

Pemetrexed/cisplatin 병합 2차 항암화학요법에 극적 반응을 보인 악성 흉막 중피종 1예

¹건국대학교 의과대학 내과학교실, ²진단영상의학교실, ³병리학교실

이승민¹, 고순영¹, 서태호¹, 이정현¹, 최승오¹, 이정근², 김완섭³, 이태훈¹, 유광하¹, 이계영¹

Dramatic Tumor Response to 2nd-line Pemetrexed/Cisplatin Combination Chemotherapy in Patient with Malignant Pleural Mesothelioma.

Seung Min Lee, M.D.¹, Soon Young Ko, M.D.¹, Tae Ho Seo, M.D.¹, Jung Hyun Lee, M.D.¹, Seung Oh Choi, M.D.¹, Jeong Geun Lee, M.D.², and Wan Seop Kim, M.D.³, Tae Hoon Lee, M.D.¹, Gwang Ha Yoo, M.D.¹, and Kye Young Lee, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, ²Radiology and ³Pathology, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare tumor that is difficult to clearly distinguish from an adenocarcinoma but usually has a poor prognosis. Numerous cytotoxic agents have been used in the primary treatment of MPM with limited success. A complete response is unusual and a partial response occurs in less than one-third of patients. Recently, a phase III trial showed that a combination of pemetrexed with cisplatin resulted in a significantly higher response rate and median survival time than with cisplatin alone.

We encountered a case of a dramatic tumor response to pemetrexed/cisplatin combination chemotherapy in patients with MPM, which was resistant to the 1st-line gemcitabine/cisplatin therapy. After six cycles of pemetrexed/cisplatin combination chemotherapy, the tumor volume had decreased dramatically with complete symptom relief. There was no chemotherapy-related toxicity or scheduled violation. The patient is under maintenance chemotherapy with the same regimen. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 432-436)

Key words: Malignant pleural mesothelioma, Pemetrexed, Cisplatin.

서 론

악성 흉막 중피종(Malignant pleural mesothelioma, MPM)은 흉막의 장막 세포에서 기인하는 고도로 침습적인 종양으로, 진단이 어렵고 확진을 위해서는 조직학적인 검사 및 면역학적 분석이 필요하다. 악성 중피종은 calretinin에 염색되고 carcinoembryonic antigen(CEA)에는 염색되지 않는 특징을 가진다¹.

악성 흉막 중피종은 약 60~80%에서 석면 노출과 연관되어 발생하는 것으로 알려져 있으나 정확한 병인에 대해서는 잘 알려져 있지 않고 있다². 치료로는

지금까지 수술적 치료, 방사선치료, 항암화학치료 등이 증례마다 개별적으로 시행되어 왔으나 치료 기준 역시 확립되어 있지 못하다. 수술적 절제로 완치 가능성은 매우 드물며, 단지 초기 병변에서만 시행되었다. 게다가 수술적 절제는 매우 광범위하게 시행되어야 하기 때문에 수술에 의한 합병증과 사망, 재발 가능성 그리고 낮은 장기 생존율 등의 이유로 논란이 되고 있다^{3,4}.

지금까지 항암 화학 치료 역시 다른 폐암과 비교하여 효과가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. Cisplatin, anthracyclines, gemcitabine 및 기타 다른 항종양 약제 등으로 단독 항암 화학 치료 결과 반응이 있었던 경우는 약 5-20%였으며, 그 평균 생존 기간은 대부분 7-9개월이었다⁵⁻⁷. 복합 항암 화학 치료도 방사선치료 여부와 관계없이 단독요법과 비교하여 더 나은 효과를 보이지 못하였다⁷⁻¹⁰.

최근 연구를 보면 새로운 항암제인 pemetrexed가 악성 흉막 중피종을 포함한 다양한 고형암

Address for correspondence: **Kye Young Lee, M.D.**
Respiratory Center, Konkuk University Hospital,
4-12 Hwayang-dong, GwangJin-gu, Seoul, 143-729,
Korea
Phone: 82-2-2030-7521, Fax: 82-2-2030-7748
E-mail: kyleemd@kuh.ac.kr
Received: Mar. 26. 2007
Accepted: May. 3. 2007

에 있어서 광범위한 효과를 보이고 있다¹¹⁻¹³. 특히 pemetrexed와 cisplatin의 병합요법이 pemetrexed 단독 요법이나 cisplatin 단독 요법과 비교하여 평균 생존 기간을 늘리고, 진행을 지연시키며, 반응률을 향상시켰다는 연구 보고가 있다^{14,15}. 이에 본 저자들은 gemcitabine/cisplatin 병합 화학 치료에 반응이 없는 악성 흉막 중피종 환자에게 pemetrexed/cisplatin 병합 화학치료를 시행한 결과 급격한 호전을 보인 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 43세, 여자

주 소: 마른 기침, 체중 감소

가족력: 특이 사항 없음.

