

□ 원 저 □

소세포폐암의 2차요법으로서의 Topotecan의 치료효과

원광대학교 의과대학 내과학교실

김학렬, 양세훈, 정은택

= Abstract =

Clinical Study of Topotecan as Second-Line Treatment in Small Cell Lung Cancer

Hak-ryul Kim, M.D., Sei-Hoon Yang, M.D. and Eun-Taik Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University, School of Medicine, Iksan, Korea

Background : The majority of chemotherapy-treated small cell lung cancers(SCLC) patients eventually recur. Although many patients are in excellent physical condition at the time of recurrence, few drugs or drug combinations are capable of effecting a tumor regression in this setting. Topotecan, a topoisomerase I inhibitor, is one of the more widely studied single agents in SCLC. The aim of this study was to determine the response rate, survival and toxicity of topotecan as a second line treatment in SCLC.

Methods : 19 patients with measurable SCLC, progressive during the first line chemotherapy (9 cases) or recurrent after the first line chemotherapy(10 cases), were enrolled in this study. Topotecan was administered as a 30-minute daily infusion at a dose of 1.5mg/m² for 5 consecutive days, every 3 weeks.

Results : The overall response rate was 26.3%(5/19, CR 2, PR 3, SD 3, PD 11). The median survival was 24 weeks. The response rate and survival were poor in the nonresponders during first chemotherapy, those who were refractory to the first chemotherapy(recurrent within 3 months after completion of first chemotherapy) and extensive disease, but the results were not statistically significant. The toxicities were mainly hematologic and anemia grade III 1/90, leukopenia grade III 6/90 IV 4/90, thrombocytopenia grade III 1/90 IV 1/90, vomiting grade III 1/90 of cycles were occurred. There was no treatment-related deaths due to severe myelosup-

*이 논문은 2000년도 원광대학교 교내연구비의 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence :

Eun-Taik Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University Hospital

344-2 Sinyong-dong, Iksan, 570-711, Korea

Phone : 063-850-1073 Fax : 063-850-2025 E-mail : jetpul@wonkwang.ac.kr

pression.

Conclusion : Topotecan can be an active second line chemotherapeutic agent for treating SCLC. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 230-240)

Key words : Small cell lung cancer. Second line chemotherapy Topotecan.

서 론

폐암은 해마다 그 발생이 증가하고 있으며, 폐암환자의 86%는 진단 후 5년 이내에 사망하며, 진단 당시에 전체 환자의 15%만이 국소 제한적으로 근치적 수술 제거가 가능하며, 25%는 국소진행(주위 림프절 침범) 되었고, 55% 이상은 원격전이 되어 있으며, 국소 제한된 경우에도 재발이 빈번하여 5년 생존율이 50%에 겨우 이르는 예후가 매우 불량한 암의 하나로서 미국에서 전 암사망자중 남자의 31%, 여자의 25%가 폐암에 기인한다¹. 폐암은 임상적 양상에 의해 소세포폐암과 비소세포폐암으로 구분되며, 소세포폐암은 전체폐암의 18%를 차지하며¹, 한국의 1997년 대한 결핵 및 호흡기 학회의 집단조사(3794명의 폐암환자 대상)에서도 16.8%를 차지하고 있다².

소세포폐암은 종양배가 시간이 30일밖에 안되는, 매우 성장이 빠르며 원격전이를 잘하는 종양으로서 치료를 하지 않을 경우에는 중앙생존기간이 6-17주밖에 되지 않는 매우 예후 불량한 종양이며, 복합화학요법을 실시할 경우에는 중앙생존기간이 40~70주에 이른다¹. 흔히 사용되는 복합화학요법은 EP(etoposide, cisplatin)이며 치료의 반응은 제한성병기(limited disease)에서의 반응율이 90~95%이고 이중 완전반응은 50%이며 중앙생존기간은 14~18개월로써 20~30%의 환자에서 완치되는 것으로 알려져 있다. 반면 확장성병기(extensive disease)에서의 반응율은 60~80%에 달하고 완전반응은 약 30%이며 중앙생존기간은 10~12개월 정도이며 대부분 2년 이내 사망하는 것으로 알려져 있다¹. 그 외에 CAV(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine), 그리고 CAV/EP 교대 복합화학요법등이 있으나, EP보다 반응율이 양호하지는 않다³.

