

# 폐암 항암화학요법의 최근 방향

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

이 정 신

## Chemotherapy of Lung Cancer

Jung Shin Lee, M.D.

Department of Medicine, Asan Medical Center, School of Medicine, University of Ulsan

폐암은 미국에서 두번째로 흔한 암이면서, 암으로 인한 사망을 1위를 차지하고 있으며, 우리나라에서도 그 발생빈도가 점차 증가하여 남성에서 발생하는 암의 15.7%, 여성에서는 4.1%를 차지하고 있다. 폐암으로 인한 사망율은 1960년대 초반 이후로 계속 증가하는 추세에 있으며, 전체 폐암의 치유율은 1993년 현재 13% 정도에 불과하여, 가장 예후가 나쁜 암에 속한다.

폐암은 크게 비소세포폐암(non-small cell lung cancer)과 소세포폐암(small cell lung cancer)으로 나눌 수 있는데, 비소세포폐암이 전체 폐암의 75~80%를 차지한다.

소세포폐암의 경우 이미 1960년대 부터 수술이나 방사선치료와 같은 국소요법만으로는 치유가 불가능하다는 것이 잘 알려져 왔으며, 복합항암화학요법이 치료의 근간을 이루어 왔다.

비소세포폐암의 경우에는 가장 효과적인 치료 방법은 외과적 절제술인데, 새로이 진단받은 환자 중 수술이 가능한 환자는 25% 정도에 불과하며, 수술받은 환자들 중에서도 상당수는 재발하게 된다. 재발하는 환자의 65~75%에서 원격전이가 발생하게 되는데, 이러한 사실은 폐암 환자의 생존율을 향상시키기 위해서는 효과적인 항암화학요법이 필요함을 시사하고 있다.

연자는 현재까지 보고된 임상 연구 결과를 중심으로 비소세포폐암 및 소세포폐암에 대한 항암화학요법의 현황과 앞으로의 전망을 살펴보기로 하겠다.

### 1. 비소세포폐암의 항암화학요법

#### 1) 수술 후 보조항암화학요법

비소세포폐암 환자의 수술 후 5년 생존율을 제 1기 환자들을 제외하면 50%에도 못 미치며, 특히 국소림프절의 전이가 있는 경우에는 그 예후가 매우 불량하다. 따라서 이들 환자의 예후를 향상시키기 위하여 수술 후 보조적으로 방사선치료나 항암화학요법을 시행하는 시도가 있어 왔는데, 보조적 방사선치료의 경우에는 국소재발율은 감소시키나, 전체생존기간을 향상시킬 수 없는 것으로 알려져 있다. 한편, 1980년대 부터는 주로 수술 후 보조항암화학요법에 관한 연구가 이루어져 왔으며, 대표적인 4개의 전향적인 연구들이 있다. 미국의 Lung Cancer Study Group에서 이루어진 3개의 연구 중 두 개에서 CAP(cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin) regimen으로 수술 후 보조항암화학요법을 시행하였을 때 대조군에 비하여 중앙생존기간이 7개월 연장됨을 보고하였으며, 핀란드에서 이루어진 연구에서는 임파절의 전이가 없는 폐암의 수술 후 보조항암화학요법으로 CAP 화학요법을 시행하였을 때, 5년 생존율이 11% 향상되었고, 이러한 생존율의 향상이 10년 후에도 유지됨을 보고하였다. 그러나 이러한 생존율의 증가 정도가 그다지 크지 않으며 Lung Cancer Study Group에서 이루어진 다른 한 연구에서는 생존율의 유의한 차이를 관

찰할 수 없는 등 아직까지 폐암의 수술 후 보조항암화학요법이 표준요법으로 인정받지 못하고 있는 실정이다. 따라서 앞으로 보다 많은 환자를 대상으로 CAP 화학요법보다 우수하다고 판단되는 복합항암화학요법을 이용한 연구가 필요하다고 생각되며, 실제로 최근에 끝난 Montreal 대학의 연구와 현재 진행중인 American intergroup trial에서는 각각 cisplatin/vindesine과 cisplatin/etoposide 화학요법을 사용하였고, 이 두 연구의 결과가 주목된다.

