

비소세포폐암 환자에 있어서 Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors의 약효 및 rash 발생과 관련한 인자에 대한 연구

배나래^{2,4} · 최혜진³ · 이병구^{1,2} · 곽혜선^{1,2*}

¹이화여자대학교 약학대학, ²이화여자대학교 임상보건과학대학원,

³연세대학교 의료원 중양내과, ⁴연세대학교 의료원 약무국

Factors associated with effectiveness of and rash occurrence by Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in patients with non-small cell lung cancer

Narae Bae^{2,4}, Hyejin Choi³, Byungkoo Lee^{1,2}, and Hyesun Gwak^{1,2*}

¹College of Pharmacy, Ewha Womans University

²Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University

³Department of Cancer Clinic, Yonsei University Medical Center

⁴Division of Pharmacy, Yonsei University Medical Center

Purpose: Currently lung cancer ranks second in cancer for incidence rate and is a disease that ranks first for a death rate by cancerous growth because it is already advanced at the time of diagnosis. The purpose of this paper was to analyze the factors that affect the effectiveness of and rash occurrence by Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI) in patients with non-small cell lung cancer. **Methods:** A retrospective chart review of 100 patients, who took EGFR TKI (erlotinib, gefitinib) among patients who were diagnosed with non-small cell lung cancer in a Hospital in Korea between May 2005 and February 2008, was conducted. The drug effectiveness was evaluated by Response Evaluation Criteria In Solid Tumor. **Results:** EGFR mutation was the only factor associated with drug response (complete response and partial response). When stable disease was added to drug response as the evaluation parameter, ECOG and rash as well as EGFR mutation were found to be important factors. Survival, however, was not affected by EGFR mutation. The factors influenced on survival were older age (≥ 65), low ECOG (1~2), adenocarcinoma and rash. In the case of rash, group with EGFR mutation or low ECOG showed significantly higher chance of occurrence. There was no significant difference in rash occurrence between gefitinib and erlotinib groups. **Conclusions:** Based on the results, EGFR mutation positive and low ECOG (1~2) were significantly important factors for both effectiveness of EGFR TKI and rash occurrence. Also, rash itself was found to be an independently significant factor for the disease control and survival. Therefore, while administering EGFR TKI, patients who have the factors associated with rash occurrence should be closely monitored for effective and safe drug therapy.

□ Key words - Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, lung cancer, rash, effectiveness

폐암이란 폐에 생긴 악성 종양을 말하며, 크게 암세포가 기관지나 폐포에서 처음 발생한 원발성 폐암과 암세포가 다른 기관에서 생겨나 혈관이나 림프관을 타고 폐로 이동해 증식하는 전이성 폐암으로 나눌 수 있다.¹⁾ 폐암은 19세기까지만 해도 매우 드문 질환이었으나 20세기 들어 흡연이 보

편화되면서 급격히 늘기 시작하여 우리나라에서도 폐암의 발생이 급격히 증가하는 추세에 있다. 2002년 한국 중앙암등록본부 연례 보고서에 의하면 전체 암 발생은 99,025건으로 이 중에서 기관지 및 폐암은 11,741 명으로 2위(11.9%)를 차지하였다. 연령별로는 60대가 38.6%로 가장 많고 70대가 27.9%, 50대가 18.9%의 순이었다. 성별로는 남성이 8,876명, 여성이 2,865명으로 남성이 여성보다 3배 이상 높게 발생하였으며, 여성의 경우에는 흡연율의 증가로 80년대 초에 비해 2배나 증가하였다.²⁾

우리나라에서 폐암은 암 발생률에 있어서는 1위는 아니지만

Correspondence to : 곽혜선

이화여자대학교 약학대학/임상보건과학대학원
서울특별시 서대문구 대학동 11-1
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

다른 암에 비해 예후가 좋지 않아 암 중에서 폐암으로 사망한 환자의 수가 가장 많다. 2005년 보고에 따르면 사망이 가장 많은 암종은 폐암으로 인구 10 만 명당 28.4명(21.1%)이었으며, 다음으로 위암 22.6명(16.8%), 간암 22.5명(16.7%), 대장암 12.5명(9.3%)의 순이었다. 지난 10년 동안 사망률이 가장 많이 증가한 암은 폐암이고 그 다음이 대장암이었으며 반면에 사망률이 가장 많이 감소한 암은 위암으로 조사되었다.¹⁾

