폐암에 대한 치료 약물들

□종설□

전남 대학교 의과대학 내과학교실
김 영 철, 김 규 식

Drugs for Lung Cancer Treatment

Young-Chul Kim, M. D., Kyu-Sik Kim, M. D
Division of Pulmonology, Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Hwasun Hospital

서 론

폐암은 국내에서도 이미 암 사망률 제 1위의 질환이 되었고[1] 현재의 흡연 인구의 약 10%가 폐암을 앓게 됨을 예상하면 앞으로 폐암 발생 및 사망률은 지속적으로 증가하여 20-30년 후에는 현재의 두 배 이상까지 증가할 것으로 예측된다. 원격지에 전이된 4병기 폐암에 대한 항암 화학 치료 뿐만 아니라 최근에는 방사선 치료 중에도 항암화학 약물을 동시에 투여하는 추세이고 수술 전 후에 항암화학 치료를 추가함으로써 더 높은 치료 효과를 얻고 있어서 대부분의 폐암 환자들에게 항암 약물 치료가 필요하게 되었다.

비록 과거의 성적보다는 높아졌지만, 최근에 사용되는 병합 화학 요법은 관해율이 4병기 비소세포 폐암에서 20-40%에 불과하고 관해 유지 기간은 보통 6개월 이내이며 중앙 생존 기간도 10개월 이내이다[2]. 또한 항암 화학 치료는 상당한 독성을 감내하면서 치료를 받아야 하므로 독성이 적으면서 효과가 더 좋은 약제들의 개발이 필요하다.

폐암 세포는 많은 유전자, 분자 수준의 변화들을 획득하고 있는데 protein tyrosine kinase, protein kinase C, ras/mitogen-activated protein kinase(M-APK)와 같은 신호 전달 체계의 이상, 세포 주기와 세포사를 조절하는 체계의 이상들이 단백의 과 발현이나 돌연변이와 같은 형태로써 관찰된다[3]. 또한 혈관 신생을 촉진하는 변화들이 관찰되고 종양 관련 항원들이 발현되기도 한다. 이러한 다양한 표적들에 선택적으로 작용하는 표적 치료 약물들이 매우 빠른 속도로 개발되고 있어서 이제는 개발되는 약물들을 모두 열거하기도 어려울 지경이다. 본 고에서는 (가)현재 사용되고 있는 항암 화학 약물들에 대한 간단한 정리와 함께 (나)표적 치료 약물들을 소개하고자 한다.

Address for correspondence : **Young Chul Kim, M.D.,** Department of Medicine, Chonnam National University Medical School, Hwasun Hospital 160 Ilsim-ri, Hwasun, Jeollanam-do 519-809, Korea
Phone : 82-61-379-7614 Fax : 82-61-379-7628
E-mail : kyc0923@jnu.ac.kr

가. 항암 화학 치료 약물들과 병합 처방들.

A. 비소세포 폐암

국소적인 치료(수술, 방사선)가 어려운 진행된 비소세포 폐암에 대한 1차 항암 화학 치료는 2가지 약제를 병합하여 치료하는 것이 권장된다. Platinum계 약물과 Taxane 또는 Gemcitabine을 병합하거나 비 Platinum계 dirannf들의 병합도 가능하다[4]. Platinum은 Carboplatin 보다는 Cisplatin이 효과 면에서 약간 더 우월하므로 완치를 목적으로 하는 항암-방사선 동시 치료나 adjuvant chemotherapy는 Cisplatin을 선호한다[5,6]. 진행된 비소세포폐암에 대한 1차 치료로써 ECOG(Eastern Coorporative Oncology Group)에서 발표한 4가지 병합 처방 (Paclitaxel/Carboplatin, Paclitaxel/Cisplatin, Docetaxel/Cisplatin, Gemcitabine/ Cisplatin)의 비교 연구[7] 결과 어떠한 처방도 다른 처방들에 비하여 효과 및 생존 기간에 있어서 우월하지 않았다. 그러나 최근에 한 중재 분석 연구에서 Gemcitabine/platinum 병합 치료가 다른 병합 치료들보다 생존 기간을 약간 연장함이 보고되었고[8], 대한

폐암 연구회에서는 한국인을 대상으로 무작위 배정 3상 연구를 진행 중이다[9].

고령이거나 ECOG 수행 능력 지수가 2점인 경우는 단독 치료도 가능하다. 또한 관해를 보이지 않는 경우 4주기 이상 치료는 하지 않으며 효과가 있는 경우도 6주기까지만을 치료하도록 권장된다. 특히 근치 목적의 방사선 치료를 함께 투여하는 경우는 4주기 이내로 완료하도록 권장한다[4]. 1차 치료 이후 재발한 경우에는 2차 치료 약물로 Docetaxel 또는 Pemetrexed가 인정된다[2]. 비소세포 폐암에서 사용되는 몇 가지 약제들을 간단히 기술하고 투여할 때 주의할 점들을 정리한다.

Paclitaxel은 북미산 주목 나무에서 추출한 taxane으로 tubulin의 분해를 억제하여 microtubule을 stabilize 시키므로 세포 주기 중 M phase에 세포 독성을 발휘한다. 보통 3주 간격으로 135~175mg/m^2로 투여되며 골수 억제, 간 기능 이상의 정도에 따라 감량하여 투여한다. Anaphylaxis와 같은 부작용이 발생할 수 있으므로 dexamethasone 10-20mg, diphenhydramine 50mg, 그리고 cimetidine 300mg 또는 ranitidine 50mg을 30분 전에 정맥 주사한다. 5% glucose 또는 0.9% NaCl 수액에 혼합 조제하여 0.22 micron in-line filter를 장착한 non-PVC set(예, polyethylene)를 이용하여 1시간 동안 정주한다. Platinum과 병합 치료하는 경우 platinum보다 먼저 paclitaxel을 투여하는 것이 효과가 더 좋으면서 골수 억제도 적다.

Docetaxel은 유럽산 주목 나무에서 추출한 taxane으로 paclitaxel과 마찬가지로 tubulin의 분해를 억제하여 M phase에 세포 독성을 발휘한다. 보통 3주에 75mg/m^2로 투여되며, 빌리루빈 상승이나 1.5배 이상의 간효소 상승이 있으면 사용하지 않는다. 투여 후에 발생 될 수 있는 수액 저류(흉수, 복수, 말초 부종)와 과민반응(저혈압, bronchospasm, rash)을 감소시키기 위하여 투여 전부터 prednisolone을 5 mg씩 하루 2번 투여한다. 5% glucose 또는 0.9% NaCl 수액에 혼합 조제하여 1시간 동안 정주하며, Platinum과 병합 치료하는 경우 platinum보다 먼저 docetaxel을 투여하는 것이 효과가 더 좋으면서 골수 억제도 적다.

Gemcitabine은 pyrimidine 길항제로써 DNA polymerase와 Ribonucleotide reductase를 억제하여 S phase에 세포독성을 발휘한다. 보통 3주 간격으로 2회 1250mg/m^2를 0.9% NaCl 100mL에 희석하여 1시간 이내에 투여하고 골수 억제의 정도에 따라 용량을 조절한다.

Vinorelbine은 반합성 vinca alkaloid로써 tubulin에 결합하여 microtubule의 형성을 억제하므로 mitotic spindle의 형성을 억제하여 M-S phase에 세포 독성을 발휘한다. 3주 간격으로 30mg/m^2를 platinum이나 gemcitabine과 함께 2회 투여하고 골수 억제나 간 기능 이상의 정도에 따라 투여 용량을 조절한다. 조제는 5% glucose 또는 0.9% NaCl 수액 50 mL에 혼합하여 5-10분 동안에 정주하고 200-250mL의 수액을 추가로 더 주사하여 혈관염을 예방한다. 혈관 외로 약물이 유출된 경우는 250U의 hyaluronidase를 6mL saline에 mix하여 피하 주사 하고 주사 부위를 따뜻하게 하여 거상시켜준다. 냉 시프와 스테로이드는 사용하지 않는다.

Cisplatin은 DNA에 cross-link 형태로 결합하여 이중 나선 구조를 변형시키고 DNA 합성을 억제한다. 투여 전에 1~2 L의 수액을 미리 투여하고 약물을 투여하는 날은 소변량을 100 mL/hr 이상 유지시키기 위해 추가적인 수액과 함께 furosemide와 mannitol을 함께 투여한다. 주사 set에 알루미늄은 피해야 하며, 60~75 mg/m^2 를 0.9% NaCl 수액에 혼합하여 주사하고 신기능과 골수 억제 정도에 따라 용량을 조절한다.

Carboplatin은 Cisplatin과 비교하여 신독성 등 부작용들이 적으나 골수 억제는 더 심하다. Cisplatin 처럼 다량의 수액과 이뇨제를 투여하지 않아도 되고 신장 기능에 따라 용량을 조절하여 5% glucose 용액으로 혼합하여 주사한다.

Pemetrexed(Alimta, LY231514, MTA)는 엽산 대사에 관여하는 3개의 효소들(thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, glycinamide ribonucleotide formyltransferase)을 억제하는 최근 개발된 항대사 항암 약물이다. Pemetrexed는 비소세포폐암을 대상으로 2-3상 연구들에서 1-2차 단독 요법으로 효과가 입증되었다. 또한 2차 요법으로써 docetaxel 단독치

료와 비교하였을 때도 부작용은 경미하면서도 비슷한 효과를 보여 국내에서도 2차 치료 약물로 곧 사용될 수 있을 것이다[10].

B. 소세포 폐암

소세포 폐암은 아직 Etoposide와 Platinum 병합 치료가 표준이며 Platinum은 Carboplatin 보다는 Cisplatin이 효과 면에서 더 우월하다. 따라서 완치를 목적으로 하는 제한기 소세포 폐암은 Etoposide/Cisplatin(EP)와 동시에 방사선 치료를 시행함으로써 18~24개월의 중앙생존기간, 40~50%의 2년 생존, 3% 이내의 치료 관련 사망률을 보인다[11]. 그러나 전이기 소세포 폐암은 완화를 목적으로 하므로 Etoposide/Carboplatin(EC)도 흔히 이용되며, Irinotecan/Cisplatin(IP)가 EP보다 더 높은 효과를 보임이 보고되었으나[12] 진행되는 연구 결과들의 검증을 기다려야 한다.

