

확장기 소세포폐암에서 1차 치료로서 Irinotecan + Cisplatin 복합요법의 임상적 결과†

원광대학교 의과대학 내과학교실, ¹진단방사선과학교실

황기은, 김소영, 정종훈, 박성훈¹, 박정현, 김휘정, 김학렬, 양세훈, 정은택

Phase II Study of Irinotecan Plus Cisplatin as First Line therapy in Extensive Small-Cell Lung Cancer

Ki Eun Hwang, M.D., So Young Kim, M.D., Jong Hoon Jung, M.D., Seong Hoon Park, M.D.¹, Jung Hyun Park, M.D., Hwi Jung Kim, M.D., Hak Ryul Kim, M.D., Sei Hoon Yang, M.D. and Eun Taik Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, ¹Department of Radiology, College of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Background: Irinotecan (topoisomerase I inhibitor) is effective as a monotherapy against small-cell lung cancer(SCLC). Cisplatin is also an important drug against SCLC. A phase II study of irinotecan combined with cisplatin was carried out to evaluate the efficacy and toxicity of this combined regimen as a first line treatment in patients with extensive SCLC.

Methods: Thirty-nine patients with previously untreated extensive SCLC were enrolled in this study. Irinotecan 60mg/m² was administered intravenously on days 1, 8 and 15, and in combination with cisplatin 60mg/m² on day 1 and every 28 days thereafter. Four cycles of chemotherapy were given to the patients.

Results: The overall response rate was 77% with a complete response (CR) rate of 8%. The median survival time, 1- and 2-year survival rate were 14.8 months, 60.9% and 27.6%, respectively. The median progression free survival time, 6- and 12-month progression free survival rate were 8.4 months, 75% and 18.8%, respectively. The WHO grade 3 or more toxicity encountered were leukopenia (23%), diarrhea (26%). Two patients changed their chemotherapeutic regimen and one patient died from severe diarrhea.

Conclusion: The combination of irinotecan and cisplatin is effective as a first line therapy in extensive SCLC is effective, but has severe or fatal diarrhea as toxicity. (*Tuberc Respir Dis* 2006; 61: 143-149)

Key words: Small-cell lung cancer, Irinotecan, Cisplatin.

서론

폐암은 임상적 양상에 의해 소세포폐암과 비소세포폐암으로 구분되며, 소세포폐암은 전체 폐암의 20% 정도를 차지하며 한국의 1997년 대한 결핵 및 호흡기 학회의 집단조사(3,794명의 폐암 환자 대상)에서는 16.8%를 차지하고 있다¹. 소세포폐암은 종양배가 시간이 30일밖에 안되는, 매우 성장이 빠르며 원격전이를 잘하는 종양으로서 치료를 하지 않은 경우에는

중양생존기간이 6-17주 밖에 되지 않는 매우 예후 불량한 종양이며, 치료의 근간은 복합화학요법이다. 제한기(limited disease)에서는 복합화학요법과 방사선요법을 같이 실시한 경우의 반응률은 90-95%(완전반응률 50%) 중양생존기간은 14-18개월로서 20-30%에서는 완치가 가능하다. 그러나 확장기(extensive disease)에서는 복합화학요법만을 실시하고 있으며, 반응률은 60-80%(완전반응 20%) 중양생존기간은 8-10개월이며, 2년 생존율은 5% 미만으로 매우 예후 불량하다².

Topoisomerase I 억제제인 irinotecan(camptothecin-11)은 강한 암 억제 기능이 밝혀진 이후³, 소세포폐암에서의 임상 실험이 시행되었다. Masuda 등⁴은 1차요법에 실패한 15명에서 irinotecan 단독 투여하여 47%의 반응률을 보고하였으며, Kudoh 등⁵은 35명의 확장기 소세포폐암 환자의 1차요법으로 irinotecan+cisplatin (이하 IP) 복합화학요법을 실시하여

† 본 연구는 2005년도 원광대학교 교내 연구비 지원에 의해 이루어졌음

Address for correspondence : Eun-Taik Jeong, M.D.
Department of Internal Medicine,
Wonkwang University Hospital, 344-2 Shinyong-dong,
Iksan, Jeonbuk, 570-711, Korea.
Phone : 063-850-1073 Fax : 063-855-2025
E-mail : jetpul@wonkwang.ac.kr
Received : May. 25. 2006
Accepted : Jul. 12. 2006

86%의 반응률과 13개월의 중앙생존기간을 보고하였다(2상연구). 이어 Noda 등⁶은 2002년 확장기 소세포 폐암 154명의 1차요법으로서 etoposide+cisplatin (이하 EP)과 IP의 복합 화학요법을 비교하여(3상연구), IP에서 86%의 반응률과 12.8개월의 중앙생존기간을 보고하여 EP보다 IP가 우월하다 하였다.

