

소세포폐암에 대한 Etoposide와 Carboplatin 병합요법과 Topotecan 화학요법의 효과

전남대학교 의과대학 내과학교실

박경화, 조계중, 주진영, 손창영, 위정욱
김규식, 김유일, 임성철, 김영철, 박경욱

=Abstract=

Clinical Response to Etoposide Plus Carboplatin and Topotecan Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer

Kyung Hwa Park, M.D., Gye Jung Cho, M.D., Jin Young Ju, M.D.,
Chang Young Son, M.D., Jeong Ook Wi, M.D., Kyu Sik Kim, M.D.,
Yu Il Kim, M.D., Sung Chul Lim, M.D., Young Chul Kim, M.D.,
and Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background : This study assessed the efficacy and toxicity of etoposide and carboplatin(EC) combination regimen as a first line therapy for small cell lung cancer(SCLC), and determined the efficacy and toxicity of topotecan for relapsed SCLC.

Methods : One hundred and ten patients with previously untreated SCLC received etoposide(100mg/m² i.v., day 1 to 3) and carboplatin(300mg/m² i.v., day 1) combination chemotherapy every 3 weeks. For patients with relapsed SCLC after EC therapy, topotecan(1.5mg/m²) was administered for 5 consecutive days every 3 weeks. Response rate, survival and toxicity profiles were assessed. Response was recorded as CR(complete remission), PR(partial remission), SD(stable disease) and PD(progressive disease).

Results : One hundred and one patients were assessed for response to EC. Overall response rate to EC was 57.4%(CR 15.8%, PR 41.6%) with a time to progression of 10.3 months(median). The toxicity was tolerable and there was no treatment-related death. Twenty one relapsed SCLC patients were treated

Address for Correspondence:

Young Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Hospital

8 Hak-1-dong, Dong-ku, Kwangju, 501-757, Korea

Phone : 062-220-6296 Fax : 062-225-8578 E-mail : kyc0923@chonnam.ac.kr / medkid@empal.com(박경화)

with topotecan. Of those who relapsed within 3 months of EC(refractory relapse, RR), 15.4%(2/13) showed PR, while of those who relapsed after 3 months(sensitive relapse, SR), 25%(2/8) exhibited PR. Grade 4 neutropenia was noted in 9.5% and 14.3% showed thrombocytopenia(G4).

Conclusion : The EC regimen showed a moderate response rate for SCLC with minimal toxicity. The use of topotecan for relapsed SCLC warrants further investigation. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003, 54:415-428)

Key words : Small cell lung cancer, Etoposide, Carboplatin, Topotecan.

서 론

과거에 폐암으로 사망하는 인구는 위암이나 간암에 비해 적어서 비교적 발생빈도가 높지 않은 종양이었다. 그러나 최근에 위암, 간암으로 인한 사망률은 감소하는 반면에 폐암으로 인한 사망률이 급격하게 증가하고 있어서 2000년도 이후부터는 폐암이 암 사망의 가장 흔한 원인이 되었다. 우리나라에서 2000년에 10만명 당 24.4명이 폐암으로 사망하였는데 미국과 같은 추세로 증가한다면 앞으로 20-30년 동안 10만명당 50명 수준으로까지 계속 증가될 것으로 예측된다¹.

최근 급격한 증가 추세에 있는 폐암 중에서 약 20%를 차지하는 소세포폐암은 다른 비소세포폐암과 비교하여 임상적, 생물학적 특성에 차이가 있으며 성장 속도와 전신 전이가 빠르지만, 화학요법이나 방사선요법에 비교적 좋은 반응을 나타낸다. Goldie등²은 암세포를 치료하기 위해서는 효과적인 모든 항암제를 고용량으로 투여하여야 하지만 그만큼 부작용도 커지기 때문에 상호 교차내성이 없는 항암제제를 교대로 투여하는 것이 효과적이라는 수학적 모델을 제안하였고, 이에 기초하여 소세포폐암의 화학요법으로는 복합화학요법이 수용되게 되었다.

1970년대에는 CAV(cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine) 요법을 가장 많이 사용하여, 확장병기에서 완전관해율이 10-20%, 제한병기에서

40-70%였고, 중앙생존기간은 각각 9개월, 12-18개월로 보존적 치료시의 2개월보다 유의하게 생명이 연장되었다. CAV요법에 실패한 소세포폐암 환자의 2차 구제(salvage)치료로 etoposide와 cisplatin (EP)의 복합화학요법이 1978년 Sierocki등³에 의하여 처음으로 시도되었으며 40-50%의 반응율이 보고되었다. EP요법이 CAV요법에 비해 골수억제나 신경독성, 심장독성이 적으므로 그후 EP요법을 1차 치료로 시도하여 CAV요법과 동등하거나 우수한 결과들이 보고되었다⁴⁻⁷.

그러나 cisplatin으로 인한 오심과 구토, 신독성, 신경독성과 이(耳) 독성이 문제점으로 대두되었고⁸⁻⁹ 이후 cisplatin 대신 같은 백금유도체인 carboplatin을 사용하는 치료가 시도되었다. Skarlos등¹⁰은 확장병기의 소세포폐암 환자에게 EP와 EC(etoposide, carboplatin)를 투여하여 서로 동등한 효과를 보였으나 EC요법에서 독성이 적음을 보고하였다. 따라서 현재까지는 소세포폐암에 대하여 etoposide와 cisplatin(EP) 또는 etoposide와 carboplatin(EC)이 가장 흔히 사용되는 병합요법이다.

