

□ 원 저 □

소세포폐암에 대한 Cisplatin과 Etoposide(PVP) 복합화학요법의 효과

원자력병원 내과

천은미 · 김형건 · 손태웅 · 유영진 · 이상구
이 춘 택 · 김 영 환 · 이 진 오 · 강 태 웅

=Abstract=

A Phase II Trial of Combination Chemotherapy with Cisplatin & Etoposide in Small Cell Lung Cancer

Eun Mee Cheon, M.D., Hyung Gun Kim, M.D., Tae Young Son, M.D.
Young Jin Yuh, M.D., Sang Goo Lee, M.D., Choon Taek Lee, M.D.
Young Hwan Kim, M.D., Jhin Oh Lee, M.D. and Tae Woong Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital Seoul, Korea

Background: The objective responses of cisplatin and etoposide (PVP) combination chemotherapy as second-line therapy following CAV was high (40~50%) and, in several reports, PVP yields survival results that are at least as good as those obtained with cyclophosphamide or doxorubicin-based regimens and with less host-related toxicity in chemotherapy-naïve patients.

We conducted a phase II study to evaluate the effect of a combination of cisplatin and etoposide as a first-line therapy in patients with small cell lung cancer.

Methods: Sixty-one previously untreated small cell lung cancer patients with measurable lesion(s) received cisplatin(30 mg/m² IV, day 1~3) and etoposide(100 mg/m² IV, day 1~3). In patients with limited disease, after completion of 6 cycles of PVP chemotherapy, chest and prophylactic brain irradiation was performed in case of complete responder, chest irradiation only in partial responder.

Results:

- 1) Of 55 evaluable patients, 13(24%) had a complete response and 29(53%) had a partial response.
- 2) The median survival time was 55.8 weeks for all patients(N= 55), 61.1 weeks for limited disease(N=31), 51.3 weeks for extensive disease(N=24).
- 3) The response duration was 29.1 weeks for responders(N=42).
- 4) There was no significant prognostic factors influencing response rates.
- 5) The toxicity was tolerable and there was no treatment-related deaths.

Conclusion: The PVP combination chemotherapy as a first-line therapy was effective and well-tolerated in patients with small cell lung cancer.

Key Words: Cisplatin, Etoposide, Combination chemotherapy, Small cell lung cancer

서 론

소세포폐암은 전체 폐암의 약 20% 정도를 차지하며 임상적, 생물학적 특성상 빠른 성장속도를 보이고 초기에 원격전이를 잘하는 종양으로 알려져 있다^{1~5)}.

소세포폐암은 수술이나 방사선요법과 같은 국소요법으로는 치유될 수 없는 전신적 질환으로 인지되어 왔고⁶⁾, 1969년 cyclophosphamide를 포함하는 화학요법이 소세포폐암 환자의 생존기간을 연장시킨다는 결과들을 토대로 항암화학요법이 소세포폐암 치료의 근간을 이루게 되었으며⁷⁾, 그후 여러 연구에서 단일제제보다는 복합화학요법이 더 나은 성적을 나타냄으로서 소세포폐암에서 복합화학요법이 치료의 주축이 되었다⁸⁾.

1970년대 말까지 cyclophosphamide를 주축으로 하는 CAV (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine) 복합화학요법이 가장 널리 사용되어 왔으나, 1978년 Sierocki 등이 CAV요법에 실패한 소세포폐암 환자의 2차치료로서 etoposide와 cisplatin의 복합화학요법을 시도하여 40~50%의 반응률을 보고함으로써 이 두 요법간의 교차내성(cross resistance)이 없음을 시사하여 etoposide와 cisplatin의 복합화학요법(PVP)을 일차치료로서 사용할 수 있는 근거를 제시하였고^{9~13)}, 또한 재발된 소세포폐암 환자를 대상으로 cisplatin이나 etoposide를 단독으로 사용하였을 경우는 낮은 반응률을 나타내지만, 복합 사용하였을 경우에는 cyclophosphamide를 함유한 요법에 불응하게 된 환자에서도 높은 반응률을 나타낸다는 사실은 이들을 함께 사용할 경우 상승작용(synergistic effect)이 있음을 시사하며 이는 이미 동물 및 임상 실험에서 밝혀진 바 있다^{14,15)}. 1979년 Sierocki 등은 처음으로 cisplatin과 etoposide(PVP)의 복합화학요법을 일차치료로서 시도하여 제한기에서는 100%(완전반응률 52%, 부분반응률 48%), 확대기에서는 88%(완전반응률 41%, 부분반응률 47%)의 높은 반응률을

보고하였다¹⁶⁾.

그 후에 여러 연구에서 소세포폐암 환자에서 일차치료로서 PVP 복합화학요법을 시행하여 cyclophosphamide나 doxorubicin을 근간으로 하는 화학요법과 비교하여 적어도 동등하거나 우수한 치료성적과 보다 적은 부작용을 보고하였다^{10,17,18)}. 또한 cisplatin은 심각한 골수억제등의 부작용은 일으키지 않으면서¹⁹⁾, 방사선에 감수성이 있기 때문에 방사선요법과 화학요법의 병합치료로서 치료효과를 상승시킬 수 있다고 했다²⁰⁾.

국내에서는 최근 권 등이 45명의 소세포폐암 환자에서 일차치료로서 PVP요법을 3회 시행한 후에 국소 방사선요법을 시행하고 다시 3회의 화학요법을 추가로 시행하여 완전반응률 19%, 부분반응률 51%, 70%의 총반응률과 전체 생존기간의 중앙치가 51주로 심각한 부작용을 일으키지 않으면서 효과적인 복합화학요법으로 보고했다²¹⁾. 이에 저자들은 소세포폐암 환자에서 연속적인 6회의 PVP요법을 시행한후 그 결과에 따라서 국소 방사선요법을 시행하여 치료 효과와 안정성을 평가하고자 조직학적으로 소세포폐암으로 진단받은 61명의 환자를 대상으로 PVP의 복합화학요법을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상 환자의 선정 기준은 1989년 11월부터 1991년 12월까지 원자력병원 내과에 내원한 환자중:

- 1) 병리 조직학적으로 확진된 소세포폐암 환자로서,
- 2) 흉부 방사선이나 컴퓨터 단층촬영 등으로 계측가능한 병변이 있으며,
- 3) 병기는 제한기와 확대기 모두를 포함하였고,
- 4) 나이는 70세 미만을 대상으로,
- 5) 운동 능력(performance status)이 ECOG기준으로 grade 0~2인 환자로,
- 6) 이전에 항암화학요법이나 방사선요법을 받은 과거

력이 없으며,

7) 심장, 간, 콩팥 그리고 골수 기능이 적절한 자를 대상으로 하였다.

