

비소세포폐암에 사용되는 항암화학요법의 요양급여기준 적절성 평가

김정연¹ · 박은지¹ · 배민경² · 윤정현²

¹숙명여자대학교 약학대학, ²부산대학교 약학대학

(2011년 8월 1일 접수 · 2011년 9월 2일 수정 · 2011년 9월 6일 승인)

Assessment of Appropriateness of Standard for Insurance Coverage on Chemotherapy used in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Jeong Yeon Kim¹, EunJi Park¹, Min kyung Bae², and Jeong-Hyun Yoon²

¹College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

²College of Pharmacy, Pusan National University, Busan, Korea

(Received August 1, 2011 · Revised September 2, 2011 · Accepted September 6, 2011)

Purpose: The purpose of this study is to assess appropriateness of current standard for insurance coverage by Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA) on chemotherapy used in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), by reviewing a variety of clinical evidences, and thereby, if needed, to propose an updated evidence-based recommendations.

Methods: We collected data from HIRA regarding on the insurance standard which includes the scope and conditions for coverage on systemic chemotherapy of NSCLC. We performed a search for clinical databases and examined the most current clinical evidence from clinical literature including various clinical practice guidelines. Based on the collected data the appropriateness of HIRA standard for insurance coverage of chemotherapy of NSCLC was assessed.

Results: Collected data demonstrated that HIRA standard did not reflect the most current clinical practice and evidence. Some were inappropriately listed in HIRA formulary and accepted as a chemotherapy being covered by insurance, despite the lack of evidences of clinical efficacy or superiority over other chemotherapeutic agents or regimens. In addition, there seems to be a need for a modification on the standard for insurance coverage of certain newer chemotherapeutic agents based on the current accumulated data showing their clinical efficacy and benefits in the selected group of NSCLC patients. Therefore, we concluded that current HIRA standard for insurance coverage on chemotherapy of NSCLC needs to be revised and we proposed an updated recommendation based on these latest clinical evidences.

Conclusion: The standard for insurance coverage of chemotherapy should be continually examined its appropriateness based on the most recent clinical evidences in a timely manner so as to provide the most effective and safe therapy to cancer patients.

□ Key words - non-small cell lung cancer (NSCLC), Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA), chemotherapy, targeted therapy

폐암은 전세계적으로 가장 흔하게 나타나는 암질환 중의 하나로, 남자와 여자 모두에게서 암으로 인한 사망의 제1원인으로 알려져 있다.¹⁾ 미국암학회(American Cancer Society)에 따르면 2010년에 폐암으로 새로 진단될 환자만 해도 222,520명에 이를 것이며 이는 암으로 진단되는 전체 성인 환자의 14%-15%를 차지하고 이 중 157,300명이 사망할 것

이라고 예측하였다.²⁾ 우리나라의 경우에도 국가암정보센터의 통계자료에 의하면 2008년 폐암 발생자수는 18,774명으로 전체 암발생의 10.5%를 차지하고, 2009년 폐암으로 사망한 인구는 14,919명으로 전체 암사망자의 21.4%를 차지하여 남녀 모두에게서 암사망율 1위를 기록하고 있다.³⁾

폐암 발병율은 나이가 들수록 증가하는데 일반적으로 55세에서 65세 사이의 유병율이 가장 높으며 폐암 발생의 병인으로는 잘 알려져 있듯이 흡연이 가장 중요한 원인을 차지하고 있다.⁴⁾

폐암은 병리조직학적인 세포조직형에 따라 질환의 진행경과, 치료에 대한 반응, 임상 예후 등이 다르므로 폐암을 효

Correspondence to : 윤정현
부산대학교 약학대학 약학과
609-735 부산광역시 금정구 장전동 산30번지
Tel: +82-51-510-2804, Fax: +82-51-513-6754
E-mail: jyoon@pusan.ac.kr

과적으로 치료하기 위해서는 정확한 병리학적 진단이 필수적이다. 폐암의 병리학적 분류로는 세계보건기구(WHO)의 분류법이 가장 널리 쓰이고 있는데, 2004년 개정된 WHO 분류법에 의하면 폐암을 9가지로 분류하고 있다.⁴⁾ 이 중 선암(adenocarcinoma), 편평세포암(squamous cell carcinoma), 대세포암(large cell carcinoma), 소세포암(small cell carcinoma)이 폐암의 4가지 주요 세포조직형으로 분류되고 있으며 전체 폐암의 90% 이상을 차지하고 있는 것으로 알려져 있다. 국내의 경우 2005년 폐암으로 진단되어 등록된 8,788명의 환자를 대상으로 조사한 연구에 의하면 선암이 36.1%, 편평세포암이 32.1%, 대세포암이 1.5%, 소세포암이 13.5%의 비율을 나타내고 있는 것으로 보고되었다.⁵⁾ 이 중 소세포암을 제외한 편평세포암, 선암, 대세포암은 임상 예후가 비슷하고 유사한 치료 반응율을 나타내므로 이들을 함께 통칭하여 비소세포폐암(non-small-cell lung cancer, NSCLC)이라고 하며 전체 폐암의 80%-85%를 차지한다.⁶⁾

우리나라 건강보험심사평가원에서는 암환자의 효과적인 치료와 효율적인 건강보험재정의 운영을 위하여 항암제 및 항암화학요법에 대한 급여의 조건과 범위 등의 기준을 정하여 환자들이 비용효과적인 의료서비스를 제공받을 수 있도록 하고 있다. 이러한 요양급여기준은 개별 항암제의 허가사항, 임상 치료 가이드라인, 임상연구 결과 등 다양한 근거자료에 입각한 임상적 유용성 평가를 통하여 정해진다. 그러나 이러한 요양급여기준이 최신의 임상 연구결과 및 임상 치료 가이드라인의 변화에 따라 시기적절하게 재평가되어 이를 반영하지 못하면 효과적인 의료서비스의 제공에 차질을 초래할 수 있다. 특히, 암질환의 경우 항암화학요법의 급여기준이 적절하지 못할 경우 환자에게 가장 적합하면서 효과적인 약제들을 선택하여 치료를 하지 못하게 되는 경우가 발생함으로써 환자의 질환치료 또는 증상완화에 막대한 지장을 초래하게 되고, 이는 환자의 유병율과 사망율에 영향을 미칠 뿐만 아니라 환자에게 질환에 따른 육체적, 정신적, 경제적 부담을 가중시키고 나아가서는 국가, 경제적으로도 의료비의 손실을 가져올 수 있다. 그러므로 새로운 과학적 근거 및 임상 치료 가이드라인에 따라서 기존의 항암제 및 항암화학요법의 급여기준을 지속적으로 재검토하고 시기적절하게 이를 개정함으로써 국민보건 향상을 꾀할 필요가 있다.

따라서 본 연구의 목적은 암환자의 주요 사망원인으로 알려져 있는 폐암의 80%-85%를 차지하고 있는 비소세포폐암에 사용되는 항암화학요법의 최신 임상 치료 가이드라인과 임상연구 등의 문헌을 검토하여 현행 우리나라 비소세포폐암 요양급여기준에 등재되어 있는 항암화학요법의 임상적 유용성과 적절성을 평가, 검토함으로써 요양급여기준이 최신의 임상적 유용성 자료와 근거를 바탕으로 하고 있는지의 여부를 분석하고, 현행 요양급여기준 개정의 필요성을 제고하고자 하는데 있다.

연구방법

연구대상 및 내용

본 연구에서는 전체 폐암의 80% 이상을 차지하는 비소세포폐암에 한정해서 연구를 수행하였으며, 이 중 특히 전신적인 항암화학요법이 표준치료 방법으로 권장되는 수술이 불가능하고 국소적으로 진행된 병기 또는 전이된 병기(stages IIIB-IV)의 비소세포폐암의 치료에 사용되는 항암제 및 항암화학요법의 임상적 유용성을 검토하였다. 임상적 유용성은 우리나라를 비롯한 최신 국내의 폐암 치료 가이드라인과 그 외 임상 연구결과가 보고된 문헌을 위주로 비교 분석, 평가하였다. 수집된 자료와 분석된 결과를 종합하여 우리나라의 비소세포폐암의 항암화학요법에 대한 요양급여기준이 최신의 임상적 유용성 근거자료를 바탕으로 하고 있는지의 여부를 분석하고 현행 우리나라의 비소세포폐암에 사용되고 있는 항암화학요법의 급여범위 및 조건이 적절한지 분석함으로써 요양급여기준의 타당성 및 개정의 필요성의 여부에 대하여 검토하였다.

