

Four Cycles of Docetaxel and Cisplatin Combination Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Purpose: We performed a pilot study on defining duration of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer to evaluate its efficacy. **Patients and Methods:** Sixteen chemo-naïve patients with biopsy proven, unresectable (stage IIIB or IV) non-small cell lung cancer (NSCLC) were enrolled between January 2003 and December 2004. Treatment consisted of docetaxel (75 mg/m²/day) and cisplatin (70 mg/m²/day) every 3 week up to 4 cycles. The outcome was compared with that of a historical control group of 42 patients treated from January 1998 until December 2001, who were treated with mitomycin-C, vinorelbine, cisplatin for unresectable stage IIIB or IV NSCLC. **Results:** Median age was 68 (age range 43~72). Among 16 patients, 5 patients were stage IIIB and 11 were stage IV. Fourteen patients had performance status of 0-1 and, 2 had performance status 2 respectively. Two patients were lost due to refusal of receiving chemotherapy. By intention-to-treat analysis, overall response rate was 44% (C.I.: 0.19~0.68). No complete response was noted. Median time to progression (TTP) was 144 days. Overall survival (OS) was 285 days. There is no difference in TTP & OS between docetaxel, cisplatin (DP) group and mitomycin, vinorelbine, cisplatin (MVP) group statistically. Neutropenia was the most common grade III or IV toxicity; (two patients had Grade III toxicity and five Grade IV toxicity). Five patients developed febrile neutropenia, and three of neutropenia patients died due to pneumonia or septic shock. The most common non-hematologic toxicity was infection. Two of 3 patients with infection required admission. **Conclusion:** These findings suggested that four cycles of docetaxel and cisplatin might be as effective as MVP continuous therapy for advanced NSCLC. (*J Lung Cancer* 2007;6(1):8-14)

Key Words: Non-small cell lung cancer, Docetaxel, Cisplatin, 4 cycles

Kwang Min Kim, M.D.¹
Hoon Gu Kim, M.D.¹
Myung Hee Kang, M.D.¹
Ji-Hyun Ju, M.D.¹
Seung Suk Yoou, M.D.¹
Sang-min Lee, M.D.¹
Gyeong-won Lee, M.D.¹
Jung Hun Kang, M.D.¹ and
Won Sup Lee, M.D.^{1,2}

¹Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Gyeong-Sang National University College of Medicine and ²Gyeong-Sang Institute of Health Sciences, Jinju, Korea

Received: June 4, 2007
Accepted: June 17, 2007

Address for correspondence
Won Sup Lee, M.D.
Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Gyeong-Sang National University College of Medicine and Gyeong-Sang Institute of Health Sciences, 90, Chiram-dong, Jinju 660-702, Korea
Tel: 82-55-750-8055
Fax: 82-55-758-9122
E-mail: lwshmo@daum.net

서론

전 세계적으로 폐암은 가장 흔한 종양 중 하나이며, 암 사망 원인으로 1위를 차지하고 있다(1,2). 우리나라에서도 전체 암 발생 비율에서 폐암은 위암에 이어 11.9%로 2위를 차지하였고(3), 사망률은 10만명당 230.4명으로 1위를 차지하고 있다(4). 이 중 비소세포폐암은 전체 폐암의 80% 이상을 차지하고 있다(5). 또한 2002년 중앙암등록사업 연례보고서에 의하면, 비소세포폐암은 65세 이상의 폐암 환자가 전체 환자의 56%를 차지하고, 70세 이상이 34%를 차지하

고 있다(3).

비소세포폐암에서는 수술 등의 국소적 치료가 완치목표의 유일한 치료가 되나, 진단시 절반 이상의 환자가 국소적 치료를 할 수 없는 IIIB 병기나 IV 병기를 진단 받는다(5). 이런 진행성 비소세포폐암에 있어서 전신적 치료로 항암치료가 요구되어왔으나, 그 효과에 대해서는 논란이 많았다.

