

진행성 비소세포폐암 환자에서 Gefitinib와 Erlotinib의 비교

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

이진화, 이경은, 류연주, 천은미, 장중현

Comparison of Gefitinib and Erlotinib for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Jin Hwa Lee, M.D., Kyoung Eun Lee, M.D., Yon Ju Ryu, M.D., Eun Mi Chun, M.D., Jung Hyun Chang, M.D.
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), became an attractive therapeutic option for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Several studies suggested that there might be some different efficacy or response predictors between gefitinib and erlotinib. We compared the efficacy and toxicity of gefitinib and erlotinib in Korean patients with advanced NSCLC and evaluated specific predictors of response for both gefitinib and erlotinib.

Methods: We collected the clinical information on patients with advanced NSCLC, who were treated with gefitinib or erlotinib at the Ewha Womans University Hospital, between July 2003 and February 2009. Median survival times were calculated using the Kaplan-Meier method.

Results: Eighty-six patients (52 gefitinib vs. 34 erlotinib) were enrolled. Patient median age was 64 years; 53 (62%) subjects were male. Out of the 86 patients treated, 83 received response evaluation. Of the 83 patients, 35 achieved a response and 12 experienced stable disease while 36 experienced progressive disease, resulting in a response rate of 42% and a disease control rate of 57%. After a median follow-up of 502 days, the median progression-free and overall survival time was 129 and 259 days, respectively. Comparing patients by treatment (gefitinib vs erlotinib), there were no significant differences in the overall response rate (44% vs. 39%, $p=0.678$), median survival time (301 days vs. 202 days, $p=0.151$), or time to progression (136 days vs. 92 days, $p=0.672$). Both EGFR-TKIs showed similar toxicity. In a multivariate analysis using Cox regression model, adenocarcinoma was an independent predictor of survival ($p=0.006$; hazard ratio [HR], 0.487; 95% confidence interval [CI], 0.292-0.811). Analyses of subgroups did not show any difference in response predictors between gefitinib and erlotinib.

Conclusion: Comparing gefitinib to erlotinib, there were no differences in the response rate, overall survival, progression-free survival, or toxicity. No specific predictor of response to each EGFR-TKI was identified.

Key Words: Non-small-cell lung carcinoma, Epidermal growth factor receptor, Tyrosine kinase inhibitors, Efficacy

서 론

폐암은 전 세계적으로 암 사망률이 1위로^{1,2}, 통계청 보

고에 따르면 우리나라에서도 2000년 이후로 암 사망률이 1위이다³. 폐암은 발견 당시 이미 진행된 경우가 많고, 비소세포폐암의 진행 병기에서는 병합화학요법이 주된 치료로 생존기간 및 생존율 향상에 기여하였다⁴. 기존에 항암화학요법은 세포주기의 각 단계를 차단하는 세포독성 약제를 근간으로 하였으나, 최근에 개발된 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 티로신 활성효소 억제제(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)는 분자 표적치료제로서 비소세포폐암의 새로운 치료제로 주목받고 있다. 특히 EGFR TKIs는 동양인, 여성, 비흡연자,

Address for correspondence: Jin Hwa Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 911-1, Mok-dong, Yancheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Phone: 82-2-2650-6007, Fax: 82-2-2655-2076
E-mail: jinhwalee@ewha.ac.kr
Received: Mar. 30, 2009
Accepted: Apr. 20, 2009

선암 환자에서 높은 치료 반응률을 보여 주었다^{5,6}. 가장 먼저 상품화되었던 gefitinib는 비록 속임약과 비교한 임상연구에서⁵ 비소세포폐암 환자의 생존기간에 우위를 보여 주지 못해 유럽시장에서 상품화되지 못하고 미국 식약청으로부터 승인에 일부 제한 조치를 받았으나, 동양인에서 높은 반응률을 보여⁷ 우리나라 등 동양권에서는 진행성 비소세포폐암 환자에게 지속적으로 투약되고 있다. 두 번째로 상품화된 erlotinib는 임상연구에서 속임약에 비해 생존기간에서 우위를 증명하여⁶ 전세계적으로 사용되고 있다. 이제 진행성 비소세포폐암 환자에서 EGFR TKIs는 표준치료가 되었는데, 이전 연구는 주로 gefitinib 또는 erlotinib을 속임약 또는 docetaxel과 같은 세포독성약제와 비교한 연구로^{5,6,8}, 아직까지 이 두 약제를 비교한 연구 결과는 많지 않다.

