

폐암 항암화학요법의 최신지견

충남대학교 의과대학 내과학교실

김선영, 김근화

Recent Advances in Lung Cancer Chemotherapy

Sun Young Kim, M.D., Geun Hwa Kim M.D.

Department of Internal Medicine Chungnam National University, College of Medicine

들어가는 말

폐암은 미국의 경우 남녀 모두에서 제1위의 암사망 원인으로 나타나 있으며 지난 일십년간의 분자생물학적 발전에도 불구하고 5년 생존율의 향상은 미미하며, 일반적 완치율이 14%에 지나지 않는 공중위생학적으로 심각한 문제를 일으키는 병이다. 우리나라에서도 폐암의 발생은 점점 증가하여 남성에서는 15.7%로서 위암 다음으로 호발하고, 여성에서는 4.1%로서 10년 전에 비하여 상당히 증가함을 알 수 있다.

폐암은 크게 소세포폐암(small cell lung cancer)과 비소세포폐암(non-small cell lung cancer)으로 나누는데 후자가 75-80%를 차지하고 있다. 비소세포폐암의 경우 가장 효과적인 치료법은 외과적 절제술인데 대개의 경우 진단 당시 진행된 병기상태로서 수술의 적응증이 되는 경우가 흔하지 않다. 따라서 이런

경우에 방사선치료를 시도하거나 항암화학요법을 시도하기도 하는데 이들의 효과는 매우 제한적이다. 전통적으로 비소세포폐암에 대한 화학요법은 cisplatin을 근간으로 etoposide(VP-16), vinka alkaloids 및 mitomycin C 등을 병용하는 것으로서 그 관해율은 20-40%에 지나지 않고 약간의 생존기간의 연장을 기대할 뿐이었다. 그러므로 더 좋은 치료성적을 얻기 위하여 수술이나 방사선치료에 화학요법을 병용하는 다각적 치료(multimodality therapy)가 광범위하게 연구되고 있으며, 또한 새로운 항암제의 개발도 계속되고 있다.

소세포폐암의 경우는 항암제가 개발되기 전에는 수술이 표준치료법이었는데, 제한병기에서 5년 생존율은 1% 미만이었고 방사선치료 후 5년 생존율은 1-3% 정도이었다. 1960년대 말에서 70년대 초까지 cyclophosphamide가 처음으로 사용되면서 생존연장

Address for correspondence :

Sun Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine Chungnam National University, College of Medicine

640 Taesa-dong, Chung-ku, Taejon, 301-721, Korea

Phone : 042-220-7154 Fax : 220-257-5753 E-mail : sykim@cnu.ac.kr

효과가 증명된 이후 수많은 연구결과로 소세포폐암의 생존기간은 약 5배 길어졌고, 환자의 일부가 장기 생존하므로 소세포폐암이 완치 가능한 암종으로 인식되게 되었다. 일반적으로 제한병기 및 전신병기에서의 관해율은 80-95% 및 60-80% 이고 중앙생존기간은 12-20개월과 7-11개월이며, 5년 생존율은 5-10%로 알려져 있다.

비소세포폐암에서의 화학요법

1) 수술 후 보조적 화학요법

수술이 적절한 치료이지만 모두에게서 완치를 기대할 수 있는 것은 아니며, 수술환자의 경우도 대부분이 흉곽의 전이에 의해 사망케 된다. 따라서 수술 후 보조적 요법으로 방사선치료나 화학요법을 시행하는데 방사선치료의 경우 국소재발율은 줄이나 환자의 생존기간을 연장시킬 수는 없는 것으로 알려져 있다.

미국의 Lung Cancer Study Group(LCSG)을 비롯한 몇 연구진들이 수술 후 방사선치료를 시행하고 화학요법을 추가하는 것의 의미를 살핀 바에 의하면 전체 재발율이나 재발까지의 기간은 유의하게 개선되

었고, 중앙생존기간은 길어졌으나 통계적 의미는 없었다(표 1).

수술 후 화학요법을 추가하는 것의 의미를 살핀 많은 연구들을 분석(meta-analysis)한 바에 의하면 사망위험도를 13% 정도 감소시키는데 이는 5년 생존율이 5% 개선되는 것을 의미한다. 따라서 이전의 cisplatin 중심의 약제들보다 더 새로운 약제들을 사용하면 반응율이나 생존기간의 연장이 더 나타난다는 결과들이 보고되고 있다(표 2).

2) 유도화학요법 후 외과적 수술

더 나은 결과를 얻기 위한 방법의 하나로서 화학요법을 수술 전에 미리 적용하는 시도들이 많이 있었다. 이런 유도화학요법의 이점으로는 가) 미세 전이병소에 대한 효과로 완전 절제가 가능하다 나) 수술 부위에 대한 효과로 수술시의 암의 전파를 감소시킨다 다) 암자체의 크기를 감소시킴으로 건강한 폐의 절제 부위를 줄인다는 점들을 생각할 수 있다. 반면에 불리한 점으로는 가) 화학요법의 독성으로 인해 수술 후 합병증을 증가시킨다. 나) 화학요법 도중 암의 진전으로 절제시기를 놓치게 된다는 점을 생각할 수 있다.

