폐암의 항암 요법

"초기 발견 · 강력한 抗癌劑가 관건"

김 훈 교
〈카톨릭醫大교수 · 내과학〉

폐암의 발생률은 구미 선진국에서, 특히 여성에서 계속 증가하고 있으며 암에 의한 사망 1위를 차지하며, 이런 추세는 우리나라에서도 예외는 아닐 것이다. 현대 의학의 발전으로 완치 가능한 암의 종류가 늘어나고 있지만 폐암의 5년 생존율은 1960년대의 8%에서 20년 후인 1980년대의 13%로 치료발전에 성공을 거두지 못하였고, 항암요법의 기여도도 미미하였지만 앞으로 항암요법의 역할이 매우 중요하다고 하겠다.

소세포 폐암

소세포 폐암은 폐암 발생의 20~25%를 차지하고 병기는 국한성 병기(limited disease, LD)와 진행성 병기(extensive disease, ED)로 구분하며, 병기와 관계없이 모든 소세포 폐암 환자는 항암요법의 대상이 되며, 비소세포 폐암과는 달리 전격적인 임상과정, 항암요법과 방사선 치료에 높은 반응률, 조기 원격전이 등을 특징으로 한다. 과거 20년간 복합 항암요법이 주된 치료로 사용되면서 생존기간이 4~5배 연장되었으나 아직도 치명률은 높다. 소세포 폐암 환자의 치료 효과를 높이기 위해서 교차내성이 없는 항암제의 교대 요법, 항암요법에 방사선 치료를 추가하는 병용요법, 항암치료후 보조수술, 고용량 요법과 새로운 항암제의 개발 등이 연구되고 있다. 소세포 폐암의 항암요법에 대한 여러 연구자들의 보고를 종합하고, 1989년 Denmark의 Elsinore에서 개최된 제3차 국제 폐암 연구회 Workshop에서 추천된 내용을 정리하고자 한다.

소세포 폐암에 효과가 증명된(반응률 30%이상) 항암제는 cyclophosphamide, nitrogen mustard, doxorubicin, methotrexate, hexamethylmelamine, vincristine, etoposide (VP-16), carboplatin, teniposide(VM-26) 등이고, 잘 증명되지는 않았지만 cisplatin, nitrosourea 등도 효과가 인정되고 있다. 이상의 항암제를 단독으로 투여했을 때 완전 반응률은 5% 미만이고, 생존기간에 미치는 영향은 크지 않다.

1970년대에 시도된 임상 시험의 결과 복합 항암요법이 단일 항암요법에 비해 전체반응률, 완전 반응률, 생존기간면에서 월등함이 증명되었다.

치료효과가 유사한 여러 복합 항암요법 중 CAV 요법(cyclophosphamide 1000mg/㎡, doxorubicin 45 mg/㎡, vincristine 2mg, 매 3주 투여)이 1980년대에 가장 많이 사용되어 왔고, 반응률, 생존기간, 장기생존 기간 면에서 탁월하기 때문에 "Standard regimen"으로 인정되고 있다. 그외에 CMC 요법(cyclophosphamide, methotrexate, CCNU)과 CAV-P16 요법(cyclophosphamide, doxorubicin, VP-16) 등이 있다. 복합 항암요법 치료 결과는 〈표-1〉과 같다. 부작용으로 골수 억압에 의한 백혈구수 감소, 발열 등이 발생하며 치료와 관련된 사망률은 2~7%에 이른다. 치료 효과를 높이기 위하여 복합 항암요법에 사용되는 항암제의 용량을 높이거나 CAV요법에 VP-16을 추가하는 등 항암제의 수를 늘리는 방법으로 환자를 치료하였지만 전체 반응률은 증가시킬 수 있었으나 생존기간을 연장시키지는 못하였고, 심한 골수 억압 부작용을 초래하였을 뿐이었다.