모든 대상환자에 대해서는 치료전 병력조사, 이학적 검사, 일반혈액 검사, 간 및 신기능 검사, 흉부 방사선 검사, 간과 양측 부신을 포함한 흉부 컴퓨터 단층촬영을 하고 필요한 경우 골 주사를 실시하였다. 병리 조직학적 진단을 위하여 객담 세포진 검사, 기관지 내시경을 이용한 조직 생검, 혹은 경피적 흡인 침 생검이나 임파절 생검을 실시 하였다. 병기는 제한기와 확대기로 분류하였는데 제한기는 종양이 동측 폐실질, 종격동, 폐문 임파절, 쇄골 상부 임파절에 국한된 경우로 정의 하였고, 확대기는 제한기 범위를 넘어서 원격전이 된 경우와 세포 검사가 양성인 늑막 삼출액이 있는 경우로 정의하였다.

2. 방 법

본 연구에서 cisplatin은 체표면적 1m^2 당 30mg을 제 1일에서 제 3일까지, etoposide는 체표면적 1m^2 당 100 mg을 제 1일부터 제 3일까지 정주하였으며 이상의 과정을 매 3주마다 반복 시행하였다(Table 1). Cisplatin 주입 전후의 수액요법은 주입 전날 저녁부터 생리적 식염수 1500ml를 12시간동안 정주하고 주입 당일은 2시간전부터 5% 포도당 1000ml에 염화 나트륨 77mEq와 염화칼륨 20mEq를 섞어서 정주하고 오심과 구토를 조절하기 위하여 60분전에 lorazepam 1mg을 투여하고 30분전에 metoclopramide를 kg당 1mg씩을 5% 포도당 용액 100ml에 섞어서 정주한 후, 계산된 cisplatin을 생리적 식염수에 섞어서 15분간 정주하고 다시 5% 포도당 용액 1000ml에 염화나트륨 77mEq와 염화칼륨 20 mEq를 섞어서 약 2시간동안 정주 하였다. 심한 구역, 구토가 생기면 perphenazine 3mg을 필요한 때마다 정맥주사 하였다.

치료방법은 제한기에서는 6회의 화학요법 시행 후 흉부 컴퓨터 단층촬영과 골주사를 시행하여 재평가하고

Table 1. PVP Chemotherapy Regimen

Cisplatin	30 mg/m^2 IV	day 1~3
Etoposide	100 mg/m^2 IV	day 1~3
repeat every 3 weeks		

완전관해인 경우는 흉부와 뇌에 예방적인 국소 방사선 요법을 시행하였으며, 부분관해인 경우는 흉부에만 방사선요법을 시행하였다. 확대기인 경우에는 6회의 화학요법 후 치료 효과를 평가하여 완전관해인 경우만 뇌에 예방적으로 방사선요법을 시행하였다(Fig. 1).

약제의 투여량은 매회 치료 직전에 일반 혈액검사와 혈청 creatinine을 측정하여 그 수치에 따라 cisplatin과 etoposide의 용량을 조절하였다(Table 2).

3. 치료효과와 판정 및 통계처리

치료효과는 재측가능 병변을 기준으로 매 cycle이 시작되기 직전에 이학적 검진 및 흉부 X-선으로 평가하였

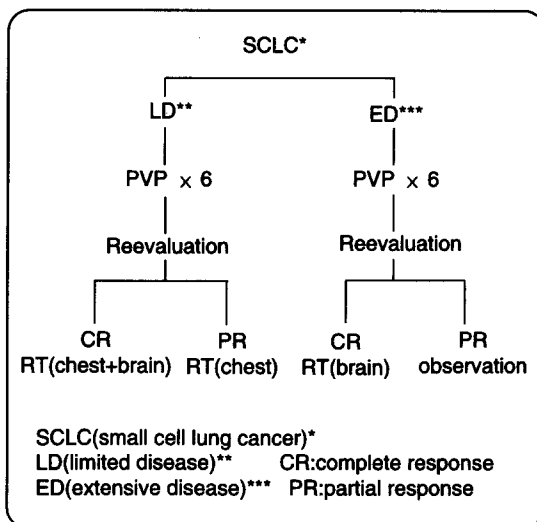


Fig. 1. Treatment Plan in SCLC.

Table 2. Dosage Modification of Etoposide According to CBC and Cisplatin According to Serum Creatinine

WBC/mm ³	platelet(x10 ³ /mm ³)	Etoposide dosage(%)
≥ 4,000	≥ 100	100%
3,000~4,000	75~100	75%
< 3,000	< 75	1 week delay
creatinine(mg/dL)		Cisplatin dosage(%)
≤ 1.2		100%
1.2~2.0		50%
≥ 2.0		1 week delay

으며 필요에 따라 흉부 전산화 단층촬영, 복부초음파 및 단층촬영과 전신 골주사등을 이용하였다. 반응평가 기준은 WHO 판정기준에 의거하여 4단계로 분류평가 하였는데 완전반응(complete response)은 모든 병변이 소실된 상태가 4주이상 지속되는 경우로, 부분반응(partial response)은 모든 측정이 가능한 병변의 최장 직경과 그에 수직되는 직경의 곱의 합이 50%이상 감소된 상태가 4주이상 지속되는 경우로, 불변(stable disease)은 병변의 합이 50% 미만의 감소를 보이거나 25% 미만의 증가를 나타내는 경우로, 진행(progressive disease)은 병변이 25% 이상이 증가하거나 새로운 병소가 출현하는 경우로 정의하였다.