Table 1. Clinical trial of postoperative adjuvant chemotherapy

Study	Tx	No.	Stage III (%)	median survival duration(mos)	5YSR (%)	p Value
Holmes <i>et al.</i> (1986)	CAP	62	55	23	-	
	BCG/levamisole	68	57	16	-	.78
Figlin <i>et al.</i> (1994)	CAP(immediate)	94	58	32.7	-	
	CAP(delayed)	94	58	32.7	-	-
LCSG (1988)	RT+CAP	78	90	20	-	
	RT	86	94	13	-	.33
Dauzenberg <i>et al.</i> (1995)	COPAC+RT	138	72	14.9	18	
	RT	129	70	15.4	19	.68
Ohta <i>et al.</i> (1993)	VP	90	100	31	35	
	None	91	100	31	41	-

Table 2. Ongoing phase III trials in postoperative adjuvant chemotherapy

Study	Case group	Control group	Stage
Intergroup Adjuvant Trial (EST 3590)	EC/RT	RT	T1-3N1, T1-3N2
European Trial (EU-94043)	MVP	No treatment	I, II, IIIa
(EU-96010)	EC or VC	No treatment	I, II, IIIa
CALGB (CLB-9633)	PC	No treatment	T2N0
CANADA (NCIC-BR10)	NC	No treatment	T2N0, T1-2N1

EC etoposide/cisplatin MVP mitomycin/vindesine/cisplatin
 VC vinca alkaloid/cisplatin PC paclitaxel/carboplatin NC vinorelbine/cisplatin

1980년대에는 화학요법과 방사선요법의 선행적용을 비교한 것들이 대부분이었고, 그 후 cisplatin을 중심으로 화학요법을 시도한 많은 연구들이 있었지만 대부분이 제2상 임상연구로서 확실한 결론을 유도하기 위한 어려운 실정이었다. 그러나 이러한 2상 연구의 결과로도 다음과 같은 사실들이 제시되었다. 첫째, 유도화학요법으로 51-74%의 환자에서 관해가 유도되어 높은 항암효과를 얻을 수 있다. 둘째, 이 중 15-23%의 환자에서는 병리학적 완전관해가 유도되며 이들의 예후는 매우 우수하다. 셋째, 이러한 병용요법이 안전하게 시행될 수 있다.

1990년대에 들어와서 제3상 연구들이 발표되었는데 작은 규모로 이루어진 4개의 연구들과 대규모로 이루어진 1개의 연구이다. 이들 중 미국의 MD Anderson 암센터의 결과와 스페인 연구결과는 매우 고무적이었다. 전자의 경우 IIIA기 환자 60명을 대상으로 CEP 요법을 수술 전후에 전부 6차례 시행하는 것과 수술요법과를 비교하였는데, 유도화학요법에 의한 관해율은 35%에 불과했지만 중앙생존기간은 11개월에서 64개월로, 3년 생존율도 15%에서 56%로 증가되었음을 보고하였다. 그후 장기생존에 있어서도 수술만 한 경우의 16%보다 유도화학요법을 시행한 경우가 32%로 월등히 높다. 후자의 경우는 임상적으로 3기에 해당하는 환자 60명을 무작위로 수술요법군과 MIP유도화학요법 3회 후 수술하는 군으로 나누었는

데, 유도화학요법에 의한 관해율은 60% 이었고, 재발율은 56%로 대조군의 74%보다 낮았고, 중앙생존기간은 26개월로 대조군의 8개월에 비해 유의하게 높다고 보고되었다. 그러나 미국 국립암연구소의 결과나 일본의 연구결과는 유의한 차이가 없었다고 발표하였다. 비교적 대규모로 진행중인 프랑스연구는 1999년도 미국임상암학회 발표시까지 355명의 환자가 등록되었으며, 그때까지의 결과로는 3년 생존율이 41%와 52%로서, 그리고 중앙생존기간이 11개월의 개선이 나타나 유도화학요법군에서 좋아보이지만 추후관찰기간이 59개월인 현재까지는 유의하지(p=0.09) 못하다고 발표하였다(표 3). 그러나 Cox모델을 적용할 경우에는 N병기에 따라서 특히 N0, N1에서는 유의하며(p=0.053; N2에서는 유의하지 않음), 원격재발은 유의하게 감소하였음을 발표하였다(p=0.009).