연구방법

현행 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제5조 제3항의 규정에 따른 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항, 건강보험심사평가원 공고」에서 비소세포폐암 환자에게 요양급여가 인정되고 있는 항암제의 종류와 항암화학요법에 관한 내용을 수집하여 분석하였다. 또한 최신 국내의 폐암 치료 가이드라인으로는 대한폐암학회 폐암진료 지침(2010)과 NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society for Medical Oncology), ASCO (American Society of Clinical Oncology), ACCP (American College of Chest Physicians) 등의 국외 최신 폐암치료 가이드라인을 수집하여 분석, 검토하였다. 수집된 자료를 바탕으로 현행 우리나라의 비소세포폐암의 요양급여기준이 적절하지 못하다고 판단되어 개선, 삭제 또는 추가 등의 개정이 필요하다고 여겨지는 항암제 또는 항암화학요법에 대해서는 해당 약제 또는 항암화학요법의 임상적 유용성을 평가하기 위하여 의학정보 검색엔진(PubMed)에 등재된 문헌을 검색하여 최신 임상 데이터를 수집하거나 각 문헌에서 언급된 관련 문헌을 추가적으로 수집, 검토하였다.

연구결과

비소세포폐암에 사용되는 항암제의 국내 요양급여 기준

「국민건강 요양급여의 기준에 관한 규칙」 별표1, 제3호가목에 의하면 항암화학요법에 사용되는 약제는 일반적으로 식약청 허가사항 범위 내에서 사용함을 원칙으로 하고 있지

만 심사평가원장이 허가사항을 초과하여 항암화학요법을 공고한 경우에는 공고한 범위 내에서 요양급여를 인정받을 수 있다. 또한 식약청 허가사항 초과 또는 심평원장의 공고범위 외로 사용하고자 할 경우에는 암질환심의위원회의 심의를 거쳐 사전승인을 받아서 사용할 수 있다. 비소세포폐암 치료에 사용되는 항암화학요법의 요양급여기준은 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제5조 제3항의 규정에 따른 “암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항”(건강보험심사평가원 개정 2011.3.30 공고 제2011-2호, 2011.4.1 시행)에 따라 [1군 항암제 단독 또는 병용요법]과 [2군 항암제를 포함한 요법]으로 분류되어 공고되어 있다(Table 1 & 2). 1군 항암제의 경우에는 의사의 의학적 판단에 따라 사용할 수 있으며, 총 16 연번이 제시되어 있고 2군의 경우에는 2006년 1월 이후로 삭제된 연번 13~19의 7가지를 제외하면 총 23가지의 항암화학요법이 제시되어 있는데 투여대상, 투여단계, 투여요법 등의 명시된 기준에 따라 요양급여를 인정하고 있다.⁷⁾

비소세포폐암의 국내·외 임상 치료 가이드라인 분석

1. 1차 항암요법(First-line therapy)

국내 대한폐암학회의 폐암진료 지침(2010)을 비롯한

Table 1. Standard for Insurance Coverage on Non-small-cell lung cancer: [Single or Combination Regimen of Category 1 Chemotherapeutic Agents]

연번	항암화학요법
1	vinorelbine
2	vinorelbine + cisplatin
3	mitomycin C + vinorelbine + cisplatin
4	etoposide + cisplatin
5	etoposide + carboplatin
6	etoposide + vinorelbine + cisplatin
7	etoposide + vinorelbine + ifosfamide
8	vinorelbine + ifosfamide + cisplatin
9	vinorelbine + carboplatin
10	etoposide + cisplatin + ifosfamide
11	etoposide(PO)
12	etoposide(PO) + cisplatin
13	vinorelbine + ifosfamide
14	cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine
15	cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin
16	vinorelbine

PO(Latin : Per Os/by mouth): 경구투여

주1. 위에서 언급되지 않은 1군 항암제로서, 비소세포폐암에 허가받은 약제의 경우에는 허가사항 범위 내에서 환자의 증상에 따라 필요 적절하게 요양급여를 인정함

Adpated from reference 7.

NCCN, ASCO, ESMO, ACCP 등^{6, 8-11)}의 우수한 국외 치료 가이드라인에서는 수술이 불가능하고 국소적으로 진행된 병기 또는 전이된 비소세포폐암의 표준 항암화학요법으로 2제 병용요법(doublet chemotherapy)을 1차 치료제로 추천하고 있으며, 이러한 2제 병용요법은 단독요법에 비해 치료효과가 우월하다.¹²⁻¹⁶⁾ 병용요법의 경우 백금제제를 포함한 2제 병용요법이 이를 포함하지 않는 병용요법에 비해 반응율이 높고, 전체 생존율(overall survival, OS)도 약간 향상시킨다는 보고가 있어¹⁶⁾ 우선적인 사용이 권장되지만, 백금제제를 사용할 수 없는 경우에는 paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, pemetrexed, irinotecan, gemcitabine 등의 3세대 약물간의 병용요법을 시행할 수 있다.^{6, 9-11)} 백금제제로는 cisplatin 또는 carboplatin을 선택할 수 있는데 cisplatin이 carboplatin에 비해 치료효과가 약간 더 우월한 것으로 보고되어 있기는 하나²¹⁻²³⁾, 두 약물은 부작용 면에서 차이가 있으므로 환자의 특성에 따라 이러한 점을 신중하게 고려하여 선택해야 한다.¹⁰⁾ 백금제제와 3세대 약물간의 다양한 2제 병용요법을 비교한 연구에 의하면 어떠한 특정 병용요법도 치료효과 및 생존기간에 있어서 우월하지 않은 것으로 나타나,²⁴⁻²⁶⁾ 현재 여러 임상 치료 가이드라인에서는 특정 병용요법을 선호하지는 않는다.^{6, 8-11)} 고령환자 또는 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행도 지수가 2점으로 좋지 않을 경우에는 3세대 약물을 단독으로 사용하거나 3세대 약물간의 2제 병용요법을 고려할 수 있지만, 수행도가 좋은 특정 고령환자에 있어서는 백금제제를 포함한 2제 병용요법의 사용으로 생존율이 향상되므로 이를 우선적으로 고려할 수 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 3제 병용요법(triplet chemotherapy)은 bevacizumab 또는 cetuximab을 포함하는 3제 병용요법을 제외하고는, 2제 병용요법에 비하여 효과는 우월하지 않으면서 부작용 또는 독성만 증가시키므로 일반적으로 권장하지 않는다.^{6, 8-11, 13, 27-29)}

2. 표적치료(targeted therapy)

종래에는 비소세포폐암을 치료함에 있어서 세포조직형태나 분자생물학적인 특징과 상관없이 항암화학요법을 선택하여 사용하였으나 최근에는 이러한 특성들을 고려하여 항암화학요법을 선택하는 것이 환자의 임상예후와 항암화학요법에 대한 치료효과를 예측하는데 도움이 된다는 많은 연구결과들이 보고되고 있다. 특히 지난 10 여년 간 폐암의 다양한 분자생물학적인 특징들이 밝혀짐에 따라 이에 따른 표적치료 약제들이 많이 개발되고 있는데, 지금까지 비소세포폐암에서 발견되는 것으로 알려진 유전자 돌연변이와 분자생물학적 표지자(molecular biomarkers)로는 EGFR, VEGF, KRAS, ERCC1과 RRM1을 비롯하여 최근에 발견되어 관심이 되고 있는 EML4-ALK 융합 등이 있다.¹⁰⁾

1) EGFR

표피세포성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 유전자는 세포의 증식과 사멸을 조절하는 유전자로

Table 2. Standard for Insurance Coverage on Non-small-cell lung cancer:[Regimen includes Category 2 Chemotherapeutic Agents]

연번	항암화학요법	투여대상	투여단계	투여요법
1	paclitaxel	stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
		가. stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
2	paclitaxel + cisplatin	나. stage I B~III A	-	A ^{주5}
		(개정 제2006-3호: 2006.4.1 시행)		
		가. stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
3	paclitaxel + carboplatin	나. stage I B~ III A	-	A ^{주5}
		(개정 제2006-3호:2006.4.1 시행)		
4	docetaxel	stage III A 이상	1차 이상	P, S
5	docetaxel + cisplatin	stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
6	docetaxel + carboplatin	stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
7	gemcitabine	stage III A 이상	1차 이상	P, S
8	gemcitabine + cisplatin	stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
9	gemcitabine + carboplatin	stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
10	irinotecan	stage III A 이상	1차 이상	P, S
11	irinotecan + cisplatin	stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
12	irinotecan + carboplatin	stage III A 이상	1차 이상	N, P, S
13	paclitaxel (weekly)	(삭제 제2006-3호:2006.1.9 시행)		
14	paclitaxel + cisplatin (weekly)	(삭제 제2006-3호:2006.1.9 시행)		
15	paclitaxel + carboplatin (weekly)	(삭제 제2006-3호:2006.1.9 시행)		
16	docetaxel (weekly)	(삭제 제2006-3호:2006.1.9 시행)		
17	docetaxel + cisplatin (weekly)	(삭제 제2006-3호:2006.1.9 시행)		
18	docetaxel + carboplatin (weekly)	(삭제 제2006-3호:2006.1.9 시행)		
19	irinotecan + cisplatin (weekly)	(삭제 제2006-3호:2006.1.9 시행)		
20	paclitaxel + ifosfamide ^{주3,주4}	stage III A 이상	2차 이상	S
21	paclitaxel + vinorelbine ^{주3,주4}	stage III A 이상	2차 이상	S
22	docetaxel + vinorelbine ^{주3,주4}	stage III A 이상	2차 이상	S
23	gemcitabine + vinorelbine ^{주3,주4}	stage III A 이상	2차 이상	S
24	paclitaxel + etoposide + cisplatin ^{주3}	stage III A 이상	2차 이상	S
25	paclitaxel + etoposide + carboplatin ^{주3}	stage III A 이상	2차 이상	S
26	paclitaxel + vinorelbine + cisplatin ^{주3}	stage III A 이상	2차 이상 1차 ^{주9}	S P
		(신설 제2011-2호:2011.4.1 시행)		
27	gefitinib	stage III A 이상	2차 이상 ^{주8}	S
		(개정 제2006-4호:2006.1.9 시행, 개정 제2006-10호:2007.1.1 시행, 개정 제2009-6호:2009.10.1 시행)		
28	erlotinib	stage III A 이상	2차 이상 (개정 제2010-3호:2010.2.1 시행)	S
29	pemetrexed ^{주7} (신설 제2007-3호:2007.4.1 시행, 개정 제2009-3호:2009.7.1 시행)	stage III A 이상	2차 이상	S
30	pemetrexed+cisplatin ^{주7} (신설 제2010-3호 2010.2.1 시행)	stage III A 이상	1차	P

※ 투여요법 : N(선행 화학요법, neoadjuvant), A(수술 후 보조요법, adjuvant), P(고식적 요법, palliative), S(구제요법, salvage)
Adapted from reference 7.