확장기 소세포폐암에서의 복합화학요법은 1980년대 CAV (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine), 1990년대의 EP가 주류를 형성해오다, 2002년에 이르러 IP의 이러한 결과에 의해 새로운 발전이 이루어진 듯하였으나, 일본 밖에서의 IP의 우월한 보고는 아직 없다.

이에 저자들은 확장기 소세포폐암 환자 39명을 대상으로 IP를 1차요법으로 시행하여, IP의 반응률, 생존율 그리고 부작용 등을 확인하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 6월부터 2005년 2월까지 원광 대학병원에서 소세포폐암으로 조직병리학적 확진받은 확장기 환자로서 이전에 항암화학요법, 방사선 요법, 수술을 받지 않았던 즉 1차 요법 대상자만을 선정하였다.

확장기의 정의는 흉부, 상복부 및 두부 전산 단층 촬영(CT) 및 전신 골주사를 실시하여 종양의 흉곽외 전이, 흉막 삼출액 또는 림프절 종대가 양측 쇄골 상부 외의 흉곽외 전이가 있는 경우로 하였다. 전 병변이 계측 가능하였으며, 수행 상태는 ECOG(Eastern cooperative oncology group) 2 이하인 경우로 하였다. 혈액검사는 간, 신기능이 저하된 경우는 제외하였다(제외조건: 백혈구 4,000/mm³ 이하, 혈소판 100,000/mm³ 이하, 혈색소 9.5g/dl 이하, Bilirubin 2.0mg/dl 이상, AST, ALT 100 IU/dl 이상, creatinine 1.5mg/dl 이상). 최저 관찰기간은 1년으로 하였다.

2. 약제투여와 용량 및 치료주기의 조절

Irinotecan 60mg/m²은 제 1, 8, 15일에, cisplatin 60mg/m²은 제 1일에 4주 간격으로 정맥주사하였다. Irinotecan에 의한 설사를 막기 위해 atropine 0.25mg을 피하주사하였고 설사가 생겼을 때는 loperamide를 경구 투여하였다. Irinotecan은 치료 1일에 백혈구 3,000/mm³ 이상, 혈소판 100,000/mm³ 이상, 설사가 없으면 투여하였으며, 8, 15일에는 백혈구 2,000/mm³ 이하, 혈소판 50,000/mm³ 이하, 설사가 있으면 1주 연기하였고, WHO grade 4의 혈액학적 독성, grade 2,3의 설사가 있으면 10mg/m²을 감량하였고, grade 4의 설사가 2일 이상 있으면 치료를 중지하였다. Cisplatin은 WHO grade 2의 신독성이 있으면 계획 용량의 25%를 감량하였고, grade 3 신독성이 있으면 치료를 중단하였다. WHO grade 2의 간독성이 있으면 간기능이 정상이 될 때까지 화학요법을 연기하였고, grade 3의 간독성이면 화학요법을 중단하였다.

2주기 후의 평가에서 반응을 보이지 않으면 치료 방법을 바꿨으며, 4주기 후의 평가가 완전반응이 아니면 2주기 후의 평가보다 호전되었으면 2 주기를 추가하였다.

