

## 폐암 치료의 최신 지견, 폐선암을 중심으로

계명대학교 의과대학 내과학교실

최원일

### Update on Lung Cancer Treatment Focused on Adenocarcinoma

Won-Il Choi, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine,  
Daegu, Korea*

#### Abstract

Last 20 years, great progress has been made in the care of advanced non-small cell lung cancer, especially adenocarcinoma. One year survival of advanced non-small cell lung cancer increases from 30% to 55%. Third-generation regimens with or without front-line targeted agents, or with efficient second- and third line low toxicity therapies may contribute improving survival. The emergence of targeted therapy in first- and second-line settings has spectacularly changed the natural history of disease especially EGFR mutated cancer, leading to dramatically prolonged overall survival. Maintenance therapy, either with targeted agents or cytotoxic agents, also improved survival for larger groups of non-small cell lung cancer.

**Key Words :** Adenocarcinoma, Nonsmall cell lung cancer, Targeted therapy

---

교신저자: 최원일, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 내과학교실

Won-Il Choi, M.D., Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine  
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7572 Email: wicho@dsmc.or.kr

## 서론

진행된 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)의 치료는 최근 20년 사이에 많은 발전을 하였으나, 여전히 발병률과 사망률이 높다. 주로 선암에서, 분자 생물학적으로 가장 두드러진 특징은 epidermal growth factor (EGFR) 수용체 경로(pathway)의 활성화로 인해서 암의 성장과 진행이 이루어진다는 사실이 밝혀진 것이다. 주로 비흡연자의 폐선암에서 EGFR 경로와 많이 관련되어 있으며[1]. 이러한 EGFR 돌연변이는 동양인 폐선암의 40% 이상에서, 서양인 폐선암의 15% 정도의 빈도로 보고되고 있다[2,3]. EGFR 신호전달 경로를 억제하는 tyrosine kinase inhibitors (TKIs; gefitinib or erlotinib)들이 EGFR-sensitizing 유전자 변이를 가지는 종양에서 매우 효과적임이 밝혀져 있다[4].

두 번째로는 폐암에서 혈관생성에 관여하는 vascular endothelial growth factor (VEGF)를 선택적으로 억제하는 humanized monoclonal 항체인 bevacizumab이 폐선암에서 새로운 치료제로 주목 받고 있다. 편평상피세포폐암을 제외한 비소세포폐암 즉, 말기 폐선암을 대상으로 paclitaxel-carboplatin에 bevacizumab을 추가해서 사용하여 전체 생존기간을 유의하게 증가시켰다. 이 연구는 편평세포폐암을 제외함은 물론이고 심혈관 질환이 없고 또 뇌에 전이가 없는 매우 선택적인 환자를 대상으로 연구를 했는데, 매우 고무적인 성과를 보고되었다[5].

또한 부작용이 적은 3세대 약물을 이용한 연구에서, 생존율 향상이 보고되고 있는데, 대표적인 치료 개념의 변화는 다음과 같다. 초기 항암 치료 후, 유지요법으로 항암 치료를 지속하는 개념 “maintenance” 치료와[6], 전체 폐암환자의 1/3 이상을 차지하는 70세 이상의 노인 폐암 환자들에게 보다 적극적인 항암 치료를 통해 생존율이 향상됨을 보고하고 있는데, 이는 독성이 적은 항암제를 사용하기에 가능한 것이다[7].

이번 논고에서는 폐선암 4기 환자를 중심으로 이러한 최근의 치료와 분자생물학적인 병태생리와

함께 기술하고자 한다.