또한 소세포폐암은 항암화학 치료와 방사선 치료에 대부분 부분관해 이상의 좋은 반응을 보이지만 치료 후 경과 관찰 중에 약 90%의 환자들에서 결국 재발된다. 재발된 경우 치료 후 90일 이내에 재발하는 경우를 보통 불응성 재발(refractory relapse, RR)로, 90일 이후에 재발되는 경우를 감수성 재발(sensitive relapse, SR)로 분류하는데 이

는 2차 구제(salvage) 항암 치료에 반응율이 서로 다르기 때문이다. 즉, 2차 치료 약물로써 topotecan을 투여하면 관해율은 RR의 경우 6.4%, SR의 경우 37.8% 정도로 보고되고 있다¹¹⁻¹².

저자는 etoposide와 carboplatin(EC) 복합화학치료를 시행한 소세포폐암 환자들을 후향적으로 조사하여 소세포 폐암에 대한 EC요법의 효과 및 안정성을 검토하고자 하였으며, 또한 EC복합화학치료후의 재발한 경우에 2차구제요법으로 사용한 topotecan의 효과와 부작용을 비교하여 2차항암 치료의 치료효과와 안정성을 확인하고자 하였고, 2차항암치료를 하지 않은 군과의 생존율을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1996년 1월부터 2002년 6월까지 전남대병원 내과에서 조직학적 혹은 세포학적으로 소세포폐암으로 진단하고 EC(etoposide, carboplatin)로 치료한 101예와 재발되어 구제(salvage)요법으로 topotecan 화학요법을 받은 21예를 대상으로 하였다.

1. 대상환자의 선정기준

선정 기준은 1) 과거에 항암 화학 요법이나 방사선 요법을 받은 병력이 없고, 2) 측정 가능한 병변을 가지고 있으며, 3) 일반 혈액검사상 혈색소 10.0 g/dl, 백혈구 4,000/mm³, 혈소판 100,000/mm³이고, 4) 신기능 검사상 creatinine clearance>65mL/min, 혈청 creatinine≤1.5 mg/dL이며, 5) 간기능 검사상 혈청 AST 와 ALT가 정상의 3배 미만인 자로, 6) 환자의 수행능력지수(performance status)가 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)기준으로 Grade 0-2인 환자로 하였고, 치료 및 치료효과의 판정에 영향을 줄 수 있는 다른 심각한 질환을 앓고 있는 자는 제외하였다.

모든 대상환자는 치료전 자세한 병력조사, 이학적 검진, 활동능력평가, 흉부 X-선 촬영, 일반 혈액검사, 생화학검사, 골 주사, 복부 초음파, 뇌 및 흉부의 전산화 단층촬영을 시행하였으며 환자의 주관적인 증상들(기침, 호흡곤란, 동통)의 정도를 평가하였다.

2. 치료 전 환자 상태 평가

진단은 대부분의 경우 기관지내시경을 통한 조직검사를 시행하였고, 일부의 경우에는 흉부경피적 침흡인술에 의한 세포진 또는 조직검사를 시행하여 세포조직학적 진단을 하였다. 병기결정을 위하여 흉부전산화 단층촬영과 함께 복부초음파 검사와 전신 골주사 그리고 뇌전산화 단층촬영 또는 자기 공명 영상을 얻었다. 병기결정에서 제한병기(limited disease, LD)라 함은 종양이 동측 폐실질, 종격동, 폐문 림프절, 쇄골 상부 림프절에 국한된 경우로 정의하였고, 확장병기(extensive disease, ED)는 LD의 범위를 넘어서 원격 전이된 경우나 세포검사 양성인 늑막 삼출액이 있는 경우로 하였다.

1차 치료를 마치고 최종반응 평가에서 불변(stable disease)이상의 반응을 보인 환자에서 90일 이내에 재발한 경우는 불응성 재발(refractory relapse, RR)로 정의하였고 90일 이후에 재발되는 경우는 감수성 재발(sensitive relapse, SR)로 정의하였다.

3. 방 법

EC 복합 화학요법은 etoposide 100 mg/m²을 제 1일에서 제 3일까지 1시간 동안 정주하였고, carboplatin은 300 mg/m²을 제 1일에 etoposide와 함께 정주하여 3주 간격으로 반복하여 3주기이상 화학요법을 받은 경우들을 대상으로 하였다. 최근에는 Area under curve(AUC)를 이용하여 carboplatin의

용량을 결정하지만 이 data가 모아지기 시작한 1996년에는 본 병원에서 300 mg/m²를 이용하여 용량을 결정하였다¹⁰. 1차 EC치료 후 재발한 경우에 2차 구제화학요법으로 topotecan요법을 시행하였는데, topotecan은 1.5 mg/m²를 제 1일에서 제 5일까지 투여하여 3주 간격으로 반복하였으며, 2 주기 이상 치료받은 환자들을 대상으로 하였다. 각 화학요법제의 용량은 매회 치료직전에 백혈구, 혈소판 및 creatinine을 측정하여 필요에 따라 감량 투여하였다. 처음 입원시 환자에게 동통, 호흡곤란, 기침의 증상에 대하여 문진하여 0~4점까지 점수화하였고 수행능력(ECOG 0~4 체계 중 0점~2점의 환자들을 대상으로 함)과의 총합을 14점 기준으로 기초화하여 항암요법의 반응을 주관적 증상의 변화를 통하여 조사하였다¹³.