이렇듯 소세포폐암은 복합화학요법에 높은 반응율을 보이거나, 대부분은 다시 재발한다. Ebi등⁴의 보고에 의하면 1차 화학요법을 실시받은 159명의 소세포 폐암환자중 77%(123명)가 반응을 보였으나, 반응군 123명중 71.5%(88명)가 재발하였고, 재발군 88명중 수행상태(performance status, 이하 PS)가 양호한 48명에 2차화학요법을 실시하여 33%(16명)에서 반응을 확인할 수 있었고, 재발군의 전반적인 중앙생존기간은 2~4개월에 불과하였다. 1차 화학요법이 EP일 때 비록 EP에 반응을 보였더라도 재발하였을 경우에 2차 화학요법으로서 CAV를 채택한 경우에도 반응율은 14%로서 매우 불량하였다⁵. 이렇듯 소세포 폐암이 재발한 경우에 2차 화학요법의 반응성적은 매우 실망스럽다.

Topotecan은 camptothecin식물의 추출물로서 topoisomerase I의 억제작용으로서의 항암작용을 나타내며, 난소암에서 효과가 인정되었고 이어 폐암 특히 소세포폐암에서도 효과가 있어, 소세포폐암의 1차 요법으로 확장기에서 단독사용시에 39%의 반응율과 10.0개월의 중앙생존기간을 보여주었으며⁶, 1차 화학요법 후 재발군에서의 2차요법으로서 topotecan 단독요법시에는 22%의 반응율과 5.9개월의 중앙생존기간을 발표한 일부 연구결과가 있다⁷. 국내문헌에 발표된 소세포폐암의 복합화학요법의 결과는 총 9편으로 EP요법 4편, CAV/EP 교대요법 3편, VIP(Vepesid, Ifosfamide, Cisplatin) 2편이며, 모두 1차 화학요법으로서의 결과이다⁸.

이에 저자들은 소세포폐암에서 1차화학요법에 반응이 없거나, 반응이 있더라도 재발한 경우에 있어서 2차 화학요법으로서 topotecan 단독요법을 실시하며, 그 결과를 임상적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 3월부터 2001년 2월까지 원광대학병원에서 소세포폐암으로 진단받은 후 3회의 1차화학요법 후 반응을 보이지 않은 9예와 6회의 1차화학요법 종료 후 반응을 보인후 재발한 10예 총 19예를 대상으로 하였다. 대상환자의 선정기준은 조직병리학적으로 확진된 소세포폐암으로 계측 가능한 병변이 있고, 환자의 PS는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)기준으로 2이하이며, 골수, 간 및 신기능이 적절한 환자를 대상으로 하였고(Hb 10g/dL 이상, WBC 4,000/mm³ 이상, platelet 100,000/mm³ 이상, bilirubin 2.0mg/dL 미만, AST, ALT 100 IU/dL 이하, creatinine 1.5 mg/dL 이하), 해부학적 병기는 대상선정 기준에 포함시키지 않았으나, 치료시작 전에 환자의 병기를 결정하기 위한 적절한 검사를 시행하였고, 그 결과에 따라 중앙이 한쪽 폐, 동측 폐문부, 양측 종격동 및 양측 쇄골상와 림프절을 동반한 경우는 제한기, 그 이상의 부위를 침범한 경우는 확장기로 나누었다.

2. 방 법

화학요법은 Topotecan(Hycamtin®, Glaxo-Smith-Kline) 1.5mg/m²를 3주간격으로 매 1일째부터 5일째까지 5일간 30분간에 걸쳐 정맥주사 투여하였으며 3주기후에 화학요법 반응정도를 재 계측하였고 총 6주기 실시하였다. 매회 항암제 투여하기 전과 후에 일반 혈액검사 및 생화학검사를 시행하여 그 결과에 따라 항암제투여 여부 및 용량을 결정했다. 즉, 말초 혈액의 백혈구 수가 3,000/mm³이하이거나 혈소판수가 100,000/mm³이하이면 화학요법을 1주 연기하였고, Grade IV(WHO기준)의 백혈구 혹은 혈소판 감소를 나타낸 경우에는 다음 치료시에 항암제 용량을 각각 20%씩 감량하여 투여하였다.

치료반응의 평가는 매 주기직전에 이학적검진, 흉부

단순촬영을 실시하였고, 3주기와 6주기 화학요법 후에 상복부 포함 흉부, 두부의 전산단층촬영, 골주사로 병변의 변화를 재 계측하였다.

3. 치료 효과의 판정

처음 대상 환자는 24예였으나, 치료도중에 치료거부 또는 심한 합병증으로 탈락한 5예를 제외한 19예를 치료 관찰하였다. WHO의 기준⁹⁾에 따라, 임상적으로 계측이 가능한 병변이 완전히 소실된 경우에 완전반응(complete response, CR), 종괴용적이 50%이상 감소된 경우를 부분반응(partial response, PR), 종괴용적이 50%미만 감소하거나 25%미만 증가하는 경우를 불변병변(stable disease, SD), 그리고 종괴용적이 25%이상 증가하거나 새로운 병변이 발생하는 경우를 진행성병변(progressive disease, PD)으로 정의하였다. 생존여부의 확인은 환자기록부, 전파문의를 이용하였다. 그리고 화학요법에 의한 독성의 판정은 WHO기준에 따라 분류하였다. 연구 관찰기간은 1999년 3월부터 2001년 12월 31일까지였다.