이 유전자에 돌연변이가 생기거나 과발현될 경우 암이 발생하게 되는데, 비소세포폐암에서 발견되는 가장 대표적인 유전자 돌연변이이다.³⁰⁾ 따라서 비정상적으로 과발현 또는 활성화된 EGFR을 억제함으로써 비소세포폐암을 치료하기 위한 약제들이 개발되었는데, erlotinib 및 gefitinib과 같은 EGFR tyrosine kinase를 선택적으로 억제하는 EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs)와 EGFR, 수용체에 특이적으로 작용하는 단클론 항체인 cetuximab이 그 대표적인 약제이다.³¹⁻³²⁾ 가장 최근에 보고된 동아시아 지역의 비소세포폐암 환자 1,217명을 대상으로 실시한 대규모 임상 3상 연구인 IPASS (the Iressa Pan-Asia Study)에서는 비흡연자 또는 경증 흡연자(15갑/년 미만)에서 발생한 폐암 중 EGFR 유전자 돌연변이가 있는 선암의 치료에 gefitinib 치료군이 carboplatin-paclitaxel 치료군에 비해 무진행 생존기간 (progression free survival, PFS)이 유의성 있게 연장(HR=0.74; 95% CI, 0.65 to 0.85; p<0.001)되었고, 전체 반응율(overall response rate, ORR)도 증가(ORR=1.59; 95% CI, 1.25 to 2.01; p=0.001)하였으며, 환자의 삶의 질 또한 향상되었다고 보고하였다.³³⁻³⁴⁾ 또한 WJTOG3405 연구에서도 gefitinib을 1차 약제로 사용했을 경우 무진행 생존기간의 연장을 보고하였다.³⁵⁾ 국내 폐암 치료 가이드라인을 비롯하여 2009년 병기 IV 비소세포폐암의 항암화학요법에 관한 ASCO 치료 가이드라인 업데이트 및 2011년 NCCN 가이드라인에서는 진행된 병기, 재발성 또는 전이성 비편평상피세포 비소세포폐암에서 EGFR 유전자 돌연변이가 확인된 환자의 경우 수행도(PS)에 상관없이 erlotinib 또는 gefitinib을 1차 치료제로 사용할 수 있다고 언급하고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 하지만 EGFR 유전자 돌연변이가 없는 경우에는, IPASS를 비롯한 여러 연구에서 세포독성 항암화학요법이 EGFR TKIs에 비해 치료 유익성을 나타내는 것으로 보고되어 이러한 돌연변이가 없거나, 돌연변이 검사를 시행하지 않은 경우에는 1차 치료제로 백금제제를 근간으로 하는 항암화학요법을 사용하고 EGFR TKIs를 투여하지 말 것을 권고하고 있다.^{33, 36)} EGFR 유전자 돌연변이 중 T790M은 EGFR TKIs에 치료내성을 가지는 것으로 알려져 있는데, 이는 대부분의 경우 EGFR TKIs의 사용으로 인한 새로운 이차성 돌연변이로 생기는 획득내성 때문인 것으로 알려져 있다.³⁷⁾ EGFR에 결합하여 수용체의 신호전달체계를 차단하는 단클론 항체인 cetuximab은 면역조직염색 (immunohistochemistry, IHC)에 의하여 EGFR 양성인 환자에게 cisplatin-vinorelbine과 함께 병용하여 1차 약제로 사용할 수 있으며, cetuximab은 암이 진행될 때까지 유지요법(maintenance therapy)으로 계속 사용할 수 있다.⁹⁻¹⁰⁾

2) VEGF

Bevacizumab은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)에 대한 단클론 항체로 VEGF에 결합하여 VEGF와 수용체와의 결합을 차단함으로써 결과적으로 암의 성장에 필요한 혈관신생을 억제한다. Bevacizumab은 비편평세포

암이면서 출혈의 위험이 없고(예, 항응고제 사용), 임상적으로 심각한 객혈 또는 심혈관계 질환이 없는 등 특정 비소세포폐암 환자에 있어서 백금제제를 포함한 2제 병용요법(예, carboplatin-paclitaxel)에 추가하여 1차 치료제로서 사용할 수 있으며, cetuximab과 마찬가지로 bevacizumab은 질병이 진행될 때까지 계속 사용한다.^{9-10, 38)}

3) KRAS

KRAS는 RAS family 유전자 중의 하나로 세포의 성장과 분화, 사멸을 조절하는 단백질 합성에 관여하며 KRAS 유전자에 활성 돌연변이가 발생할 경우 암이 발생하게 되는데 비소세포폐암 중 선암의 22%-25%에서 이러한 KRAS 돌연변이가 확인되었으며, 가끔씩 편평상피세포암에서도 발견된다.³⁹⁾ 그런데 이러한 KRAS 돌연변이를 가지는 환자는 EGFR TKIs에 치료내성을 나타내는 것으로 알려져 있어,^{10, 40-41)} KRAS 유전자의 돌연변이가 확인된 비소세포폐암의 경우 erlotinib을 1차 약제로 사용하지 말 것을 권고하고 있다.⁹⁾

4) EML-ALK

Anaplastic lymphoma kinase (ALK)는 receptor tyrosine kinase로 ALK 유전자에 염색체 재배열(rearrangement) 등의 변이가 생기면 종양 특이적인 ALK 단백질의 활성을 유도하여 암세포의 성장을 촉진시킨다.⁴²⁻⁴³⁾ ALK 유전자 변이는 원래 anaplastic large-cell lymphomas (ALCL)에서 발견되었는데, 그 외 신경모세포종(neuroblastomas), 염증성 근섬유모세포성 종양(inflammatory myofibroblastic tumor) 등에서 발견되며, 2007년 일본의 특정 비소세포폐암 환자에서 echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)와 anaplastic lymphoma kinase (ALK) 유전자간의 융합(EML4-ALK fusion)이 처음으로 보고되었다.⁴³⁻⁴⁴⁾ EML4-ALK 융합의 발생빈도는 비소세포폐암의 2%-7%를 차지하는데 비흡연자 또는 경증 흡연자, 젊은 성인, 그리고 선암에서 많이 발생하고, 특히 서양에 비해 아시아인에게서 높은 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있으며 EGFR TKIs에 치료내성을 가진다.⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 이러한 EML4-ALK 유전자 융합을 가지는 암에서는 ALK kinase의 활성이 암세포의 증식과 생존에 중요한 역할을 하며 이를 차단할 때 항암효과가 나타나는 것으로 보고되어,^{43, 47)} 현재 ALK kinase를 억제하는 다양한 약제들이 연구 개발되고 있다. 이 중 crizotinib (PF-02341066)은 ALK tyrosine kinase를 억제하는 경구용 약제로 전임상 연구에서 ALK 재배열 돌연변이를 가진 암세포의 증식을 억제하고 암의 진행을 억제하는 것으로 보고되었으며,^{46, 48)} 최근에 Kwak 등이 발표한 초기 임상연구에서는 1,500명의 비소세포폐암 환자 중 ALK 양성인 환자 82명을 대상으로 crizotinib을 투여한 결과, crizotinib 치료군에서 57%의 전체 반응율과 87%의 질병조절율(disease control rate, DCR)을 나타내었으며 대부분의 환자들에서 종양의 크기가 줄어들었다고 보고하였다.⁴⁹⁾ 또한 6개월 무진행 생존율이 72%로 예측되었는데, 이러한 crizotinib의 치료효과는 일반적인 2차 항암화학요법