### Pemetrexed: 병리 조직 아형에 따라 치료하는 첫 번째 항암제

ECOG1594는 platinum을 포함한 4가지의 항암제 요법을 비교한 대규모 phase 3 연구로 2002년에 Schiller 등은 다음의 결과를 보고하였다[8]. 4가지 약제 조합(paclitaxel-carboplatin, paclitaxel-cisplatin, gemcitabine-cisplatin, 그리고 docetaxel-cisplatin)을 폐암 4기 환자들에게 투여하였고, 전체 생존율은 4가지 약제군 모두에서 동일하였으며 1년 생존율은 30-35%로 보고되었다. 약제에 따라 차이가 없는, 이러한 결과들은 항암치료에 부정적인 영향을 끼쳤고 pemetrexed 치료가 대두되면서 이러한 비관적인 시야가 다소 바뀌기 시작했다. 새로 개발된 약제들이 1차 약제로서 효용성이 입증되지 못하자, pemetrexed는 처음에 2차 약제로 연구되었다[9]. 이후 pemetrexed-cisplatin과 gemcitabine-cisplatin을 비열등성(non-inferiority) 임상시험으로 1차 약제로서의 효과를 입증하고자 했다[10]. 18개월의 연구기간 동안, 1,725명의 환자들이 무작위로 두 군에 배정되었다. 전체 생존기간은 두 군이 10.3개월로 같았으나, 이전의 ECOG1594에 비해 2개월의 생존기간이 향상되었다. 이 연구에서 가장 빛나는 결과는 연구 시작 전에 미리 정해둔 조직학적 아형에 따른 생존율 분석이었다. 선암 환자 847명을 대상으로 한 분석에서는 cisplatin-pemetrexed 군이 gemcitabine군에 비해 유의하게 생존율이 높았다 (12.9 versus 10.9 months, respectively; HR 0.84, 95% CI 0.71-0.99; interaction p=0.03). 바꾸어 말하면, 473명의 편평상피세포암 환자에서는 cisplatin-gemcitabine군이 pemetrexed군에 비해 유의하게 생존율이 높았다(10.8 versus 9.4 months; HR 1.23, 95% CI 1.00-0.51; interaction p=0.05).

후향적으로 second-line 3상 항암치료를 비교 분석한 연구에서 pemetrexed는 선암과 거대세포암(large cell carcinoma)에서 생존이 편평상피세포암에 비해 우월함이 보고되어, 조직 아형이 pemetrexed

치료 효과에 영향을 미친다는 가설을 한 번 더 증명하였다[11]. 이러한 연구결과로 유럽과 미국 그리고 우리나라에서도 pemetrexed는 비소세포암 중에서도 특히 편평세포암이 아닌 경우에만 사용하도록 적응증을 제한하였다. 그러나 또 다른 분석에 따르면, 흡연력이 생존율에 영향을 미친다는 것이다. 흡연을 하지 않은 환자들의 생존 중앙값은 15.6개월인데 비해, 흡연자의 경우 10.2개월로 유의한 차이를 보였다. 이러한 경향은 bevacizumab 연구에서도 같은 결과를 보였다. 이러한 결과로 암의 병리학적인 형태보다는 흡연력이 더 중요할 수 있다는 주장이 제기된 바 있다.

Thymidylate synthase (TS) 유전자의 기본 발현과 단백질 발현이 선암에 비해 편평상피세포암에서 유의하게 높다[12]. Pemetrexed는 TS를 억제하는데, 암에서 TS의 발현이 높을 경우 pemetrexed의 효과가 떨어지게 된다.

Pemetrexed 연구에서, 선암, 편평상피세포암, 거대세포암 어디에도 해당하지 않는 형태를 “not otherwise specified” (NOS)로 분류하였고, 이렇게 분류된 252개의 검체는, 조직검사서 정확한 병리학적인 아형을 확인할 수 없었다. 이러한 조직학적 아형의 모호함은 다음의 폐암의 아형 구분에서 병리학자들의 진단 일치율 연구에서 다시 한 번 확인되었다. VIOLA (Validation Of Inter-observer agreement in Lung cancer Assessment) 연구에서 편평상피세포암과 비편평상피세포암의 구분에 따른 병리의사들의 조직 진단 일치율을 조사하였는데, 면역조직화학염색을 사용하지 않고 haematoxylin과 eosin 염색만을 가지고 조사를 한 결과 96개의 비소세포폐암 조직을 24명의 병리의사가 판독하였는데 Kappa 일치율이 0.55 (95% CI 0.53-0.58)로 다소 실망스러운 결과가 나왔다. 지역사회 병리의사들의 판독 Kappa 일치율은 0.41이었고, 전문병리학자들의 경우 0.64로, 일반적으로 일치율이 0.70이 넘어야 좋다고 볼 수 있는데 여기에 미치지 못했다. 일부에서는 면역조직화학염색을 사용하면 조직 진단 일치율이 높아질 것이라고 주장한다. 선암의 표지로는 TTF-1, CK-7, CK-20, PAS를 들 수 있고, 편평상피세포암의 경우 p63, CK-5/6,