과거력: 5년 전 결핵성 늑막염으로 치료받은 병력 있음.

사회력: 10년 전부터 버섯농장을 운영하고 있으며, 흡연력이나 음주력은 없음.

현병력: 내원 6개월 전부터 시작된 체중 감소와 마른 기침을 주소로 내원하였다.

진찰 소견: 입원시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박은 분당 90회, 호흡수는 분당 20회, 체온 36.4°C였으며, 의식은 명료하였고, 흉부 청진상 우측 전폐야에서 호흡음이 감소되어 있었으나 수포음은 들리지 않았다. 목과 서혜부에 만져지는 림프절은 없었으며, 복부 종괴 및 간비종대 소견은 없었다. 양측 상하지 모두에서 부종 소견은 보이지 않았다.

검사소견: 말초혈액검사에서 백혈구 11,240/mm³(호중구 79.6%, 단핵구 7%, 림프구 12.6%, 호산구 0.7%, 호염구 0.1%), 혈색소 12.4 g/dL, 혈소판 452,000/mm³였고, 생화학검사에서 총단백 6.9 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 17 IU/L, ALT 11 IU/L, 총빌리루빈 0.3 mg/dL, alkaline phosphatase 99 IU/L, BUN 10.6 mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL, Sodium 135 mEq/L, Potassium 4.8 mEq/L, ESR 68 mm/h, CRP 4.53 mg/dL, prothrombin time 14.5 sec, aPTT 40.5 sec였다. 우측흉수의 기본검사상 백혈구 1040/mm³(호중구 7%, 림프구 73%, 단핵구 17%, Histiocyte 3%), 적혈

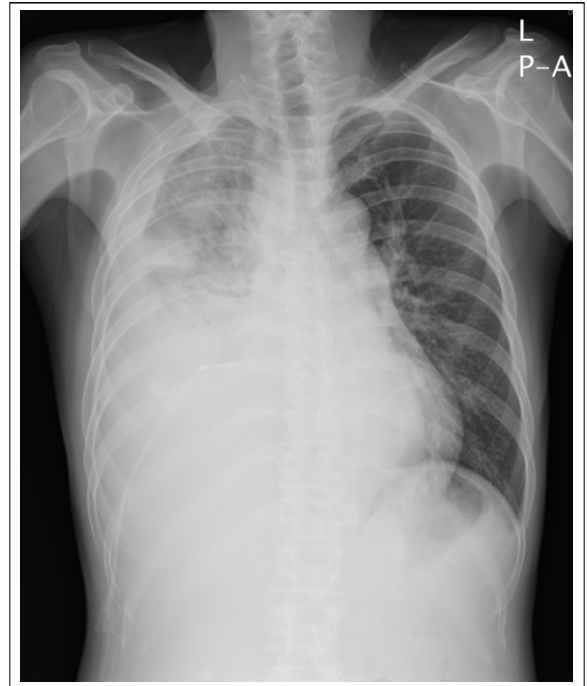


Figure 1. The initial chest PA shows right side massive pleural mass with effusion.

구 >10,000/mm³, 총단백 4 g/dL, glucose 55 mg/dL, LDH 603 IU/L였으며 adenosine deaminase(ADA)는 13.4 IU/L, AFB stain 음성, Tbc-PCR 음성이었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부사진상 우측 흉수 소견을 보였으며(Figure 1), 흉부 전산화단층 촬영에서 결절상 및 분엽상의 흉막 비후 소견(최고 34 mm) 및 흉수저류가 흉막 전장에 걸쳐서 보이고 있었고 심장과 척추 사이에는 가로 65 mm, 세로 40 mm인 종양을 형성하여 이로 인해 우측 폐실질이 전체적으로 눌려있었다. 종격동내 림프절 종대는 관찰되지 않았다.