4. 통계 분석

생존기간은 치료시작일로부터 사망일까지로, 반응 지속기간은 반응이 확인된 날로부터 진행성병변이 관찰된 시기까지, 무병생존기간은 완전반응 판정을 받은 날로부터 재발이 확인된 날까지로 하였으며, Kaplan-Meier법으로 생존율 및 중앙생존기간을 구하였고 비교군과의 통계적 유의성은 Log-rank 검정법으로 분석하였고, 비교군 간의 치료 반응율의 비교는 Chi-square 검정하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

1차 화학요법에 실패하거나 1차 화학요법 종료 후에 재발한 24례중, 치료 도중 치료거부, 심한 합병증으

Table 1. Patient characteristics

	Number of patients
Mean age, years	62.9 (52-77)
Sex	
male : female	14 : 5
Anatomic stage	
limited	9
extensive	10
Performance status	
ECOG 0, 1	12
2	7
Metastatic sites	
liver	5
brain	2
spinal cord	2
bone	2
pericardium	1

로 탈락한 5예를 제외한 총 19예의 소세포폐암 환자로서 남 : 녀 = 14 : 5 였고, 평균 연령 62.9세였고, 해부학적 병기상 제한기 : 확장기 = 9 : 10 였다. (1차 치료시에는 제한기 : 확장기 = 12 : 7, 3예가 재발하면서 확장기로 발전하였음). 10예의 확장기 환자의 전이 장기는 간장 5예, 대뇌 2예, 척수 2예, 골 2예, 심낭 1예였다. PS는 ECOG 0-1, 12예, 2, 7예였다 (Table 1). 1차 화학요법은 EP 17예, CAV 1예, VIP 1예였으며, 1차 화학요법 3주기후의 재발정에서 반응이 없었던 (nonresponder) 9예, 1차 화학요법에 반응을 보인후 재발한 10예 (CR 4, PR 6) 총 19예였다 (Table 2).

2. 치료 반응

전 19예중 CR 2예, PR 3예, SD 3예, PD 11예로서 반응율은 26.3% (5/19)였으며, 1차 화학요법 3주기 후의 무반응군 9예는 PR 2예, SD 3예, PD 4예로서 반응율 22.2% (2/9), 1차 화학요법의 반응군

Table 2. Response of 1st line chemotherapy

	Number of patients
1st regimen	
EP	17
CAV	1
VIP	1
Response of 1st regimen	
no response after 3 cycles	9 (SD 5, PD 4)
response after 6 cycles	10 (CR 4, PR 6)

EP (etoposide, cisplatin),
CAV (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)
VIP (vepesid, ifosfamide, cisplatin)

10예는 CR 2예, PR 1예, PD 7예로서 반응율 30% (3/10)이었으며, 양군간의 유의한 차이는 없었다. 1차 화학요법 종료후 재발군을 재발한 시기를 기준으로 하여 반응율을 비교하였다. 1차 화학요법 종료 3개월 이내에 재발한 6예의 반응은 CR 1예, PD 5예로서 반응율 16.6% (1/6)였고, 3개월 이후에 재발한 4예의 반응은 CR 1예, PR 1예, PD 2예로서 반응율 50% (2/4)였으나, 대상 예가 적은 탓으로 통계적 유의성에 이르는 못하였다 (Chi-square 검정). 해부학적 병기에 따른 반응은 제한기 9예는 CR 2예, PR 2예, SD 1예, PD 4예로서 반응율 44.4% (4/9)였고, 확장기 10예는 PR 1예, SD 2예, PD 7예로서 반응율 10% (1/10)로서 차이를 보여줬으나 통계적 유의성에 이르는 못하였다 (Table 3). 전 대상군의 반응 지속기간의 중앙값은 14주였다.

3. 생존 기간

전 19예의 중앙 생존기간은 24주였으며, 1차 화학요법 3주기 후의 무반응군과 반응군의 중앙 생존기간은 각각 17주, 24주였으며, 1차 화학 6주기 종료후 3개월 이내에 재발한 군과 3개월 이후에 재발한 군의 중앙 생존기간은 각각 14주, 39주 였으나 대상예수가 적은 탓으로 통계적 유의성에 이르는 못하였고, 제

Table 3. Response evaluation

	CR	PR	SD	PD	Response rate
Total	2	3	3	11	26.3%
Response to 1st regimen					
Nonresponders (n=9)		2	3	4	22.2%
Responders (n=10)	2	1		7	30.0%
Time of recurrence					
≤3 months (n=6)	1			5	16.6%
>3 months (n=4)	1	1		2	50.0%
Anatomic stage					
Limited (n=9)	2	2	1	4	44.4%
Extensive (n=10)		1	2	7	10.0%

All differences are statistically insignificant.