desmocollin 3, 그리고, desmoglein을 사용할 수 있다. 그러나 이러한 표지를 사용해도 진단의 특이도는 여전히 낮은데, 선암에서는 30% 정도이고, 거대세포암에서는 37%로 낮은 편이다. 대세포 신경내분비암중 (large cell neuroendocrine carcinoma)에서는 편평상피세포암의 표지인 p63가 50%에서 발현되며, desmoglein 3의 발현은 편평상피세포암에서는 98%의 특이도가 있으나, 민감도는 88%로 낮다[13]. Desmocollin 3는 편평상피세포암에 특이적이거나 거대세포암의 50%에서 양성으로 나오기도 한다[14]. 따라서 양성 및 음성 마커를 통해서 체계화된 점수를 가지고 비소세포폐암의 아형을 구별할 수 있는지, 그리고 전통적인 병리학적인 세포아형 구분 방법을 대신할 수 있는지에 대해서 전향적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 끝으로 파라핀으로 고정된 조직에서 microRNA를 증폭시켜 유전자를 확인해서 편평상피세포암 진단에 도움을 줄 수 있는데, has-miR-205를 이용할 경우 편평상피세포암의 진단에서 96%의 민감도와 90%의 특이도를 가지는 것으로 보고된 바 있다[15].

## 2차 및 3차 항암제 치료에 의한 생존율 상승

1990년대 후반에는 4기 폐암환자에서 cisplatinum을 기초로 한 1차 항암제로 치료를 한 후 진행할 경우, 생존율을 증가시킬 2차 항암제가 없었다. 두 3상 연구를 통해서 2차 또는 3차 약제의 효과를 분석하였다. TAX317 연구에서는 docetaxel 단독 요법 (75 mg/m<sup>2</sup> 또는 100 mg/m<sup>2</sup>)과 지지요법을 병행한 군과 지지요법만을 적용한 군을 비교하였고 TAX320 연구에서는 docetaxel 대신 ifosfamide 또는 vinorelbine으로 치료한 후 대조군과 비교하였다[16, 17]. 두 연구 모두에서 docetaxel을 사용한 군에서 전체 반응률이 6-10.8% 정도였고, 생존 중앙값은 2차 약제 투여를 시작한 시점을 기준으로 했을 때 docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>)군에서 작지만 유의한 생존율 상승이 관찰되었다(p=0.047). 이 연구들에서 가장 눈에 띄어 보아야 할 점은, docetaxel 사용 후에 1년 생존율이 29%와 32%에 달했다는 점이다. 이에 비해

지지요법과 ifosfamide 또는 vinorelbine을 사용한 군에서는 1년 생존율이 19%로 관찰되었다. 두 연구 모두에서 4기 폐암환자에서 24개월까지 생존한 환자가 관찰되기 시작했다. 또한 삶의 질도 docetaxel 군에서 유의하게 높았고, 통증 치료제도 적게 사용하였다.

INTEREST (IRESSA Non-small-cell lung cancer Trial Evaluating Response and Survival against Taxotere) 3상 임상연구는 cisplatin을 기초로 한 1차 항암 치료 후에 2차로 tyrosine kinase inhibitor인 gefitinib (250 mg daily)와 docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, 3주 간격)을 사용한 군을 비열등성 임상시험으로 비교하였다[18]. EGFR 돌연변이가 있는 환자에서, 무병진행기간에서는 gefitinib군에서 docetaxel군에 비해 3개월이나 길었으나, 전체 생존율에서는 차이가 없었는데, 이는 gefitinib 사용한 환자의 31%에서 암이 진행했을 때 docetaxel을 사용했었고, docetaxel을 사용한 군에서는 암의 진행시 gefitinib 또는 erlotinib을 3차 약제로 사용했기 때문이다[18]. 따라서 EGFR 돌연변이가 있는 환자에서는 TKI 또는 docetaxel을 2차 또는 3차 약제로 선택했을 때 약제 선택의 순서는 생존율에 큰 영향이 없음을 알 수 있다[19,20].