병리조직학적 소견: 초음파 유도하 자동 총 생검(automated gun biopsy)으로 우측 흉막에서 고형 조직을 얻었다. 이 조직은 형태학적으로 비교적 입방형의 모양을 보이는 세포들로 세관 또는 유두상을 이루고 있는 것이 관찰되었다. 또한 면역조직화학 검사결과 calretinin 염색, cytokeratin 5/6(CK 5/6) 염색 그리고 Wilms tumor 1(WT-1) 염색에 모두 양성이었으며, anti-human epithelial antigen(Ber-EP4) 염색, CD-15 염색, CEA 염색 그리고 TTF-1 염색에 모두 음성을 보이는 악성 상피양 중피종의 특징적인 소견

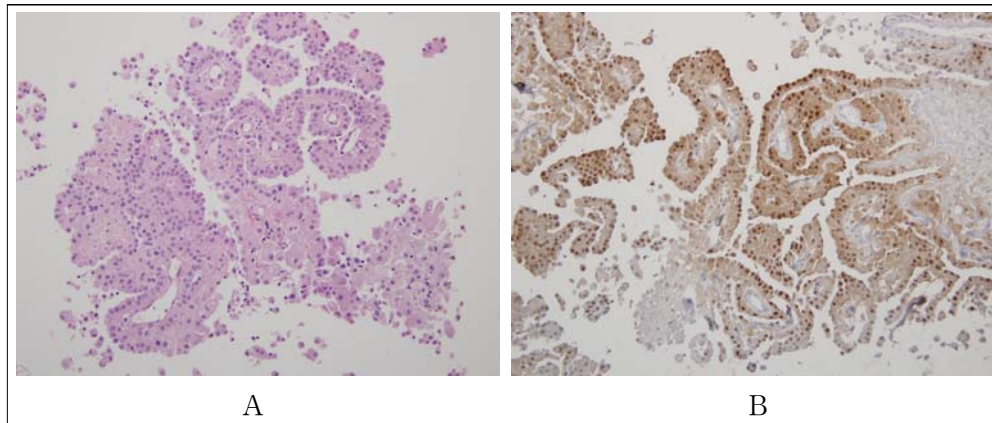


Figure 2. A) The tumor shows epithelioid mesothelioma with tubulopapillary pattern. The cells lining the tubules and papillae are cuboidal and relatively bland (H&E, $\times 200$). B) Mesothelioma showing strong nuclear and cytoplasmic positivity for calretinin (Calretinin stain, $\times 200$).

을 보였다(Figure 2A, 2B).

치료 및 경과: 먼저 gemcitabine 1250 mg/m^2 을 제 1일과 제8일 투약하고 cisplatin 60 mg/m^2 을 제1일에 투약하는 복합항암요법을 3주 간격으로 시행하였다. 총 5주기의 치료를 시행한 후 단순흉부사진 상으로는 특이 변화가 없었으나 기침이 악화되어 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였다. 검사 결과 이전 검사와 비교하여 흉수는 일부 감소되었으나, 종양은 큰 변화를 보이지 않았고 일부에서는 두께가 더 두꺼워진 양상을

보였다(Figure 3). 저자들은 약제를 변경하여 pemetrexed 500 mg/m^2 및 cisplatin 60 mg/m^2 을 3주 간격으로 투약하는 복합항암치료를 시작하였다. 동시에 전처치로 매일 경구 엽산제를 하루에 1 mg씩 투약하였고, 3주기마다 pemetrexed 투약 7일 전에 Vit. B₁₂ 1 mg을 근육주사 하였다. 이후 각각 3주기마다 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하여 치료 효과를 판정하였으며, 6주기 항암치료를 마친 후 시행한 흉부 전산화 단층 촬영 결과 극적인 호전을 보였으며(modified RECIST criteria¹⁶ 164.56 mm vs. 58.29 mm ; 64.58% 감소), 흉수 저류 또한 대부분 없어졌다(Figure 4).