Table 4. Median survival time

	Survival time(weeks)
Total	24
Response to 1st regimen	
Nonresponders (n=9)	17
Responders (n=10)	24
Time of recurrence	
≤3 months (n=6)	14
>3 months (n=4)	39
Anatomic stage	
Limited (n=9)	36
Extensive (n=10)	16

All differences are statistically insignificant.

한기와 확장기의 중앙 생존기간도 각각 36주, 16주였으나 역시 통계적 유의성에 이르지지는 못하였다 (Kaplan-Meier analysis, Log-rank test) (Table 4). 무병생존기간은 CR에 이른 환자가 2예에 불과해 임상적 의의가 없었다.

4. 화학요법의 부작용

혈액학적 부작용은 평가가능한 총 90주기의 화학요법

Table 5. Toxicities in all courses (n=90)

WHO Grade	III	IV
Anemia	1	
Leukopenia	6	4
Thrombocytopenia	1	1
Vomiting	1	

중 WHO 기준으로 빈혈은 grade III (Hb 6.5~7.9 g/dL)가 1회, 백혈구 감소증은 grade III (1,000~2,000/mm³)가 6회, grade IV (<1,000/mm³)가 4회였으며, 혈소판 감소증은 grade III (25,000~50,000/mm³)가 1회, grade IV (<25,000/mm³)가 1회였으며, 비혈액학적 독성은 오심 및 구토가 grade III (하루에 구토 6-10회)가 1예였다. 혈액학적 및 비혈액학적 부작용으로 화학요법의 용량은 감소하였으나, 부작용 자체에 의해서 치료가 중단된 경우는 없었다 (Table 5).

고 찰

소세포 폐암은 서론에서 언급한 바와 같이 1차 화학요법에 반응율이 매우 높으나, 대부분이 1차 화학요법 종료 1년 이내에 진행내지 재발하여, 2차 화학요

법에 대한 성적은 매우 불량하다¹⁻³. 2차 화학요법에 서 단일 약제 사용시에 반응율은 10~30%에 불과하고, 복합 약제 사용시에 반응율은 40%를 높지 못한다^{4,10}. 2차 화학요법에 의한 반응 지속기간은 6개월 이상이 1/4도 되지 못하며, 중앙생존기간도 2.5개월에 지나지 않는다^{4,10}. 더우기 소세포폐암이 재발시에는 환자의 PS도 불량해져 2차 화학요법의 불량한 성적과 함께 과연 소세포 폐암에서 2차 화학요법의 실효성에 대한 회의가 생기기에도 하나, Spiro등¹¹은 소세포 폐암 환자에서 재발된 경우에 2차 화학요법을 실시한 군(105명)과 실시하지 않은 군(106명)을 비교한 결과, 2차 화학요법 실시군의 반응율은 25.6%였으며, 중앙생존 기간은 각각 20주와 11주로서 유의한 차이를 보여주었다.

2차 화학요법의 지금까지의 방법은 크게 4가지로 나눌 수 있다. 첫번째는 고용량 화학요법으로서 Kubota등¹²의 보고에 의하면 Cisplatin, Vincristine, Adriamycin, Etoposide(CODE)의 고용량을 17명의 재발된 소세포 폐암 환자에게 투여하여 88%(15/17, CR 5, PR 10)의 높은 반응율과 245일(CR군)과 156일(PR군)의 중앙생존기간, 30%의 1년 생존율을 보였으며, 골수기능 억제제는 전 환자에서 발생하였으나, 독성에 의한 사망은 없었다고 하였다. 그러나 대상예가 17예로 적고, 고용량 화학요법의 후속 연구 보고가 없어서 더 많은 대상군의 추가 보고가 있어야겠다. 두번째는 비록 재발하였을지라도 1차 화학요법에 반응을 보였다면, 2차 화학요법으로 다른 복합요법보다는 1차 화학요법을 재실시하는 방법이다. Postmus등¹³에 의하면 1차 화학요법 CDE(cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide)에 반응을 보인 후 재발한 37예에서 2차 화학요법도 1차와 같이 CDE를 실시한 결과 62%(23/37, CR 6, PR 17)의 반응율을 보였다. 세번째는 PS가 양호치 못한 고령환자에게 사용하였던 지속적 etoposide 경구요법으로서, 1차 화학요법후 재발군에서도 어느 정도의 반응을 보였다. 1차 화학요법으로서 CAV 사용군에서는 50%, EP 사용군에서는 44%의 반응율을 보였으며¹⁴,

