

신세포암에 사용되는 전신 항암요법의 영양급여기준에 관한 고찰

김정연¹ · 박은지¹ · 배민경² · 윤정현²

¹숙명여자대학교 약학대학, ²부산대학교 약학대학

(2011년 9월 16일 접수 · 2011년 10월 19일 수정 · 2011년 10월 25일 승인)

Assessment of Appropriateness of Criteria for Insurance Coverage on Systemic Therapy used in Renal Cell Carcinoma

Jeong Yeon Kim¹, Eun Ji 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 September 16, 2011 · Revised October 19, 2011 · Accepted October 25, 2011)

Purpose: The purpose of this study is to evaluate current criteria for insurance coverage by Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA) on the systemic therapy used in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC), by reviewing all available clinical evidences including a variety of clinical practice guidelines.

Methods: We searched clinical databases and collected data from published phase 1 through 3 randomized clinical trials on all systemic therapies used in RCC, including novel targeted therapies. Additionally, current clinical practice guidelines on the management of kidney cancer or RCC were reviewed. Based on the collected data we evaluated the appropriateness of the HIRA criteria for insurance coverage on the systemic therapy of RCC whether they are evidence-based and up to date.

Results: On the basis of the collected data we concluded that there was a need for a revision in HIRA criteria for systemic therapy of RCC. Despite recent emerging therapeutic advances and changes in therapeutic strategies of management of RCC, some of anticancer regimens were inappropriately listed even though they were not proven to provide efficacy or safety superior to those of other therapies. We thus proposed an updated recommendation based on current clinical evidences.

Conclusion: Systemic therapy of RCC is being rapidly changed with the advancement of understanding of the molecular biology of cancer. Consequently newly developed targeted therapies are becoming the standard therapy in the management of medically or surgically unresectable advanced or metastatic RCC. To provide effective and safe therapy to patients with RCC, the criteria for insurance coverage should be made carefully taking into consideration of most up-to-date and high-quality clinical evidences, and should be continuously reviewed so as to reflect evidence-based clinical practice.

□ Key words - renal cell carcinoma, Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA), chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy

신장암은 전세계적으로 전체 암의 2-3%를 차지하며 지난 65년간 매년 약 2%의 증가율을 보이고 있는 질환이다. 전체 신장암 중 약 85-90%가 신세포암(renal cell carcinoma, RCC)이며, 이 중 70-90%는 조직학적으로 투명세포암(clear cell tumor)으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 우리나라에서도 보건복지가족부 중앙암등록본부의 자료에 의하면 2007년 발생한 연평균

161,920건의 암발생 건 중 신장암이 연평균 2,846건으로 전체 암발생의 1.8%를 차지하였으며 전체 암발생 순위 중 13위를 기록하였는데, 이 중 신세포암이 81.7%로 신장암 발생 암종(carcinoma) 중 가장 많았다.⁴⁾ 신세포암의 치료는 초기의 국소성 병변일 경우 근치적 신적출술과 같은 수술요법이 표준 치료가 된다.^{1, 3, 5)} 하지만 신세포암 환자의 25-30%가 진단 당시 이미 전이성 질환을 나타내며, 국소성 신세포암으로 신적출술을 시행받은 환자에서도 20-50%가 추적관찰 기간 중 재발, 진행 또는 전이성 질환을 나타내게 된다.⁶⁻⁸⁾ 이러한 진행된 또는 전이성 신세포암은 일반적인 세포독성 항암화학요법이나 방사선치료에 잘 반응하지 않아,⁹⁻¹³⁾ 반응율이 일반적

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

으로 6-15% 이하로 보고되어 있으며 5년 생존율은 10% 이하에 불과하다.¹⁴⁻¹⁵⁾

본 연구에서는 신장암에 사용되는 전신 항암요법의 최신 임상 치료 가이드라인을 비롯하여 임상연구 등의 문헌을 검토하여 각 약제 또는 항암요법의 임상적 유용성을 평가, 분석함으로써 우리나라 건강보험심사평가원의 신장암에 사용되는 항암요법의 현행 요양급여기준이 양질의 최신 임상자료와 과학적 근거를 바탕으로 하고 있는지를 검토하고 요양급여기준 개정의 필요성 여부를 고찰하였다.

연구방법

연구대상 및 내용

본 연구는 신장암의 대부분을 차지하는 신세포암 중에서 수술적 치료가 불가능하거나 재발, 진행된 또는 전이된 신세포암의 치료에 있어서 전신적인 항암요법으로 사용되는 약제 또는 항암요법을 대상으로 임상적 유용성을 분석하였다. 임상적 유용성은 최신 신장암 또는 신세포암 치료 가이드라인과 그 외 임상 연구결과가 보고된 문헌을 수집하여 비교 분석, 평가하였다. 수집된 자료와 분석된 결과를 토대로 현행 우리나라의 신장암에 사용되는 항암요법에 대한 요양급여기준이 최신의 과학적 임상근거자료를 바탕으로 급여조건 및 범위가 적절한지 평가함으로써 요양급여기준의 타당성 및 개정의 필요성 여부에 대하여 검토하였다.

연구방법

우리나라 건강보험심사평가원에서 공고되는 신장암에 사용되는 전신 항암요법의 요양급여기준에 관한 내용을 수집하여 분석하였다. 또한 신장암 치료 가이드라인으로는 미국과 유럽에서 발행되는 NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society for Medical Oncology), EAU (European Association of Urology) 등의 최신 국외 신장암 치료 가이드라인을 수집하여 분석, 검토하였다. 이렇게 수집된 자료를 바탕으로 현행 건강보험심사평가원의 신장암에 사용되는 전신 항암요법의 요양급여기준에 있어서 타당성과 적절성에 의문이 생기는 항암제 또는 항암요법에 대해서는 임상적 유용성을 평가하기 위하여 의학정보 검색엔진 (PubMed)에 등재된 문헌을 검색하여 최신 임상 데이터를 수집하거나 각 문헌에서 언급된 관련 문헌을 추가적으로 수집, 검토하였다.

연구결과

신장암에 사용되는 전신 항암요법의 국내 요양급여 기준

신장암 치료에 사용되는 항암요법의 요양급여기준은 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제5조 제3항의 규정에 따른 “암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양

급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항”(건강보험심사평가원 공고 제 2011-160호, 2011. 9. 29.)에 따라 [1군 항암제 단독 또는 병용요법]과 [2군 항암제를 포함한 요법]으로 분류되어 공고되어 있다(Table 1, 2). 의사의 의학적 판단에 따라 사용할 수 있는 1군 항암제의 경우 총 8 연번이 제시되어 있고, 투여대상, 투여단계, 투여요법 등의 명시된 기준에 따라 요양급여를 인정하고 있는 2군의 경우에도 총 8가지의 약제 또는 항암요법이 제시되어 있다.¹⁶⁾

신장암에 사용되는 전신 항암요법의 임상문헌 검토

면역치료요법(Immunotherapy)

Interferon-alfa (IFN- α)와 interleukin-2 (IL-2)는 1980년대에 항암효과가 있음이 처음으로 밝혀졌으며 1990년 이후로 전이성 신세포암에 20여년 이상 사용되어 왔는데, 최근까지 진행성 또는 전이성 신세포암의 전신 항암치료는 이들 사이토카인을 사용한 비특이적 면역치료요법에 국한되어 왔다.^{14, 17)} IFN- α 는 면역기능을 향상시키고 암세포의 증식과 혈관신생을 억제하는 등의 항암작용이 있는데, 단독으로 사용할 경우 반응율 10-15%, 전체 생존기간 6-13개월과 무진행 생존기간 5개월로 보고되어 있다.¹⁸⁻²¹⁾ 644명의 환자가 포함되는 4건의 IFN- α 임상연구 결과를 분석한 Cochrane 분석에 의하면 IFN- α 는 medroxyprogesterone 또는 vinblastine 등의 non-IFN 대조군에 비해 생존기간을 3.8개월 정도 유의성 있게 향상시키는 것으로 나타났으나,²²⁾ 대부분의 경우에 부분관해를 나타내며 반응발현이 느린데다가 반응지속기간이 길지 않다는 단점이 있다. 부작용으로는 발열, 오한, 근육통, 피로 등의 독감 유사 증상이 가장 흔하게 나타나며 그 외에도 식욕감소, 체중감소를 비롯하여 드물게 우울증, 장기능 부전, 심근경색 등을 유발할 수 있다.²¹⁾

IL-2는 T 림프구의 증식을 촉진하고 자연살상세포(NK

Table 1. Criteria for insurance coverage on kidney cancer: [Single or combination regimen of category 1 anticancer agents]

연번	항암화학요법
1	(high-dose) interferon-alpha
2	interferon-alpha + fluorouracil-5
3	(low dose) interferon-alpha + vinblastine
4	interferon-alpha + fluorouracil-5 + mitomycin C
5	vinblastine + medroxyprogesterone
6	testosterone+ lomustine(비급여) (개정 제2011-106호: 2011.10.1 시행)
7	vinblastine + vincristine
8	vinblastine