3) 유도화학요법 후 방사선치료

근거적 절제가 불가능한 제3기 폐암환자에 대해서는 통상 방사선치료를 시행하는데, 보조적 효과는 뛰어나나 5년 생존율은 5%에 지나지 않았다. 따라서 이들 군에서는 화학요법을 먼저 시행하고 방사선요법을 시행하는 연구들이 많이 있어왔으며, 제3상 연구들도 많이 발표되고 있다. cisplatin을 중심으로한 화학요법과의 병용치료에 대한 문헌분석으로는 중앙생존기

Table 3. Comparative clinical trial in preoperative neoadjuvant chemotherapy

Study	Tx	No. of Patient	Survival			Downstage
			median(mos)	2-yr(%)	5-yr(%)	
Rosell <i>et al.</i>	ChemoTx + Op	30	26	32	25	32%
(Spain)	Op	30	8	0	3	-
Roth <i>et al.</i>	ChemoTx + Op	28	64	60	21	14%
(US)	OP	32	11	25	3	-
Depierre <i>et al.</i>	ChemoTx + Op	187	36	59		
(French)	Op	186	26	52		

ChemoTx : chemotherapy Op : operation

Table 4. Radiotherapy with and without chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer

Study	Dose(Gy)	RT		R.R.(%)	median survival (mos)	Survival at		
		Chemotherapy	No.			1-yr(%)	2-yr(%)	3-yr(%)
Finnish	55	-	119	44	10.3	41	17	11
		CAP	119	49	11.0	42	19	7
NCCTG	60	-	58	64	10.3	45	16	5
		MACC	56	55	10.4	46	12	4
French	65	-	177	35	10.0	41	14	4
		VAPC	176	31	12.0*	51	21	12
CALGB	60	-	77	35	9.6	40	13	10
		PV	78	46	13.7+	54	26	24
SNUH	55	-	46	32	9.7			
		PEV	43	28	15.0			

*p<0.02, +p=0.01

간이 9-10개월에서 14개월로, 5년 생존율이 5%에서 15%로 증가했음을 알 수 있다.

미국의 Cancer and Leukemia Group B(CALGB)에서는 활동능력이 우수하고, 체중감소가 5% 미만이며, 쇄골상와 림프절의 침범이나 흉막액이 없는 제3기 환자만을 대상으로 방사선치료전에 2회의 화학요법을 추가하는 연구에서 중앙생존기간이 9.7개월에서 13.8개월로 연장되고 3년 생존율이 11%에서 24%로 개선된다고 보고하였다.

영국에서의 연구는 방사선치료전에 MIC로 화학요법을 추가한 결과 중앙생존기간이 9.9개월에서 13개

월로, 2년 생존율이 18%에서 24%로 의미있게 증가하였을뿐 아니라 삶의 질도 의미있게 향상되었음을 보고하였다.

프랑스의 다기관 연구에서는 353명의 제3기 환자를 대상으로 화학치료를 3회에 걸쳐서 방사선치료 전후에 시행하였는데, 중앙생존기간이 10개월에서 12개월, 3년 생존율이 4%에서 12%로 의미있게 증가하였다고 보고하였다. 뿐만 아니라 2년간 원격재발율이 60%와 43%로 유의한 차이가 있어 화학요법의 병용이 원격장기의 미세전이에 치료효과가 있음을 시사하고 있다(표 4).

Table 5. Randomized trials of concurrent chemoradiotherapy

Study	RTx Dose(GY)	Chemotherapy	No. R.R(%)		Median Survival(mos)	Survial at		
						1-yr(%)	2-yr(%)	3-yr(%)
EORTC	55 (S*)	-	108	62		46	13	2
		30 mg/m ² /wk	98	59		44	19	13
		6 mg/m ² /wk	102	67		54	26	16
Trovo	45 (C*)	-	88	59	10.3			
		6 mg/m ² /wk	85	51	10.0			
Soresi	50.4 (C)	-	50	50	11			
		15 mg/m ² /wk	45	64	16			
Ansari	60(C)	-	93	38	10	40	9	
		70 mg/m ² /wk	90	49	9	35	15	

*S : split C : continuous

따라서 이런 병용치료가 제3기의 일부 특히 IIIB기의 환자에서 의미있는 치료법으로 시도되고 있으나 적절한 원칙이 무엇인가를 결정하기 위해서는 아직도 많은 연구들이 있어야 할 것이다.

4) 화학요법과 방사선요법의 동시치료

화학요법과 방사선요법을 동시에 시행할 때의 장점으로서는 항암제의 감작효과로 암세포에 대한 방사선치료 효과가 증가되어 국소치료효과가 상승한다는 점일 것이다. 반면에 동시치료는 급성독성의 증가라는 불리한 점도 만만치 않다는 것이 큰 문제점이다.

일본에서의 연구는 방사선치료를 MVP화학요법과 같이 하느냐 또는 나중에 연속해서 하느냐를 알아보았는데 동시에 시행한 것이 중앙생존기간은 16.5개월로 대조군의 13.3개월보다 길고, 5년 생존율도 16%로 대조군의 9%보다 의미있게 향상되었다고 보고하였다.

지금까지 발표된 제3상 연구들 중에서 EORTC에서 시행한 것이 보다 의미있는 결과를 나타내었다. 309명의 3기 폐암환자를 대상으로 방사선치료 단독군과 방사선치료를 매일 cisplatin을 투여하는 군과 매주 cisplatin을 투여하는 군으로 비교 연구하였는

데, 환자의 생존기간은 매일투여군에서만 연장되었고, 국소재발까지의 기간은 매일 및 매주 투여군 모두에서 연장되었으나 원격재발까지의 기간은 세군에서 차이가 없었다. 이 외의 다른 연구들은 의미있는 차이가 나타나지 않았다(표 5).