의 경우 반응율이 10% 정도이고 무진행 생존율이 27.2%인 점과 비교했을 때⁵⁰⁻⁵¹⁾ 탁월한 효과를 나타낸다고 할 수 있으며, 특히 우리나라를 포함한 아시아인에게서 높은 빈도로 발현되는 ALK 양성 돌연변이를 가지고 있는 비소세포폐암 환자의 우수한 2차 치료제로서의 가능성을 기대할 수 있다. 상기 언급한 연구에서 crizotinib은 평균 6.4개월간의 추적관찰기간 동안 77%의 환자가 약물을 계속 복용하고 있었던 것으로 나타나 부작용 면에서도 수용할 만하다고 보고되었는데, 가장 흔한 부작용으로는 오심, 구토, 설사 등의 경미한 위장관계 부작용과 경미한 시각장애가 보고되었고, 그 외 간효소수치의 상승, 변비, 말초부종, 어지러움, 식욕저하, 피로 등이 발생할 수 있다.⁴⁹⁾

따라서 crizotinib은 ALK 양성 돌연변이를 가지는 특정 비소세포폐암 환자에게 있어서 우수한 임상적인 치료효과와 적은 부작용, 경구용 약제로서의 이점 등을 기대할 수 있지만, ALK 양성 돌연변이가 없는 환자에서는 치료효과가 없어,⁴⁹⁾ 적절한 환자의 선택이 필수적일 뿐 아니라 crizotinib의 지속적인 투여로 치료 중 ALK inhibitors에 저항성을 보이는 이차성 EML4-ALK 돌연변이로 의심되는 사례도 보고되어 이점에 대한 고려가 필요하다고 할 수 있다.⁴²⁾ 현재 crizotinib과 2차 치료제인 pemetrexed 또는 docetaxel을 비교하는 임상 3상 연구가 진행 중에 있다.⁵²⁾

3. Pemetrexed

비평평세포암의 조직특성을 보이는 비소세포폐암 환자에서 pemetrexed-cisplatin의 2제 병용요법이 gemcitabine-cisplatin 병용요법에 비해 효과 및 부작용 면에서 유익함이 보고되어 1차 항암화학요법제로 권고되고 있다.^{9-11, 53)} 또한 2009년 7월 미국 FDA에서는 pemetrexed를 진행성 비소세포폐암의 유지요법으로 허가하였으며,¹⁰⁾ 우리나라와 영국의 경우에도 백금제제를 포함하는 1차 항암화학요법의 4주기 이후 질병의 진행이 없는 국소진행성 또는 전이성 비평평상피세포 비소세포폐암 환자의 유지요법으로 사용이 허가되고 있다.

4. 암세포 조직형 및 분자생물학적인 표지자 검사의 임상적인 유용성

IPASS 연구결과와 그 외 소규모 임상 3상 연구결과에 따라 ASCO에서는 EGFR TKIs를 1차 항암화학요법으로 사용할 것을 고려중인 환자에 있어서 EGFR 유전자 돌연변이 검사를 시행할 것을 권장하고 있기는 하지만,³⁶⁾ 아직까지 모든 비소세포폐암 환자의 치료에 있어서 반드시 필수적인 요소로 규정하고 있지는 않고 있다.¹⁰⁾ 또한 NCCN 치료 가이드라인에서는 재발성 또는 전이성 비소세포폐암의 경우 세포조직형을 먼저 분석하고 조직형에 따라 선암, 대세포암의 특징을 보이는 경우에는 EGFR 검사를 수행할 것을 제시하고 있다.⁹⁾

5. 2차 항암요법(Second-line therapy)

1차 치료 중 또는 1차 치료 종료 후 질환이 진행 또는 재발한 경우에 사용할 수 있는 2차 치료 항암요법제로는 docetaxel, pemetrexed, erlotinib, gefitinib 등이 있다.^{6, 8-9)} EGFR 유전자 돌연변이가 확인된 비소세포폐암의 경우 이전에 1차 치료제로 erlotinib 또는 gefitinib을 사용하지 않았다면 EGFR TKIs가 2차 치료제로서 선호된다.¹⁰⁾ 2차 치료제로서 병용 항암화학요법을 사용할 경우 단독요법에 비해 반응율과 무진행 생존율이 향상되기는 하지만 무진행 생존기간의 연장이 2주 정도에 불과하여 그 임상적 유용성이 미미할 뿐 아니라, 전체 생존기간은 연장되지 않고 반면에 독성은 증가하므로 대부분의 경우 주로 단독요법으로 사용된다.^{6, 9, 51)} Gefitinib은 ISEL 연구⁵⁴⁾에서 동양인에게서 위약 대조군에 비해 유의한 생존율의 증가를 보였으며, 국내 환자들을 대상으로 한 임상 3상 연구에서 gefitinib군의 무진행 생존율이 docetaxel군에 비해 유의하게 향상되었음이 보고되었다.⁵⁵⁾

6. 3차 항암요법(Third-line therapy)

3차 치료제로는 erlotinib을 사용할 수 있는데 이전에 erlotinib 또는 gefitinib 등의 EGFR TKIs를 사용하지 않은 환자에서 2차 치료 중 또는 2차 치료 후 질환이 진행된 경우에 3차 약제로 사용할 수 있다.⁸⁻¹⁰⁾

이상과 같이 진행된 병기 또는 전이된 병기의 비소세포폐암에 사용되는 항암요법의 국내외 임상 치료 가이드라인과 관련된 임상근거들을 종합적으로 분석한 치료 알고리즘을 Fig. 1에 나타내었다.

비소세포폐암에 사용되는 항암화학요법의 임상적 유용성 및 급여기준의 적절성 검토

1. 3제 병용요법(Triplet chemotherapy)

일반적으로 비소세포폐암의 1차 항암화학요법으로서의 3제 병용요법은 2제 병용요법에 비하여 반응율은 향상되지만 무진행 생존기간 또는 전체 생존기간의 연장 등에 미치는 효과는 우월하지 않은 반면, 부작용 및 독성만 증가하므로 일반적으로 권장하지 않는다.^{13, 27-29)} 또한 2차 이상 구제요법으로서의 병용 항암화학요법 역시 단독요법에 비해 반응율과 무진행 생존율을 향상시키기는 하나 그 효과가 미미할 뿐 아니라 전체 생존기간을 연장시키지 않으면서 독성만 증가시키므로 주로 단독요법을 권장하고 있다.^{6, 9, 51)} 하지만 우리나라 현행 비소세포폐암 요양급여 기준에서는 [1군 항암제 단독 또는 병용요법]에 다수의 3제 병용요법이 등재되어 있으며, “2차 이상 구제요법의 경우 환자의 상태에 따라 진료의사의 의학적 판단에 따라 platinum agent를 추가 투여하여 3제 병용요법 사용 가능함” 이라고 명시하고 있다.⁷⁾ 이에 요양급여 항암화학요법으로 등재되어 있는 3제 병용요법에 대

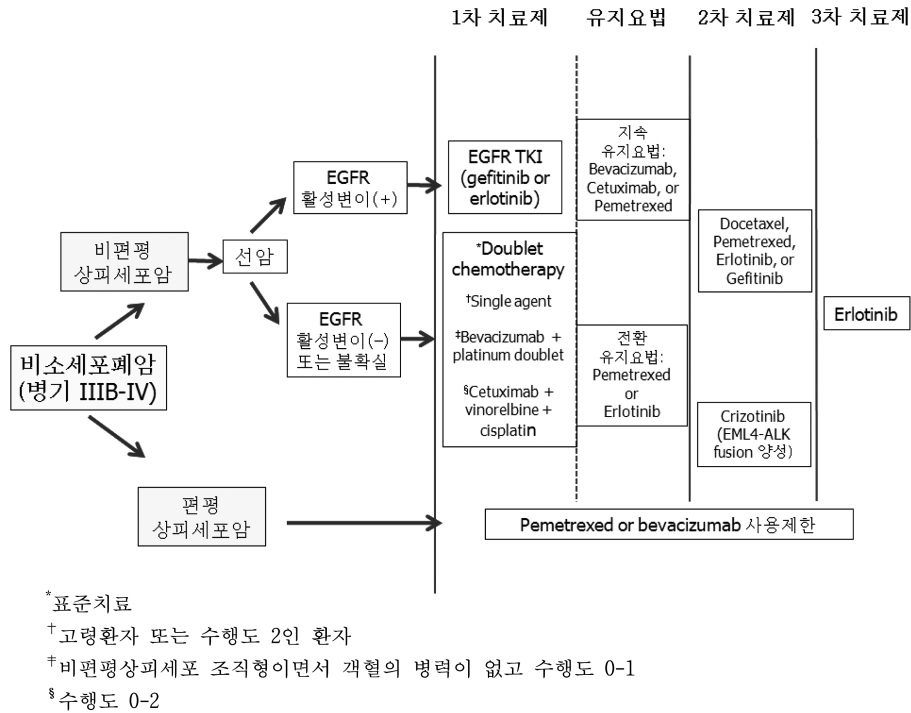


Fig. 1. Treatment algorithm of chemotherapy for stages IIIB-IV NSCLC.

한 임상근거가 확립되어 있는지를 알아보기 위해 문헌조사를 시행하여 임상적 유용성을 검토하였다.