주1. 위에서 언급되지 않은 1군 항암제로서, 신장암에 허가받은 약제의 경우에는 “허가사항 범위 내에서 환자의 증상 등에 따라 필요·적절하게 투여”시 요양급여를 인정함

Table 2. Criteria for insurance coverage on kidney cancer:[Regimen includes category 2 anticancer agents]

연번	항암화학요법	투여대상	투여단계	투여요법
1	aldesleukin(IL-2)	stage IV	1차 이상	P
2	aldesleukin + interferon-alpha	stage IV	1차 이상	P
3	aldesleukin + interferon-alpha + fluorouracil-5	stage IV	1차 이상	P
4	sunitinib ^{주1} (신설 제2007-2호:2007.3.1 시행)	전이성, 재발성 신세포암	1차 이상	P, S
5	sorafenib ^{주1} (신설 제2007-3호:2007.4.1 시행)	전이성, 재발성 신세포암	1차 이상	P, S
6	pazopanib ^{주3} (신설 제2011-3호:2011.5.1 시행)	전이성, 재발성 신세포암	1차 이상	P, S
7	Temsirolimus ^{주4} (신설 제2011-4호:2011.6.1 시행)	전이성, 재발성 신세포암	1차	P, S
8	everolimus ^{주5} (신설 제2011-4호:2011.6.1 시행)	sunitinib 또는 sorafenib 치료에 실패한 전이성, 재발성 신세포암	2차 이상	S

※ 투여요법 : P(고식적 요법, palliative), S(구제요법, salvage)

cells)의 세포독성 활성화와 각종 사이토카인의 발현을 증가시킴으로써 항암효과를 나타내는데 다양한 용량과 투여방법이 연구되어 왔다. 이 중 고용량 IL-2요법은 임상 2상 연구에서 5-7%의 완전관해율 및 15-21%의 반응율을 나타낼 뿐 아니라 평균 반응지속기간도 54개월로 보고되었다.^{15, 23-25)} 현재 고용량 IL-2요법은 전이성 신세포암의 특정환자에 있어서 지속적인 완전관해를 나타낼 수 있는 유일한 항암요법으로 알려져 있다.^{6, 26)} 하지만 IL-2와 IFN- α 모두 단독으로는 반응율이 낮기 때문에 면역 및 항암효과를 상승시키기 위하여 IFN- α 와 IL-2의 병용 면역치료요법이 연구되었다. 프랑스의 다기관 3상 임상연구에서 Negrier et al은 425명의 전이성 신세포암 환자를 대상으로 IFN- α +IL-2 병용요법과 IL-2 또는 IFN- α 단독요법을 비교연구하였는데 IFN- α +IL-2 병용요법군에서 단독요법군에 비해 우월한 반응율 및 1년 무진행 생존기간을 나타내었으나 전체 생존기간 향상에는 유의성 있는 결과를 보여주지 못하였다.¹⁹⁾ 이후 McDermott et al에 의해 수행된 전이성 신세포암 치료에 고용량의 IL-2 단독요법과 IFN- α +(저용량) IL-2의 병용요법을 비교연구한 3상 임상연구에서,²³⁾ 무진행 생존기간이나 전체 생존기간에 있어서는 두 치료군이 유사하였으나, 반응율에 있어서는 고용량 IL-2 군과 IFN- α +IL-2 병용요법군이 각각 23.2%와 9.9%를 나타냄으로써($P = 0.018$) 고용량의 IL-2 단독요법이 병용요법에 비해 우수함을 입증하였고 완전관해율, 반응지속기간 등에 있어서도 우월한 경향을 보여주었다. 특히 간 또는 골전이기가 있거나 이전에 신적출술을 시행받지 않은 원발성 종양 환자의 경우에 고용량 IL-2 단독요법이 IFN- α +IL-2 병용요법에 비해 통계적으로 유의성 있는 반응율 및 생존기간의 향상을 보여주었다.²³⁾ 부작용의 측면에서는 고용량의 IL-2 요법에서 grade 3 또는 4의 심각한 부작용이 흔하게 나타났다는 보고

와 IFN- α +IL-2 병용요법군에서 부작용 및 독성이 훨씬 더 높게 나타났다는 보고가 있다.^{23, 27)} 고용량 IL-2 요법에서는 모세혈관누출증후군(capillary leak syndrome), 폐부종, 저혈압, 부정맥, 심근경색, 신부전, 소화기계 출혈 등의 심각한 부작용이 나타나며 이에 따른 치료관련 사망율도 4%에 이른다는 보고가 있다.¹⁴⁾ 따라서 제한적인 반응율, 심각한 부작용, 그리고 고가의 비용문제 등을 고려할 때 약제를 사용함으로써 치료유익을 얻을 수 있는 환자의 선택이 매우 중요하다. 현재 고용량 IL-2 요법은 신세포암 환자의 생존예후를 예측하기 위하여 5가지의 위험인자들을 분석하여 개발한 MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) 모델²⁰⁾의 생존예후가 양호한 저위험군(favorable- 또는 good-risk) 투명세포암 환자에게 사용될 때, 보다 나은 치료효과를 기대할 수 있으므로 이들에게 선택적으로 사용하도록 권장되고 있다.^{5, 26)}

표적치료(Targeted therapy)

최근 신세포암의 신호전달체계와 관련한 생물학적인 기전 및 분자유전학적인 특성들이 밝혀짐에 따라 신세포암에 사용되는 다양한 표적치료제가 개발되었다. 이러한 표적치료제에는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 항체, 광범위(broad spectrum) 또는 다표적(multitargeted) tyrosine kinase inhibitors (TKIs), mammalian target of rapamycin (mTOR) 저해제 등이 있는데 종래의 면역치료요법에 비해 항암효과가 우월할 뿐 아니라 환자의 생존율을 향상시키고, 부작용면에서도 유리하여 내약성이 좋으며 대부분의 약제들이 경구로 투여할 수 있다는 이점을 가지고 있다.¹⁴⁾ 현재 표적치료제는 수술이 불가능한 진행된 또는 전이성 신세포암의 1차 또는 2차 전신 항암요법으로 널리 사용되고 있으며 현재까지 sunitinib, sorafenib, bevacizumab, pazopanib, temsirolimus,

Table 3. Randomized clinical phase III trials of targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma

Study drugs	No. of patients	ORR (%)	PFS (months)	OS (months)	MSKCC group	Stage of treatment
Sunitinib vs. IFN- α	750	31 vs. 6 ($P < 0.001$)	11.0 vs. 5.1 ($P < 0.001$)	26.4 vs. 21.8 ($P = 0.051$)	Favorable- or intermediate-risk	1st line
Temsirolimus vs. temsirolimus + IFN- α vs. IFN- α	626	8.6 vs. 8.1 vs. 4.8 (NS)	5.5 vs. 4.7 vs. 3.1 ($P < 0.001$) ^b	10.9 vs. 8.4 vs. 7.3 ($P = 0.0069$)	Poor-risk group (74%) intermediate-risk (26%)	1st line
Sorafenib vs. placebo (TARGET)	903	10 vs. 2	5.5 vs. 2.8 ($P < 0.001$)	17.8 vs. 15.2 (NS) ^a	Favorable- or intermediate-risk	2nd line
Pazopanib vs. placebo	435	30 vs. 3 ($P < 0.001$)	9.2 vs. 4.2 ($P < 0.001$)	21.1 vs. 18.7 ($P = 0.02$)	Favorable- or intermediate-risk (95%)	1st/2nd line
Bevacizumab + IFN- α vs. placebo + IFN- α (AVOREN)	649	31 vs. 13 ($P < 0.001$)	10.2 vs. 5.4 ($P < 0.0001$)	23.3 vs. 21.3 (NS) ^a	All risk group	1st line
Bevacizumab + IFN- α vs. IFN- α (CALGB)	732	26 vs. 13	8.5 vs. 5.2 ($P < 0.0001$)	18.3 vs. 17.4 (NS) ^a	All risk group	1st line
Everolimus vs. placebo	416	5 vs. 0 (NS) ^a	4.9 vs. 1.9 ($P < 0.001$)	14.8 vs. 14.4 (NS) ^a	All risk group	2nd line

^aNot significant^bTemsirolimus alone vs. IFN- α

(ORR = overall response rate, PFS = progression free survival, OS = overall survival, MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

everolimus 등의 6개의 약제가 임상에서 사용되고 있다. 이들 표적치료제의 주요 3상 임상연구 결과들을 Table 3에 나타내었다.