1995년 Non-small cell lung cancer collaborative group에서 52개의 무작위 임상적 연구를 가지고 실시한 메타 분석에서 진행성 비소세포폐암의 치료로, cisplatin을 근간으로 한 항암치료가 근치적 방사선 치료나 보존적 치료보다 우월하

며, 특히 보존적 치료에 비해 platinum을 근간으로 한 항암치료는 사망률의 27% 감소와 1년 생존율의 10% 향상을 보인 결과가 나왔다(6). 이를 바탕으로 대규모 임상 3상 시험이나 다기관 연구를 실시하였으며, 그 결과 항암치료가 효과가 있음이 증명되었다(7~10). 이후 진행성 비소세포폐암의 일차치료로 paclitaxel, docetaxel 등의 많은 신약들을 대상으로 platinum과 복합항암화학요법을 실시하였을 시, 단일 약제보다 우월하다는 연구 결과가 나와 platinum을 근간으로 한 2가지 약제의 복합항암화학요법이 진행성 비소세포폐암의 표준 일차치료로 인정받고 있다(11). 따라서 현재는 수행능력이 양호한 진행성 비소세포폐암 환자에서는 적극적인 복합항암화학요법이 표준치료로써 추천되고 있다(12).

이 중 docetaxel과 cisplatin의 조합도 많은 연구가 있었으며 임상 2상 연구에서 비록 호중성백혈구감소증 등의 독성이 있었지만 비교적 안전하였으며 효과적인 것으로 나타났다(13).

최근에는 암 환자의 삶의 질에 대해 중요성이 대두되면서, 항암치료가 지속될 시 시간이 지나면서 얻어지는 이득이 감소하지만, 그에 비해 약제 독성에 의한 손실이 점점 증가하는 면에 주목하게 되었다. 이런 점을 근간으로 항암치료의 가장 이상적인 기간에 대한 연구가 이루어지기 시작하였으며, 이미 소세포폐암의 경우에는 4주기의 항암요법이 표준치료로 인정받고 있다(14). 비소세포폐암에서도 이전에는 적어도 6주기 이상의 항암치료를 실시해야 됨을 주장한 연구들이 많았지만(15,16), 최근 3~4주기만으로도 6주기 이상의 항암 치료에 대등한 치료 성적을 거둘 수 있음을 주장하는 연구들이 나왔다(17,18).

따라서 이런 연구 결과를 바탕으로 본 저자는 진행성 비소세포폐암에서 4주기의 docetaxel과 cisplatin 복합항암화학요법의 효과 및 독성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 연구 대상

2003년 1월부터 2004년 12월까지 경상대학교병원에서 비소세포폐암을 진단 받은 16명의 환자들이 본 연구에 포함되었다.

(1) 선정기준

- ① 조직학적 또는 세포학적 비소세포폐암이 확진된 자로써, 근치적 수술을 할 수 없는 병기(IIIB, IV)인 환자.
- ② 나이가 20세 이상인 75세 이하인 환자.
- ③ 일상생활 수행능력(ECOG performance status)이 2 이하인 환자.
- ④ 정상 골수 기능을 가진 환자: 백혈구수 $>4,000/\mu\text{l}$, 중

성구수 $>1,500/\mu\text{l}$, 혈소판수 $>100,000/\mu\text{l}$.

⑤ 정상 간 기능 및 신장 기능을 가진 환자: 혈청 빌리루빈이 정상의 1.5배 이내, 간 효소 수치(AST,ALT)가 정상의 2배 이내, 혈청 크레아티닌이 정상의 1.5배 이내($<1.5 \text{ mg/dl}$)

⑥ 계속 가능한 병변이 있는 환자: WHO 기준에 따라 2차원적으로 측정 가능한 경우: 육안으로 $2 \times 2 \text{ cm}$ 이상, CT scan, MRI, 초음파등으로 $1 \times 1 \text{ cm}$ 이상.

(2) 제외 기준

- ① 임신부 또는 수유부
- ② 임상적으로 유의한 중증의 심질환이나 활동성 감염이 있는 경우.
- ③ 지난 5년 내 또 다른 악성 질환의 병력이 있는 환자.
- ④ 중추신경계 전이의 증거가 있는 환자 또는 증상이 있는 고칼슘혈증이 있는 환자.
- ⑤ 치료 시작 4주 이내 방사선 치료나 수술을 받은 환자.

2) 치료계획 및 투약방법

(1) 치료계획 및 투약: Docetaxel 75 mg/m^2 을 5% 포도당 100 ml에 섞어 1시간에 걸쳐 정주하며, 1일째 투여하였다. Cisplatin은 70 mg/m^2 을 생리 식염수 100 ml에 섞어 1시간에 걸쳐 1일째 정주하고, 전처치로 cisplatin 투여 전후에 적절한 양의 생리 식염수로 충분한 수액 공급을 시행하고 lasix 20 mg 이나 20% mannitol을 투여하였다. 이것을 1주기로 21일마다 반복하였다.