WHO에 따르면 폐암은 그 생물학적 특징, 치료방법, 예후에 따라 비소세포폐암과 소세포폐암으로 나뉘는데 비소세포폐암이 전체 발생의 85%를 차지하는 것으로 조사되었다. 다른 암에 비해 상대적으로 사망률이 높은 폐암의 예후는 몇 가지 인자에 의해 영향을 받는다고 한다. 흡연자보다는 비흡연자가, 암의 병기가 낮을수록, performance status가 좋은 경우, 여성인 경우 비소세포폐암의 예후가 좋은 것으로 연구되었다.^{3,4)}

기존의 비소세포폐암 치료에는 platinum계열의 항암제가 기본적으로 사용되었다.⁵⁻⁹⁾ 이러한 기존 항암제의 대표적인 단점은 비특이적 독성을 나타낸다는 것이다. 이러한 정상 세포와 암세포를 모두 공격하는 기존의 항암치료에서 벗어나면역 체계에는 영향을 주지 않으면서 암세포의 성장과 전이를 억제하려는 암세포 표적 치료에 관하여 주목하기 시작하였고, 최근에 이러한 약제들이 개발되어 항암치료에 적용되고 있다. 이러한 표적 치료제중 비소세포폐암의 2차 또는 3차로 승인된 약제로는 Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)라고 불리는 erlotinib(TarcevaTM)와 gefitinib(IressaTM)가 있다.

EGFR TKI는 EGFR의 과도한 발현으로 정상적인 세포성장 cycle이 이루어지지 않아 이에 따라 암이 발생하였을 때, intracellular tyrosine kinase domain의 활성 부위에서 ATP와 경쟁하면서 세포내 신호 전달을 억제함으로써, cell의 정상적인 기능회복을 돕는다.¹⁰⁻¹⁴⁾ EGFR mutation은 EGFR tyrosine kinase의 exon 19, 21에 주로 위치하고 adenocarcinoma의 종양원으로서의 역할을 하다고 알려져 있다. 이러한 EGFR mutation은 adenocarcinoma인 사람, 여성, 흡연력이 없는 사람, 동아시아인에게 많이 발현된다고 한다. 특히 EGFR mutation이 있는 환자의 80%이상이 EGFR TKI에 민감한 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾

Erlotinib, gefitinib 두 약제 모두 경구 투여하는 약이고, 또한 단독 투여할 수 있는 항암제이므로 기존 항암 치료와 같이 꼭 병원에 입원해야 할 필요는 없다. 이 약제의 대표적인 부작용으로는 피부독성이 있으며 이러한 부작용이 일어나는 기전은 명확하지는 않으나, 피부와 모발에 EGFR이 많이 분포되어 있고, 이러한 EGFR이 피부와 모발 세포의 증식과 분화, 발육에 있어서 중요한 역할을 하는데 EGFR TKI에 의해 EGFR의 signaling이 차단되면서 피부독성이 나타나는 것으로 연구되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾

EGFR TKI 복용 후 나타나는 피부독성에는 rash, 조갑주위염, 열창, 모발손상, 피부건조증, 점막염 등이 있으며

EGFR TKI를 투여 했을 때, rash의 경우, 투여 후 약 1~3주 만에 발생하고 발생 빈도도 60% 이상인 것으로 나타났다. 그러나 약제별로 rash의 발생률은 차이가 있어서 상용량의 EGFR TKI를 투여한 경우 gefitinib는 33%의 rash 발생률을 보이고 erlotinib의 경우에는 약 75%의 환자에게 있어서 rash가 발생한다고 한다.¹⁹⁾