Etoposide는 topoisomerase II 억제제로써 S-G2 phase에 세포 주기를 정지시킨다. 3주 간격으로 100 mg/m^{2}로 3일 동안 투여하며 골수 억제, 신장, 간 기능 장애 정도에 따라 투여 용량을 조절한다.

Topoisomerase-I 억제제인 Topotecan, Irinotecan 그리고 Bellotecan이 최근 개발되어 1차 또는 재발한 소세포 폐암을 대상으로 사용되고 있다. S phase에 세포 독성을 발휘하는 약물들로써 골수 억제, 신기능 장애의 정도에 따라 용량을 조절하면서 투여한다. Irinotecan은 3~4주 주기로 60~100mg/m^{2}를 2~3회 투여하고, topotecan(1.5mg/m^2/day)이나 bellotecan(0.5 mg/m^2/day)은 3주 주기로 5% glucose 용액 100cc에 희석하여 5일간 정주한다.

나. 표적 치료 약물들

비소세포 또는 소세포 폐암에 대하여 최근에 개발되고 있는 표적 치료들을 대상에 따라 구분하면 (A) receptor tyrosine kinases(TK), (B) non-receptor TK, (C) Apoptotic pathway, (D) Angiogenesis, (E) Retinoid acid receptors, (F) Matrix metalloproteinase, (G) Tumor antigen 등이다[13,14]. 신호전달 체계에서 TK들은 폐암에서 가장 흔히 변화가 관찰되는 dominant oncogene들이다. TK는 receptor TK와 non-receptor TK로 구분된다.

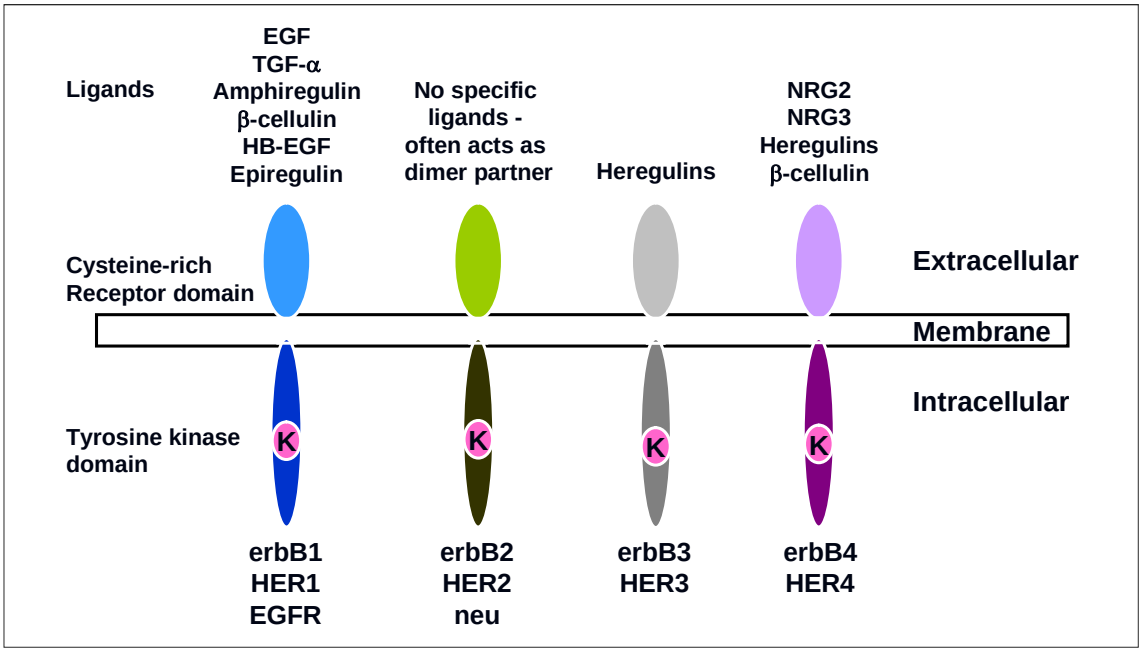

Figure 1. The EGFR (erbB) family

A. Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase

정상 세포와 마찬가지로 암세포도 growth factor receptor TK들의 활성화에 의하여 증식, 세포사(apoptosis), 혈관신생, adhesion, motility등이 조절된다. 세포 표면에 위치하는 receptor TK들은 epidermal growth factor receptor (EGFR, HER1, erbB-1), erbB-2 (HER-2/neu), erbB-3 (HER-3) 그리고 erbB-4 (HER-4) 4가지가 알려져 있다. 이 수용체들은 당단백들로써 세포 바깥에는 N-말단이 있어서 성장 인자와 결합하는 역할을 하고 세포막을 통과하는 alpha helix를 경유하여 세포 내에 위치하는 Tyrosine kinase 활성을 갖는 C 말단으로 구성된다(그림 1).

성장 인자가 세포 바깥의 N-말단에 결합하면 같은 혹은 서로 다른 종류의 receptor TK들과 서로 짝을 이루어(dimerization) 세포막 내의 TK를 활성화 시킨다. 그 결과 phospholipase C, 또는 ras/MAPK 와 같은 신호 전달 체계가 활성화된다(그림 2). 정상 세포들에서는 수용체 TK의 활성도가 세밀하게 조절을 받고 있지만 암세포에서는 TK 유전자의 증폭, 돌연변이, 구조적인 재구성 등의 결과로 잘 억제되지 않으면서 암세포의 특성을 보이게 된다[15].

A-1. HER-1 (EGFR)

EGFR은 비소세포폐암을 포함한 다양한 고형 암에서 과 발현 되고 있다. EGFR의 과 발현은 진행된 병기와 불량한 예후와 관련된다. EGFR이 활성화 되면 세포를 증식시키고, 세포 고사를 억제하며, 침투 전이하도록 하고 혈관 신생을 촉진함으로써 결국 종양의 성장과 진행을 촉진하게 된다. EGFR이 활성화되는 또 다른 기전은 EGFR 유전자의 돌연변이 결과, TK가 활성화된 채로 존재하거나 성장 인자와 결합하는 세포외 domain이 truncate되어 있어서 성장 인자의 존재와 무관하게 활성화되기도 한다[16].

EGFR의 활성화를 억제하는 몇 가지 약제들이 개발되어 비소세포 폐암에 사용되고 있는데 대표적인 약제들은 저분자 TK inhibitor(TKI), 단클론 항체들이다(표 1). 저분자 TKI들은 모두 경구로 투여 가능하며 피부 증상(dry skin, acneiform rash) 외에 부작용은 적은 편이다[17].

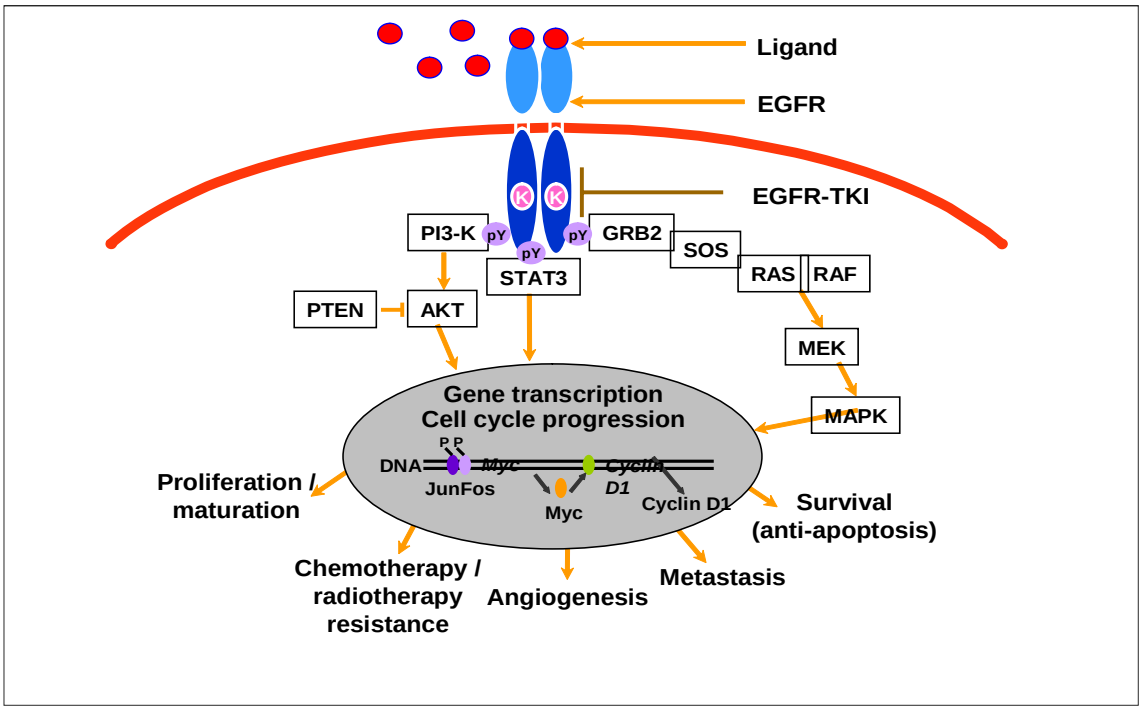

Figure 2. EGFR signal transduction in tumor cells and EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). The symbol 'K' represents EGFR tyrosine kinase.