생존기간(survival time)은 치료개시일로부터 환자가 사망한 날까지의 기간으로 정의하였고, 반응유지기간(response duration)은 치료개시일로부터 진행(progression)이 확인된 날까지로 하였다. 통계처리로써 양군간의 생존곡선과 반응률의 비교는 Kaplan-Meyer법 및 log-rank test를 사용하였다.

부작용의 판정은 WHO의 판정기준에 의해 분류하였다.

결 과

1. 치료전 대상환자의 임상적 특징

PVP 복합화학요법을 시행받은 61명의 환자 중 55명이 평가가능하였으며, 평가가 불가능하였던 6명은 1회 항암 화학요법후 추적이 불가능하여 평가에서 제외시켰다.

연령분포는 28세에서 70세(중앙치: 55세), 성별분포는 남자가 48예, 여자가 7예였다. 환자의 활동도는 ECOG기준으로 grade 0~I이 35예였으며 grade II가 20예였다.

병기별로는 제한기가 31예, 확대기가 24예였다(Table 3).

2. 치료 효과

평가가능한 55예 환자에서의 반응률은 완전반응이 13예(24%), 부분반응이 29예(53%), 불변이 9예(16%), 진행이 4예(7%)로 총반응율은 77%였다.

병기별로 보면 제한기에서는 31예중 완전반응이 8예

Table 3. Pretreatment Characteristics of Patients

No. of Patients(evaluable/total)	55/61
Age(median)	28~70(54)
Sex M	48(87%)
F	7(13%)
Performance status(ECOG) 0 or I	35(64%)
II	20(36%)
Stage limited	31(56%)
extensive	24(44%)

Table 4. Response Rates

	limited disease	extensive disease	overall (%)
CR	8/31(26%)	5/24(21%)	13(24%)
PR	21/31(68%)	8/24(33%)	29(53%)
SD	2/31(6%)	7/24(29%)	9(16%)
PD		4/24(17%)	4(7%)

CR: complete response

PR: partial response

SD: stable disease

PD: progressive disease

(26%)이었고, 부분반응이 21예(68%)로 반응률이 94%였으며, 확대기 24예중에서는 완전반응이 5예(21%)였고 부분반응이 8예(33%)로 54%의 반응률로 나타났다(Table 4).

대상환자 55명의 전체 생존기간을 보면 10~172주(중앙값: 55.8주)였고 반응군에서는 10~172주(중앙값: 59.6주)였으며 비반응군에서는 15~88주(중앙값: 41.4주)($P=0.06$)로 두 군간의 통계학적인 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 또한 병기별로 나누어 비교할 때 제한기군에서는 생존기간이 10~172주(중앙값: 61.1주), 확대기군에서는 15~135주(중앙값: 51.3주)($P=0.15$)로 역시 두 군간의 통계학적인 유의한 차이는 없었고(Fig. 3), 반응군에서의 반응유지기간은 11주~62주(중앙값: 29.1주)로 나타났다(Fig. 4).

반응률에 영향을 주는 예후인자를 살펴본 결과 성별, 나이, 활동도, 병기등 어느 것도 영향을 주지는 못하는 것으로 나타났다(Table 5).

3. 부작용

전체 55명의 환자에서 오심, 구토, 탈모는 정도의 차

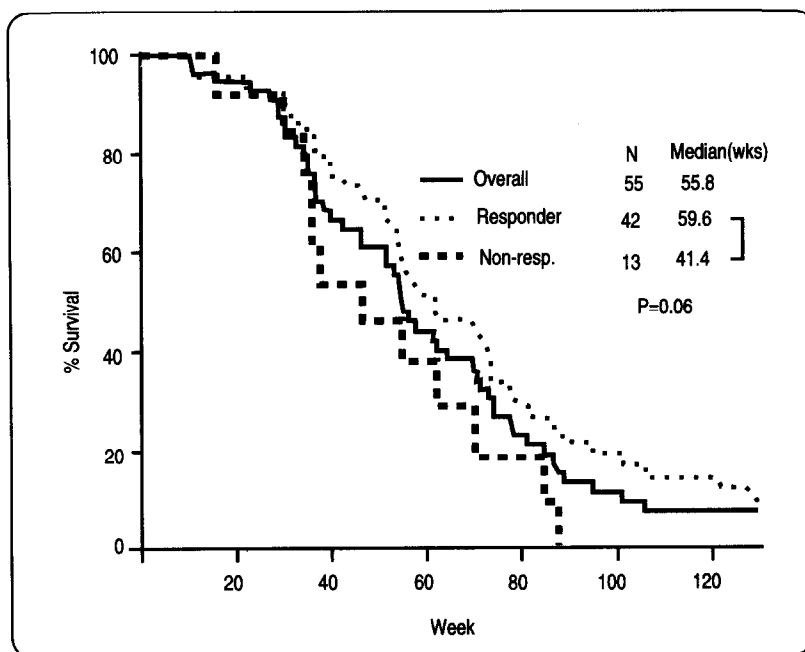


Fig. 2. Survival according to response.

Table 5. Prognostic Factors influencing Response Rate

	No of response	P-value
Sex M	37/48(77%)	NS
F	4/ 7(57%)	
Age >55	20/25(80%)	NS
<55	24/30(80%)	
Performance O&I	30/35(86%)	NS
status II	13/20(65%)	
Stage limited	28/31(90%)	NS
extensive	14/24(58%)	

NS: not significant

이는 있었지만 전예에서 관찰되었고 치료를 중단할만큼 심한 예는 나타나지 않았다. 혈액학적 독성에서는 총 262회의 복합화학요법중 백혈구감소증은 grade I이 74회(28%), grade II가 36회(14%), grade III가 5회(2%)로 총 115회(44%)였고, 혈소판감소증은 grade I이 14회(5%), grade II가 4회(2%), grade III가 3회(1%)로 총 21회(8%)로 백혈구 및 혈소판감소증 모두 대부분 Grade I-II의 경미한 부작용으로 출혈이나 감염에 의한 사

망에는 없었다. 비혈액학적 독성은 신경학적독성이 grade I이 6예(11%), grade II가 2예(4%)로 총 8예(15%)였고, 신장독성으로는 grade I이 9예(16%)로 모두 가역적이었다(Table 6).