### BEVACIZUMAB과 비소세포폐암의 치료

암의 발생 초기 단계에서 혈관형성(angiogenesis)이 중요한 역할을 하는 것은 “angiogenic squamous dysplasia”라는 용어로 잘 알려져 있는데, 이는 암의 전구단계인 기관지 상피세포에서 모세혈관이 고리모양의 형태로 보이는 것을 뜻한다[21]. 폐암 세포에서 산소농도는 낮고, 낮은 산소농도는 혈관내피세포의 증식이나 혈관형성의 중요한 인자로 알려져 있다. 폐암에서 혈관형성 인자들 hypoxia-inducible factor- $\alpha$  transcription factor, VEGF와 VEGF 수용체, EPO와 EPO 수용체의 표현이 증가되어 있으면 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다[22,23]. ECOG1499 공개 3상 임상시험에서는 paclitaxel-carboplatin 조합과 paclitaxel-carboplatin에 VEGF 억제제인 bevacizumab을

추가한 연구에서 bevacizumab 사용 군에서 생존율 상승이 유의하게 관찰되었다[5]. 이 연구의 주된 교훈은 bevacizumab 치료 군에서 중앙 생존기간이 12.3개월로, 1년이 넘어선 첫 번째 연구로 하나의 이정표가 되었고, paclitaxel-carboplatin 대조군의 중앙생존기간 또한 10.3개월로 이전의 ECOG 연구에 비해 생존기간이 증가하였다는 것이다. 이러한 중앙생존기간의 증가가 환자 선택에 따른 차이로 해석될 수도 있는데, 이 연구에서는 폐암 중에서 편평상피세포암이 아닌 환자들만을 대상으로 임상시험을 진행하였다. 이전에 있었던 2상 임상시험에서 bevacizumab을 사용한 편평상피세포암 환자에서 심각한 폐 출혈이 발생하여, 편평상피세포암 환자들을 3상 임상시험에서는 배제한 것이다[24]. 게다가 증상이 없는 전이성 뇌병변이 있는 환자들, 심장 및 혈관질환이 있는 환자들, 객혈이 있었거나 항응고제를 복용하는 환자들도 제외하였다[5]. 따라서 이 연구는 주로 비흡연자들을 대상으로 했으며, 비흡연자들이 흡연자들에 비해 예후가 좋으므로, 이러한 환자 선택의 차이가 중앙생존기간의 증가에 일부 기여한 것으로 볼 수 있다. 소집단(subgroup) 분석에서 여성(65세 이상, 수행도 1, 체중감소가 5% 이상, 2군데 이상의 전이암 병변)을 제외하면 모든 군에서 대조군에 비해 bevacizumab 군에서 예후가 좋았다. 소집단 분석을 602명의 선암에 국한(large cell과 NOS를 제외)하면, 중앙생존기간은 14.2개월로 paclitaxel-carboplatin 조합의 10.3개월에 비해 현저히 증가한다(HR 0.69, 95% CI 0.58-0.83). 유럽에서는 AVAIL (Avastin in Lung) 3상 임상시험을 시행하였는데, 목적은 미국에서 시행한 대조군이 paclitaxel + carboplatin인데 비해, 유럽에서는 gemcitabine-cisplatin doublet을 많이 사용하고 있으므로 대조군 치료의 차이에 따른 bevacizumab의 효과 차이가 있는지를 확인하기 위해서 시행하였다[25]. 미국과 유럽에서 시행된 두 연구의 bevacizumab군의 반응률은 35%와 32%로 유사하였고, 특히 중앙의 크기 감소에는 효과적이었다. 그러나 유럽에서 시행한 AVIL 연구에서는 3군으로 나누어 시행하였는데, gemcitabine-cisplatin과 위약, gemcitabine-cisplatin과 bevacizumab (7.5