Table 1. List of Targeted Therapies

Target		Generic designation	Trade Name	Company
Receptor TK				
EGFR	Quinazoline	ZD1839, Gefitinib	Iressa	AstraZeneca
	Quinazoline	OSI-774, Erlotinib	Tarceva	Genentech
	TK inhibitor	CI 1033	-	Pfizer
	Monoclonal Ab	IMC C225, Cetuximab	Erbitux	BMS
HER2/Neu	Monoclonal Ab	Trastuzumab	Herceptin	Gentech
C-kit	TK inhibitor	STI571, Imatinib	Gleevec	Novartis
Non Receptor TK				
Ras	Farnesyl transferase Inhibitor	R115777, Tipfarnib SCH 66336, Lonafarnib	Zarnestra Sarsar	Johnson & J. Schering Plough
Raf kinase	Antisense oligo	ISIS 5132		ISIS
	Kinase inhibitor	Bay43-9006, Sorafenib		Bayer
PKC	Macrolide lactone	Bryostatin		
	Antisense oligo	ISIS 3521, Affinitak		ISIS
Apoptosis				
CDK	CDK inhibitor	Flavopiridol		
PDE	PDE inhibitor	Exisulind	Aptosyn	OSI pharma
Bcl-2	Antisense oligo.	G3139, Oblimersen Na		
Angiogenesis				
VEGF	Monoclonal Ab	Bevacizumab	Avastin	Genentech
	Receptor TKI	SU5416, SU6668, ZD6474		Sugen AstraZeneca
COX-2	COX-2 inhibitor	Celecoxib	Celebrex	Pfizer
Aminopeptidase	Synthetic fumagillin	TNP-470		
Retinoid Receptor				
RXR	Retinoid	Bexarotene	Targretin	Ligand
MMP				
Matrix	MMP inhibitor	Marimastat		British Biotec
Metaloproteinase	MMP inhibitor	BAY 12-9566		Bayer
Immune Therapy				
NSCLC cells	Irradiated tumor cells engineered to secrete GM-CSF	GVAX		Cell Genesys
Tumor cells	Killed M. vaccae	SRL172		SR pharma
GD3 ganglioside	Antiidiotypic Ab	BEC2/BCG		ImClone sys
NCAM	Antibody+Ricin	N901-bR		
GRP	Mono. Antibody	2A11		

A-1-1. Gefitinib

Gefitinib(ZD1839, Iressa®)은 quinazoline계 약물로써 EGFR의 TK domain을 표적으로 하는 TKI이다. 1상 임상 실험에서 gefitinib 단독 치료가 비소세포 폐암에서 가장 효과적이었기 때문에 주로 비소세포 폐암을 대상으로 임상 연구들이 진행되어 왔다.

IDEAL(Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung studies)[18,19]은 EGFR 발현 여부를 구분하지 않고 gefitinib을 단독으로 투여한 2상 연구들이다. IDEAL-1[19]에서는 210 명의 IIIB 병기 이상의 최소 한 가지 항암치료 이후 재발한 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 하였다. 하루 투여량 250 mg 또는 500 mg을 비교하여 조사한 결과 반응율은 (18.4%와 19 %), 무진행 생존기간은 (2.7개월과 2.8 개월), 그리고 중앙 생존기간은 (7.6개월과 8.0개월)로 서로 비슷하였으나 하루 250mg을 투여한 군에서 부작용의 빈도가 유의하게 낮았다. 질병 관련 증상들의 호전은 40~37 %의 환자들에서 그리고 삶의 질 지수(QOL, FACT-L) 또한 24~22 %에서 호전되었다. 무진행 생존기간은 질병 관련 증상들의 호전이 관찰된 환자들에서 2배 정도 연장되었다.

IDEAL-2[18] 다기관 공동 연구는 IDEAL-1과 비슷

하게 계획되어 최소한 2 가지 항암 치료 이후 재발한 216명의 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 진행되었다. IDEAL-1과 같이 두 가지 약제의 용량에 따라 치료 효과는 서로 다르지 않았는데, 반응율은 (12%와 9%), 중앙생존기간은 (7개월과 6개월) 그리고 1년 생존율은 (27%와 24%)을 각각 보였다. 질병 관련 증상의 호전은 44~40 %에서 관찰되었고 부분 관해 또는 안정화(stable disease)를 얻은 환자들의 96~73%에서 증상의 호전이 관찰되었고 증상의 호전이 있었던 군이 그렇지 않은 군과 비교하여 유의하게 중앙 생존기간이 연장되었다 (13개월과 5개월). 위와 같은 근거들로써 2003년 미국 FDA에 3차 요법으로 허가되었고 미국 암학회의 치료 권고안에도 등록되었으며[4], 국내 식약청과 심평원 심사기준에서도 2004년 6월 이후로 역시 3차 요법으로 허가되었다.

Gefitinib의 효과는 비교적 항암화학 치료에 저항을 보이는 기관지 폐포암에 특히 좋은 효과를 보인다. 미국에서 이루어진 139명의 비소세포 폐암을 대상으로 한 연구20에서 21명(15%)에서 부분 관해를 얻었는데, 기관지 폐포암이 다른 선암들보다 38 vs. 14%로 반응율이 높았고, 비흡연자가 흡연자에 비하여(36%와 8%), 여성이 남성에 비하여(19%와 8 %) 반응율이 높았다. 이러한 반응을 예측할 수 있는 특성들은 최근 국내[21]와 대만[22]에서의 보고 그리고 저자들의 성적[23]에서도 일치하고 있다.

HER-2를 겨냥하는 trastuzumab은 HER-2/neu-(c-erbB-2) 유전자가 증폭된 종양에서 주로 효과를 보이지만, gefitinib의 효과는 EGFR 단백의 발현 정도와는 무관하다[23,24]. Gefitinib에 효과는 80% 이상에서 보통 1개월 이내에 관찰되며 1주 이내에 극적인 종양 관련 증상의 호전과 방사선 소견의 호전이 관찰되기도 한다[23]. 이러한 빠른 효과를 보이는 기전으로 gefitinib에 반응을 보이는 비소세포 폐암 세포들은 EGFR의 하부 신호 전달 체계인 Akt가 인산화(활성화)되어 있음이 보고되었고[25], gefitinib에 대한 효과를 보이는 종양 세포들은 Akt 신호전달 체계의 활성화 결과 세포 고사가 억제되는 기전에 생존을 의존하고 있는데(Oncogene addiction)[26], 다양한 방법들로써 Akt를 억제하게 되면 바로 세포 고사에 빠지는 것을 보고하였다[27].

또한 gefitinib에 관해를 보였던 9명 중 8명에서 EGFR 유전자의 TK domain에서 돌연변이가 발견되었고, 효과가 없었던 환자들에서는 돌연변이가 발견되지 않았다[28]. EGFR의 신호 전달 체계를 활성화시키는 돌연변이들의 결과 암세포의 생존이 EGFR의 활성화에 의존하고 있다가, EGFR TKI에 의하여 세포 사에 이르는 것을 추정할 수 있다. 이러한 EGFR 유전자의 돌연변이는 후속되는 연구들에서도 확인되고 있는데[22,23,29-31], 돌연변이를 획득한 kinase의 ATP cleft 구조가 변화되면서 gefitinib에 더 쉽게 억제되는 것도 가능한 기전으로 제기되었다[26].

Gefitinib에 반응하는 EGFR mutation은 EGFR 유전자의 tyrosine kinase domain 부위인 exon 18, 19, 20, 21에서 관찰된다. 국내의 보고들[23,31]에서는 비소세포 폐암 조직의 약 20%에서 돌연변이가 관찰되었고 돌연변이가 관찰되는 경우 90% 이상에서 gefitinib에 임상적인 호전을 보였다. 그러나 관해를 보인 환자들도 결국 15~22개월 정도 치료 과정 중에 재발이 관찰된다. 최근에 재발한 종양 조직에서 EGFR 유전자의 exon 20에 새로운 돌연변이가 발견되어(T790-M)[32,33] 약제 내성의 한 가지 기전이 알려져서 이를 극복하기 위한 연구들이 진행 중이다. 또한 T790M 돌연변이 없이 gefitinib에 불응하면서 성장하는 종양 세포는 gefitinib-EGFR complex가 세포 내로 이동하면서 서로 해리되어 gefitinib에 내성을 보이는 기전도 보고되었다[34].

또한 EGFR 돌연변이는 K-ras 유전자의 돌연변이와 서로 중첩되지 않으면서 독립적으로 발견되고 K-ras 유전자의 돌연변이가 있는 경우 EGFR TKI에 내성을 보인다[35]. 비흡연자, 여성에서 TKI에 감수성이 좋은 EGFR 돌연변이가 흔한 반면에, 흡연자에서는 내성을 보이는 K-ras 유전자의 돌연변이가 발견되므로 이제는 조직형 외에도 유전자형으로 구분하여 폐암을 분류하고 치료에도 응용하는 시대가 도래하고 있다.

2004년 12월 예비 발표된 Iressa Survival Evaluation in Lung cancer (ISEL) 연구에서 항암화학 치료에 실패한 비소세포 폐암 1692명에서 이레사 투여

에 따른 생존기간의 연장은 통계적 유의 수준에 도달하지 못하였다. 그러나 선암 환자들의 분석에서는 이레사 투여 군에서 생존 기간이 연장되는 경향(위험도 0.83, 중앙생존 6.3개월과 5.4개월, p=0.07)을 보였고 동양인과 비흡연자 군을 각각 대상으로 한 분석에서는 이레사 투여군에서 생존 기간이 유의하게 연장되었다[36]. 그러나 gefitinib에 반응군과 비반응군 간에는 분명한 생존 기간의 차이가 관찰되고 있으며, 단기간 치료로 반응을 쉽게 평가할 수 있고, 임상상과 유전자 분석을 이용한 반응 군의 예측도 어느 정도 가능한 상황에서 무작위 배정 연구 결과 보다는 환자와 종양의 특성에 따른 맞춤 치료를 고려해야 할 것이다[37].

항암화학 치료와 geftinib의 병합 치료를 위한 전임상 단계의 연구들에서는 taxane, gemcitabine, platinum 제제들과 gefitinib을 함께 사용하였을 때 세포 독성이 크게 증가됨이[38,39] 보고되어 시행된 1상 임상 시험에서 gefitinib과 carboplatin, paclitaxel을 함께 투여한 환자들 중 7명에서 부분 관해를 얻었고 9명에서는 안정화를 얻을 수 있었다[40].