고 찰

소세포페암은 성장속도가 빠르고 조기에 원격전이를 잘하는 전신 질환으로서 수술이나 방사선요법 단독으로는 완치를 기대할 수가 없다^{22~24)}. Cyclophosphamide를 사용한 화학요법이 다른 요법에 비해 생존기간의 향상을 보고한 이래 항암화학요법이 소세포페암 치료의 근간을 이루게 되었고⁷⁾, 이후 여러 연구에서 한가지 약제의 연속적인 사용보다 복합화학요법이 효과면에서 우수하고 부작용의 면에서도 적다는 것을 보고하여 지금까지는 복합화학요법이 소세포페암 치료의 정석으로 간주되고 있다^{22~24)}. 1970년대 후반부와 1980년대 초반에는 cyclophosphamide에 근간을 둔 CAV (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine) 복합화학요법이 가장 일반적으로 사용되어 비교적 높은 반응률과 향상된

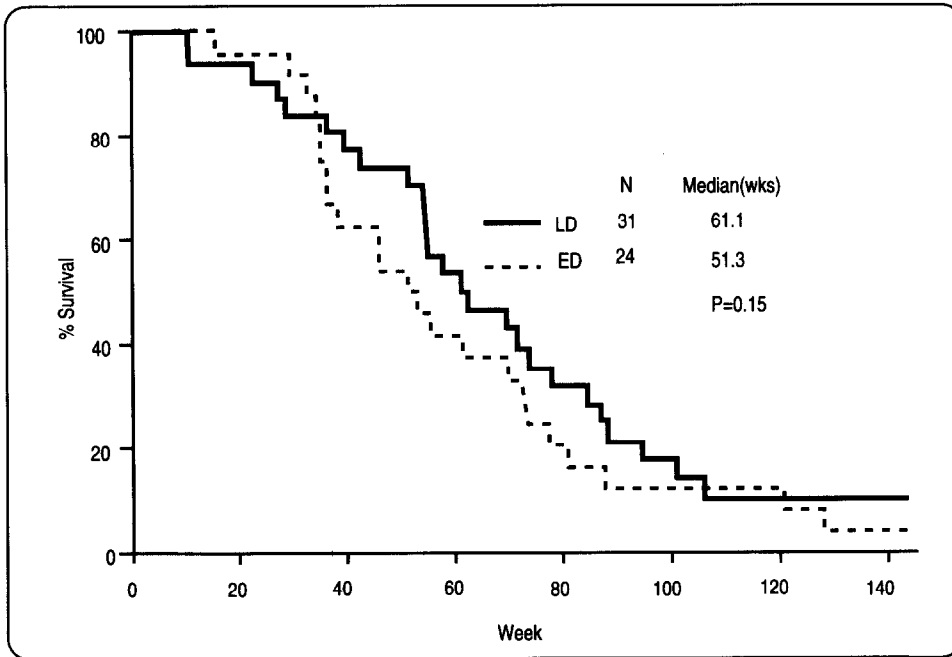


Fig. 3. Survival according to disease extent.

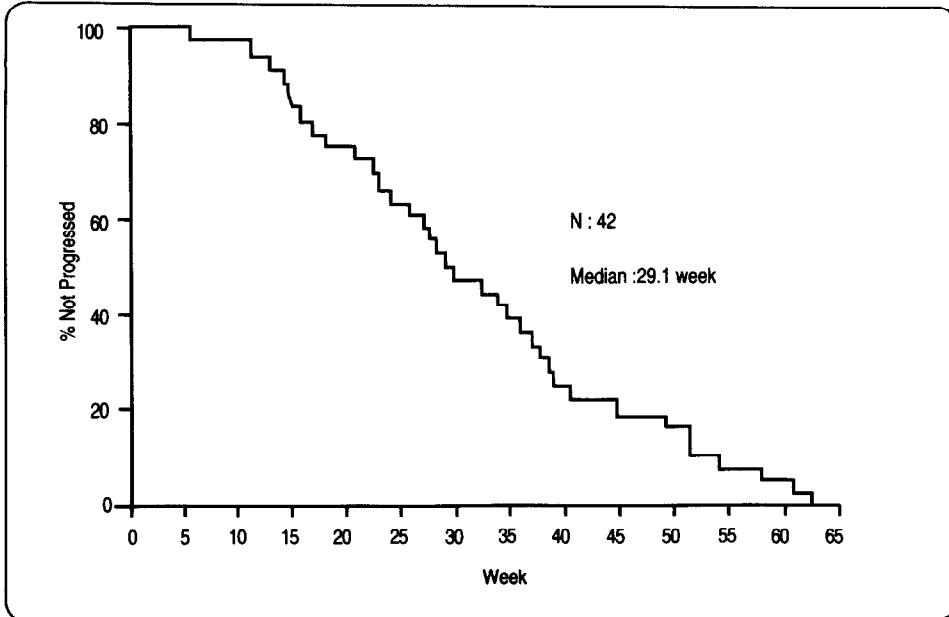


Fig. 4. Response duration.

생존기간을 보고하였다^{22,23)}. 그후 소세포페암의 유도요법에 etoposide를 사용하여 다른 약제에 비해 비교적 통

계학적으로 의미가 있는 생존기간의 향상을 가져왔다는 결과가 발표된 후^{25~27)}, etoposide가 소세포페암 환자의

Table 6. Toxicity

grade	I	II	III	IV	Total
Hematologic(n=262)					
Leukopenia	74(28%)	36(14%)	5(2%)	0(0%)	115(44%)
Thrombocytopenia	14(5%)	4(2%)	3(1%)	0(0%)	21(8%)
during 262 cycles of PVP chemotherapy based on CBC done just prior to next cycle					
Nonhematologic(n=55)					
Neuropathy	6(11%)	2(4%)	0(0%)	0(0%)	8(15%)
Azotemia	9(16%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	9(16%)

초기치료에 cyclophosphamide를 점차적으로 대체하게 되었고 동물실험에서 etoposide와 cisplatin이 치료 효과의 상승작용이 있다는 것이 증명된 후¹⁴⁾, 임상적으로 cisplatin과의 병합요법이 시도되었다.