이들 방법의 의미를 확정하기 위한 RTOG의 연구는 최근에야 예수가 다 차서 그 결과를 기다리고 있으므로 좀더 두고보아야 할 것이다.

최근에 소개된 새로운 약제들인 Paclitaxel, Carboplatin, Gemcitabine, Vinorelbine, Docetaxel 등도 방사선 감수성을 증가시킨다고 알려져 있으므로 이들을 사용한 연구결과들이 앞으로 발표되면 더 나은 방법을 찾을 수도 있을 것이다.

뿐만 아니라 Tirapazamine 같은 hypoxic cell sensitizer의 역할도 앞으로 규명되어야 할 과제들이다.

5) 진행성 또는 전이성 폐암에서의 화학요법

전이성 폐암의 예후는 매우 불량하여 가장 좋은 보조적 치료를 받는다하더라도 중앙생존기간은 16-17주 정도이고 1년 생존율은 10% 정도이다. 이런 4기 또는 흉수를 동반한 3기 환자들에서의 화학요법은

Table 6. Survival of small cell lung cancer patients with combination chemotherapy

Era	Survival	
	Limited disease	Extensive disease
Prechemotherapy		
Supportive care	3 mo (median)	1.5 mo (median)
Surgery	<1% (5-year)	-
Radiotherapy	1-3% (5-year)	
Chemotherapy		
Single agent	5 mo	4 mo
Combination		
Median	10-14 mo	7-11 mo
5-year	2-8%	0-1%
Combination with chest radiotherapy		
median	12-16 mo	7-11 mo
5-year	6-12%	0-1%

cisplatin을 중심으로 한 약제들이 사용되면서 중앙생존기간은 10주 정도, 1년 생존율은 2배 정도의 향상이 있었다.

ECOG나 SWOG 등에서 새로운 약제들을 사용하여 연구한 결과들을 발표하고 있는데 대체로 중앙생존기간이 35주 정도, 1년 생존율은 35-40%에 이르고 있다. 뿐만 아니라 기존의 약제에 한가지를 추가하는 것, 세가지를 함께 쓰는 것, Taxanes를 매주 사용하는 것 등 다양한 방법들이 시도되고 있으며, tirapazamine이나 multitargeted antifolate, 다른 생물학적 제제 등과 함께 화학요법제를 사용하는 시도들이 계속되고 있다.

소세포폐암의 화학요법

1) 표준항암요법

1969년 Green 등이 cyclophosphamide를 정맥으로 투여하여 생존기간이 2배 길어짐을 보고한 이래 여러 가지 약제들이 이용되었으며, Lowenbraun 등이 복합요법을 실시하므로 관해율과 생존율이 더 좋다는 결

과를 발표하였다. 그후 1978년에 Livingston 등이 CAV(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)복합요법을 전신병기 환자에 시도하여 향상된 관해율과 생존기간을 확인하므로써, CAV요법이 1980년대의 소세포폐암 치료의 표준이 되었다.

치료받았던 환자에선 cisplatin이나 etoposide의 항암효과는 적었으나, 두 약제가 시험관내에서 상승효과가 있다는 것이 1970년대 후반에 밝혀졌기 때문에, Evans 등이 1985년에 CAV요법에 불응하는 환자를 EP(etoposide, cisplatin)요법으로 치료하여 55%의 관해율을 관찰하였고, 치료받지 않았던 환자에서는 86%의 높은 관해율을 관찰하였고, 생존기간도 CAV요법과 비슷한 결과를 얻었다. 더구나 EP요법은 관해율과 생존기간 외에도 비교적 독성이 적어 호중구 감소나 감염증의 발생이 낮고, 제한병기에선 흉부 방사선치료와 동시에 시행할 수 있는 장점이 있어 1990년대에 가장 유행하는 치료법이 되었다. 최근에는 cisplatin 대신에 carboplatin을 사용하여 동일한 관해율과 더 적은 부작용이 보고되면서, EC요법도 사용되고 있다(표 6).

1970년대에는 항암요법을 2년까지 계속하였지만

대부분의 항암효과는 치료 시작후 6-12주에 나타나고 치료기간을 연장하거나 유지요법을 실시하여도 생존기간의 차이는 없기 때문에 항암요법에 반응하는 환자에게는 4-6개월간 치료하는 것이 원칙이다. 치료기간을 제한하므로써 장기투여에 따른 부작용과 치료비용을 줄일 수 있고, 재발하였을 때에 구원 항암요법에 대한 반응을 기대할 수도 있기 때문이다.

2) 여러가지 시도들

항암효과를 증가시키기 위하여 여러 가지 약제들을 추가하는 시도들이 있었는데, 관해율은 증가하였으나 생존기간을 연장시키지는 못하였고 부작용은 더 많이 발생하였기 때문에 널리 사용되지 못하였다.

