

제한병기 소세포성 폐암에서 복합화학요법과 방사선요법의 병용요법시 유발되는 백혈구감소증에 대한 Gracilin (rhG-CSF)의 임상효과

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소

정 강 호 · 송 흥 석

서 론

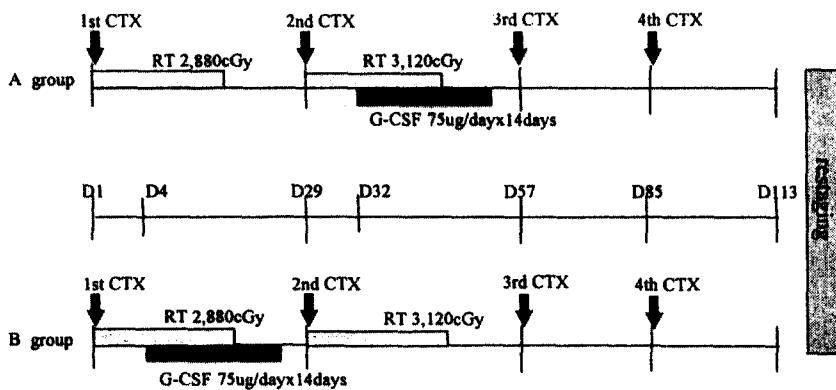
소세포성 폐암은 전체 폐암의 약 20-25%를 차지하며¹⁾ 다른 폐암에 비해 진행이 빠르고 짧은 배가일수(doubling time)와 높은 성장을 등으로 경과가 나쁜 것으로 알려져 있으나 방사선요법이나 화학요법에 대한 반응은 민감하여 방사선 요법시 80-90%에서 부분적 관해 이상의 반응을 보이고 복합화학요법시는 75-95%의 반응율과 15-60%의 완전관해율을 보인다고 알려져 있다²⁾. 최근에는 일정기간에 투여하는 항암제 용량을 증가시켜 치료성적과 생존율을 향상시키려는 대량화학요법(does intensity chemotherapy)의 개념이 도입되고 또한 정상세포의 저항성을 증가시키려는 여러 시도들이 행해지고 있으며 새로운 약제, 고대요법, biologic response modification 등의 치료가 시행되고 있고, 제한병기(이하 LS로 약함)시는 방사선요법과의 병용요법 등이 시행되고 있다. 소세포성 폐암 중 LS는 약 1/3을 차지하며 이때의 치료는 화학요법 단독으로는 국소실패율이 대략 50-90%를 보인는데³⁾ 화학요법 단독보다 흉부 방사선요법을 병용치료한 경우 국소재발이 감소되며 생존율이 의미있게 향상된다고 한다^{4,5)}. 최근에는 다소의 이견은 있으나 복합화학요법과 동시에 방사선요법을 하는 동시병용요법(chemotherapy and concurrent radiotherapy)이 상당히 좋은 결과를 보인다고 알려져 있는데⁶⁾, 대량화학요법이나 병용요법을 실시함에 수반되는 합병증이나 독성의 빈도도 증가하여 그 중 골수억제에 따른 빈혈, 감염, 발열 및 혈소판감소 등이 중요한 문제가 되며

또한 용량제한인자가 된다. 빈혈이나 혈소판감소는 성분수혈 등으로 교정이 가능하나 백혈구감소에 따른 합병증에 대해서는 과거 호중구수혈이나 예방적목적의 항생제 사용이 시도되었으나 별다른 이득이 없는 것으로 밝혀져^{7,8)} 광범위 항생제 치료에만 의존해 오던 중 근래에 혈구의 분화와 증식을 조절하는 조혈인자가 있는 것이 밝혀지고⁹⁾ 그 중 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)는 골수에 있는 호중구 전구세포에 특이하게 작용하여 전구세포의 분화와 증식을 촉진시키고 성숙 호중구에도 작용하여 그 기능을 증가시키는 것으로 알려졌다¹⁰⁻¹⁵⁾. 최근 G-CSF가 유전자 재조합기술에 의해 대량생산이 가능해져 임상적으로 활발히 사용되고 있고 그 유용성을 긍정적으로 평가받고 있다. LS 소세포성 폐암에서는 방사선 요법과 복합화학요법의 병용치료가 좋은 결과를 나타내나 이에 따른 합병증의 빈도도 증가하여 몇몇 보고에서는 병용치료시 치료와 관련된 독성과 사망율이 증가되는 것으로 보고하고 있은데¹⁶⁾, 이중 혈액학적 독성이 가장 문제가 되는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 이에 저자들은 LS 소세포성 폐암에서 복합화학요법과 고용량 다분할 방사선요법의 동시 병용치료를 실시하여 심화될 수 있는 혈액학적 독성에 의한 백혈구감소증의 예방과 치료를 위하여 Gracilin (rhG-CSF)을 사용하여 이의 효과와 독성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1992년 4월부터 1994년 8월까지 계명대학교 의과대학 동산의료원에서 조직학적으로 진단된 소세포성



Abbreviation RT: radiation therapy (Total 6,000cGy)
CTX: chemotherapy (cisplatin 20mg/m²+etoposide 120 mg/m²X3days)

Fig. 1. Schematic schedule of treatment.