(2) 치료계획 및 용량의 변경: 각 주기의 치료 시작 일에 중성구 수 $<1,500/\mu\text{l}$, 혈소판 수 $<100,000/\mu\text{l}$ 인 경우 Docetaxel과 Cisplatin의 용량을 25% 감량하고, 중성구 수치가 $<1,000/\mu\text{l}$, 혈소판 $<75,000/\mu\text{l}$ 인 경우 투여를 하지 않고, 치료를 1주간 연기하였다. 또한, 중성구 수가 $<500/\mu\text{l}$ 인 발열성 중성구 감소증이 동반된 경우 Granulocyte colony stimulating factor 등의 지지적 치료를 허용하였으며, 그 다음 주기에 Docetaxel과 Cisplatin의 용량을 25% 감량하였다.

3) 환자 상태의 평가

치료 전 검사로 병력 청취 및 이학적 검사, 일반 혈액 검사, 혈액 화학 검사, 일반 뇨 검사, 심전도 검사, 흉부 X-선 검사 및 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였고, 임상적으로 의심이 되는 경우 뇌 전산화 단층 촬영, 골 스캔을 시행하였다. 조직검사는 기관지 내시경적 생검, 경부 림프절 생검, CT 스캔 유도하 경피 세침생검 등으로 확진하였다. 매 주기마다 병력 청취 및 이학적 검사, 일반 혈액검사 및 혈청 검사를 시행하였고, 항암 화학요법 2주기마다 흉부 전산화 단층촬영을 시행하였으며, 치료 종료 후에는 8주마다 흉부 전

산화단층촬영을 실시하였다(Fig. 1).

4) 종양 반응 평가 및 독성 평가

종양 크기에 대한 호전은 4주 이상 지속되었을 경우 확인하며, WHO기준에 따라 평가하였다. 완전반응(complete response: CR)은 임상적으로 계측 가능한 암 병소가 모두 소실되고 새로운 병변의 출현이 없는 경우로, 부분 반응(partial response: PR)은 계측 가능한 병변의 크기가 50% 이상 감소되고 기타 병소의 악화나 새로운 병변의 출현이 없는 경우로, 불변(stable disease: SD)은 계측 가능한 병변의 크기가 50% 미만의 감소 또는 25% 미만의 증가를 보이면서 새로운 병변의 출현이 없는 경우로 진행성(progressive disease: PD)은 계측 가능한 병변의 크기가 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 출현한 경우로 정의하였다. 독성에 대한 평가는 WHO 독성기준에 따라 평가하였다.

종양 크기에 대한 평가에서 완전반응이 보이는 경우 전체 4주기 항암치료에 추가로 2주기를 더 실시하였다. 그리고 2주기 혹은 3주기에서 부분 반응이 보이고 이후 4주기 이상에서 실시한 평가에서, 종양크기가 2~3주기에서 실시한 종양의 크기에 비해 다시 부분 반응이 보이면, 역시 추가로 2주기로 더 실시하였다.

5) Historical control group

1998년 1월부터 2001년 12월까지 경상대학병원에서 국소 치료가 불가능한 비소세포폐암으로 진단 받은 환자 중, mitomycin-C, vinorelbine, cisplatin (MVP regimen)으로 치료 받은 42명이 선정되었다. 선정기준은 4주기의 docetaxel과 cisplatin으로 치료하는 군과 동일하나, 다만 나이는 20세 이상 85세 이하였다. 치료는 mitomycin-C 10 mg/m²을 생리식염수 100 ml에 섞어 10분에 걸쳐 정주하고 1일째 투여하였으며, vinorelbine은 30 mg/m²을 생리식염수 100 ml에 섞어

10분 동안에 정주하여 1일째와 15일, 29일, 43일째 투여하였다. Cisplatin은 80 mg/m²을 생리식염수 150 ml에 섞어 1시간에 걸쳐 정주하였고 1일째와 29일째 정주하였다. 이것을 1주기로 8주마다 반복하였다. 치료는 환자가 progressin disease로 진단 될 때까지 지속하였다. 종양 반응 평가는 위와 동일하였다.

6) 통계적 분석

(1) **통계:** 생존기간은 치료 시작일로부터 사망, 혹은 마지막 추적 관찰일까지의 기간을 계산하여 Kaplan-Meier의 방법을 이용해서 각각의 생존률과 중앙 생존기간을 계산하였고, Log-rank test를 이용하여 양 군간의 유의성을 검정하였다. 무진행 생존기간(progression free survival)은 치료 시작일로부터 방사선학적으로 질병이 악화된 날까지 계산하였다.