3. 치료 효과의 판정

치료반응의 평가는 매 2주기 화학요법 후 흉부, 상복부, 두부 CT와 골주사를 실시하여, WHO 기준⁷에 의하여 평가 분류하였다. 임상적으로 계측 가능한 병

Table 1. Patients characteristics

Characteristics	Patients (N=39)
male : female	36 : 3
age, median (range)	68 (48-83) yrs
smoking	35 (90%)
performance status	
ECOG 0	1
1	36
2	2

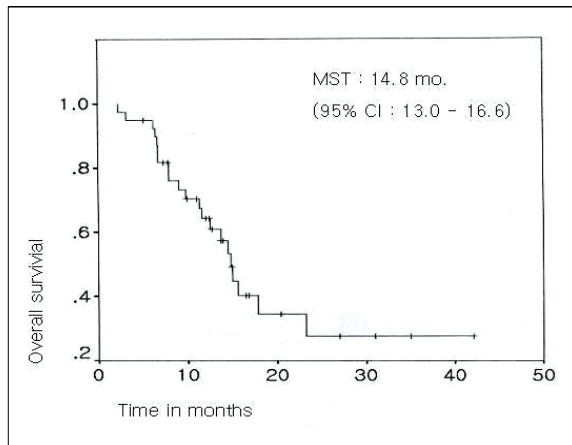


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve
MST: median survival time
CI: confidence interval

변이 4주이상 완전히 소실된 경우는 완전반응(complete response, CR), 계측 가능한 병변의 두 직경의 (장축과 단축)의 곱이 50% 이상 감소된 경우는 부분 반응(partial response, PR), 두 직경의 곱이 25% 이상 증가하거나, 새로운 병변이 발견되면 진행(progressive disease, PD)으로 하였으며, 두 직경의 곱이 50% 이하 감소하거나 25% 미만 증가일 때는 불변(no change, NC)으로 판정하였다.

4. 통계분석

생존기간은 진단 후 사망일까지로, 무진행생존기간은 진단 후 중양의 진행이 확인 또는 사망 시기까지로 정의하였다. 중앙생존기간 및 생존율, 무진행생존기간은 Kaplan-Meier 법을 이용하였으며, 통계학적 분석 프로그램은 SPSS Window version 11.0 package를 이용하였으며, 95% 신뢰구간을 정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

39명의 환자 중 남자는 36명, 여자는 3명이었으며, 연령분포는 48-83세(중앙연령 68세, 평균연령 66세)였다. 흡연 경험자는 35명(90%)이었으며, 수행상태의

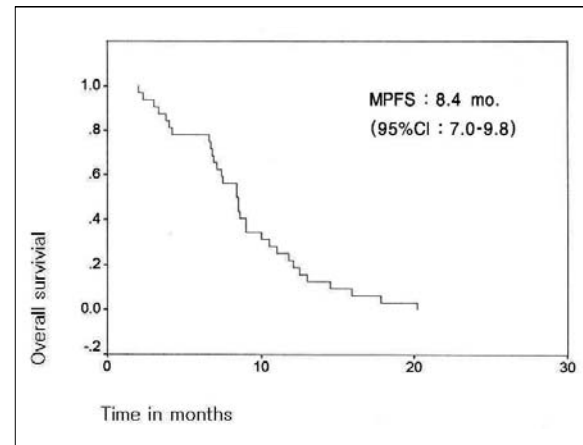


Figure 2. Progression free survival curve
MPFS: median progression free survival time
CI: confidence interval

분포는 ECOG 0이 1명, 1이 36명, 2가 2명이었다 (Table 1).

2. 치료의 반응을 및 생존율

전체 39명이 최소 1년 이상의 관찰과 평가가 가능하였다. 전군의 반응률은 77%(30/39)이었으며, CR 3예, PR 27예, NC 2예, PD 7예이었다.

중앙 생존기간은 14.8개월(95% 신뢰구간: 13.0-16.6개월)이었으며, 1년 생존율은 60.9%, 2년 생존율은 27.6%였다(Figure 1). 중앙 무진행생존기간은 8.4개월(95% 신뢰구간 7.0-9.8개월)이었으며 6개월 무진행 생존율은 75%, 1년 무진행 생존율은 18.8%였다 (Figure 2). 관찰기간 중 21명(54%)이 사망하였으며, 32명(82%)이 진행 또는 사망하였다.