저자들은 진행성 비소세포폐암 환자에서 gefitinib와 erlotinib의 치료효과와 독성을 서로 비교해 보고 각 약제에 대한 반응 예측인자에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 7월부터 2009년 2월까지 이대목동병원에서 비소세포폐암 병기 IIIb, IV로 gefitinib 또는 erlotinib를 복용한 환자 중 생존 여부가 조사 가능한 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

대상 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하여 성별, 나이, 흡연력, 폐암의 조직형, 병기를 조사하였고, 폐암조직에 대한 EGFR 면역조직염색과 돌연변이 검사를 시행한 경우 그 결과를 함께 조사하였다. Gefitinib군은 매일 1회 250 mg을 경구 투약하였고, erlotinib군은 매일 1회 150 mg을 경구 투약하였으며, 약물 독성이 심한 경우 소수에서 용량을 감량하였다. 대상 환자의 약제는 담당주치의의 선택에 따랐으며, 약제는 폐암 병변이 진행될 때까지 투약하였다.

3. 반응 평가

객관적인 치료반응 평가는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST)에 따라 판단하였다. 완전관해(complete response)는 모든 병변이 사라지는 경우, 부

분관해(partial response)는 가장 긴 직경의 합이 기저치의 가장 긴 직경의 합과 비교하여 최소 30% 이상 감소하는 경우, 진행성 질환(progressive disease)은 병변이 최소 20% 이상 증가하거나 또는 1개 이상의 새로운 병변이 나타나는 경우, 안정성 질환(stable disease)은 병변이 관해나 진행성질환에 속하지 않는 경우로 정의하였다. 완전관해와 부분관해는 적어도 4주 이상 반응이 지속되는 경우로 하였다. 질병 조절은 병이 진행하지 않으면서 완전관해, 부분관해, 안정성 질환 중 어느 하나로 8주 이상 지속되는 경우로 정의하였다.

치료반응을 평가하기 위해 투약 1개월 또는 임상적으로 필요할 때마다 흉부 X-선을 촬영하고 2개월마다 흉부전산화단층촬영을 시행하였으며, 전이가 의심되는 경우 뇌전산화단층촬영이나 뇌자기공명영상, 골스캔, 전신 양전자 방출단층촬영 등을 시행하였다.

항암치료의 독성 판정은 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 3의 기준을 따랐다.

4. 통계분석

통계분석은 SPSS for window 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 연속변수의 비교는 Student *t*-test를, 범주형 변수의 비교는 카이제곱검정을 이용하여 분석하였다. 생존기간은 처음 gefitinib 또는 erlotinib를 투약한 날부터 사망한 날까지로 하였고, 진행까지의 기간은 약물의 최초 투약일로부터 병변이 진행될 때까지로 하여, Kaplan-Meier법으로 생존곡선을 산출한 후 log rank법으로 두 생존곡선을 비교하였다. 대상 환자에서 생존에 영향을 미치는 인자에 대한 분석에는 Cox 회귀모형을 이용하였고, 치료반응에 영향을 미치는 인자에 대한 분석에는 로지스틱 회귀모형을 이용하였다. *p*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

2003년 7월부터 2009년 2월까지 진행성 비소세포폐암 환자 86명이 EGFR TKIs로 치료를 받았으며, gefitinib군이 52명(60%), erlotinib군이 34명(40%)이었다. 전체 환자의 나이의 중앙값은 64세(40~87세)였고, 53명(62%)이 남자였다. 비흡연자가 38명(44%)이었고, 선암 환자가 44명(51%)이었으며, IIIb에 해당하는 환자가 33명(38%), IV가 53명(62%)이었다. Gefitinib군과 erlotinib군 사이에 나이,

성별, 흡연력, 조직형, 병기에는 차이가 없었으나, 항암요법의 차수에는 두 군 간에 차이가 있었다($p=0.030$) (Table 1).