1) Sunitinib

Sunitinib은 VEGF 수용체(VEGFR)와 혈소판유도성장인자 수용체(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), stem cell factor receptor (c-Kit) 등의 tyrosine kinase를 억제함으로써 혈관신생을 차단하고 암의 성장을 저해하는 경구용 약제로 다표적 TKIs에 속한다.²⁸⁾ 신세포암 치료에 있어서 sunitinib의 항암효과는 싸이토카인 치료에 실패한 전이성 신세포암 환자를 대상으로 연구한 두 건의 2상 임상연구에서 반응을 34%, 중앙 무진행 생존기간 8.3-8.7개월, 중앙 생존기간 16.4개월이 보고됨으로써,²⁸⁻²⁹⁾ 미국 FDA로부터 신세포암의 사용승인을 얻게 되는 근거가 되었다. 이후 750명의 과거 항암치료경험이 없는 환자를 각각 375 명씩 sunitinib 군과 IFN- α 군에 일대일 무작위 배정하여 비교연구한 3상 임상연구에서 sunitinib 군과 IFN- α 군에서 무진행 생존기간 11개월 대 5개월(HR 0.42; 95% CI 0.32-0.54; $P < 0.001$), 반응을 31% 대 6% ($P < 0.001$)를 나타내어 IFN- α 에 비하여 sunitinib의 우월한 치료효과가 보고되었다.¹⁸⁾ 최종 분석된 전체 생존기간에 있어서는 IFN- α 군에 비해 sunitinib 군에서 향상되기는 하였으나(26.4개월 대 21.8개월; HR = 0.821; 95% CI, 0.673-1.001; $P = 0.051$) 두 군간에 통계적인 유의성을 찾을 수 없었다. 하지만 치료 개시전 생존예후 위험인자들을 보정, 분

류(stratification)하여 전체 생존기간을 재분석하였을 경우 모든 하위 분석군에서 통계적으로 유의성 있는 결과를 나타내었으며(HR = 0.764; 95% CI, 0.623-0.936; $P = 0.0096$), 또한 MSKCC 모델의 생존예후가 중등도(intermediate-risk)에 속하는 환자군에서는 sunitinib 군과 IFN- α 군에서 전체 생존기간이 20.7개월 대 15.4개월(HR = 0.787; 95% CI, 0.617-1.004), 그리고 생존예후가 불량(poor-risk)한 환자군에서는 5.3개월 대 4.0개월(HR = 0.660; 95% CI, 0.360-1.207)의 차이를 나타내어 sunitinib의 항암 치료효과의 우월성을 보여 주었다.³⁰⁾ 또한 sunitinib 투여군의 환자들은 삶의 질 측면에서도 IFN- α 에 비해 우월한 것으로 나타났다.¹⁸⁾ 우리나라 환자들을 대상으로 1차 또는 2차 요법으로서의 sunitinib의 효과와 안전성을 연구한 소규모의 후향적 단일기관 연구에서는 객관적 반응을 52.4%, 무진행 생존기간 13.4개월(95% CI, 12.3-14.5개월), 전체 생존기간 28.1개월(95% CI, 21.8-34.4개월)의 결과가 보고되었다.³¹⁾ 그 외 다른 두 건의 비슷한 연구에서도 반응을 27.6-43%, 무진행 생존기간 7.2-11.8개월, 전체 생존기간 22.8개월로 나타나 서양에서의 연구와 유사한 결과를 보여주었다.³²⁻³³⁾ 특히 앞에서 언급한 국외 3상 임상연구¹⁸⁾에서는 약90%의 환자가 생존예후가 양호하거나 중등도의 환자군을 대상으로 수행되었던 결과들인 반면, 이들 국내 연구에서는 생존예후가 불량할 것으로 예측되는 환자군도 33-45%까지 포함되어 있었던 점을 고려할 때^{31, 33)} 실제 임상에서 대할 수 있는 일반 신세포암 환자에 있어서의 sunitinib의 우월한

Table 4. Evidence-based recommendations on criteria of insurance coverage for systemic therapy in kidney cancer

[Single or combination regimen of category 1 anticancer agents]		
연번	항암요법	영양급여기준 개선안
2	Interferon-alpha+fluorouracil-5	삭제
3	(low dose) interferon-alpha + vinblastine	삭제
4	interferon-alpha + fluorouracil-5 + mytomyacin C	삭제
5	vinblastine + medroxyprogesterone	삭제
6	testosterone+ lomustine	삭제
7	vinblastine + vincristine	삭제
8	vinblastine	삭제

[Regimen includes category 2 anticancer agents]		
연번	항암요법	영양급여기준 개선안
2	aldesleukin + interferon-alpha	삭제
3	aldesleukin + interferon-alpha +fluorouracil-5	삭제
4	sunitinib	투여대상 추가: 생존예후가 양호하거나 중등도인 비투명세포암 환자 중에서 temsirolimus를 사용할 수 없는 경우 선택 가능
5	sorafenib	투여 단계 조정: 1차 이상 → 2차 이상

치료효과를 나타낸다고 할 수 있다. Sunitinib 치료군에서 가장 보편적으로 발생한 부작용은 grade 3의 피로와 설사이었으며 그 외 grade 3의 구역, 구토, 구내염, 수족중후군, 고혈압, grade 3/4의 중성구감소증, 림프구감소증, 빈혈, lipase 증가를 비롯하여 갑상선 기능저하증 및 좌심실 박출분율의 감소도 보고되었고,²⁸⁻³³⁾ 최근에는 sunitinib 또는 sorafenib과 같은 VEGFR TKIs에 의한 동맥 혈전색전증의 위험증가도 보고되어 있다.³⁴⁾ 우리나라 환자에서는 특히 수족중후군을 비롯하여 안면 또는 일반 부종이 서양에 비해 높은 빈도로 발생되었다는 연구결과도 있다.³¹⁾ 현재 sunitinib은 우리나라를 비롯한 국외에서 진행성 또는 전이성 신세포암에 사용승인되어 있으며, NCCN, ESMO, EAU 등의 다수의 임상 가이드라인에서 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 신세포암에 1차 치료제로, 그리고 기존의 싸이토카인 치료에 실패한 환자의 2차 치료제로 인정되고 있다.^{1, 3, 5)}

2) Sorafenib

Sorafenib은 원래 Raf-1 단백질 억제제로 개발되었으나 이후 VEGFR, PDGFR, c-Kit 등의 다양한 kinase를 차단하는

효과가 알려지게 되었고, 암세포의 증식과 혈관신생을 억제함으로써 항암작용을 나타낸다.³⁵⁾ 이전의 전신 항암요법을 투여받은 경험이 있는 전이성 신세포암을 가진 환자 903명을 대상으로 sorafenib과 위약을 비교한 3상 임상연구(TARGET)³⁶⁾에 따르면, 무진행 생존기간은 5.5개월 대 2.8개월 (HR = 0.44; $P < 0.001$)로 sorafenib군에서 우월하였으나, 최종 분석된 생존기간은 17.8개월 대 15.2개월 (HR = 0.88; $P = 0.146$)로 두 군 사이에 통계적인 유의성을 입증하지는 못하였다. 그런데 이 연구에서는 위약을 투여받은 대조군의 환자에서 질병이 진행할 경우에 sorafenib을 투여하였는데 이들을 제외하고 이차분석한 전체 생존기간은 17.8개월 대 14.3개월 (HR = 0.78; $P = 0.029$)로 나타나 sorafenib 군에서 유의하게 생존율이 향상되는 것으로 보고하였다.³⁷⁾ 또한 이전에 치료경력이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 신세포암 환자의 1차요법으로 sorafenib과 IFN- α 의 안전성과 유효성을 검증하기 위한 2상 임상연구에서는, 1단계(period 1)에서 환자들에게 sorafenib (400 mg bid) 또는 IFN- α 를 투여하고 2단계(period 2)에서는 질병의 진행여부에 따라 sorafenib의 용량을 600 mg 하루 2회로 증량하거나 IFN- α 에서 sorafenib (400 mg bid)요법으로 전환하는 단계적 치료를 시행하였는데, 연구결과 1단계의 무진행 생존기간은 sorafenib과 IFN- α 군에서 각각 5.7개월과 5.6개월로 유사하였으나, 종양크기의 감소 및 환자의 삶의 질, 내약성과 치료만족도에 있어서는 sorafenib군이 우수함을 보여주었다. 또한 2단계에서는 sorafenib의 용량을 600 mg 하루 2회로 증량한 환자군에서 질병의 진행이 3.6개월 정도 늦추어지고 이 중 41.9%의 환자에서 종양크기가 감소되었으며, 마찬가지로 IFN- α 군에서 sorafenib요법으로 전환한 환자의 76.2%에서 종양의 크기가 감소되고 5.3 개월의 무진행 생존기간을 보여주었다.³⁸⁾ Sorafenib에 의한 대부분의 부작용은 grade 1/2의 경미하고 가역적이며, 임상적으로 처치가능한 부작용으로 체중감소, 두통, 변비, 점막염, 복통, 근육통 등이 발생하였으며, 그 외 grade 3/4의 수족중후군, 설사, 피부발진/박리, 탈모, 피로, 고혈압 등이 보고되었고,³⁷⁻³⁸⁾ 드물게 sorafenib에 의한 심장허혈/심근경색도 보고되었다.³⁷⁾ Sorafenib은 현재 ESMO와 ESU 가이드라인에서 이전의 싸이토카인 항암치료에 실패한 환자들에게 2차 치료제로서 사용을 권장하고 있으며,^{3, 5)} NCCN 가이드라인에서는 특정환자에게 1차 치료제로서도 사용할 수 있음을 언급하고 있다.¹⁾