한편 EGFR TKI의 이러한 부작용 중 특히 rash가 EGFR TKI의 약물 효과와 밀접한 관계가 있다고 보고되고 있다. 여러 연구결과에서 rash가 나타나지 않은 환자보다 rash가 발생한 환자에서 생존이 더 우수하였고 rash의 grade가 낮은 환자보다는 높은 환자에서 그 생존이 더 우수하다고 보고되고 있다.²⁰⁻²³⁾ 즉, rash가 EGFR TKI 복용 후 약물에 대한 반응율이나 생존 등 약물 효과 예측 시 중요한 지표가 될 수 있다는 것이다. 이러한 예후인자에 대한 연구는 대부분 서양인을 대상으로 하고 있으나 최근 약물의 반응에 인종적 요인이 많이 작용하는 것을 감안하면 한국인을 대상으로 한 연구가 절실한 실정이다. 따라서 본 논문에서는 한국의 비소세포폐암환자를 대상으로 EGFR TKI의 약효, rash 발생 및 생존에 미치는 여러 인자들의 영향에 대해 연구하여 환자의 복약 순응도를 증진시키고 이를 통해 비소세포폐암의 치료효과를 증진시키고자 하였다.

연구 방법

연구대상

2005년 5월부터 2008년 2월 사이 Y의료원의 종양내과에서 비소세포폐암으로 진단받은 환자 200명 중 EGFR TKI를 복용하는 환자 중 전자의무기록이 미비한 환자를 제외한 100명을 대상으로 하였다.

자료수집내용

자료 수집은 2005년 5월부터 2008년 2월까지 기록된 환자의 전자의무기록을 통한 후향적 연구방법으로 다음의 항목이 조사되었다. 환자의 기본 자료로서 환자의 나이, 성별, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS (performance status) score, 흡연력, 비소세포폐암조직학적 분류, EGFR mutation 여부 등이 조사되었고 EGFR TKI와 관련하여 투여 약물의 종류, EGFR TKI 복용 후 rash 또는 피부독성 발생여부, 비소세포폐암에 대한 EGFR TKI의 반응 정도와 생존 등이 조사되었다.

분석내용

본 연구에서는 성별, 연령, 조직학적 분류, ECOG PS score, 흡연력, EGFR mutation, rash 발생이 EGFR TKI 약효 및 생존에 미치는 영향을 분석하였고 성별, 연령, 조직학적 분류, ECOG PS score, 흡연력, EGFR mutation, EGFR TKI의 종류에 따른 rash 발생유무를 조사하였다. EGFR TKI의 약효 평가는 약물에 대한 반응(Drug Response)과 질병조

질(Disease Control)로 나누어 분석하였다.

약물에 대한 반응은 RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumor)^{24,25}를 준용하여 완전반응(Complete Response, CR)이나 부분반응(Partial Response, PR)이 나타나는 경우로 설정하였고, 질병조절은 완전반응, 부분반응 혹은 안정된 질병상태(Stable Disease, SD)인 경우로 하였다. 여기서 완전반응이란 임상적으로 발견된 모든 종양의 증거가 소실되는 반응으로 새로운 병변은 없으면서 관해 상태가 4주 이상 지속되는 경우를 말하고 부분반응은 모든 측정 가능한 병변의 최장 직경과 최단 직경의 곱의 합이 30%이상 감소하고 새로운 병변은 없으면서 이 상태가 4주 이상 지속되는 경우를 말한다. 그리고 안정된 질병상태란 부분반응 혹은 진행성 질병(Progressive Disease, PD; 모든 측정 가능한 병변의 최장 직경과 최단 직경의 곱의 합이 20% 이상 증가하거나 새로운 병변이 출현한 경우)이 아닌 경우를 말한다.

통계학적 분석

자료는 범주형 변수로써 퍼센트로 요약하였다. 그룹간의 비율비교는 카이제곱 검정을 이용하였다. 그리고 독립 변수와의 관계를 알아보기로 로지스틱 회귀분석과, Cox 회귀모형을 이용하였다. 통계 프로그램은 SPSS(Version 12.0, SPSS Korea Inc., Seoul, Korea)를 사용하였다.

연구 결과

본 연구 대상 환자의 특성은 Table 1과 같다. 대상 환자 중 67%가 gefitinib을 복용하였고 평균연령은 59.2±9.7세로, 65세 이하의 환자가 그 이상의 환자보다 2배 가까이 많았으며 ECOG의 경우 0에서 2 사이의 환자가 95%를 차지함으로써 환자의 대부분은 어느 정도 자기관리가 가능한 것으로 해석되었다. 흡연력이 있는 경우와 그렇지 않은 경우는 4 : 6정도의 비율이었고 조직학 상으로는 adenocarcinoma인 환자가 70%를 차지하였다. EGFR TKI 복용 후 완전반응이 나타난 환자는 없었고, 부분반응과 안정된 질병상태는 거의 같은 비율로 나타났다. EGFR mutation을 나타내는 환자는 전체의 28%였으나 검사 불능인 환자를 제외한다면 전체의 37.8%가 EGFR mutation을 나타내었다.