폐암 환자 중 LS이고 연령이 20~70세 사이이며 활동도가 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 기준으로 0~2이며 말초혈액검사상 혈색소가 10g/dL 이상, 백혈구수가 4,000/ μ L 이상, 호중구수가 2,000/ μ L 이상, 혈소판수가 100,000/ μ L 이상이고 혈청검사상 빌리루빈이 2.0mg/dL 이하, GOT와 GPT가 정상치의 2배이하이며 혈청 크레아티닌이 2.0mg/dL 이하이고, 증상이 있는 심혈관 질환이나 호흡기 질환이 없으며, 과거나 현재 다른 악성종양의 증거가 없어야 하고, 과거 화학요법이나 방사선요법을 받은 전력이 없으며 다른 생물학적 치료를 받지 않은 사람으로 rhG-CSF에 과민성이 없는 환자를 대상으로 하였으며, 다른 심각한 질병이 동반되어 있거나 현재 분명한 감염의 증거가 있는 경우와 임신이나 수유중인 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 치료방법

모든 환자는 etoposide 120mg/m²와 cisplatin 25mg/m²를 제 1일부터 3일간 정주하는 PE복합화학요법을 4주간격으로 4회 실시하는데, 화학요법의 시작과 동시에 1회 120cGy씩의 방사선조사를 적어도 6시간의 간격을 두어 1일 2회의 분할치료를 실시하는데, 첫주기에는 12일간 2,880cGy를 주고 두번째 주기에 13일간 3,120cGy를 주어 총 6,000cGy의 다분할 방사선요법(hyperfractionated radiotherapy)을 실시하였다.

G-CSF는 화학요법 종료 24시간이후부터 시작하여 1일 75 μ g을 14일간 매일 투여하였으며 백혈구수가 10,000/ μ L 이상 또는 호중구수가 5,000/ μ L 이상으로 증가시 일시 중단하였다가 그 이후로 감소시 재투여하였고, G-CSF를 투여한 주기를 투여기로 하고 투여하지 않은 주기를 대조기로 하였는데 두번째 주기에 G-CSF를 투여한 군을 A군으로 하고 반대로 첫 번째 주기에 G-CSF를 투여하고 두번째 주기를 대조기로 한 군을 B군으로 정하였다(Fig. 1). 투여중 심각한 부작용의 발생으로 더 이상의 투여가 어려울 때나 환자나 보호자로부터 투여중지의 요청이 있을 때 투여를 중지하였으며, 투여중 백혈구의 증감에 영향을 미칠 수 있는 약제나 스테로이드계 약제는 사용하지 않았다.

3. 치료효과판정 및 통계처리

연구가 종료될 때까지 매일의 문진 및 이학적 검사를 통하여 이상 유무를 판단하고 2일 간격으로 말초혈액검사를 통하여 백혈구수, 호중구수, 혈색소치 및 혈소판의 변화를 관찰하여 대조기와 투여기 각각에서 백혈구 및 호중구 최저치와 화학요법후 최저치에 이르는 기간, 백혈구수 4,000/ μ L 이하 일수, 2,000/ μ L 이하 일수 및 호중구수 2,000/ μ L과 1,000/ μ L 이하 일수를 비교하여 백혈구 및 호중구감소증의 기간을 측정하였고, 최저치에서 백혈구수 4,000/ μ L 이상과 호중구수 2,000/ μ L 이상까지 회복되는 기간과 치

요시작 후 백혈구 $4,000/\mu\text{L}$ 및 호중구 $2,000/\mu\text{L}$ 까지 회복되는데 걸리는 일수를 측정하여 골수억제로부터 회복되는데 걸리는 기간을 측정하여, 이들의 평균치를 student's T test로 비교분석하여 95%의 신뢰수준으로 검정하였다. 그리고 대조기와 투여기 사이의 감염빈도와 38°C 이상의 발열기간, 항생제사용일수 및 혈소판 최저치와 혈소판 $100,000/\mu\text{L}$ 이하 일수도 아울러 조사하여, 이들의 대조기 및 투여기의 평균치를 student's T test로 비교분석하였다. 또한 투여기와 대조기 각각에서 일주일 간격으로 혈청 칼슘, 인, 총단백, 알부민, 빌리루빈, GOT, GPT, alkaline phosphatase, BUN, 크레아티닌, 요산, lactic dehydrogenase, 소변검사 및 심전도검사를 실시하여 변화유무를 확인하였다. 독성의 평가는 WHO 독성평가기준에 준하여 평가하였으며 각각의 주기마다 치료전후의 검사실소견의 변화정도를 비교하였다.

Table 1. Characteristics of Patients

No. of patients		21
Age(year)	Range	48-68
	Mean \pm SD	59.5 \pm 5.0
	40-49	1
	50-59	9
	60-69	11
Sex	M : F	18 : 3
A group*		11
B group**		10

* Control period followed by G-CSF treatment period

** G-CSF treatment period followed by control period

결과

1. 대상환자의 임상적 특징

본 연구는 총 21명의 환자를 대상으로 평가하였으며 연령은 48세에서 68세까지로 평균연령이 59.5 ± 5.0 세였으며 60세이하가 10명이었고 60세이상이 11명이었으며, 남자가 18명 여자가 3명이었으며 화학요법 제2주기에 G-CSF를 투여한 A군이 11명이었고 제1주기에 G-CSF를 투여한 B군이 10명이었다 (Table 1).

2. 혈액학적 변화

대조기 및 투여기에서 백혈구의 경시적 변화양상을 관찰하면 대조기에 비하여 투여기에서 백혈구수의 뚜렷한 증가를 볼 수 있으며, 투여기에서 G-CSF 투여 후 1-2일후부터 백혈구수가 증가되었다가 감소 후 최저치를 경과한 후 다시 상승하는 이봉성변화를 볼 수

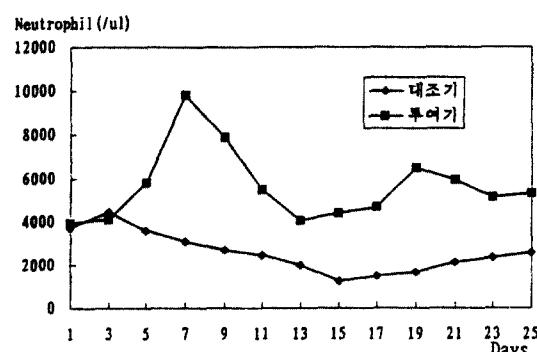


Fig. 3. Neutrophil count after chemotherapy.

