

진행성 비소세포폐암 환자에서 Pemetrexed의 효과와 안전성

고신대학교 의과대학 내과학교실

이규진, 정만홍, 장태원, 옥철호, 정현주

Efficacy and Safety of Pemetrexed in Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma

Gyu Jin Lee, M.D., Mann Hong Jung, M.D., Tae Won Jang, M.D., Chul Ho Ok, M.D., Hyun Joo Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background: Pemetrexed has been prescribed newly as a second line chemotherapy in advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC). The aim of study was to determine the efficacy and toxicity of pemetrexed in advanced NSCLC.

Methods: Patients with histologically or cytologically confirmed NSCLC were evaluated from June 2006 to December 2008. The patients had relapsed or progressed after prior chemotherapy treatment. They were treated with intravenous pemetrexed 500 mg/m² for 10 min on Day 1 of each 21-day cycle.

Results: A total of 89 patients were eligible for analysis. The response rate and disease control rate were 11% and 66%. Non-squamous cell carcinoma histology was significantly associated with a superior response rate ($p=0.035$) and disease control rate ($p=0.009$) than squamous cell carcinoma histology. The median survival time was 13 months and the median progression free survival time was 2.3 months. The median survival time of patients with ECOG PS 0~1 was 13.2 months, whereas median survival time was 11.6 months for patients with PS 2 ($p=0.002$). The median progression free survival time of patients with PS 0~1 were 3.8 months, but 2.1 months for patients with PS 2 ($p=0.016$). The median progression free survival time of smokers with non-squamous cell carcinoma was 3.4 months, which was significant ($p=0.014$). Grade 3~4 neutropenia were seen in 7.9% patients.

Conclusion: Pemetrexed has efficacy in patients who had prior chemotherapy with advanced NSCLC and less hematologic toxicity.

Key Words: Pemetrexed, Non-small-cell lung carcinoma, Drug therapy

서 론

폐암은 가장 흔한 악성 종양이며 그 발생률 또한 증가하고 있다. 2005년 미국에서 남녀 사망률 1위¹를 보였으며, 한국에서도 2000년 이후 암 사망률 1위²를 기록하고 있다. 폐암은 크게 소세포암(약 15%)과 비소세포암(약

85%)으로 나눌 수 있다³. Platinum을 근간으로 하는 1차 항암요법은 비소세포폐암 환자들에게 최선의 지지요법보다 증상 완화에 따른 삶의 질 개선뿐만 아니라 생존율도 향상시켰다⁴. 그럼에도 불구하고 대다수의 비소세포폐암은 재발하거나 진행하여 3개월에서 6개월의 관해 지속 중 양값을 가졌으며, 1차 항암치료를 받은 비소세포폐암 환자의 40~50%가 2차 항암치료를 받았다⁵.

2차 항암치료 약제로 docetaxel, pemetrexed, epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)인 erlotinib, gefitinib이 있다. 이 중 pemetrexed는 항 엽산 제제로 세포핵 복제 과정에서 엽산 의존적 효소를 억제함으로써 항암효과를 나타내고⁶, 비소세포폐암뿐만 아니라 중피종, 유방암, 대장암, 췌장암, 방광암,

Address for correspondence: Tae Won Jang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Kosin University, 34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-702,
Korea

Phone: 82-51-990-6637, Fax: 82-51-248-5686

E-mail: jangtw@ns.kosinmed.or.kr

Received: Jun, 20, 2009

Accepted: Aug, 11, 2009

두경부암 및 자궁경부암에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다⁷⁻⁹.