3. 부작용

WHO grade 3이상의 혈액학적 부작용은 빈혈이 23%(9/39), 백혈구 감소증이 62%(24/39)였으며 혈소판 감소증은 없었으나 정맥혈전증은 3예에서 발견되었다. 비혈액학적 부작용은 WHO grade 3, 4의 신독성이 2예 있어서 치료방법을 바꿨다. 설사는 grade 1이 3예, 2가 4예, 3이 5예, 4가 5예로서 grade 3,4가 10예(26%)였다. 하루 10회 이상의 설사를 grade 4로 정의하며, 5명중 2명은 grade 4 설사가 1일에 그쳐

Table 2. Toxic effects according to WHO grading

	grade 3 (cases)	grade 4 (cases)	Total (%)
Hematologic			
Anemia	6	3	23 %
Leukopenia	5	19	62 %
Thrombocytopenia	0	0	0 %
Non-hematologic			
Diarrhea	5	5	26 %
Increase in creatinine	1	1	5 %

irinotecan을 감량하였으며, 2명은 치료방법을 바꿨으며, 1명은 설사가 10일 이상 지속되면서 위막성 대장염으로 사망하였다. 그 외의 유의할 만한 부작용은 없었다(Table 2).

4. 치료의 순응도 및 투여 용량

IP 투여주기는 평균 3.7회였으며, 2주기 실시가 11예, 3주기가 3예, 4주기가 16예, 5주기가 5예, 6주기가 4예였다. 1주기당 3회의 항암제가 투여되는데, 전 주기중 1회 생략이 11예, 2회 생략이 9예, 3회 생략이 2예였다.

Irinotecan 의 계획용량은 45mg/m²/week이었으며 실제 투여용량은 39.15mg/m²/week로서 계획용량의 87%였으며, cisplatin의 계획용량은 15mg/m²/week이었으며 실제 투여용량은 14.03mg/m²/week로서 계획용량의 93.5%였다.

고 찰

소세포폐암의 치료의 근간은 복합화학요법으로서 1980년대에는 CAV 요법이 주류를 이루어오다, 1980년대 후반에 cisplatin의 등장과 함께 EP가 소개되어 CAV보다 양호한 결과를 나타내었다. CAV와 EP의 교대복합화학요법이 시도되기도 하였으나, 그 결과는 기존의 EP의 성적보다 양호하지는 않다⁸. EP는 최근까지 20년 가까이 소세포폐암 치료의 주류가 되어왔으나, 확장기 소세포폐암에서는 중앙생존기간 8-10개

월, 2년 생존율 5% 미만의 매우 불량한 결과를 보여주고 있을 따름이다⁹.

Camptothecin은 Camptotheca acuminata의 알칼로이드 추출물로서 DNA topoisomerase I의 강력한 억제제로서, 동물실험에서 항암작용을 보여주었다¹⁰. 그러나 강한 독성으로 인하여 임상적 사용이 힘들었으나, carbonyloxycamptothecin(CPT-11)이라는 수용성의 반합성제제가 나오므로써 독성은 감소하고 항암작용은 향상되었다³. 비소세포 폐암에서의 제1상 연구가 처음 이루어진 후¹¹ 이어 소세포폐암에서도 제2상 연구가 보고되었다.

Masuda 등⁴은 소세포폐암의 1차 치료에 반응이 보이지 않거나, 1차 치료 후에 재발한 15명의 환자 (제한기 5명, 확장기 10명)에게 irinotecan 100mg/m²를 매주, 평균 7.3개월 투여하여 47%(7/15)의 반응률(PR 7명), 중앙 생존기간 187일, 반응 유지기간 58일의 결과를 처음 보고하였다. 비록 1차요법 실패군에서 실시한 irinotecan 단독요법이었지만, EP 투여후의 마땅한 2차요법이 없었던 1992년경의 임상보고서로서는 매우 의의있는 결과라 할 수 있었다. 이어 irinotecan과 cisplatin을 함께 투여하여 상승 항암작용을 도모코자 하였다. Kudoh 등⁵은 1998년에 제한기 40명, 확장기 35명의 환자들에게 irinotecan 60mg/m², 제 1, 8, 15일째, cisplatin 60mg/m², 제 1일째에 28일 주기로서 4회 실시하였고, 제한기는 방사선 요법을 추가하였다. 반응률은 제한기 83% (CR 30%), 확장기 86% (CR 29%), 중앙 생존기간은 제한기 14.3개월, 확장기 13.0개월, 2년 생존율 제한기 17.5%, 확장기 21.7%, 반응 유지기간 제한기 8.0개월, 확장기 6.6개월의 결과를 보고하였다. 비록 제2상 연구이지만 그때까지의 EP의 결과보다 양호한 반응률과 생존율을 보여주었으며, 아울러 부작용으로서 WHO grade 3이상의 백혈구 감소증은 45%, 설사는 19%(14/75명)이며 이중 2명은 사망하였으며, 이는 irinotecan 단독요법⁴의 백혈구 감소증 33%, 설사 7%보다 강한 독성임을 보여주었다.