〈표-1〉 소세포 폐암의 치료결과(1973~1983)

병기	반응률	완전 반응률	중앙생존 기간	2년 무병 생존기간	장기 생존자
LD	85~95%	50~60%	12~16개월	15~20%	13%
ED	75~85%	15~30%	7~11개월	–	2%

EP 요법(VP-16, cisplatin)은 CAV 요법후 재발한 환자에서 50%의 높은 반응률이 확인되어 1차 요법으로 사용하게 되었는데, CAV 요법 등 다른 복합 항암요법과 같은 치료 효과가 있을 뿐 아니라 골수억압 부작용이 비교적 적다는 매력적인 장점이 있다. 최근 치료 효과가 높은 VP-16의 유도체인 VM-26과 위장, 신장 부작용이 적고 치료 효과가 높은 cisplatin의 유도체인 carboplatin의 복합 항암요법에 대한 연구가 진행 중에 있다.

복합 항암요법의 반응률은 높지만 대부분 재발하여 실패하게 되는데 항암제에 대한 내성이 가장 중요한 원인으로 생각된다. 항암제에 대한 내성의 발생을 줄이려는 시도 중 하나가 교차내성이 없는 두가지 복합 항암요법을 교대로 투여하는 것이다(cyclic alternating combination chemotherapy). 소세포 폐암에서 완전히 교차내성이 없는 복합 항암요법은 아직 개발되지 않았기 때문에 그동안 시도된 교대요법의 결과는 그다지 성공적이지 못하였으나, 최근 발표된 CAV 요법과 EP 요법을 교대로 투여하여 얻은 결과는 비교적 고무적이다. Natale들은 45명을 대상으로 CAV/EP 교대요법을 4회 실시하여 완전 반응률이 LD와 ED에서 각각 67%, 65%, 중앙 생존기간이 LD와 ED에서 각각 18.5개월, 12.2개월의 좋은 결과를 관찰하였다. 한편 Canada 국립 암연구소에서는 표준 치료인 CAV 단독요법과 CAV/EP 교대요법을 ED 289명에서 비교하여 반응률, 생존기간 면에서 CAV/EP 교대 요법이 우월한 결과를 보고하였다. 비록 교대 요법이 생존기간을 증가시키지 못하더라도 동일한 항암요법을 반복 치료하여 야기될 수 있는 cisplatin에 의한 신독성, doxourubicin에 의한 심장독성을 줄여서 치료 지표를 향상시킬 수 있다.

1970년대에는 항암요법을 2년까지 계속하였지만 대부분의 항암효과는 치료를 시작해서 6~12주에 나타나고, 치료기간을 연장하거나 유지요법을 하여도 생존기간의 차는 없기 때문에 항암요법에 반응하는 환자에게는 (4~)6개월간 치료하는 것이 원칙이다〈표-2〉. 치료 기간을 제한하므로써 장기 투여에 따른 부작용을 줄일 수 있고, 재발후 구원 항암요법에 대한 높은 반응률을 기대할 수 있는 장점이 있다.

〈표-2〉 CAV 요법과 흉부 방사선 치료 결과(LD)

연구자	치료 기간 (월)	환자수	완전 반응률	중앙 생존기간 (월)	2년 무병 생존율 (%)
Johnson들	3~4	36	75	18.5	28
Greco들	14	32	91	16	25
Einhorn들	24	19	89	17	26

항암요법에 의한 치료 효과를 높이기 위한 시도 중에 고용량 항암요법이 있다. 소세포 폐암에

항암효과가 있는 항암제를 환자가 최대한으로 견딜 수 있는 고용량으로 단독 혹은 복합 항암요법으로 투여할 때 전체 반응률이나 완전 반응률을 높일 수 있었으나, 생존기간 연장에는 별 영향이 없다는 결과로 나타나고 있다. 심한 골수억제 부작용을 보상하기 위해 자가 골수이식도 함께 시행하기도 하지만, 고용량 항암요법은 생명을 위협하는 부작용이 흔하고 그 효과가 아직 확실히 증명되지 않았기 때문에, 아직 임상 시험으로 시도되고 있다.