1979년 Sierocki 등은 소세포폐암 환자의 일차 치료로서 PVP 복합화학요법을 사용하여 제한기에서 완전반응 52%, 부분반응 48%로 총반응률 100%와 생존기간의 중앙값은 22개월을 보고하였고 확대기에서는 완전반응 41%, 부분반응 47%, 중앙값은 9개월로 높은 반응률과 생존기간의 향상을 보고하여¹⁶⁾, 이후 PVP 복합화학요법이 소세포폐암 환자에서 일차 치료로서 사용하게 되었다. Kim과 McDonald는³¹⁾, 88%의 반응률을 보고했으며, Evans 등은 심한 심장 질환이나 간 질환이 있어서 doxorubicin이 포함된 요법을 쓸 수 없는 31명의 환자에서 일차 치료로서 PVP 복합화학요법을 원발 부위의 방사선요법과 병행시행하여 제한기에서는 완전반응 64%, 부분반응 18%의 반응률과 확대기에서는 완전반응 29%, 부분반응 59%로 86%의 총반응률과 각각 63주와 39주의 생존기간의 중앙값을 보였다¹⁷⁾. 국내에서는 권 등²¹⁾이 제한기에서 완전반응이 19%, 부분반응이 54%, 확대기에서 완전반응이 18%, 부분반응이 47%, 총반응률 70%와 생존기간의 중앙값은 각각 59주와 50주로 최근 발표했다. 본 연구에서는 55명의 환자에서 제한기에서는 완전반응이 26%, 부분반응이 68%, 확대기에서는 완전반응 21%, 부분반응이 33%로 77%의 총반응률을 보였고 생존기간의 중앙값은 각각 61주와 51주로 나타났고 반응유지기간은 29.1주로 나타났다. 이러한 반응률은 위의 다른 결과와 비교할때 유사한 결과이

나 완전반응률은 외국에 비해 낮게 나타났다.

약제의 사용에 있어서는 약제의 독성과 내성때문에 한가지 약제를 계속 사용하는 것은 좋지 않으며 그렇다고 약제의 부작용을 줄이기 위해 용량을 낮추는 것은 치료 효과의 저하는 물론, 약제에 대한 내성을 증가시키므로 바람직하지 않다고 알려져 있다³²⁾. 이런 이론하에 소세포폐암의 치료 효과를 상승시키는 노력으로 교차내성이 없는 복합화학요법의 교대사용이 연구되었다. Goldie와 Coldman은 가설에서 종양의 성장과정중에서 자연 돌연변이에 의해 약제에 대해 내성을 지닌 clone이 발생되며 종양이 클수록, 치료가 늦어질수록 내성을 지닌 clone이 많아진다고 하였다. 그러므로 이론상으로는 가능한 항암효과가 있는 많은 종류의 약을 조기에 투여하면 종양세포들의 subpopulations의 제거가 가능하다고 했지만 사실상 약제의 독성때문에 모든 약을 동시에 사용할 수는 없으며, 대신 교차 내성이 없는 복합화학요법의 교대사용으로 효과가 증강될 수 있다는 이론을 제시하였다^{32,33)}. CAV과 PVP의 교대요법은 각각의 화학요법이 소세포폐암에 대해 효과가 좋으며, PVP요법은 CAV치료에 실패한 환자에서 좋은 반응률을 나타낸다는데 근거를 두고^{28,29,30)}, 이후 여러 연구가 임상적으로 시행되었다^{34,35)}. CAV 단독과 CAV와 PVP의 교대요법과 PVP의 단독 화학요법의 비교 연구에서는 확대기에서는 생존기간의 중앙값은 각각의 화학요법들 사이에서 차이가 없었으며(CAV요법 8.7개월; PVP요법 8.3개월; CAV/PE요법 9.0개월, P=0.898), 부작용에서는 PVP화학요법이 나머지 두가지의 화학요법에 비해 적다고 보고했다. 그러나 제한기군에서는 CAV/PVP의 교대요법

에서 현저한 생존기간의 향상을 보였다고 한다(CAV요법 12.4개월; PVP요법 11.7개월; CAV/PVP요법 16.8개월, $p=0.014$)³⁴⁾. 하지만 이런 결과로 CAV와 PVP요법의 사이에 교차내성이 없다고 단정할 수는 없으며, 실제로 다른 연구들과 multicenters(SWOG³⁶⁾, German³⁷⁾)에서도 CAV와 PVP의 교대사용이 CAV나 PVP의 단독사용보다 치료 효과를 상승시키지는 못했다고 보고했다³⁸⁾. 국내에서의 교대요법에 관한 보고에서도 이 등³⁹⁾과 박 등⁴⁰⁾은 CAV와 PVP의 교대요법이 단독 요법에 비해 우수하다고 발표했으나 서 등⁴¹⁾은 소세포폐암의 제한기군에서의 전향적 비교 연구에서 교대 화학요법의 우월성을 볼 수 없었다고 보고한 바 있다. Woods와 Levi 등은 148명의 소세포폐암 환자에서 PVP화학요법을 시행하고 이후 10회의 CAV유지요법을 받은 군과 받지 않은 군을 비교하였는데 두 군사이에 관해율의 향상이나 생존기간의 차이를 볼 수 없었다고 했다³³⁾. 또한 아직까지는 확실하게 PVP 단일요법에 비해 교대요법의 우월성을 말할 수는 없으나 PVP를 CAV에 실패한 환자에서 이차치료로서 사용시에는 효과가 있었으나, 그 반대로 PVP에 실패한 환자의 이차치료로서의 CAV는 유용하지 않다는 점을 지적했다.