이런 제2상 임상연구에 바탕하여 일본의 Noda 등⁶은 IP를 기존의 EP와 비교하는 제3상 임상연구 결과를 2002년 보고하였다. IP군과 EP군 각각 77명의 확

장기 소세포폐암 환자를 대상으로 무작위 비교 실험하였다. IP군은 전기한 Kudoh 등⁵의 방법으로, EP군은 etoposide 100mg/m² 제 1, 2, 3일에 cisplatin 80mg/m² 제1일에 21일 간격으로 투여하였다. 반응률은 IP 84.4% (CR 2.6%), EP 67.5% (CR 9.1%), 중앙 생존기간, 1년 및 2년 생존율은 IP 12.8개월, 58.4%, 19.5%, EP 9.4개월, 37.7%, 5.2%, 무진행생존기간, 6개월 및 12개월 무진행생존율은 IP 6.9개월, 65.3%, 12.5%, EP 4.8개월 35.6%, 7.9% 로서, IP 치료군이 EP 치료군보다 반응률 ($p=0.02$), 생존율($p=0.002$), 무진행생존율($p=0.003$) 모두 훨씬 양호함을 나타내었다. 부작용으로는 WHO grade 3이상의 백혈구 감소증이 IP 65.3%, EP 92.2%($p<0.001$), 설사는 IP치료군이 16.0%(12/75명, grade 3, 8명 grade 4, 4명, 1명 사망) EP치료군이 0.0%, ($p<0.001$)로서 서로 유의한 차이를 보여주었다. 역시 Kudoh 등⁵의 결과가 같았으며, 기존의 EP와 비교되는 매우 양호한 결과로서 기존의 EP를 대체시킬 수 있는 복합화학요법으로 IP가 대두되었다. 그러나 지금까지의 일련의 IP 임상연구군은 Masuda 등⁴, Kudoh 등⁵, Noda 등⁶ 모두 일본에서만 이루어졌고, 일본 밖에서의 보고는 없었으며, 비교 임상연구인 3상의 보고는 2002년 이후 없었다.

그러던 중 일본 밖에서는 처음으로 미국에서 IP와 EP의 비교 3상 임상연구가 2006년 처음으로 보고되었다. 미국의 Hanna 등¹²은 IP 221명, EP 110명을 대상으로 하여 IP군은 irinotecan 65mg/m², cisplatin 30mg/m², 제 1, 8일에 21일 간격으로 EP군은 etoposide 120mg/m² 제 1, 2, 3일, cisplatin 60mg/m² 제1일에 21일 간격으로 투여하였다. 반응률은 IP 48%, EP 43.6%였고, 중앙생존기간, 1년 및 2년 생존율은 IP 9.3개월, 34.95%, 8.0%, EP 10.2개월, 35.19%, 7.9%였고, 반응유지기간은 IP 4.1개월, EP 4.6개월로서, IP와 EP 치료군 간의 반응률, 생존율 모두 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 부작용은 WHO grade 3이상의 백혈구 감소증은 IP 36.2%, EP 86.5%, 설사는 IP 21.3%, EP 0.0%로서 일본의 결과와 비슷하였다.

같은 3상 임상연구이지만 일본과 미국의 결과의 차이에 대한 결론은 아직 이르나, 미국의 경우에는 IP군의 28.1%, EP군의 29.1%가 중도탈락되어, 완성도가