항암요법 후 높은 재발률, 80%에 이르는 원발병소의 재발률을 줄이기 위해 흉부 방사선치료를 추가하는 병합요법이 특히 LD에서 시도되어 왔는데, 과거의 후향적 연구결과 병합요법으로 흉부 재발률이 약 33%로 감소되었고 골수억압, 폐, 식도 부작용은 증가하고, 중앙 생존기간은 증가하지 않은 반면, 2년 무병 생존기간은 증가한 것으로 종합할 수 있다. 최근 5~6년간 시도된 전향적 비교 임상 시험은 병합요법으로 완전 관해율이 증가하였고, 흉부 재발률이 의미있게 감소하였고, 중앙생존기간은 1~4개월 향상되었고, 2년 생존율은 7~14% 증가하였으나 3년 이후의 생존기간은 차가 없는 것으로 보고되었다. 병합요법은 항암요법후 방사선 치료를 실시하는 방법(sequential combined modality), 항암요법과 방사선치료를 동시에 실시하는 방법(concurrent chemoradiotherapy), 항암요법과 방사선치료를 교대하여 치료하는 방법(alternating combined modality) 등 여러가지 형태가 있으나 가장 바람직한 방법은 아직 설정되지 않았고, 방사선치료를 추가하므로써 증가하는 독성을 최소화하는 방향으로 연구되고 있다. 현재 가장 많이 이용되는 병합요법은 항암요법을 4~6회 실시한 후 흉부 방사선치료를 추가하는 것이다.

소세포 폐암은 반응률이 높은 복합 항암요법의 개발로 완치 가능한 악성 종양으로 기대되었으나 장기 생존자는 비교적 드물다. 재발은 2년 후에도 계속되며 6년 후에도 재발 예가 있으나 5년 후에는 재발이 매우 적으므로 5년 무병 생존율이 현대 치료에 의해 소세포 폐암이 치료될 수 있다는 것을 증명하는 중요한 지표가 될 것이다. 장기 생존자 중 제2의 폐암, 특히 비소세포 폐암의 발생과 흡연에 따르는 호흡기 질환에 의한 사망이 중요한 문제로 지적되고 있다. 10년 이상 추적한 Johnson들은 치료한 환자 252명중 32명(13%)이 2년이상 무병 생존하였고, 12명(5%)만이 10년 이상 무병생존자(LD 10%, ED 1.5%)였으며, 2년이상 무병 생존후 22명이 사망하였는데 원인은 9명은 2~6.2년후 재발로, 5명에서는 비소세포 폐암으로, 3명은 다른 악성종양으로 보고하고 있다.

〈표-3〉 소세포 폐암(LD)에서 항암요법과 병합요법의 비교

	항암요법	병합요법(항암요법 +흉부 방사선치료)
완전 반응률	43%	81%
전체 반응률	40/49	46/47
중앙 생존기간	11.6개월	15개월
흉부 재발률	33/49	14/47

결론적으로 소세포 폐암은 치료 효과가 높은 2~3가지 항암제를 복합 항암요법으로 4~6개월간 치료하는 것이 표준 치료법으로 추천되며, LD에서는 항암 요법 4~6회후 흉부 방사선 치료를 추가하는 병합요법이 권장되고 있다. 현대 치료로 소세포 폐암 환자의 생존기간이 연장되고 약 5%에서는 10년 이상의 장기 생존자도 있지만 반응률의 증가, 생존기간의 증가 등 아직 개선되야 할 치료 분야가 많고 새로운 강력한 항암제의 개발, 새로운 병합요법의 개발 등이 연구되어야 하겠다. 최근 조심스럽게 시도된 Phase Ⅱ 임상시험 결과중 경구 VP-16의 효과가 기대되고 있다.

비소세포 폐암

폐암의 75~80%를 차지하는 비소세포 폐암은 항암요법이나 방사선치료에 의한 반응률이 매우 낮다. 1986년 제창된 새로운 병기 분류에 따른 Stage Ⅲb와 Stage Ⅳ가 항암요법의 대상이 되지만 반응률이 낮고 생존기간연장 효과가 없기 때

문에 아직 표준치료법이 없다. 최근 Stage Ⅲ 환자에 대한 선행 항암요법과 병합 요법 등의 새로운 연구가 활발히 진행되고 있다.