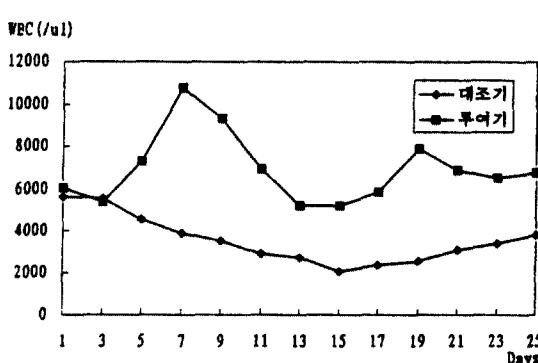


Fig. 2. WBC count after chemotherapy.

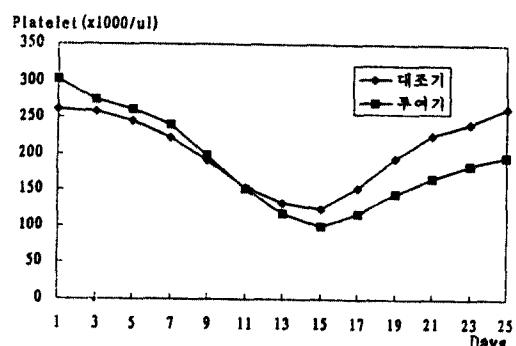


Fig. 4. Platelet count after chemotherapy.

있으며(Fig. 2), 호중구에 있어서도 같은 이봉성소견을 보였으나(Fig. 3) 혈소판에 있어서는 대조기나 투여기시 별다른 차이를 관찰할 수 없었다(Fig. 4).

백혈구 최저치는 대조기에서 $1,665.7 \pm 877.0/\mu\text{L}$, 투여기에서 $2,459.5 \pm 1,120.5/\mu\text{L}$ 이었고($p=0.001$), 호중구 최저치는 대조기에서 $922.4 \pm 658.0/\mu\text{L}$, 투여기에서 $1,495.2 \pm 829.2/\mu\text{L}$ ($p=0.003$), 화학요법시작일로부터 백혈구 최저치 도달일수는 대조기에서 14.9 ± 4.2 일 투여기에서 11.3 ± 6.3 일로($p=0.038$) G-CSF를 투여하였을 때 유의성있게 백혈구 최저치 도달일수는 짧아지고 백혈구 및 호중구의 최저치는 증가하였다. 백혈구수 $4,000/\mu\text{L}$ 및 $2,000/\mu\text{L}$ 미만일수의 비교시에도 대조기에서는 18.6 ± 10.9 일 및 6.4 ± 5.6 일이고, 투여기에서는 4.4 ± 4.7 일 및 1.0 ± 1.8 일로 투여기에서 유의하게($p<0.001$) 시간이 단축되며, 호중구수에 있어

서도 $2,000/\mu\text{L}$ 및 $1,000/\mu\text{L}$ 미만일수가 대조기에서 15.7 ± 9.7 일 및 4.8 ± 4.6 일이고 투여기에서 2.2 ± 2.3 일 및 0.8 ± 1.7 일로 투여기에서 유의하게($p<0.001$) 단축되었다. 백혈구수가 최저치에서 $4,000/\mu\text{L}$ 이상으로 회복되는데 걸리는 시간도 대조기에서는 11.1 ± 6.7 일이고 투여기에서는 2.3 ± 2.3 일로 투여기에서 유의하게($p<0.001$) 단축되었고, 호중구수가 최저치에서 $2,000/\mu\text{L}$ 이상으로 회복되는 걸리는 시간은 대조기에서 9.1 ± 7.2 일이나 투여기에서는 1.2 ± 1.6 일로 투여기에서 유의하게($p<0.001$) 단축되었다. 그리고 화학요법 시작일부터 최저치를 경과하여 백혈구수가 $4,000/\mu\text{L}$ 이상 그리고 호중구수가 $2,000/\mu\text{L}$ 이상으로 회복되는 데 걸리는 시간도 대조기에 비하여 투여기에서 유의하게($p<0.001$) 단축되었다. 그러나 혈소판의 변화에 있어서는 최저치와 혈소판 $100,000/\mu\text{L}$ 미만일수는 대조

Table 2. Comparison of Hematologic Changes in G-CSF Study

	Without G-CSF	With G-CSF	P-value**
Nadir count(μl)	$1665.7 \pm 877.0^*$	2459.5 ± 1120.5	0.001
WBC	922.4 ± 658.0	1495.2 ± 829.2	0.003
neutrophil	94.6 ± 51.2	76.8 ± 37.1	0.135
platelet($\times 10^3/\mu\text{l}$)	14.9 ± 4.2	11.3 ± 6.3	0.038
CTX to Nadir time(days)			
Duration of leukopenia(days)	18.6 ± 10.9	4.4 ± 4.7	<0.001
WBC $\leq 4,000/\mu\text{l}$	6.4 ± 5.6	1.0 ± 1.8	<0.001
WBC $\leq 2,000/\mu\text{l}$	15.7 ± 9.7	2.2 ± 2.3	<0.001
neutrophil $\leq 2,000/\mu\text{l}$	4.8 ± 4.6	0.8 ± 1.7	<0.001
neutrophil $\leq 1,000/\mu\text{l}$	5.1 ± 5.4	5.6 ± 5.5	0.068
platelet $\leq 10^6/\mu\text{l}$			
Duration of recovery(days)			
Nadir to WBC $\geq 4,000/\mu\text{l}$	11.1 ± 6.7	2.3 ± 2.3	<0.001
neutrophil $\geq 2,000/\mu\text{l}$	9.1 ± 7.2	1.2 ± 1.6	<0.001
CTX to WBC $\geq 4,000/\mu\text{l}$	24.6 ± 7.9	9.7 ± 6.9	<0.001
neutrophil $\geq 2,000/\mu\text{l}$	21.2 ± 9.0	7.7 ± 7.0	<0.001