이에 저자들은 이전의 항암치료를 받고 재발하거나 진행한 비소세포폐암 환자에서 pemetrexed의 치료 효과와 부작용에 대하여 후향적 분석을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2006년 6월부터 2008년 12월까지 고신대학교 복음병원에서 진행성 비소세포폐암으로 pemetrexed를 투여 받은 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 정상적인 장, 간, 신장 및 골수 기능을 가졌으며 pemetrexed 투여에 동의하였다. 치료 시작 전 단순 흉부 촬영, 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 골주사 또는 양전자 방출 단층 촬영(PET-CT) 등을 시행 하여 TNM 국제 병기법에 의해 병기 판정을 받았다. 매 투여 시 혈액학적 검사 및 흉부단층 촬영을 시행하였으며, 흉부 단층 촬영상 명확한 크기 증가가 없다면 2회 또는 3회 항암 치료 시마다 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였다. 또한 두통, 오심, 구토 및 신경학적 증상이 있어 뇌 전이가 의심 되는 경우 뇌자기공명영상법을, 뼈 전이로 의심 되는 통증을 호소할 경우 골주사를 시행하였다.

2. 치료 방법

치료는 매 3주마다 pemetrexed 500 mg/m²을 10분 동안 정주하였다. 첫 pemetrexed 투여 1주일에서 2주일 전부터 엽산을 매일 경구 복용하였고, pemetrexed 투약 중단 후 3주까지 복용시켰다. Vitamin B12는 1,000 µg을 첫 pemetrexed 투여 1주일 전에 근육주사하여 매 9주마다 근육주사하였고 pemetrexed 치료 중단 시 3주까지 근육주사하였다. 텍사메사손(dexamethasone)은 급기 사항일 경우를 제외하고 항암 치료 전날과 당일, 그 다음 날 하루 두 번 주었다. 병의 진행이 진단되거나 심각한 부작용이 발생하거나 환자가 더 이상의 치료를 거부하는 경우에 pemetrexed 투여를 중단하였다. 필요 시 진통제, 항생제, 수액 등을 사용하여 지지 요법을 시행하였다.

3. 치료 효과 및 독성 판정

반응은 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria¹⁰에 근거하여 판단하였고 부작용의 판정은 WHO 기준에 따라 그 정도를 평가하였다.

4. 통계학적 분석

통계분석은 SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 이용하여 분석하였다. 생존기간은 첫 pemetrexed를 투여한 날부터 사망하거나 추적이 종료되었던 날까지의 기간으로 하였고, 관해 지속 기간은 첫 pemetrexed를 투여한 날부터 진행으로 평가된 날까지의 기간으로 하였다. 흡연력은 한 번도 흡연한 과거력이 없는 환자를 비흡연자로 정했고 1년 이상 금연한 환자를 과거 흡연자로 정했다. 생존기간 분석은 Kaplan-Meier법을 사용하였고, p값은 Log-Rank에 근거를 두었다. 환자군의 각각의 특징들에 대한 치료 반응률과 질병 조절률 비교는 chi-square test를 사용하였다. 생존에 영향을 미치는 인자 분석에는 로지스틱 회귀모형을 이용하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정했다.

결 과

1. 환자군 특성

치료 반응 평가 가능한 환자는 총 89명이었다. 남자가 59명(66%), 여자가 30명(34%)이었다. 연령 분포는 34~81세(중앙값 63세)였다. 수행 상태는 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0~1이 44예(59%), 2가 45예(41%)이었다. 조직학적으로 선암

Table 1. Patients characteristics (n=89)

Characteristics	No. of patients (%)	
Age (years)	Median	63
	Range	34~81
Gender	Male	59 (66)
	Female	30 (34)
Smoking	Current	51 (57)
	Never	26 (29)
	Former	12 (13)
ECOG PS	0~1	44 (59)
	2	45 (41)
Histology	Adenocarcinoma	52 (58)
	Squamous cell ca.	31 (35)
	Others	6 (7)
No. of prior CTx	2nd	29 (33)
	3rd or further	60 (67)
Stage	IIIB	17 (19)
	IV	72 (81)

No: number; ECOG PS: eastern cooperative oncology group performance status; ca: carcinoma; CTx: chemotherapy.

Table 2. Response after 3 cycles of pemetrexed in NSCLC

Response	No. of patients (%)
Complete response (CR)	0
Partial response (PR)	10 (11)
Stable disease (SD)	49 (55)
Progressive disease (PD)	30 (34)
Overall response (CR+PR)	10 (11)

NSCLC: non-small cell lung carcinoma; No: number.