3) Bevacizumab

Bevacizumab은 VEGF-A와 결합하여 이를 중화시킴으로써 혈관생성을 억제하고 항암효과를 나타내는 재조합 단클론 항체이다. 신세포암의 1차 치료요법으로서의 bevacizumab의 항암효과는 bevacizumab+IFN- α 병용요법을 위약+IFN- α 군과 비교한 다국적 3상 임상연구(AVOREN)에서 입증되었는데, 이 연구결과에 따르면 bevacizumab군과 대조군에서 각각 무진행 생존기간 10.2개월과 5.4개월 ($P = 0.0001$), 반응율 30.6%와

12.4%를 나타내어 bevacizumab군에서 통계적으로 유의성 있는 우월한 효과를 보여주었다. 그러나 전체 생존기간은 bevacizumab군과 대조군에서 각각 23.3개월과 21.3개월로 두 치료군 사이에 유의한 차이를 나타내지 못하였다.³⁹⁾ AVOREN 연구와 유사하게 732명의 환자를 대상으로 bevacizumab+IFN- α 병용요법과 IFN- α 단독요법을 비교한 CALGB 연구에서도 반응율이 각각 26% 대 13%, 무진행 생존기간이 8.5개월 대 5.2개월로 보고되어 bevacizumab군에서 우월한 항암효과를 나타내었으나 전체 생존기간은 AVOREN 연구에서와 마찬가지로 bevacizumab군과 대조군에서 각각 18.3개월과 17.4 개월로 두 군 사이에 통계적 유의성을 찾지 못하였다.⁴⁰⁾ 이처럼 AVOREN과 CALGB 연구에서 두 치료군 사이에 전체 생존기간의 차이점을 발견할 수 없었던 잠재적인 이유의 하나로 IFN- α 를 투여받은 대조군의 환자에서 질병이 진행할 경우 bevacizumab 군으로 전환하거나 2차요법으로 sunitinib 또는 sorafenib 등의 표적치료제를 투여받은 점을 제시하고 있다.⁴¹⁾ 부작용은 일반적으로 IFN- α 에 의해 발생하는 grade 3 이상의 피로, 무력증(asthenia), 중성구감소증과 그 외 grade 3/4의 위장관 천공, 혈전색전성 질환, 식욕부진, 고혈압, 단백뇨, 출혈 등이 발생하였는데, AVOREN 연구에서는 bevacizumab+IFN- α 병용군에서 IFN- α 단독군에 비해 주목할만한 부작용은 관찰되지 않았다고 보고한 반면, CALGB 연구에서는 병용요법군에서 독성이 높았다고 보고하였다.³⁹⁻⁴⁰⁾

4) Pazopanib

Pazopanib은 VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- α , - β , 그리고 c-Kit를 표적으로 하는 다표적 혈관생성 억제제이다. 이전에 항암치료경험이 없는 신세포암 환자 및 싸이토키인을 투여받은 경험이 있는 환자 435명을 대상으로 pazopanib과 위약의 효과를 비교연구한 3상 임상연구⁴²⁾에 따르면 pazopanib군에서 무진행 생존기간이 9.2개월로 위약군의 4.2개월에 비하여 월등하게 나타났으며(HR = 0.46, $P < 0.0001$), 이러한 차이는 특히 이전 항암요법의 치료경험이 없는 환자군에서 훨씬 뚜렷한 차이를 보였다(11.1개월 대 2.8개월; HR = 0.40; $P < 0.0001$). 반응을 또한 pazopanib군과 위약군에서 30% 대 3%로 pazopanib이 월등한 효과를 나타냈으며 전체 생존기간도 21.1개월로 위약군의 18.7개월에 비하여 연장되었다. 부작용은 설사, 고혈압, 무력증, 구역, 구토, 식욕부진, 피로 등이 가장 흔하게 나타나며 그 외 grade 3의 간독성과 불규칙한 심장박동이 보고되었다.⁴²⁾ 현재 신세포암의 1차요법으로서 pazopanib과 sunitinib의 무진행 생존기간, 전체 생존기간, 반응율 등의 항암치료효과와 안전성을 비교하는 3상 임상연구 (COMPARZ trial)⁴³⁾와 두 약제의 안전성 및 내약성 등을 비교하고 이를 환자의 약제 선호도와 관련하여 비교연구하는 PISCES trial이 진행중에 있다.⁴⁴⁾

5) Temsirolimus

Temsirolimus는 mTOR 단백질을 억제함으로써 항암효과를 나타내는 약제로서 mTOR는 세포의 성장과 증식, 사멸, 혈관 생성 등을 조절하는 것으로 알려진 주요 polypeptide kinase 이다. 불량한 생존예후의 특징을 보이는 626명의 신세포암 환자를 대상으로 temsirolimus 단독요법, temsirolimus +IFN- α 병용요법, 그리고 IFN- α 단독요법과 각각 비교연구한 3상 임상연구(ARCC)⁴⁵⁾ 결과에 따르면 temsirolimus 단독요법군이 무진행 생존기간 5.5개월로 IFN- α 단독요법군의 3.1개월보다 우수하였으며, 전체 생존기간에 있어서도 각 치료군에서 각각 10.9개월, 8.4개월, 7.3개월로 나타나 temsirolimus 단독요법군이 IFN- α 단독요법군에 비해 통계적으로 유의하게 생존기간을 향상시켰으며, 병용요법군에 비해서도 우월한 경향을 보였다. 또한 부작용 발현 측면에서도 temsirolimus 단독요법군이 IFN- α 단독요법 또는 병용요법군보다 유리하였는데, temsirolimus에 의해 발생한 가장 보편적인 부작용은 grade 3/4의 피로를 비롯하여 그 외 피부발진, 말초부종, 고혈당증, 고지혈증 등이었으며,^{41, 46)} 병용요법군에서는 grade 3/4의 발진, 구내염, 통증, 말초부종, 혈소판감소증 및 중성구감소증 등의 부작용 증가가 보고되었다.⁴⁵⁾

6) Everolimus

Everolimus는 temsirolimus와 마찬가지로 경구용 mTOR 저해제이다. Sunitinib 또는 sorafenib의 1차 치료에 실패하고 진행된 신세포암 환자를 대상으로 everolimus와 위약의 치료 효과를 비교연구한 3상 임상연구인 RECORD-1 연구⁴⁷⁾에 따르면, everolimus 투여군에서 무진행 생존기간이 4.9개월로 위약군의 1.9개월에 비해 유의성 있게 연장됨이 보고되었다(HR = 0.33; $P < 0.001$). 전체 생존기간은 everolimus군과 위약군에서 각각 14.8개월과 14.4 개월로 두 군 사이에 통계적 유의성을 찾을 수 없었으나(HR = 0.87, $P = 0.162$), 위약군에서 질병이 진행하여 everolimus로 전환치료받은 참가자들을 제외하고 분석한 사후검정에서는 위약군에서의 전체 생존기간이 10.0개월로 나타나 everolimus가 위약에 비해 전체 생존기간을 1.9배(95% CI, 0.5-8.5)정도 연장한다고 보고하였다.⁴⁸⁾ Everolimus의 가장 일반적인 부작용은 grade 3/4의 구내염, 피로, 호흡곤란, 폐렴으로, 부작용의 양상이 고혈압, 심장질환, 갑상선기능저하증, 수족중후군을 유발하는 VEGFR TKIs와 다른 형태를 보이며 그 외 림프구감소증, 고혈당증도 보고되었다.⁴⁷⁻⁴⁸⁾

진행된 또는 전이성 신세포암의 임상 치료 가이드라인 검토

현재 국내에는 신장암의 치료에 관한 임상 치료 가이드라인이 나와있지 않으며, 국외 자료로는 미국과 유럽에서 각각 발행되는 NCCN¹⁾, ESMO⁵⁾에서 제시하는 치료 가이드라인

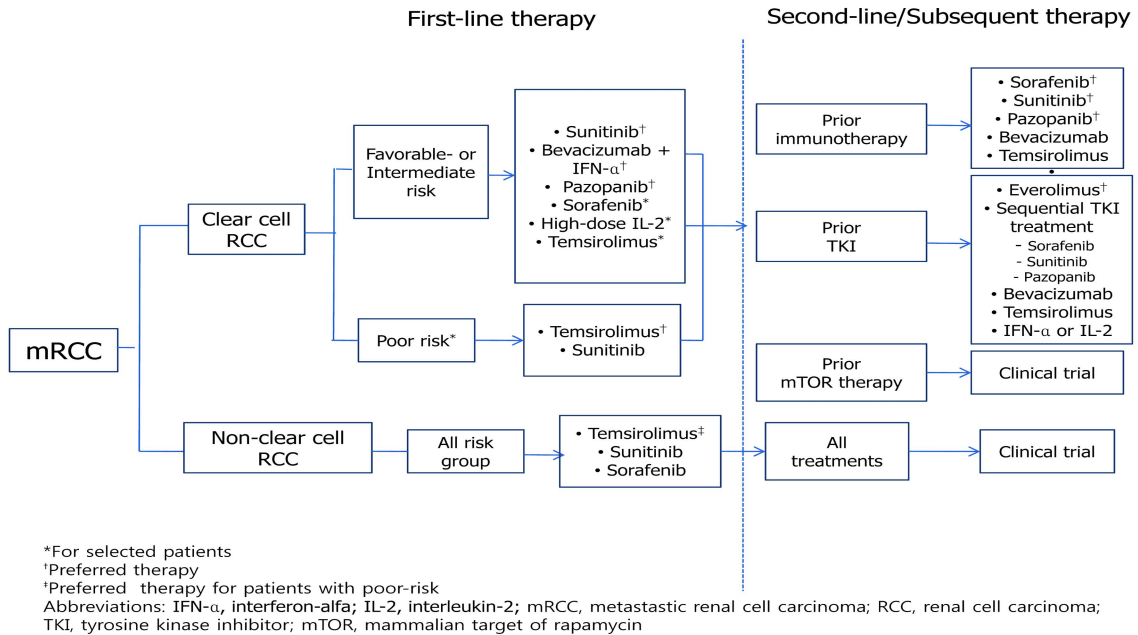


Fig. 1. Algorithm for systemic treatment of metastatic renal cell cancer.