* mean \pm SD

** 95% confidence interval

Table 3. Episodes of Infection in G-CSF Study

	Without G-CSF	With G-CSF	P-value*
Infection			
pnumonia	2	0	
pharyngitis	1	0	
Total	$3/21(14\%)$	0	
Duration of fever $\geq 38^\circ\text{C}$ (days)	1.1 ± 2.6	0.2 ± 0.9	0.070
Duration of antibiotics use(days)	1.5 ± 3.9	0.0	<0.001

* 95% confidence interval

Table 4. Toxicities of G-CSF Treatment

Toxicities*	No(%)
Skin rash	2(9.5)
Fever	1(4.7)
Myalgia	1(4.7)
Abdominal pain	1(4.7)

* WHO grade 1

기와 투여기에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다 (Table 2).

3. 감염빈도

본 연구중 감염발생은 3예로 모두 대조기에서 발생하였는데, 감염중은 폐렴이 2예였고 인후염이 1예였으나 균주는 증명하지 못하고 임상적으로 증명된 경우였다. 38°C 이상의 발열기간은 대조기에서 1.1 ± 2.6 일 투여기에서 0.2 ± 0.9 일로 별 차이가 없었으나, 항생제 사용일수는 대조기에서 1.5 ± 3.9 일 투여기에서 0.0일로 투여기에서 유의하게 그 기간이 짧았다(Table 3).

4. 부작용

G-CSF 투여 후 관찰된 부작용으로는 피부 발진 2예, 발열, 근육통 그리고 골동통이 각기 1예였으나 모두 WHO 독성 평가 기준상 1도의 경미한 증상으로 별다른 치료없이 자연소실되었으며 치료중 사망하거나 부작용으로 G-CSF 투여를 중단한 경우는 한 예도 없었다(Table 4).

고 안

소세포성 폐암의 치료는 지난 10여년 동안 별다른 큰 향상을 이루지 못하였다. 10여년 이전에는 CAV (cyclophosphamide+adriamycin+vincristine) 치료가 주로 사용되었으나 그 이후 소세포성 폐암의 생존율을 향상시키기 위해서 크게 두가지 방향의 연구가 진행되었는데 첫번째는 새롭고 가능성 있는 약제의 개발이고 두번째는 현재 사용되는 여러가지 치료방법을 통합하는 최선의 방법을 찾는 것이다. 최근에는 과거 구제요법으로 사용하던 cisplatin+etoposide(PE) 화학요법을 사용하는 경우가 많으며 이를 제제의 복합요법시 LS에서 85-95%의 반응율을 보이고 중앙생존기

간이 12-16개월, 2년 생존율이 20-30%로 보고하고 있다¹⁸⁾. 그외에도 CAV와 PE를 교대로 실시하여 효과를 보았다는 보고도 있고¹⁹⁾, LS에서는 방사선요법을 병용하여 우수한 효과를 보았다는 보고가 나와 현재는 대부분의 사람들이 45-50Gy까지는 용량에 비례하여 반응의 증가가 있다고 보면 고용량의 흉부 방사선요법을 병용하는 경우가 많다²⁰⁾. 방사선요법시 방사선조사의 용량, 넓이, 분획, 화학요법과의 병용치료방법(concurrent, alternating, sequential), 치료시기 등이 상당히 중요한 인자로 작용하는데²¹⁾, 방사선치료의 적절한 시기는 아직도 불확실하지만 화학요법을 방해하지 않으면서 조기에 방사선치료를 하는 것이 화학요법 후에 하는 것보다 중앙생존기간을 증가시킨다고 하였고²²⁾, 화학요법과 동시에 방사선치료를 하는 동시 병용요법(concurrent chemotherapy and radiotherapy)이 가장 좋다는 보고도 있다⁶⁾. 최근에는 1일 2회 분할(twice-daily fractionated) 방사선 요법과 동시에 화학요법을 시작하는 동시병용요법으로 2년 생존율을 40-60%로 좋은 보고를 하여 매우 흥미를 끌고 있다^{23,24)}. 따라서 본 연구에서도 제한병기 소세포성 폐암에서 PE복합화학요법의 시작과 동시에 고용량의 다분할 방사선요법을 같이 실시하였다.

지금까지 항양요법의 부작용을 보면 복합화학요법시 발생하는 골수억제가 가장 문제로 되는 임상적 제한요인이 되어왔고 대량화학요법시에도 백혈구감소가 가장 중요한 용량감소인자가 된다고 알려져 있다. 화학요법과 방사선요법의 병용은 생존율과 국소재발의 방지에 있어 의미있는 향상을 보이지만 화학요법 단독보다는 혈액학적 독성이 증가되고 순환하는 혈액학적 전구세포의 수를 감소시켜 심각한 골수억제를 일으키는 것이 분명하다고 하며¹⁷⁾, 이러한 병용요법에 의한 혈액학적 독성은 방사선을 조사한 부위와 범위, 시기에 따라 독성의 차이가 나는 것으로 보고되고 있으며 조사부위의 크기를 줄이고 화학요법 이후에 방사선요법을 실시하면 독성은 감소하면서 치료효과는 비슷한 성적을 얻었다는 보고도 있다²⁵⁾. 또한 일부에서는 독성은 증가하지만 그 차이를 임상적으로 인지할 정도로 심각하지 않다는 보고도 있지만²⁶⁾, 일반적으로 여러 연구자들에 의해 화학요법 단독보다는 방사선요법의 병용시 치료와 관련된 사망율은 증가하는 것으로 보고되고 있다²⁷⁾.