약제용량을 증가시켜 치료효과의 상승을 기대하는 연구로 초기강화요법 및 후기강화요법이 시도되었다. 초기강화요법으로 Johnson 등은 CAV요법을, Ihde 등은 EP요법을, Crawford 등은 CAE요법을 각각 적용하였는데, 기대한 만큼의 관해율이나 생존율의 향상은 없이 부작용만 증가하는 결과가 대부분이어서 널리 적용되지 못하고 있다. 후기강화요법은 표준용량의 항암요법으로 최대반응을 얻은 후 고용량 항암요법을 실시하는 것으로, 표준용량의 항암요법으로 반응군을 구별할 수 있다는 점, 고용량 항암요법을 실시할 시점에 암용적이 최소상태라는 것과 또 잔여 종양은 항암제에 예민할 것이라는 점 등의 이론적 강점이 있다. 후기강화요법의 하나로 자가골수이식도 연구되었는데 지금까지의 연구결과로는 관해율과 관해지속기간은 향상되었으나 생존기간의 향상은 관찰되지 않았고 치료관련 사망율이 6-18%로 높게 나타나 이 또한 널리 적용되지 못하고 있다. 또한 조혈세포성장인자(G-CSF)의 개발 및 적용으로 용량증가에 대한 관심이 높아져서 여러 가지 시도들이 있었지만 이 또한 반응율 또는 생존기간의 향상보다 치료와 관련된 사망율이 높게 나타나는 불리한 점들 때문에 시험단계에서 벗어나지 못하고 있다.

복합화학요법의 관해율은 높지만 대부분 재발하여

실패하는데 이때 항암제에 대한 내성을 가장 중요한 원인으로 생각한다. 따라서 항암제에 대한 내성을 줄이려는 방편으로 교차내성이 없는 두가지 복합화학요법을 교대로 투여하는 것이 시도되었다. 1985년에 Natale 등이 CAV/EP 교대요법을 4회 실시하여 중앙생존기간이 제한병기와 전신병기에서 각각 18.5개월과 12.2개월임을 관찰하였고, Canada 연구에서는 전신병기에서 CAV요법보다 CAV/EP교대요법이 관해율 및 생존기간에서 우수함을 발표하였다. 뿐만 아니라 이런 교대요법은 반복치료로 문제가 될 수 있는 cisplatin에 의한 신독성과 귀독성, doxorubicin에 의한 심장독성을 줄여 치료지표를 향상시킬 수 있다는 잇점도 있어 널리 시도되고 있다.

3) 흉부 방사선치료와의 병합요법

제한병기의 소세포폐암에서 항암요법과 흉부 방사선 치료를 병합함으로써 국소암 조절율, 관해율 및 생존율을 향상시킨다고 알려져 있다. 이때 방사선치료를 시작하는 시점에 따라 연차, 교대, 동시 치료방법 등으로 구분하나 현재까지 발표된 3상 연구결과들에 의하면 동시치료 특히 초기 동시치료가 의미있다고 알려져 있다.

새로운 항암제들

비교적 최근에 개발되어 사용되기 시작한 약제들로는 vinorelbine, paclitaxel 및 docetaxel, gemcitabine, irinotecan 및 topotecan 등이 있다. 이러한 약제들을 단독으로 사용했을 때는 반응율이 20-30%에 달해 기존의 약제들을 단독으로 사용했을 때보다 월등하게 높다. 따라서 기존의 약제들에 더하여 병용하거나 새로운 약제 2가지 또는 3가지를 병용하는 다양한 조합의 병용요법들이 제2상 및 제3상 연구들로 시도되고 결과들이 보고되고 있다. 대체로 50% 내외의 높은 반응율을 나타내었고, 제4기의 진행성 비소세포폐암의 1년 생존율도 향상이 있는 것으로 발표되었

Table 7. Single agent activity of new chemotherapeutic agents for NSCLC

	No. of Studies*	No. of Patients	Total CR +PR (%)	Median survival (wks)	% of 1-year Survival
Paclitaxel [‡]	10	317	84 (26%)	37.3 (24-56)	41
Docetaxel	8	300	77 (26%)	41 (27-48)	52
Vinorelbine	6	621	126 (20%)	32.5 (29-40)	24
Gemcitabine [‡]	9	572	122 (21%)	40.6 (21-49)	39
Irinotecan	4	138	37 (27%)	35 (27-42)	NR**
Topotecan	5	119	15 (13%)	38 (22-40)	35

*Number of studies reporting results.

[‡]Includes both short (1-3 hr) and long (24 hr) infusion schedules. There were no differences in response or survival on infusion duration

Includes doses of 60-100 mg/m². The response rate were 23% at 60 mg/m² and 29% at 100 mg/m². Survival data were similar.

[‡]Includes doses of 800 mg/m² given on day 1, 8, and 15 of a 28-day cycle. At doses >1,000 mg/m², there were no obvious dose response

**NR, not reported

Table 8. New chemotherapeutic agents in small cell lung cancer

Chemotherapy	R.R.(%)	Response duration(mos)	Survival duration(mos)	R.R.(%) in treated patients
Gemcitabine	27	3.3	12.0	-
Paclitaxel	34	3.0	7.2	-
with EP	99	-	11.3	-
with EC	83	7.0	8.0	-
Docetaxel	25	4.7	9.0	13
Topotecan	39	4.8	10.0	-
Irinotecan	50	2.0	6.2	41
Vinorelbine	27	-	-	16

다(표 7, 8, 9, 10).