Rash 발생률을 살펴보면 gefitinib과 erlotinib 군에서 각각 50.7 및 54.5%의 rash를 나타내어 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 또한 rash를 포함한 피부독성의 경우에도 각각 59.7 및 57.6 %로 두 약물간 차이를 나타내지 않았으며 피부 관련 독성의 대부분은 rash인 것으로 조사되었다.

EGFR TKI의 반응에 영향을 주는 요인에 대한 연구 결과, Table 2에 나타난 바와 같이 EGFR mutation이 있는 군은 그렇지 않는 군에 비해 6배 이상 반응이 높았다. (P<0.001) 또한 다른 인자를 통제하면서 각 요인이 독립적으로 EGFR TKI 반응에 영향을 미치는지 검토하고자 다중회귀분석을 한

Table 1. Baseline characteristics of patients by EGFR TKI use

Variables	Gefitinib	Erlotinib
	28/39	16/17
Age		
≥ 65	23	12
< 65	44	21
ECOG		
0	6	2
1	42	19
2	17	9
3	1	1
Unknown	1	2
Smoking		
Ex- and Current-smoker	25	15
Never-smoker	42	18
Histologic classification		
Adenocarcinoma	52	20
Squamous cell carcinoma	10	10
Unspecified	5	3
Drug effectiveness		
CR	0	0
PR	22	6
SD	21	10
PD	18	8
NA	6	9
EGFR Mutation		
Yes	21	7
No	34	12

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease, NA: not available

경우에도 EGFR mutation의 유무만이 통계적으로 유의성 있는 인자로 나타나 mutation이 있는 군은 그렇지 않는 군에 비해 17배 이상 반응율이 높은 것으로 조사되었다.

기타 ECOG가 0에서 1사이에 있는 환자는 2에서 3사이에 분포하는 환자에 비해 EGFR TKI에 대한 반응이 약 2배가량 높았고 회귀분석의 결과에서도 3.1배 높은 것으로 나타났으나 통계적 유의성은 없었다. 또한 흡연력이 없는 군이 있는 군보다 1.4배 반응이 높았고, 회귀분석 결과 OR(Odds Ratio)가 2.5로 산출되었으며 rash가 발생한 군이 발생하지 않은 군에 비해 OR값이 1.7이었으나 이 또한 유의한 차이를 나타내지 않았다.

Table 2. Factors associated with EGFR TKI response

Variables		Response rate	χ^2 (P-value)	†Adjusted OR (95% CI)
Gender	Male (n=37)	27.0%	0.308	0.9 (0.1-10.0)
	Female (n=48)	37.5%		1.0
Age	≥ 65 (n=29)	34.5%	0.828	1.3 (0.3-5.4)
	> 65 (n=56)	35.1%		1.0
	Histologic classification			
	Adenocarcinoma (n=65)	35.4%	0.667	1.0
	Squamous cell carcinoma (n=13)	23.1%		0.5 (0.1-7.7)
	Unspecified (n=7)	28.6%		0.7 (0.3-11.3)
ECOG	0~1 (n=60)	38.3%	0.101	3.1 (0.6-15.2)
	2~3 (n=25)	20.0%		1.0
Smoking	Never-smoker (n=51)	37.3%	0.300	2.5 (0.3-22.5)
	Ex- and current-smoker (n=34)	26.5%		1.0
EGFR mutation	Yes (n=28)	57.1%	0.000	17.1 (3.4-85.4)
	No (n=42)	9.5%		1.0
Rash	Yes (n=47)	40.4%	0.103	1.7 (0.4-10.0)
	No (n=38)	23.7%		1.0

†Adjusted with variables in the table. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor, OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval

EGFR TKI의 질병조절에 영향을 주는 요인에 대한 연구 결과 Table 3에 나타난 바와 같이 ECOG, EGFR mutation 및 rash가 유의성 있는 인자로 조사되었다. ECOG가 0에서 1사이에 있는 환자는 2에서 3사이에 분포하는 환자에 비해 질병조절율이 1.8배 이상 높았고 EGFR mutation이 있는 군은 그렇지 않은 군보다 1.6배 이상 질병조절정도가 우수하였으며, rash가 발생한 군은 그렇지 않은 군에 비해 2배 정도 높은 질병조절을 나타내었다. 그러나 다른 인자를 통제한 상태에서 각 요인들이 독립적으로 질병조절에 미치는 영향을 분석한 결과에서는 ECOG와 rash만이 통계적으로 유의성 있는 인자로 나타나, ECOG가 0에서 1사이에 있는 환자는 2에

서 3사이에 분포하는 환자에 비해 질병조절율이 6.3배 높았고, rash가 발생한 군은 그렇지 않은 군에 비해 3.7배 높은 질병조절을 나타내었다. 비록 통계적 유의성은 없었지만 다중회귀분석 결과 EGFR mutation이 있는 환자는 없는 환자에 비해 3.2배 높은 질병조절을 나타내었다.

생존에 영향을 주는 인자를 각각 독립적으로 평가했을 때 Table 4에 나타난 바와 같이 65세 이상인 군이 그렇지 않은 군에 비해 3.5배, ECOG가 0에서 1사이에 있는 군이 그렇지 않은 군에 비해 2.7배, rash가 발생했던 군은 그렇지 않은 군에 비해 3.2배, adenocarcinoma인 경우 squamous cell carcinoma인 군에 비해 5배 생존이 높은 것으로 나타났고

Table 3. Factors associated with disease control by EGFR TKI

Variables		Disease control rate	χ^2 (P-value)	†Adjusted OR (95% CI)	
Gender	Male (n=37)	56.8%	0.178	0.9 (0.1-10.0)	
	Female (n=48)	70.8%		1.0	
Age	≥ 65 (n=29)	75.9%	0.121	3.8 (0.9-16.0)	
	< 65 (n=56)	58.9%		1.0	
Histologic classification					
		Adenocarcinoma (n=65)	69.2%	0.257	1.0
		Squamous cell carcinoma (n=13)	46.2%		0.5 (0.1-3.4)
	Unspecified (n=7)	57.1%	0.6 (0.1-4.6)		

Table 3. Factors associated with disease control by EGFR TKI (Continued)

ECOG	0~1 (n=60)	75.0%	0.002	6.3 (1.4-28.1)
	2~3 (n=25)	40.0%		
Smoking	Never-smoker (n=51)	68.6%	0.354	2.2 (0.3-18.2)
	Ex- and current-smoker (n=34)	58.8%		
EGFR mutation	Yes (n=28)	82.1%	0.006	3.2 (0.8-13.4)
	No (n=42)	50.0%		
Rash	Yes (n=47)	79.2%	0.003	3.7 (1.1-13.6)
	No (n=38)	40.6%		

†Adjusted with variables in the table. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor, OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval

이 네 가지 요인이 통계적으로 유의성있는 인자인 것으로 조사되었다.

Rash 발생에 영향을 주는 인자 연구에서는 Table 5에 요약되어 있는 것처럼 ECOG와 EGFR mutation이 유의성 있는 인자로 나타나 ECOG가 0에서 1사이인 군이 그렇지 않은 군에 비해 2배 이상 rash가 발생하였고, EGFR mutation이 있는 환자가 그렇지 않은 환자군보다 1.8배 이상 rash가 발생한 것으로 나타났다. 반면 성별이나 연령 또는 복용한 EGFR

TKI 성분에 따른 rash 발생율은 비슷한 것으로 나타났다. 흡연력이 있는 경우 흡연력이 없는 경우보다 rash가 더 많이 발생하였고 조직학적 분류에 따라 rash 발생율은 어느 정도 차이가 있었지만 통계적으로 유의성을 나타내지 않았다.