제한병기 환자에서는 근치 목적의 흉부 방사선 치료는 원발 병소, 양측 폐문 림프절, 종격동 림프절, 양측 쇄골상 림프절을 포함하여 일일 선량 200cGY, 주 5회 조사하여 총 4500~6040cGY를 항암화학 치료의 처음 3주기 이내에 시작하였으며 방사선 치료는 항암요법과 무관하게 동시에 진행되었다. 단지 두 가지 치료를 병행하기 어려운 소수의 환자들에서는 방사선 치료를 우선적으로 마치고 항암화학 치료를 계속 받도록 하여 순차적 치료를 받도록 배려하였으나 그러한 경우는 3예로 많지 않았다. 확장병기의 원격전이 환자에서는 증상 완화적 방사선 요법을 필요에 따라 사용하였다.

4. 치료 효과의 판정 및 통계 처리

치료의 효과는 매회 화학요법이 시작되기 전에 혈액검사와 철저한 이학적 검진 및 흉부방사선 촬영 등의 필요한 검사를 시행하여 판정하였으며 2 주기 이상의 EC복합화학요법후 최대반응을 보인 시점을 기준으로 평가를 하였다.

치료 효과의 판정은 세계보건기구(WHO)의 정

의를 이용하였다. 완전 관해(complete response, CR)는 임상적으로나 방사선학적으로 병변이 완전히 없어진 상태가 4주 이상 지속되는 경우, 부분 관해(partial response, PR)는 모든 측정 가능한 병변의 크기가 50%이상 감소한 상태, 불변(stable disease, SD)은 측정 가능한 병변의 감소가 50%에 미치지 못하는 경우, 진행(progressive disease, PD)은 2회이상 항암요법 후 병변이 25%이상 증가하거나 새로운 병소가 출현하는 경우로 정의하였다. 질병진행기간(time to progression)은 치료 시작일로부터 질병의 진행이 관찰될 때까지 혹은 진행 없이 사망한 날까지의 기간으로 하였으며, 생존기간은 치료 개시일로부터 계산하였다. 항암 화학요법에 의한 독성의 판정은 WHO의 기준에 따랐고 치료전후의 수행능력, 동통, 호흡곤란, 기침 등 증상의 정도를 점수화하여 평가하였다.

통계적 분석은 SPSS-PC 11.0(statistical package for the social sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 기술 통계를 이용하여 빈도분석을 하였고 치료 효과의 통계적 차이는 Chi-square 법으로 비교하였으며, 관해유지기간의 비교와 생존기간의 비교에는 Kaplan-Meier 법을 사용하였고, 양군간의 비교에는 log-rank test를 사용하였다. 관해유지 기간과 생존기간에 영향을 미치는 예후 인자들은 Cox (proportional hazard) model의 univariate analysis을 이용하여 검정하였다.

결 과

1. EC복합 화학요법

가) 대상환자의 임상적 특징

EC복합화학요법을 시행받은 환자는 총 110예이었으나 선정기준을 만족시키면서 치료효과를 평가할 수 있었던 환자는 101예이었다. 진단후 바로 추적

Table 1. Characteristics of patients with small cell lung cancer

	Number
Number(total)	101
Age : mean (range)	61 (22-76)
Male / Female	83 / 18
Stage	
Limited	69
Extensive	32
Performance status(ECOG [†])	
0-1	61
2	40

[†]ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

이 중단된 9예 가운데 2예는 타병원으로 전원되었으며, 4예는 2주기의 항암 치료 후 추적이 종료되었고, 3예는 etoposide 와 cisplatin 병합요법 1주기 치료 직후 2차 화학요법을 시행한 환자이었다.

101예중 4예는 치료 경과중 추적이 중단되어 경과를 확인할 수 없었다. 대상 환자들의 연령은 평균61세(22-76세)이었고, 성별분포는 남자가 83예, 여자가 18예이었으며, 수행능력은 0~1이 61예, 2가 40예이었다. 병기는 LD 69예, ED 32예이었다(Table 1). 환자들은 항암화학 요법을 3회~6회 시행 받았고 그 중앙값은 6회였으며, 평균값은 5.2회였다.

나) 관해율

EC요법을 시행받은 101예에서 전체관해율은 57.4%(58예)로 CR은 15.8%(16예), PR은 41.6%(42예)였고 LD(69예)에서의 관해율은 69.6%(48예)로 CR은 23.2%(16예), PR은 46.4%(32예)였으며, ED

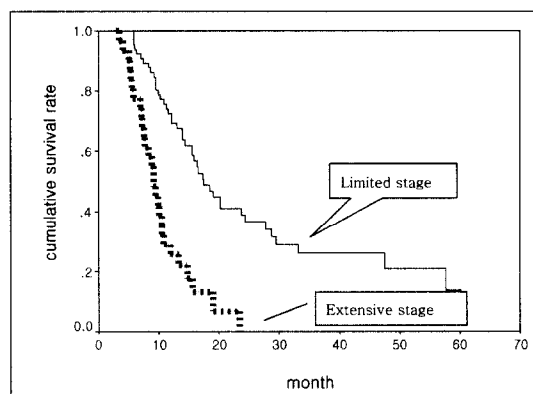


Fig. 1. Comparison of survival between LD and ED(p<0.05, Log rank)

Limited Stage, MST=17 months(95% CI: 14-21)

Extensive Stage, MST=9 months(95% CI: 7-11)

MST : median survival time, CI : confidence interval

(32예)에서의 관해율은 31.3%(10예)로 모두 부분 관해(PR)를 보였다(P=0.001)(Table 2).