총 86명 중 폐암 조직에 대한 EGFR 면역조직염색은 26명(30%)에서 시행되었는데 21명(81%)에서 양성을 보였고, gefitinib군 16명 중 12명(75%), erlotinib군 10명 중 9명(90%)에서 양성을 보여 두 군의 양성률에 차이가 없었다. 폐암세포에 대한 EGFR 돌연변이 검사는 22명(26%)에서 시행되었는데 8명(36%)에서 돌연변이가 나타났으며, gefitinib군 4명 중 2명(50%), erlotinib군 18명 중 6명

(33%)에서 돌연변이를 보여 양 군간에 차이가 없었다.

대상 환자 86명 중 두 명이 약제 투여 후 전원하거나 병원에 방문하지 않았으며 한 명이 간효소수치 상승으로 투약을 중단하여 반응평가가 불가능하였다. 반응평가가 가능했던 환자 83명 중 1명이 완전관해, 34명이 부분관해, 12명이 안정성 질환, 36명이 진행성 질환으로, 반응률은 42%, 질병 조절률은 57%였다. Gefitinib군과 erlotinib군 사이에 반응률은 차이가 없었다(Table 2).

대상 환자의 중앙 추적관찰기간은 502일로, 병변이 진

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Variables	All (n=86)	Gefitinib (n=52)	Erlotinib (n=34)	p-value
Age (years)	64 (40~87)	63 (40~87)	64 (40~86)	NS
Male (%)	53 (62%)	34 (65%)	19 (56%)	NS
Smoking (%)*				NS
Never-smoker	38 (44%)	21 (41%)	17 (55%)	
Current or former smoker	44 (51%)	30 (59%)	14 (45%)	
Histology (%)				NS
Adenocarcinoma	44 (51%)	25 (48%)	19 (56%)	
Squamous-cell carcinoma	28 (33%)	15 (29%)	13 (38%)	
Others	14 (16%)	12 (23%)	2 (6%)	
Stage (%)				NS
IIIb	33 (38%)	20 (38%)	13 (38%)	
IV	53 (62%)	32 (62%)	21 (62%)	
Chemotherapy (%)				0.030
1st line	14 (16%)	10 (19%)	4 (12%)	
2nd line	17 (20%)	8 (16%)	9 (26%)	
3rd line	51 (59%)	34 (65%)	17 (50%)	
4th line	4 (5%)	0 (0%)	4 (12%)	

Data are median (range) or number (frequency).

NS: not significant.

*Eighty-two patients are available for smoking history.

Table 2. Response to gefitinib and erlotinib according to RECIST*

Variables	All (n=83)	Gefitinib (n=50)	Erlotinib (n=33)	p-value
Response				NS
Complete response	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	
Partial response	34 (41%)	21 (42%)	13 (42%)	
Stable disease	12 (15%)	6 (12%)	6 (19%)	
Progressive disease	36 (43%)	22 (44%)	14 (39%)	
Overall response rate	35 (42%)	22 (44%)	13 (39%)	NS
Disease control rate	47 (57%)	28 (56%)	19 (58%)	NS

Data are number (frequency).

RECIST: response evaluation criteria in solid tumor; NS: not significant.

*Data came from 83 subjects who received objective response evaluation. Out of 86 patients, number of follow-up loss was two, and one discontinued the medication because of marked elevation of liver enzyme.