1) Vinorelbine

Vinblastine의 신경독성을 경감시킨 vinka-alkaloid 계통의 반합성 물질로서, mitotic spindle의 microtubule에 선택적으로 작용한다. 주된 부작용은 호중구 감소이며, 말초성 신경병변은 vincristine보다 경미하고 변비의 발생이 흔하고 vesicant이므로 혈관외로

유출시 심한 통증과 괴사를 동반할 수 있다.

단독으로 사용했을 때 20% 내외의 반응율과 29-40주의 중앙생존값을 보였다. cisplatin과 병용했을 때는 30%의 반응율, 중앙생존기간은 40주, 1년 생존율은 35%였다.

2) Taxanes : Paclitaxel과 Docetaxel

Paclitaxel은 자생 주목나무인 Taxus brevifolia의

Table 9. Phase II studies of new drugs plus cisplatin or carboplatin

	No. of Studies*	No. of Patients	Total CR +PR(%)	Median survival (wks)	% of 1-year Survival
Navelbine + cisplatin	7	328	135 (41%)	38	35-40
Paclitaxel + cisplatin	8	286	121 (42%)	42	36
Paclitaxel + carboplatin	8	333	137 (46%)	38	40
Docetaxel + cisplatin	5	255	88 (35%)	35	58
Gemcitabine + cisplatin	6	245	114 (47%)	57	61
Irinotecan + cisplatin	7	185	81 (44%)	34	NR [†]
Topotecan + cisplatin	1	22	3 (22%)	32	26

*Number of studies reporting results.

[†]NR, not reported

Table 10. Recent randomized trials: New agent-cisplatin combinations in advanced non-small cell lung cancer

Study	Response rate	TTP(mos)	MST(mos)	1-yr survival
France(Le Chevalier <i>et al.</i>)				
Vindesine/cisplatin	19	N/A	7.6	28
Vinorelbine/cisplatin	30*	N/A	9.5*	37
ECOG(Bonomi <i>et al.</i>)				
Etoposide/cisplatin	12 [†]	3	7.6	32
Paclitaxel/cisplatin	27 [†]	4.5*	9.5*	37
Paclitaxel/cisplatin/G-CSF	32 [†]	5.3*	9.9*	39
Italy(Crino <i>et al.</i>)				
Mitomycin/ifosfamide/cisplatin	26	5	9.6	34
Gemcitabine/cisplatin	23*	4	7.7	32
Japanese(Masuda <i>et al.</i>)				
CPT-11/cisplatin	43*	4.8*	12	49
Vindesine/ciplatin	31	3.7	10.8	40
EORTC(Giaccone G <i>et al.</i>)				
Tenoposide/cisplatin	29	4.9	6.0	41
Paclitaxel/cisplatin	47	5.4	5.9	43

*P<.05

[†]p<0.001

CPT-11—irinotecan; G-CSF—granulocyte-colony stimulating factor; MST—median survival time; TTP—time to progression

NR, not reported

겉질에서 추출된 것이며, docetaxel은 유럽 주목나무 잎에서 추출된 성분으로 반합성된 것이다. tubulin의 polymerization을 촉진하고 생성된 microtubule의 depolymerization을 방해한다. 이 두 가지 약제 사이의 작용기전에는 차이가 없으며, 실제 치료에도 차이가 없다. 이들에 의한 골수억제 부작용은 누적되지 않아 호중구 감소정도 낮고 점막염도 적기 때문에 패혈증에 이르는 경우가 드물다. 많은 환자에서 주사후 2-4일에 심한 근육통을 호소하나 진통제 복용으로 조절할 수 있다. docetaxel에 특이한 부작용으로는 부종, 체중증가, 복수 등 third space fluid collection 이 있다.

Paclitaxel은 단독으로 사용했을 때 26%의 반응율과 37.3주(24-56주)의 중앙생존기간, 41%의 1년 생존율을 나타내었다. cisplatin과의 병용에서도 40% 전후의 반응율과 40% 전후의 1년 생존율을 나타내어 기존의 cisplatin 병용요법보다 우월한 성적을 보여주었다. carboplatin과 병용했을 때도 동일한 효과가 나타났으며, 혈소판감소증이나 말초신경증 같은 부작용 빈도는 적게 나타났다.

Docetaxel은 단독으로 썼을 때는 paclitaxel과 비슷한 효능이 있으며, 특기할 만한 사항은 cisplatin을 포함한 다른 약제에 실패한 경우에도 반응율이 21%, 반응지속기간이 17주, 생존기간이 42주에 이르는 것이다. cisplatin과 병용했을 때와 단독으로 사용했을 때와 성적이 크게 다르지 않고, paclitaxel과 cisplatin 병용요법보다 다소 성적이 떨어지는 것으로 나타나 좀 더 많은 3상 연구결과를 기다려야 할 것이다.