다) 관해유지기간과 생존기간

전체 대상 101례의 2년 생존율은 18.8%였고 제한 병기에서의 2년 생존율은 41.2%였으며, 확장병기에서 2년 이상 생존한 예는 없었다. 중앙생존기간은 제한병기에서 17개월(95% 신뢰구간 : 14-21개월)이었고 확장병기에서는 9개월(95% 신뢰구간 : 7-11개월)로 제한기에서 유의하게 생존기간이 길었다(Fig. 1). 그리고 1차항암치료(EC)만 시행한 71예 중 평가가 가능하였던 67예의 생존 기간은 3-60개월(중앙값 : 11.3개월)이었다.

Table 2. Comparison of response rate to etoposide-carboplatin in limited disease(LD) and extensive disease(ED).

	LD (n=69) No.(%)	ED (n=32) No.(%)	Total (n=101) No.(%)
Complete remission	16(23.2)	-	16(15.8)
Partial remission	32(46.4)	10(31.3)	42(41.6)
Stable disease	14(20.3)	12(37.5)	26(25.7)
Progressive disease	7(10.1)	10(31.3)	17(16.8)

Table 3. Prognostic factors for survival and time to progression

Factors	Time to progression		Survival	
	Relative Risk	95% conf	Relative Risk	95% conf
Sex (F=0, M=1)	1.548	0.73-3.3	1.810	0.87-3.78
Age (<61=0, ≥61=1)	1.071	0.57-2.02	0.899	0.50-1.61
Stage (LD [†] =0, ED [†] =1)	2.05*	1.15-2.02	3.30*	1.81-6.03
FVC% (<86=0, ≥86=1)	0.826	0.23-2.39	0.927	0.31-2.73
FEV ₁ % (<85=0, ≥85=1)	1.805	0.84-3.89	1.825	0.84-3.99
PS score (<2=0, ≥2=1)	0.502*	0.28-0.92	0.407*	0.23-0.72

[†]: LD limited stage, ED extensive stage *: p<0.05

Table 4. Toxicity profile of EC* regimen

NCI/NIH common toxicity criteria [†]	Grade 3	Grade 4
	No.(%)	No.(%)
Hematologic Toxicity		
Anemia	10(9.9)	2(2.0)
Thrombocytopenia	5(5.0)	2(2.0)
Neutropenia	25(24.8)	24(23.8)
Non-Hematologic Toxicity		
Hepatotoxicity	-	1(1.0)
Nephrotoxicity	-	1(1.0)
Nausea, vomiting	6(6.0)	
Stomatitis	1(1.0)	
Hearing impairment	1(1.0)	

*EC : etoposide - carboplatin combination therapy

[†]NCI/NIH common toxicity criteria grade

EC 치료 후 부분관해 이상을 보인 58예에서 관찰기간 중 재발된 경우는 41예(71%)로 재발환자의 관해유지기간은 5.8-57.7개월(중앙값 : 10.3개월) 이었다.

라) 수행 능력과 증상

환자의 주관적 증상과 수행능력과의 합을 항암치료 전후로 비교하여 1점 이하의 반응은 악화, 2~3점 변화를 보인 경우는 불변, 4점이상 호전을 보인 경우에 증상의 호전으로 분류하였으며 그 중 58예(57.4%)에서 동통과 기침 등 증상과 전신 상태의 호전을 보였다.

마) 예후 인자

해부학적 병기와 치료전 환자의 수행능력이 치료 관해를, 관해유지기간 및 생존기간에 영향을 미치는 유의한 예후 인자이었으며, FVC와 FEV₁, 나이와 성별에 따른 차이는 없었다(Table 3).

바) 부작용

치료 중 발생한 부작용 가운데 Grade 4의 호중구 감소증이 관찰된 예는 24예(23.8%)였고 혈소판감소증은 2예(2%)에 불과 하였다. 치료를 중단해야 할 정도의 호중구감소증으로 인한 심한 감염, 혈소판 감소증으로 인한 내부 장기 출혈 등의 혈액학

Table 5. Characteristics of patients treated with topotecan

	Refractory relapse [†]	Sensitive relapse [†]
Number	13	8
Age (range, years)	62 (45-75)	58 (50-68)
Sex (M/F)	13 / 0	7 / 1
Stage		
Limited	8	6
Extensive	5	2
Performance status(ECOG [†])		
0-1	4	2
2-3	9	6

[†]Refractory Relapse : Relapsed within 3 months after therapy

Sensitive Relapse : Relapsed after 3 months

[†]ECOG : Eastern Corporative Oncology Group

Table 6. Comparison of response rate to topotecan according to the pattern of relapse

	Refractory relapse No.(%)	Sensitive relapse No.(%)	Total No.(%)
Evaluable patients	13	8	21
Complete remission	-	-	-
Partial remission	2(15.4)	2(25.0)	4(19.0)
Stable disease	2(15.4)	2(25.0)	4(19.0)
Progressive disease	9(69.2)	4(50.0)	13(62.0)

적 부작용은 관찰되지 않았으며, 호중구 감소증이 동반되는 경우 호중구 촉진 인자를 주사하거나 항암화학요법 치료간격을 3주 이상 간격으로 연장하면 대부분 회복되었다. 관찰된 비혈액학적 부작용은 오심, 구토 그리고 일시적인 전신쇠약감 등이었으나 대부분 쉽게 회복되었고 그 정도도 가벼웠다.(Table 4)

2. Topotecan 2차 항암치료

가) 대상환자의 임상적 특징

EC 1차항암화학요법을 받은 101예 가운데 치료에 불응하여 바로 다른 약물요법으로 변경하거나 추적적 어려웠던 9예와 2차 구제약물치료(salvage

treatment)를 시행하지 않았던 71예를 제외하고, EC 1차치료에 SD이상 반응을 보였으나 재발하여 2차 구제항암요법제로 topotecan을 투여한 21예를 대상으로 하였다. 일차치료 완료 후 90일 이내에 재발하였던 불응성 재발(refractory relapse, RR) 13예, 90일 이후에 재발되는 감수성 재발(sensitive relapse, SR)은 8예이었다. 남자가 20예, 여자가 1예였으며 환자의 수행능력은 ECOG Grade 0-1 6예, 2-3이 15예이었다(Table 5). Topotecan 화학치료는 2회에서 6회까지 시행하였으며 중앙값은 3회 이었다.