다중회귀분석을 통해 rash 발생에 영향을 주는 인자를 조사한 결과 EGFR mutation만이 통계적으로 유의한 인자로 분석되어 EGFR mutation이 있는 군은 그렇지 않은 군보다 rash 발생률이 4.9배 높은 것으로 나타났다. 비록 통계적 유

Table 4. Factors independently associated with survival

Variables	‡Adjusted HR (95% CI)	P-value
Gender		
Male (n=37)	1.3 (0.3-5.7)	0.726
Female (n=48)	1.0	
Age		
≥ 65 (n=29)	3.5 (1.2-10.3)	0.023
< 65 (n=56)	1.0	
Histologic classification		
Adenocarcinoma (n=65)	1.0	0.026
Squamous cell carcinoma (n=13)	0.2 (0.1-0.8)	
Unspecified (n=7)	0.4 (0.1-2.0)	
ECOG		
0~1 (n=60)	2.7 (1.1-6.9)	0.031
2~3 (n=25)	1.0	
Smoking		
Never-smoker (n=51)	0.9 (0.2-4.7)	0.953
Ex- and current-smoker (n=34)	1.0	
EGFR mutation		
Yes (n=28)	1.1 (0.4-3.4)	0.842
No (n=42)	1.0	
Rash		
Yes (n=47)	3.2 (1.1-9.1)	0.028
No (n=38)	1.0	

‡Adjusted with variables in the table. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval

Table 5. Factors associated with rash occurrence

Variables	Rash occurrence rate	χ^2 (P-value)	†Adjusted OR (95% CI)
Gender			
Male (n=44)	54.5%	0.652	0.8 (0.1-4.3)
Female (n=56)	50.0%		1.0
Age			
≥ 65 (n=35)	52.3%	0.933	1.3 (0.4-3.9)
< 65 (n=65)	51.4%		1.0
Histologic classification			
Adenocarcinoma (n=72)	51.4%	0.820	1.0
Squamous cell carcinoma (n=20)	50.0%		1.4 (0.3-6.4)
Unspecified (n=8)	62.5%		4.3 (0.6-30.0)
ECOG			
0~1 (n=69)	62.3%	0.003	2.7 (0.9-8.4)
2~3 (n=28)	28.6%		1.0
Smoking			
Never-smoker (n=60)	48.3%	0.369	0.7 (0.1-3.8)
Ex- and current-smoker (n=40)	57.5%		1.0
EGFR mutation			
Yes (n=28)	67.9%	0.010	4.9 (1.6-15.0)
No (n=46)	37.0%		1.0
EGFR TKI			
Gefitinib (n=67)	50.7%	0.721	1.0
Erlotinib (n=33)	54.5%		0.9 (0.1-2.1)

†Adjusted with variables in the table. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor, OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval

의성은 없었으나 ECOG 또한 중요한 인자로 조사되어 ECOG가 0에서 1사이인 군이 그렇지 않은 군에 비해 rash 발생률이 2.7배 높은 것으로 나타났다. 한편 약물에 따른 rash 발생에는 차이가 발견되지 않았다.

고 찰

폐암은 진단 시 이미 진행된 경우가 많아서 사망률이 높고 5년 생존이 낮은 것이 특징이다.^{1,2)} 본 연구에서는 비소세포 폐암 환자에 있어서 EGFR TKI의 약물 효과, 생존 및 rash 발생에 영향을 미치는 인자에 대해서 조사하였다. 외국의 연구에 따르면 조직학적 분류에서는 adenocarcinoma인 경우, 성별에 있어서는 여성, 그리고 흡연력이 없는 경우와 EGFR mutation이 있는 경우, ECOG가 낮은 경우, 고용량의 약물사용 및 rash가 발생한 경우 약물의 반응성이나 질병조절 등의 약물 효과에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다.^{15,26-31)}

본 연구에서는 EGFR mutation이 양성인 경우, ECOG가 0에서 1인 경우 그리고 rash가 나타난 경우 카이제곱검정과 다중회귀분석의 두 가지 방법에서 모두 유의성 있게 약물의 반응성, 또는 약물에 의한 질병조절에 영향을 주는 것으로 분석되었다. 특히 기존의 연구에서 EGFR mutation이 있는 환자의 80% 이상이 EGFR TKI의 약물효과에 민감한 것으로 보고된 바 있는데 본 연구에서도 약물에 의한 질병조절율이

82.1%로 나타나 한국인에 있어서도 EGFR mutation이 약물 효과에 중요한 인자인 것으로 판명되었다.¹⁵⁾

기타 adenocarcinoma인 경우 squamous cell carcinoma에 비해 약물의 반응성이나 질병조절에서 OR가 2배로 산출되었으나 통계적 유의성은 얻을 수 없었고, 흡연력이 없는 경우는 있는 경우에 비해 OR이 반응성이나 질병조절에서 2이상으로 나타났으나 역시 통계적 유의성은 없었다. 이는 본 연구의 환자수가 충분하지 않아 검정력이 낮은 때문으로 생각되며 차후 대규모의 다기관 연구를 통해 위 변수들에 대한 유의성검정이 필요하다고 사료된다.