비소세포성 폐암에 효과가 있는 항암제는 vinblastine, ifosfamide, mitomycin-C, vindesine, cisplatin, doxorubicin, etoposide와 cyclophosphamide 등으로 반응률은 12~27%이고 반응기간은 2~4개월로 짧고 완전 반응은 매우 드물고 생존 기간을 의의있게 연장시키지는 못한다. 최근 carboplatin, 10-EDAM과 trimetrexate 등도 비소세포 폐암에 항암 효과가 있다는 것이 보고되고 있다.

과거 15년간의 복합 항암요법의 결과를 종합하면 전이가 있는 환자의 반응률은 20~40%(평균 36%)이고 완전 반응률은 5% 미만이고 반응 기간은 4~6개월이다. 여러 항암제중 cisplatin을 포함한 복합 항암요법의 반응률이 약간 높고, 항암요법에 반응한 환자의 생존기간이 의의있게 연장되었다는 보고도 있지만, 복합 항암요법에 의한 생존기간 연장의 결정적인 근거는 아직 없다. 또한 복합 항암요법이 단일 항암요법에 비해 부작용이 심하고 반응률은 높지만 전체 생존기간, 반응기간, 항암요법에 반응한 환자의 생존기간면에서 월등하다는 증거도 아직 밝혀진 바 없다.

〈표-4〉 소세포 폐암의 재발

무병기간	24개월	30개월	36개월
재발률	32%	18~26%	14%

전이성 비소세포 폐암 환자에서의 항암요법과 보조요법(supportive care)의 비교에서 Canada 국립 암연구소의 결과는 항암요법이 환자에서의 생존기간연장을 Ganz 등은 생존기간의 차가 없음을 보고하고 있어서 과연 항암요법이 전이성 환자에게 치료 효과가 있는지, 삶의 질을 높일 수 있는지, 부작용만 더 하는지는 아직 의문이다.

그러나 원격 전이가 없고 흉부에 국한되고 치료전 일상생활 수행능력(performance statue)이 좋은 비소세포 폐암 환자에 대한 복합 항암요법의 치료 효과는 전이성 환자에서와는 달리 반응률이 매우 높기 때문에 항암요법의 효과를 정확히 판정하고 발전시키기 위해서는 비교적 초기 병기의 일상생활 수행능력이 좋은 환자를 선택하는 것이 중요하다. 또한 Stage Ⅰ, Ⅱ 환자에서도 수술후 완치 가능성이 높지 않고 방사선 치료 효과도 괄목할만하지 못하기 때문에 항암 요법의 역할은 매우 중요하다고 할 수 있다. 항암요법에 의한 치료효과를 높이기 위한 최근의 임상 시도는 수술전 선행 항암요법, 항암요법과 방사선 치료의 병합요법, 수술후 보조 항암요법과 방사선 치료 등이다.

수술전 선행 항암요법의 대상은 주로 Stage Ⅲa 환자로서 항암요법으로 국소 미세전이 병소를 박멸하고 병기를 낮추어서(down staging) 완전 절제의 기회를 높일 수 있는 장점이 있으나, 항암요법 기간중 진행하면 수술의 기회를 놓칠 수 있고 항암요법에 관련되어 수술에 의한 이환율과 사망률이 증가할 수 있는 단점이 있다. 아직 가장 좋은 항암요법, 적절한 항암요법의 횟수 등은 연구되어야 할 과제이지만 EP 요법(etoposide, cisplatin), FP 요법(5-FU, cisplatin)과 MVP 요법(mitomycin C, vinblastine, cisplatin), CAP 요법(cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin) 등이 가장 많이 사용되고 있다. 수술전 선행 항암요법 시도 결과 매우 높은 반응률(50~70%), 절제가 불가능했던