mg/kg 또는 15 mg/kg)을 사용한 군으로 나누었다. AVAIL 연구에서는 bevacizumab군에서 전체 생존율 상승이 관찰되지 않았고[25], bevacizumab 7.5 mg/kg와 15 mg/kg를 사용한 군에서는 효과면에서는 차이가 없었으나, 저용량 군에서 독성이 줄어서, 용량과 관련되어 심혈관계 독성이 생긴다. 미국과 또 유럽의 두 임상연구가 차이를 보이는데 대해서 많은 가설이 대두되었는데, pemetrexed 연구에서는 대조군의 전체 생존율이 10.4개월인데 비해 유럽의 bevacizumab 연구는 13.1개월로 높음을 알 수 있다. 환자 선택 시 비흡연자의 비율을 보면 pemetrexed 연구에서는 비흡연자가 14%인데 비해, 유럽의 bevacizumab 연구는 24%로 높았다. 또한 pemetrexed 연구에서는 2차 항암제 사용 비율이 56%인데 비해, 유럽의 bevacizumab 연구에서는 65%로 높았다. 비흡연자의 44%에서 EGFR 돌연변이가 있다고 가정하면, EGFR TKIs를 연구를 마친 후 사용한 군에서는, 이로 인한 생존율 증가로 인해 bevacizumab의 효과가 상쇄되었을 수 있다. 이는 2차 분석을 통해 확인되었는데, 2차 항암치료를 하지 않은 환자를 대상으로 전체 생존율을 분석하였을 때 bevacizumab군에서 더 증가하는 경향을 보였다(9.1 vs. 7.6개월; HR 0.82,  $p=0.11$ ). 끝으로 좀더 생물학적인 설명을 하자면, paclitaxel과 docetaxel 같은 약제는 혈관내피세포의 줄기세포의 움직임을 유도하지만, gemcitabine, cisplatin 또는 vinca-alkaloids는 이러한 효과가 없다[26]. 이러한 실험연구는 bevacizumab과 paclitaxel과의 상승효과를 설명할 수 있지만, bevacizumab과 gemcitabine의 상승효과는 기대하기 어렵다. ECOG와 AVAIL 연구를 합쳐서 분석을 한 결과, 1년 생존율이 50%에서 54%로(HR 0.89, 95% CI 0.81-0.99;  $p=0.03$ ), bevacizumab 사용 군에서 전체 생존율이 의미 있게 증가하였다. 위의 결과를 바탕으로 유럽연합에서는 수술이 불가능하게 진행된 암 또는 전이성 병변을 가지고 있는 경우와 재발하는 경우에서, 편평세포암이 아닌 폐암에서 bevacizumab 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg와 platinum에 기반을 둔 항암제 치료와 병합해서 사용하는 것을 인정하였다. 위 두 연구에서 bevacizumab을 포함한 세가지

항암제를 6회 치료 받은 군에서 bevacizumab 단독으로 사용하는 지속요법에 대해서 연구 중이다.

### EGFR 돌연변이와 다른 표적 치료 전략

2004년에 3개의 독립된 그룹에서 EGFR TKIs의 2상 임상시험에서 반응이 있었던 종양의 DNA로부터 분자생물학적인 정보의 분석이 이루어졌다[27-29]. 임상시험에서 EGFR TKI에 반응이 있어서 임상적 방사선학적으로 호전을 보이고, 생존기간이 충분히 연장된 환자들의 분자생물학적인 정보를 분석한 결과 종양은 somatic heterozygous EGFR 돌연변이를 가지고 있었다. 이러한 돌연변이들은 tyrosine kinase 도메인의 ATP 포켓이라는 부위를 만드는 DNA에 발생하며, exon 21번의 점상 돌연변이(L858R 또는 L861R)가 가장 흔히 발견되며, exon 19번의 작은 결손 또한 관찰된다. EGFR 돌연변이는 지속적으로 수용체를 활성화시켜서 tyrosine kinase 도메인에 TKI의 결합능을 증가시키게 되어 ATP 대신 TKI와 결합하게 된다. EGFR 돌연변이를 가지는 세포주에서는 AKT 경로 또한 지속적으로 활성화된 것을 확인할 수 있다[30]. AKT의 지속적인 활성화는 돌연변이 EGFR과 erbB3 수용체의 heterodimerisation에 의해 유도되고, 스스로 인산화 반응이 이루어지면 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)가 AKT 경로를 활성화시킨다[31]. 바꾸어 말하자면, EGFR 돌연변이가 있는 세포주에 TKIs를 줄 경우 세포자멸사가 증가하게 된다. 후향적 연구 또는 임상시험 자료에 의하면, EGFR 돌연변이가 동반된 폐암 환자에서 erlotinib 또는 gefitinib을 사용했을 경우 약제에 대한 반응을 빨리 관찰할 수 있으며, 생존율 또한 빨리 예측할 수 있다. 많은 연구에서 EGFR 돌연변이가 있는 폐암환자에서 EGFR TKI의 치료를 할 경우 반응률은 평균 78%에 이르고, 돌연변이 음성의 폐암에서는 약제에 대한 반응률이 평균 10%였다[32]. 이러한 TKI 치료 반응률은 항암화학요법을 하는 경우에는 논란이 있지만, 통상적으로 EGFR 돌연변이를 가진 폐암은 생존율이 좋으며, 항암 화학요법에 대한 반응 또한 좋다. 폐선암에서는 EGFR 돌연변이가 백인에서는

