

진행된 비소세포 폐암에 대한 High-VPP 복합화학요법의 효과

충남대학교 의과대학 내과학교실

홍석철 · 한표성 · 이종진 · 조해정 · 김주옥 · 김선영

— Abstract —

High VPP Combination Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Seok Cheol Hong, M.D., Pyo Seong Han, M.D., Jong Jin Lee, M.D.
Hai Jeong Cho, M.D., Ju Ock Kim, M.D. and Sun Young Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Chung Nam National University, Chung Nam, Korea*

Background: The benefits of combination chemotherapy in unresectable non-small cell lung cancer remain uncertain. But, according to the recent reports, the response rates of cisplatin-based polychemotherapy regimens are higher than those of single agent. Also, the response rates of high-dose cisplatin group are higher than those of low-dose cisplatin group. In attempt to answer the question whether treatments, combination chemotherapy (high VPP) and combination chemotherapy with radiation therapy, improve survival in advanced non-small cell lung cancer, we begin to study.

Method: Thirty-five patients above stage III, diagnosed histologically as non-small cell lung cancer, were enrolled. Among them, nineteen received a combination chemotherapy consisting of VP-16 & high-dose cisplatin (100 mg/m²) and/or radiation therapy. The other group (16 subjects) received no therapy. To investigate the differences of survival and response rates between two groups and the side effects related to therapy, we reviewed patients' records.

Results:

- 1) The overall objective response rate was 47%(9/19) with one complete remission.
- 2) In patients who received polychemotherapy and radiation therapy, the response rate was 60%(6/10) with one complete remission and survival rates of 3 months, 6 months and 12 months were 100%, 70% and 40%.
- 3) In patients who received polychemotherapy, the response rate was 33% (3/9) with no complete remission and survival rates of 3 months, 6 months and 12 months were 78%, 67% and 33%.
- 4) Overall, treated patients survived significantly longer ($p < 0.05$) than non-treated patients (median survival 307 days versus 95 days).
- 5) Analysis of the various prognostic factors disclosed that good performance status, stage III and squamous cell type showed the good response rates.
- 6) The toxicities were nausea and/or vomiting (100%), alopecia (90%), anemia (79%), leukopenia (69%), thrombocytopenia (2%), increased creatinine (16%) and neurotoxicity (5%).

Conclusion: According to above results, there are relatively good results that high VPP combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer improves survival in the treated group than in the non-treated group. Thus, it is considered that we select the patients with proper indications and treat them with effective chemotherapy and radiation therapy. But, because improvement related to high VPP ploychemotherapy is not marked in this study, it is necessary that we should investigate follow-up studies in many cases.

Key Words: High VPP chemotherapy, Non-small cell lung cancer, Cisplatin, Etoposide

서 론

폐암 발생률 및 폐암으로 인한 사망률은 매년 증가되는 추세이며, 1990년 미국에서 암 발생 및 암으로 인한 사망중 가장 흔한 원인이 폐암으로 보고되었다¹⁾. 국내에서도 1991년 통계청 통계²⁾에 의하면 인구 10만명당 폐암 사망률이 1985년의 8.3명에서 1991년은 15.2명으로 최근 급격히 증가하였고, 남녀 모두에 있어서 암사망중 위암, 간암에 이어 3위를 차지하고 있다.

비소세포 폐암은 진행되지 않은 초기에는 수술적 치료로 완치시킬 수도 있는 질환이나 폐암에 대한 인식 및 진단적 수기의 향상에도 불구하고 대부분 상당히 진행된 상태에서 발견된다. 실제적으로 수술이 가능한 국한성 병변을 보이는 경우는 전체 비소세포 폐암 환자의 20%~30%정도에 불과하여, 비소세포 폐암에 대한 치료로서 수술의 기여도는 높지 못한 실정이다³⁻⁵⁾. 또한, 수술적 절제가 불가능한 비소세포 폐암 환자에 대한 고식적 치료인 방사선 치료도 아직까지는 환자의 예후에 유의한 효과를 미치지 못하고 있다⁶⁻⁸⁾. 따라서, 수술이 불가능한 진행된 비소세포 폐암에 대한 제 3의 효과적인 치료 방법의 개발이 절실히 요구되고 있다.

1977년 Eagan 등⁹⁾이 비소세포 폐암에서 cisplatin을 주축으로 한 복합화학요법(CAP: cyclophosphamide, adriamycin 및 cisplatin)을 시행하여 39%의 관해율과 반응군에서 56주, 무반응군에서 17주의 중앙 생존 기간을 보고한 이래 cisplatin을 주축으로 하는 복합화학요법이 비소세포 폐암의 치료에 많이 시도되어 오고 있다. 1982년 Longeval 등¹⁰⁾은 low-dose cisplatin (60 mg/m²)과 VP-16 항암요법에 따른 반응율과 중앙 생존 기간을 38%와 60주로, 1986년 Splinter 등¹¹⁾(80 mg/m²)은 69%와 52주로 보고하였으나 아직도 만족스러운 상태는 아니다.

난소 종양등에서 cisplatin의 용량을 증가시켜 반응율의 개선을 유도하고 있어, 최근 비소세포 폐암 환자에서 VP-16과 low-dose cisplatin 복합화학요법의 효과를 증가시키기 위한 가능한 방법으로 cisplatin의 용량을 증가시키는 VP-16과 high-dose cisplatin 복합화학요법(이하 high VPP 복합화학요법)이 시도되고 있다¹²⁾. 그러나, high VPP 복합화학요법에 따른 객관적 반응율이 25.3%~42.3%로 보고되고 있어¹³⁻¹⁹⁾, high VPP 복합

화학요법에 따른 효과개선에 대해서는 아직도 불분명한 것이 사실이다¹²⁾. 이에 반하여, Gralla 등²⁰⁾은 cisplatin과 vindesine 복합화학요법에서 high-dose cisplatin group (120 mg/m²)이 low-dose cisplatin group (60 mg/m²)에 비해 반응율은 유사했으나, 중앙 반응 유지 기간과 중앙 생존 기간이 유의하게 연장되었음을 보고하였다.