〈표-5〉 비소세포 폐암 환자에서 수술전 선행 항암 요법

연구자	환자수	항암요법	반응률	절제률	중앙생존기간
Gralla들	58	MVP	74%	57%	19.5개월
Burkes들	30	MVP	87%	78%	–
Spain들	28	MVP+XRT	65%	–	22개월
Bitran들	20	EP+VDS	70%	–	9개월
Weiden들	53	FP+XRT	57%	5%	10.5개월

□ 이 글은 대한결핵 및 호흡기학회의 「결핵 및 호흡기질환」 제4호에서 전재한 것임.
〈편집자註〉

폐암이 절제 가능하게 되고, 15~20% 환자에서는 병리학적 완전반응(절제 표본에서 암세포가 발견되지 않는)이 관찰되는 등 고무적인 효과가 보고되고 있고, 항암요법과 방사선 치료를 병합하기도 한다(표-5). 그러나 생존기간면에서의 선행 항암요법의 결과는 아직 연구대상 환자수가 적기 때문에 조심스럽게 판단해야 하며 더 많은 연구결과가 필요하다.

항암요법에 방사선치료를 추가하는 병합요법은 방사선치료 범위 밖의 암 세포에도 손상을 주고 방사선치료효과를 높여서(chemotherapy as radiation sensitizer) 완치목적으로 시도할 수 있다는 이론적인 매력이 있다. Johnson들은 방사선치료와 방사선치료에 vindesine(3mg/㎡, 매주 6주간)을 추가한 병합요법, vindesine 단독투여의 효과를 319명의 수술이 불가능하였던 환자에서 비교하였는데 방사선 치료, 병합 요법을 받은 환자의 반응률은 30%, 34%로 vindesine 단독 요법의 10%에 비해 높았지만 생존기간은 차가 없어서 병합요법이 효과 있음을 증명하지 못하였다. Cisplatin 을 포함한 항암요법에 방사선 치료를 추가한 임상시도 결과 미미한 생존기간의 연장을 보였을 뿐 아직 병합요법의 좋은 결과는 없는 실정으로 Phase Ⅲ 임상시도로 더 연구되어야 하겠다.

수술후 재발을 방지하거나 잔여 병소를 제거하기 위해 치료하는 보조 항암요법과, 방사선치료의 병합 요법의 효과는 아직 불명하기 때문에 수술후 보조요법은 표준치료법으로 추천되고 있지 않다.

결론적으로 진행성 비소세포 폐암에서의 항암요법의 효과는 비교적 회의적이지만 정확한 임상병기의 결정을 통한 적절한 초기 환자의 선택, 강력한 효과가 있는 항암제의 개발, 이러한 항암제를 이용한 수술전 선행 항암요법 등의 임상 시도를 통해 좋은 치료 효과와 생존기간이 연장될 것으로 기대된다.

창조와 혁신으로
과학기술 꽃피우자.

The Science & Technology
月刊 "과학과기술"
1991년 3월호
통권 262 호

발 행 인 權 彝 赫
편 집 인 鄭 助 英
인 쇄 인 (株)水晶堂印刷
代表 丁福鎭
등 록 번 호 라1115호(정기간행물)
등록년월일 1969년 7월 20일
발 행 일 자 1991년 3월 30일
전 화 553-2181(대표)
F A X 553-2170
은 행 지 로 7516416

서울·江南區 驛三洞 635-4
135-703

편 집 위 원

위원장 : 李 殷 雄

위 원
姜 信 龜　金 明 子　金 盤 碩
金 一 赫　金 軫 鎬　金 學 銖
朴 星 來　白 彰 鉉　李 光 榮
吳 奉 煥　李 龍 水　崔 先 錄
崔 靖 民　玄 源 福

주 간 : 李 健
출판차장 : 李 元 睦
편집과장 : 權 光 仁

※본지는 한국도서·잡지윤리위원회의 잡지윤리실천강령을 준수합니다.
※본지에 게재된 기사와 본 연합회의 견해는 다를 수도 있습니다.