10-15% 정도로 관찰되고, 동양인에서는 40% 이상에서 관찰된다[33]. EGFR 돌연변이 중에서 exon 19번의 결손과 L858R 치환이 EGFR kinase 도메인 돌연변이의 90%를 차지한다[33]. 몇몇 연구에서 L858R 돌연변이는 exon 19번의 결손에 비해, 의미 있게 암의 진행이 빨랐고 생존율 또한 낮았다[34]. EGFR 돌연변이가 있으면서 TKI에 반응을 보이는 환자들 중에서 암의 진행이 수개월에서 수년까지 걸리는 것을 보고한 바 있다[35]. 이러한 현상은 이들 TKI에 반응이 있는 폐암 환자의 50%에서 2차적인 분자생물학적 변화가 발견되었는데 exon 20번의 T790M의 점 돌연변이가 있음을 보고하였고, 때때로 exon 20번에 삽입이 발견되기도 하였다[36]. 이러한 2차적인 돌연변이는 ATP의 부착을 촉진시키고 EGFR TKI의 결합능을 낮춘다[36]. 이러한 2차적인 분자생물학적인 변화를 가지는 폐암 세포주는 EGFR 경로에 적응이 되어 있으며, TKI 치료를 갑자기 중단할 경우 수일에서 수 주 이내에 암이 급격하게 진행하는 특징을 가지고 있는데 비해서, TKI로 치료를 하는 경우 서서히 암이 진행하는 특징을 가진다. 비가역적인 TKI는 EGFR의 촉매 포켓에 공유결합으로 부착해서 EGFR 경로를 지속적으로 억제할 것으로 기대된다[37,38].

초기에 TKI에 대한 반응이 있다가 진행하는 환자의 15% 미만에서 T790M 돌연변이를 대신하여 c-MET 유전자가 증폭되어, heterodimer 수용체인 ErbB3/c-Met를 형성하여 PI3K/AKT 경로를 EGFR과 무관하게 활성화시킨다[39]. 이러한 관찰 결과로 erlotinib과 c-Met 억제제를 같이 사용할 경우 새롭게 발생하는 c-MET 증폭을 막을 수 있을 것으로 기대되며, 연구가 진행되고 있다[40].

2009년도에 의미있는 EGFR TKI 연구 결과가 발표되었는데, 4기 비소세포폐암에서 EGFR 돌연변이를 가지는 환자에서 1차 항암제로서의 역할을 전향적인 관찰연구로 보고한 바 있다. 스페인 폐암 연구에서 [3] 2,105명의 폐암 환자 중에서, EGFR exon 19번과 exon 21번의 L868R 돌연변이는 250례(16.6%)에서 관찰되었다. 다른 연구들과 마찬가지로 여성(69.7%)에서 더 많고, 비흡연자(66.6%), 그리고 폐선암(80.9%) 환자에서 빈도가

높았다. 스페인 연구에서 EGFR 돌연변이가 있는 폐암환자 중에서 217명에게 erlotinib을 투여하였다. 반응률은 70.6%, 진행이 없는 생존율의 중앙값은 14개월과 전체 생존율은 27개월로 관찰되었다. 이처럼 긴 생존율은 4분기 폐암환자에서 보고된 바 없었다. Erlotinib은 1차 약제로 사용한 경우가 113례였고, 2차 약제로 사용한 경우가 104례였다. 놀랍게도 이 두 군 사이에는 무질병 생존율과 전체 생존율에 차이가 없었다. EGFR 돌연변이가 없는 선암의 경우 항암제 치료 반응률이 30% 정도이고, 무질병 생존률이 5개월, 전체 생존율이 10-12개월임을 감안한다면, EGFR 돌연변이 폐암은 폐암에서 독립된 형태의 암종으로 분류를 하는 것이 타당하다.