이러한 근거로부터 미주와 유럽에서 각각 gefitinib을 carboplatin/paclitaxel 또는 gemcitabine/cisplatin 치료와 병합하거나 항암 화학 치료만 시행하는 다기관 3상 무작위 배정 연구가 진행되었다. 그러나 INTACT(Iressa NSCLC Trials Assessing Combination Treatment)[41,42]라 불리는 두 연구에서 각각 1000명 이상의 환자들을 대상으로 조사하였으나 두 가지 연구 모두 치료의 반응, 무진행 생존기간, 생존에 있어서 항암화학 약물 추가의 효과를 증명하지 못하였으므로 아직까지 단독 요법으로만 사용되고 있다.

Gefinitib 뿐만 아니라 erlotinib과 같이 EGFR을 겨냥하는 약물들은 여드름과 비슷한 피부 발진을 보이는데, 피부 발진의 정도가 항암 효과와 비례하는 것으로 보고되고 있다. INTACT 연구들에서 간질성 폐렴의 빈도는 gefitinib과 항암화학 치료를 병행한 군과 항암 화학 치료만을 시행한 군간에 약 1% 정도로써 서로 차이가 없어서 분명한 연관 관계를 결론짓기는 어렵다[41,42]. 그러나 간질성 폐렴이 일본인에서는 약 2% 백인에서는 0.3%로써 전체적으로는 gefitinib 사용 환자들의 약 1%에서 관찰되었고 이들 중 약 30%가 간질성 폐렴으로 사망하게 되므로 gefitinib을 사용하는 도중에 간질성 폐렴의 발생이 관찰되면 즉각적으로 투여를 중단하는 것이 현재까지는 필요하다[43].

Gefitinib은 뇌 및 중추 신경계 전이 병소에도 항암 효과를 보임이 보고되고 있으나[44-46], 뇌와 수막은 gefitinib 사용 중 폐암이 재발하는 흔한 병소이기도 하다[47].

A-1-2. Erlotinib

Erlotinib(OSI-774, Tarceva®)은 gefitinib과 같은 quinazoline계 약물이다. 2상 임상 연구에서 57명의 비소세포 폐암 환자들에게 erlotinib(150mg/일)을 단독으로 투여하였을 때, 12% (1 완전관해, 8 부분관해)의 반응율을 보였고, 중앙생존기간은 8.4개월, 40%가 1년 이상 생존하였다[48]. 치료에 따른 부작용도 크지는 않았고 피부 발진과 설사가 각각 73%, 56%에서 관찰되었다.

이후로 1-2차 치료에 실패한 비소세포 폐암 환자 731명을 대상으로 erlotinib과 위약 대조군 임상 시험(BR21)이 시행되었는데, 반응율은 9%에 불과하였지만, 중앙생존기간이 erlotinib을 사용한 군 6.7 개월에 비하여 위약 대조군 4.7 개월로써 유의한 차이를 보였다[49]. 이 자료를 근거하여 미국 식약청은 2차 치료부터 투여를 인정하여, 국내에서도 곧 사용이 가능할 전망이다. Erlotinib 역시 선암, 비흡연자, EGFR 의 발현이 치료에 좋은 반응이 예측되는 인자들이다[50]. Gefitinib과 마찬가지로 erlotinib도 carboplatin/paclitaxel 또는 gemcitabine/cisplatin과 병합하는 두 개의 3상 임상 연구가 계획되어 환자 모집을 마무리 한 상태이나 병합 치료의 이점은 없는 것으로 보인다.

A-1-3. CI-1033

다른 약물로 CI-1033는 4가지 EGFR 단백에 대한 비특이적이면서 비가역적인 억제약물이다. Gefitinib과 같이 CI-1033 도 mitoxantrone과 topoisomerase I 억제제의 세포독성 효과를 증가시키므로[51] 임상 연구가 진행 중이다.

A-1-4. Monoclonal Antibodies

EGFR의 세포외 구조에 대한 생쥐 유래의 유전자가 포함된 키메릭 항체인 Cetuximab (IMC-C225, Erbitux®)은 EGF receptor TK를 완전히 억제하여 G1 세포 주기에 정지시킨다[52]. 전임상 연구들에서 cetuximab을 cisplatin, doxorubicin, topotecan, paclitaxel등 항암 화학 치료제와 병합하였을 때 세포 독성이 증가됨이 보고되었다[53]. 20명의 1차 치료에 실패한 비소세포 폐암 환자들에게 Docetaxel과 병합치료를 시행한 2상 연구에서 4명의 부분 관해와 함께 6명에서 안정 상태를 얻을 수 있어서[54] 3상 연구가 진행중이다.

Cetuximab과 달리 Abx-EGF는 완전한 인간형의 단클론 항체로써 특이적으로 인간의 EGFR에 결합하므로 부작용이 더 적을 것으로 기대되지만 아직 연구단계이며 1상 임상 시험에서 9명 중 2명의 비소세포 폐암에서 안정 상태를 얻어서[55] 2상 연구로 진행 중이다.

A-2. HER-2 (HER-2/neu, c-erbB-2)

HER2/neu는 c-erbB-2로도 알려져 있는 또 다른 RTK 유전자로써 역시 TK 효소 활성을 가지고 있는 185kD의 당단백 수용체를 생산한다. 약 25-30%의 비소세포 폐암에서 과발현되어 발견되는데 대부분 선암이며 HER2/neu의 과발현은 불량한 예후와 관계된다. 소세포 폐암의 일부에서도 과발현되는데 역시 짧은 생존기간을 예측하게 하는 예후인자이다[56].

이 HER2/neu에 대한 인간형의 단틀론 항체가 trastuzumab (Herceptin®)으로써 전이된 유방암에 단일 치료 또는 병합 치료로써 효과를 발휘한다. 폐암에 대해서도 항암화학 치료와 병합되었을 때 세포 독성이 증가함이[57] 보고되어 임상 시험들이 진행 중이다.

현재까지 2상 임상 연구들이 비소세포 폐암을 대상으로 진행되고 있는데, HER-2/neu를 과발현하는 비소세포 폐암만을 대상으로 paclitaxel/carboplatin과 함께 투여하였을 때 반응율은 25% 이었고 1년 생존율은 42%를 보였다[58]. 다른 연구에서는 14명을 대상으로 gemcitabine/cisplatin과 함께 Herceptin을 투여하여 평가 가능한 12명 중 6명에서 부분 관해를 얻었고 5명의 안정화를 얻었다[59].

이후로 gemcitabine/cisplatin과 Herceptin을 병합하거나 항암화학 치료만을 시행한 군을 비교연구[60]하였지만 Herceptin 투여군의 반응율, 생존기간 등이 항암화학 치료만을 시행한 군보다 오히려 낮아서 병합치료의 잇점은 증명할 수 없었다. 그러나 최근 HER2에 대한 sequencing 결과 EGFR과 마찬가지로 tyrosine kinase 부위의 HER2 gene에 mutation이 발견되어서 mutation 여부에 따라서 치료 효과에 차이가 있을 가능성이 제기되었다[61].

A-3. C-kit

C-kit는 145kDa의 receptor TK이다. 이 수용체에 결합하는 인자(ligand)는 stem cell factor(SCF) 또는 Steel factor 라고 알려져 있는 mast cell growth factor이다. C-kit는 소세포 폐암과 비소세포 폐암을 포함한 다양한 종양에서 활성화되어 발견되며, 다양한 기전으로 C-kit가 활성화되어 있다[62]. 소세포 폐암 세포주의 28~81%에서 c-kit가 발현되어 있고, 소세포 폐암의 70%에서 c-kit와 SCF가 함께 높게 발현됨이 보고되었다[63].

만성 골수성 백혈병의 Bcr-Abl TK를 겨냥하여 개발된 TK 억제제인 Imatinib (Gleevec®)은 c-kit 돌연변이가 있는 다른 종양들에서도 효과를 발휘한다16. 그러나 c-kit와 그 ligand의 발현이 증가된 소세포 폐암에서도 효과를 보일지는 확실하지 않다. 체외 실험에서 imatinib은 소세포 폐암 세포주의 성장을 억제하였으나64, 세포사멸 (cytocital) 보다는 세포정지 (cytostatic) 효과를 보여주었고 c-kit 발현 정도와 상관관계를 보였다. 항암화학 치료와 병행할 때에 상승효과를 보일지는 아직 확인되지 않았다.

19명의 소세포 폐암 환자들 대상으로 2상 임상 시험에서 imatinib에 반응을 보인 환자는 없었고 단지 1명만이 90일 동안 안정화를 유지하였다. 이들 중 28%에서만 c-kit을 면역조직화학적으로 발현하고 있었기에 추가적인 연구가 필요하다[65].

B. Non Receptor Tyrosine Kinase

B-1. Ras

비소세포 폐암을 포함한 많은 암종에서 ras/MAPK 신호전달체계가 활성화되어 발견되므로 이 전달체계 내의 다양한 물질들을 겨냥한 약물들이 개발되고 있다. 비소세포 폐암의 약 40%에서 돌연변이가 관찰되는 Ras는 ISIS 2503, farnesyl transferase inhibitors(FTIs) 그리고 peptide vaccines과 같은 다양한 방법으로 억제될 수 있다[13]. 다양한 FTI들(Tipifarnib, Lonafarnib)을 단독으로 또는 항암화학 치료와 함께 투여한 1~2상 연구들이 발표되고 있다[66,67].

B-2. Raf

Raf kinase를 표적으로 antisense molecules인 ISIS 5132는 paclitaxel/carboplatin 과 병합 치료 하였을 때 길항 작용이 의심되기도 하였다[68]. Raf-1 kinase 억제제 BAY 43-9006(Sorafenib)은 아직 연구결과들을 기다려 보아야 한다.