1) mitomycin C + vinblastine + cisplatin (MVP)

MVP 3제 병용요법은 최신 지지요법(best supportive care, BSC)에 비해서 생존율을 향상시키며, 환자의 삶의 질을 향상시킨다고 보고되었으며,⁵⁶⁻⁵⁷⁾ cisplatin-etoposide의 2제 병용요법에 비해 반응율과 중앙 생존기간 측면에서 우월하다고 보고된 바 있다.⁵⁸⁾ 하지만 최근의 비소세포폐암 병기 III-IV 환자에서 gemcitabine-carboplatin (GC)의 2제 병용요법과 비교한 임상 3상 연구에서는 두 치료군 사이에 비슷한 반응율 및 생존율을 보여주었으나, 삶의 질 측면에서는 GC 요법이 약간 더 우월했다고 보고되었으며,⁵⁹⁾ docetaxel-carboplatin (DCb) 2제 병용요법과 비교한 연구에서도 이와 유사한 결과가 보고되었다.⁶⁰⁾ 상기한 두 연구에서는 모두 MVP와 MIC (mitomycin + ifosfamide + cisplatin)의 3제 병용요법을 함께 복합적으로 분석한 것으로 MVP 요법만의 임상적 유용성을 검토하기에는 어려움이 있기는 하지만, 2제 병용요법과 비교하여 삶의 질 측면에서 열등함이 인정된다고 할 수 있다. 또한 본 연구의 범위를 벗어난 것이므로 자세한 언급은 생략하겠지만, 유사한 3제 병용요법인 mitomycin C + vindesine + cisplatin (MVdP)을 연구한 결과에서도 항암화학요법 치료를 받지 않은 군에 비해 보조 항암화학요법(adjunct chemotherapy)로 사용한 MVdP 요법의 치료효과 측면에서의 우월성을 입증할

수 없었다는 보고가 있다.⁶¹⁾

2) vinorelbine + ifosfamide + cisplatin (NIP)

NIP 3제 병용요법은 몇몇 임상 2상 연구에서 1차 치료제로서 또는 구제요법으로서 높은 반응율 및 생존율의 향상 등의 유의한 치료효과가 보고된 바 있다.⁶¹⁻⁶³⁾ 그러나 259명의 이전에 항암화학요법 치료를 받은 경험이 없는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 vinorelbine + cisplatin (NP)의 2제 병용요법과 비교한 무작위 임상 3상 연구에서는 두 치료군 사이의 반응율이 비슷하였으며, 생존율에 있어서는 비록 통계적으로 유의성은 없었으나 2제 병용요법이 NIP 3제 병용요법에 비해 오히려 평균 생존율과 1년 생존율에 유의한 결과를 나타내었다는 보고가 있다.⁶⁴⁾

또한 중국의 한 연구에서도 NIP 3제 병용요법이 gemcitabine + cisplatin (GP)의 2제 병용요법과 비교했을 때 반응율이 높은 경향을 보이기는 하였으나 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었던 반면, 오히려 부작용이 증가함을 보고하였는데,⁶⁵⁾ 국내 소규모 연구에서도 41%의 환자에서 골수억제에 의한 grade 3 이상의 백혈구 감소가 발생한 것으로 보고하였다.⁶⁶⁾

따라서 NIP 3제 병용요법은 현행 표준치료인 2제 병용요법과 비교하여 치료 우월성에 대한 임상적 근거가 빈약하다고 할 수 있다.

3) etoposide + carboplatin (또는 cisplatin) + ifosfamide (ICE)

ICE 요법의 임상적 유용성과 관련된 대부분의 의학적 근거는 2000년대 초반 이전에 발표된 연구결과들로 적은 수의 환자군을 대상으로 대조군이 없는 소규모 임상 2상 연구들이 대부분이다. 이러한 연구들에서 ICE 요법은 24%-27%의 반응율과 9.5개월-11개월의 생존율을 나타내었다고 보고되었다.⁶⁷⁻⁶⁹⁾

그런데 ICE 요법과 paclitaxel + carboplatin (PC) 2제 병용 요법을 비교한 한 소규모 연구에서는 PC 요법이 비록 통계학적 유의성의 차이는 없었으나 반응율 및 생존율에 있어서 더 우월한 경향을 나타내었으며 혈액학적 독성도 적은 것으로 나타났다.⁷⁰⁾

ICE 요법에서 carboplatin 대신 cisplatin을 사용한 유사한 3제 병용요법에 있어서도 반응율 25%-40%, 생존기간 6.5개월-10.5개월 등이 보고되었는데 이러한 연구결과들에서는 높은 빈도의 백혈구감소증 발생을 비롯한 치료관련 사망 등의 부작용이 보고된 바 있다.⁷¹⁻⁷³⁾ 따라서 ICE 요법의 치료효과 평가는 대부분 소규모 임상 2상 연구들에 근거하고 있으며 대규모 임상 3상 연구를 통한 현행 표준 2제 병용요법과의 직접적인 비교연구가 거의 없어 치료적 우월성이나 임상적 유용성에 대한 입증에 있어 부족하다고 할 수 있겠다.

4) 기타 3제 병용요법

1군 항암제 목록에 포함되어 있는 cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine 병용요법의 임상적 유용성에 관한 문헌을 찾기가 어려웠으며, cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin (CAP)의 경우에는 보조 항암화학요법으로 사용하였을 경우, 그 임상적 유용성을 입증하지 못했다는 보고가 있다.⁷⁴⁾

또한 1군 항암제 목록에 포함되어 있는 etoposide + vinblastine + cisplatin 병용요법과 2군 항암제를 포함하는 요법으로서 2차 이상의 구제요법으로 등재되어 있는 paclitaxel + etoposide + cisplatin (또는 carboplatin) 및 paclitaxel + vinorelbine + cisplatin의 3제 병용요법은 임상적 유용성 평가를 위한 문헌 또는 임상적 근거를 찾을 수 없었다.

2. Pemetrexed

Pemetrexed는 앞에서 언급했듯이 cisplatin과 병용하여 1차 치료제로 사용되며, 571명의 이전에 항암화학요법 치료를 받았던 환자를 대상으로 docetaxel과 비교한 임상 3상 연구에서 docetaxel에 비해 pemetrexed의 치료효과가 열등하지 않으면서 부작용이 적은 것으로 나타나 비소세포폐암의 2차 치료제로 인정받고 있다.⁷⁵⁾

또한 우리나라를 비롯한 미국, 영국에서 1차 항암화학요법 이후 질병의 진행이 없는 비편평상피세포 조직형을 가진 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 유지요법으로도 사용이 허가되고 있으며, 이러한 pemetrexed 유지요법은 생존율을 향상시킨다.⁷⁶⁾ 일반적으로 비소세포폐암의 항암화학요법의 경우 2제 병용요법이 표준치료이지만, 고령환자 또는

수행도가 좋지 않은 환자의 경우에는 주로 3세대 항암제의 단독요법이 1차 치료제로 선택되어 사용되며 요양급여기준에서도 이를 인정하고 있는 반면, pemetrexed 단독요법에 대해서는 투여단계로 2차 이상을 적용하여 공지하고 있다.

1차 치료제로서 pemetrexed 단독요법에 관한 몇 건의 임상 2상 연구에서는 16%-23%의 반응율과 7.2개월-9.2개월의 중앙 생존기간을 보고한 바 있으며,⁷⁷⁻⁷⁸⁾ 국내 81명의 병기 IIIB 또는 IV의 비소세포폐암 환자를 대상으로 수행된 연구에서 pemetrexed에 의해 발생한 부작용은 고령 환자에서도 견딜만 할 정도라고 보고하는 등 부작용 면에서도 수용할 만하다는 보고들이 있다.⁷⁹⁻⁸⁰⁾ 따라서 pemetrexed 단독요법은 고령환자 및 수행도가 좋지 않아 백금제제를 포함한 2제 병용 항암화학요법의 사용이 어려운 비편평상피세포성 비소세포폐암 환자들에게 1차 치료제로서 사용될 수 있을 것이며 이에 따른 요양급여기준의 개선이 필요하리라고 사료된다.