PVP요법의 부작용은 오심, 구토, 탈모, 신장장애, 신경장애, 그리고 골수억제에 의한 혈소판감소증, 백혈구감소증이 관찰되었다. 오심과 구토는 전예에서 정도의 차이는 있었으나 관찰되었고 약물치료를 중단할 정도의 심한 부작용은 없었으며 심한 오심과 구토의 조절을 위해 metoclopramide와 lorazepam을 투여하였다. 혈액학적 부작용은 총 262회의 약물요법에서 백혈구감소증이 총 115회(44%)로 grade III가 5회(2%)였고 혈소판감소증이 총 21회(8%)로 grade III가 3회(1%)였고 출혈 등의 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 신경학적 장애가 총 8명(15%)으로 grade I이 6명(11%), grade II가 2명(4%), 신장독성은 grade I이 9명(16%)으로 전부가 가역적이었다. 최근 Cisplatin의 analog인 carboplatin에 대한 연구가 시도되고 있는데, carboplatin은 cisplatin의 단점으로 알려진 신독성, 위장관 독성 및 심한 구토유발증상 등의 부작용이 훨씬 적은 것으로 알려져 있고, 소세포폐암에서도 유효한 제제로, 단일제제를 사용하였을 경우 항암치료의 기왕력이 없는 환자에서는 60%의 반

응율을, 항암치료의 기왕력이 있는 환자에서 24%의 반응을 나타내는 제제로 알려져 있다⁴²⁾. 한편, cisplatin은 골수억제작용이 미약한데 반해 carboplatin은 400 mg/m²의 용량에서는 중등도의 골수억제 작용이 나타나므로, 비교적 골수억제작용이 적은 vincristine이나 ifosfamide 등과의 복합화학요법이 시도되고 있고, Pieter 등⁴³⁾은 vincristine 및 ifosfamide와의 병합요법시 각각 36%, 55%의 반응률로 cisplatin에 기초한 병합요법에 상응하는 반응률을 보였으며 cisplatin 사용시 문제가 되는 신장독성이 거의 없어 수액요법이 필요하지 않으며 신경독성이나 구토등의 부작용은 경미하다고 했다.

소세포폐암은 재발이 대부분 원발성 병소부위와 중추신경계에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 특히 중추신경계는 생존기간이 길수록 재발이 증가한다고 알려져 있으며⁴⁴⁾, 현재의 치료방법으로 예방이 가능한 유일한 전이 병소이기도 하다. Eagan 등의 연구결과에서는 진단시 14%의 소세포폐암 환자들에서 뇌전이가 있었으며 화학요법후에는 21%가 재발하였고 사후 검시에서는 45%가 뇌에 전이가 있었다고 했고⁴⁵⁾, 이후의 다른 보고에서도 거의 유사한 빈도를 보였으며 만약 뇌에 예방적인 치료가 시행되지 않는 경우 80%까지 뇌에 전이가 있었다는 보고도 있었다^{46,47)}. Van Hazel 등은 진단시에 뇌전이가 있는 환자는 생존기간의 중앙값이 15.1개월인 반면 후에 전이가 발생하는 환자에서는 4.3개월이라고 보고했었다⁴⁸⁾. Choi 등도 유사한 결과를 보고하였고 이상의 결과의 의미는 진단시의 뇌의 전이보다 후에 생기는 뇌전이가 훨씬 예후가 좋지 않다는 것을 뜻한다⁴⁹⁾. 이러한 관점에서 뇌에 전이를 방지하기 위한 예방적인 치료의 중요성이 연구되었다. 1983년 Rosen 등은 화학요법후 완전 관해가 온 환자 332명을 대상으로 한 후향적 연구에서 PCI(prophylactic cranial irradiation)를 시행한 군과 시행하지 않은 군의 2년간의 생존기간 동안의 재발률을 조사한 결과 각각에서 25%와 52%를 얻었으며, PCI가 척수, 연수막, 경막외의 전이의 감소에는 전혀 영향을 주지 못하지만 두개내의 전이는 상당히 감소시켰다고 보고했다. 1990년 Fleck 등은 114명 환자의 후향성 연구에서 PCI를 받은 환자에서는 68%가 재발한 반면, 받지 않는 군에서는 80%가 재발했다고 함으로써 Rosen등의 결과보다는 높은 재발률을 보고했다. 이후

여러 연구에서 PCI가 완전관해가 온 환자에서 차후의 뇌에 대한 재발은 줄이지만 생존률의 향상을 가져온다는 보고는 아직까지 없었다^{50,51)}.

Cisplatin과 Etoposide의 복합화학요법(PVP)은 방사선치료와 병행시 상승 효과가 있는 것으로 알려져 있는데, 1987년 Pery 등은 방사선 요법을 병행시 제한기군의 소세포폐암에서는 완전관해율과 반응 지속기간이 향상되었으며, 화학요법과 방사선요법을 동시에 실시하는 것보다 화학요법 시행 후 방사선요법을 실시하는 것이 부작용은 적으면서 유사한 효과를 가져온다고 보고했다⁵²⁾. 권 등은 3회의 화학요법 후 제한기에서만 국소 방사선요법을 병행하였는데 반해 저자의 연구에서는 제한기에서는 6회의 PVP 복합화학요법 치료를 끝낸 후 완전 관해가 온 경우는 흉부에 방사선치료와 뇌에 PCI를 시행하고, 부분관해가 온 경우는 흉부에만 방사선을 추가로 시행하였으며, 확대기인 경우는 완전관해가 온 경우에만 뇌에 PCI를 시행하였다. 아직까지도 방사선 치료와의 병행효과에 대한 논란이 있으나 최근의 보고들에서는 두가지 방법의 병행시 생존률에 어느정도 효과를 가져온다고 한다⁵³⁾. 그러나 이러한 병합치료의 효과는 소세포폐암의 확대기에는 영향을 주지 못하며⁵⁴⁾, 또한 Bunn 등에 의하면 병합요법시는 좀더 심한 골수억제와 체중감소, 식도 합병증 그리고 호흡기 합병증이 더 많은 것으로 보고했다.