성별 및 연령과 관련한 분석에서는 여성이 남성에 비해 반응율이나 질병조절율이 10%이상 높았으나 회귀분석에서는 두 군 간에 차이가 거의 없는 것으로 분석되어 수치상의 높은 비율은 성별의 요인보다는 다른 confounder로 인한 요인일 것으로 추정되었다. 또한, 비록 통계적 유의성은 나타내지 못했지만 65세 이상의 환자가 65세 미만 환자에 비해 거의 4배에 가까운 질병조절율을 나타내는 것으로 분석되어 연령 인자에 대한 보다 심도 있는 연구가 필요하다고 생각되었다.

한편, 생존에 영향을 주는 인자에 대한 평가에 있어서는 위의 약물효과에 영향을 준 유의성 있는 인자 중 ECOG와 rash만이 유의성이 있는 것으로 나타났고 약물의 반응성이나 질병조절 둘 다에 있어 가장 영향을 주는 인자였던 EGFR mutation은 생존에는 영향을 주지 않는 것으로 분석되었다.

반면에 65세 이상인 군은 미만인 군에 비해 3.5배의 생존을 나타내어 본 연구에서는 연령이 의미 있는 변수로 대두되었는데 이는 노인층의 질병조절율이 높은 데 기인하는 것으로 사료되었다.

다음으로 rash 발생에 영향을 주는 인자에 대한 평가에서 EGFR mutation이 있는 경우 rash 발생에 유의하게 영향을 주는 것으로 나타났고 통계적 유의성은 없었지만 ECOG가 낮은 군에서 rash발생이 2.5배 이상 높은 것으로 산출되었다. 또한 erlotinib이 gefitinib보다 rash의 발생이 높은 것으로 알려졌지만^{18,19)} 본 연구에서는 EGFR TKI 약물의 차이가 rash의 발생에 영향을 주지는 않았다.

본 연구는 한국인을 대상으로 EGFR TKI의 약물효과와 rash에 영향을 주는 인자를 제시하는 기초자료로서의 의미를 지니나 적은 대상환자수와 후향적 연구방법이라는 한계점을 지닌다. 또한 임상적 효과에 차이가 있을 수 있는 두 가지의 다른 EGFR-TKI 환자들을 대상으로 한 연구이므로 본 연구의 결과를 바탕으로 대규모의 전향연구를 통해 gefirinin이나 erlotinib 단독 약료와 관련한 다양한 인자를 연구할 필요가 있다고 사료된다. 아울러 논란이 되고 있는 치료기간과 rash 발생간의 상관관계에 대해 rash가 time-dependent한 변수로서 생존에 영향을 주는지의 여부와 항암치료 노출 빈도에 따른 EGFR TKI 반응성 등에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각된다.

한편, EGFR TKI의 용량과 rash발생간의 관련성에 관한 연구에서 고용량을 사용한 경우 rash발생이 더 높다는 연구들^{30,31)}이 발표되었으나 본 연구에서는 erlotinib 150 mg, gefitinib 250 mg의 고정용량을 사용하였기 때문에 이 인자는 분석에서 제외되었다.

결론적으로 본 연구를 종합하여 볼 때 낮은 ECOG와 EGFR mutation 환자에 있어 rash 발생과 약물효과가 높은 것으로 나타났다. 비록 rash가 EGFR의 saturation과 관련이 있으며 환자 개개인의 적정 용량 설정을 위한 간접적 marker로서 작용할 수도 있다는 견해³²⁾가 있기 때문에 rash 발생을 사전에 억제하는 것에 대해서는 좀 더 논의가 되어야 하겠지만, 약물효과의 긍정적 예후인자인 것으로 판명된 rash로 인해 약물을 중단하게 되면 좋은 예후를 가지는 환자임에도 불구하고 치료를 받지 못하는 상황이 발생할 수도 있다. 따라서 rash 발생에 영향을 주었던 인자를 EGFR TKI를 투여 전에 참고하여 rash 발생 가능성을 미리 예측하고 또 이를 통해 rash 치료 약제 투여 여부를 고려한다면 부작용이 발생한 즉시 치료할 수 있고 부작용이 발현된다 하더라도 그 grade를 최소화 할 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. 국가암정보센터: www.cancer.go.kr
2. 보건 복지부 중앙 암 등록 본부. 국가 암등록 사업 연례 보