B-3. Protein Kinase C

Protein Kinase C(PKC)는 serine/threonine protein kinase로써 활성화된 ras로부터 신호를 받아서 전달하여 세포의 성장, 증식, 분화, 사망 등을 조절하게 된다. PKC level은 비소세포 폐암 등 암세포들에서 상승되어 있어서[69], PKC를 억제함으로써 세포 분화를 촉진하고 항암제의 세포 독성을 증가시킬 수도 있다[15].

Bryostatin은 해양 생물인 Bugula nerutina로부터 추출된 macrolide lactone으로써 PKC를 억제하여 강력한 항암 작용을 보이며 다른 항암 약물들의 효과를 증가시키므로[70], Paclitaxel과 함께 투여하는 2상 임상연구가 진행되었으나 부작용 외에 상승 효과는 없었다[71].

Antisense oligonucleotides는 상보적인 RNA 염기구조를 갖는 oligonucleotides를 이용하여 mRNA가 단백으로 표현되는 과정을 억제하는 방법이다. Affinitak(ISIS 3521, LY90003)은 PKC-alpha mRNA를 선택적으로 억제하는 20염기의 antisense oligonucleotide로 비소세포 폐암을 대상으로 몇 가지 항암 화학 치료 약물과 동시 치료의 효과가 연구되고 있다[72].

C. Cell Survival and Apoptosis

C-1. Cyclin dependent kinase(CDK)

세포 주기는 수많은 단백들의 조절을 받고 있다. G1 기의 세포 주기로부터 retinoblastoma(RB) 단백을 CDK들이 인산화 시킴으로써 E2F를 분리시켜서 S기로 진행된다. CDK가 활성화되기 위해서는 cyclin(A, B, C, D, E) 단백들의 역할이 필요한데, Cyclin들 중에서 특히 D와 E는 폐암에서 과발현되어 있다.

CDK를 억제하는 flavopiridol은 CDK의 ATP 결합부위를 차단함으로써 CDK 효소를 억제하고 그 결과 RB단백의 E2F분리를 억제하여 세포 주기가 진행되지 않도록 하는 약물이다. 그러나 비소세포 폐암에서 flovopiridol 단독치료 결과는 실망적인데 20명의 4병기 환자들에게 초치료로써 투여한 결과 관해를 보인 경우는 없었고 6명에서만 안정화를 보였다[73].

C-2. cGMP phosphodiesterase(PDE)

Cyclic GMP(cGMP)는 G-protein과 결합하여 신호를 전달함으로써 세포 고사를 유도한다[74]. cGMP는 PDE에 의하여 GTP로 인산화되는데 exisulind (Apto\syn®)는 경구 투여가 가능한 PDE 억제제로써, cGMP 농도를 높임으로써 암세포의 고사를 유도한다[75].

Exisulind 역시 다른 항암화학 치료 약물과 상승효과가 보고되어 1-2상 임상 시험에서 docetaxel과 함께 투여되었을 때 약 50%의 안정화를 얻어서[76] 2-3상 연구가 진행 중이다[77].

C-3. P53 유전자

염색체 17p13.1에 위치하는 P53 유전자는 G1 phase에서 세포주기가 진행되지 않도록 역할을 하는 전사인자(transcription factor)인 P53 단백을 생산한다. 정상적인 p53은 세포의 DNA가 손상을 받았을 때 세포의 성장을 억제시키고 cell cycle을 정지시켜서 DNA를 복구하도록 하고 한편으로는 세포를 고사시키기도 한다. P53 유전자가 돌연변이를 갖고 있거나 소실되어 p53 단백의 정상적인 기능을 잃게 되면 세

포는 DNA 손상에 더 취약해 지고 손상된 DNA를 가진 채로 성장, 분열하게 되므로 결국 암을 발생시킬 수 있어서 암 억제 유전자로 분류된다.

P53의 돌연변이는 비소세포 폐암의 약 60%에서 발견되고 특히 흡연자에서 발생된 폐암에 더 높은 빈도로 발견된다[78]. P53의 정상적인 기능과 항암 치료에 따른 세포고사 유도 기능이 치료 효과에 필요하므로 p53의 기능이 소실된 암세포에 정상 P53 유전자를 넣어주는 유전자 치료가 시도되고 있다[79].

초기의 1상 연구에서는 p53 돌연변이를 가지고 있는 재발된 9명의 비소세포 폐암 환자들에게 retroviral vector에 정상 p53을 넣어 주사하였다[80]. 3 명에서는 종양의 관해가 관찰되었고 3명에서는 안정화를 볼 수 있었으나 vector의 낮은 세포내 이입율 (transduction efficiency)이 문제가 되었다. 추후로는 adenovirus를 이용하여 더 높은 세포내 이입율을 얻을 수 있었고[81], 24명의 환자들에게 cisplatin과 함께 P53을 주사한 결과 17명에서 안정화, 2명에서 부분관해를 얻을 수 있었다[82]. 그러나 다기관 2상 임상 연구에서 병합 화학 치료와 함께 P53을 주사하였는데 P53 사용에 따른 치료 효과의 상승은 관찰되지 않았다[83].

C-4. Bcl-2

mRNA로부터 단백의 전사를 차단하는 antisense oligonucleotide인 Oblimersen sodium(G3139)은 세포고사를 억제하는 bcl-2 단백의 생성을 억제한다. bcl-2의 과발현은 소세포 폐암의 69~90%에서 관찰되는데, bcl-2의 과발현이 항암화학 치료에 내성 기전의 하나로 이해되고 있다[84]. 소세포 폐암 세포 주들을 이용한 실험들에서 Oblimersen은 세포 고사를 유도하고 항암 약물의 세포 독성을 증가시켰다[85,86].

Rudin 등은 12 명의 항암 치료에 불응한 소세포 폐암 환자들에게 oblimersen과 함께 paclitaxel을 투여하였는데[87], 한 환자에서 관찰된 발진 외에 다른 이상반응은 없었고, 관해를 보인 경우는 없었으나 2명(17%)의 환자들에서 안정화를 얻었다. 이후 진행된 1상 연구에서는 14명의 전이가 있는 초치료 환자 중 12명이 oblimersen과 carboplatin/etoposide 치료에 부분관해를 보였다[88]. 중앙 생존 기간은 12.5개월이었지만 무작위 배정 연구가 추구되어야 할 것이므로 Cancer and Leukemia Group B (CALGB)에서는 초치료 소세포 폐암 환자들을 대상으로 무작위 배정 2상 연구를 진행 중이다.

D. Angiogenesis

혈관의 신생은 암의 성장과 전이를 위해서는 필수적으로 획득되어야 할 특성이다. 혈관 신생의 정도에 따라 전이, 재발의 가능성이 달라지고 생존 기간도 달라짐이 많은 종양에서 관찰되므로 종양의 성장과 전이를 위해 필요한 혈관 신생은 치료의 중요한 표적이 된다.

Vascular endothelial growth factor (VEGF)는 강력한 혈관 신생 촉진 인자로써 비소세포 폐암에서 발현의 증가는 불량한 예후 인자이다. 실험 동물들에서는 VEGF 수용체에 대한 단클론 항체와 같은 혈관 신생을 억제하는 약물들을 사용함으로써 암의 성장을 억제할 수 있다[89].

D-1. 단클론 항체

VEGF에 대한 단클론 항체로 개발된 약물이 bevacizumab (Avastin®, Genentech)이다. Bevacizumab을 단독 또는 carboplatin/paclitaxel과 병합하여 치료하는 무작위 배정 2상 연구[90]에서 99명 환자 중 bevacizumab을 병합한 군의 생존기간, 관해율, 관해 유지 기간이 더 연장되었다. 그러나 6명의 환자들에서 대량 각혈이 발생되었고 그들 중 4명이 각혈로 사망하였다.

이후로 각혈을 보였던 편평상피세포암을 제외한 878명의 비소세포 폐암 환자들에게 carboplatin/paclitaxel과 함께 avastin을 1차 치료로써 투여한 3상 연구에서 항암 화학 약물만을 투여한 군에 비하여 avastin 동시 투여 군의 생존 기간이 연장됨이 최근 발표되어[91] 비소세포 폐암에서 triplet 치료가 doublet 치료보다 우월함을 보인 첫 번째 연구 결과가 되었다. 다른 단클론 항체들을 이용한 연구들도 진행 중이며[14], 이제는 표적 치료 약물들을 병합하는 연구들[92,93]도 진

행되고 있다.

D-2. VEGF receptor TKI

VEGF의 활성을 차단하는 또 다른 방법으로 VEGF 수용체 tyrosine kinase 억제제들(SU5416, SU6668, ZD6474)이 있어서 폐암에서 1~2상 연구들이 진행되고 있으나 아직 그 역할은 밝혀지지 않은 상태이다.

D-3. COX-2 억제제

Cyclooxygenase-2(COX-2)는 arachidonic acid 대사에 관여하는 효소로써, 폐암을 포함한 다양한 종양에서 과발현 되어있고, 조기 비소세포 폐암에서 COX-2의 과발현은 불량한 예후 인자이다. COX-2의 산물인 prostaglandin E2(PGE-2)는 VEGF를 생성하여 암세포 성장을 촉진하고 면역 방어체계를 억제하며, bcl-2를 과발현시키고 다양한 matrix metalloproteinase들을 과발현시킨다.

COX-2 억제제는 폐암 세포주들에서 세포 고사를 유도하므로[94], COX-2를 과발현하는 비소세포 폐암에서 Celecoxib와 같은 COX-2 억제제들은 좋은 효과가 기대된다. Altoki등은 IB에서 IIIA까지의 비소세포 폐암 환자 29명에게 2주기의 paclitaxel/carboplatin과 함께 매일 celecoxib를 투여하였다[95]. Celecoxib 투여 군에서 5명(17%)의 완전 관해를 얻은 반면에 무작위 배정은 아니지만 celecoxib를 함께 투여하지 않고 같은 시기에 항암 화학 치료 만을 시행한 13명의 환자들 중 완전 관해는 한 명도 없었다. 그러나 전반적인 관해율은 양 군간이 각 각 65%와 61%로 유의한 차이는 없었다. Celecoxib 투여 군에서 7명(24%)은 수술 후 병리학적으로 microscopic residual disease만 남은 상태로 확인되었다. 이러한 고무적인 연구 결과에 따라 3상 연구 결과가 기대된다.