이에 저자들은 진행된 비소세포 폐암의 치료로서 전술한 high VPP 복합화학요법 또는 방사선 치료를 추가로 받은 치료군과 비치료군에서의 반응율을 조사하고, 치료군에서의 효과 및 부작용을 조사하여 이미 발표된 통상용량(low-dose)의 cisplatin사용군에서의 치료성과 비교하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 1월부터 1991년 8월까지 충남대학교병원 내과에 내원하여 조직학적으로 비소세포 폐암으로 확진되었고 제반 검사 시행후 TNM System²¹⁾으로 병기를 결정하여 stage III이상으로 확인된 환자 총 35명중, 치료를 거부하였으나 그 후 경과를 추적할 수 있었던 비치료군 16명과 항암요법 또는 방사선 치료를 받고 추후 관찰이 가능했던 치료군 19명을 대상으로 하였다.

치료의 대상환자는 ① CBC상 백혈구수 $\geq 4,000/\text{mm}^3$, 혈소판수 $\geq 100,000/\text{mm}^3$, 혈색소 $\geq 10\text{ g/dl}$ ② 간기능 검사상 혈청 총 bilirubin $\leq 3.0\text{ mg/dl}$, SGOT 및 SGPT가 정상치의 3배이하 ③심장기능 검사상 정상 ④ 신기능 검사상 creatinine clearance $\geq 70\text{ ml/min}$, 혈청 BUN $\leq 25\text{ mg\%}$, 혈청 creatinine $\leq 1.5\text{ mg\%}$ ⑤ 이전에 항암요법이나 방사선 치료를 받은 적이 없으며 ⑥ 환자의 운동능력이 ECOG grade 0~2인 환자로 하였다.

2. 방 법

원격전이 없는 stage III의 환자는 먼저 항암요법을 시행한 후 관해를 보이지 않는 군에서는 방사선 치료를 시행하였고, 관해군에서는 화학요법은 계속하고 그 후 더 이상의 반응을 보이지 않을 때 방사선 치료를 추가하였다.

원격전이가 있는 stage IV의 환자에서 항암요법에 관

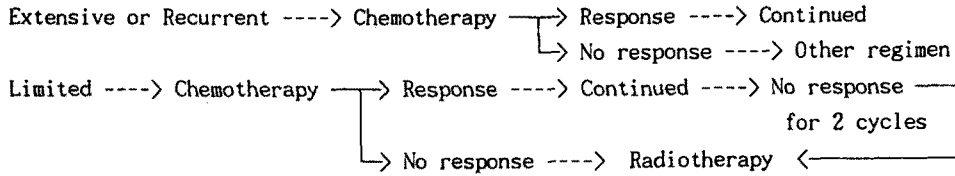


Fig. 1. Treatment protocol.

Each cycle

- ┌ Cisplatin (100mg/m²) day 1
- └ VP-16 (100mg/m²) day 1, 2, 3

The interval between cycles is three weeks.

Fig. 2. Treatment schedule.

해를 보이는 경우는 치료를 계속하고 관해를 보이지 않는 경우는 다른 치료 방식을 택하였다(Fig. 1).

항암제의 투여는 매 cycle마다 VP-16 100 mg/m²을 제 1일에서 3일까지 정주하였고 cisplatin 100 mg/m²을 제 1일에만 충분한 수액공급과 함께 정주하였으며, 각 cycle간의 간격은 3주를 원칙으로 하였다(Fig. 2).

3. 효과의 판정 및 통계처리

치료 효과는 최소 2회 이상의 화학요법을 시행한 환자를 대상으로, 4차례의 화학요법을 시행한 후 다음 치료를 시작하기 전에 철저한 이학적 검사 및 흉부 X-선등의 필요한 검사를 시행하여 판정하여 4가지로 분류하였다. 완전관해 (complete remission, CR)는 모든 병변이 소실된 상태가 4주이상 지속된 경우로, 부분관해 (partial

remission, PR)는 모든 측정 가능한 병변의 크기가 50%이상 감소된 상태가 4주이상 지속된 경우로, 불변 (stable disease, SD)은 측정 가능한 병변의 감소가 50%이하이고 체중이 30%이상 그리고 운동능력이 감소하지 않은 경우로, 진행 (progressive disease, PD)은 병변이 25%이상 증가하는 경우로 정의하였다.

생존기간은 진단일로 부터 사망일까지로 하였고, 환자의 병록일지, 사망 진단서 그리고 전화등을 이용하여 진단 이후의 경과를 추적하였으며, 통계처리는 대상환자 수가 적어 Mann-Whitney Wilcoxon test를 이용하였다.

결 과

대상환자는 총 35명으로 치료군 19명과 비치료군 16명이었고, 이들의 운동능력은 0~1인 경우가 각각 14명, 11명이었고, 2인 경우가 5명, 5명으로 두 군간의 차이는 없었다. 또한, 치료군은 편평상피암 13명, 선암 6명이었고, 비치료군은 각각 11명, 5명으로 두 군간의 차이는 없었다. 대상환자들은 65%가 흡연력을 갖고 있었고, 전

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristics	Patients \bar{c} Tx*	Patients \bar{c} CTx**	Patients \bar{c} CTx + RT***	Total
Number of Patients	16	9	10	35
Mean Age (Range)	61.3 (26-77)	54.1 (42-69)	58.4 (50-67)	58.6
Performance 0 & I	11	7	7	25
II	5	2	3	10
Sex Male	12	6	9	27
Female	4	3	1	8
Smoking History	9 (56.3%)	7 (78%)	7 (70%)	23 (65%)
Pathology				
Squamous cell Ca	11	5	8	24
Adenocarcinoma	5	4	2	11

* : Treatment, ** : Chemotherapy, *** : Radiation Therapy.