고서 (2002 암 발생 현황)

3. Finkelstein DM, Ettinger DS, Rucksdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:702-709
4. Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1735-1739
5. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ Jr. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5883-5891
6. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007;18:317-323
7. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidas P, Millward M, Belani CP. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003;21:3016-3024
8. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Neymark N, Giaccone G; European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non small cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol.* 2003;21:3909-3917
9. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, Kubik A, Krepla E, Fiala P, Pecan L. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;46:87-98
10. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist.* 2002;7:2-8
11. Arteaga C. Targeting HER1/EGFR: a molecular approach to cancer therapy. *Semin Oncol.* 2003;30:3-14
12. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist.*

- 2002;7:31-39
13. Arteaga CL, Ramsey TT, Shawver LK, Guyer CA. Unliganded epidermal growth factor receptor dimerization induced by direct interaction of quinazolines with the ATP binding site. *J Biol Chem.* 1997;272:23247-2354
 14. Akita RW, Sliwkowski MX. Preclinical studies with erlotinib (Tarceva). *Semin Oncol.* 2003;30:15-24
 15. Ohe H, Otani H, Matsuo K. Epidermal growth factor receptor mutation, but not sex and smoking, is independently associated with favorable prognosis of gefitinib-treated patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci.* 2008;99:303-308
 16. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor-an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol.* 2000;10:505-510
 17. Yano S, Kondo K, Yamaguchi M, Richmond G, Hutchison M, Wakeling A, Averbuch S, Wadsworth P. Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition. *Anticancer Res.* 2003;23:3639-3650
 18. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric antiepidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol.* 2002;138:129-131
 19. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:657-670
 20. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, Rigas J, Clark GM, Santabarbara P, Bonomi P. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3238-3247
 21. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2004;22:77-85
 22. Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology.* 2003;17:23-28
 23. Mohamed MK, Ramalingam S, Lin Y, Gooding W, Belani CP. Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2005;16:780-785
 24. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-216
 25. Therasse P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Center. Evaluation of response: new and standard criteria. *Ann Oncol.* 2002;13:127-129
 26. Sequist LV, Joshi VA, Jänne PA, Muzikansky A, Fidias P, Meyerson M, Haber DA, Kucherlapati R, Johnson BE, Lynch TJ. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist.* 2007;12:90-98
 27. Ji H, Li D, Chen L, Shimamura T, Kobayashi S, McNamara K, Mahmood U, Mitchell A, Sun Y, Al-Hashem R, Chirieac LR, Padera R, Bronson RT, Kim W, Jänne PA, Shapiro GI, Tenen D, Johnson BE, Weissleder R, Sharpless NE, Wong KK. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell.* 2006;9:485-495
 28. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm in Clinical Management *Oncologist.* 2007;12:610-621
 29. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureda BM, von Pawel J, Temel J, Siena S, Soulières D, Saltz L, Leyden J. HER1/EGFR Inhibitor-Associated Rash: Future Directions for Management and Investigation Outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor Rash Management Forum. *Oncologist.* 2007;12:610-621
 30. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA.* 2003;290:2149-2158
 31. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, Small EJ, Rubin EH, Baselga J, Rojo F, Hong WK, Swaisland H, Averbuch SD, Ochs J, LoRusso PM. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD 1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:3815-3825

32. Fracasso PM, Burris H 3rd, Arquette MA, Govindan R, Gao F, Wright LP, Goodner SA, Greco FA, Jones SF, Willcut N, Chodkiewicz C, Pathak A, Springett GM, Simon GR, Sullivan DM, Marcelpoil R, Mayfield SD, Mauro D, Garrett CR. A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res.* 2007;13:986-993