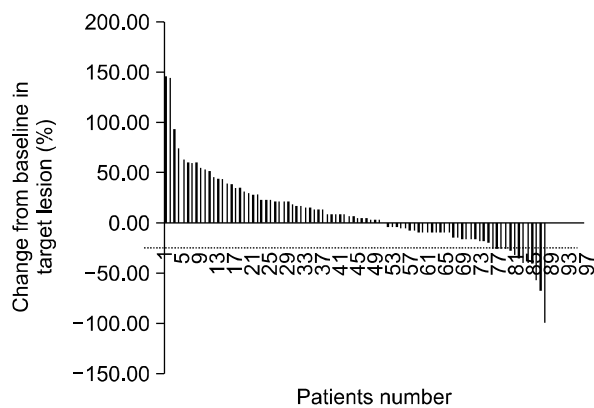
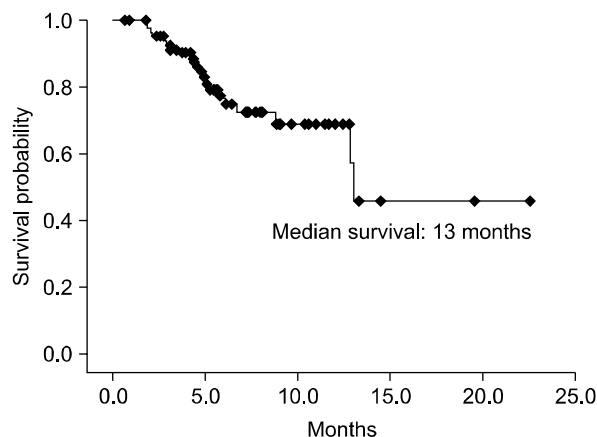


Figure 1. Waterfall plot of response on pemetrexed in advanced NSCLC. Waterfall plot illustrates patients' response to pemetrexed. Bars represent measurement for Response Evaluation Criteria for Solid Tumor-designated target lesions. Bars below the dotted line represent patients with confirmed partial response.



(adenocarcinoma)이 52예(58%), 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 31예(35%), 그 밖의 조직 형태가 6예(7%)이었다. Pemetrexed가 2차 항암치료인 환자가 29명(33%), 3차 이상의 항암치료인 환자가 60명(67%)이었다. 병기별로는 IIIB가 17예(19%), IV가 72예(81%)이었다. 현재 흡연자는 51명(57%), 비흡연자는 26명(29%), 과거 흡연자는 12명(13%)이었다(Table 1). 평균 항암치료 횟수는 3.8회였다.

2. 반응을 및 생존율

89예 중 완전 관해는 없었으며 부분 관해 10예(11%), 불변 49예(55%), 진행성 병변 30예(34%)로 치료 반응률은 11%였고 질병 조절률은 66%였다(Table 2, Figure 1). 생존 중앙값은 13개월이었고, 관해 지속 중앙값은 2.3개월이었다(Figure 2).

3. 각 환자군 특성에 따른 반응률 및 생존율 비교

비편평상피암군이 7예(12%)로 편평상피암군 3예(9.7%)에 비해 치료 반응률이 유의하게 높았으며($p=0.035$), 질병 조절률 또한 비편평상피암군이 44예(75.9%)로 편평상피암군 15예(48.4%)에 비해 유의하게 높았다($p=0.009$). 병기(IIIB/IV), 흡연 여부, PS (0~1/2), 성별 그리고 항암 치료 차수(2차/3차 이상 항암치료)는 치료 반응률 및 질병 조절률에서 통계적으로 유의성이 없었다. PS 0~1군과 2군의 생존 중앙값이 각각 13.2개월과 11.6개월로 PS 0~1군이 2군 보다 통계적으로 유의하게 길었다($p=0.002$). 관해 지속 중앙값은 PS 0~1군이 3.8개월로 2군 2.1개월보다