1차 화학요법으로서 CAV/EP 교대 화학요법을 실시한 군에선 25%의 반응율을 보였다¹⁵. 네 번째는 1차 화학요법과는 전혀 다른 비교자 복합요법을 2차 화학요법으로 사용한다. 소세포폐암에서의 2차 화학요법 실시는 2가지의 경우가 해당되겠다. 1차 화학요법 3주기 실시에도 반응이 보이지 않은 무반응군과 1차 화학요법에 반응을 보인 반응군에서 1차 화학요법 6주기 완료후 재발을 보인 재발군으로 나눌 수 있다. 1차 요법이 CAV일때 2차 요법으로 EP 사용시에, 1차요법 3주기후의 무반응군에서는 15%의 반응율¹⁶, 1차요법 완료후 반응을 보인후의 재발군에서는 55%의 반응율¹⁷을 보였다. 반면 1차요법이 EP일 때 2차요법으로 CAV사용시에는 1차요법 무반응군에서는 8%의 반응율¹⁸, 1차요법 완료후의 재발군에는 14%의 반응율⁵을 보였다. 2차요법으로 EP사용군이 CAV사용군보다 반응율이 높다. 그러나 1990년대 이후에 소세포폐암에 있어서 CAV보다 EP가 보편적으로 사용되고 있어서 2차 화학요법으로서 EP의 역할은 매우 제한되어 있다. 일반적으로 사용되는 EP를 1차요법으로 실시할 경우에 반응율이 매우 불량하여 새로운 약제 즉, topotecan, irinotecan, paclitaxel 등에 의한 새로운 화학요법이 시도되고 있다.

Topotecan은 camptothecin의 수용성 반합성유도체로서 topoisomerase I 억제 기능이 있어 난소암 등에서 항암작용이 인정되어 왔으며¹⁹, 소세포 폐암에서도 시도되어 왔다. 확장기의 소세포 폐암에서 topotecan 단독을 1차요법으로 사용시 39%(19/48)의 반응율과 10개월의 중앙생존기간을 보여주었다⁶. Ardizzoni 등⁷은 소세포 폐암의 재발군 92예에서 2차요법으로 topotecan 단독요법 사용시에 반응을 22%(20/92, CR 7, PR 13), 중앙생존기간 5.4개월을 보여주었다. Pawel 등²⁰은 3상 임상시험으로서 소세포 폐암 재발군에서 2차요법으로 topotecan 단독요법 107예와 CAV 복합요법 104예에서 반응율은 각각 24.3%(26/107, PR 26)와 18.3%(19/104, CR 1, PR 18)이었고, 중앙생존기간은 각각 25주, 24.7주로서 topotecan 단독군이 CAV 복합군보다 반응

율은 높았으나, 통계적 유의성에 이르지지는 못하였다. 즉 2차요법으로서 topotecan 단독요법의 보고된 반응율은 22%⁷, 24.3%²⁰이다. 이어 Ardizzoni등²¹은 116예의 재발군에서 topotecan+cisplatin 복합요법으로 2차요법을 실시해(다기관, 제2상 임상시험) 25.9%(30/116, CR 3, PR 27)의 반응율을 보고하였다.

저자들의 소세포폐암의 2차요법으로 topotecan 단독요법시의 반응율은 26.3%(5/19, CR 2, PR 3, SD 3, PD 11)로서 기존의 보고들^{7, 20}과 유사하다.

Topotecan 포함 복합요법으로서 시도된 topotecan+cisplatin 복합요법의 반응율 25.9%²¹은 단독요법의 22%와 유의한 차이가 없어 소세포폐암 재발군에서는 topotecan 포함 복합요법보다는 단독요법이 보편적으로 용이하게 이용되리라 생각된다.

Irinotecan(camptothecin-11)은 역시 topoisomerase I 억제제로서 topotecan과 유사한 작용을 지니고 있으며 확장기 소세포폐암의 1차요법시 EP와 비교한 결과(제3상시험), irinotecan+cisplatin과 EP의 반응율은 각각 84.4%(65/77, CR 2, PR 63), 67.5%(52/77, CR 7, PR 45)이었으며, 중앙생존기간은 각각 12.8개월, 9.4개월로서 유의하게($p=0.002$) irinotecan+cisplatin이 EP보다 우월한 결과가 나왔다²². 2차요법으로서 irinotecan+etoposide는 반응율 71%(17/24, CR 3, PR 14), 중앙생존기간 271일을 보였으며²³, irinotecan+cisplatin은 반응율 78%(18/23, PR 18), 중앙생존기간 251일을 보여주었다²⁴.