나) 관해율

topotecan치료에 의한 관해율은 감수성 재발의 경

우 PR 25%(2예), SD 25%(2예), PD 50%(4예)를 보였고, 불응성 재발의 경우 PR 15.4%(2예), SD 15.4%(2예), PD 69.2%(9예)를 보였다. SD이상 반응을 보인 관해율의 비교에 있어서 SR군(50%)이 RR군(31%)보다 더 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 6)($P=0.678$).

다) 생존기간

Topotecan치료를 시작한 날로부터 사망한 날까지를 생존기간으로 하였으며, topotecan을 투여한 21예 가운데 SR (8예)군의 중앙생존기간은 8개월이었고 RR(13예)은 7개월로 생존기간에 있어서 양군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.43$)

라) 부작용

Grade 4의 호중구감소증은 6예(28.3%), 혈소판감소증은 3예(14.3%)에서 관찰되었으며 Grade 4의 빈혈은 2예(9.5%)에서 관찰되었다.

고 찰

소세포폐암은 비소세포폐암에 비해 성장속도가 빠르고 조기에 원격 전이를 잘하여 치료를 받지않는 경우 중앙생존기간은 제한병기가 12주, 확장병기가 5주에 불과하지만¹⁴, 항암화학요법이나 방사선치료에 좋은 효과를 보이는 임상적 특징을 가지고 있다. 과거에 제한병기 환자들을 대상으로 수술 단독요법과 방사선단독요법을 각각 시행하였을 때 평균생존기간이 10개월, 5년 생존율은 5%에 불과하였다¹⁵. 이후로 소세포폐암은 전신성 질환이며 수술이나 흉부 방사선요법과 같은 국소 요법 만으로는 완치가 불가능하다고 인식되었다.

또한 단독화학약물요법보다는 복합화학요법이 반응율과 생존율 모두에서 현저한 향상을 보인다고 알려진 이후 복합화학요법이 소세포폐암 치료의 근간이 되어 왔다.

그러나 제한병기에서 완전반응을 보인 후에도 국소적, 전신적으로 재발하는 확률이 높아서, 장기생존율이 8~20%로 낮으며, 확장병기에서는 2년 이상의 장기생존자는 매우 드물다¹⁶⁻¹⁹. 이처럼 높은 재발율은 원발성암이 위치하는 곳이나 전이부위에 진단당시 이미 화학요법에 덜 민감하거나 저항성이 있는 clone들이 존재하기 때문일 것으로 추측하고 있다²⁰.

소세포폐암에 효과 있는 약제로는 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, cisplatin이 있으며²¹ 이들을 이용한 단독화학요법의 반응율은 cyclophosphamide 20-30%²², doxorubicin 40-50%²³, vincristine 20-30%²⁴, etoposide 40-80%²⁵, cisplatin 15%이하²⁶이다.

과거에 많이 사용된 복합화학요법 가운데 CAV(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine) 복합요법은 제한병기에서 전체 관해율이 80%(완전관해율 50%), 중앙생존기간이 14-16개월이었고, 확장병기에서 전체 관해율 40-80%(완전관해율 20%), 중앙생존기간이 6-8개월이었다²⁷. CAV요법에 실패한 소세포폐암 환자의 2차 구제치료로 etoposide와 cisplatin(EP)의 복합화학요법이 1985년 Porter등²⁸에 의하여 처음으로 시도되었으며 40-50%의 반응율을 보고하였다.

1988년 Einhorn등²⁹은 CAV요법으로 치료를 지속하는 경우에 비하여 CAV치료후 EP를 추가하는 경우에 중앙생존기간이 더 연장됨을 보고하여 CAV 단독으로는 소세포폐암의 일차적인 치료에 부적절함을 제시하였다. CAV요법 후의 2차치료로 EP요법이 높은 반응율을 나타냄은 두요법간에 교차내성이 없음을 시사하고 EP요법을 1차치료로 사용할 수 있는 근거를 제공하였다⁴⁻⁷. 1991년 Fu-kuoka등³⁰에 의한 제3상 비교연구에서 EP는 CAV보다 반응률이 높으며 생존기간도 유의하게 연장됨이 보고되었다. EP요법이 CAV요법에 비해 골수억제나 신경독성, 심장독성이 적어서 그후 EP요법

이 1차적인 치료로 널리 사용되고 있다.

Etoposide, cisplatin(EP) 복합화학요법은 전체 관해율 78%로써, 제한병기에서 전체 관해율은 89%(완전관해율 22%), 중앙생존기간 60주이었고, 확장병기에서 전체 관해율 67%(완전관해율 6%), 중앙생존기간 34주였다³⁰. etoposide(VP-16)는 소세포 폐암에 단일약제로는 가장 효과적이며, 세포 독성의 기전은 topoisomerase II 효소의 작용을 억제하여 DNA single ligand가 끊어지고 이에 따라 세포가 손상을 받게 된다. etoposide에 의해 topoisomerase II의 복제능력이 억제되고 cisplatin의 DNA손상에 의한 세포독성이 증가되어 이 두 약제의 상승작용이 일어나게 된다³¹. 이러한 두약제의 상승작용은 P388 murine leukemia model과 L1210 leukemia model에서 증명되었다³².