단시의 평균 연령은 58.6세였다(Table 1).

1. 치료 관해율

항암요법을 시행한 군에서 완전관해는 9명중 0명(0%), 부분관해는 3명(33%), 불변은 4명(45%), 진행은 2명(22%)으로 반응율은 33%였다. 항암요법과 방사선 치료를 함께 시행한 군에서 완전관해는 10명 중 1명(10%), 부분관해는 5명(50%), 불변은 2명(20%), 진행은 2명(20%)으로 반응율은 60%였다(Table 2).

여러가지 예후인자에 따른 반응율의 차이는 대상환자

Table 2. Responses According to Treatment Modalities

Response	Chemotherapy	Chemotherapy + RT	Total
CR	0 (0%)	1 (10%)	1 (5%)
PR	3 (33%)	5 (50%)	8 (42%)
NC	4 (45%)	2 (20%)	6 (32%)
PD	2 (22%)	2 (20%)	4 (21%)

군이 적어 통계학적 유의성을 둘 수는 없었으나, 운동능력이 양호한 군에서, 병기가 낮은 군에서, 조직진단이 편평상피암인 군에서 보다 좋은 반응을 보였다(Table 3).

2. 생존 기간

비치료군의 3개월 생존율은 50%, 6개월 생존율은 31%, 12개월 생존율은 12%였고, 치료군의 생존율은 각각 90%, 68%, 37%였다(Table 4). 비치료군의 중앙 생존 기간은 95일이었고, 치료군에서는 307일로 통계학적으로 유의하게 생존기간이 연장되었다(Fig. 3, p value=0.007). 또한, 비치료군에 비해서 복합화학요법과 방사선 치료를 함께 받은 군에서 중앙 생존 기간이 443일로 통계학적으로 유의하게 생존기간이 연장되었으나(Fig. 4, p value=0.011), 복합화학요법만을 시행받은 군에서는 그렇지 못하였다(Fig. 5, p value=0.058).

3. 부작용

치료에 따른 부작용은 매 회의 화학요법 시행후, 환자

Table 3. Responses According to Various Prognostic Factors

	Chemotherapy (%)	Chemotherapy + RT (%)	Total (%)
Age < 55Y*	2/6 (33%)	2/4 (50%)	4/10 (40%)
> 55Y	1/3 (33%)	4/6 (67%)	5/ 9 (56%)
Sex Male	3/6 (50%)	5/9 (56%)	8/15 (53%)
Female	0/3 (0%)	1/1 (100%)	1/ 4 (25%)
Performance			
ECOG 0 & I	3/7 (43%)	5/7 (71%)	8/14 (57%)
ECOG II	0/2 (0%)	1/3 (33%)	1/ 5 (20%)
Pathology			
Squamous cell Ca	3/5 (60%)	4/8 (50%)	7/13 (54%)
Adenocarcinoma	0/4 (0%)	2/2 (100%)	2/ 6 (33%)
Stage III	3/5 (60%)	5/5 (100%)	8/10 (80%)
IV	0/4 (0%)	1/5 (20%)	1/ 9 (11%)

* : Years

Table 4. Survival Rates of Patients

Survival	No. Tx	Chemotherapy (%)	Chemotherapy + RT (%)	Total treated (%)
3M*	8 (50%)	7 (78%)	10 (100%)	17 (90%)
6M	5 (31%)	6 (67%)	7 (70%)	13 (68%)
12M	2 (12%)	3 (33%)	4 (40%)	7 (37%)

* : Months.

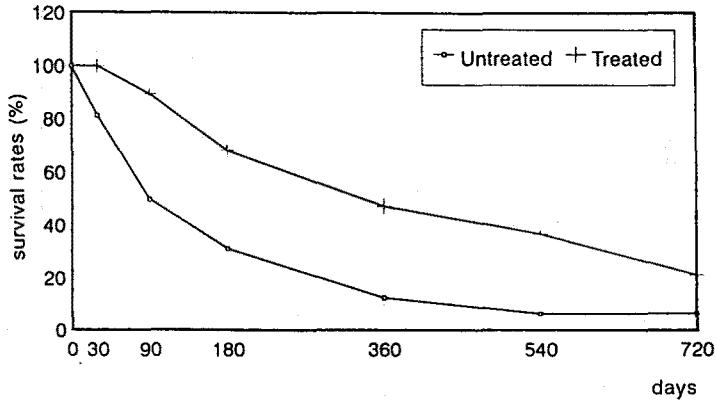


Fig. 3. Survival curves of untreated and treated groups.
Survival rates of treated group are significantly higher than those of untreated group (p value=0.007)

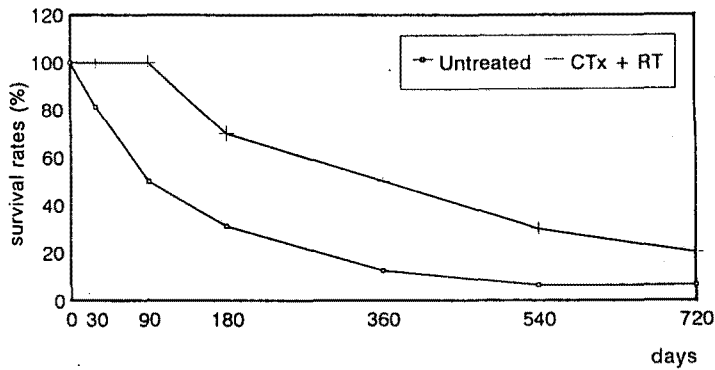


Fig. 4. Survival curves of untreated group & treated group with chemotherapy & radiotherapy.
Survival rates of treated group with chemotherapy & radiotherapy are significantly higher than those of untreated group (p value=0.011)

의 증상, 혈액학적·일반 화학적 검사 그리고 단순 흉부 사진 촬영등으로 확인하였다. 많은 보조적 치료에도 불구하고 오심과 구토가 100%에서, 탈모증이 90%에서, 빈혈이 79%에서, 백혈구 감소증이 69%에서, 혈소판 감소증이 5%에서 발생하였다(Table 5).