이 가장 많이 사용되고 있고 그 외 EAU³⁾ 등을 비롯한 여러 전문가 그룹 또는 학회에서 치료 가이드라인을 제시하고 있다. 이들 가이드라인들은 임상근거의 질을 비롯하여 전문가의 합의에 따라서 권장내용의 수준(level)을 분류하고 있다. 이 중 NCCN 가이드라인은 권장내용을 category 1부터 category 3까지로 분류하여 가장 폭넓은 범위의 선택약제를 제시하고 있는데, category 1은 양질의 임상근거를 기반으로 가장 선호되는 약제를 포함하고 있으며 category 2는 임상근거가 미흡하거나 전문가의 공통된 의견이 있는지의 여부에 따라서 category 2A 와 category 2B로 구분되어 있으며, category 3은 약제사용에 대해 합의를 이루지 못하고 논란이 되고 있는 약제를 포함하고 있다. 본 연구에서는 NCCN, ESMO, EAU의 주요 국외 가이드라인을 수집하여 비교, 검토하였고 이를 종합적으로 분석한 결과를 Fig. 1에 나타내었다.

투명세포암의 전신 항암요법

1) 투명세포암의 1차 항암요법(First-line therapy)

NCCN, ESMO, EAU 등의 최신 국외 임상 치료 가이드라인에서는 진행된 또는 전이성 신세포암의 1차 항암요법으로 표적치료제를 표준요법으로 선택하고 있다. MSKCC 기준에 따라 분류한 생존예후가 양호하거나 중등도의 환자에게는 표준 1차요법으로 sunitinib, bevacizumab+IFN- α , pazopanib의 사용을 공통적으로 추천하고 있는데, NCCN 가이드라인에서는 이 외에도 선택할 수 있는 약제의 폭이 타 가이드라인에 비해 넓어 sorafenib과 temsirolimus도 특정환자의 경우 사용할 수 있음을 언급하고 있다. 예후가 불량한 환자의 경우에

는 temsirolimus가 공통적으로 1차 표준약제로 권장되고 ESMO 가이드라인에서는 sunitinib도 선택약제로 추가 제시하고 있다. 고용량 IL-2 요법은 세 가이드라인 모두 생존예후가 양호한 특정환자들의 경우에만 선택해서 사용할 수 있음을 언급하고 있다. 반면 이전에 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 신세포암 환자의 1차 전신 항암요법의 표준치료로 사용되던 IFN- α 단독요법은 EAU 가이드라인에서는 환자의 수행도가 좋고, 초기진단 이후 무진행 생존기간이 1년 이상이며, 폐전이만 있을 경우 등의 특정 환자에게만 1차 요법으로 선택할 수도 있음을 제시하고 있으나 그 외 NCCN과 ESMO 가이드라인에서는 더 이상 사용을 권장하지 않는다. 하지만, 수술이 가능한 전이성 신세포암 환자의 세포감퇴 신적출술(cytoreductive nephrectomy) 요법으로 사용할 경우 생존기간의 향상을 나타내므로 세 가이드라인 모두에서 이의 사용을 제시하고 있다.^{1, 3, 5)}

2) 투명세포암의 2차 항암요법(Second-line 또는 Subsequent therapy)

1차 항암치료에 실패하고 진행된 또는 전이성 신세포암의 2차 항암요법은 이전의 1차 항암요법으로 어떤 약제를 사용했는지에 따라 구분하고 있는데, sunitinib, sorafenib, pazopanib 등의 1차 TKIs 치료에 실패한 환자들의 경우에는 세 가이드라인 모두에서 everolimus를 표준약제로 선호하고 있다. 하지만 NCCN 가이드라인에서는 TKIs 약제들간에 교차내성이 드물게 나타나며, 각 약제간의 표적 특이성과 부작용이 약간 다르게 나타난다는 점을 근거로 이전 1차 TKIs

치료에 실패한 환자들에게 sunitinib 또는 sorafenib (category 2A)을 순차적으로 사용할 수 있음을 제시하고 있으며, temsirolimus (category 2B)의 사용도 언급하고 있다. 1차요법으로 싸이토카인을 사용한 환자들의 경우에 ESMO에서는 sorafenib과 pazopanib을 표준약제로, sunitinib을 선택약제로 제시하고 있으며, EAU에서는 sorafenib과 pazopanib 만을 제시하고 있다. NCCN에서는 sorafenib, sunitinib, pazopanib의 세 약제가 선호도의 구분없이 권장되고 있으며, 1차요법에서와 마찬가지로 다른 가이드라인에 비해 선택약제의 범위가 훨씬 넓어 bevacizumab, temsirolimus (category 2A)도 선택약제로 제시하고 있다. 또한 면역치료요법인 IFN- α 와 고용량 IL-2 요법(category 2B)도 2차 치료제에 포함되어 있다. 1차 치료로 mTOR 저해제를 사용해서 실패한 경우에는 임상시험 참여가 권장되고 있다.

비투명세포암(non-clear cell carcinoma)의 전신 항암요법

비투명세포암은 유두상(papillary), 비염색(chromophobe), 집합관(collecting duct), 미분류세포형(unclassified cell type) 등 이질적인(heterogeneous) 다양한 형태의 조직형을 가진 신세포암을 통칭하는데 일반적으로 전신 항암요법에 저항성을 가지며 생존예후도 좋지 않다.⁴⁹⁾ 이러한 비투명세포 신세포암의 전신 항암요법의 치료효과에 대한 근거는 매우 제한적이나 대부분의 임상 치료 가이드라인에서 공통적으로 temsirolimus, sunitinib, sorafenib을 1차 치료약제로 제시하고 있다. 특히 temsirolimus는 앞에서 언급한 ARCC 연구에서 생존예후가 불량한 비투명세포암 환자군에 있어서도 치료효과를 나타낸 것으로 보고되어,⁴⁵⁾ NCCN 가이드라인에서는 이러한 환자군의 치료에 있어서 temsirolimus (category 1)의 사용을 선호하고 있다. 또한 pazopanib, erlotinib도 category 3으로 분류, 제시하고 있으며 육종성(sarcomatoid) 분화의 특징을 보이는 경우에는 세포독성 항암화학요법인 gemcitabine + doxorubicin의 사용도 제시하고 있으나 category 3으로 언급되어 있다. 이들 pazopanib, erlotinib, gemcitabine + doxorubicin 요법은 ESMO와 EAU 가이드라인에서는 언급되고 있지 않다.

신장암에 사용되는 항암화학요법의 임상적 유용성 및 급여기준의 적절성 검토

IFN- α + fluorouracil-5

14명의 환자를 대상으로 한 소규모 2상 임상연구에서 IFN- α +fluorouracil-5 병용요법은 최소 13개월의 추적관찰 기간 동안 객관적인 반응은 관찰되지 않았고, 전체 14명 중 13명에서 질병이 진행되었으며, 그 중 11명이 사망하였다고 보고하였다. 또한 질병이 진행되기까지의 기간은 2개월(0.5-6개월), 중앙 생존기간은 5개월(2-14.5개월)로 보고하였다.⁵⁰⁾ 40명의 환자를 대상으로 한 다른 2상 임상연구에서도 IFN- α + fluorouracil-5의 병용시 13%의 부분관해, 4개월의 무진행 생존기간, 15개월의 전체 생존기간을 보고하여 기존의 치료와

비교하였을 때 향상된 결과를 나타내지 못하였다.⁵¹⁾ 63명의 환자를 대상으로 IFN- α +fluorouracil-5의 병용요법과 IFN- α 단독요법을 비교한 연구에서는 반응율 20%, 질병이 진행되기까지의 기간 및 생존기간은 각각 11개월과 33개월로 보고되어 기대할만한 항암효과가 있는 것처럼 보였지만 연구저자들은 이러한 생존기간 향상의 결과가 대상환자들의 수행도(performance status, PS)가 좋았기 때문이라고 해석하였으며 IFN- α 단독요법군에 비해 IFN- α +fluorouracil-5 병용요법군에서 더 나은 치료효과를 관찰할 수 없었다고 결론지었다.⁵²⁾

따라서 IFN- α +fluorouracil-5 병용요법은 비록 전임상 연구에서 상가적인 항암효과를 나타낸다고 보고되기는 하였으나, 실제 임상에서 항암효과 및 안전성에 관한 임상적 유용성을 입증할 수 있는 근거가 부족하다고 볼 수 있다.