그러나 cisplatin은 오심과 구토, 신독성, 신경독성과 이(耳)독성 등이 심하기 때문에, cisplatin과 같은 백금유도체인 carboplatin과 etoposide를 병합한 EC요법이 시도되어 고령의 환자와 비혈액학적인 부작용이 심한 환자들에게 특히 좋은 대체 약물로 사용되고 있다³³. EC 병합요법을 사용한 본 연구에서 관해율과 부작용의 정도를 다른 자료들과 직접 비교할 수 없으나 비슷한 치료효과를 보이면서도 부작용이 적음을 확인할 수 있었다. 특히 본 연구의 대상중에서는 70세 이상의 고령 환자들이 10에 있었는데 이들에 대한 EC치료에 대한 부작용은 경미하였고 치료에 따른 부작용으로 조기에 치료를 중단하였던 경우는 없었다.

본 연구에서 병기에 따른 치료에 대한 관해율이 기존의 성적들에 비하여 낮은 경향이 있는데, 이는 제한병기와 확장병기의 분포 차이를 고려하여 해석할 필요가 있다. 보통 병기설정을 위한 철저한 검사들을 시행한 후 치료효과를 보고한 연구들에서는 제한기가 30% 정도에 불과한데 본 연구에서는 제한기가 68%로 병기의 분포가 역전되어 있기 때문이다. 소세포 폐암의 병기 결정을 위한 검사들로써 뇌,

골, 복부 검사 외에 양측 골수 검사까지 시행하는 것이 전향적인 연구를 위해서 필요하지만 임상에서는 특별한 경우가 아니라면 골수 검사까지는 시행하지 않는 것이 최근의 일반적인 동향이다³⁴.

최근에는 보통 관혈적인 골수 검사를 마지막 검사로 미루고 골수 검사 이전 단계의 검사들에서 전이 병소가 관찰되면 이미 원격지 전이가 있는 경우이어서 더 이상 치료 방침에 변화는 없게 되므로 골수 검사는 생략하는데, 그 이유는 다른 검사들에서 전이가 발견되지 않는 경우 골수 검사만으로 추가적인 원격지 전이가 발견되는 경우는 극히 드물기 때문이다. 단지 다른 검사들에서 모두 음성이어서 제한기로 생각되지만 말초혈액 소견에서 골수 전이가 의심되거나 LDH가 크게 상승되어 골수 전이가 의심될 때에 확인 목적으로 골수 검사를 하도록 권고되고 있다.

본 연구에서는 후향적인 치료 결과의 분석이므로 위와 같은 이유로 골수 검사를 시행한 경우는 없었고, 또한 골 스캔 검사도 골 전이를 진단하는데 예민도가 높은 검사이므로 진단 당시에서부터 있었던 골 전이나 골수 전이가 간과되었을 가능성은 극히 적을 것으로 추정된다.

실제로 EC치료를 진행 중에 또는 완료 후에 67명의 환자에서 새로운 전이가 발생하였고 이중에서 뇌전이가 15명, 골 전이가 9명, 림프절 전이가 5명, 간 전이가 3명, 부신 전이가 2명 있었다. 특히 뇌전이나 복부 전이는 다양한 병원에서 촬영된 CT나 MRI를 이용하여 진단 시 병기를 설정한 경우들도 있으므로 처음 병기 설정을 위한 검사에 발견되지 않았던 전이 병소가 추후로 발견되었을 경우도 있었을 것으로 생각된다.

병기에 따른 생존 기간도 기존의 보고들과 비슷한 결과를 얻었는데 제한기의 경우 본 연구에서 중앙생존기간이 17개월 2년 생존율이 41.9%로 보통 18-24개월의 중앙생존기간과 40-50%의 2년 생존율이 보고된 것과 비슷하였다. 확장 병기에 있어

서도 본 연구에서 중앙생존기간이 9개월이었는데 etoposide와 cisplatin 병합 치료로 9.4개월 정도 보고된 성적³⁵과 비슷하였다.

소세포폐암은 1 차항암치료가 완료된 후 1년 이내에 대부분의 환자에서 재발하고 2 차항암치료에 대해 잘 반응하지 않는다. 그리고 반응을 하더라도 관해 유지기간이 짧고 중앙생존기간은 4개월을 넘지 않는다. 따라서 재발된 경우 또는 처음 치료한 약물에도 반응하지 않은 경우에 사용하는 2차 구체 화학요법 약제에 대해서 많은 연구들이 있어 왔다.

Topotecan은 semi-synthetic camptothecin analogue로서 topoisomerase I 효소의 작용을 억제하는 약물이다. 1차 항암치료에 반응한 후 감수성 재발(SR)의 경우에 Watanabe등³⁶과 Schiller등³⁷은 33%의 관해율을 보고하였고, Depirre등³⁸은 감수성 재발(SR)에서 17%, 불응성 재발(RR)에서 2%의 관해율을 보고하였다. 또한 Ardizzoni등¹²은 감수성 재발에서 관해율은 37.8%, 중앙생존기간 6.9개월이었고, 불응성 재발에서는 6.4%의 관해율과 4.7개월의 중앙생존기간을 보고하였다. 본 연구에서 감수성 재발과 불응성 재발간에 관해율을 비교하기에는 대상군의 수가 적어서 통계적 유의성을 얻을수는 없었지만 감수성 재발에서 불응성 재발보다 관해율이 높은 경향만은 관찰할 수 있었다. 또한 수행능력상태가 불량한 환자들이어서 충분한 치료를 하지 못하였기 때문에 약물의 효과를 정확히 판단하기는 어려웠다.