고 찰

한국에서의 폐암 발생율은 김등²²⁾의 보고에 의하면 위암에 이어 이미 제 2위로 부상하고 있고, 또한 폐암으로 인한 사망율도 높기 때문에 구미에서와 마찬가지로 우리나라에서도 이에 대한 많은 연구가 요구되는 실정이다.

폐암에 대한 치료성적은 5년 생존율이 1960년대에는 8%, 1990년대에는 10%~14%로 치료성적에 별다른 진전이 없는 실정이다²³⁾. 폐암중 소세포 폐암은 화학요법에 매우 높은 효과를 보이는 반면 비소세포 폐암은 그렇지 못하여 근치적 치료로 수술적 절제가 바람직하나 수술의 대상이 될만큼 조기에 발견되는 예가 20%~30%로 많지 않기 때문에³⁻⁵⁾, 상대적으로 방사선 또는 항암제 치료에 기대하는 바가 크다. 절제가 불가능한 비소세포 폐암 환자에 대한 고식적인 치료로는 방사선 치료가 주류를 이루어 왔지만, 환자의 예후에 유의한 효과를 미치지 못하고 있다. 실제로 비소세포 폐암에 대한 방사선 단독 치료를 시행한 많은 보고에서 5년생존율은 10%

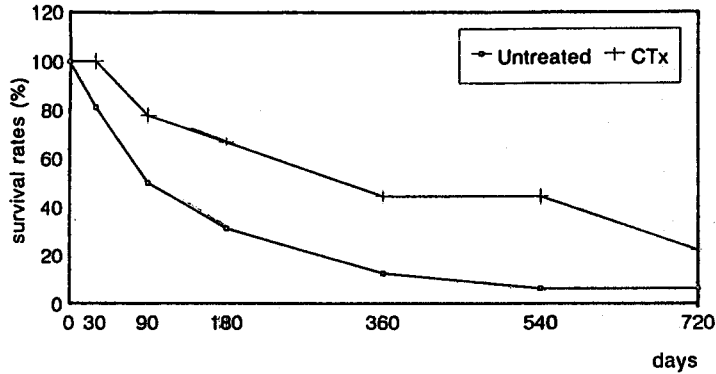


Fig. 5. Survival curves of untreated group & treated group with chemotherapy.

This figure shows the high trend of survival rates in treated group with chemotherapy than in untreated group (p value=0.058)

Table 5. Toxicities of Therapy

Toxicities	Grade	No. of patients (%)
Nausea & Vomiting	I	12 (63%)
	II	5 (26%)
	III	2 (11%)
Alopecia	Varying grade	17 (90%)
Leukopenia	I	1 (5%)
	II	10 (53%)
	III	2 (11%)
Anemia	I	5 (26%)
	II	8 (42%)
	III	2 (11%)
Thrombocytopenia		1 (5%)
Increased Creatinine		3 (16%)
Neurotoxicity		1 (5%)

를 넘지 못하고 있다⁶⁻⁸⁾.

폐암에서 근치목적으로 방사선 치료만을 시행한 경우 치료 실패의 양상을 Stanley등²⁴⁾은 선암과 대세포 암의 경우 소세포 암과 유사하게 40%에서, 편평상피암의 경우 20%에서 전신전이(disseminated disease)에 의한 치료 실패로 보고하였다. Cox등²⁵⁾은 소세포 및 비소세포 암 모두에서 전체적으로 20%는 국소 치료실패에 의해서, 30%는 원격전이에 의해서 치료실패가 되고 있음을 보고 하면서 국소적인 치료법에 전신적인 치료법의 추가가, 특히 소세포 암, 대세포 암 및 선암에서 필요할

것이라는 의견을 제시하였다. 국내에서의 비소세포 폐암에 대한 방사선 단독 치료의 결과로 성등²⁶⁾은 중앙 생존 기간을 근치 목적인 경우 11.4개월, 증상 완화 목적인 경우 6.8개월로 보고하였으며, 또한 재발 확인 49예 중 9예는 치료범위내 재발을 보인 반면 40예에서는 원격 전이에 의한 치료실패를 보고하였다. 이와 같이 방사선 치료만을 시행하는 경우 치료실패의 양상이 상당수에 있어 원격전이에 의한 실패이므로 치료에 따른 결과의 개선을 위해 제3의 치료법으로 항암화학요법이 대두되는 것이 당연하겠다. 그러나, 비소세포 폐암에 대한 항암화학요법은 관해율과 생존율의 향상에 크게 기여하지 못하고 있어 이의 사용에 대해서는 아직도 논란의 여지가 있다.