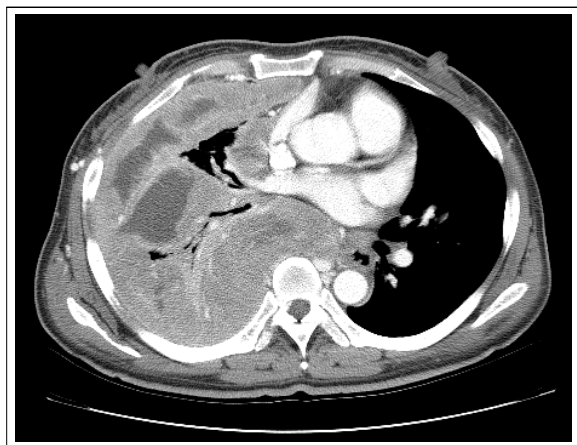


Figure 3. The following chest CT scan shows tumor progression after first line chemotherapy with gemcitabine/cisplatin. Large soft tissue mass of right pleura with multifocal loculated effusion compress lung parenchyma. No remarkable mediastinal lymph node enlargement is seen.

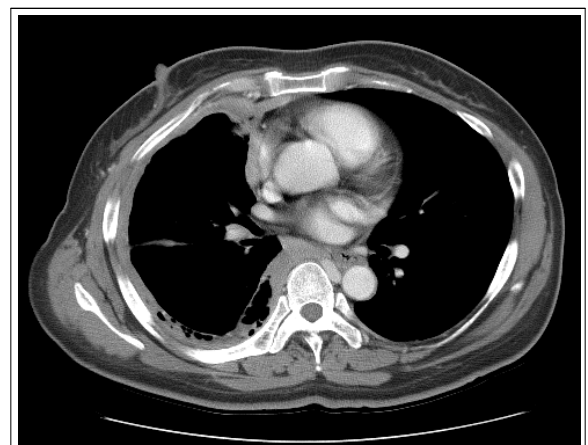


Figure 4. The following chest CT scan shows that the pleural mass of rind with effusion was resolved dramatically after combination chemotherapy with pemetrexed/cisplatin.

현재 환자는 모두 9주기의 pemetrexed/cisplatin 복합 항암 치료를 받았으며 이전에 호소하였던 기침 및 호흡곤란 등의 증상은 모두 소실되었다. 앞으로 지속적인 추적 관찰 및 복합 항암 화학 치료를 계획하고 있다.

토 의

Pemetrexed는 dihydrofolate reductase, thymidylate synthase와 glycinamide ribonucleotide formyltransferase 등의 세 가지 효소를 포함하는 퓨린, 피리미딘 합성에서 중요한 역할을 하는 엽산-의존적 효소를 길항하는 새로운 항엽산 약제다^{17,18}.

악성 흉막 중피종의 치료에 Pemetrexed와 cisplatin을 기준으로 제시한 것은 1999년 11명의 환자를 대상으로 제1상 연구를 발표한 것이 처음이다¹⁴. 이 연구를 시작으로 pemetrexed/cisplatin에 대한 연구가 진행되어 현재까지 악성 흉막 중피종의 치료에 있어서 유일하게 제3상 연구에서 그 효과가 입증되었다¹⁵. 이 연구를 보면 평균 생존 기간이 Pemetrexed/cisplatin 병합 요법 시 12.1개월이었던 반면 cisplatin 단독요법 시에는 9.3개월이었다($p=0.02$). 전체 반응률은 병합요법 41.3%였으며 단독요법 16.7%였다($p<0.001$). 병합요법은 생존율과 반응률을 향상시킬 뿐 아니라 환자의 증상을 호전시키고 또한 삶의 질과 폐기능을 향상시킨다.

Pemetrexed/cisplatin 병합요법에서 가장 흔한 혈액학적 독성은 백혈구 및 호중구의 감소로 알려져있다. 또한 pemetrexed와 cisplatin 모두에서 비혈액학적 독성으로 오심, 구토, 피로감 등이 나타나며, 두 약제의 병합요법시 설사와 피부발진 그리고 설염 등이 보고되었다. 이러한 pemetrexed의 독성은 엽산과 비타민 B₁₂의 감소와 연관이 있는데, 따라서 pemetrexed/cisplatin 병합 화학치료시 저용량의 엽산과 비타민 B₁₂를 경구 보충함으로써 생존 기간에는 역효과 없이 임상적 독성을 감소시킬 수 있다¹⁷⁻¹⁹.