지난 10여년간 백혈구의 생성과 활성화에 대한 이해가 증대되었으며 근자에 이르러 혈구의 분화와 증식은 각 혈구계마다 특이한 조혈인자의 존재와 농도에 의해 조절되고 각 표적세포의 종류에 따라 multipotent colony stimulating factor(multi-CSF, interleukin-3), granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), granulocyte colony stimulating factor(G-CSF)와 macrophage colony stimulating factor(M-CSF) 등이 보고되고 있으며⁹⁾ 이중 GM-CSF와 G-CSF는 이미 임상적으로 사용되고 있고 M-CSF 및 interleukin-3도 임상적인 시도가 진행되고 있다²⁸⁾. 이 중 G-CSF는 단구, 대식구, 혈관 내피세포, 골수지지세포 및 호중구 등에서 생산되어 골수에서 말초혈액으로 호중구 방출을 촉진시키고 호중구계 전구세포의 분화와 증식을 촉진시킬 뿐 아니라¹⁰⁻¹⁵⁾ 성숙 호중구에도 작용하여 탐식능력을 증가시키고 항균능력과 항체의존성 세포매개형 면역(antibody dependent cell mediated cytotoxicity)을 증가시켜 성숙호중구의 기능을 증진시키는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. G-CSF는 선천성 무과립구증(congenital agranulocytosis), 특발성 호중구감소증(idiopathic neutropenia)과 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome)에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며, 각종 항암치료와 골수이식요법후 백혈구의 기능과 회복을 도와주는데 유용하게 사용되고 있다³⁰⁻³³⁾.

G-CSF가 정상 혈구세포의 증식 뿐 아니라 종양세포의 증식에도 관여한다는 견해들이 있는데³⁴⁾ 소세포성 폐암에서도 c-kit 암유전자의 발현이 50%에 이르고^{35,36)} 이러한 c-kit에 의해 발현되는 tyrosine kinase 수용체가 구조적으로 CSF-1 수용체와 유사하며³⁷⁾ 소세포 폐암 세포주에서 G-CSF의 수용체가 발견되고 있다는 이야기도 있고³⁸⁾ 실험적으로 G-CSF 투여시 소세포 폐암 세포주의 증식을 관찰했다는 보고도 있으나³⁴⁾, 실제 임상적으로 소세포 폐암에서 G-CSF를 무작위 투여한 결과 항암제 단독 투여군에 비해 병의 진행소견이나 생존기간에는 별다른 차이가 없음을 관찰하여 실제 G-CSF의 임상투여에는 문제가 없는 것으로 보고되고 있지만³⁹⁾ 앞으로 이 부분에 대하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다. G-CSF의 투여경로는 정맥투여나 피하주사가 모두 가능

하나 피하주사는 좋은 효과를 나타내면서 국소반응을 거의 일으키지 않아 가장 좋은 경로로 되어 있으며⁹⁾, G-CSF를 투여시 호중구의 형태학적 변화는 독성파립형성(toxic granulation)과 Döhle body를 보이고 골수에서는 전골수구의 수가 30% 이상으로 증가하며 처음에는 호중구의 연변축향(margination)과 격렬(sequestration)을 일으키고 이어 4-5일 후 호중구의 새로운 합성과 방출이 따라오게 된다⁹⁾. 저자들의 연구에서 보면 G-CSF를 투여하면 백혈구 및 호중구의 증가변화가 이봉성 모양을 보였는데 이 중 첫번째 봉우리는 G-CSF의 투여에 따라 골수에 저장되어 있던 성숙호중구의 말초로의 방출이 증가된 결과이고, 두번째 봉우리는 골수에서 전구세포의 분화와 증식이 촉진되어 말초의 백혈구수가 증가되었다가 G-CSF 투여 중지에 따른 백혈구수의 감소로 생기는 것으로 생각된다. G-CSF의 부작용은 대개 경미하며 경증이나 중등도의 골동통을 일으킬 수 있으나 다른 cytokine에서 보는 발열, 관절통, 감기와 유사한 증상, 저혈압 및 호흡곤란과는 별 관계가 없는 것으로 알려져 있다⁴⁰⁾. 본 연구에서도 G-CSF 투여에 따른 부작용은 경미하였으며 검사실 소견에서도 별 변화를 보이지는 않았으나 cholesterol에서만 의미있는 증가를 보였으나 변화폭이 정상범위내에 있어 임상적으로 의의를 두기는 어려울 듯하다. 치료에 있어서도 화학요법과 방사선요법을 동시에 병용 실시하여 독성이 더 심할 것으로 추측하였으나 심각한 독성을 유발한 경우는 없었으며 실제 본 연구 중 부작용으로 치료를 중단하거나 사망한 경우는 없었다. 이는 환자선정에 있어 활동도가 좋고 제한병기의 환자로 제한한 것과 유관할 것으로 생각된다. 본 연구의 결과를 통해서 LS 소세포성 폐암시 복합화학요법과 방사선 요법을 동시에 실시하는 동시병용요법에 의해 심화될 수 있는 백혈구감소증에 G-CSF를 투여시 백혈구 및 호중구의 최저치를 증가시키고 감소기간을 줄이며 또한 회복을 빨리 시켜 발열기간이나 항생제 사용일수를 줄여 백혈구감소증시 발생할 수 있는 감염의 빈도를 줄이는데 효과가 있음을 알 수 있었다. 그러나 최근 항암치료의 추세가 자가골수이식술을 포함한 대량 화학요법 등 보다 더 강력한 치료를 요구하게 되어 G-CSF가 실제 항암제의 용량 증가에 도움을 주는가 하는 문제가 중요하게 되었고 G-CSF의 추가가 생존율에는 어떤 영향을 미치는가