(2) **용량 강도(RDI: received dose intensity):** 항암화학치료의 예측 기간(T)을 총 항암화학치료의 주기 x 21로 정의하였으며, 항암화학치료의 실제적 기간(t)을 항암치료 시작일부터 마지막 항암치료를 받은 날 +21일로 정의 하였다. 또한 항암화학치료의 예측 용량(D)을 총 항암화학치료의 주기 x 첫 항암화학치료의 용량으로 정의 하였으며, 실제적 항암화학치료의 용량(d)은 실제로 주입되었던 총 용량으로 정의하였다. 이때 용량 강도(RDI)는 (d/D)/(t/T)로 정의하였다.

결 과

1) 대상 환자의 특성

본 연구는 진행성 비소세포폐암 환자에게서 docetaxel과 cisplatin의 복합항암치료를 4주기로 치료시 효과와 부작용에 대한 연구로 2002년 경상대학병원 IRB의 승인을 받았

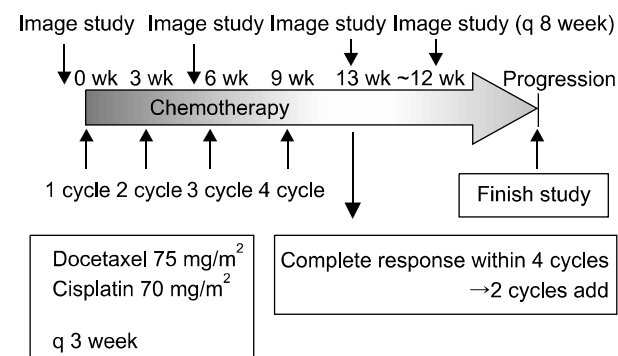


Fig. 1. Treatment schedule.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients (n=16)

Baseline characteristics	
Sex (male/female)	14/2
Age (median)	43~72 (68)
Performance status	
0~1	14 (88%)
2	2 (12%)
Stage	
IIIB	5 (31%)
IV	11 (69%)
Site of metastasis	
Lung	4
Bone	3
Distant lymph node	3
Adrenal gland	2
Soft tissue	1

다. 연구 대상에 포함된 16명의 비소세포 폐암환자의 특성을 살펴보면 연령의 중앙값은 68세(43~72)였고, 성별은 남성이 14명(87.5%)이었다. 일상 생활 수행능력 수치(ECOG performance status)는 0에서 1이 14명(87.5%), 2인 환자가 2명(12.5%)이었다. 세포 병리학적으로 편평세포암(squamous cell carcinoma)이 15명(94%), 선암(adenocarcinoma)이 1명(6%)이었으며 기타 조직형은 없었다. 진단 당시의 임상적 병기는 IIIB 5명(31%), IV 11명(69%)이었다(Table 1).

2) 치료 반응

전체 16명의 비소세포폐암 환자 중 1명은 1주기 항암치료 후 추적관찰이 소실되었으며, 1명은 2주기 후 타 병원으로 전원 되었다. 평가 가능한 14명의 환자에서 전체 주기의 복합항암화학요법이 적용되었다. 완전 관해는 없었고, 부분 관해는 7명으로 전체 반응률은 44% (95% CI, 0.19~0.68)였다(Table 2). 전체 환자의 중앙 생존기간은 285일이었으며, 질병 진행 기간(time to progression)의 중앙값은 144일 이었다.

전체 16명의 환자들 중 4명의 환자에서 용량이 감량되

었으며, 전체 47주기의 복합항암화학요법 중 9주기에서 치료지연이 있었다. 환자들에게 적용되어진 docetaxel과 cisplatin의 용량 강도에 대한 중앙값은 각각 20.33 mg/m²/ week (81.3%)와 18.83 mg/m²/week (80.7%)였다.

반응이 있는 환자 7명중 2주기에 반응이 온 환자는 1명, 3주기는 4명, 4주기는 2명이 있었다. 평균 3.13주기 만에 반응이 있었으며 중앙 반응 기간이 149일이었다.

3) Historical control group과 비교

전체 42명의 환자가 포함되었으며 중앙 나이값은 69세였다. 중앙 반응기간은 216일로 4주기의 docetaxel과 cisplatin으로 치료한 군(DP group)에 비해 결과가 좋아보였지만 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2)(p value=0.327). 질병 진행 기간의 중앙값과 중앙생존기간은 211일과 410일로 역시 결과는 DP로 치료한 군에 비해 우월해 보였지만 모두 통계적 유의성은 없었다(Fig. 3, 4)(p value=0.49, p value=0.16 respectively).