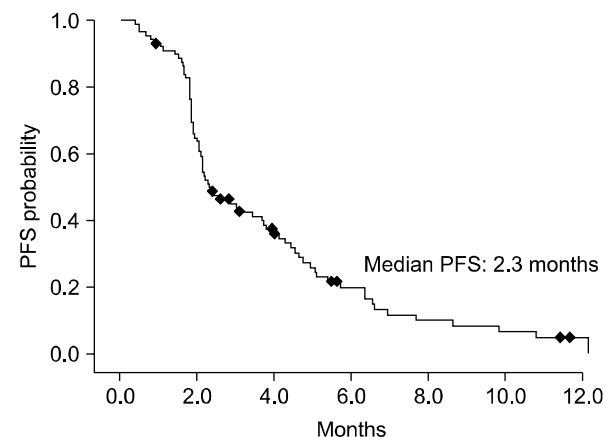


Figure 2. Median survival and median progression free survival (PFS) curve of patients with pemetrexed chemotherapy. The median survival time was 13 months and the median progression free survival time was 2.3 months.

Table 3. Univariate and multivariate analyses for progression-free survival

Characteristics	PFS (months)	Univariate analysis	Multivariate analysis
		p-value	Odds ratio (95% CI)
Smoking	Current + Former	4.05	0.238
	Never	3.23	(0.071 ~ 2.461)
Histology	Squamous cell ca.	2.07	0.4
	Non-squamous cell ca.	3.07	(0.867 ~ 6.482)
No. of prior CTx.	2nd line	4.38	0.282
	3rd or further	3.54	(0.225 ~ 1.770)
Stage	IIIB	5.39	0.142
	IV	3.54	(0.277 ~ 3.124)
ECOG PS	0 ~ 1	4.62	0.016
	2	3.05	(0.174 ~ 1.173)
Gender	Male	3.69	0.571
	Female	4.03	(0.500 ~ 7.489)

PFS: progression-free survival; CI: confidence interval; No: number; CTx: chemotherapy; Ca: carcinoma; ECOG PS: eastern cooperative oncology group performance status.

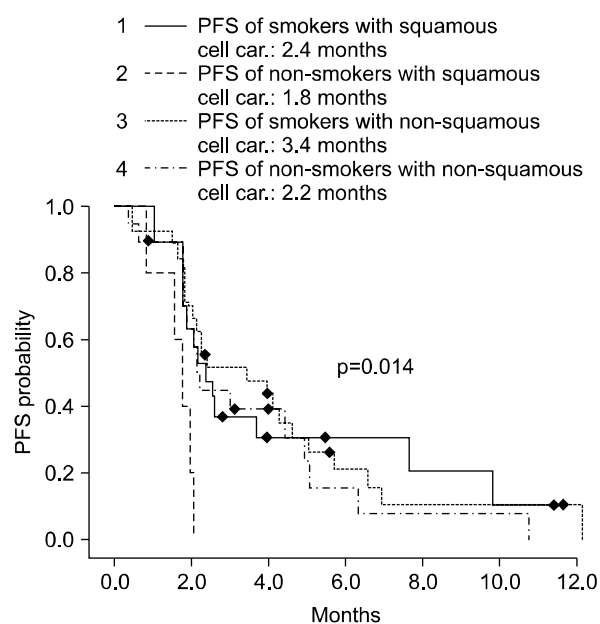


Figure 3. Progression free survival (PFS) curve of patients divided according to smoking and histology subtype. The median progression free survival time of smokers with non-squamous cell carcinoma was 3.4 months, which was significant.

통계적으로 유의하게 길었다($p=0.016$). 병리 조직(non-squamous cell ca./squamous cell ca.), 병기, 흡연 여부, 성별 그리고 항암 치료 차수에 따른 생존 중앙값 및 관해 지속 중앙값은 통계적 유의성이 없었다. 다변량 분석 시 관해 지속 중앙값에 영향을 미칠 것으로 예상 되는 병리

Table 4. Toxicities* of pemetrexed chemotherapy

	Gr 1 n (%)	Gr 2 n (%)	Gr 3 n (%)	Gr 4 n (%)
Hematologic toxicity				
Neutropenia	4 (4.5)	5 (5.6)	5 (5.6)	1 (1.1)
Anemia	2 (2.2)	6 (6.7)		
Thrombocytopenia				1 (1.1)
Non-hematologic toxicity				
Diarrhea	1 (1.1)			
Rash	2 (2.2)			

Gr: grade.