D-4. Endogenous angiogenesis inhibitors

초기의 동물 실험들에서는 angiostatin과 endostatin 등 내인성 혈관내피세포 억제제 들이 좋은 효과를 보여 주었으나 인체를 대상으로 한 임상 실험에서 뚜렷한 효과는 관찰되지 않았다[96,97].

TNP-470은 자연적으로 생성되는 혈관신생 억제제인 fumagillin의 합성물로써 혈관내피세포의 증식에 필요한 methionine aminopeptidase 효소를 억제한다. 전 임상 연구에서 실험 동물에게 TNP-470을 투여하면 전이를 억제하고 세포 독성 약물들과 병합하였을 때 효과가 증폭되었다. 32명의 고형암 환자들에게 paclitaxel과 함께 TNP-470를 투여한 1상 연구에서도 고무적인 결과가 보고되었다[98]. 비소세포 폐암 16례 중에서 60%는 다른 항암 처방 후에 2차 이상의 치료로써 투여되었으나 이들 중 6 례에서 부분 관해가 관찰되어서 추가적인 병합 치료 연구가 필요하다.

E. Retinoid receptors

비타민 A와 같은 Retinoid들은 retinoic acid receptors(RARs)와 retinoid X receptors (RXRs) 라는 두 가지 핵 수용체(nuclear receptor)를 경유하여 transcription factor들을 이용한 유전자 발현을 조절하여 세포의 성장과 분화, 면역 기능 조절에 관여한다[99]. 때문에 Retinoid 대사 조절 이상은 암의 발생에 관여될 수 있는데 대표적인 예가 acute promyelocytic leukemia(APML)이다. RAR-alpha gene을 포함한 염색체 전좌(translocation)로 인하여 생성되는 RAR은 retinoic acid에 낮은 민감도를 보여 promyelocyte의 분화가 억제되면서 APML이 발생된다. 따라서 all-trans retinoic acid(ATRA)를 투여함으로써 치료 효과를 얻을 수가 있다.

RAR과 RXR은 비소세포 폐암에서 발현이 저하되어 있어서 암억제 유전자로써의 가능성이 대두되었다[100]. 더불어 RXR은 비소세포 폐암 세포 주의 성장을 억제하는 효과가 있고, 수술로 절제된 폐암 조직에서 RXR-beta 발현이 저하된 경우 예후가 불량함도 보고되었다[101]. Bexarotene (Targretin®)은 RXR에 선택적으로 작용하는 retinoid로써 경구로 투여되며 부작용도 적으며 면역 억제 작용도 없다.

비소세포 폐암에 대하여 항암화학 요법과 더불어 Bexarotene을 투여한 1/2상 연구[102]에서 50%의 안정화를 25%의 부분 관해를 얻을 수 있었다. 이어서 진행된 무작위 이중 맹검 실험에서도 항암화학 치료 후

bexarotene 또는 위약을 투여하였는데, 무병 생존 기간이 bexarotene군이 위약 군보다 긴 경향(177일과 56일)을 보여서 추가적인 연구가 진행 중이다[103].

F. Extracellular Matrix

Matrix metalloproteinases(MMP)는 extracellular matrix를 분해하는 zinc-dependent endopeptidase의 일종이다[104]. 정상적으로는 MMP의 활성은 정교하게 조절을 받지만, 종양세포에서는 과발현되거나 활성화가 조절되지 않음으로써 혈관 신생을 촉진하여 암종의 성장과 침투, 전이에 관여한다[105].

비소세포 폐암에서는 MMP-2와 MMP-9 두 가지 효소의 활성 형이 주변 조직에 비해서 종양세포에서 높게 측정되었고, 이러한 과 발현은 불량한 예후와 관련됨이 보고되었다. 몇 가지 합성 형의 matrix metalloproteinase 억제제(MMPI)들의 세포 독성 항암 약물들과 병합 효과를 관찰한 초기의 연구들에서는 고무적인 결과들이 보고되었으나, 추적된 3상 연구들에서 세포독성 약물등과 병합하였을 때 생존기간의 연장은 증명되지 않았다[106].

소세포 폐암은 비소세포 폐암에 비하여 전이가 더 활발하므로 MMPI의 과발현이 더 중요한 역할을 할 것으로 추정되는데, 약 89%에서 MMP들이 발현되며 3, 11, 14번 MMP의 과발현은 불량한 예후 인자로 보고되었다[107]. 개발된 MMPI중 경구 투여가 가능한 marimastat를 소세포 폐암의 유도화학 요법 이후에 재발까지의 시간을 연장하려는 목적으로 시험되었다. 완전 또는 부분 관해를 얻었던 532명의 소세포 폐암 환자들에게 무작위 배정으로 marimastat를 위약 대조군과 함께 투여하였는데(10 mg 하루 2회 경구)[108], marimastat 투여군과 대조군 간에 진행 기간 및 생존기간에 차이는 없으면서 marimastat 투여 군에서 근골격계 독성으로 인한 삶의 질의 저하가 관찰되었다.

또 다른 MMPI로써 개발된 BAY 12-9566는 700명의 소세포 폐암 환자들을 유도화학 치료 후 위약 대조군과 함께 투여되었는데 중간 결과 분석에서 더 높은 부작용과 질병의 악화율을 보여 조기에 실험이 종료되었다.

G. Immune Therapy

G-1. 종양 관련 항원들

면역 체계를 조절하여 암에 대한 거부 반응을 유도하는 것은 암 치료의 오랜 숙원 중의 하나이다. 암 세포 내외에 위치하는 종양 항원들은 면역 반응을 유발할 수 있는데, 세포 표면에 위치하는 항원들은 대식세포, B 세포, 또는 수지상 세포(dendritic cells)와 같은 antigen presenting cell(APC)에 의하여 endocytosis되어서, class II MHC 분자들과 함께 T세포에게 제공된다. 세포 내에 위치하는 항원들은 보통 peptides 형태로 처리되어 종양 세포 표면의 class I MHC 분자들과 함께 T 세포에게 제공된다.

수 많은 암세포 표면 항원들이 폐암의 면역 치료 대상으로 물색되었다. 예를 들어 비소세포 폐암의 80%에서 발견되는 carcinoembryonic antigen(CEA)을 복제가 불가한 virus vector에 CEA 유전자 형태로 넣어주는 시도가 있었다[109]. 소세포 폐암의 면역 치료를 위한 세포 외 항원들은 ganglioside(fucosyl GM1GM2, GD2, GD3)가 있으며 이러한 표적들을 겨냥한 immune conjugate vaccine들이 연구되고 있다.

G-2. Autologous tumor vaccines

자신의 암 세포 표면에 특이하게 발현되는 항원을 대상으로 면역 반응을 유도하는 방법이다. 면역 보강제를 병합하여 투여하여 면역반응을 유도하는 펩티드 암 백신도 있지만, 최근에는 암세포에서 cytokine을 분비시키는 유전자 조절 백신을 사용하고 있다. Cytokine들은 T 세포를 활성화시킬 수 있는 보조적인 자극을 줄 수 있는데, 전임상 연구들에서는 granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)가 가장 효과적이며 특이적으로 오래 지속하는 CD8+ T 림프구 면역 반응을 유발한다[110].

환자의 종양 세포를 채취하여 GM-CSF유전자를 발현하도록 유전자를 이입 시키고 방사선을 조사한 후 다시 환자에게 투여하는 종양 백신(GVAX®)이 기대되는 성적을 보이고 있다. 4병기 비소세포 폐암만을 대상으로 한 1상 연구에서, 백신을 투여하였을

때 25명 중 18명의 환자들에서 면역 반응이 유도되었다[111]. 백신을 투여하기 전에 이미 수술적으로 완전히 종양이 제거된 두 명의 환자는 43 개월과 42개월 째 재발의 증거 없이 유지되고 있고 다른 5명의 환자들은 최소한 3개월 이상 안정화 상태에 있음이 보고되었다. 또 다른 1-2상 임상 연구에서는 83명의 환자들로부터 종양세포를 채취하여 67명에서 성공적으로 백신을 생산할 수 있었는데[112], 33명의 진행된 비소세포폐암 중 3명과 기관지폐포암 2명에서 6, 18개월 그리고 22개월 이상 지속한 완전 관해를 얻을 수 있었다.

Mycobacterium vaccae균을 가열 살균 처리한 용액인 SRL172는 종양세포와 함께 투여하였을 때 강력한 면역 유발 효과가 있다. 28명의 소세포 폐암 환자들에게 항암 치료와 함께 SRL172를 투여하였을 때 투여 군에서 중앙 생존이 더 연장되는 경향을 보였다[113]. 이후로 비소세포 폐암에서 3상 연구가 진행되었는데 항암 화학 치료에 SRL172를 추가함에 따른 생존 기간의 연장은 없었으나 투여 군에서 삶의 질이 더 호전됨이 보고되었다[114].

소세포 폐암에서 발현되는 GD3 ganglioside를 모방한 anti-idiotypic antibody (BEC2)는 생체 내에서 GD3 ganglioside에 대한 항체 생산을 유도한다[115]. 15명의 표준적 치료를 마친 소세포 폐암 환자들에게 2.5mg의 BEC2와 BCG를 10주 동안 5차례 피하 주사하였다[116]. 모든 환자들이 BEC2에 대한 항체를 생산하였고, 5명에서는 GD3에 대한 항체를 생산하였으며, 치료에 따른 부작용은 경미하였다. 중앙 생존 기간은 21개월이었고 질병 진행 기간은 전이기 환자 8명에서 11개월, 7명의 제한기 환자들은 아직 도달하지 않았다. 위와 같은 고무적인 결과에 따라 제한기 소세포 폐암으로 표준 치료를 마친 환자들에게 BEC2/BCG 또는 단순 추적 관찰하는 3상 연구가 진행되었으나 양 군간에 생존, 무병생존 기간에 차이는 없었다(G. Giaccone et al. Abstract #7020, ASCO, 2004).