비슷한 주제로 IPASS (IRESSA Pan-Asia Study) 3상 연구가 출판되었다[2]. IPASS 연구는 비흡연자 또는 흡연력이 거의 없는 진행된 폐선암 환자들을 대상으로 paclitaxel/carboplatin과 gefitinib을 비교한 3상 무작위 연구로, 동양에서 연구가 이루어졌다. 이 연구는 위와 같이 선별된 환자군에서는 paclitaxel/carboplatin과 gefitinib의 치료가 진행이 없는 생존율에는 차이가 없다는 것을 확인하기 위해 고안된 연구이다. 실제 gefitinib과 carboplatin 사용군에서 무질병 생존율의 중앙값은 5.7개월과 5.8개월이었으나 12개월째 무질병 생존율은 gefitinib군에서는 24.9%였으나 carboplatin/paclitaxel군에서는 6.7%밖에 되지 않았다. 애초에 예견한 대로 중앙 생존값은 차이가 없었으나 1년째 생존율에서는 차이가 있었고, 생존곡선은 gefitinib군에서 carboplatin/paclitaxel군에 비해 진행 또는 사망에 이르는 위험비가 0.74 (95% CI 0.65-0.85;  $p < 0.001$ )로 유의하게 낮았다. 이러한 생존곡선의 차이는 gefitinib 사용군에 서로 다른 환자군이 섞여 있음을 의미하는데, 실제로 261명의 EGFR 돌연변이 양성 환자에서는 무질병 생존율이 carboplatin /paclitaxel군에 비해 유의하게 길었고 진행 또는 사망에 이르는 위험비가 0.48 (95% CI 0.36-0.64;  $p < 0.001$ )로 유의하게 낮았다. 바꾸어 말하자면, 176명의 돌연변이 음성 환자에서는 무질병 생존율이 carboplatin/paclitaxel군에 비해 유의하게 낮았고 진행 또는 사망에 이르는 위험비가 2.85 (95%

CI 2.05-3.98;  $p < 0.001$ )로 유의하게 높았다. 전체 생존율은 두 군이 유사했으며, gefitinib군이 18.6개월, carboplatin/paclitaxel군이 17.3개월로 관찰되었다. 두 군의 상당 수 환자들이 2차약제로 두 약제를 서로 교차해서 사용해서 전체 생존율에는 차이가 나지 않은 것으로 보인다. Gefitinib군이 carboplatin/paclitaxel군에 비해 삶의 질은 더 호전된 것으로 관찰되었다.

폐암에서 EGFR 돌연변이 이외에도 K-ras (20-30% 폐선암 환자), c-MET (5%), erB2 (4%), FGFR4 (4%), B-Raf (3%), PI3K (4%), MEK-1 (2%) 등등의 유전자 변이가 관찰된다[41]. 약 5%의 비흡연자 중에서 EGFR 또는 K-Ras 돌연변이가 없는 환자에서 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 유전자의 전위가 있으면서 ALK1 kinase를 지속적으로 활성화시키는 암이 밝혀졌다[42-44]. 이러한 유전적 이상이 있는 암은 (PF-02341066, c-MET과 AL11, a dual ATP 경쟁적 억제제)를 사용할 경우 매우 효과적이다[45].

## 요 약

지난 20년 간 진행성 폐암의 치료에서 많은 발전이 있었으며 특히 폐선암에서 발전이 두드러졌다. 진행된 비소세포폐암의 1년 생존율은 30%에서 55%로 상승하였다. 3세대 항암제와 함께 표적치료제 또는 독성이 적으면서 효과적인 2차 혹은 3차 항암제 치료가 이러한 생존율 증가를 이끌었다. 표적치료제가 1차 또는 2차 항암제 치료로서 사용되면서 EGFR 돌연변이 폐암의 생존율을 놀랍게 증가시켰다. 유지요법으로 표적치료제 또는 세포독성 치료제가 비소세포폐암의 생존율 증가에 기여했다.