행할 때까지 중앙 기간은 129일이었고 중앙 생존기간은 259일이었다. Gefitinib군과 erlotinib군 사이에 중앙 생존 기간을 비교하였을 때 각각 301일(95% 신뢰구간: 202~400)과 202일(95% 신뢰구간: 116~288)로 차이가 없었고 ($p=0.118$) (Figure 1A), 병변이 진행할 때까지 기간도 각각 136일(95% 신뢰구간: 88~184)과 92일(95% 신뢰구간: 40~144)로 차이가 없었다($p=0.523$) (Figure 1B).

두 군 사이에 약제와 관련된 부작용의 빈도와 정도에는 차이가 없었다(Table 3). 그러나, erlotinib를 투여 받은 환자 중 1예에서 간질성 폐렴이 발생하여 사망하였다.

대상 환자의 사망에 영향을 미칠 것으로 예상되는 나이, 성별, 흡연 유무, 폐암의 조직형, 병기, EGFR TKIs의 종류 및 치료 차수 중 유의한 독립변수를 알아내기 위해 Cox 회귀분석을 시행한 결과, 선암이 사망에 영향을 미치는 독립적인 예측인자였다(상대위험도: 0.487, 95% 신뢰구간: 0.292~0.811, $p=0.006$) (Figure 2). 대상 환자의 나이, 성별, 흡연 유무, 폐암의 조직형, 병기, EGFR TKIs의 종류 및 치료 차수 중, 비흡연이 치료반응을 예측하는 유의한 독립변수였다(대응비: 3.150, 95% 신뢰구간: 1.219~8.140, $p=0.018$).

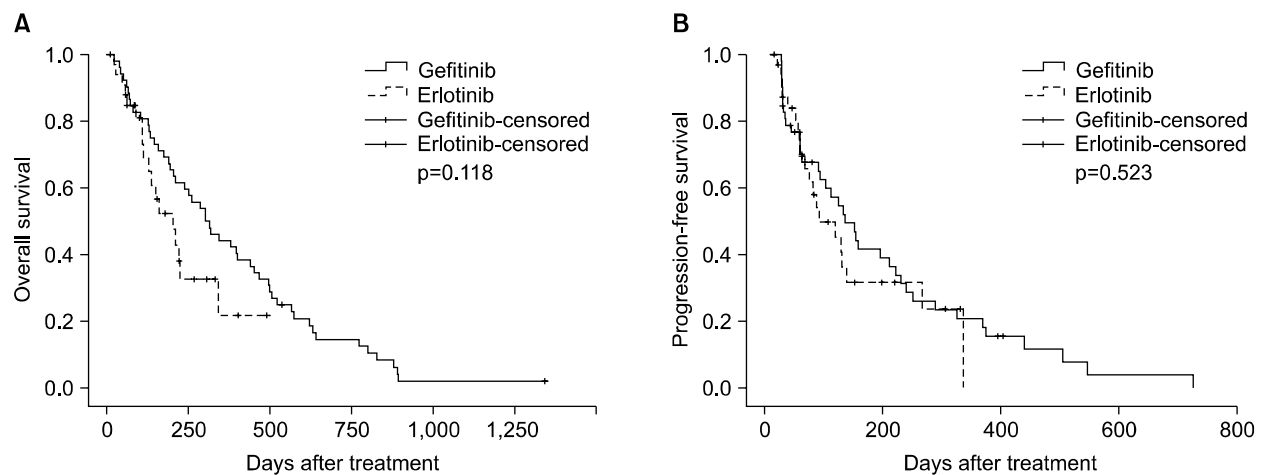


Figure 1. Survival outcomes based on gefitinib and erlotinib received. Tick marks indicate censored data: (A) overall survival and (B) progression-free survival.