높은 임상연구라 하기는 어렵다. 그러나 이에 대한 해석은 2가지가 가능하다. 첫째, 실제 투여용량의 차이인데 IP의 경우 일본은 4주 간격이면서 irinotecan 36.2mg/m²week, cisplatin 14.3mg/m²week이며 미국은 3주 간격이면서 irinotecan 39mg/m²week, cisplatin 18mg/m²week였고, EP의 경우 일본은 etoposide 83.9mg/m²week, cisplatin 18mg/m²week이며, 미국은 etoposide 111.9mg/m², cisplatin 18.4mg/m²week이었다. 일본과 미국의 IP의 투여 용량차이는 별로 없으나, EP의 경우는 미국이 일본보다 etoposide가 1.33배(111.9/83.9)였으며, cisplatin은 오히려 0.81배(18.4/22.6)였다. 그러나 소세포폐암에서 특히 EP요법은 일 반응량과 고용량 요법간의 임상적 차이는 없다는 것이 정설이므로¹³, EP의 실제 투여용량의 차이에 의한 결과라고 설명하기는 어렵다. 둘째, 인종간의 약리유전학(pharmacogenomics)적 차이에 의한다는 것이 제안되고 있다. Irinotecan을 분해하는 UDP-glucuronosyltransferase(UGT1A)의 다형성에 일본인과 북미인들 간에 차이가 있다는 설명이다. UGT1A에 의한 irinotecan의 대사가 활발해지면 독성 대사물질에 의해 독성은 증가하고, irinotecan의 반응은 떨어진다. 실제 비소세포폐암에서는 이러한 것이 적용되어 설명되기도 하였다^{15,16}. 2004년 Kubota 등¹⁶은 비소세포폐암에서 taxane, gemcitabine 등과 irinotecan을 비교한 3상 임상연구의 결과에서도 IP가 중앙생존기간 14.2개월로서 다른 taxane 또는 gemcitabine +cisplatin보다 반응률 및 생존율이 양호하다 하였으며, IP의 생존율은 일본인이 미국인보다 매우 양호하였다. 그리고 현재 미국의 SWOG(south-western oncology group)에서는 UGT1A의 다형성에 따른 EP와 IP의 결과, 특히 UGT1A의 다형성에 따른 irinotecan의 독성, 반응률의 차이를 규명할 3상 임상연구를 진행중이다. 이런 UGT1A 다형성에 대한 irinotecan의 독성 및 반응률의 차이가 규명된다면, 마치 EGFR 억제제인 gefitinib, erlotinib이 EGFR의 돌연변이에 의해 반응률 및 생존율이 달라지듯이 새로운 인종별 약리유전학적 규명이 될 것이다.

이러한 조건들을 무시한다 하더라도 IP가 EP보다 치료 효율이 낮다고는 할 수 없다. 적어도 IP가 EP에

대응할 만한 충분한 가능성을 일본 밖에서 제시한 보고라 할 수 있겠다.

저자들의 확장기 소세포폐암에 대한 IP의 반응을 및 생존율을 기존의 보고와 비교해보겠다. 전반적인 반응을 77%는 Noda 등⁶의 84.4%, Kudoh 등⁵의 83%와는 비슷하나, Hanna 등¹²의 48%와는 매우 비교된다. 중앙 생존기간 14.8개월 역시 Noda 등⁶의 12.8개월, Kudoh 등⁵의 14.3개월과는 비슷하며, Hanna 등¹²의 9.3개월과는 매우 차이가 있다. 1년 생존율은 60.9%로서 Noda 등⁶의 58.4%와 비슷하며, 2년 생존율도 27.6%로서 Noda 등⁶의 19.5%, Kudoh 등⁵의 17.5%와 비슷하나 Hanna 등¹²의 8.0%와는 역시 매우 차이가 난다. 중앙 무진행생존기간은 저자들의 결과는 8.4개월로서 Noda 등⁶의 6.9개월과 비슷하며 6개월, 12개월의 무진행생존율 역시 75.0%, 18.8%로서 Noda 등⁶의 65.3%, 12.5%와 비슷하나, Kudoh 등⁵과 Hanna 등¹²은 무진행 생존기간을 기술치 않아서 비교는 어렵다.

부작용으로서 WHO grade 3이상의 백혈구 감소증은 23%로서 Noda 등⁶의 65.3%, Kudoh 등⁵의 45%, Hanna 등¹²의 36.2%와는 서로 비교되며, 설사는 26%로서 Noda 등⁶의 16%, Kudoh 등⁵의 19%, Hanna 등¹²의 21.3%와 서로 비슷하다. 저자들의 경우에는 백혈구 감소증, 설사 외에 grade 3,4의 신독성이 2명 있어서 다른 화학요법으로 치료를 바꾸었으며, grade 3,4의 설사 중 1명은 위막성 대장염으로 사망하였고, 2명은 10일 이상 지속되어 치료방법을 바꾸었다. 즉 전반적으로 저자들의 임상결과는 일본의 보고들과 비슷하였으며, 미국의 보고와는 차이가 있었다.