IFN- α + vinblastine

단독군으로 연구된 몇 건의 2상 임상연구에서 IFN- α +vinblastine 병용요법은 높은 반응율을 나타낸다고 보고되었으나, 3상 임상연구에서는 생존기간의 향상을 입증하지 못하였고 반면 높은 독성을 나타내었는데,⁵³⁻⁵⁴⁾ 이 중 178명의 환자를 대상으로 IFN- α +vinblastine 병용요법과 IFN- α 단독요법을 비교한 3상 임상연구에서 병용요법군과 단독요법군에서 각각 반응율 24%와 11%로 병용요법군에서 반응율이 두 배 이상으로 나타났지만, IFN- α 군에 비해 생존기간의 연장을 보이지 못하였다. 부작용 면에서는 두 군간에 별 차이가 없었으나, 백혈구감소증의 경우 병용요법군에서 더 높은 빈도로 발생하였다.⁵³⁾ 마찬가지로 IFN- α +vinblastine 병용요법과 medroxyprogesterone을 대조군으로 비교한 연구에서도 상대적으로 높은 반응율에 비해 생존기간의 향상을 입증할 수 없었다.⁵⁵⁾ 따라서 IFN- α +vinblastine 병용요법은 IFN- α 단독요법이나, 현재 임상적으로 의미있는 치료효과가 없다고 여겨지는 호르몬 요법인 medroxyprogesterone과 비교해서도 생존기간의 향상 등 치료적 우월성이 입증되지 않았다고 할 수 있다.

IFN- α + fluorouracil-5 + mitomycin C

49명의 환자를 대상으로 한 단독군 소규모 2상 임상연구에서 IFN- α +5-fluorouracil+mitomycin C의 3제 병용요법은 35%의 부분관해 및 7.1개월의 반응지속기간을 보고하였다.⁵⁶⁾ 하지만, 이 연구에서 완전관해는 나타나지 않았으며 부작용으로는 grade 3/4의 중성구감소증, 혈소판감소증, 구내염, 중추신경계 이상, 구역 등이 보고되었다. 따라서 이 연구에서 비록 35%라는 높은 반응율을 보고하기는 하였으나 이후 대조군을 사용한 무진행 생존기간 또는 전체 생존기간 향상에 대한 과학적 근거들이 없어 임상적 유용성을 판단하기가 어렵다고 할 수 있다.

호르몬 요법(Hormonal therapy)

신세포암의 치료에 호르몬 요법을 사용하게 된 배경은

estrogen의 장기투여가 햄스터(Syrian hamster)의 신장에서 암을 유발하며, testosterone 또는 progesterone의 투여가 estrogen에 의해 유발된 신장암을 억제한다는 동물실험 연구결과에 근거하고 있다.⁵⁷⁾ 이에 progestational agent와 antiestrogen 단독 또는 corticosteroids와의 병용요법 등 다양한 호르몬 요법이 임상에서 연구되었다. Medroxyprogesterone은 1970년대 초에 신세포암 환자에 치료효과를 보여 기대를 모았으나,⁵⁸⁾ 보다 엄격한 현대적인 기준을 적용해서 분석한 반응율은 5% 이하에 불과함이 보고되었다.⁵⁹⁾ 이 외에도 신세포암 치료에 있어서 androgens, antiestrogens 등의 호르몬을 사용한 항암요법은 대부분 반응율이 저조할 뿐만 아니라 완전관해는 드물고 대부분 부분관해를 나타내며 반응지속기간도 짧기 때문에 임상적으로 의미있는 항암효과를 나타낸다고 보기 어렵다는 견해가 현재 지배적이다.^{7, 60)} 또한 호르몬과 화학요법제의 병용요법은 신세포암 치료에 효과적이지 못할 뿐 아니라 오히려 독성을 증가시키는 것으로 알려져 있어⁶¹⁾ 이들 호르몬을 포함한 항암요법은 모든 임상 치료 가이드라인에서 현재 사용을 권장하거나 언급하고 있지 않고 있다. 우리나라 현행 신세포암에 대한 전신 항암요법의 1군 항암제 목록에는 vinblastine+medroxyprogesterone 요법과 testosterone+lomustine 요법이 등재되어 있는데 이들 항암요법에 대한 치료효과나 임상적 유용성을 뒷받침해 줄 수 있는 구체적인 임상문헌을 찾을 수 없었다.

IFN- α + IL-2 병용요법

앞의 면역치료요법에서 언급된 바 Negrier et al에 의해 수행된 프랑스의 다기관 3상 임상연구에서 IL-2 + IFN- α 병용요법은 IL-2 또는 IFN- α 단독요법에 비해 우월한 반응율(18.6% 대 6.5% 대 7.5%) 및 1년 무진행 생존기간을 나타내었다.¹⁹⁾ 하지만 이 연구 결과에서 IL-2 + IFN- α 병용요법은 지속적인 반응을 나타내지 못했으며 또한 전체 생존기간을 향상시키지 못하였는데 병용요법에서 반응율이 우월하게 나타난 것은 단지 대조군으로 사용된 IL-2의 용량이 낮았기 때문이라고도 해석되고 있다.²³⁾ 고용량의 IL-2요법을 대조군으로 수행된 연구에서는 반응율 및 반응의 질적인 면에서 고용량의 IL-2요법이 IFN- α + IL-2 병용요법에 비해 우월한 효과를 입증하였고,²³⁾ 이후 수행된 연구에서도 IFN- α + IL-2 병용요법은 단독요법에 비해 생존기간의 향상을 입증하지 못하면서 반면에 독성 면에서 불리한 결과를 나타내었다.²⁷⁾ 또한 이전의 항암요법 치료경험이 없는 환자를 대상으로 IFN- α + IL-2 병용요법에 fluorouracil을 포함하는 3제 병용요법과 IFN- α 단독요법을 비교한 연구에서도 반응율은 향상되었으나 전체 생존기간 또는 무진행 생존기간의 연장에 있어서 병용요법의 우월성을 입증하지 못하면서 심각한 부작용과 독성의 발현이 증가하는 결과를 보고하였다.⁶⁾ 따라서 싸이토카인 단독요법에 비해 환자의 생존기간을 향상시키지 못하면서 심각한 부작용을 감수해야 하는 IFN- α +IL-2 병용요법은 현

재 대부분의 치료 가이드라인에서 전신 항암요법으로 권장 또는 언급되고 있지 않다.

항암화학요법(Chemotherapy)

신세포암은 일반적으로 항암화학요법에 반응하지 않는 것으로 알려져 있다. 이러한 저항성의 원인으로 80% 이상의 신세포암에서 다제약제내성(multidrug resistance, MDR) 유전자의 발현에 의해 생성되는 P-glycoprotein과의 관련성이 보고되었다.⁶²⁾ Yagoda et al은 1983년부터 1989년까지 연구발표된 신세포암에서의 다양한 화학요법제의 효과를 분석하였는데 2100 여명의 환자에서의 반응율을 9% 이하로 보고하였다.⁶³⁾ 이후 다시 1983년부터 1993년까지의 항암화학요법의 연구결과를 분석한 보고에서도 4093명의 환자에서 6%의 낮은 반응율을 보고하였다.⁹⁾

우리나라의 현행 1군 항암제 영양급여기준 목록에는 vinblastine 단독요법과 vinblastine+vincristine 병용요법이 등재되어 있다. Vinblastine 단독요법은 1970년대와 1980년대 초에 전이성 신세포암에 항암효과를 나타내는 것으로 보고되었고 다른 화학요법제에 비해 일관되게 치료효과를 보여주는 하였으나 앞에서 언급한 Yagoda et al에 의해 수행된 연구를 비롯한 몇몇 연구에서 분석한 vinblastine 단독요법의 반응율은 단지 3-7%에 불과하였으며,⁹⁾ Cochrane 분석에서도 vinblastine은 IFN- α 에 비해 열등하다고 보고되었다.²²⁾ 그리고 vinblastine+vincristine 병용요법은 임상적 유용성을 뒷받침해 줄 수 있는 문헌을 찾을 수 없었다. 따라서 현행 영양급여목록에 등재되어 있는 vinblastine 단독요법과 vinblastine+vincristine 병용요법은 진행된 또는 전이성 신세포암의 치료에 있어서 임상적 유용성의 근거가 빈약하며 따라서 대부분의 치료 가이드라인에서 이들 항암화학요법을 권장하고 있지 않다.