Table 3. Adverse reactions reported with gefitinib and erlotinib

Adverse reactions	All (n=86)	Gefitinib (n=52)	Erlotinib (n=34)	p-value
Anorexia	13 (15%)	9 (18%)	4 (12%)	NS
Rash	43 (50%)	23 (44%)	20 (59%)	NS
Grade 1	9 (11%)	6 (12%)	3 (9%)	NS
Grade 2	23 (27%)	14 (28%)	9 (27%)	
Grade 3	11 (13%)	3 (6%)	8 (24%)	
Diarrhea	15 (18%)	10 (20%)	5 (15%)	NS
Grade 1	7 (8%)	4 (8%)	3 (9%)	NS
Grade 2	7 (8%)	5 (10%)	1 (3%)	
Grade 3	1 (1%)	1 (2%)	1 (3%)	
Cardiovascular effect	2 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	NS
Interstitial pneumonia	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	NS
Death	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	NS
Thrombocytopenia	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	NS
Elevated liver enzymes	17 (20%)	12 (24%)	5 (15%)	NS
Ocular toxic effect	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS

Data are number (frequency).

NS: not significant.

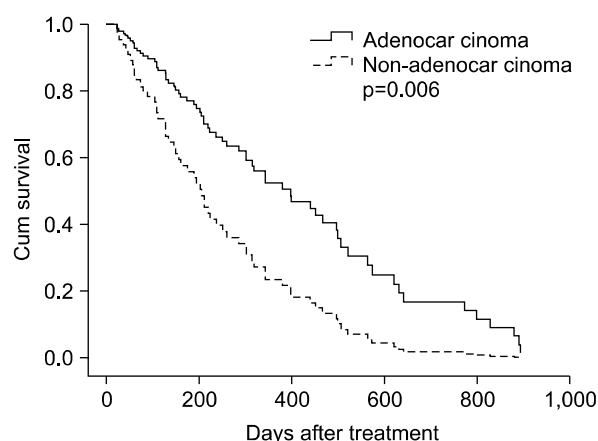


Figure 2. Survival outcomes based on adenocarcinoma and non-adenocarcinoma.

Gefitinib와 erlotinib에 대한 반응 예측인자가 서로 다른지 알아보기 위해, 두 군에서 각각 여성, 남성, 비흡연자, 선암 환자만을 대상으로 하여 서로 반응률, 중앙 생존기간 및 병의 진행까지의 기간을 비교하였다. 여성에서 gefitinib군이 erlotinib군보다 반응률이 높고(75% vs. 43%, $p=0.073$) 중앙 생존기간과(451일 vs. 223일, $p=0.187$) 병의 진행까지의 기간이 길었으나(230일 vs. 129일, $p=0.102$), 통계적인 차이는 없었다.

고 찰

Gefitinib와 erlotinib는 진행성 비소세포폐암 환자에서 2차 또는 3차 표준치료로 자리잡고 있으며, platinum을 포함한 병합항암화학요법을 받기 어려운 환자에서는 1차 약제로 선택되기도 한다. 이 두 약제는 작용기전이 같은 EGFR-TKIs로서 비슷한 구조를 가지고 있어서 비슷한 효능과 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있지만^{5,6}, 아직까지 두 약제의 효능과 부작용을 직접 비교한 연구는 많지 않다. 저자들은 gefitinib와 erlotinib를 투여 받은 진행성 비소세포폐암 환자를 후향적으로 조사하여 비교한 결과 생존기간, 치료반응률, 폐암의 진행까지의 기간 및 부작용에 차이가 없었다.