제한병기 소세포폐암에 대하여 항암화학 치료만을 시행하는 것 보다 방사선 치료를 추가함으로써 3년 생존율을 약 5% 정도 향상시킨다고 한다^{39,40}. 그러나 제한병기의 소세포폐암에 대한 화학요법과 방사선 병합요법의 효과는 항암화학치료의 초기에 방사선치료를 시행한 경우들에서만 관찰되었기 때문에⁴¹ 최근에는 방사선 치료를 항암화학 치료 1-2 주기 중에 투여하도록 권고되고 있다. 본 연구에서도 방사선 치료는 되도록 초기에 시행되었고 식도

염과 Grade 3이상의 구내염이 5예에서 나타났으며 이로 인해 항암치료가 중단된 경우가 있었다.

그러나 확장병기에서 폐종양에 대한 방사선 치료를 추가하는 것은 관해율의 증가와 생존기간의 연장을 가져올 수 없어서 국소 치료는 의미가 없으며⁴², Bunn등⁴³은 항암화학요법과 방사선요법의 병합요법이 좀 더 심한 골수억제와 체중감소, 식도염 그리고 호흡기 합병증을 더 많이 초래하는 것으로 보고했다.

결론적으로 제한병기 및 확장병기의 소세포 폐암에 대한 EC화학요법은 좋은 치료효과를 보이면서 부작용은 적어서 고령의 환자들에게도 사용이 가능한 안전한 화학요법이었다. 또한 재발된 소세포폐암에 대하여 topotecan 치료의 효과에 대해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 추후 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

소세포폐암에 대한 항암화학치료에 etoposide와 cisplatin(EP) 또는 etoposide와 carboplatin(EC)이 가장 흔히 사용되는 병합요법인데, 전반적인 관해율은 75-85%(제한기 65-90%), 완전관해율은 20-30%(제한기 45-75%)로 보고되고 있다. 치료후 재발되는 소세포폐암환자에 대하여 구제(salvage)화학요법제로 topotecan을 사용하였을 때 90일 이내에 재발되는 불응성 재발(refractory relapse, RR)인 경우 관해율이 6.4%인 반면에, 90일 이후에 재발되는 감수성 재발(sensitive relapse, SR)에서는 37.8%의 관해율이 보고되고 있다. 저자는 EC요법과 2차 구체화학요법으로 topotecan요법의 치료효과와 부작용을 조사하여 기존의 성적들과 비교하고자 하였다.

대상 및 방법 :

1996년부터 2002년 6월까지 전남대병원 내과에서

소세포 폐암으로 치료를 받았던 환자들 중에서 EC요법과 재발되어 topotecan구제 화학요법을 받은 환자를 대상으로 임상경과를 후향적으로 조사하였다. 일차치료로서 etoposide 100 mg/m^2 (day 1-3), carboplatin 300 mg/m^2 (day 1)을 3주 이상의 간격을 두고 투여하여, 3주기 이상 화학요법을 받은 경우들을 대상으로 하였고, 이차치료로 topotecan을 투여한 경우에는 1.5 mg/m^2 을 제 1일에서 제 5일까지 3주 간격으로 2주기 이상 받은 환자들을 대상으로 하였다. 치료에 대한 반응의 평가는 완전관해(complete remission, CR), 부분관해(partial remission, PR), 불변(stable disease, SD), 진행(progressive disease, PD)으로 구분하였고 생존 기간은 치료시작일로부터 중앙생존기간(median survival time, MST)으로 표기하였다.

결 과 :

총 101예에서 1차 선택 약제로 EC요법 후 관해율은 57.4%(58예)로 CR은 15.8%(16예), PR은 41.6%(42예)이었다. 제한기(69명)에서의 관해율은 69.6%(48예)로 CR은 23.2%(16예), PR은 46.4%(32예)였으며, 확장기(32명)에서의 관해율은 31.3%(10예)로 모두 PR반응을 보였다. 수행 능력(performance status score, PS)과 동통, 호흡곤란, 기침 등 임상증상의 변화를 평가하였는데 58예(57.4%)에서 전신상태와 증상의 호전을 보였다. 전체 관해군의 관해 유지기간(중앙값)은 10.3개월(5.8개월~57.7개월)이었고 치료에 따른 호중구 감소증(G4)은 24예(23.8%), 혈소판감소증(Grade 4)은 2예(2%)에서 관찰되었다.

1차 화학치료에 불응하여 바로 다른 약제로 바꾸어 치료한 9예와 1차 치료 후 2차구제화학요법을 받지 않았던 71예를 제외한, 21예의 환자들은 EC요법으로 SD이상 반응을 보였으나 재발하여 topotecan을 투여 받은 군이었다. 총 21예 중 관해율은 SR군(8예)의 경우 PR 25%(2예), SD 25%(2예), PD 50%(4예)를 보였고, RR군(13예)에서는

PR 15.4%(2예), SD15.4%(2예), PD 69.2%(9예)를 나타냈으나 유의한 차이는 아니었다. 생존 기간의 비교에서도 SR군은 MST 8개월로 RR군의 MST 7개월과 비교하여 유의한 차이는 없었다. 치료에 따른 독성으로 호중구감소증(Grade 4)은 6예(28.3%), 혈소판감소증(Grade 4)은 3예(14.3%)에서 관찰되었다.