Paclitaxel은 소세포폐암의 2차요법시에 paclitaxel 단독요법은 반응율 29%(7/24, PR 7), 중앙생존기간 3.6개월이었으며²⁵, paclitaxel+carboplatin 복합요법은 반응율 73.5%(25/34, CR 2, PR 23), 중앙생존기간 7.8개월의 매우 우수한 성적으로 보였으나, 대상군의 PS(ECOG)가 1 이하이며, 전 대상예가 1차요법에 cisplatin을 사용하지 않은 군이어서 대상군의 선정에 문제가 있다고 지적되었다²⁶.

소세포폐암의 재발군에서의 2차요법에 있어서 사용

되는 새로운 약제들 중 irinotecan+cisplatin의 성적이 가장 우수하나 대상예가 23예로서 적고, 아직 제3상의 비교 임상시험 결과가 나오지 않아서 아직 그 결과를 기다리고 있으며, paclitaxel+carboplatin 역시 같은 상황으로서 현재로서는 새로운 약제 포함요법 중 어느 것이 가장 우수한지는 판단하기 어렵다.

Giaccone 등²⁷은 소세포 폐암 재발시에 2차요법으로 teniposide를 투여하여 33.3%(11/33)의 반응율을 보였는데, 이를 다시 재발한 시점을 기준으로 하여, 1차 요법 완료 80일 이내에 재발한 1차요법 refractory군(이하 refractory군)과 80일 이후에 재발한 1차요법 sensitive군(이하 sensitive군)의 반응율은 각각 12.5%(2/16), 52.9%(9/17)로서 sensitive군의 반응율이 좋았으며, Johnson등¹⁴도 2차요법으로 etoposide 지속경구요법을 실시한 결과 45.5%(10/22)의 반응율을 보였으나, 1차화학요법 완료 90일 이내 재발한 refractory군과 90일 이후 재발한 sensitive군의 반응율은 각각 12.5%(1/8), 64.2%(9/14)로서 서로 유의한 차이를 보여주었다. 그리고 topotecan 단독요법을 2차요법으로 시행한 경우에 있어서도 재발시점 3개월을 기준으로 한 sensitive군과 refractory군의 반응율은 각각 37.7%(17/45, CR 6, PR 11), 6.4%(3/47, CR 1, PR 2)로서 역시 같은 양상을 보여주었다⁷. 즉 1차요법 완료후 재발시점이 늦을수록 반응율은 좋았다.

그리고 Giaccone등²⁷은 1차요법에 반응을 보였던 반응군과 반응을 보이지 않은 무반응군의 teniposide 단독 2차요법의 반응율은 각각 83%(10/12), 0%(0/7)이었고, Johnson등¹⁴도 1차요법 반응군과 무반응군에서 경구 지속 etoposide 2차요법의 반응율은 각각 55.6%(10/19), 0%(0/4)로서 1차요법 무반응군의 2차요법 실시에 따른 문제점을 제기하였으며, Ardizzoni등⁷도 topotecan 단독 2차요법시에도 1차요법 반응군과 무반응군의 반응율은 27.1%(19/70), 4.3%(1/23)로서 1차요법 반응군의 반응율이 1차요법 무반응군보다 양호하였다.

본 연구에서는 1차 반응 무반응군(9예)와 반응군

(10예)의 반응율은 각각 22.2%(2/9, PR 2, SD 3, PD 4), 30.0%(3/10, CR 2, PR 1, PD 7)이었고 (Table 3), 중앙생존기간은 각각 17주, 24주로서, 통계적 유의성에 이르는 못하였으나 1차요법 반응군의 반응율 및 생존율이 양호하였다 (Table 4). 반응율이 반응군보다는 낮지만, 외국의 보고보다는 높게 나왔는데 이는 외국의 보고는 1차요법 6주기 완료후의 무반응군이었으나, 저자들의 경우에는 1차요법 3주기 완료후의 무반응군이어서 외국의 보고보다 비교적 빨리 항암제에 의한 내성세포의 발생이 적은 시점에 2차요법을 실시한 탓이 아닌가 생각된다. 그리고 1차요법 반응군(10예)을 1차요법 완료 3개월 이내에 재발한 refractory군(6예)과 3개월이후에 재발한 sensitive군(4예)으로 구분하여 비교한 반응율은 각각 16.6%(1/6, CR 1, PD 5), 50%(2/4, CR 1, PR 1, PD 2) (Table 3)이었고, 중앙생존기간은 각각 14주, 39주로서 (Table 4), 대상예가 적은 탓으로 통계적 유의성에 이르는 못하였으나 sensitive군이 refractory군보다 반응율, 생존율이 양호하였다.