속임약과 비교하는 무작위 대규모 3상 임상연구에서 erlotinib는 생존기간 연장을 증명하였으나⁶, gefitinib는 생존기간 연장을 입증하지 못하였는데⁵, 그 이유로는 두 약물의 약리학적 성질에 차이가 있어서 erlotinib가 gefitinib보다 cytochrome P450에 의한 대사에 덜 민감하여 체내 제거율이 낮고 gefitinib보다 더 낮은 농도에서 wild-

type EGFR 활성을 방해할 수 있다는 점을 들고 있다^{9,10}. 또한 gefitinib와 erlotinib의 최대내성용량이 각각 1,000 mg과 150 mg인데, erlotinib의 상용량은 150 mg으로 최대내성용량인데 반해 gefitinib의 상용량은 250 mg으로 최대내성용량에 미치지 못해 상대적으로 체내 농도가 떨어질 것이라고 한다^{11,12}. 이런 이유로 일부에서는 erlotinib가 gefitinib보다 더 효과적인 거라고 기대하였고, gefitinib에 대해 내성이 발생한 환자에게 erlotinib를 다시 투약하였을 때 일부 반응을 보였다는 보고가 있다¹³⁻¹⁵. 그러나, 무증상 뇌전이를 가진 비소세포폐암 환자에서 1차 치료제로 EGFR-TKIs의 효능을 살펴 본 최근 연구 결과에서는 두 약제 사이에 생존기간에는 차이는 없었으나 gefitinib군이 erlotinib군보다 병의 진행까지의 기간이 통계적으로 유의하게 길었는데, 연구 목적이 두 약제의 비교가 아니었고 소규모 후향적 연구라는 제한점이 있다¹⁶. 본 연구에서는 gefitinib와 erlotinib 사이에 차이가 없었는데, 연구대상이 모두 EGFR-TKIs에 반응이 좋은 동양인이기 때문일 수도 있으나, 한 기관에서 시행한 후향적 연구로 총 대상 환자 수가 작고 발매 시점이 늦었던 erlotinib를 투여 받은 환자의 수가 상대적으로 gefitinib군보다 적었다는 제한점이 있다. 또한, 두 군 사이에 치료 차수에 약간 차이가 있었는데, erlotinib군에서는 치료반응이 나쁠 것으로 예상되는 4차 치료로 선택된 경우가 상대적으로 많은 반면 gefitinib군에서는 1차 치료제로 선택된 경우가 상대적으로 많았지만, 항암차수에 대한 반응은 1차, 2차까지는 비교적 좋고 3차 이후로 반응률이 급속히 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁷. 따라서, 1, 2차와 3, 4차로 나누어 비교해 본다면, gefitinib군과 erlotinib군에서 각각 1, 2차로 사용된 경우가 35%, 38%이고, 3, 4차로 사용된 경우가 65%, 62%로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.732$). 또한, 다변수분석에서 EGFR-TKIs의 종류와 치료차수는 치료반응이나 생존에 영향을 미치는 유의한 인자가 아니었다.

EGFR-TKIs의 가장 흔한 부작용은 피부발진, 설사 등으로^{5,6,8}, 본 연구에서도 가장 흔한 부작용이 피부발진이었고 대상 환자의 50%에서 피부발진이 나타났다. 두 약제 간에 부작용의 빈도와 정도에는 차이가 없었으나, erlotinib를 투여 받은 환자 중 1예에서 간질성폐렴으로 사망하였다. 환자는 71세 여자로 비흡연자였고 다발성 폐 전이를 동반한 선암 환자였는데, 약제 투여 1주 만에 원발종양과 전이된 폐 결절의 크기는 현저히 줄었으나, 간질성 폐렴으로 중환자실에 입원하였고 스테로이드와 항생제 투약에도 반응하지 않았다. Gefitinib와 erlotinib에 의한 간

질성 폐렴의 발생률은 1.2~5.7%로 보고에 따라 좀 차이가 있으나^{5,6,18}, 간질성 폐렴이 발생한 경우 대부분 치명적인 것으로 알려져 있다^{19,20}. EGFR-TKIs가 간질성 폐렴을 일으키는 기전은 아직까지 정확하게 알려져 있지 않지만, EGFR TKIs 투여 후 폐 표면활성제 단백질 A의 표현이 감소되어 폐 염증반응을 악화시킨다는 증거가 있다²¹.