G-3. Anti-NCAM blocked ricin fusion protein

소세포 폐암 세포에서 발현되는 특이 항원인 CD56 (neural cell adhesion molecule, NCAM)에 대한 특이 항체를 제작하여 독소(diphtheria toxin 또는 ricin)와 결합하여 사용할 수 있다. N901은 NCAM에 대한 항체로써 blocked Ricin(N901-bR)과 conjugation 시킨 약물이다. 21명의 전이기 소세포 폐암에게 투여된 1상 연구에서 1명의 부분 관해가 관찰되었으나[117], 후속된 연구[118]에서 중증의 부작용으로 더 이상 개발은 진행되지 않고 있다.

G-4. Anti-gastrin releasing peptide antibodies

쥐로부터 만들어진 단클론 항체 2A11은 gastrin releasing peptide(GRP)를 인식하여 세포주와 동물실험에서 자가 성장 촉진 기능을 차단한다. 12명의 소세포 폐암을 대상으로 MoAb 2A11를 사용한 2상 연구에서 4개월간 지속한 완전 관해 1명과 3명의 안정화를 얻을 수 있었다[119].

결 론

아직 치료가 어려운 폐암에 대하여 새로운 약물 및 치료 방법들이 절실히 요구되고 있어서, 특이 표적들을 겨냥한 새로운 치료 방법들이 활발하게 연구 개발되고 있다. 특히 이제는 조직형 뿐만 아니라 유전자 또는 분자 수준의 특성으로 폐암을 구분하여 이해하고 치료에도 응용하는 시대가 도래하고 있다. 그러나 이러한 표적 치료들은 단독으로 효과가 기대되기 보다는 다른 치료 방법들과 다양한 방법으로 병합이 필요하다. 따라서 임상에서는 각각의 치료 방법들에 대한 효과를 예측할 수 있는 지표들을 찾는 연구들과 함께 적절한 병합 치료 방법들의 개발이 추구되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Seo JH, Jeong CS. Death rate statistics of Korea, 2003. Korea National Statistical Office; 2004.
2. Reck M, Gatzemeier U. Chemotherapy in stage-IV NSCLC. Lung Cancer 2004;45(Suppl 2):S217-22.
3. Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;

118:1136-52.
4. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004; 22:330-53.
5. Einhorn LH. Carboplatin versus cisplatin in lung cancer. Lung Cancer 2005;49(Suppl 3):S32-5.
6. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:3852-9.
7. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-8.
8. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. Lung Cancer 2005;47:69-80.
9. KASLC. Web based clinical trial manager 2005. Available from: URL: http://lung.healthroad.co.kr/
10. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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(9):1589-97.
11. NCI. Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment 2006. Available from: URL: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional
12. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346:85-91.
13. Salgia R, Skarin AT. Novel therapies for advanced non-small cell lung cancer-1. UpToDate [CD-ROM] 2004 Last; 12.3.
14. Salgia R, Skarin AT. Novel therapies for advanced non-small cell lung cancer-2. UpToDate [CD-ROM] 2004 Last; 12.3.
15. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part I. J Clin Oncol 2002;20:2881-94.
16. Arteaga CL, Khuri F, Krystal G, Sebti S. Overview of rationale and clinical trials with signal transduction inhibitors in lung cancer. Semin Oncol 2002;29(1 Suppl 4):15-26.
17. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. Clin Lung Cancer 2003;4:366-9.
18. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA 2003;290:2149-58.
19. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). J Clin Oncol 2003;21:2237-46.
20. Miller VA, Kris MG, Shah N, PatelJ, Azzoli C, Gomez J, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:1103-9.
21. Park J, Park BB, Kim JY, Lee SH, Lee SI, Kim HY, et al. Gefitinib (ZD1839) monotherapy as a salvage regimen for previously treated advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2004;10:4383-8.
22. Huang SF, Liu HP, Li LH, Ku YC, Fu YN, Tsai HY, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. Clin Cancer Res 2004;10:8195-203.
23. Kim KS, Jeong JY, Kim YC, Na KJ, Kim YH, Ahn SJ, et al. Predictors of the response to gefitinib in refractory non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2005;11:2244-51.
24. Cappuzzo F, Gregorc V, Rossi E, Cancellieri A, Magrini E, Paties CT, et al. Gefitinib in pretreated non-small-cell lung cancer (NSCLC): analysis of efficacy and correlation with HER2 and epidermal growth factor receptor expression in locally advanced or metastatic NSCLC. J Clin Oncol 2003;21:2658-63.
25. Cappuzzo F, Magrini E, Ceresoli GL, Bartolini S, Rossi E, Ludovini V, et al. Akt phosphorylation and gefitinib efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:1133-41.
26. Dowell JE, Minna JD. Chasing mutations in the epidermal growth factor in lung cancer. N Engl J Med 2005;352:830-2.
27. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. Science 2004;305:1163-7.
28. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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;350:2129-39.
29. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101: 13306-11.
30. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004;304:1497-500.
31. Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. J Clin Oncol 200523:2493-501.
32. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, 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.
33. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2005;352:786-92.
34. Kwak EL, Sordella R, Bell DW, Godin-Heymann N, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Irreversible inhibitorsof the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:7665-70.
35. Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. PLoS Med 2005;2:e17.
36. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pemberton K, Archer V. ISEL: a phase III survival study comparing gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC, in patients with advanced non-small -cell lung cancer (NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens. Lung Cancer 2005;49(Suppl 2):4.
37. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. J Clin Oncol 200523:2556-68.
38. Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, Scher HI, Kris MG. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. Clin Cancer Res 2000;6:4885-92.
39. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Pomatico G, de Placido S, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor. Clin Cancer Res 2000;6:2053-63.
40. Miller VA, Johnson DH, Krug LM, Pizzo B, Tyson L, Perez W, et al. Pilot trial of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib plus carboplatin and paclitaxel in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2003; 21:2094-100.
41. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. J Clin Oncol 2004;22:777-84.
42. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. J Clin Oncol 2004;22:785-94.
43. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, McGuinn WD Jr, Morse D, et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets. Clin Cancer Res 2004;10:1212-8.
44. Cappuzzo F, Ardizzoni A, Soto-Parra H, Gridelli C, Maione P, Tiseo M, et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy by ZD 1839 (Iressa) in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2003;41:227-31.
45. Kim MK, Lee KH, Lee JK, Choi JH, Hyun MS. Gefitinib is also active for carcinomatous meningitis in NSCLC. Lung Cancer 200550:265-9.
46. Roggero E, Giancarla B, Antonella P, Augusto P. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) is active against brain metastases in a 77 year old patient. J Neurooncol 2005;71:277-80.
47. Omuro AM, Kris MG, Miller VA, Franceschi E, Shah N, Milton DT, et al. High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with nonsmall cell lung carcinomaafter response to gefitinib. Cancer 2005;103:2344-8.
48. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:3238-47.
49. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-32.
50. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid

S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer: molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005;353:133-44.
51. Erlichman C, Boerner SA, Hallgren CG, Spieker R, Wang XY, James CD, et al. The HER tyrosine kinase inhibitor CI1033 enhances cytotoxicity of 7-ethyl-10--hydroxycamptothecin and topotecan by inhibiting breast cancer resistance protein-mediated drug efflux. Cancer Res 2001;61:739-48.
52. Peng D, Fan Z, Lu Y, DeBlasio T, Scher H, Mendelsohn J. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 up-regulates p27KIP1 and induces G1 arrest in prostatic cancer cell line DU145. Cancer Res 1996;56:3666-9.
53. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, de Lorenzo S, Pepe S, de Placido S, et al. Antitumor activity of sequential treatment with topotecanand anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C2-25. Clin Cancer Res 1999;5:909-16.
54. Govindan R. Cetuximab in advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2004;10:4241s-4s.
55. Foon KA, Yang XD, Weiner LM, Belldegrun AS, Figlin RA, Crawford J, et al. Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:984-90.
56. Micke P, Hengstler JG, Ros R, Bittinger F, Metz T, Gebhard S, et al. c-erbB-2 expression in small-cell lung cancer is associated with poor prognosis. Int J Cancer 2001;92:474-9.
57. Bunn PA Jr, Helfrich B, Soriano AF, Franklin WA, Varella-Garcia M, Hirsch FR, et al. Expression of Her-2/neu in human lung cancer cell lines by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and its relationship to in vitro cytotoxicity by trastuzumab and chemotherapeutic agents. Clin Cancer Res 2001;7:3239-50.
58. Langer CJ, Stephenson P, Thor A, Vangel M, Johnson DH. Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: is there a role? J Clin Oncol 2004;22:1180-7.
59. Zinner RG, Glisson BS, Fossella FV, Pisters KM, Kies MS, Lee PM, et al. Trastuzumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with Her2-overexpressing, untreated, advanced non-small cell lung cancer: report of a phase II trial and findings regarding optimal identification of patients with Her2-overexpressing disease. Lung Cancer 2004;44: 99-110.
60. Gatzemeier U, Groth G, Butts C, van Zandwijk N, Shepherd F, Ardizzoni A, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2004;15:19-27.
61. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature 2004;431:525-6.
62. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. J Clin Oncol 2002;20:1692-703.
63. Kijima T, Maulik G, Ma PC, Tibaldi EV, Turner RE, Rollins B, et al. Regulation of cellular proliferation, cytoskeletal function, and signal transduction through CXCR4 and c-Kit in small cell lung cancer cells. Cancer Res 2002;62:6304-11.
64. Krystal GW, Honsawek S, Kiewlich D, Liang C, Vasile S, Sun L, et al. Indolinone tyrosine kinase inhibitors block Kit activation and growth of small cell lung cancer cells. Cancer Res 2001;61:3660-8.
65. Johnson BE, Fischer T, Fischer B, Dunlop D, Rischin D, Silberman S, et al. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2003;9:5880-7.
66. Adjei AA, Mauer A, Bruzek L, Marks RS, Hillman S, Geyer S, et al. Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2003;21:1760-6.
67. Adjei AA, Croghan GA, Erlichman C, Marks RS, Reid JM, Sloan JA, et al. A Phase I trial of the farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in combinationwith gemcitabine and cisplatin in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res 2003;9:2520-6.
68. Rudin CM, Holmlund J, Fleming GF, Mani S, Stadler WM, Schumm P, et al. Phase I Trial of ISIS 5132, an antisense oligonucleotide inhibitor of c-raf-1, administered by 24-hour weekly infusion to patients with advanced cancer. Clin Cancer Res 2001;7:1214-20.
69. Blobe GC, Obeid LM, Hannun YA. Regulation of protein kinase C and role in cancer biology. Cancer Metastasis Rev 1994;13:411-31.
70. Koutcher JA, Motwani M, Zakian KL, Li XK, Matei C, Dyke JP, et al. The in vivo effect of bryostatin-1 on paclitaxel-induced tumor growth, mitotic entry, and blood flow. Clin Cancer Res 2000;6:1498-507.
71. Winegarden JD, Mauer AM, Gajewski TF, Hoffman PC, Krauss S, Rudin CM, et al. A phase II study of bryostatin-1 and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003;39:191-6.
72. Villalona-Calero MA, Ritch P, Figueroa JA, Otterson GA, Belt R, Dow E, et al. A phase I/II study of LY900003, an antisense inhibitor of protein kinase C-alpha, in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung

cancer. Clin Cancer Res 2004;10:6086-93.
73. Shapiro GI, Supko JG, Patterson A, Lynch C, Lucca J, Zacarola PF, et al. Aphase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in patients with previously untreated stage IV non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2001;7:1590-9.
74. Soh JW, Mao Y, Kim MG, Pamukcu R, Li H, Piazza GA, et al. Cyclic GMP mediates apoptosis induced by sulindac derivatives via activation of c-Jun NH2-terminal kinase 1. Clin Cancer Res 2000;6:4136-41.
75. Thompson WJ, Piazza GA, Li H, Liu L, Fetter J, Zhu B, et al. Exisulind induction of apoptosis involves guanosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase inhibition, protein kinase G activation, and attenuated beta-catenin. Cancer Res 2000;60:3338-42.
76. Witta SE, Gustafson DL, Pierson AS, Menter A, Holden SN, Basche M, et al. A phase I and pharmacokinetic study of exisulind and docetaxel in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2004;10:7229-37.
77. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part II. J Clin Oncol 2002;20:3016-28.
78. Tammemagi MC, McLaughlin JR, Bull SB. Meta-analyses of p53 tumor suppressor gene alterations and clinicopathological features in resected lung cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8: 625-34.
79. Moon C, Oh Y, Roth JA. Current status of gene therapy for lung cancer and head and neck cancer. Clin Cancer Res 2003;9:5055-67.
80. Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH, Ferson DZ, et al. Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer. Nat Med 1996;2:985-91.
81. Merritt JA, Roth JA, Logothetis CJ. Clinical evaluation of adenoviral-mediated p53 gene transfer: review of INGN 201 studies. Semin Oncol 2001;28: 105-14.
82. Schuler M, Rochlitz C, Horowitz JA, Schlegel J, Perruchoud AP, Kommoss F, et al. A phase I study of adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients with advanced non-small cell lung cancer. Hum Gene Ther 1998;9:2075-82.
83. Schuler M, Herrmann R, de Greve JL, Stewart AK, Gatzemeier U, Stewart DJ, et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2001;19:1750-8.
84. Sartorius UA, Krammer PH. Upregulation of Bcl-2 is involved in the mediation of chemotherapy resistance in human small cell lung cancer cell lines. Int J Cancer 2002;97:584-92.
85. Zangemeister-Wittke U, Schenker T, Luedke GH, Stahel RA. Synergistic cytotoxicity of bcl-2 antisense oligodeoxynucleotides and etoposide, doxorubicin and cisplatin on small-cell lung cancer cell lines. Br J Cancer 1998;78:1035-42.
86. Ziegler A, Luedke GH, Fabbro D, Altmann KH, Stahel RA, Zangemeister-Wittke U. Induction of apoptosis in small-cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence. J Natl Cancer Inst 1997;89:1027-36.
87. Rudin CM, Otterson GA, Mauer AM, Villalona-Calero MA, Tomek R, Prange B, et al. A pilot trial of G3139, a bcl-2 antisense oligonucleotide, and paclitaxel in patients with chemorefractory small-cell lung cancer. Ann Oncol 2002;13:539-45.
88. Rudin CM, Kozloff M, Hoffman PC, Edelman MJ, Karnauskas R, Tomek R, et al. Phase I study of G3139, a bcl-2 antisense oligonucleotide, combined with carboplatin and etoposide in patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:1110-7.
89. Yatsunami J, Aoki S, Fukuno Y, Kikuchi Y, Kawashima M, Hayashi SI. Antiangiogenic and antitumor effects of tranilast on mouse lung carcinoma cells. Int J Oncol 2000;17:1151-6.
90. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:2184-91.
91. Kerr C. Bevacizumab and chemotherapy improves survival in NSCLC. Lancet Oncol 2005;6:266.
92. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2004;10:4258s-62s.
93. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, Henderson T, Kim ES, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 200523:2544-55.
94. Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, Muramatsu H, Kozaki K, Nakamura S, et al. Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. Cancer Res 1998;58: 3761-4.
95. Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, Libby DM, Korst RJ, Flieder DB, et al. Celecoxib, a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, enhances the response to preo-

perative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2003;21:2645-50.
96. Herbst RS, Hess KR, Tran HT, Tseng JE, Mullani NA, Charnsangavej C, et al. Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2002;20:3792-803.
97. Eder JP Jr, Supko JG, Clark JW, Puchalski TA, Garcia-Carbonero R, Ryan DP, et al. Phase I clinical trial of recombinant human endostatin administered as a short intravenous infusion repeated daily. J Clin Oncol 2002;20:3772-84.
98. Herbst RS, Madden TL, Tran HT, Blumenschein GR Jr, Meyers CA, Seabrooke LF, et al. Safety and pharmacokinetic effects of TNP-470, an angiogenesis inhibitor, combined with paclitaxel in patients with solid tumors: evidence for activity in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:4440-7.
99. Chambon P. The retinoid signaling pathway: molecular and genetic analyses. Semin Cell Biol 1994;5:115-25.
100. Xu XC, Sozzi G, Lee JS, Lee JJ, Pastorino U, Pilotti S, et al. Suppression of retinoic acid receptor beta in non-small-cell lung cancer in vivo: implications for lung cancer development. J Natl Cancer Inst 1997;89:624-9.
101. Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, Schneider PM, Lord RV, Groshen S, et al. The role of retinoid X receptor messenger RNA expression in curatively resected non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2002;8:438-43.
102. Khuri FR, Rigas JR, Figlin RA, Gralla RJ, Shin DM, Munden R, et al. Multi-institutional phase I/II trial of oral bexarotene in combination with cisplatin and vinorelbine in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2001;19:2626-37.
103. Rizvi N, Hawkins MJ, Eisenberg PD, Yocum RC, Reich SD. Placebo-controlled trial of bexarotene, a retinoid x receptor agonist, as maintenance therapy for patients treated with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2001;2:210-5.
104. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. J Clin Oncol 2000;18:1135-49.
105. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. Cell 1991;64:327-36.
106. Bissett D, O'Byrne KJ, von Pawel J, Gatzemeier U, Price A, Nicolson M, et al. Phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23:842-9.
107. Michael M, Babic B, Khokha R, Tsao M, Ho J, Pintilie M, et al. Expression and prognostic significance of metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:1802-8.
108. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L, Debruyne C, Bezjak A, Hirsh V, et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2002;20:4434-9.
109. Brezicka FT, Olling S, Bergman B, Berggren H, Engstrom CP, Hammarstrom S, et al. Coexpression of ganglioside antigen Fuc-GM1, neural-cell adhesion molecule, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate tumor-associated antigen CA 50 in lung cancer. Tumour Biol 1992;13:308-15.
110. Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, Golumbek P, Levitsky H, Brose K, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:3539-43.
111. Salgia R, Lynch T, Skarin A, Lucca J, Lynch C, Jung K, et al. Vaccination with irradiated autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments antitumor Immunity in some patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 2003;21:624-30.
112. Nemunaitis J, Sterman D, Jablons D, Smith JW 2nd, Fox B, Maples P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified autologous tumor vaccines in non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:326-31.
113. Assersohn L, Souberbielle BE, O'Brien ME, Archer CD, Mendes R, Bass R, et al. A randomized pilot study of SRL172 (Mycobacterium vaccae) in patients with small cell lung cancer (SCLC) treated with chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002;14:23-7.
114. O'Brien ME, Anderson H, Kaukel E, O'Byrne K, Pawlicki M, von Pawel J, et al. SRL172 (killed Mycobacterium vaccae) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. Ann Oncol 2004;15:906-14.
115. Chapman PB, Houghton AN. Induction of IgG antibodies against GD3 ganglioside in rabbits by an anti-idiotypic monoclonal antibody. J Clin Invest 1991;8-

8:186-92.
116. Grant SC, Kris MG, Houghton AN, Chapman PB. Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC2 plus Bacillus Calmette-Guerin. Clin Cancer Res 1999;5:1319-23.
117. Lynch TJ Jr, Lambert JM, Coral F, Shefner J, Wen P, Blattler WA, et al. Immunotoxin therapy of small-cell lung cancer: a phase I study of N901-blocked ricin. J Clin Oncol 1997;15:723-34.
118. Fidias P, Grossbard M, Lynch TJ Jr. A phase II study of the immunotoxin N901-blocked ricin in small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2002;3:219-22.
119. Kelley MJ, Linnoila RI, Avis IL, Georgiadis MS, Cuttitta F, Mulshine JL, et al. Antitumor activity of a monoclonal antibody directed against gastrin-releasing peptide in patients with small cell lung cancer. Chest 1997;112:256-61.