1977년 Eagan등⁹⁾이 비소세포 폐암에서 platinum-based polychemotherapy로 CAP요법(cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin)을 시행하여 39%의 관해율과 반응군에서 56주, 무반응군에서 17주의 중앙 생존 기간을 보고한 이래 오늘날은 cisplatin을 주축으로 한 복합화학요법이 비소세포 폐암의 치료에 많이 시도되고 있다. Cisplatin을 주축으로 한 복합화학요법은 여타 약제와의 조합에 따라 다양한 regimens이 있을 수 있겠으나, 대개 3가지 형태가 있는데 이는 doxorubicin 때로는 alkylating agent (cyclophosphamide)를 포함하는 것, vinca alkaloid와 함께 사용하는 것, VP-16과 함께 사용하는 것등이다¹²⁾. 일반적으로 vindesine, VP-16-213, cyclophosphamide, adriamycin등과의 복

Table 6. Summary of Clinical Studies Using Etoposide & High-Dose Cisplatin in NSCLC

Reference	Year	Dosage (mg/m ²)		No. of evaluable patients	PR No. (%)	CR No. (%)	Total No. (%)
		Cisplatin	Etoposide				
Veronesi ¹³⁾	1983	100	75 X 5	33	11 (33)	1	12 (36)
Goldhirsch ¹⁴⁾	1981	100	80 X 3	18	7 (39)	0	7 (39)
Scagliotti ¹⁵⁾	1983	100	80 X 3	30	8 (27)	2	10 (33)
Paccagnella ¹⁶⁾	1983	100	100 X 3	26	10 (38)	1	11 (42)
Rinaldi ¹⁷⁾	1983	100	120 X 3	51	19 (37)	0	19 (37)
Klastersky ¹⁸⁾	1990	120	100 X 3	71	16 (23)	2	18 (25)
Ross ¹⁹⁾	1990	60 X 2	120 X 3	93	19 (20)	5	24 (26)
Total				322	90 (27)	11	101 (31)

합화학요법이 주로 시도되고 있다. 이들 약제의 조합에 의한 반응율은 대개 30%~50%정도이며, 반응군에서의 중앙 생존 기간은 12개월 정도인데 비해, 무반응군에서의 중앙 생존 기간은 3~4개월에 불과한 것으로 보고하고 있다^{20,27~29)}. Cisplatin의 단독 투여의 결과로 Vogel 등³⁰⁾은 진행된 비소세포 폐암 환자에서 객관적 반응율 33%로, 반응군과 무반응군에서의 중앙 생존 기간을 각각 5개월과 3개월로 보고하였다. 또한, cisplatin을 포함한 복합화학요법이 cisplatin을 제외한 나머지 약제들만을 사용했을 때보다 훨씬 효과가 큰 것으로 보고되고 있다³¹⁾.

Podophylotoxin유도체인 VP-16의 세포독작용의 기전은^{32,33)} enzyme topoisomerase II의 작용을 방해하여 DNA single strand가 끊어지게 되고 이에 따라 세포의 손상이 생기며 이런 작용은 세포가 VP-16에 노출되자마자 곧 생기고 약제를 끊으면 topoisomerase II의 작용으로 DNA가 다시 복원되게 된다. Cisplatin과 VP-16의 상승작용은 VP-16에 의한 topoisomerase II의 DNA의 복원능력이 계속적으로 방해됨에 따라 cisplatin의 DNA 손상에 의한 세포 독작용이 증가되는 것으로 생각된다. 실제적으로, 이러한 상승작용이 동물 실험과 임상실험에서 보고되고 있다^{34,35)}.

1982년 Longeval 과 Klastersky¹⁰⁾는 cisplatin(60 mg/m²), VP-16 항암요법으로 38%의 반응율과 무반응군의 중앙 생존 기간이 23주인데 비해 반응군은 62주로 의미있게 증가했음을 보고하였다. 1986년 Splinter 등¹¹⁾은 51명의 환자를 대상으로 cisplatin(80 mg/m²), VP-16 항암요법을 실시한 결과 객관적 반응율은 69%(완전

관해 : 16%, 부분관해 : 53%)로 보고 하였고, 전체 환자의 중앙 생존 기간은 52주였으며, 완전관해군은 75주 이상, 부분관해군은 52주로 불변군의 42주와 진행군의 13주에 비하여 향상된 결과를 보고하였다. 또한 국내 보고로서 김등³⁶⁾(80 mg/m²)은 57명의 환자를 대상으로 5.3%의 완전관해율과 47.4%의 부분관해율로 전체적으로 52.7%의 객관적 반응율을, 반응군의 중앙 생존 기간을 57주로 무반응군의 33주에 비해 유의하게 증가했음을 보고 하였다. 또한, 본 교실에서³⁷⁾(60 mg/m²) 1988년 내과학회에 30명의 환자를 대상으로 하여 13%의 완전관해율, 30%의 부분관해율로 전체적으로 43%의 객관적 반응율을 보고한 바 있다.

난소 종양등에서 cisplatin의 용량을 증가시켜 반응율의 개선을 유도하고 있어, 최근 비소세포 폐암 환자에서 반응율 개선을 위해 high VPP 복합화학요법이 시도되고 있으나¹²⁾, high VPP 복합화학요법에 따른 반응율이 25.3%~42.3%로^{13~19)}(Table 6). high VPP 복합화학요법에 따른 효과개선에 대해서는 아직도 불분명한 것이 사실이다¹²⁾. 이에 반하여, Gralla 등²⁰⁾은 cisplatin과 vindesine 복합 화학요법에서 high-dose cisplatin group (120 mg/m²)이 low-dose cisplatin group (60 mg/m²)에 비해 반응율은 유사했으나, 중앙 반응 유지 기간과 중앙 생존 기간이 유의하게 연장되었음을 보고하였다. 이에 저자들은 high VPP (100 mg/m²) 복합화학요법을 진행된 비소세포 폐암에 적용하여, 복합화학요법으로 치료받은 군에서 33%, 복합화학요법 및 방사선으로 치료받은 군에서 60%의 객관적 반응율을 얻었으며, 치료군에서의 중앙 생존 기간이 307일로 비치료군의

중앙 생존 기간의 95일에 비해 유의하게 증가하였음을 관찰하였다. 그러나, low-dose cisplatin을 사용했던 1988년 본 교실의 치료 성적³⁷⁾과 비교해 보면, 복합화학요법으로 치료받은 군에서 31%, 복합화학요법 및 방사선으로 치료받은 군에서 57%의 객관적 반응을 얻어 high VPP 복합화학요법에 따른 치료 개선 효과는 관찰할 수 없었다.