결 론 :

EC와 topotecan 치료 모두 기존의 보고들과 비슷한 관해율을 보였으며 수용 가능한 정도의 부작용이 관찰되었다.

참 고 문 헌

1. 사회통계국 인구분석과. 사망원인 통계연보 2001년
2. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982;66:439-49
3. Sierocki JS, Hilaris BS, Hopfan S, Martini N, Barton D, Golbey RB, et al. cis-Dichlorodiammineplatinum(II) and VP-16-213: an active induction regimen for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1593-7
4. Evans WK, Osoba D, Feld R, Shepherd FA, Bazos MJ, DeBoer G. Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3: 65-71
5. 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* 1982;1:141-6
6. Natale RB, Wittes RE. Alternating combination chemotherapy regimens in small-cell

- lung cancer. *Semin Oncol* 1985;12(1 Suppl 2):7-13
7. Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, Greco FA. Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer. *Cancer* 1991;67(1 Suppl):231-44
8. Viren M, Liippo K, Ojala A, Helle L, Hinkka S, Huovinen R, et al. Carboplatin and etoposide in extensive small cell lung cancer. *Acta Oncol* 1994;33:921-4
9. Bishop JF. Carboplatin/etoposide in small cell lung cancer. *Oncology* 1992;49 Suppl 1:11-7
10. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidas P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-7
11. Schiller JH. Topotecan in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24(Suppl 20):S20-33
12. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2090-6
13. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995;12:199-200
14. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973;4:31-42
15. Miller AB, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1969;6:2:501-5
16. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1434-41.
17. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, Linnoila RI, Anderson MJ, Cohen MH, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 1990;8:396-401
18. Aisner J, Alberto P, Bitran J, Comis R, Daniels J, Hansen H, et al. Role of chemotherapy in small cell lung cancer: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer workshop. *Cancer Treat Rep* 1983;67:37-43
19. Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS, Bunn PA, Carney DN, Glatstein E, et al. Small cell lung cancer 1973-1983: early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:515-39
20. Sandler AB. Current management of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24:463-76
21. Murray N. Treatment of small cell lung cancer: the state of the art. *Lung Cancer* 1997;17 Suppl 1:S75-89
22. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV,

- Lynn M, Krauss S, Durant JR. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer*. 1979;44:406-13.
23. Perez CA, Krauss S, Bartolucci AA, Durant JR, Lowenbraun S, Salter MM, 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* 1981;47:2407-13
24. Dombrowsky P, Hansen HH, Sorensen PG, Hainau B. Vincristine (NSC-67574) in the treatment of small-cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1976;60:239-42
25. Carney DN, Grogan L, Smit EF, Harford P, Berendsen HH, Postmus PE. Single-agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. *Semin Oncol* 1990;17(1 Suppl 2):49-53
26. Grant SC, Gralla RJ, Kris MG, Orazem J, Kitsis EA. Single-agent chemotherapy trials in small-cell lung cancer, 1970 to 1990: the case for studies in previously treated patients. *J Clin Oncol* 1992;10:484-98
27. Markman M. Chemotherapy with curative potential in small cell carcinoma of the lung. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988;2:375-82
28. Porter LL 3rd, Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, Greco FA. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for refractory small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1985;69:479-81
29. Einhorn LH: Initial therapy with cisplatin plus VP-16 in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471
30. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, 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;83:855-61
31. Madrigal PA, Manga GP, Palomero I, Gomez RG. VP-213 combined with cis-platinum (CDDP) in the treatment of small cell carcinoma of the lung(SCLC). *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;7:203-4.
32. Schabel FM, Trader MW, Laster WK : Cis-dichloro-diammineplatinum (II) combination chemotherapy and cross resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep* 1979;63: 1459
33. Larive S, Bombaron P, Riou R, Fournel P, Perol M, Lena H, et al; Groupe Lyon-Saint Etienne d'Oncologie Thoracique. Carboplatin-etoposide combination in small cell lung cancer patients older than 70 years: a phase II trial. *Lung Cancer* 2002;35:1-7
34. Adjei AA, Marks RS, Bonner JA. Current guidelines for the management of small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1999 Aug;74(8): 809-16
35. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al; The Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91
36. Watanabe K, Fukuoka M, Niitani H, for the Topotecan Lung Cancer Cooperative Study

- Group, Japan. Phase II trial of topotecan for small cell lung cancer(SCLC)[abstract 222]. Lung Cancer 1997;18(Suppl 1):58
37. Schiller JH, Kim K, Hutson P, DeVore R, Glick J, Stewart J, et al. Phase II study of topotecan in patients with extensive-stage small-cell carcinoma of the lung: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. J Clin Oncol 1996;14:2345-52
38. Depierre, A, von Pawel, J, Hans, K. Evaluation of topotecan (Hycamtino) in relapsed small cell lung cancer (SCLC): a multicentre phase II study. Lung Cancer 1997;18(suppl1), 35
39. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992;327: 1618-24
40. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol 1992;10:890-5
41. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1993;11:336-44
42. Williams C, Alexander M, Glatstein EJ, Daniels JR. Role of radiation therapy in combination with chemotherapy in extensive oat cell cancer of the lung: a randomized study. Cancer Treat Rep 1977;61:1427-31
43. Bunn PA Jr, Lichter AS, Makuch RW, Cohen MH, Veach SR, Matthews MJ, et al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. Ann Intern Med 1987;106:655-62
-