## 2) 국소진행된 폐암 환자에 대한 항암화학요법 및 방사선요법의 병합치료

비소세포폐암 환자의 약 3분의 1 정도는 국소진행되어 근치적 절제술이 불가능한 제 3기 환자들이며, 이들에 대해서는 통상적으로 방사선요법이 시행되어 왔다. 그러나 방사선요법만으로는 5년 생존율이 10% 미만으로 그 성적이 매우 불량하였으며 75~80%의 환자에서 암의 진행시 원격전이가 발생하게 된다. 따라서 방사선요법에 항암화학요법을 병합하는 것에 관한 연구가 이루어져 왔다.

### (1) 선행항암화학요법 후 방사선요법(Sequential chemotherapy and radiotherapy)

방사선요법 전에 항암화학요법을 선행하여 투여한 몇 개의 제 3상 임상 연구들이 있는데, 미국의 Cancer and Leukemia Group B (CALGB)는 활동능력이 우수하고 (ECOG grade 0-1), 체중감소가 없는 3기 환자들을 대상으로 방사선요법 전에 2회의 항암화학요법 (vinblastine, cisplatin)을 선행하여 실시하는 연구에서, 항암화학요법을 실시함으로써 중앙생존기간이 9.7개월에서 13.8개월로 연장되고 ( $p=0.01$ ), 5년 생존율이 7%에서 19%로 개선되었다고 보고하였고, 일부 환자에서 완치가 가능함을 시사하였다. 프랑스에서 이루어진 다기관 연구에서는 제 3기의 비소세포폐암 환자들을 대상으로 방사선단독요법과 3회의 항암화학요법 (vindesine, cyclophosphamide, CCNU, cisplatin)을 방사선치료 전과 후에 투여하는 병합치료를 비교하였는데, 중앙생존기간 (10개월:12개월), 3년 생존율 (4%:12%), 그리고 원격재발율 (60%:43%)에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 그러나 Finnish Lung Cancer Study Group과 미국의 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)의 연구에서는 방사선치료에 항암화학요법을 추가함으로써 관찰되는 중앙생존율의 향상이 1개월 미만 이었고, 3년 또는 5년 생존율도 통계적으로 유의하게 향상되지 않았다. 이상의 연구들의 결과를 요약하면 일

부 3기 환자들에서는 방사선요법에 선행화학요법을 병합함으로써 생존율을 향상시킬 수 있음이 강력히 시사되고 있으며, 이를 확인하기 위한 Intergroup study가 Radiation Therapy Oncology Group와 Eastern Cooperative Oncology Group의 주관으로 1988년에 시작되어 1991년에 환자의 등록이 끝났으며, 그 결과에 귀추가 주목된다.

### (2) 항암화학요법과 방사선요법의 동시치료 (Concurrent Chemoradiotherapy)

항암화학요법과 방사선요법을 동시에 시행하면 전체 치료기간이 단축되고, 국소치료 및 미세전이에 대한 치료가 동시에 이루어지며, 항암제에 의한 방사선 감작효과로 방사선치료 효과가 증가되는 장점을 가지고 있다. 그러나 한편으로는 급성 독성이 증가하고 항암화학요법에 대한 반응을 특정할 수 없다는 문제가 있다. 지금까지 이루어진 제 3상 연구에서는 대부분 cisplatin을 여러 가지 용량과 스케줄로 방사선요법과 동시에 투여하였으며, 대표적인 4개의 연구 중 EORTC의 연구에서는 매일 cisplatin을 투여하는 동시치료군에서 국소재발까지의 기간 및 생존기간이 연장되었으나, 다른 세 연구에서는 생존율의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 현재 CALGB에서는 항암화학요법 (cisplatin/vinblastine) 후 방사선요법과 carboplatin을 동시에 투여하는 연구를 진행 중이고, NCCTG에서는 accelerated hyperfractionated thoracic irradiation을 각 30Gy씩 2주 간격을 두고 시행하고 이때 각 course의 첫 3일에 etoposide/cisplatin 항암화학요법을 시행하는 제 2상 임상 연구에서 중앙생존기간 26개월, 2년 생존율 51%의 좋은 성적을 보여, 이에 대한 제 3상 연구를 진행 중에 있다.