이와같이 cisplatin을 주축으로 한 복합화학요법의 반응율이 보고자마다 차이가 나는 이유로서는 여러 요인들-환자의 운동능력, 병의 진행정도, 원격전이의 장소와 수, 치료이전의 체중감소, 조직 형태, 혈청 albumin치 등-이 관여 할 것으로 생각된다. Thomas등³⁸⁾은 세가지의 가장 중요한 예후인자로 체중감소, 병기 및 운동능력을 언급하면서, 10%이상의 체중감소시 생존율이 50%까지 감소되고 국한성 폐암(limited early-stage)환자가 진행된 폐암(extensive late-stage)환자보다 생존기간이 두 배 정도 길며, 무증상의 운동능력이 좋은 환자가 증상이 있는 환자보다 50%이상 생존기간이 연장된다고 보고하였다.

또한, cisplatin을 포함한 복합화학요법만을 시행받은 군에 비해 복합화학요법과 방사선치료를 함께 시행받은 군에서 객관적 반응율이 높는데, 이는 cisplatin이 방사선의 치료효과를 증진시킨다는 여러 보고들과 일치되는 것으로 생각된다^{39,40)}.

치료에 대한 부작용으로 탈모는 환자의 90%에서, 오심 및 구토는 dexamethasone과 metoclopramide등의 투여에도 불구하고 정도의 차이는 있었지만 환자의 전에서 관찰할 수 있었다. 또한, 혈액학적 이상으로 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증이 각각 79%, 69%, 5%에서 creatinine치의 증가는 16%에서 그리고 신경학적 독성은 5%에서 관찰할 수 있었다. 부작용, 특히 혈액학적 이상의 빈도가 높는데, 이는 high-dose cisplatin group에서 low-dose cisplatin group에 비해 혈액학적 이상의 빈도가 증가 했다는 Klastersky⁴²⁾의 보고와 일치한다. 그러나 모든 부작용은 가역적인 부작용이었으며, 부작용의 정도는 수용할 만 하였다.

Cisplatin을 주축으로 하는 복합화학요법으로 비소세포 폐암의 치료에 따른 반응율에 많은 개선이 있었지만 그 효과가 만족스럽지 못하여, 치료 효과를 개선시키려는 많은 노력들이 시도되고 있다. Nevin등⁴¹⁾은 doxorubicin의 용량(dose-intensity response)을 대량으로 하

여 치료효과를 증가시켰다고 보고하였다. Keiser등³⁹⁾은 최대의 치료 효과를 얻기 위해서는 방사선 치료전에 cisplatin을 먼저 투여해야만 한다고 하였다. 수술이나 방사선 치료도 tumor burden을 감소시킨 후 항암제 사용시 더욱 효과를 얻을 수 있다 하며, 수술시 육안적인 병변은 모두 절제하였을지라도 미세한 전이로 인하여 후에 재발되는 경우가 흔하므로, 절제 수술후 보조적 항암제 투여를 하는 것도 좋은 방법이라 한다⁴²⁾. 최근 중격동 임파절, 흉벽, 식도, 횡격막, 대동맥, 상대정맥 및 폐동맥등으로의 전이가 있는 환자에서도 수술적 치료가 시도되고 있다⁴³⁻⁴⁶⁾. Lung Cancer Study Group에서는 5-FU와 radiation, cisplatin과 radiation이 상승적 효과를 나타낼 수 있는 것으로 알려진 바, 5-FU, cisplatin 정주 및 방사선치료, 또는 CAP regimen 치료 및 방사선 치료후 unresectable한 병변에 대한 수술을 시도하여, 상당수에서 완전절제에 성공하였다고 보고하였다⁴²⁾. 기타 Renee등⁴⁷⁾은 선암에서 예방목적의 뇌 방사선 조사로 뇌로의 전이를 감소시킬 수 있다고 하였고, 국소 재발율이 높은 편평상피암의 경우는 수술후 방사선 치료로 disease-free survival을 연장시킬 수 있다는 보고가 있다⁴²⁾.

이런 치료방법의 개선을 위한 노력만큼 중요한 것으로 첫째는, 폐암발생의 고위험군에서 주기적인 흉부 X-선 촬영 및 객담 세포진 검사로 폐암을 조기에 진단하는 것인데, 최근 Daniel등⁴⁸⁾은 폐암에 대한 약간의 특이성을 갖는 monoclonal antibody로 면역조직화학적 염색을 통하여, 객담세포진 검사로 폐암이 진단되기 2년전에 폐암으로 진행될 것이라는 것을 예측할 수 있었다고 보고하였다. 둘째로, 진행된 비소세포 폐암의 치료에 대한 반응으로서 생존기간의 연장뿐만 아니라 환자의 생존기간 동안의 삶의 질(quality of life)⁴⁹⁻⁵¹⁾도 중요하다. 따라서, 삶의 질을 향상시키는데 보다 많은 관심을 가져야 하며, 이에 대한 노력과 평가가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경: 절제가 불가능한 비소세포 폐암 환자에 대한 복합화학요법의 유용성은 아직도 분명치 않다. 그러나, cisplatin을 주축으로 하는 복합화학요법의 반응율은 항암제 단독 투여시의 반응율 보다, 또한 high-dose cisplatin군의 반응율이 low-dose cisplatin군의 반응율

보다 높은 것으로 최근 보고되고 있다. 복합화학요법 (high VPP), 복합화학요법과 방사선 치료의 병행요법이 진행된 비소세포 폐암에서 생존율을 증가시키는지 알아보기 위해 본 연구를 시작하였다.