## 참고 문헌

1. Meert AP, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Lafitte JJ, Mascaux C, *et al.* The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:975-81.

2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
3. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-67.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
6. Mok TS, Ramalingam SS. Maintenance therapy in non-small-cell lung cancer: a new treatment paradigm. *Cancer* 2009;115:5143-54.
7. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, Balducci L, De Marinis F, Kelly K, *et al.* Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005;23:3125-37.
8. 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.
9. 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;22:1589-97.
10. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
11. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, *et al.* The differential efficacy of pemetrexed

- according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009;**14**:253-63.
12. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, *et al.* Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006;**107**:1589-96.
  13. Savci-Heijink CD, Kosari F, Aubry MC, Caron BL, Sun Z, Yang P, *et al.* The role of desmoglein-3 in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Pathol* 2009;**174**:1629-37.
  14. Monica V, Ceppi P, Righi L, Tavaglione V, Volante M, Pelosi G, *et al.* Desmocollin-3: a new marker of squamous differentiation in undifferentiated large-cell carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2009;**22**:709-17.
  15. Lebanony D, Benjamin H, Gilad S, Ezagouri M, Dov A, Ashkenazi K, *et al.* Diagnostic assay based on hsa-miR-205 expression distinguishes squamous from nonsquamous non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;**27**:2030-7.
  16. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;**18**:2095-103.
  17. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, *et al.* Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;**18**:2354-62.
  18. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, *et al.* Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;**372**:1809-18.
  19. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, *et al.* Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2010;**28**:744-52.
  20. Zalcman G, Bergot E. Gefitinib plus docetaxel in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2009;**373**:541; author reply 2.
  21. Keith RL, Miller YE, Gemmill RM, Drabkin HA, Dempsey EC, Kennedy TC, *et al.* Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000;**6**:1616-25.
  22. Delmotte P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Meert AP, *et al.* VEGF and survival of patients with lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Rev Mal Respir* 2002;**19**:577-84.
  23. Saintigny P, Besse B, Callard P, Vergnaud AC, Czernichow S, Colombat M, *et al.* Erythropoietin and erythropoietin receptor coexpression is associated with poor survival in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;**13**:4825-31.
  24. Sandler AB, Schiller JH, Gray R, Dimery I, Brahmer J, Samant M, *et al.* Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol* 2009;**27**:1405-12.
  25. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, *et al.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;**27**:1227-34.
  26. Shaked Y, Henke E, Roodhart JM, Mancuso P, Langenberg MH, Colleoni M, *et al.* Rapid chemotherapy-induced acute endothelial progenitor cell mobilization: implications for antiangiogenic drugs as chemosensitizing agents. *Cancer Cell* 2008;**14**:263-73.
  27. 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.
  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 USA* 2004;**101**:13306-11.
30. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;**305**:1163-7.
31. Engelman JA, Janne PA, Mermel C, Pearlberg J, Mukohara T, Fleet C, *et al.* ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive non-small cell lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;**102**:3788-93.
32. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007;**98**:1817-24.
33. Chan SK, Gullick WJ, Hill ME. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer -- search and destroy. *Eur J Cancer* 2006;**42**:17-23.
34. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, *et al.* Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;**12**:3908-14.
35. Milton DT, Riely GJ, Pao W, Miller VA, Kris MG, Heelan RT. Molecular on/off switch. *J Clin Oncol* 2006;**24**:4940-2.
36. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Koehler 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.
37. Godin-Heymann N, Ulkus L, Brannigan BW, McDermott U, Lamb J, Maheswaran S, *et al.* The T790M "gatekeeper" mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2008;**7**:874-9.
38. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, *et al.* BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008;**27**:4702-11.
39. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, *et al.* MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;**316**:1039-43.
40. Karamouzis MV, Konstantinopoulos PA, Papavassiliou AG. Targeting MET as a strategy to overcome crosstalk-related resistance to EGFR inhibitors. *Lancet Oncol* 2009;**10**:709-17.
41. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, *et al.* Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008;**455**:1069-75.
42. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;**448**:561-6.
43. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, *et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;**27**:4247-53.
44. Choi YL, Takeuchi K, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, *et al.* Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2008;**68**:4971-6.
45. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;**363**:1693-703.