3. Erlotinib

우리나라 폐암환자는 백인 환자에 비해 2배 이상 높은 EGFR 유전자 돌연변이 발현율을 보이는 것으로 조사되었는데 전체 환자의 34.3%에서 EGFR 유전자 돌연변이가 발견되었고, 특히 선암 환자의 경우 43.3%가 EGFR 유전자 돌연변이 발현율을 보인다고 보고되었으며, 여성과 비흡연자에서 발현율이 더 높은 것으로 조사되었다.⁸¹⁾

ISEL 및 NEJ002를 비롯하여 앞에서 언급한 IPASS 연구에서 동양인, 비흡연자, 여성에서 발생한 선암에서 EGFR 유전자의 돌연변이 또는 증폭이 있을 경우 gefitinib 치료군에서 유의한 생존율의 증가를 보여주는 연구결과들이 보고되어,^{34, 54, 82)} gefitinib은 우리나라에서 지난 2011년 3월 31일 EGFR 활성변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 중 선암인 환자들의 1차 치료제로 허가승인 받았으며, 4월 1일에는 1차 치료제로서 요양급여를 인정받게 되었다. 하지만 동일한 EGFR TKI 계열의 약제인 erlotinib에 관해서는 허가 사항 및 요양급여의 변동사항이 없고 현재 비소세포폐암의 2차 치료약제로 승인, 요양급여가 인정되고 있다.⁷⁾

1차 치료제로서 erlotinib 단독요법과 gemcitabine-carboplatin 병용요법을 비교연구한 OPTIMAL 연구에서는 IPASS 연구결과와 유사하게 EGFR 활성 돌연변이가 있을 경우 erlotinib 치료군이 gemcitabine-carboplatin 병용요법 치료군에 비해 반응율이 2배가량 높고 무진행 생존기간도 연장되었음(13.1개월 vs. 4.6개월)을 보고하였으며,⁸³⁾ 일반 세포독성 항암화학요법을 투여할 수 없는 환자에게 erlotinib과 위약을 투여한 TOPICAL 연구에서도 EGFR 유전자 돌연변이가 있는 경우 erlotinib 치료군에서 높은 반응율과 무진행 생존기간의 연장을 보고하였다.⁸⁴⁾

국외에서는 erlotinib과 gefitinib의 치료효과를 직접 비교한 연구를 찾기 어려운 반면, 국내에서는 이들 두 약제에 대한 몇 건의 비교연구가 보고된 바 있는데, 이전에 항암화학요법

치료 경력이 있는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암 환자에 대한 두 약제의 치료성적을 비교한 연구에서는 반응율(38% vs. 32.2%, $p=0.273$)과 중앙 생존기간(12.6 개월 vs. 12.1개월, $p=0.99$)의 측면에서 차이가 없었으며,⁸⁵⁾ 진행성 비소세포폐암 환자에서의 두 약제간의 치료성적 비교연구에서도 두 약제간의 반응율, 생존기간, 약제 투여기간, 진행까지의 기간 등에서 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다.⁸⁶⁾

독성 및 부작용 면에서는 소규모 여성 폐암환자를 대상으로 한 국내연구에서 erlotinib군에서 피부발진 빈도가 높았다(gefitinib 27% vs. erlotinib 75%)는 보고가 있었으나,⁸⁷⁾ 남녀 환자가 모두 포함되고 보다 큰 환자군을 분석한 연구에서는 피부발진 등의 피부독성 발현율에 있어서 두 약제간 차이를 나타내지 않는다고 보고하였다.^{86, 88)} 그 외 설사, 간질성 폐렴과 같은 부작용은 erlotinib군에서 적게 나타나며, 중추신경계에 전이가 있거나 수막성 암종증(meningeal carcinomatosis)이 있을 경우에는 뇌혈관장벽을 잘 통과하고 뇌수막액에의 약물 농도가 높게 분포되는 erlotinib이 gefitinib보다 선호된다.⁸⁹⁾

2011년 NCCN과 2009년 ASCO 치료 가이드라인에서 EGFR 유전자 돌연변이가 확인된 환자의 경우 erlotinib을 1차 치료제로 사용할 수 있다고 언급하고 있으며,⁹⁻¹⁰⁾ 최근 여러 임상 2상 연구 등을 통하여 erlotinib의 1차 약제로서의 유의한 효과에 대하여 보고가 되고 있는 점을 고려해볼 때,⁹⁰⁻⁹¹⁾ 비록 상기한 국내 연구들이 모두 후향적으로 수행된 연구라는 점과 치료차수가 다른 환자들을 모두 포함하여 결과를 해석하였다는 한계는 있지만, erlotinib과 gefitinib은 유사한 치료효과와 부작용을 가지는 것으로 생각할 수 있으며 이에 따른 erlotinib에 대한 영양급여의 개선도 필요하리라 사료된다. 현재 우리나라를 비롯하여 미국, 영국의 경우 erlotinib은 1차 항암화학요법 이후 질병의 진행이 없는 비소세포폐암의 유지요법으로도 사용이 승인되어 있다.

4. Cetuximab

Cetuximab에 관한 FLEX 연구⁹²⁾ 결과에 따라 미국의 NCCN과 ASCO 치료 가이드라인에서는 cetuximab을 cisplatin-vinorelbine과 병용하여 특정 환자에게 1차 약제로 사용할 수 있음을 언급하고 있으며,⁹⁻¹⁰⁾ ESMO 치료 가이드라인에서도 EGFR 양성인 환자에게서 비소세포폐암의 조직형과 상관없이 수행도 지수가 0-2인 환자에게 cetuximab-cisplatin-vinorelbine의 3제 병용요법의 사용을 제시하고 있다.⁶⁾ FLEX 연구는 cetuximab을 포함한 3제 병용 항암화학요법과 이를 포함하지 않은 2제 병용 항암화학요법 치료군을 비교한 임상 3상 연구로 두 치료군 사이에 무진행 생존기간에는 차이가 없었지만, cetuximab을 포함한 3제 병용 항암화학요법 치료군에서 반응율이 증가하였고(36% vs. 29%) 생존기간도 1.2개월 연장되었음(11.3개월 vs. 10.1개월)을 보고하였다.

반면, 국내 대한폐암학회의 폐암진료 지침(2010)에서는

FLEX 연구의 아시아인을 대상으로 한 하위군 분석에서 cetuximab 치료군의 생존기간이 오히려 열등하였다는 결과에 따라 cetuximab을 1차 약제로 언급하고 있지 않으며,⁸⁾ 현행 비소세포폐암의 항암화학요법 영양급여 약제에도 포함되어 있지 않다.

비록 국외의 치료 가이드라인에서 cetuximab을 특정 환자에게 1차 치료제로 사용할 수 있음을 제시하고 있기는 하지만 cetuximab에 대한 환자반응을 예측할 수 있는 분자생물학적 표지자가 명확하게 밝혀지지 않은 현 시점에서 비교적 치료비용이 많이 들고 어느 정도의 부작용을 감수해야 하는 약제를 1차 영양급여약제로 인정하기에는 좀 더 신중한 접근과 확실한 임상적 근거가 필요할 것이다.

하지만 임상 2상/3상 연구들을 포함한 메타분석에서 cetuximab이 반응율과 생존율을 향상시킨다는 연구결과가 보고되어 있고,⁹³⁾ 세포조직형, 수행도, 성별, 흡연상태에 상관없이 치료효과를 나타낸다는 점을 고려할 때, 특정 환자(예, 편평세포암, 수행도 지수 2점)에게 cetuximab이 1차 약제로서 선택사항이 될 수는 있을 것이다.⁹⁴⁻⁹⁵⁾ 현재 미국 FDA와 유럽에서는 여러 임상 연구결과들을 토대로 cetuximab의 비소세포폐암에의 허가를 검토 중에 있다.

5. Etoposide 단독요법

Etoposide는 국내를 비롯하여 미국, 영국 모두에서 소세포폐암에 사용허가를 받았으며, 비소세포폐암에는 공식적인 사용승인은 받지 않았지만 cisplatin과 병용해서 사용할 때 20%-40%의 반응율을 나타내는 것으로 밝혀져, 1990년대 초반에는 비소세포폐암에 대한 표준 항암화학요법의 하나로 사용되어 왔다.⁷¹⁾

하지만, etoposide-cisplatin의 병용요법은 환자의 평균 생존기간을 현저히 연장시키지 못하는 등의 치료효과 한계 및 부작용 발생이 문제가 되어 왔고, 최근에는 carboplatin-paclitaxel 병용요법과 비교한 무작위 임상 3상 연구에서 두 치료군은 비슷한 1년 생존율, 질병 진행까지 걸리는 시간, 반응율에서 환자의 부작용 수용 측면과 전반적인 삶의 질 측면에서 carboplatin-paclitaxel 치료군보다 열등함이 보고되었다.⁹⁶⁾

한편 비소세포폐암에 대한 etoposide 단독요법에 관해서는 연구결과가 일관되지 못한데, 초기의 연구들에 의하면 10% 전후의 반응율로 다소 효과가 떨어지는 것으로 보고되었으며, 보다 이후의 몇 건의 소규모 단일군 연구에서는 특히 경구용 etoposide 단독요법에 대해 반응율 20%-28%과 중앙 생존기간 6.7개월-9개월을 보고하였다.⁹⁷⁻⁹⁹⁾

이러한 근거들을 종합해볼 때 경구용 etoposide 단독요법은 치료효과를 확실히 입증할 수 있는 근거가 빈약하고, 일반적으로 이전 세대의 항암제에 비해 효과가 좋다고 알려져 있는 3세대 항암제의 단독요법과의 비교연구가 없어 임상적

유용성을 입증하기가 어렵다고 판단된다.

고찰 및 결론

최근 암세포의 성장과 증식 등 발암기전에 관한 분자생물학적인 새로운 지식과 정보는 새로운 약제의 개발과 더불어 표적 항암치료, 환자 맞춤형 치료 등 암질환의 치료방법과 항암화학요법의 사용에 있어서 획기적인 변화를 가져오고 있으며, 이에 대한 임상근거들이 확립됨에 따라 빠른 속도로 변하고 있다. 비소세포폐암환자의 치료에 있어서도 새로운 기전의 항암제가 개발되어 사용되고 있으며, 암세포의 조직형과 분자적인 특징들이 밝혀짐에 따라 효과적인 표적치료 약제들이 개발되어 환자가 가지고 있는 암종의 임상 및 분자생물학적인 특징을 고려하여 항암화학요법을 선택하는 다양한 방법의 치료전략을 사용하고 있다.