방법 : 조직학적으로 비소세포 폐암으로 진단된 stage III이상의 환자 35명을 대상으로 하였다. 이들중, 19명은 VP-16과 high-dose cisplatin(100 mg/m²)으로 구성되는 복합화학요법 그리고 복합화학요법과 방사선 치료를 시행받았으며, 나머지 16명은 치료를 받지 않았다. 두군간의 생존율과 반응율의 차이 및 치료에 따른 부작용을 알아보기 위해 환자의 병력 일지를 검토하였다.

결과 :

1) 전체적인 객관적 반응율은 한명의 완전관해를 포함하여 47%(9/19)였다.

2) 복합화학요법과 방사선 치료를 병행하여 받은 환자군에서의 반응율은 한명의 완전관해를 포함하여 60%(6/10)였으며, 3개월, 6개월 및 12개월 생존율은 각각 100%, 70% 및 40%였다.

3) 복합화학요법을 받은 환자군에서의 반응율은 완전관해 없이 33%(3/9)였으며, 3개월, 6개월 및 12개월 생존율은 각각 78%, 67% 및 33%였다.

4) 전체적으로 치료군에서 비치료군에 비해 통계적으로 유의하게 ($p < 0.05$) 생존기간이 연장되었다(중앙생존기간 307일과 95일).

5) 여러 예후인자에 따른 분석에서 운동능력이 좋을 수록, stage III에서 그리고 편평상피암에서 좋은 반응을 보였다.

6) 부작용으로서는 오심과 구토(100%), 탈모증(90%), 빈혈(79%), 백혈구 감소증(69%), 혈소판 감소증(2%), creatinine의 증가(16%) 그리고 신경독성(5%)등이 있었다.

결론 : 이상의 결과로 진행된 비소세포 폐암 환자에 대한 high VPP 복합화학요법은 비치료군에 비해 치료군에서 생존율을 높이는 비교적 좋은 효과가 있으므로 좋은 적응증을 가진 환자들을 선택하여 효과적인 항암치료 및 방사선 치료를 시행하여야 할 것으로 사료된다. 그러나, high VPP 복합화학요법에 따른 효과 개선은 본 연구 결과에선 뚜렷하지 않으므로 보다 많은 증례에서 추후 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Silverberg E, Boring CC, Squires TS: Cancer statistics, CA 40:9, 1990
- 2) 사망원인 통계연보 : 인구 동태 신고에 의한 집계. 통계청, 1991
- 3) Beattie EJ, Raskin NM: Progress in lung cancer. JPN J Surg 17:313, 1987
- 4) Cooper JD, Pearson G, Todd TR, Patterson A, Ginsberg RJ, Basiuk J, Blair V, Cass W: Radiotherapy alone for patients with operable carcinoma of the lung. Chest 87:289, 1985
- 5) 권순인, 김구엽, 김시영, 윤희중, 유지홍, 강홍모, 조경삼 : 진행성 비소세포 폐암에서 cisplatin, etoposide, vinblastine(PEV)의 복합화학요법의 효과. 대한내과학회잡지 38:354, 1990
- 6) Coy P, Kennelly GM: The role of curative radiotherapy in the treatment of lung cancer. Cancer 45:698, 1980
- 7) Perez CA, Pajak TF, Rubin P: Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive raditherapy, Report by RTOG, Cancer 59:1874, 1987
- 8) Choi CH, Doucette JA: Improved survival of patients with unresectable non-small cell bronchogenic carcinoma by an innovated high-dose en bloc radiotherapeutic approach. Cancer 48:101, 1981
- 9) Eagon RT, Ingl JN, Frytak S, Rubin J, Kvoles LK, Carr DT, Coles DT, O'Fallen JR: Platinum-based polychemotherapy versus dianhydrogalactitol in advanced non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 61:1339, 1977
- 10) Longeval E, Klastersky J: Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, A study by the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium). Cancer 50:2751, 1982
- 11) Splinter T, Kok T, Lameris H: A multicenter phase II trial of cisplatin and oral etoposide (VP-16) in inoperable non-small cell lung cancer. Semin Oncol 13:97, 1986
- 12) Klastersky J: Therapy with cisplatin and etoposide for non-small cell lung cancer. Semin Oncol 13:101, 1986
- 13) Veronesi A, Zagonel V, Santarossa M, et al: Cis-