하는 문제가 대두되고 있다. 대체로 G-CSF의 투여가 여러 항암치료에 있어 용량증가에 도움을 주는 것으로 알려져 있으나, 최근 보고에서 LS 소세포성 폐암시 G-CSF의 투여가 백혈구감소증으로 인한 약용량의 감소를 줄여 주었지만 고용량요법의 강도를 증가시킬 만큼 치료 시기나 약용량의 감량을 줄이지는 못하였다는 보고가 있고⁴¹⁾ 생존율에는 별 영향을 미치지 않는다는 보고도 있으나³⁹⁾ 아직 논란이 많아 보다 많은 전향적인 시도가 이루어져야 하겠다. 또한 본 연구에서와 같이 복합화학요법 및 방사선요법의 동시병용요법 시 G-CSF의 투여가 혈액학적 독성과 이로 인한 합병증을 줄이는 데 유용한 것으로 증명되었으나 치료에 따른 독성의 정도가 심각하지 않아 실제 제한병기이고 활동도가 비교적 좋은 소세포성 폐암환자를 대상으로 하였을 때는 경제적인 측면까지 고려한다면 선별적인 G-CSF의 사용이 바람직할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 최근 제한병기의 소세포성 폐암의 치료에 있어 복합화학요법과 방사선요법을 동시에 병용치료하여 재발율을 낮추고 생존율을 높인다는 보고가 있으나 그에 따르는 부작용도 증가하는데 특히 골수억제가 치료의 중요한 제한사항이 되고 있다. 근자에 호중구의 전구세포에 특이하게 작용하여 호중구의 분화와 증식 및 방출을 증가시키는 G-CSF(granulocyte colony stimulating factor)가 유전자 재조합기술에 의한 대량생산이 가능해져 임상적용과 연구가 활발히 진행되고 있다. 이에 저자들은 제한병기의 소세포성 폐암에서 복합화학요법과 방사선요법의 동시병용요법시 심화될 수 있는 백혈구 및 호중구 감소증의 치료와 예방에 있어 rhG-CSF의 효과와 부작용에 대하여 연구하였다.

방 법 : 1992년 4월부터 1994년 8월 사이에 조직학적으로 확진받은 LS의 소세포성 폐암환자에서 치료병력이 없으며, 적어도 한군데 이상 종양크기가 평가 가능하고, 20세이상이며, 운동능력이 ECOG 기준으로 0-2이고, 적절한 조혈기능, 신기능, 간기능을 가진 환자를 대상으로 PE(cisplatin 25mg/m²+etoposide 120mg/m²)의 3일간 정주) 복합화학요법을 실시하면서 화학요법의 시작과 동시에 1회 120cGy의 방사선 조

사를 최소한 6시간의 간격을 두고 1일 2회씩 분할방사선조사를 실시하는데, 화학요법 첫주기에서 12일간 2,880cGy 두번재주기에서 13일간 3,120cGy를 주어 총 6,000cGy의 split-course의 다분할방사선요법을 실시하는 동시병용요법을 실시하면서, rhG-CSF(Gr-acin[®])를 화학요법 종료 24시간이후부터 시작하여 1일 75μg의 용량으로 14일간 매일 투여하였으며, 백혈구수가 10,000/μL 이상 또는 호중구수가 5,000/μL 이상으로 증가시 일시 중단하였다가 그 이하수치로 감소시 다시 투여하였고, 첫 2주기의 화학요법에서 G-CSF를 투여한 주기를 투여기, 투여하지 않은 주기를 대조기로 하여 대조기와 투여기 각각에서 2일 간격으로 말초혈액검사를 실시하고 문진 및 이학적 검사와 1주일간격으로 생화학검사를 실시하여, 비교분석하였다.

결 과 :

- 1) 대상환자는 총 21명으로 48세에서 68세사이로 평균연령은 59.5±5.0세이고 남자가 18명 여자가 3명이었다.
- 2) 백혈구 최저치 도달일수는 대조기에서 14.9±4.2일 투여기에서 11.3±6.3일($p=0.038$)이었고, 백혈구 및 호중구의 최저치는 대조기에서 1,665.7±877.0/ μ L 922.4±658.0/ μ L 투여기에서 2,459.5±1,120.5/ μ L 1,495.2±829.2/ μ L로 투여기에서 유의하게 증가되었다.
- 3) 백혈구수 4,000/ μ L 및 2,000/ μ L 미만일수와 호중구수 2,000/ μ L 및 1,000/ μ L 미만일수가 투여기에서 유의하게($p<0.001$) 감소되었다.
- 4) 백혈구 및 호중구가 최저치에서 각기 4,000/ μ L 및 2,000/ μ L 이상으로 회복되는데 걸리는 시간은 투여기에서 유의하게($p<0.001$) 단축되었다.
- 5) 혈소판최저치와 혈소판 100,000/ μ L이하일수는 대조기와 투여기 사이에 유의한 차이가 없었다.
- 6) 감염은 대조기에서 3예가 발생하였으나 투여기에서는 한 예도 없었으며, 38°C 이상의 발열기간은 차이가 없었으나, 항생제투여기간은 투여기에서 유의하게 감소되었다.
- 7) 부작용은 피부발진이 2명, 발열, 근육통 및 골동통이 각각 1예에서 발생하였으나, 모두 경미하였으며 부작용으로 인한 투여중지는 없었다.

결 론 : 이상의 결과로 G-CSF가 제한병기 소세포

폐암에서 복합화학요법과 방사선요법의 동시병용요법 시 야기되는 백혈구감소증의 예방과 치료에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

= Abstract =

Efficacy of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor(rhG-CSF) on Neutropenia Induced by Concurrent Chemo-radiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Carcinoma

Gang Ho Jeong, M.D and Hong Suck Song, M.D.

Department of Internal Medicine and Institute for Medical Science, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

Objectives : The aim of this study was to evaluate the efficacy of recombinant human granulocyte colony stimulating factor(rhG-CSF; Gracim ®) in ameliorating hematopoietic suppression in patients with limited stage small cell lung carcinoma undergoing induction therapy with cisplatin/etoposide and concurrent hyperfractionated split-course thoracic radiotherapy.