소세포폐암의 예후추정에 있어서 가장 중요한 인자는 해부학적 병기 즉 제한기, 확장기의 차이로서 반응율 및 생존율에 결정적인 영향을 미치는데^{1,3}, 본 연구에서도 2차요법시에 제한기(9예)와 확장기(10예)의 반응율을 각각 44.4%(4/9, CR 2, PR 2, SD 1, PD 4), 10.0%(1/10, PR 1, SD 2, PD 7)이었고 중앙생존기간은 각각 36주, 16주 이었다 (Table 3, 4).

Topotecan 사용시의 독성 부작용은 측정가능한 총 90주기의 화학요법중에서 빈혈은 WHO grade III 1예, 백혈구 감소증은 III 6예, IV 4예, 혈소판 감소증은 III 1예, IV 1예, 구토는 III 1예로서 비교적 비혈액학 독성은 적었다 (Table 5). Ardizzoni 등⁷의 보고에 의하면 빈혈이 grade III 8.9%, IV 2.9%, 백혈구 감소증이 grade III 28.0%, IV 46.9%, 혈소판 감소증 grade III 17.6%, IV 11.9%, 기타 비혈액학 독성 부작용은 피곤감 grade III 2.7%, IV 0.7% 정도였고 구토는 grade III 0.2%에 그쳤다. 저자들의 경우에 혈액학적 독성부작용이 적게 나왔다. 외국의 예는 화

학요법 매 주기 직전의 혈액학적 검사 결과를 기준으로 화학요법의 실시 연기 또는 화학요법 약제용량의 감소를 결정하였으나, 저자들의 경우에는 매 주기 5일후의 혈액학적 검사 결과를 기준으로하여 화학요법의 실시연기, 약제 용량감소등을 결정하였기 때문에 저자들의 경우에 혈액학적 독성부작용이 적게 나왔으리라 생각된다⁷.

결론적으로 소세포폐암의 1차요법에 실패한 경우의 2차요법으로서, 특히 EP가 일반적인 1차요법이라면 2차요법으로서 topotecan 단독요법의 사용이 좋으리라 생각되며, 2차요법으로서 irinotecan 및 paclitaxel 등의 화학요법은 좀 더 많은 대상으로 하는 제 2상 및 효능이 비교 가능한 제 3상의 임상시험 결과가 나와야 채택이 가능하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

소세포폐암은 1차 화학요법에 반응율은 높으나 대부분이 1차 화학요법 1년 이내에 진행하고 재발하여, 2차 화학요법에 대한 반응율 및 생존율은 매우 불량하다. 최근 들어 camptothecin 유도체로서 topoiso-merase I 억제제인 topotecan이 소세포폐암의 확장기에서 1차요법으로서 단독사용시에 39%의 반응율과 10개월의 중앙생존기간이 보고되고 있어, 소세포폐암의 1차화학요법후 진행, 재발시에 2차요법으로 사용하여 반응율, 생존율 및 부작용등을 검토하였다.

대상 및 방법 :

소세포폐암으로 진단받은 후 1차 화학요법 3주기 시행후 반응이 없었던 9예와 1차 화학요법 6주기 완료후 재발한 10예, 총 19예를 대상으로 topotecan (hycamtin®, Glaxo-Smith-Kline, USA) 1.5mg/m²을 매 3주 간격으로 첫 1일부터 5일까지 5일간 30분간에 걸쳐 정맥 투여를 총 6주기 실시하여, 3주기와 6주기후에 반응을 측정하였고, 생존율은 Kaplan-Meier법으로 구하였고, 비교군끼리의 생존율 비교는 Log-rank검정하였다.

결 과 :

전 대상군에서의 반응율은 26.3%(5/19, CR 2, PR 3, SD 3, PD 11)이었고, 중앙생존기간은 24주였으며, 1차화학요법의 무반응군(9예)과 반응군(10예)의 반응율은 각각 22.2%(2/9, PR 2, SD 3, PD 4), 30%(3/10, CR 2, PR 1, PD 7)이었고, 중앙생존기간은 각각 17주, 24주였으며, 1차 화학요법 완료 3개월 이내와 3개월 이후에 재발한 refractory군(6예)과 sensitive군(4예)의 반응율은 각각 16.6%(1/6, CR 1, PD 5), 50%(2/4, CR 1, PR 1, PD 2)이었고, 중앙생존기간은 각각 14주, 39주였고, 제한기(9예)와 확장기(10예)의 반응율은 각각 44.4%(4/9, CR 2, PR 2, SD 1, PD 4), 10.0%(1/10, PR 1, SD 2, PD 7)이었고 중앙생존기간은 각각 36주, 16주로서 대상에가 적어 통계적 유의성에 이르지지는 못하였으나 1차요법 반응군, 1차요법후 늦게 재발한 sensitive군, 제한기의 반응율 및 생존율이 비교적 양호하였다. Topotecan의 유의할 만한 독성 부작용은 전 90주기의 화학요법중 빈혈 grade III 1예, 백혈구 감소증 grade III 6예, IV 4예, 혈소판 감소증 grade III 1예, IV 1예 였으며 구토는 grade III 1예 였다.