확장기 소세포폐암의 IP치료에 대한 국내의 보고가 최근 있었다. 정 등¹⁷의 보고에 의하면 확장기 환자 18명에 대한 IP의 반응율은 83.4% (CR 5.6%), 중앙생존기간 14.5개월, 1년 생존율 75%, 무진행생존기간 6.3개월, 1년 무진행생존율 20%로서 저자들의 결과와 비슷하였다. 부작용 역시 WHO grade 3이상의 백혈구 감소증은 33%, 설사는 28%로서 비슷한 결과였다.

결론적으로 irinotecan과 cisplatin 복합 화학요법은 확장기 소세포폐암에서 1차 요법으로서 양호한 반응률과 생존율을 보였으며, 부작용으로서 백혈구 감소

증은 심하지 않으나, 설사에 대해서는 치명적인 경우도 발생하였으므로 주의가 매우 요망된다.

요 약

연구배경: Topoisomerase I 억제제인 irinotecan 과 소세포폐암 치료의 근간인 cisplatin의 복합화학요법을 확장기 소세포폐암 환자에게 1차 치료법으로 실시하여 반응을, 생존율 및 부작용을 확인하였다.

방 법: 2002년 6월부터 2005년 2월까지 확진된 확장기 소세포폐암 환자 39명에게 irinotecan 60mg/m², 제 1, 8, 15일째 cisplatin 60mg/m² 제1일째에 28일 간격으로 4회 투여하였다.

결 과: 반응율은 77%(완전반응 8%), 중앙생존기간은 14.8개월, 1-및 2-년 생존율은 60.9%, 27.6%였으며, 중앙 무진행생존기간은 8.4개월, 6-및 12-개월 무진행생존율은 75.0%, 18.8%였다. WHO grade 3 이상의 부작용은 백혈구 감소증 23%, 설사 26%였으나, 심한 설사때문에 2명은 치료방법을 바꾸었고, 1명은 사망하였다.

결 론: Irinotecan과 cisplatin 복합화학요법은 확장기 소세포폐암 환자의 1차 치료법으로 유용하며, 부작용으로서 설사에 대해서는 치명적일수 있으므로 심각한 주의가 요망된다.

참 고 문 헌

1. Jeong ET. Clinical survey of lung cancer in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2000;49:137-48
2. Witta SE, Kelly K. Chapter 46, chemotherapy for small cell lung cancer In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turris AT, editors, *Lung cancer*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p657-73
3. Kunimoto T, Nitta K, Tanaka T, Uehara N, Baba H, Takeuchi M, et al. Antitumor activity of 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxy-camptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin against murine tumors. *Cancer Res* 1987;47:5944-7
4. Masuda N, Fukuoka M, Takada M, Kusunoki Y, Negoro S, Matsui K, et al. CPT-11: A new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*

- 1992;10:1225-9
5. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, Yamamoto H, Kinoshita A, Ariyoshi Y, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:1068-74
6. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, 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
7. WHO handbook for reporting the results of cancer treatment. No. 48. Geneva: World Health Organization, 1979
8. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Chong NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-91
9. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-809
10. Hsiang YH, Hertzberg R, Hecht S, Liu LF. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J Biol Chem* 1985;260:14873-8
11. Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, Takada M, Kusunoki Y, Matsui K. Phase I study of weekly intravenous infusions of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1164-8
12. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43
13. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, Steinberg SM, Linnoila RI, Gazdar AF, et al. Prospective randomized comparison of high dose and standard dose etoposide and cisplatin chemotherapy on patients with extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:2022-34
14. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8170-4
15. Font A, Taron M, Rosell R. UGT1A1 genotyping correlates with toxicity and survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with second-line CPT-11/docetaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:340a
16. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients With non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol* 2006;24:2237-44
17. Jeong HL, Lee SY, Kim JH, Ha ES, Jung JY, Lee KJ, et al. Phase II trial of irinotecan plus cisplatin combinations on first line therapy for patients with small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 2005; 60:57-64