3) Gemcitabine

Gemcitabine은 cytosine arabinoside와 같은 피리미딘 유도체 항대사물질이다. 비소세포폐암 외에도 다양한 악성종양의 연구가 진행되고 있으며, 독성은 경미한 것으로 나타나 있는데 1% 정도의 3,4등급 호중구감소증, 0.1% 미만의 혈소판감소증이 보고되어 있으며 그의 말초혈관부종, 무력증, 일시적 권태감 및

간효소치의 증가가 있다.

단독요법에서 21%의 반응율과 31-49주의 중앙생존기간을 나타냈는데 이는 EP요법과도 크게 다르지 않은 성적이면서 부작용은 현저히 낮은 것으로 나타났다. 따라서 이 약제는 다른 약제와의 병용에 있어 우선적 대상이 되는데 cisplatin이나 carboplatin과 병용할 시에는 47%(29-54%)의 반응율, 57주의 중앙생존기간, 35-61%의 1년 생존율을 나타내어 단독요법에 비해 탁월하다. 또한 이 약제와 taxene제제와의 병용시험도 진행중이다.

4) Topoisomerase 1 inhibitor

Irinotecan(CPT-11)은 다양한 암종에 연구들이 시도되었는데 비소세포폐암에서는 27% 정도의 반응율과 35주 정도의 중앙생존기간의 성적을 나타내며 cisplatin과 병용했을 때는 44%의 반응율과 34주의 중앙생존기간을 나타내었다. 흔한 부작용으로는 설사와 중성구감소증이 있는데, 20% 정도에서 중등도 이상의 설사를 호소하며 5-7일간 지속되므로 초기에 묶은 변이나 복통을 호소하는 시기에 적절히 대처하면 완화된다.

Topotecan은 비소세포폐암에 단독으로 사용했을 때는 irinotecan의 경우와 마찬가지로 다른 새로운 약제에 비해 성적이 떨어진다. cisplatin과의 병용요법에서도 성적이 떨어진다. 그러나 소세포폐암에서는 단독으로 사용했을 때 40%의 반응율, 4.8개월의 반응지속기간, 10개월의 중앙생존기간의 성적을 나타내었고, EP요법에 실패한 자들에서 사용했을 때는 12%의 반응율과 20주의 중앙생존기간의 성적을 나타내었다. 또 재발환자에 적용했을 때도 CAV요법보다 나은 성적을 얻었다.

이들 약체들을 사용하는 방법에는 여러 가지 시도들이 있었고, 지금도 진행되고 있다. 대체로 다음의 몇 가지로 나누어 볼 수 있는데 우선 platinum을 포함한 3가지 약제를 병용하는 제3상 연구들이 그 하나이고, 매주 항암제를 투여해 보는 것이 또 한 방법이고,

Table 11. Novel therapeutic approaches to advanced NSCLC

Hypoxic cytotoxin	Tirapazamine
Signal transduction modulator	Trastuzumab (Herceptin)
	Bryostatin-1
	UCN-01
	R115777
MMPis and antiangiogenesis agents	Marimastat
	Bay 12-9566
	ANti-VEGF
Multitargeted antifolate(MTA)	ALIMTA
Gene replacement therapy	Ad-p53

Table 12. Phase III trial of Tirapazamine/cisplatin versus cisplatin

Study	Response(%)	TTP(mos)	MST(mos)	1-yr survival(%)
CATAPULT				
Tirapazamine/Cisplatin	27.5	N/A	8.2	33
Cisplatin	13.7	N/A	6.5	21
<i>P value</i>	<0.05			

TTP, time to progression ; MST, median survival time ; N/A, not available

platinum제를 제외한 약제들로만 병용해 보는 시도들이 그것들이다. 또한 나이가 많은 환자들이나 활동력이 떨어지는 환자(PS=2)들에 대한 여러 가지 시도들도 그 결과를 기다려보아야 할 것이다.

VP요법으로 치료받았지만 실패하거나 재발한 환자들에서의 치료를 위해서 이들 약제들이 시도되고 있는데, 지금까지의 결과로는 Fossella 등이 발표한 docetaxel 75mg/m²을 사용하는 것이 유의한 결과를 나타내었다.

새로운 항암물질들(표 11, 12)

지금까지 알려진 폐암에 관한 수많은 분자생물학적 연구들의 결과는 어떤 확실한 방향을 제시하는 것은 아니지만 여러 가지 가능성들을 제공하고 있어 이들을 적용한 치료제 또는 치료방법들이 시도되고 있다. 크게 4가지로 나눌 수 있는데 첫째, 혈관신생성을 억제하는 물질을 사용하는 것이고(anti-angiogenesis),

둘째는 성장인자들을 억제하는 물질을 사용하는 것이고(inhibition of growth factors), 셋째는 apoptosis를 강화하는 물질을 사용하는 것들이고, 마지막은 유전자치료를 시도해보는 것이다.

Tirapazamine(hypoxic cytotoxin : SR259075)은 최근에 발표된 임상시험에서 cisplatin과 병용할 경우 cisplatin 단독투여때보다 반응율과 생존율이 의미있게 증가하였다. 현재 taxene제제나 방사선치료와 병용할 때의 효과를 임상시험 중이다.