4) 독성 평가

혈액학적 부작용은 매 주기의 항암제 투여 전날 일반 혈액검사나 각 주기사이에 실시하였던 일반 혈액검사로 평가하였다. 혈액학적 부작용은 1도의 혈색소감소증은 9명(56%), 2도의 혈색소감소증이 6명(37.5%)이 있었으며 전체 47주기중 각각 25주기와 7주기에서 나타났으나 3,4도의 부작용은 없었다. 1, 2도의 혈소판감소증 경우 2명(12.5%)에서 전체 2주기로 나타났으나, 역시 3, 4도의 부작용은 없었다. 하지만 호중성백혈구감소증은 1도에서 1명(6%), 2도에

Table 2. Tumor Response to 4 Cycles of Docetaxel and Cisplatin Chemotherapy (n=16)

Response	No. of patients (%)
Complete response	0 (0%)
Partial response	7 (44%)
Stable disease	5 (31%)
Progressive disease	2 (13%)

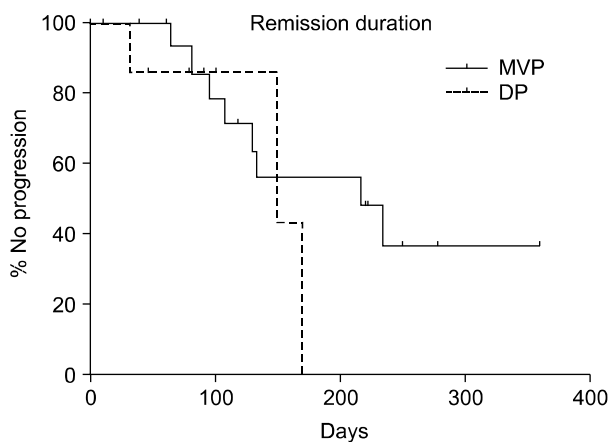


Fig. 2. The median remission duration of DP group is 153 days. That of MVP group is 216 days. But there is not statistically significance (p value=0.327). DP: docetaxel and cisplatin, MVP: mitomycin-C and vinorelbine, cisplatin.

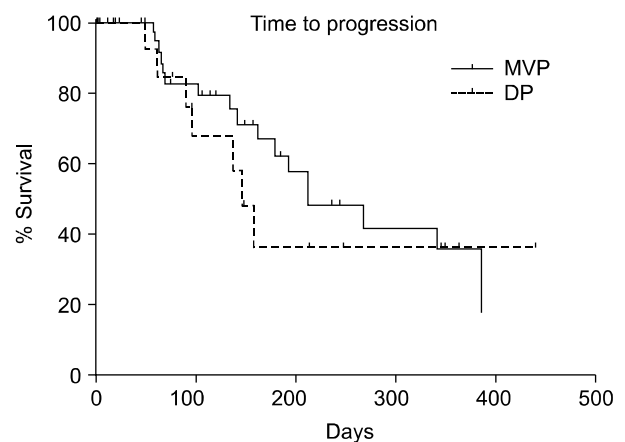


Fig. 3. The median time to progression (TTP) of DP group is 144 days. That of MVP group is 211 days. But there is not statistically significance (p value=0.49). DP: docetaxel and cisplatin, MVP: mitomycin-C and vinorelbine, cisplatin.

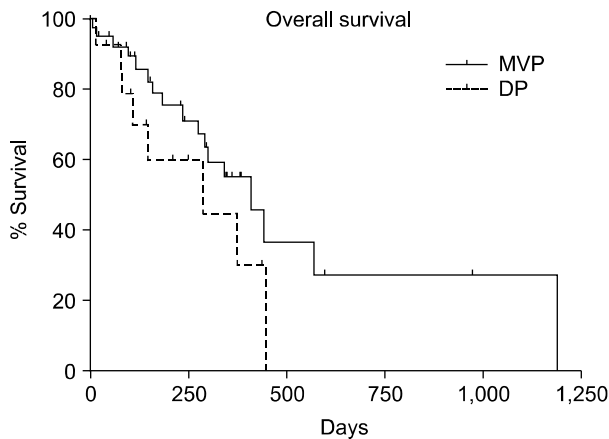


Fig. 4. The median overall survival (OS) of DP group is 285 days. That of MVP group is 410 days. But there is not statistically significance (p value=0.16). DP: docetaxel and cisplatin, MVP: mitomycin-C and vinorelbine, cisplatin.