Sunitinib

지금까지 전이성 신세포암 임상연구에 포함된 참가자들은 대부분이 투명세포암의 조직형을 보이는 환자들이어서 비투명세포 신세포암의 치료에 있어서 새로운 표적치료제를 비롯한 각 항암요법의 효과에 대한 연구결과가 매우 제한적이다. Sunitinib과 sorafenib의 비투명세포암에서의 항암효과를 후향적으로 분석한 한 연구에서는 반응율 10%, 무진행 생존기간 8.6개월, 전체 생존기간 19.6개월을 보고한 바 있다.⁶⁵⁾ 특히 유두상 신세포암(papillary RCC)에 있어서 sunitinib은 17%의 반응율을 나타냈으며, sorafenib에 비해 무진행 생존기간을 유의하게 연장시켰다(11.9개월 대 5.1개월; $P < 0.001$). 비염색 신세포암(chromophobe RCC)에 대해서는 두 약제 모두에서 25%의 반응율과 많은 환자들이 안정병변을 나타내었음을 보고하였다.⁶⁵⁾ 따라서 이들 약제가 비록 반응율 및 무진행 생존기간에 있어서 투명세포암에서보다 치료효과가 적게 나타나는 하나, 비투명세포암에 대해서도 어느 정도의 항암

효과를 기대할 수 있다고 보고하였다.

Sorafenib

짜이토카인 치료에 실패한 신세포암의 2차 치료제로서의 sorafenib의 치료효과는 앞에서 언급한 3상 임상연구인 TARGET³⁶⁾ 연구에서 어느 정도 확립되었다고 할 수 있는데, 1차 치료제로서의 효과는 2상 임상 연구³⁸⁾의 결과 비록 sorafenib 투여군에서 용량을 증가하였을 때 대조군인 IFN- α 에 비해 종양크기의 감소 등을 나타내기는 하였으나 400 mg 1일 2회의 일반 표준용량에서 관해율 또는 무진행 생존기간 향상에 있어서는 유의성 있는 결과를 보이지 못하였으며 이후 추가적인 3상 임상 연구결과가 아직 없어 임상적 유용성이 아직 확실하게 입증되지 않았다고 할 수 있다. NCCN을 제외한 대부분의 치료 가이드라인에서는 sorafenib을 2차 치료제로서만 추천하고 있으며, NCCN 가이드라인에서도 특정 환자에게만 1차 치료제로 사용할 것을 언급하고 있다.

고찰 및 결론

신세포암은 일반적인 세포독성 항암화학요법이나 방사선 요법 또는 호르몬 요법에 잘 반응하지 않는 대표적인 암으로, 수술이 불가능하거나 진행된 또는 전이성 신세포암의 경우 IL-2 또는 IFN- α 를 이용한 면역치료요법이 오랫동안 표준 전신 항암요법으로 사용되어 왔다. 하지만 최근 몇 년간 분자생물학의 눈부신 발전으로 신세포암의 발생기전 및 분자유전학적인 특징들이 밝혀지게 되었고, 이러한 암세포의 발생과 증식에 관여하는 특정 신호전달체계나 관련 단백질을 표적으로 하는 신약들이 개발되었다. 이들 표적치료제들은 임상연구에서 기존 면역치료요법에 비해 우수한 항암효과와 반응율, 내약성을 보여줌으로써 신세포암에 사용되는 전신 항암요법은 종래의 면역치료요법에서 표적치료요법으로 약제의 사용이 크게 변화하게 되었다. 이에 따라 현재 임상에서 6개의 새로운 표적치료제가 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차 또는 2차 치료제로 승인받아 사용되고 있다. 본 연구는 국내 건강보험심사평가원의 신장암에 사용되는 전신 항암요법의 요양급여기준을 검토하고, 요양급여목록에 등재되어 있는 각 약제 또는 항암요법들의 임상적 유용성에 관한 문헌과 다양한 의학적 근거들을 수집, 분석함과 동시에 이를 최신 임상 치료 가이드라인에서 권장하고 있는 치료지침들과 비교분석, 평가함으로써 현행 요양급여기준이 최신 임상연구에 기반한 양질의 과학적 근거들에 입각해서 적절한지 알아보고자 하였다.

최근 국내 건강보험심사평가원의 신장암에 사용되는 전신 항암요법의 요양급여기준은 pazopanib을 비롯하여 temsirolimus, everolimus 등의 새로운 약제를 요양급여약제로 등재함으로써 크게 변화하였다. 이는 최신 임상 연구결과 및 과학적 근거들을 시기적절하게 분석, 평가하고 이를 적용함으

로써 암환자에게 보다 효과적이고 안전한 항암요법을 제공하고자 하는 노력의 일환이라고 할 수 있다. 하지만, 현행 요양급여목록에는 양질의 임상근거 또는 문헌이 부족하여 임상적 효과 및 유용성을 입증하기 어려울 뿐만 아니라, 타 약제에 비해 치료효과의 우월성 또는 안전성이 입증되지 않아 대다수의 최신 임상 치료 가이드라인에서 사용을 권장 또는 언급하고 있지 않은 약제 또는 항암요법들이 요양급여목록에 등재되어 있어 이들에 대한 요양급여기준 재평가와 개정의 필요성이 인정되었으며 이를 표 4에 요약하였다.

먼저 IFN- α 에 화학요법을 병용한 IFN- α +fluorouracil-5 병용요법을 비롯하여 IFN- α +vinblastine 병용요법과 IFN- α +fluorouracil-5+mitomycin C 병용요법 등의 면역화학요법 (immunochemotherapy)은 본 연구에서 수집하고 분석한 여러 임상연구 결과에 의하면 IFN- α 단독요법에 비해 생존기간의 향상을 보이지 못하고 독성이 증가하는 경향을 나타내어 그 임상적 유용성이 의심되며, 모든 임상 치료 가이드라인에서도 이러한 면역화학요법의 사용을 제시 또는 권장하고 있지 않다. 또한 오래 전에 신세포암에 치료효과가 있다고 기대를 모았으나 보다 양질의 임상연구 결과 또는 새로운 현대적인 기준에서 분석을 한 결과 현재는 거의 치료효과가 없다고 일반적으로 인정되는 호르몬 요법 또는 호르몬과 화학요법제의 병용요법도 국내 요양급여 목록에 등재되어 있었는데 이들 vinblastine+medroxyprogesterone과 testosterone+lomustine 병용요법은 임상적 유용성을 뒷받침해 줄 수 있는 양질의 임상연구 결과 또는 근거들을 찾기가 어려웠다.

IFN- α + IL-2 병용요법 또한 고용량 IL-2 단독요법과 비교해서 생존기간의 향상을 나타내지 못하면서 독성의 발현을 증가시키므로 그 사용이 권장되지 않으며 IFN- α +IL-2에 fluorouracil을 포함하는 3제 병용요법도 마찬가지로 IFN- α 단독요법에 비해 무진행 생존기간 또는 전체 생존기간의 향상 등에 있어서 항암효과의 우월성을 입증하지 못하였고 높은 부작용을 감수해야 하므로 사용이 권장되지 않는다.

세포독성 항암화학요법은 오래 전부터 신세포암의 치료에 있어서 저항성이 나타나는 것으로 입증되어, 현재는 비투명 세포 신세포암의 특정 경우를 제외하고는 사용이 권장되고 있지 않은데, 현행 요양급여목록에는 vinblastine을 비롯하여 vinblastine+vincristine 병용요법이 등재되어 있으며 이들에 대한 임상적 유용성을 뒷받침해줄 수 있는 양질의 의학적 근거를 찾기가 어려웠다. 따라서 앞에서 언급한 항암요법들에 대하여 요양급여기준의 재평가가 이루어져야 할 것이며 필요할 경우 삭제 등의 요양급여기준 개정의 조치를 취함으로써 이러한 항암요법들이 계속해서 요양급여목록에 등재되어 있으므로 해서 자칫 불리일으킬 수 있는 오해와 혼란을 방지해야 할 것으로 사료된다.

Sunitinib은 현행 우리나라의 요양급여기준에 의하면 투여대상으로 투명세포암의 조직형을 가진 환자로 제한하고 있다. Sunitinib은 비투명세포암에서의 반응율이 투명세포암보다 낮

기는 하지만 어느 정도의 항암효과를 나타내며, 무진행 생존 기간에 있어서 투명세포암에서와 거의 유사한 효과를 보고한 연구결과가 있을 뿐 아니라⁶⁵⁾ NCCN과 ESMO 가이드라인에서 temsirolimus, sorafenib과 더불어 비투명세포암의 1차요법으로 추천되고 있다. 따라서 비록 각 약제의 비투명세포암에서의 치료효과에 대하여 전향적으로 연구한 결과가 거의 없는 현실점에서 확립된 양질의 임상근거를 제시하기는 곤란하지만, 비투명세포암에서의 sunitinib의 효과가 보고되었고, 현재 국내에서 유일하게 비투명세포암에 요양급여가 인정되는 mTOR 저해제인 temsirolimus와 비교해서 sunitinib의 부작용의 양상이 다르게 나타나는 점 등을 고려할 때 생존에 후가 양호하거나 중등도인 환자 중에서 temsirolimus를 사용할 수 없는 경우에는 sunitinib과 같은 약제의 선택도 고려해 볼 수 있을 것이며, 이에 따른 요양급여기준의 적용도 필요하리라 사료된다.