결 론 :

소세포폐암의 2차 화학요법으로서 topotecan 단독요법은 반응율 26.3%, 중앙생존기간은 24주였으며, 1차 화학요법에 반응을 보인군, 1차 화학요법 완료후 늦게 재발한 군, 제한기의 반응율 및 생존율이 양호하였으며, 더 나아가 다른 2차 화학요법과의 임상대조 시험이 있어야겠다.

참 고 문 헌

1. Minna JD. Chapter 88. Neoplasms of the lung. In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hausa SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York : McGraw-Hill Inc.; 2001.562-71.

2. 정은택. 한국인에서의 폐암의 실태. 결핵 및 호흡기 질환 2000;49:137-48.

3. DeVore III RF, Johnson DH, Chapter 53. Chemotherapy of small cell lung cancer. In : Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editors. Lung cancer, 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins Inc.; 2000.923-39.

4. Ebi NKK, Nishiwaki Y, Hojo. Second-line chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. Jap J Clin Oncol 1997;27:166-74.

5. Shepherd FA, Evans WK, MacCormick R. Cyclophosphamide, doxorubic in, and vincristine in etoposide-and cisplatin-resistant small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 1987;71:941-4.

6. Schiller JH, Kim KM, Hutson P. 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.

7. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P. 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. J Clin Oncol 1997;15:2090-6.

8. 이상재. 확장기 소세포폐암의 치료. 대한내과 학회지 2001;61:581-2.

9. Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. Bull cancer 2000;87:881-6.

10. Albain KS, Crowley JJ, Hutchins L, Gandara D, O'Bryan RH, Hoff DD, et al. Predictors of survival following relapse or progression of small cell lung cancer. Cancer 1993;72:1184-91.

11. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer : Cancer

- Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989;59:578-84.
12. Kubota KNY, Kakinuma R, Hojo F, Marsumoto T, Ohmatsu H, Sekine I, et al. Dose intensive weekly chemotherapy for treatment of relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:292-8.
13. Postmus PE, Berendsen HH, Van Zandwijk N, Splinter TAW, Burghouts JTM. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1409-11.
14. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, Hande KR, Hainsworth JD. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer : a phase II trial. *J Clin Oncol* 1990;8:1613-7.
15. Einhorn LH, Bond WH, Hornback N. Phase trial of oral VP-16 in refractory small cell lung cancer : a Hoosier Oncology Group study. *Semin Oncol* 1990;17:32-5.
16. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive stage small cell lung cancer : A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-91.
17. Evans WK, Feld R, Osoba D. VP-16 alone and in combination with cisplatin in previously treated patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1984;53:1461-4.
18. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alteration of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Can Inst* 1991;83:855-61.
19. Rowinsky EK, Grochow LB, Hendricks CB. Phase I and pharmacologic study of topotecan : A novel topoisomerase I inhibitor. *J Clin Oncol* 1992;10:647-56.
20. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd F, Fields S, Kleisbauer JP, Chryss on NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
21. Ardizzoni A, Manegold C, Debruyne C, Gaafar R, Buchholz E, Dusserne S, et al. EORTC LCCG phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second line chemotherapy of sensitive and refractory small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;29:51(proceedings Abst. 166. Supplement 1).
22. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara H, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
23. Masuda N, Matsui k, Negoro S, Takifuji N, Takeda K, Yana T, et al. Combination of Irinotecan and Etoposide for treatment of refractory or relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3329-34.
24. Ando M, Kobayashi K, Yoshioka H, Hasegawa K, Seike M, Gemma A, et al. Weekly administration of irinotecan plus cisplatin for refractory or relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;20:319(proceedings Abst. 1273).
25. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, Groen HJM, Snock W, Postmus PE. A Phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77:347-51.

26. Groen H, Fokkema E, Biesma B, Kwa B, Van Putten J. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide: a non-cross-resistant schedule. *J Clin Oncol* 1999;17:927-32.
27. Giaccone G, Donadio M, Bonardi G, Testore F, Calciati A. Teniposide in the treatment of small cell lung cancer : the influence of prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1264-70.
-