일반적으로 고형암의 치료 반응 평가 기준으로는 WHO criteria 또는 Resoponse Evaluation Criteria in

Solid Tumors(RECIST)가 사용되어왔다. 하지만 악성 흉막 중피종의 흉막을 따라 외피처럼 자라는 특징적인 진행 양상을 고려하면 기존의 치료 반응 평가 기준은 적합하지가 않다^{20,21}. 따라서 최근 악성 흉막 중피종의 특징을 고려하여 기존의 RECIST를 변형한 치료 반응 평가 기준이 제시되었다¹⁶. Modified RECIST는 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하여 각기 다른 세 단면에서 각각 두 곳의 종양의 두께를 측정하여 총 여섯 개의 값을 합하여 비교한다. 각각의 단면은 최소 1 cm 이상 떨어져 있어야 하며 비교 시에는 이전 단면과 해부학적으로 같은 위치에서 같은 검사자에 의해 측정한다. 이 방법은 기존의 RECIST와 비교하여 결과에는 의미있는 차이를 보이지 않지만 기존의 기준에 의해 평가할 때 겪었던 어려움이나 혼란을 피할 수 있다.

그동안 악성 흉막 중피종은 항암치료에는 거의 반응하지 않는 종양으로 생각되어 왔다. 하지만 pemetrexed의 개발로 일차 치료 뿐 아니라 진행암 환자의 보존적 치료에도 큰 호전을 기대할 수 있게 되었다. 현재 Pemetrexed/cisplatin 병합화학치료는 악성 흉막 중피종 일차 치료에 있어서 새로운 표준으로 여겨지고 있다.

요 약

악성 흉막 중피종(Malignant pleural mesothelioma, MPM)은 선암과의 감별이 어렵고 예후가 매우 좋지 않은 드문 암이다. MPM의 치료를 위해 많은 항암제들이 시도되었지만 그 효과는 크지 않았다. 완전 관해는 거의 되지 않으며 부분 관해 역시 1/3 이하의 환자에서 기대할 수 있다. 하지만 최근 한 3상 연구를 보면 cisplatin 단독요법에 비해 pemetrexed/cisplatin 병합 항암화학요법이 반응률과 평균 생존기간을 의미 있게 증가시켰다.

이에 저자들은 1차 항암화학치료에 실패한 MPM 환자에서 pemetrexed/cisplatin 병합화학요법을 시도한 결과 극적인 반응을 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1031-51.
2. Moskal TL, Urschel JD, Anderson TM, Antkowiak JG, Takita H. Malignant pleural mesothelioma: a problematic review. *Surg Oncol* 1998;7:5-12.
3. Boutin C, Schlessner M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-81.
4. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:15-25.
5. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a review. *J Clin Oncol* 1996;4:1007-17.
6. Ryan CW, Herndon J, Vogelzang NJ. A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma. *Chest* 1998;113:66S-73S.
7. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988;6:527-35.
8. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, Couper G, Mentzer S, Corson JM, et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:10-5.
9. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of five-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13:4-9.
10. Allen KB, Faber LP, Warren WH. Malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy and pleurectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1994;4:113-26.
11. Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, Gregg R, Dancey J, Fisher B, et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999;17:1194.
12. John W, Picus J, Blanke CD, Clark JW, Schulman LN, Rowinsky EK, et al. Activity of multitargeted antifolate (pemetrexed disodium, LY231514) in patients with advanced colorectal carcinoma: results from a phase II study. *Cancer* 2000;88:1807-13.
13. Miles DW, Smith IE, Coleman RE, Calvert AH, Lind MJ. A phase II study of pemetrexed disodium (LY231514) in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:366-71.
14. Thodtmann R, Depenbrock H, Blatter J, Johnson RD, van Oosterom A, Hanauske AR, et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY 231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:3009-16.
15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
16. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004;15:257-60.
17. Mendelsohn LG, Shih C, Chen VJ, Habeck LL, Gates SB, Shackelford KA. Enzyme inhibition, polyglutamation and the effect of LY231514 (MTA) on purine biosynthesis. *Semin Oncol* 1999;26:42-7.
18. Schultz RM, Chen VJ, Bewley JR, Roberts EF, Shih C, Dempsey JA. Biological activity of the multitargeted antifolate, MTA (LY231514), in human cell lines with different resistance mechanisms to antifolate drugs. *Semin Oncol* 1999;26:68-73.
19. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:1556-61.
20. Monetti F, Casanova S, Grasso A, Cafferata MA, Ardizzoni A, Neumaier CE. Inadequacy of the new response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) in patients with malignant pleural mesothelioma: report of four cases. *Lung Cancer* 2004;43:71-4.
21. Van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, Van Meerbeeck JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004;43:63-9.