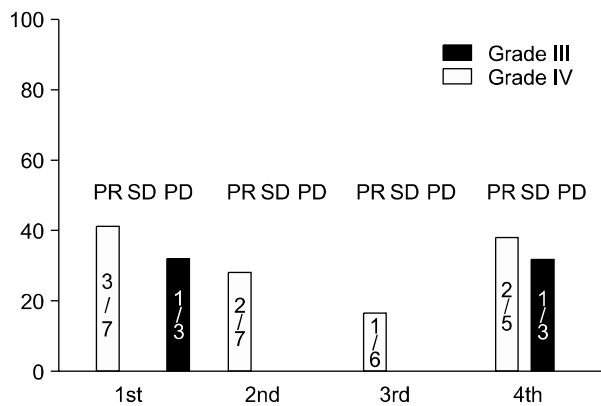


Fig. 5. Hematologic toxicity for each cycles (Neutrophil count).

서는 없었으며, 3도에서 2명(13%), 4도에서 5명(31%)에서 나타났으며, 이 중 열성 호중구감소증은 5명(31%)에서 나타났다(Table 3). 전체 주기중 3도는 2주기(4.3%)에서 나타났으며 4도는 10주기(21%)에서 나타났다(Fig. 5). 또한 3, 4도 호중성백혈구감소증 7명 중 3명(19%)이 사망하였다. 이 3명은 부분반응군에서 1명, 불변군에서 2명이 나왔다. 비혈액학적 부작용에서는 1, 2도의 오심, 구토가 6명(38%) 3, 4도가 1명(6%), 구내염은 3, 4도에서 2명(12.5%), 설사는 3, 4도에서 1명(6%), 감염이 3명(19%)의 예에서 관찰되었으나 모든 경우 회복되었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 docetaxel과 cisplatin을 이용하여 4주기의

Table 3. Hematologic Toxicity of 4 Cycles of Docetaxel and Cisplatin (n=16)

Grade	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Anemia	9 (56)	6 (38)	0	0
Leukopenia	1 (6)	0	2 (13)	5 (31)
Thrombocytopenia	2 (13)	0	0	0

Table 4. Non-hematologic Toxicity of 4 Cycles of Docetaxel and Cisplatin (n=16)

Grade	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Nausea/Vomiting	3 (19)	3 (19)	1 (6)	0
Mucositis	0	0	2 (13)	0
Neuropathy	1 (6)	0	0	0
Diarrhea	0	1 (6)	0	0
Infection	0	1 (6)	2 (13)	0
Pulmonary	1 (6)	2 (13)	1 (6)	1 (6)

치료가 환자에게 미치는 효과 및 독성을 평가하는 pilot study를 실시하였다. 완전반응과 부분반응을 합친 반응률은 44%이며, 중앙 질병 진행기간이 144일 그리고, 중앙 생존일이 285일로 나왔다. 이 수치는 MVP를 지속적으로 치료한 군에 비해 결과가 열등하게 보이나 통계학적으로 유의성이 없게 나왔다.

과연 어느 정도 기간의 항암 화학 요법이 환자에게 있어서 생존율과 독성, 삶의 질의 측면에서 이익을 가장 극대화시킬 수 있는 지에 대해서는 아직 불확실하다. 이런 의문은 소위 폐암뿐만 아니라 다른 암에서도 제기되었다. 유방암의 경우 1987년 한 연구에서, 병의 진행이 증명 될 때 까지 계속해서 항암 치료를 하는 군과, 3주기 항암 치료 후 중지하였다가 병의 진행이 증명 되면 다시 3주기를 더 하는 군으로 나누어 생존율과 삶의 질의 관점에서 연구를 하였다. 당시 cyclophosphamide 또는 cyclophosphamide과 methotrexate, fluorouracil과 prednisone 등의 약제를 사용하였으며, 이때 3주기만 치료한 군에서 반응률과 생존율이 떨어졌으며 질병 진행 시간도 짧았다. 또한 삶의 질에 대한 평가로 통증, 식욕, 기분, 행복에 대한 자가 검사에 대해서도 3주기만 치료한 군에서 지속적으로 항암 치료를 한 군에 비해 떨어졌다(19). 이런 연구를 바탕으로 진행성 폐암환자에게서도 적어도 6주기의 항암치료를 실시해야 되며, 몇몇 연구에서는 병의 진행이 증명될 때 까지 지속적으로 치료해야 된다고 주장하였다(15,16). 하지만 1992년 한 연구에서 확장병기의 소세포폐암환자에게 4주기의 cisplatin and etoposide로 치료한 군과 6주기의 cyclophosphamide, doxorubicin, and vincr-