소세포 폐암이 화학요법과 방사선요법에 반응을 잘함에도 불구하고 결국에는 약제에 대한 내성으로 인해 치료에 실패한다는 점에 대해 최근에는 내성에 대한 새로운 약제의 개발, 조합과 더불어 항응고제의 투여⁵⁵⁾와 암세포의 성장을 조절하여 억제시키는 생물학적 약제의 개발이 시도되고 있다⁵⁶⁾. 하지만 아직까지는 etoposide와 cisplatin에 기초한 화학요법이 가장 효과적인 치료 방법으로 되어 있으며 이러한 관점에서 PVP요법은 전반적으로 높은 반응률과 함께 심각한 부작용을 나타내지 않는 화학요법으로 생각되지만 확실한 약효에 대한 효과를 평가하기 위해서는 앞으로 PVP의 제 삼상 연구와 함께 부작용을 극소화시킬 수 있는 보존적 방법과 약제의 개발이 필요하리라 기대된다.

연구배경: 소세포폐암은 빠른 증식속도와 조기에 전신전이를 나타내지만 화학요법에 비교적 반응을 잘한다고 알려져 있다. 최근 10년간 CAV에 실패한 환자의 이차 치료로서 사용되던 cisplatin과 etoposide 복합 화학요법(PVP)을 소세포 폐암 환자에서 일차 치료로서 시행하여 높은 반응률을 보고하고 있다. 이에 저자들은 PVP요법의 유효성 및 안정성을 평가하고자 하였다.

방법: 1989년 11월부터 1991년 12월까지 원자력 병원에서 소세포 폐암으로 진단받은 61명의 환자들을 대상으로 cisplatin 30mg/m²와 etoposide 100mg/m²을 제 1일부터 제 3일까지 정주하고 매 3주 간격으로 반복 치료하여 그 결과를 판정 하였다.

결과: 총 61명의 환자중 평가가 가능한 55명에서 완전반응이 13예(24%), 부분반응이 29예(53%), 불변이 9예(16%), 진행이 4예(7%)로 총반응률은 77%였다. 제한기에서는 완전반응이 8예(26%), 부분반응이 21예(68%)였고 확대기에서는 완전반응이 5예(21%), 부분반응이 8예(33%)였으며, 전체 생존기간의 중앙치가 55.8주, 제한기가 61.1주, 확대기가 51.3주였다. 그리고 전체 반응군의 반응유지기간은 29.1주였고 심각한 부작용은 없었다.

결론: 소세포 폐암에 있어서 PVP요법은 일차치료로 사용시 심각한 부작용이 없으면서 비교적 효과적인 복합 화학요법으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ries LAG, Hankey BF, Miller BA: Cancer statistics review, 1973-1988, NIH publication 91-2789. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1991
- 2) El-Torky M, El-Zeky F, Hall JC: Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. *Cancer* 65:2361, 1990
- 3) Devesa SS, Shaw GL, Blot WJ: Changing pattern of lung cancer incidence by histological type.

- Cancer Epidemiol Biomark Prev 1:29, 1991
- 4) Wu AH, Henderson BE, Thomas DC, et al: Secular trends in histologic types of lung cancer. JNCI 77:53, 1986
 - 5) Rosenow EC, Carr DT: Bronchogenic carcinoma. CA 29:233-246, 1979
 - 6) Matthews MJ, Gordon PR, et al: Morphology of lung cancer. Semin Oncol 1:175, 1974
 - 7) Green RA, Humphrey E, Close H, et al: Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. Am J Med 46:516, 1969
 - 8) Seifter EJ, Ebde DC, et al: Therapy of small cell lung cancer: A perspective on two decades of clinical research. Semin Oncol 15:278, 1980
 - 9) Evans WK, Osoba D, Shepherd FA, Bzos, MJ, Deboer G: Etoposide(VP-16) and cisplatin: An effective treatment for relapse in small cell lung cancer. J Clin Oncol 3:65, 1985
 - 10) Kim PN, McDonald DB: The combination of VP-16-213 and cisplatin in the treatment of small cell carcinoma of lung. Proc Am Soc Clin Oncol 1:141, 1982
 - 11) Einhorn LH, Williams SD, Lochrer PJ: Platinum + VP-16 chemotherapy for refractory small cell lung cancer. Proc Am Assoc Res 25:174, 1984
 - 12) Johnson DH, Hainsworth JD, Hancle KR, et al: Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer. Cancer 67:231, 1991
 - 13) Porter LL, Johnson DH, Hainsworth JD, et al: Cisplatin and VP-16-213 combination chemotherapy for refractory small cell carcinoma of lung. Cancer Treat Rep 69:479, 1985
 - 14) Schabel FM, Trader MW, Laster WK, et al: Combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. Cancer Treat Rep 63: 1459, 1979
 - 15) Smith IE, Harland SJ, Robison BA: Carboplatin: A very active new cisplatin analog in the treatment of small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 69:43, 1985
 - 16) Sierocki JS, Hilaris BS, Wittes RE: Cisplatin and VP-16-213 combination chemotherapy for refractory small cell carcinoma of lung. Cancer Treat Rep 69:479, 1985
 - 17) Evans WK, Shepherd FA, Deboer AG et al: VP-16 and cisplatin as first line therapy for small cell lung cancer. J Clin Oncol 3:1471, 1985
 - 18) Einhorn LH: Initial therapy with cisplatin plus VP-16 in small cell lung cancer. Semin Oncol 13: 5, 1986
 - 19) Sand J, Rosenthal CJ, Rotam M: Lack of toxicity of cisplatin administered as radiosensitizer by long-term continuous infusion. Proc Am Soc Clin Oncol: 3:44, 1984
 - 20) Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW, Cohen MH, Beach SR, Matthews MJ, Anderson AJ, Edison M, Glatstein E, Minna JD, Ihde DC: Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. Ann Intern Med 106:655, 1987
 - 21) 권순인, 김정희, 김준식, 어완규, 김시영, 윤희중, 조경삼: 소세포폐암에서 cisplatin과 etoposide의 복합 화학요법의 효과. 대한내과학잡지: 44(2), 1993
 - 22) Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS, et al: Small cell lung cancer. 1973-1983: Early progress and recent obstacles. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:515, 1984
 - 23) Johnson DH, Greco FA: Small cell carcinoma of the lung. Crit Rev Oncol Hematol 4:303, 1986
 - 24) Seifter EJ, Ihde DC: Therapy of small cell lung cancer: A prospective on two decades of clinical research. Semin Oncol 15:278, 1988
 - 25) Hang WK, Nicaise C, Lawson R, et al: Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine and doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small cell carcinoma of the lung: A randomized trial of small cell carcinoma of the lung : A randomized trial of the

- Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 7:450, 1989
- 26) Einhorn LH, Greco A, Wampler G, et al: Cytotaxan, adriamycin, etoposide versus cytotoxin, adriamycin, vincristine in the treatment of small cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 6:168, 1987 (abstr)
 - 27) Jett JR, Everson L, Therneau TM, et al: Treatment of limited stage small cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine with or without etoposide: A randomized trial of the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 8:33, 1990
 - 28) Johnson DH, Hainsworth JD, Haude KR, et al: Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer. *Cancer* 67:231, 1991
 - 29) Aisner J, Abrams J: Cisplatin for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 16:2-29, 1989(Supple)
 - 30) Porter LL, Johnson DH, Hainsworth JD, et al: Cisplatin and VP-16-213 combination chemotherapy for refractory small cell carcinoma of lung. *Cancer Treat Rep* 69:479, 1985
 - 31) Kim RN, McDonald DB: The combination of VP-16-213 and cisplatin in the treatment of small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1:141, 1982(abstr)
 - 32) Goldie JH, Coldmal AJ, Gudanskas GA: Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 66:439, 1982
 - 33) Woods RL, Levi JA: Chemotherapy for small cell lung cancer: A randomized study of maintenance therapy with cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine(CAV) after remission induction with cisplatin, VP-16 & radiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 3:214, 1984(abstr)
 - 34) Fukuda M, Furusek, 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* 83:855, 1991
 - 35) Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al: Randomized study of cyclophosphamide plus doxorubicin plus vincristine versus etoposide plus cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer. A phase III trial of the South Eastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10:282, 1992
 - 36) Goodman GE, Growley JJ, Blasko JC, et al: Treatment of limited small cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with CAV versus concurrent EVAC and chest radiotherapy: A South West Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 8:39, 1990
 - 37) Wolf M, Pritsch M, Drings P, et al: Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small cell lung cancer: A German multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol* 9:614, 1991
 - 38) Feld R, Evans WK, Coy P, et al: Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross resistant chemotherapy combinations in patients with limited small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 5:1401, 1987
 - 39) 이종욱, 강진형, 진종율, 문한림, 홍영선, 김훈교, 이경식, 김동집, 윤세철: 소세포폐암에 대한 CAV와 EP 교대항암요법의 효과. *대한암학회지* 23:790, 1991
 - 40) Park YJ, Koh EH, Roh JK, Kim BS: Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine(CAV) and etoposide plus cisplatin(EP) alternating chemotherapy combined with radiotherapy in small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 30(1):30, 1989
 - 41) 서창인, 허대석, 방영주, 김노경: 제한기 소세포폐암에서의 VPP화학요법과 VPP/CAV 교대화학요법의 제 3상 비교연구(예보). *대한내과학회 추계 학술대회 초록집, 일반연제* 177, 1991

- 42) Smith IE, Harland SJ, Robinson BA, et al: Carboplatin: A very active new cisplatin analog in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* **69**:43, 1985
- 43) Postmus PE, Smith EF, Berendsen HH, et al: Second-line carboplatin based chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* **19**:17, 1992
- 44) Nugent JL, Bunn Jr PA, Matthews MJ, et al: CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* **44**:1885, 1979
- 45) Egan RT, Maurer LH, Forcier RJ, et al: Small cell carcinoma of the lung: Staging, paraneoplastic syndromes, treatment and survival. *Cancer* **33**:527, 1974
- 46) Cox JD, Komaki RW, Wilson JF, et al: Results of whole brain irradiation for metastases from small cell carcinoma of the lung. *Cancer* **32**:371, 1973
- 47) Komaki RW, Cox JD, Whitson W: Risk of brain metastases from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep* **65**:811, 1981
- 48) Van Hazel GA, Scott M, Egan RT: The effect of CNS metastases on the survival of patients with small cell cancer of the lung. *Cancer* **51**:933, 1983
- 49) Choi, NC, Carey RW, Kanfman D, et al: Small cell carcinoma of the lung. A progressive reports of 15 years experience. *Cancer* **59**:6, 1987
- 50) Moore TN, Livingston R, Heilbrun L, et al: The effectiveness of prophylactic brain irradiation in small cell carcinoma of the lung. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* **41**:2149, 1978
- 51) Perez CA, Krauss S, Bartolucci A, et al: Thoracic and elective brain irradiation with concomitant or delayed multiagent chemotherapy in the treatment of localized small cell carcinoma of the lung: A randomized prospective study by the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer* **47**:2407, 1981
- 52) Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Wane JH, Zimmer B, Chahinian P, Skann A, Carey RW, Kreisman H, Faulkner C, Comis R, Green MR: Chemotherapy with or without radiation in limited small cell carcinoma of the lung. *New Eng J Med* **316**:912, 1987
- 53) Johnson DH, Amagada R, Ihde D, et al: Meta analysis of randomized trials evaluating the role of thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **11**:288, 1992(abstr)
- 54) William C, Alexander M: The role of radiation therapy in combination with chemotherapy in extensive oat cell cancer of the lung: A randomized study. *Cancer Treat Rep* **61**:142, 1977
- 55) Aisner J, Goutsos M, Maurer LH, et al: Intensive combination chemotherapy concurrent chest irradiation and warfarin for the treatment of limited disease small cell lung cancer: A CALGB pilot study. *J Clin Oncol* **10**:1230, 1992
- 56) Richardson GE, Johnson BE: The biology of lung cancer. *Semin Oncol* **20**:105, 1993