또한 sorafenib은 진행성 또는 전이성 투명세포 신세포암의 치료에 있어 2차 치료제로서의 치료효과는 3상 임상연구를 통해 어느 정도 입증되었다고 할 수 있는데, 현재까지 나와있는 2상 임상연구에서 무진행생존기간 또는 관해율에 있어서 1차 치료제로서의 우수한 항암효과는 보여주지 못하였다. 또한 비슷한 두 약제인 sorafenib과 sunitinib의 1차 치료제로서의 경제성 평가 연구에서 sorafenib은 sunitinib에 비해 높은 비용을 나타내었다.⁶⁶⁾ 따라서 이러한 점들을 고려할 때 치료 효과가 입증되고, 좀 더 비용효과적인 다른 선택약제가 있는 현실점에서 현행 요양급여기준에서 투명세포암에 sorafenib을 1차 치료제로서 인정하고 있는 것은 다른 연구결과가 나올 때까지 재고하여야 할 여지가 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 신장암에 사용되는 전신 항암요법에 대한 현행 국내 요양급여기준은, 양질의 임상적 근거에 입각한 새로운 약제의 추가등재에 비하여 기존에 등재되어 있던 항암요법의 지속적인 재평가에는 다소 미흡하여, 양질의 임상연구결과가 부족하여 임상적 유용성의 가치를 판단할 수 없을 뿐 아니라 타 약제와 비교해서 효과면에서나 안전성면에서 우월하지 않으며, 따라서 최신의 임상 치료 가이드라인에서 일반적으로 권장 또는 인정되고 있지 않은 여러 항암요법들이 등재되어 있으므로 이러한 항암요법들을 재검토하여 최신의 양질의 과학적 근거에 입각한 요양급여기준의 지속적인 개정의 노력이 필요할 것이며, 이는 환자들에게 보다 효과적이며 안전한 항암치료를 제공하는 데 중요한 밑거름이 될 것이다. 또한 효율적인 건강보험재정의 운영을 위해서는 무엇보다도 비용효과적인 측면에서의 연구도 간과되어서는 안되며, 우리나라 실정에 맞는 양질의 연구가 지속적으로 시행되어야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 한국화이자제약으로부터 연구비를 지원받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Kidney Cancer v1. 2012. Available at www.nccn.org. (Last accessed October 24, 2011).
2. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, *et al.*, Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987-989.
3. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, *et al.*, European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2010. Available at <http://www.uroweb.org/>. (Accessed July 5, 2011).
4. 보건복지부-국립암센터 국가암정보센터 암정보서비스 - 신장암의 관련 통계. Available at cancer_is/04/1191175_1753.html (Accessed July 2, 2011).
5. Escudier B, Kataja V. ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: 137-139.
6. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, *et al.*, Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomized trial. *Lancet* 2010; 375: 641-648.
7. Corgna E, Betti M, Gatta G, *et al.*, Renal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 247-262.
8. Board RE, Thistlethwaite FD, Hawkins RE. Anti-angiogenic therapy in the treatment of advanced renal cell cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 1-8.
9. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995; 22: 42-60.
10. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 303-321.
11. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19: 1541-1543.
12. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-875.
13. Milowsky MI, Nanus DM. Chemotherapeutic strategies for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 601-609.
14. Kroog GS, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 687-701.
15. Chouhan JD, Zamaripa DE, Lai PH, *et al.*, Sunitinib (Sutent®): A novel agent for the treatment of metastatic renal

- cell carcinoma. *J Oncol Pharm Practice* 2007;13:5-16.
16. Health Insurance Review & Assessment Service. 항암화학요법 등 공고내용 전문. Available at http://www.hira.or.kr/cms/rd/rdg_infor/drugs/chemicals/publicly/1205230_11487.html (Last accessed October 15, 2011).
 17. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5601-5608.
 18. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, *et al.*, Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115-124.
 19. Negrier S, Escudier B, Lasset C, *et al.*, Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272-1278.
 20. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, *et al.*, Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
 21. Johannsen M, Brinkmann OA, Bergmann L *et al.*, The role of cytokine therapy in metastatic renal cell cancer. *Eur Urology* 2007(suppl 6): 658-664.
 22. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, *et al.*, Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD001425.
 23. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, *et al.*, Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-141.
 24. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, *et al.*, Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-3132.
 25. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, *et al.*, Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2. *Ann Surg* 1998; 228: 307-319.
 26. McDermott DF. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115(10 suppl): 2298-2305.
 27. Negrier S, Perol D, Ravaud C, *et al.*, Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin-2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results from a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110: 2468-2477.
 28. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, *et al.*, Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
 29. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, *et al.*, Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-2524.
 30. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, *et al.*, Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-3590.
 31. Hwang E, Lee HJ, Sul CK, *et al.*, Efficacy and safety of sunitinib on metastatic renal cell carcinoma: A single-institution experience. *Korean J Urol* 2010; 51: 450-455.
 32. Hong MH, Kim HS, Kim C, *et al.*, Treatment outcomes of sunitinib treatment in advanced renal cell carcinoma patients: a single cancer center experience in Korea. *Cancer Res Treat* 2009; 41: 67-72.
 33. Yoo C, Kim JE, Lee JL, *et al.*, The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 980-985.
 34. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, *et al.*, Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2280-2285.
 35. Flaherty KT. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 747-752.
 36. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *et al.*, Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134.
 37. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *et al.*, Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3312-3318.
 38. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, *et al.*, Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280-1289.
 39. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, *et al.*, Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-2111.
 40. Rini B, Halabi S, Rosenberg JE, *et al.*, Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137-2143.
 41. Herrmann E, Bierer S, Wülfing C. Update on systemic therapies of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010; 28: 303-309.

42. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, *et al.*, Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-1068.
43. ClinicalTrials.gov. Pazopanib versus sunitinib in the treatment of locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (COMPARZ). July 22, 2008. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941>. (Accessed October 9, 2011).
44. ClinicalTrials.gov. Patient preference study of pazopanib versus sunitinib in advanced or metastatic kidney cancer (PISCES). February 4, 2010. July 22, 2008. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064310>. (Accessed October 9, 2011).
45. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, *et al.*, Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-2281.
46. Parasuraman S, Hudes G, Levy D, *et al.*, Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon- α (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25(18S) (abstract #5033).
47. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, *et al.*, Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456.
48. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, *et al.*, Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-4265.
49. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, *et al.*, Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2376-2381.
50. Murphy BR, Rynard SM, Einhorn LH, *et al.*, A phase II trial of interferon- α 2A plus fluorouracil in advanced renal cell carcinoma. A Hoosier Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1992; 10: 225-230.
51. Elias L, Blumenstein BA, Kish J, *et al.*, A phase II trial of interferon- α and 5-fluorouracil in patients with advanced renal cell carcinoma. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1996; 78: 1085-1088.
52. Igarashi T, Marumo K, Onishi T, *et al.*, Interferon- α and 5-fluorouracil therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: an open multicenter trial. The Japanese Study Group Against Renal Cancer. *Urology* 1999; 53: 53-59.
53. Fossa S, Martinelli G, Otto U, *et al.*, Recombinant interferon alfa-2 α with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European multicentre phase III study. *Ann Oncol* 1992; 3: 301-305.
54. Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, *et al.*, Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1991; 9: 832-836.
55. Kriegmari M, Oberneder R, Hofstetter A. Interferon α and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1995; 45: 758-762.
56. Sella A, Logothetis CJ, Fitz K, *et al.*, Phase II study of interferon- α and chemotherapy (5-fluorouracil and mitomycin C) in metastatic renal cell cancer. *J Urol* 1992; 147: 573-577.
57. Vasquez-Lopez E. The reaction of the pituitary gland and related hypothalamic centers in the hamster to prolonged treatment with estrogens. *J Path Bact* 1944; 56: 1-3.
58. Bloom JH. Medroxyprogesterone acetate (Provea) in the treatment of metastatic renal cancer. *Br J Cancer* 1971; 25: 250-265.
59. Harris DT. Hormonal therapy and chemotherapy of RCC. *Semin Oncol* 1983; 10: 422-430.
60. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 195-209.
61. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-417.
62. Kakehi Y, Kanamaru H, Yoshida O, *et al.*, Measurement of multidrug-resistance messenger RNA in urogenital cancers; elevated expression in renal cell carcinoma is associated with intrinsic drug resistance. *J Urol* 1988; 139: 862-865.
63. Yagoda A. Phase II cytotoxic chemotherapy trials in RCC: 1983-1988. *Prog Clin Biol Res* 1990; 350: 227-241.
64. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, *et al.*, Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2376-2381.
65. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, *et al.*, Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 127-131.
66. Benedict Á, Figlin RA, Sandström P, *et al.*, Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011; 108: 665-672.