Trastuzumab은 Her-2/neu 수용체와 결합하는 인체화된 단클론 항체이다. 유방암에서 제일 먼저 시도되었으나 Her-2/neu 양성인 비소세포폐암환자에서 이 약제의 투여가 시도되고 있다.

신호전달경로 조절물질들인 Bryostatin, UCN-1, R-115777 등은 cisplatin 혹은 paclitaxel 등과 병용하면 항암효과가 증강된다고 하여 현재 2상 또는 3상 시험들이 진행중이다.

Matrix metalloproteinase inhibitor(MMPI)나 혈관신생억제제인 marimastat, BAY12-9566, anti-VEGF 등이 단독 또는 paclitaxel이나 carboplatin 과의 병용요법이 시도중이다.

Multitargeted antifolate(MTA)제제인 ALIM-TA는 단독으로 또는 cisplatin, carboplatin, gemcitabine 등과의 병용요법에 대한 시도들이 보고 되고 있다.

맺는 말

지금의 상태에서 비소세포폐암에 대한 표준치료가 '이것이다' 라고 주장할 수는 없지만 그 추세는 어느 한 방법만을 사용하는 것이 아니라 가능한 모든 방법을 동원해서 치료해야 된다는 것이다. 그러기 위해서는 현재의 병기분류에만 의지하지 말고 이들에서의 subsets에 보다 관심을 가지고 각각에 대한 적절한 다각적 치료방침을 정하여야 할 것이다. 대체적으로는 유도화학요법 또는 방사선요법의 추가 또는 동시적용을 통하여 병기하향을 유도하므로 완전절제를 및 생존율 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 특히 기존의 cisplatin을 근간으로 한 약제들이 유효하다고 인정되어 표준치료제로서 사용되다시피 하였으나, 보다 우수한 것으로 알려진 새로운 약제들의 도입은 희망적이라 할 수 있겠다. 잘 고안된 3상 연구들이 현재 진행되고 있으므로 이들 연구결과들을 기다려 보아야 할 것이다. 더욱이 생명공학적인 기술로 개발된 새로운 항암물질들의 임상적용은 폐암의 치료에 보다 많은 기회를 제공할 것으로 믿는다. 또한 일부이기는 하지만 PCI가 비소세포폐암에서도 적용될 수 있다는 결과는 매우 고무적인 것으로서 적극적인 검토가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Albain KS : Induction chemotherapy or chemoradiotherapy before surgery for non-small cell

lung cancer. Current Oncol Reports 2:54-63, 2000

2. Larger CJ : The role of new agents in advanced non-small cell lung cancer. Current Oncol Reports 2:76-89, 2000

3. 방영주 : 제3기 비소세포폐암의 치료. 제7차 대한 암학회 추계심포지움 초록집 pp38-44, 1999

4. 박준오, 김주향 : New drugs for lung cancer. 제7차 대한암학회추계심포지움 초록집. pp51-61, 1999

5. Depierre A, Milleron B, Moro D, et al. : Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I, II, IIIa non-small cell lung cancer: the French experience. Proc ASCO 18:465a (# 1792), 1999

6. Strauss GM : Role of chemotherapy in stage I to III non-small cell lung cancer. Chest 116:509S-530S, 1999

7. 정성수, 강동원, 이규승, 고동석, 서재철, 김근화, 김주옥, 김선영. IIIA 병기의 비소세포폐암 환자에서 술전 유도화학요법의 임상적 효과. 대한내과학회지 57(2):183-190, 1999

8. Rosell R, Felip E : Role of multimodality treatment for lung cancer. Semin Surg Oncol 18(2): 143-151, 2000

9. Jassem J : Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer. Ann Oncol(suppl) 6:77-88, 1999

10. Kelly K, Mikhaeel-Kamel N : Mediceal treatment of lung cancer. J Thoracic Imaging 14:257-265, 1999

11. Hensing TA, Detterbeck F, Socinki MA : The role of induction therapy in the management of resectable non-small cell lung cancer. Cancer Control 7(1):45-55, 2000

12. Non-small cell lung cancer collaborative Gr : Chemotherapy for non-small cell lung cancer.

- Cochrane Database Syst Rev 2:CD002129, 2000
13. Bunn PA Jr, Kelly K : New combinations in the treatment of lung cancer : A time for optimism. Chest 117(4 suppl 1):138S-143S, 2000
 14. Johnson DH : Locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer : new treatment strategies. Chest 117(4 suppl 1):126S-126S, 2000
 15. Bunn PA Jr, Mault J, Kelly K : Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer-A time for reassessment? Chest 117 (4 suppl 1):119S-122S, 2000
 16. Wagner H Jr : Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer : still controversial after all these years. Chest 117(4 suppl 1):110S-118S, 2000
 17. LeChevalier T : ALIMTA in combination with Gemzar and other compounds. Lung Cancer 29 (suppl 2):69-70, 2000
 18. Ruckdeschel JC, Wagner H, Robinson LA : Locally advanced lung cancer : controversies in management. ASCO Educational Book pp220-228, 1996
 19. Schiller JH : Non-small cell lung cancer. 2000 ASCO meeting summaries, p72-77, 2000