본 연구에서 gefitinib와 erlotinib에 대한 반응 예측인자로 비흡연만이 통계적으로 의미 있는 결과를 보여 주었는데, 비흡연은 이전 연구에서 반응 예측인자로 잘 알려져 있다^{5,6}. 비흡연자에서는 K-ras를 포함하는 특정 유전자의 돌연변이의 빈도가 낮고 EGFR 돌연변이의 빈도는 높을 뿐 아니라²² 흡연자에서 나타나는 cytochrome P450의 유도가 없어 EGFR-TKIs의 혈중 농도가 더 높기 때문에⁹, EGFR-TKIs에 대한 반응이 높을 것으로 예상된다. 이전 연구에서²³⁻²⁵ EGFR TKIs의 반응 예측인자로 알려진 EGFR 면역염색과 돌연변이는 본 연구의 일부 환자에서만 시행되어 그 의미를 분석할 수 없었다.

Gefitinib와 erlotinib에 대한 제3상 연구에서는 여성, 선암, 비흡연자, 동양인에서 높은 반응률을 보여 주었고, gefitinib에 의한 생존 이득은 비흡연자와 동양인에서만 나타난 반면, erlotinib에 의한 생존 이득은 전체 대상에서 나타났다^{5,6,23}. 한편 본 연구의 다변수 분석에서 선암 조직형만이 유의한 생존 예측인자로 밝혀졌는데, 이는 본 연구대상과 같이 동양인인 중국인을 대상으로 한 메타분석 결과와 일치하는 것으로, Wu 등²⁴은 EGFR 돌연변이, 선암, 비흡연자가 gefitinib에 대한 반응 예측인자였지만, 생존에 대한 예후인자는 선암 조직형만이었다고 보고하였다. 이전의 다른 연구와^{21,23} 달리 본 연구에서는 여성이 치료반응이나 생존을 예측하는 유의한 인자가 아니었다.

Gefitinib와 erlotinib에 대한 반응 예측인자가 다른지 알아보기 위해 아집단 분석을 시행하였으나, 두 약제 사이에 차이는 없었다. Gefitinib와 erlotinib에 대한 반응률은 남성보다 여성에서 더 높지만, erlotinib에 의한 생존 이득에는 성별 차이가 없었다^{5,7}. 본 연구에서 여성 환자만을 대상으로 하여 두 약제군 사이에 반응률, 생존기간 및 진행까지의 기간을 비교하였을 때, gefitinib군에서 반응률이 약간 높고 생존기간 및 진행까지의 기간이 긴 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다. 두 약제에 대한 반응과 생존 이득이 성별에 따라 다른지에 대해서는 더 많은 수를 대상으로 한 조사가 필요하다.

결론적으로 비록 두 약물이 약리학적 차이가 있을지라도 진행성 비소세포폐암 환자에서 gefitinib와 erlotinib의

효과와 독성에는 차이가 없었다. 비흡연이 EGFR TKIs에 대한 반응 예측인자였고 선암이 생존의 예후인자였으나, 각 약제에 대한 특이한 반응 예측인자는 찾을 수 없었다.

요 약

연구배경: 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 티로신 활성효소 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)는 진행성 비소세포폐암의 새로운 치료제이다. 몇몇 연구 결과 gefitinib와 erlotinib에 대한 반응률과 반응 예측인자에 차이가 있을 가능성을 제시하였다. 저자들은 한국인 진행성 비소세포폐암에서 gefitinib와 erlotinib의 효과 및 독성을 비교하고 각 약제에 대해 서로 다른 반응 예측인자가 있는지 평가하였다.

방 법: 2003년 7월부터 2009년 2월까지 이화여자대학교부속병원에서 진행성 비소세포폐암으로 gefitinib 또는 erlotinib로 치료 받은 환자들의 임상정보를 수집하였다. 중앙 생존기간은 Kaplan-Meier법으로 계산하였다.