Methods : Twenty-one patients with limited stage small cell lung carcinoma received cisplatin 25mg/m²+ etoposide 120mg/m² on day 1,2, and 3. Courses repeated every 4 weeks for a total of 4 courses. Thoracic irradiation 60Gy in 25 twice-daily fraction of 120cGy separated by at least 6 hours, 5 days/week, beginning on day 1 of course 1 of chemotherapy with an approximately 2 week break after the first 28.8Gy such that radiotherapy was resumed approximately 4 weeks after the 1st course of concurrent chemotherapy. rhG-CSF was started on day 4 of 1st or 2nd chemotherapy at a dose of 75 µg/day subcutaneously for 14 days. A concurrent chemoradiotherapy course without G-CSF was a control period and another course with G-CSF was an evaluation period. The efficacy and toxicity of G-CSF was evaluated according to the laboratory and hematologic changes between control and G-CSF treatment period.

Results :

- 1) Total number of enrolled patients were 21 with mean age of 59.5±5.0years.
- 2) The nadir count of leukocyte was significantly increased in G-CSF treatment period (control 1,665.7

± 877.0/µL vs G-CSF 2,459.5±1,120.5/µL, p=0.001).

3) The nadir count of neutrophil was also significantly increased in G-CSF treatment period(922.4±658.0/µL vs 1,495.2±829.2/µL, p=0.003).

4) The duration of leukopenia and neutropenia were significantly shortened in G-CSF treatment period compare to control period(p<0.001).

5) The recovery time of leukocyte from nadir to over 4,000/µL(11.1±6.7 vs 2.3±2.3 days, p<0.001), and of neutrophil from nadir to over 2,000/µL(9.1±7.2 vs 1.2±1.6 days, p<0.001) were significantly reduced in the G-CSF treatment period.

6) Side effects of G-CSF were skin rash in 2 patients and mild fever, myalgia and bone pain in one patient, respectively which was spontaneously subsided without specific treatment.

7) The infection was observed in 3 patients in control period, but no episode of infection was observed in G-CSF treatment period, and the total numbers of days of treatment with intravenous antibiotics were significantly lower in G-CSF treatment period compare to control period.

Conclusion : This results suggest rhG-CSF is effective and useful for the treatment of neutropenia induced by concurrent chemo-radiotherapy in patients with limited stage small cell lung carcinoma.

Key Words : Granulocyte Colony-Stimulating factor, Lung Neoplasms, Neutropenia, Oat Cell Carcinoma

REFERENCES

- 1) Boring CC, Squires TS, Tong T: *Cancer statistics. CA Cancer J Clin* 41:19, 1991
- 2) Ihde DC, Pass HI, Glatstein EJ: *Small cell lung cancer*. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. 14th ed. p733, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1993
- 3) Bunn PA Jr, Lichten AS, Makuch RW, Cohen MH, Veach SR, Matthews MJ, Anderson AJ, Edison M, Glatstein E, Ihde DC: *Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial*. Ann Intern Med 106:655, 1987
- 4) Warde P, Payne D: *Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell carcinoma of the lung: A meta-analysis*. J Clin Oncol 10:890, 1992

- 5) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, Ohoshi T, Osterlind K, Tattersall MHN, Wagner H: *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer.* *N Engl J Med* 327:1618, 1992
- 6) McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, Taylor SA, Giri PG, Weiss GB, Gordon W Jr, Baker LH, Mansouri A, Kuebler JP: *Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group study.* *J Clin Oncol* 8:892, 1990
- 7) Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I, Frank G, Rendel S: *Co-trimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small-cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 3:54, 1985
- 8) Young LS: *The role of granulocyte transfusions in treating and preventing infection.* *Cancer Treat Rep* 67:109, 1983
- 9) Morstyn G, Burgess AW: *Hemopoietic growth factors, a review.* *Cancer Res* 48:3624, 1988
- 10) Asano S, Ono M: *Human granulocyte colony-stimulating factor: Its biological actions and clinical implication.* *Acta Hematol Jpn* 50: 1550, 1987
- 11) Clark SC, Kamen R: *The human hematopoietic colony-stimulating factors.* *Science* 236:1229, 1987
- 12) Yuo A, Kitagawa S, Ohsaka A, Ohto M, Miyazono K, Okabe T, Urabe A, Saito M, Takaku F: *Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as an activation of human granulocytes: Potentiation of responses triggered by receptor-mediated agonists and stimulation of C3bi receptor expression and adherence.* *Blood* 74:2144, 1989
- 13) Itoh Y, Kuratsuji T, Tsunawaki S, Aizawa S, Toyama K: *In vivo effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on normal neutrophil function and membrane effector molecule expression.* *Int J Hematol* 54:463, 1991
- 14) Crosier PS, Clark SC: *Basic biology of the hematopoietic growth factors.* *Semin Oncol* 19: 349, 1992
- 15) Glaspy JA, Golde DW: *Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF): Preclinical and clinical studies.* *Semin Oncol* 19:386, 1992
- 16) Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, Skarin A, Carey RW, Kreisman H, Faulkner C, Comis R, Green MR: *Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small cell carcinoma of the lung.* *N Engl J Med* 316:912, 1987
- 17) Rubin P, Scarantino CW: *The bone marrow organ: The critical structure in radiation-drug interaction.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4:3, 1978
- 18) Jett JR, Everson L, Therneau TM, Krook JE, Dalton RJ, Marschke RF, Veeder MH, Brunk SF, Milliard JA, Twito DI, Earle JD, Anderson RT: *Treatment of limited-stage small-cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine with or without etoposide: A randomized trial of the North Central Cancer Treatment Group.* *J Clin Oncol* 8:33, 1990
- 19) Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD, Ruckdeschel JC, Aisner SC, Eggleston JC: *A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group.* *J Clin Oncol* 8:230, 1990
- 20) Withers HR: *Some changes in concepts of dose fractionation over 20 years.* *Front Radiat Ther Oncol* 22:1, 1988
- 21) Turrisi AT: *Innovations in multimodality therapy for lung cancer. Combined modality management of limited small-cell lung cancer.* *Chest* 103:56s, 1993
- 22) Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, Payne D, Kostashuk EC, Evans WK, Dixon P, Sadura A, Feld R, Levitt M, Wierzbicki R, Ayoub J, Maroun JA, Wilson KS: *Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small-cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 11:336, 1993
- 23) Frytak S, Shaw EG, Eagan R, Creagan ET, Richardson RL, Jett JR, Foote RL, Colon-Otero G, Buskirk S, Marschke R, Fitch T, Grado G, Su JQ: *Accelerated hyperfractionated split course thoracic radiotherapy and infusion cisplatin based chemotherapy for small cell lung cancer.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 10:260, 1991
- 24) Johnson BE, Salem C, Nesbitt J, Gazdar A, Lesar M, Phelps R, Edison M, Linnolla RI, Phares J, Pass H, Mulshino J, Minna JD, Glatstein E, Ihde DC: *Limited stage small cell lung cancer treated with concurrent bid chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by chemotherapy selected by in vitro drug sensitivity testing.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 10:240, 1991