- platinum (DDP) and etoposide combination chemotherapy of advanced non-oat cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 11:35, 1983
- 14) Goldhirsch A, Joss RA, Cavalli F, et al: Cis-dichlorodiamineplatinum (II) and VP 16-213 combination chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Med Pediatr Oncol* 9:202, 1981
 - 15) Scagliotti G, Lodico D, Gozzelino F: Clinical trial with high-dose cisplatin and VP 16-213 in advanced non-small cell lung cancer: Results after two years, Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983 (Abstr PS 12.1/15-5)
 - 16) Paccagnella A, Fiorentino MV, Brandes A, et al: Cis-platin (DDP) plus vindesine (VDS) versus doxorubicin (DXR) plus cytoxan (CTX): A randomized study in advanced non-small cell carcinoma of the lung (NSCLC), Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy. Vienna 1983 (Abstr 274)
 - 17) Rinaldi M, Ventura J, Tonachella R, et al: Chemotherapy with DDP and VP 16-213 in non-small cell lung cancer: Results and toxicity, Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy. Vienna 1983 (Abstr PS 12.1/15-9)
 - 18) Klastersky J, Sculier JP, Dabouis G, et al: A randomized trial of two platinum combinations in patients with advanced non-small cell lung cancer: A preliminary report. *Semin Oncol* 17:20, 1990
 - 19) Rosso, R, Salvati F, Ardizzoni A, et al: Etoposide versus etoposide plus high-dose cisplatin in the management of advanced non-small cell lung cancer: Results of a prospective randomized FONICAP trial. *Cancer* 66:130, 1990
 - 20) Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP, Braun DW, Dukeman MF, Martini N, Young CW, Golbey RB: Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung. A randomized trial investigating two dosage schedules. *Ann Intern Med* 95:414, 1981
 - 21) Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89:2255, 1986
 - 22) 김일순, 김한중, 오희철, 김병수, 이윤: 강화군 암 등록사업의 모형과 기초보고. *대한암학회지* 17:217, 1985
 - 23) Johnson DH: Chemotherapy for unresectable non-small cell lung cancer, *Semin Oncol*, 17:20, 1990
 - 24) Stanley K, Cox JD, Petrovich Z, Paig C: Patterns of failure in patients with inoperable carcinoma of the lung. *Cancer* 47:2725, 1981
 - 25) Cox JD, Yesner R, Mietlowski W, Petrovich Z: Influence of cell type on failure pattern after irradiation for locally advanced carcinoma of the lung. *Cancer* 44:94, 1979
 - 26) 성진실, 오원용, 서창욱, 김귀연: 비소세포 폐암의 방사선 치료. *대한치료방사선과학회지* 2:213, 1984
 - 27) Knost JA, Greco FA, Hande KR, Richardson RL, Fer MF, Oldham RK: Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 65:941, 1981
 - 28) Schulman P, Budman DR, Weisberg L, Vinciguerra V, Degnan TJ: Phase II trial of mitomycin, vinblastine and cisplatin (MVP) in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 67:943, 1983
 - 29) Lindgren D, Cadman E, Erichson R, Grann V, Sachs K: Use of cisplatin, cyclophosphamide, vincristine and doxorubicin for the treatment of non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 68:1159, 1984
 - 30) Vogl SE, Berenzweig M, Camacho F, Greenwald E, Kaplan BH: Efficacy study of intensive cisplatin therapy in advanced non-small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 50:24, 1982
 - 31) Eagon RT, Fleming TR, Frytak S, Creagan ET, Ingle JN, Knolvs LK: A role of cis-dichloro-radiamineplatinineplatinum in squamous cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 64:87, 1980
 - 32) Chen GL, Yang L, Rower TC: Nonintercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mamalian DNA topoisomerase II. *J Biol Chem* 259:13560, 1984
 - 33) Ross W, Rower T, Glisson B: Role of topoisomerase II in mediating epipodopyllotoxin-induced DNA cleavage. *Cancer Res* 44:5857, 1984
 - 34) Mabel JA, Little AD: Therapeutic synergism in murine tumors for combination of cis-diamine-dichloroplatinum with VP16-213 of BCNU. Proceedings of American Association of Cancer Research 20:230, 1979
 - 35) Sierocki JS, Hilaris BS, Hopfan S, et al: Cis-dichlorodiamine platinum (II) and VP16-213, An active induction regimen for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 63:1593
 - 36) 김영준, 김주항, 노계경, 정현철, 임세중, 박용준, 장준, 김성규, 이원영: 비소세포 폐암에 대한 cisplatin, VP-16 복합화학요법의 효과. *대한내과학회잡지* 36:627, 1988

- 37) 이경주, 남재만, 손경선, 김선영 : 진행성 비소세포 폐암에 대한 cisplatin, etoposide 치료 효과. 대한내과학회잡지 **35**:652, 1988
- 38) Thomas PM: Rationale for the use of chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* **117**:11, 1990
- 39) Keizer JH, Karim AB, Njo KH: Feasibility study on daily administration of cis-dichlorodiamine-platinum (II) in combination with radiotherapy. *Radiother Oncol* **1**:227, 1984
- 40) Coughlin CT, Delprete SA, Grace MP: Cisplatin and radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* **70**:643, 1986
- 41) Nevin M: The importance of dose and intensity in lung cancer chemotherapy. *Semin Oncol* **14**:20, 1987
- 42) Carmack EH: Current status of adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell cancer, 1st ed, p 259, Philadelphia, Lippincott, 1988
- 43) Allen MS, Mathisen DJ, Griillo HC: Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *Ann thorac Surg.* **51**:948, 1991
- 44) Clifton FM: Expanded possibilities for surgical treatment, *Lung Cancer.* *Chest* **97**(5):1045, 1990
- 45) Nakahaura K, Ohno K, Matsumura A: Extended operation for lung cancer invading the aortic arch and superior vena cava. *J Thorac Cardiovasc Surge* **97**:428, 1989
- 46) Tsuchiya R, Goya TM, Naruke T, Suemasu K: Resection of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis **99**:779, 1990
- 47) Renee HJ, Azhar A, Jacob DB, Phillip CH, Alex GL, Mark KF, Ralph W, Harvey MG: Prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung. *Cancer* **59**:2016, 1987
- 48) Daniel CI: Future directions in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* **17**:33, 1990
- 49) Ganz PA, Haskell CM, Finglin RA, Soto NL, Siau J: Estimating the quality of life in clinical trial of patients with metastatic lung cancer using the Karnofsky performance status and the functional living indos. *Cancer* **61**:849, 1988
- 50) De Haes JCJM, Van Knippenberg FCE: The quality of life in patients: A review of the literature. *Soc Sci Med* **20**:809, 1985
- 51) Schipper H, Levitt M: Measuring the quality of life: Risks and benefits. *Can Treat Rep* **69**:1115, 1985