*Toxicities were evaluated according WHO toxicity criteria.

조직, 병기, 흡연 여부, PS, 성별 그리고 항암 치료 차수 중 유의한 독립변수는 없었다(Table 3). 흡연자이면서 비편평상피암 조직형을 가진 환자군의 관해 지속 중앙값은 3.4개월이었다. 이는 흡연자이면서 편평상피암군, 비흡연자이면서 비편평상피암군, 그리고 비흡연자이면서 편평상피암군과 비교 시 통계적으로 유의하였다(Figure 3).

4. 독성

치료 도중 혈액학적 독성이 24예(27%), 소화기 독성 1예, 피부 독성 2예이었다. 혈액학적 독성은 3 ~ 4도가 7예(7.9%)이었고, 소화기 독성 및 피부 독성은 각각 1도이었다(Table 4).

고 찰

현재 진행성 비소세포폐암의 1차 항암치료는 platinum 을 근간으로 하는 복합항암요법이다¹¹. 1차 항암요법 후 재발 또는 진행한 비소세포폐암의 경우 2차 항암치료제로 doxetaxel, pemetrexed, EGFR-TKI (erlotinib, gefitinib) 가 있다. Doxetaxel은 2차 항암치료제 중 제일 먼저 제 3상 임상시험이 행해졌는데, 중앙 생존값이 최선의 지지요법보다 유의하게 긴 것으로 밝혀져 생존의 이득이 있음이 증명되었다¹². EGFR TKI인 erlotinib 또한 1차 항암치료에 실패한 비소세포폐암 환자에서 최선의 지지요법보다 중앙 생존값이 유의하게 더 길게 나옴으로써 그 효과가 증명되었다¹³. 제3상 임상 시험에서 pemetrexed는 docetaxel 3주 요법과 비교 시 비슷한 중앙 생존값을 보임으로써 그 효과를 인정받았으며 부작용면에서는 더 안전함을 보였다^{14,15}.

본 연구에서는 pemetrexed를 비소세포폐암에서 2차 이상의 항암치료로 사용하였다. 치료 반응률은 11%였으며 질병 조절률은 66%였다. 생존 중앙값은 13개월, 관해 지속 중앙값은 2.3개월이었다. 비편평상피암군이 편평상피암군에 비해 통계적으로 유의하게 치료 반응률과 질병 조절률이 높게 나왔다. 생존 중앙값과 관해 지속 중앙값은 PS 0~1군이 2군보다 통계적으로 유의하게 길었다. 흡연자이면서 비편평상피암군이 관해 지속 중앙값이 유의하게 다른 군들보다 길었다. 하지만 생존에 대한 독립 인자는 없었다. 혈액학적 독성 3~4도는 7.9%로 독성은 미미하였다. 이는 치료 반응률 9.1%, 질병 조절률 54.9%, 생존 중앙값 8.3개월, 관해 지속 중앙값 2.9개월, 혈액학적 독성 3~4도 5.3%를 보이는 doxetaxel과 pemetrexed의 효능 및 안전성을 비교한 제3상 임상 시험과 비슷한 결과를 보였다^{14,15}.

본 연구에서는 생존에 영향을 미치는 독립 인자는 없었지만 doxetaxel과 pemetrexed의 효능 및 안전성을 비교한 제 3상 임상 시험에서 예후 인자는 PS 0~1군, III기 그리고 마지막 항암치료 후 3개월 이상의 시간 경과였다^{14,15}. Bearz 등¹⁶과 Weiss 등¹⁷의 연구에서는 여성, PS 0~1군, III기, 비편평상피암군 및 이전 1차 항암치료에 대한 반응이 좋을 수록 생존에 이득이 있는 것으로 보고되고 있다.