istine로 치료한 군을 비교한 연구에서 두 군간에 생존율에 차이가 없음을 밝혀내었고, 이 연구를 바탕으로 확장 병기의 소세포폐암환자에게서 현재 4주기의 cisplatin과 etoposide가 표준치료로 받아들여지게 되었다(14). 이후 비소세포폐암에서도 항암치료의 최적의 기간에 대한 연구가 이루어 졌다. 1995년 Hickish 등은 진행성 폐암환자 17명을 대상으로 mitomycin과 cisplatin 그리고 vinblastine으로 3주기의 항암 치료 후 추가적인 항암치료군과 치료 종결군으로 비교하는 연구를 실시하였으나, 결론을 내리지 못한 사례가 있었다(20).

1995년 Larsen 등은 수술적 절제가 불가능한 진행성 비소세포폐암 환자에게서 항암치료를 실시한 8개의 임상 2상 연구를 대상으로 가장 최적화된 치료기간을 후향적으로 연구하였다. 당시 전체 333명중 반응이 있는 환자 43명(완전 반응: 4명, 부분 반응: 39명)을 대상으로 분석 시, 치료 시작 후 84일째 까지 35명(81%)이 반응이 있었으며, 168일까지 42명(98%)의 환자가 반응이 있었다. 168일 이후로 1명의 추가적인 반응이 있었다. 따라서 저자들은 85일 이후의 치료가 항암치료의 독성 및 경제적 요건, 그리고 반응이 없었던 다수의 환자까지 고려할 때, 85일 이후의 치료 필요성에 대한 의문점을 나타냈다(21). 이 결과는 본 연구에서도 비슷한 점이 있다. 본 연구의 반응이 있었던 환자를 대상으로 반응기간에 대해 분석 시 1주기에 반응이 있었던 환자는 없었으며, 2주기에 반응이 온 환자는 1명, 3주기는 4명, 4주기는 2명이 있었다. 평균 3.13주기 만에 반응이 있었으며, 중앙 반응 기간이 149일, 중앙 질병 진행 기간은 144일로 나왔다. 이 수치는 기존의 6주기 이상의 항암요법에서 획득한 반응기간과 비교 시 열등하지 않은 것으로 이 역시 4주기 후 추가적인 항암치료가 이득이 있을 지에 대해 의문이 되는 점이다.

실제로 치료기간에 따라 비교한 연구는 2001년 Smith 등이 처음으로 실시하였다. 이 연구에서는 진행성 비소세포폐암환자에서 mitomycin과 vinblastine 그리고 cisplatin으로 복합 항암 치료를 3주기와 6주기로 나누어 비교하였을 때 6주기에서 추가적인 이득이 없다고 보고하였다. 뿐만 아니라 6주기를 받은 환자군에서 피로와 오심, 구토등의 부작용이 더욱 빈번하였다고 보고하였다(17). 2002년 Socinsk 등은 진행성 비소세포폐암에서 이차적 치료로 paclitaxel과 carboplatin으로 치료시 4주기만 실시한 군과 병변이 진행될 때까지 지속적으로 투여한 군을 비교하였는데, 이때 1년과 2년 생존율, 삶의 질에서 모두 통계학적 유의성이 없었다. 이 연구 역시도 치료에 대한 신경학적 독성이 지속적으로 투여한 군에서 더욱 높게 나타났으며 저자들은 4주기의 항암치