결 과: 대상 환자는 총 86명이었(gefitinib군 52명 대 erlotinib군 34명). 나이의 중앙값은 64세였고 53명(62%)이 남자였다. 86명 중 83명에서 반응평가가 가능했으며, 83명 중 35명이 반응을 보였고 12명이 안정성 질환이었으며 36명이 진행성 질환으로, 치료 반응률이 42%였고 질병 조절률이 57%였다. 중앙 추적관찰기간 502일 동안, 진행까지의 중앙기간은 129일이었으며 중앙 생존기간은 259일이었다. 치료 반응률(gefitinib 44% 대 erlotinib 39%, $p=0.678$), 중앙 생존기간(gefitinib 301일 대 erlotinib 202일, $p=0.151$) 및 병의 진행까지 기간의 중앙값(gefitinib 136일 대 erlotinib 92일, $p=0.672$)은 두 군 사이에 차이가 없었다. 두 약제는 비슷한 독성을 보였다. Cox 회귀모형을 이용한 다변수분석에서 선암이 생존과 관련된 독립적인 예후인자였다(상대위험도: 0.487, 95% 신뢰구간: 0.292~0.811, $p=0.006$). 아집단 분석 결과 두 약제에 대한 서로 다른 반응 예측인자는 없었다.

결 론: Gefitinib와 erlotinib 사이에 반응률, 생존기간, 진행까지의 기간 및 독성에 차이는 없었다. 각 약제에 대한 특이적인 반응 예측인자도 없었다.

참 고 문 헌

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.

2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
3. Korea National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics 2007. Daejeon: Korea National Statistical Office; 2008.
4. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002139.
5. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-37.
6. 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.
7. Chang A, Parikh P, Thongprasert S, Tan EH, Perm RP, Ganzon D, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006;1:847-55.
8. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.
9. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. *Clin Cancer Res* 2007;13:3731-7.
10. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169-81.
11. Baselga J, Rischin D, Ranson M, Calvert H, Raymond E, Kieback DG, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002;20:4292-302.
12. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:3267-79.
13. Lee DH, Kim SW, Suh C, Yoon DH, Yi EJ, Lee JS. Phase II study of erlotinib as a salvage treatment for non-small-cell lung cancer patients after failure of gefitinib treatment. *Ann Oncol* 2008;19:2039-42.
14. Vasile E, Tibaldi C, Chella A, Falcone A. Erlotinib after failure of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously responding to gefitinib. *J Thorac Oncol* 2008;3:912-4.
15. Wong AS, Soong R, Seah SB, Lim SW, Chuah KL, Nga ME, et al. Evidence for disease control with erlotinib after gefitinib failure in typical gefitinib-sensitive Asian patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:400-4.
16. Kim JE, Lee DH, Choi Y, Yoon DH, Kim SW, Suh C, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer* 2009 Jan 19. [Epub ahead of print]
17. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39:55-61.
18. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4244-52.
19. Lind JS, Smit EF, Grünberg K, Senan S, Lagerwaard FJ. Fatal interstitial lung disease after erlotinib for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1050-3.
20. Makris D, Scherpereel A, Copin MC, Colin G, Brun L, Lafitte JJ, et al. Fatal interstitial lung disease associated with oral erlotinib therapy for lung cancer. *BMC Cancer* 2007;7:150.
21. Inoue A, Xin H, Suzuki T, Kanehira M, Kuroki Y, Fukushima T, et al. Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor exacerbates lung inflammation. *Cancer Sci* 2008; 99:1679-84.
22. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004;64:8919-23.
23. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer: molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353: 133-44.
24. Wu YL, Zhong WZ, Li LY, Zhang XT, Zhang L, Zhou CC, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients

with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. *J Thorac Oncol* 2007;2:430-9.

25. Han SW, Kim TY, Lee KH, Hwang PG, Jeon YK, Oh DY, et al. Clinical predictors versus epidermal growth factor receptor mutation in gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006;54:201-7.