한국의 다른 연구 결과들과 비교하여 보면 Lee 등¹⁸의 연구는 본 연구와 비슷한 방법으로 진행되었다. 진행성 비소세포폐암에서 2차 항암치료로 pemetrexed 단독 요법을 시행하였다. 치료 반응률은 5.1%, 질병 조절률은 46.2%였

다. 생존 중앙값은 7.8개월, 관해 지속 중앙값은 3.1개월이었다. 치료 반응률에 영향을 미치는 변수는 없었으며, 질병 조절률에 영향을 미치는 독립 인자로는 비흡연자와 선암군이 있었다. PS와 선암군이 생존에 영향을 미치는 독립 인자이었다. 혈액학적 독성 및 비 혈액학적 독성은 10% 미만으로 본 연구와 비슷했다. 본 연구보다 질병 조절률이 낮은 이유는 환자 구성면에서 선암군은 본 연구 환자 비율과 비슷하지만 비흡연자가 74.1%로 본 연구 29%보다 많기 때문인 것으로 생각된다.

Sun 등¹⁹의 연구는 연구 방법 및 pemetrexed 투여 환자 군을 2차 및 3차 이상의 항암치료군 두 군으로 나누었으며, 그 비율이 각각 30%와 70%로 저자들의 연구와 비슷하였다. 치료 반응률은 12%, 질병 조절률은 55%였다. 생존 중앙값은 12.8개월, 관해 지속 중앙값은 3.03개월이었다. 2차 항암치료와 3차 이상의 항암치료의 관해 지속 기간을 비교 시 통계적 유의성은 없었다. 생존 이득의 독립 인자는 PS였다. 혈액학적 독성 3~4도는 2%였다. 이는 본 연구의 결과와 유사하였다. Sun 등¹⁹의 연구가 더 나은 관해 지속 중앙값을 가지는 것은 PS 0~1군이 79%로 본 연구 59%보다 비율이 더 높기 때문인 것으로 생각 된다.

따라서 위의 제시된 연구들 및 본 연구에서 pemetrexed는 이전 항암치료에 실패한 비소세포폐암 환자의 경우 2차 이상의 항암치료제로 효과가 있으며, 독성은 미미하였다.

참 고 문 헌

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58: 71-96.
2. Korea National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics, 2007. Daejeon: Korea National Statistical Office; 2008.
3. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-80.
4. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:226S-43S.
5. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-43.
6. Thödtmann R, Depenbrock H, Dumez H, Blatter J, Johnson RD, van Oosterom A, et al. Clinical and phar-

- macokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:3009-16.
7. Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J, Pirker R, Malayeri R, Blatter J, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2000;11:435-40.
8. Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, Neville A, Rusthoven J, Johnson RD, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer* 2001;92:595-600.
9. Goedhals L, van Wijk AL, Smith BL, Fourie SJ. Pemetrexed (Alimta LY231514) demonstrates clinical activity in chemonaive patients with cervical cancer in a phase II single-agent trial. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1172-8.
10. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
11. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, Green MR, Johnson DH, Gandara DR, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001;19:1734-42.
12. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
13. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
14. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
15. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13 Suppl 1:28-36.
16. Bearz A, Garassino I, Cavina R, Favaretto A, Boccalon M, Talamini R, et al. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: a multi-institutional observational study. *Lung Cancer* 2008;60:240-5.
17. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, Perry M, Stahel R, Barata F, et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007;18:453-60.
18. Lee HY, Ahn MJ, Park YH, Ahn JS, Kim BS, Kim HK, et al. Adenocarcinoma has an excellent outcome with pemetrexed treatment in Korean patients: a prospective, multicenter trial. *Lung Cancer*. Forthcoming 2009.
19. Sun JM, Lee KW, Kim JH, Kim YJ, Yoon HI, Lee JH, et al. Efficacy and toxicity of pemetrexed as a third-line treatment for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:27-32.