그러나, 환자에게 가장 효과적이면서 안전한 항암화학요법의 시행은 임상연구 결과를 통해 밝혀진 과학적 근거에 바탕을 두어야 하며, 이러한 임상근거에 따라 1차, 2차 또는 3차 치료제로 사용되거나 선호되는 약제들이 바뀔 수도 있다. 1992년에서 1999년 그리고 2000년에서 2003년 사이의 기간 동안에 진행된 병기의 비소세포폐암으로 치료받은 고령 환자에 있어서의 항암화학요법의 사용경향을 후향적으로 비교분석한 결과에 따르면, 2000년 이후로 2세대 항암제는 거의 사용되지 않고 있음을 보고하였는데, 이러한 결과는 2000년 이후 보고된 대규모 임상 3상 연구결과에 따른 항암화학요법 사용의 변화 때문이라고 저자들은 해석하였다.¹⁰⁰⁾ 이 연구는 특정 단일기관에서의 항암치료 경향을 분석한 것이기는 하나 환자를 치료함에 있어서 의학적 근거중심의 치료행태로 바뀌어가는 임상현실을 충분히 반영한다고 할 수 있겠다.

이에 국내 건강보험심사평가원의 현행 비소세포폐암의 항암화학요법의 임상적 유용성을 평가함으로써 이에 대한 요양급여기준이 적절한지 알아보기 위하여 비소세포폐암의 항암화학요법에 관한 최신 임상 치료 가이드라인, 임상 연구결과 및 다양한 의학적 근거들을 검토 분석해 본 결과, 일부의 경우에는 효과가 우월하지 않으면서 오히려 독성이 증가하는

것으로 알려진 항암화학요법에 대해서 요양급여를 인정하고 있는 등 개선의 여지가 있음이 인정되었다(Table 3). 특히 최근의 국내외 치료 가이드라인에서 수술이 불가능하고 국소적으로 진행 또는 전이된 병기(IIIB-IV)의 비소세포폐암의 표준 항암화학요법으로 bevacizumab 또는 cetuximab을 포함하는 3제 병용요법을 제외하고는 일반적인 세포독성 항암화학요법의 3제 병용을 권장하지 않고 있으며, 본 연구에서 논의가 되지는 않았지만 보조 항암화학요법 또는 선행 항암화학요법으로도 최근에는 platinum을 기반으로 한 2제 병용요법을 추천하고 있음에도 불구하고 여전히 다수의 3제 병용요법이 현행 요양급여 항암화학요법으로 등재되어 있었는데, 그러한 3제 병용요법들의 임상적 유용성에 대한 근거는 매우 취약하므로 요양급여목록에서의 삭제 등의 고려가 필요하다고 할 수 있다.

또한 pemetrexed 단독요법은 일반적으로 고령환자 및 수행도가 좋지 않아 2제 병용 항암화학요법의 사용이 어려울 경우 3세대 항암제의 단독요법이 1차 치료제로서 인정되고 있으며, 1차 치료제로서의 pemetrexed 단독요법에 대한 임상적 유용성에 관한 긍정적인 근거들이 축적되고 있으므로 단독 항암화학요법을 사용해야 하는 환자들에 있어서, 특히 비편평상피세포 조직형을 나타내는 비소세포폐암의 경우에는 다른 3세대 항암제의 단독요법과 마찬가지로 1차 치료제로서의 요양급여 인정이 필요하리라고 사료된다.

Erlotinib의 경우 국외 치료 가이드라인에서 특정 환자의 1차 항암화학요법으로 추천하고 있고, gefitinib과 유사한 치료효과와 부작용을 가진다는 사실을 감안할 때 gefitinib과 마찬가지로 1차 치료제로서의 요양급여 인정을 고려해볼 수 있겠다. 하지만 두 약제의 치료효과 및 부작용에 관한 전향적인 직접 비교연구가 필요할 것이며, 비용효과적인 측면에서의 약물 경제성 평가 또한 간과되어서는 안 될 것이다.

Cetuximab은 아시아인에게서 치료효과가 좋지 못하다는 국외의 하위군 분석 연구결과가 나와 있기는 하지만, 이 약제가 특히 세포조직형, 수행도, 성별, 흡연상태에 상관없이 치료효과를 나타내면서 반응율과 생존율을 향상시키고, 특히 특정 환자에게 1차 약제로서 선택사항이 될 수 있다는 점을

Table 3. Evidence-based Recommendations on Standard for NSCLC Chemotherapy

항암화학요법	요양급여기준 개선안	비고
3제 병용요법*	삭제	
Pemetrexed 단독요법	고령환자(70세 이상) 또는 수행도 지수(PS) 2 이상인 진행된 병기의 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 치료	
Erlotinib	활성변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 중 선암인 환자의 1차 치료	Gefitinib과의 약물 경제성 비교평가 필요
Cetuximab	Bevacizumab을 투여받기 힘든 특정환자(예, 편평세포암, 수행도 지수 2)의 1차 치료제로 고려 가능성 검토	우리나라 또는 아시아인 환자에서의 임상적 유용성 재평가 필요
Etoposide(PO)	삭제	

*Bevacizumab 또는 cetuximab을 포함하는 3제 병용요법 제외

고려하여 보다 체계적인 임상연구가 필요할 것이며, 이에 근거한 요양급여의 적용이 필요할 것이다.

경구용 etoposide 단독요법은 치료효과를 확실히 입증할 수 있는 임상근거의 질이 낮을 뿐 아니라, 대조군을 사용한 대규모 비교연구의 근거가 빈약하여 임상적 유용성을 입증하기가 어려우므로, 이에 대한 요양급여기준의 개선이 필요할 것으로 판단된다.

결론적으로 현행 우리나라의 비소세포페암 항암화학요법 요양급여기준은 최신 임상근거에 입각하여 빠르게 변화하고 있는 임상현실을 충분히 반영하고 있지 못하며, 현행 비소세포페암의 항암화학요법에 대한 요양급여를 적용함에 있어서 최신의 과학적 연구결과와 임상근거들을 토대로 한 일부 개정이 시급히 필요함이 인정되었다. 이는 향후에도 기존 약제들의 임상적 유용성에 관한 새로운 근거들이 축적되거나, 새로운 약제들이 개발되어 이와 관련한 임상 연구결과들이 보고될 때에 이들을 면밀하고 조속히 검토함으로써 시기적절한 요양급여기준의 지속적인 개정을 통해 환자에게 효과적이면서 안전한 항암치료를 제공하고 효율적인 건강보험 재정이 운영될 수 있도록 해야 함을 시사해 준다고 할 수 있겠다.

감사의 글

본 연구는 한국화이자제약으로부터 연구비를 지원받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008, Available at <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>. (Accessed on June 15, 2011).
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, *et al.*, Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
3. National Cancer Information Center. Cancer Statistics. available at <http://www.cancer.go.kr/cms/statics/incidence/index.html>. (Accessed on June 15, 2011).
4. WHO. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: IARC Press, 2004.
5. In KH, Kwon YS, Oh IJ, *et al.*, Lung cancer patients who are asymptomatic at diagnosis show favorable prognosis: a Korean Lung Cancer Registry Study. *Lung Cancer* 2009; 64: 232-237.
6. D'Addario G, Fruh M, Reck M, *et al.*, Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: v116-v119.
7. Health Insurance Review & Assessment Service. 항암화학요

- 법 등 공고내용 전문. Available at http://www.hira.or.kr/cms/rd/rdg_infor/drugs/chemicals/publicly/1205230_11487.html (Accessed on April 21, 2011).
8. Korean Association for the Study of Lung Cancer. 대한폐암학회 진료지침. 2nd edition. Available at <http://www.lungca.or.kr/>. (Accessed on Apr 7, 2011)
9. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline™), Non-Small Cell Lung Cancer v3. 2011. Available at www.nccn.org. (Accessed on May 30, 2011).
10. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, *et al.*, American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-6266.
11. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 1S-19S.
12. Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, *et al.*, Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23: 190-196.
13. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, *et al.*, Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-484.
14. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, *et al.*, Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2602-2609.
15. Negoro S, Masuda N, Takada Y, *et al.*, Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 335-341.
16. Sederholm C, Hilerdal G, Lamberg K, *et al.*, Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8380-8388.
17. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, *et al.*, Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926-2936.
18. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, *et al.*, Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 1782-1789.
19. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy

- combinations for advanced non-small-cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335-345.
20. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, *et al.*, Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small-cell lung carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59: 1-11.
 21. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, *et al.*, Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 348-358.
 22. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, *et al.*, Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.
 23. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, *et al.*, Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-1549.
 24. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.*, Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
 25. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, *et al.*, Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-4291.
 26. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, *et al.* Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-323.
 27. Alberola V, Camps C, Provencio M, *et al.*, Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: A Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3207-3213.
 28. Comella P, Filippelli G, De Cataldis G, *et al.*, Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Ann Oncol* 2007; 18: 324-330.
 29. Greco FA, Spigel Dr, Kuzur ME, *et al.*, Paclitaxel/carboplatin/gemcitabine versus gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II/III study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Clin Lung Cancer* 2007; 8: 483-487.
 30. Gullick WJ. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. *Br Med Bull* 1991; 47: 87-98.
 31. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.*, Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
 32. Parez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.*, EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
 33. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al.*, Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
 34. Yang CH, Fukuoka M, Mok TS, *et al.*, Final overall survival (OS) results from a phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib (G) v carboplatin/paclitaxel (C/P) in clinically selected patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *Ann Oncol* 2010; 21: viii1-viii2 (suppl 8).
 35. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al.*, Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-128.
 36. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, *et al.*, American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Testing for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Considering First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2121-2127.
 37. Pao W, Miller VA, Politi KA, *et al.*, Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.
 38. Sandler A, Grey R, Perry MC, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
 39. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, *et al.*, The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). *Curr Protoc hum Genet* 2008; chapter 10, unit 10.1.
 40. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, *et al.*, Mutations in

- the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5900-5909.
41. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, *et al.*, Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1472-1478.
 42. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, *et al.*, EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010; 363: 1734-1739.
 43. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, *et al.*, The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008; chapter 10, unit 10.1.
 44. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, *et al.*, Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5900-5909.
 45. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, *et al.*, Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1472-1478.
 46. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, *et al.*, EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010; 363: 1734-1739.
 47. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 175-180.
 48. Christensen JG, Zou HY, Arango ME, *et al.*, Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 3314-3322.
 49. Kwak EL, Bang YJ, Camidge R, *et al.*, Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-1703.
 50. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, *et al.*, Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 430-440.
 51. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, *et al.*, Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1836-1843.
 52. Bang Y, Kwak EL, Shaw At, *et al.*, Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small-cell cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010; 28: 18s (abstr 3)
 53. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, *et al.*, Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
 54. Thatcher N, Chang A, Parikh P, *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: 1527-1537.
 55. Lee DH, Park K, Kim JH, *et al.*, Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1307-1314.
 56. Gullen 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.
 57. Spiro S, Rudd R, Souhami R, *et al.*, Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small-cell lung cancer; improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59: 828-836.
 58. Crino L, Clerici M, Figoli F, *et al.*, Chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer: a comparison of three active regimens. A randomised trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.) *Ann Oncol*. 1995; 6: 342-353.
 59. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, *et al.*, Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 542-553.
 60. Booton R, Lorigan P, Naderson H, *et al.*, A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol* 2006; 17: 1111-1119.
 61. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, *et al.*, Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer inst* 2003; 95: 1453-1461.
 62. Song SY, Kim WS, Kim K, *et al.*, Vinorelbine, ifosfamide,

- and cisplatin combination as salvage chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 509-513.
63. Montalar J, Morales S, Maestu I, *et al.*, Vinorelbine, ifosfamide and cisplatin as first-line treatment in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: 305-311.
 64. Souquet PJ, Tan EH, Rodrigues Pereira J, *et al.*, GLOB-1: a prospective randomised clinical phase III trial comparing vinorelbine-cisplatin with vinorelbine-ifosfamide-cisplatin in metastatic non-small lung cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 1853-1861.
 65. Zhao Y, Chen Y, Ji H, Chu T, *et al.*, Comparative study on gemcitabine plus cisplatin and vinorelbine plus ifosfamide plus cisplatin combined chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei AiZa Zhi* 2004; 7: 449-451.
 66. Kim YC, Lee SY, Cho HJ, *et al.*, Effect of vinorelbine, ifosfamide and cisplatin combination chemotherapy in stage III-IV non-small-cell lung cancer. *Cancer Research and Treatment* 2002; 34: 352-356.
 67. Cuomo AM, Robustelli della Cuna FS, baiardi P, *et al.*, Three conventional-drug combination (ifosfamide, carboplatin, etoposide-ICE regimen) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Chemother* 2001; 13: 434-439.
 68. Preti P, Poggi G, Cuomo AM, *et al.*, Phase II study with ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE regimen) at intermediate dosage for advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *J Chemother* 1998; 10: 492-495.
 69. Hsieh RK, Chang AY, Boros L, Asbury R. Phase II study of ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 509-513.
 70. Li Dx, Chen XB. Comparison of paclitaxel and carboplatin versus ifosfamide, etoposide, and carboplatin regimen for treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ai Zheng* 2002; 21: 412-415.
 71. Lee G, Kim BD, Kang HJ, *et al.*, Clinical Efficacy of combination chemotherapy with ifosfamide, cisplatin, and etoposide (ICE) in advanced non-small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 2002; 52: 309-316.
 72. Shepherd FA, Evans WK, Gross PE, *et al.*, Ifosfamide, cisplatin, and etoposide(ICE) in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(suppl 1): 54-58.
 73. Shirinian M, Lee JS, Dhingra HH, *et al.*, Phase II study of cisplatin, ifosfamide with mesna and etoposide (PIE) chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(suppl 1): 49-53.
 74. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. *An LCSG Trial. Chest* 1994; 106: 307S-309S.
 75. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, *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: 1589-1597.
 76. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, *et al.*, Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-1440.
 77. Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, *et al.*, Phase II trial of pemetrexed disodium in chemotherapy-naive patients with advanced non small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 737-741.
 78. Rusthoven JJ, Eisenhauser E, Butts C, *et al.*, Multitargeted antifolate LY231114 as first line chemotherapy for patients with advanced non small cell lung cancer: phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1194-1199.
 79. Lee HY, Ahn MJ, Park YH, *et al.*, Adenocarcinoma has an excellent outcome with pemetrexed treatment in Korean patients: A prospective, multicenter trial. *Lung Cancer* 2009; 66: 338-343.
 80. Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V, *et al.*, Single-agent pemetrexed or sequential pemetrexed/gemcitabine as front-line treatment of advanced NSCLC in elderly patients or patients ineligible for platinum-based chemotherapy: a multicenter, randomized, phase II trial. *J Thorac Oncol*, 2007; 2: 221-229.
 81. The Cardiopulmonary Pathology Study Group. 심폐병리연구회 폐암환자 1천700여명 분석결과. Available at <http://pps.pathology.or.kr/> (Accessed on July 11, 2011).
 82. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, *et al.*, Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388.
 83. Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.*, Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (PTS) with EGFR activating mutations. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl 8): abstr LBA13.
 84. Lee S, Rudd R, Khan I, *et al.*, TOPICAL: Randomized phase

- III trial of erlotinib compared with placebo in chemotherapy-naive patient switch advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and unsuitable for first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 540s (suppl; abstr 7504).
85. Kim ST, Lee J, Kim JH, *et al.*, Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 25-33.
86. Lee JH, Lee KH, Ryu YJ, Chun EM, Chang JH. Comparison of gefitinib and erlotinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 2009; 66: 280-287.
87. Moon DS, Jang TW, Oak CH, *et al.*, Comparison of the therapeutic outcome between gefitinib and erlotinib in female patients with non-small-cell lung cancer. *Korean J Medicine* 2009; 76: 179-180.
88. Bae NR, Choi HJ, Lee BK, *et al.*, Factors associated with effectiveness of and rash occurrence by Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Kor J Clin Pharm* 2008; 18: 75-83.
89. Chen YM, Whang-Peng J, Chen CM. First-line systemic therapy for metastatic non-small-cell lung cancer-A review. *J Exp Clin Med* 2011; 3: 116-120, in press.
90. Akerley W, Boucher KM, Bentz JS, *et al.*, A Phase II study of erlotinib as initial treatment for patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 214-219.
91. Xu XH, Su J, Fu XY, *et al.*, Clinical effect of erlotinib as first-line treatment for Asian elderly patients with advanced non-small lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67: 475-479. Epub 2010 Sep 16.
92. Pirker R, Periera JR, Szczesna A, *et al.*, Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-1531.
93. Lin H, Jiang J, Liang X, *et al.*, Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010; 70: 57-62.
94. Cho BC, Kim JH, Soo RA, *et al.*, The role of monoclonal antibody in combination with first-line chemotherapy in Asian patients with advanced non-small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 2010; 51: 1-8.
95. Tsao AS. Cetuximab combined with chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Community Oncol* 2010; 7 :17-22.
96. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, *et al.*, Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1069-1075.
97. Itri LM, Gralla RJ. A review of etoposide in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev* 1982; 9: 115-118.
98. Kakolyris S, Samonis G, Koukourakis M, *et al.*, Treatment of non-small-cell lung cancer with prolonged oral etoposide. *Am J Clin Concol* 1998; 21: 505-508.
99. Sorio R, Toffoli G, Crivellari D, *et al.*, Oral etoposide in elderly patients with advanced non small cell lung cancer: a clinical and pharmacological study. *J Chemother* 2006; 18: 188-191.
100. Kim YH, Yoh K, Niho S, *et al.*, Trends in chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Respir Med* 2010; 104: 434-439.