료가 우월함을 주장하였다(18). 본 연구의 결과를 기존의 대규모 연구와 직접적으로 비교하기에는 무리가 있지만, ECOG 1594에서의 6주기의 docetaxel과 cisplatin 복합 항암 요법의 반응율이 17.3%, 중앙 생존값 7.3개월, 질병진행기간이 3.6개월로 나온 것이나(22), 최근 대규모 임상 3상 연구들에서 반응율이 15~35%, 중앙 생존값이 7.4~11.3개월을 비교시(23), 본 연구에서의 결과가 4주기만의 치료로도 위 연구 결과와 비교 시 뒤지지 않음을 보이고 있다. Historical control group인 MVP의 지속적인 치료군에 비교해서도 반응기간과 질병진행기간, 생존기간에서 통계학적 유의성은 없었다. 이 결과를 근거로 앞으로 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 국내에서 필요할 것으로 사료되며, 폐암의 일차적 치료뿐만 아니라 이차적 또는 삼차적 치료에서도 치료기간에 있어서 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 docetaxel과 cisplatin을 조합으로 3주마다 1주기로 치료를 하였다. Docetaxel의 경우, 특히 3주마다 주입하였을 때의 독성은 잘 알려져 있는 편으로, 본 연구와 마찬가지로 3~4도의 혈액학적 독성으로 호중성백혈구감소증이 가장 많은 것으로 알려져 있으며, 이 경우 독성은 용량 의존적인 것으로 알려져 있다(24). 무작위 연구에서 3~4도의 호중성백혈구감소증이 18~48%가량 나타나는 것으로 알려져 있다. 그에 비해 빈혈과 혈소판감소증은 호중성백혈구감소증에 비해 드문 것으로 알려져 있다(25). 본 연구에서도 7명(44%)의 3~4도 호중성백혈구감소증이 나타났으며, 열성호중구감소증이 5명, 치료와 연관된 사망도 3예가 있었다. 이는 4주기의 항암치료로 독성이 적게 나타날 것이라고 예상되었던 것과는 거리가 멀었다. 이는 본 연구의 환자들의 중앙 나이 값이 68세인 점을 고려 시, 비록 호중성백혈구감소증의 독성 발생빈도는 이전 연구결과와 비슷하게 나왔지만, 열성 호중구감소증과 치료와 연관된 사망이 빈번하게 나온 것으로 사료된다. 이는 고령에서 복합 항암화학치료후 골수기능회복의 지연으로 기인되며, 따라서 Granulocyte colony stimulating factor 등의 적극적인 지지적 또는 예방적 치료가 필요할 것으로 생각된다. 실제로 이전 연구들은 대개 나이가 65세 이하인 경우가 다수였다(25).

이 연구의 제한점으로는 pilot study이므로 완전한 결과를 도출해 낼 수 없다는 점과 삶의 질을 평가하지 못한 점이 있다. 또한 historical control group환자와 비교시 비록 중앙 나이값은 비슷하지만 선정기준이 달랐으며, 전체 환자수에서도 차이가 나는 점이 있다.

결론적으로 진행성 비소세포성 폐암환자에게서 4주기의

docetaxel과 cisplatin의 항암요법이 historical control group인 mitomycin-C, vinorelbine, cisplatin의 지속적인 복합항암요법에 비교해서 차이가 없었으며, 따라서 4주기의 docetaxel과 cisplatin의 복합항암화학요법은 기존의 치료와 동등한 효과를 보이고 있음을 이 연구에서는 제시한다.

REFERENCES

- Greene FL, Balch CM, Page DL, Haller DG, Fleming ID, Morrow M, Fritz AG. Lung. AJCC cancer staging manual: 6th edition 2002:167.
- Stewart SL, King JB, Thompson TD, Friedman C, Wingo PA. Cancer mortality surveillance--United States, 1990-2000. MMWR. Surveillance summaries: Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries/CDC 53(3) 2004:1-108.
- Ministry of Health and Welfare. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry 2003:13.
- 통계청. 2005 고령자 통계 2005:33.
- Schrump DS, Altorki NK, Henschke CL, Carter D, Turrisi AT, Gutierrez ME. Non small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2005: 753-810.
- Alberti W, Anderson G, Bartolucci A, et al. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995;311:899-909.
- Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. J Clin Oncol 1999;17:3188-3194.
- Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: Best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. Lung Cancer 1999;24:17-24.
- Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. Eur J Cancer 1998;34:1036-1044.
- Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2000;27: 145-157.
- Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Oncologist 2001;6:4-7.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004;22: 330-353.
- Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21:3016-3024.
- Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, 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.
- Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-Report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol. 1988;6:633-641.
- Cartei G, Cartei F, Cantone A, et al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85: 794-800.
- Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. J Clin Oncol 2001;19:1336-1343.
- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, 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: 1335-1343.
- Coates A, Gebbski V, Bishop JF, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. N Engl J Med 1987;317:1490-1495.
- Hickish TF, Smith IE, Middleton G, Nicolson M. Patient preference for extended palliative chemotherapy for non-small cell lung cancer. Lancet 1995;345:857-858.
- Larsen H, Sorensen JB, Nielsen AL, Dombernowsky P, Hansen HH. Evaluation of the optimal duration of chemotherapy in phase II trials for inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC). Pneumologie 1995;6:993-7.
- Lynch TJ Jr. Lung cancer highlights. Oncologist 2006;11: 39-50.
- Rinaldi M, Cauchi C, Gridelli C. First line chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC. Ann Oncol 2006;17(suppl 5): 64-67.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, 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.
- Engels FK. and Verweij J. Docetaxel administration schedule: from fever to tears? A review of randomised studies. Eur J Cancer 2005;41:1117-26.