짧은 예방적치료도 가능해 보이기는 한다.[34] 예방적전뇌조사는 항암화학요법과 동시에 시행되어서는 안 되며 신경독성의 위험성 때문에 30 Gy를 초과하는 방사선량은 피해야 한다. 또한 항암화학요법의 독성이 해결된 후 시작해야 한다. 예방적전뇌조사 이후 가장 흔한 급성독성은 피로, 두통, 구역/구토 등이다.[38,44]

뇌전이가 있는 환자에서 해마회피뇌방사선치료를 일반적인 치료와 비교한 임상3상무작위연구가 있다. 인지기능

보존과 환자보고결과에서 향상이 있었다.[45] 하지만 해마회피예방적전뇌조사(HA-PCI)에 대한 연구결과는 논란이 있다. PREMER 3상 연구는 인지보존의 향상을 보고했으나[46] NCT01780675 3상 연구에서는 일반적인 예방적 전뇌조사 후 인지보존에 차이가 없었다.[47] HA-PCI의 효용성을 추정하기 위한 대규모무작위연구(NRG CC003)가 진행되고 있다. NCCN 패널은 HA-PCI가 인지보존을 향상시킬 것으로 고려하고 있다.[46,47]

5.4.4. 고식적방사선치료

증상발현부위 또는 뇌전이가 있는 환자에서 방사선치료는 증상을 훌륭하게 줄여줄 수 있다.[48-50] 정형외과적인 고정이 골절위험성이 높은 환자에서 도움이 될 수 있다. 소세포폐암 환자의 기대수명이 길지는 않기 때문에 척수신경압박의 치료에 수술이 일반적으로 시행되지는 않는다. 두개외전이에 대한 고식적방사선치료의 방사선량은 30 Gy/10fx, 20 Gy/5fx 또는 8 Gy/1fx이다. 세기조절방사선치료 또는 정위적방사선치료가 일부 환자에서 적용될 수 있다.

소세포폐암의 뇌전이 경우에는 다발성재발이 많기 때문에 전뇌방사선치료가 추천되며 30 Gy/10fx이 일반적이다.[51] 제한적인 개수의 소세포폐암 뇌전이 환자 710명에서 정위적방사선치료와 전뇌방사선치료를 분석한 후향적 다기관코호트연구에서 정위적방사선치료 환자의 생존율은 6.5개월로 전뇌방사선치료 군의 5.2개월에 비해서 높았다(P=.003).[52] NCCN 소세포폐암패널은 적은 개수의 뇌전이 일부 소세포폐암 환자에서 정위적방사선치료는 적용 가능하다고 생각한다. 예방적전뇌조사 이후 뇌전이가 발생한 경우 정위적방사선치료가 선호되는 치료이지만 조심스럽게 선택된 환자에서 추가적인 전뇌방사선치료가 고려될 수 있다.[53,54]

참고문헌

1. Chun SG, Simone CB, 2nd, Amini A, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria: Radiation Therapy for Limited-Stage SCLC 2020. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):66-75.
2. Fried DB, Morris DE, Poole C, 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(23):4837-4845.
3. Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):460-468.
4. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(2):355-359.
5. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, Ancukiewicz M, Choi NC. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(3):701-708.
6. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of

intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1994;12(3):496-502.

7. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology.* 2005;235(1):208-215.
8. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1442-1457.
9. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, Lock M, D'Souza D. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009;91(3):282-287.
10. Alongi F, Arcangeli S, De Bari B, et al. Stage-I small cell lung cancer: A new potential option for stereotactic ablative radiation therapy? A review of literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112:67-71.
11. Li C, Xiong Y, Zhou Z, et al. Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: a single-center prospective phase II study. *Med Oncol.* 2014;31(12):369.
12. Rathod S, Koul R, Bashir B, Chowdhury A, Dubey A. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Small Cell Lung Cancer in the Era of Lung Cancer Screening: A Systematic Review. *Am J Clin Oncol.* 2019;42(2):123-130.
13. Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, et al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy for Stage I small-cell lung cancer: a single institutional experience. *J Radiat Res.* 2013;54(1):108-112.
14. Videtic GM, Stephans KL, Woody NM, et al. Stereotactic body radiation therapy-based treatment model for stage I medically inoperable small cell lung cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(4):301-306.
15. Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818783904.
16. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):362-371.
17. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):675-681 e671.
18. Simone CB, 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(3):158-173.
19. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2092-2099.
20. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9962):36-42.

21. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2012;102(2):234-238.
22. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet.* 2015;385(9975):1292-1293.
23. Expert Panel Thoracic M, Higgins KA, Simone CB, 2nd, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria on Radiation Therapy for Extensive-Stage SCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):54-65.
24. Putora PM, Glatzer M, De Ruysscher D, et al. Consolidative thoracic radiotherapy in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol.* 2019;135:74-77.
25. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-2229.
26. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619-630.
27. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929-1939.
28. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(3):183-190.
29. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, 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(7):476-484.
30. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer.* 2009;115(4):842-850.
31. Eze C, Roengvoraphoj O, Niyazi M, et al. Treatment Response and Prophylactic Cranial Irradiation Are Prognostic Factors in a Real-life Limited-disease Small-cell Lung Cancer Patient Cohort Comprehensively Staged With Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(4):e243-e249.
32. Sharma S, McMillan MT, Doucette A, et al. Effect of Prophylactic Cranial Irradiation on Overall Survival in Metastatic Small-Cell Lung Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(3):260-269 e263.
33. Bang A, Kendal WS, Laurie SA, Cook G, MacRae RM. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: Outcomes at a Comprehensive Cancer Centre. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(5):1133-1140.
34. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(7):664-672.

35. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):663-671.

36. Lee JS, Umsawasdi T, Lee YY, et al. Neurotoxicity in long-term survivors of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(3):313-321.

37. Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy in small-cell lung cancer: lessons learned and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):998-1003.

38. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):78-84.

39. Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol.* 2011;22(5):1154-1163.

40. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):77-84.

41. Pechoux CL, Sun A, Slotman BJ, De Ruysscher D, Belderbos J, Gore EM. Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):e277-e293.

42. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1057-1064.

43. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013;15(10):1429-1437.

44. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):467-474.

45. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1019-1029.

46. Rodriguez de Dios N, Counago F, Murcia-Mejia M, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECP-SEOR Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3118-3127.

47. Belderbos JSA, De Ruysscher DKM, De Jaeger K, et al. Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic

Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):840-849.

48. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):174-179.
49. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):965-976.
50. Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative care in lung cancer. *Surg Clin North Am.* 2011;91(2):403-417, ix.
51. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):CD003869.
52. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, et al. Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):1028-1037.
53. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, Niranjan A, Lundsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):e21-27.
54. Bernhardt D, Bozorgmehr F, Adeberg S, et al. Outcome in patients with small cell lung cancer re-irradiated for brain metastases after prior prophylactic cranial irradiation. *Lung Cancer.* 2016;101:76-81.

폐암 진료지침 [3판]

인쇄일 2023년 11월 15일 인쇄
발행일 2023년 11월 20일 발행

발행처 KALC 대한폐암학회
서울시 강남구 광평로 280 13층 1322호 (수서동, 로즈데일 오피스텔)
Tel: 02-741-8540 Fax: 02-741-8539
E-mail : KALC@lungca.or.kr

인쇄처 와이디앤피
서울시 강서구 공항대로 213 보타닉파크타워 2차 713호
Tel: 02-3662-1084 Fax: 02-3664-1084
E-mail: ydnp1111@naver.com

KALC
대한폐암학회

폐암 진료지침 [3판]

Guidelines for Treatment of Lung Cancer