### 3) 선행항암화학요법 후 외과적 수술

선행화학요법을 수술 전에 시행하는 방법은 항암제가 조기에 투여됨으로써 항암제에 대한 내성 세포가 발현될 가능성이 적고, 미세전이에 대한 치료가 조기에 이루어질 수 있으며 중앙 내로의 항암제의 확산이 용이하다는 이론적인 장점을 가지고 있다. 많은 제 2상 연구가 이루어져 왔으며, 이러한 연구들로부터 몇가지의 사실을 관찰할 수 있는데, 선행화학요법에 대한 반응이 51~76%로 비교적 높으며, 일부 환자에서는 병리학적 완전반응을 얻을 수 있고, 완전 절제율이 대부분의 연구에서 50% 이상이고, 이러한 방법이 비교적 안전하게 시행될 수 있었다. 최근에 두 개의 제 3상 임상 연구에서 선행항암화학요법을 시행함으로써 생존율을 유의하게 향상시킬 수 있음이 보고되었다. 스페인에서 시행된

연구에서는 임상병기 제 3기 환자를 대상으로 선행항암화학요법(mitomycin, ifosfamide, cisplatin)을 3회 실시한 군과 수술요법만을 시행한 군을 비교하였는데, 중앙생존기간을 8개월에서 26개월로 유의하게 향상시킬 수 있었다. 미국의 M.D. Anderson Cancer Center에서도 제 3기 환자를 대상으로 수술 전후에 항암화학요법(cyclophosphamide, etoposide, cisplatin)을 각 3회씩 시행하는 연구를 시행하였는데 중앙생존기간이 11개월에서 64개월로, 3년 생존율이 15%에서 56%로 유의하게 증가되었음을 보고하였다. 향후 이러한 선행항암화학요법에 대한 연구가 좀 더 초기 환자들을 대상으로 이루어질 필요가 있으며, 실제로 프랑스에서 제 1, 2, 3기(T1N0 제외) 환자들을 대상으로 이러한 연구가 진행되고 있다.

#### 4) 진행성 비소세포폐암에 대한 항암화학요법

비소세포폐암에서 15% 이상의 반응율을 보이는 약제로는 cisplatin, ifosfamide, mitomycin, vinblastine, vindesine 등이 있으며, 이 중 cisplatin이 치료의 근간을 이루고 있다. 진행성 비소세포폐암 환자에서 복합항암화학요법 후 기대되는 반응율이 50%를 넘지 않으며, 항암화학요법의 역할에 관해서는 아직 논란의 여지가 있다. 지금까지 많은 제 3상 연구들에서 항암화학요법을 시행한 군과 지지요법만을 시행한 군을 비교하였는데, 전체적으로 볼 때 중앙생존기간이 각각 6.8~8.6개월과 2.3~5.3개월 정도이었고, 여러 연구들을 종합한 meta-analysis에서도 항암화학요법을 시행하였을 때 적지만 통계적으로 유의한 생존기간의 증가를 관찰할 수 있었다.

최근 수년간 새로운 약제들이 개발되어 진행성 비소세포폐암 환자들을 대상으로 제 2상 연구가 진행 중에 있다. 먼저 Taxanes가 있는데 여기에는 paclitaxel(Taxol)과 taxotere가 속하며 이들은 mitotic spindle poisons으로 작용한다. 두개의 제 2상 연구에서 22%의 평균 반응율과 4~6개월의 중앙생존기간, 18~30%의 2년 생존율을 보였다. 둘째로, topoisomerase-I inhibitors인 camptothecins가 있는데, 여기에는 주로 일본에서 많은 연구가 이루어진 irinotecan과 제 1상 연구가 끝난 topotecan이 있다. 그 외에도 gemcitabine, vinorelbine, edatrexate, fotemustine 등의 약제가 임상 연구 중에 있다. 이러한 새로운 약제의 개발은 진행성 폐암의 치료뿐만 아니라, 좀 더 초기의 폐암 환자에서 혼한 미세전이를 효과적으로 치료하는데 기여할 것으로 기대된다.

그러나 이러한 새로운 약제에도 많은 수의 환자가 반

응을 하지 않으며, 이는 multidrug resistance 등의 약제 내성에 기인한 것으로 생각된다. 이러한 약제 내성을 극복하기 위하여 interferon, interleukin-2, monoclonal antibody와 같은 biologic agents가 일부 연구에서 시도되고 있으며, 비소세포폐암의 발생 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 epidermal growth factor에 대한 몇 개의 anti-growth factors가 개발되었고 이에 대한 제 1상 연구가 진행 중에 있다.