- 25) Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytak S, Eagan RT, Jett JR, Richardson RL, Creagan ET, Su JQ: *Limited-stage small-cell lung cancer: Patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy.* *J Clin Oncol* 12:496, 1994
- 26) Abrams RA, Lichter AS, Bromer RH, Minna JD, Cohen MH, Deisseroth AB: *The hematopoietic toxicity of regional radiation therapy: Correlations for combined modality therapy with systemic chemotherapy.* *Cancer* 55:1429, 1985
- 27) Turrisi AT, WAgner D, Golver D, Mason B, Oken M, Bonomi P: *Limited small cell lung cancer, concurrent BID thoracic radiotherapy with platinum-etoposide: A ECOG study.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 9:230, 1990
- 28) Bukowski RM, Budd GT, Gibbons JA, Bauer RJ, Childs A, Antal J, Finke J, Tuason L, Lorenzi V, McLain D, Tubbs R, Edinger M, Thomassen MJ: *Phase I trial of subcutaneous recombinant macrophage colony-stimulating factor: Clinical and immunomodulatory effects.* *J Clin Oncol* 12:97, 1994
- 29) Platzer E, Welte K, Gabrilove J, Lu L, Harris P, Mertelsmann R, Moore MA: *Biological activities of human pluripotent hematopoietic colony stimulating factor on normal and leukemic cells.* *J Exp Med* 162:1788, 1985
- 30) Yuo A, Kitagawa S, Okabe T, Urabe A, Komatsu Y, Itoh S, Takaku F: *Recombinant human granulocyte colony-stimulating factors repairs the abnormalities of neutrophils in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelogenous leukemia.* *Blood* 70:404, 1987
- 31) Jakubowski AA, Souza L, Kelly F, Fain K, Budman D, Clarkson B, Bonilla MA, Moore MA, Gabrilove J: *Effects of human granulocyte colony stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia.* *N Engl J Med* 320:38, 1989
- 32) Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M, Kernan NA, Brochstein JA, Abboud M, Fumagalli L, Vincent M, Gabrilove J, Welte K, Souza LM, O'Reilly RJ: *Effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis.* *N Engl J Med* 320:1574, 1989
- 33) Hammond WP, Price TH, Souza LM, Dale DC: *Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony stimulation factor.* *N Engl J Med* 320:1306, 1989
- 34) Avalos BR, Casson JC, Avalos BR, Gasson JC, Hedvat C, Quan SG, Baldwin GC, Weisbart RH, Williams RE, Golde DW, Dipersio JF: *Human granulocyte colony stimulating factor: Biologic activities and receptor characterization on hematopoietic cells and small cell lung cancer cell line.* *Blood* 75:851, 1990
- 35) Hibi K, Takahashi T, Sekido Y, Ueda R, Hida T, Ariyoshi Y, Takagi H, Takahashi T: *Coexpression of the stem cell factor and the c-kit genes in small cell lung cancer.* *Oncogene* 6:2291, 1991
- 36) Sekido Y, Obata Y, Ueda R, Hida T, Suyama M, Shimokata K, Ariyoshi Y, Takahashi T: *Preferential expression of c-kit protooncogene transcripts in small cell lung cancer.* *Cancer Res* 51:2416, 1991
- 37) Sherr C: *Colony stimulating factor-1 receptor.* *Blood* 75:1, 1990
- 38) Hammond WP, Csiba E, Canin A, Hockmann H, Souza LM, Layton JE, Dale DC: *Chronic neutropenia. A new canine model induced by human granulocyte colony-stimulating factor.* *J Clin Invest* 87:704, 1991
- 39) Bronchud MH, Potter MR, Morgenstern G, Blasco MJ, Scarffe JH, Thatcher N, Crowther D, Souza LM, Alton NS, Testa NG, Dexter TM: *In vitro and in vivo analysis of the effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients.* *Br J Cancer* 58:64, 1988
- 40) Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, Kris M, Grous J, Picozzi V, Rausch G, Smith R, Gradishar W, Yahanda A, Vincent M, Stewart M, Glaspy J: *Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer.* *N Engl J Med* 325:164, 1991
- 41) Miles DW, Fogarty O, Ash CM, Rudd RM, Trask CW, Spiro SG, Gregory WM, Ledermann JA, Souhami RL, Harper PG: *Received dose-intensity: A randomized trial of weekly chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer.* *J Clin Oncol* 12:77, 1994