## 2. 소세포폐암의 항암화학요법

1960년대 이전에는 소세포폐암 환자들을 대상으로 수술 혹은 방사선요법을 시행하였으나 그 성적이 매우 불량하였고 대부분의 환자들이 원격전이로 사망하였다. 이와 같이 소세포폐암은 질환 초기부터 전신적인 경과를 밟는다는 사실을 알게 되었고, 1969년에 Veterans Administration Lung Cancer Study Group에 의해 이루어진 제 3상 연구에서 extensive-stage의 소세포폐암 환자들에게 cyclophosphamide를 투여함으로써 지지요법만을 시행한 군에 비하여 중앙생존기간을 두 배로 증가시킬 수 있음을 관찰한 이후 소세포폐암 환자들을 대상으로 항암화학요법에 관한 많은 연구가 이루어졌다. 그 결과 소세포폐암이 폐암 중에서 가장 항암제에 반응이 좋다는 것을 알게 되었고, 과거 20년간의 대부분의 연구에서 항암화학요법이 소세포폐암 치료의 근간을 이루어 왔다. 소세포폐암의 항암화학요법의 결과와 방법은 항암제로 치유가 가능한 다른 성인의 악성종양들-예를 들면, 고환암, Hodgkin병, diffuse aggressive lymphoma-과 비슷하다. 즉, 여러 가지 종류의 항암제가 단독으로 투여하였을 때 분명한 반응이 있으며, 복합항암화학요법이 단일 제제보다 그 효과가 우수하고, 항암제에 대한 반응이 비교적 빨리 나타나며, 어느 정도까지 항암제의 용량을 높임으로써 환자의 생존기간을 향상시킬 수 있고, 유지요법이 별 효과가 없다는 점들이다.

소세포폐암 치료에 있어서 가장 흔하게 사용되는 약제로는 etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, vincristine 등이 있으며, 최근 ifosfamide, carboplatin 등이 우수한 효과를 보이고 있다. 소세포폐암에서 복합항암화학요법시 기대되는 효과를 살펴보면, limited disease의 경우 전체 반응율이 85~95%, 완전반응율이 50~60%, 중앙생존기간이 12~16개월, 2년 생존율이 15~25%이며, extensive disease의 경우에는 전체반응율 75~85%, 완전반응율 15~25%, 중앙생존기간이 7~

11개월이고 2년 생존율은 거의 없다. 가장 대표적인 복합항암화학요법의 regimen은 CAV(cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine)와 EP(etoposide/cisplatin)이다. 이 두 가지 regimen을 비교한 두 개의 연구 결과를 보면, EP가 CAV에 비하여 약간 반응율이 좋았고, 생존율은 비슷하였으며, 백혈구감소증, 감염과 같은 합병증이 적어서, 현재로는 EP가 초기 치료로 가장 흔히 사용되는 방법이다. 한편, CAV, CAVE, 혹은 EP 등에 있어서 처음부터 표준요법보다 용량을 증강시킴으로써 생존율을 향상시키고자 하는 노력이 있었으나 대부분의 연구에서 더 좋은 효과를 거두지는 못하였다. 또한 약제의 내성을 극복하고자 하는 노력의 일환으로 cyclic alternating chemotherapy에 관한 연구가 이루어져 왔으나, 단일요법보다 우수한 효과를 보이지 못하였다.

소세포폐암 환자의 치료 기간에 대하여는, 항암화학요법에 의한 증양의 조절이 대부분 치료 초반에 관찰되며 유지요법이 별 효과가 없다는 사실에 근거하여 1980

년대 이후에는 대개 4~6개월간 복합항암화학요법을 시행하고 있다. 이에 관한 제 3상 연구에서도 8~12개월간 치료한 군과 4~6개월간 치료한 군을 비교하였을 때 전체 생존율의 유의한 차이가 없었다. 이에 따라 치료에 반응이 있는 환자에 있어서는 일반적으로 4~6개월간 복합항암화학요법을 시행하고 있다.

대부분의 소세포폐암 환자가 결국 재발하기 때문에 초기 치료에 반응이 있을 때 강력한 항암화학요법을 시행하는 소위 'late intensification'에 관한 연구들이 이루어져 왔으며, 최소한 5명 이상의 환자를 치료한 8개의 연구가 있다. 이들은 대개 extensive disease를 대상으로 하였는데, 치료와 연관된 사망율은 15~30%였고, 전체적으로 보았을 때, 이러한 방법으로 생존율을 향상시킬 수 없었다. 그러나 향후 완전관해에 도달할 limited disease환자들을 대상으로 'late intensification'에 관한 제 3상 연구가 필요할 것으로 생각된다.