

진행성 비소세포폐암 환자의 Ifosfamide, Etoposide와 Cisplatin(IEP) 복합화학요법*

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이 순 남

= Abstract =

Phase II Study of Ifosfamide, Etoposide and Cisplatin(IEP) Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Soon Nam Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

To evaluate the efficacy and toxicity of IEP chemotherapy in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer, nineteen previously untreated patients with non-small cell lung cancer were studied.

Patients received ifosfamide 1000mg/m² with mesna, 20% of ifosfamide dose at 0, 4, 8 hours after ifosfamide, etoposide 100mg/m², and cisplatin 20mg/m² with full hydration and mannitol diuresis intravenously on days 1-3 every 4 weeks.

Eighteen male and one female, two stage IIIA, 10 stage IIIB and 7 stage IV patients have been treated.

The response rate of IEP was 26% with no complete remission, 53% of stable disease, and 23% of progressive disease.

The overall median survival was not reached yet and 20 month survival rate was 51.4%. The duration of remission was at the range of 4⁺ to 40 weeks.

The toxicities were alopecia (100%), nausea and vomiting(47%), leukopenia(14%), infection (6%), renal dysfunction(6%) and oral mucositis(5%).

This phase II study of IEP in advanced non-small cell lung cancer is not superior to another combination regimens in terms of response but toxicity was tolerable. Other new chemotherapeutic drugs and newer trials should be developed further.

서 론

비소세포폐암은 전체 폐암의 75~80%를 차지하

*본 논문의 요지는 1993년도 대한내과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

며 진단시 수술이 가능한 예는 25~30%뿐이다. 대부분 국소진행되거나 원격전이되어 완치를 기대하기 어려워 5년 생존율이 10% 미만이다¹⁻⁴⁾.

진행성 비소세포폐암에서 화학요법은 etoposide와 cisplatin 복합화학요법이 근간을 이루며 약 20~

40%의 반응률을 보이고 대부분 부분관해이며 반응기간이 짧고 생존기간향상에 미치는 효과는 작다¹⁻⁴⁾.

단독사용 약제로는 cisplatin, ifosfamide, mitomycin C, vindesine, etoposide 등이 15~20%의 반응률을 보인다. Ifosfamide는 이중 단일 약제로 효과가 가장높아 21~36%의 반응률이 보고되었다⁵⁻⁷⁾.

이에 치료성적을 높이고자 etoposide와 cisplatin에 ifosfamide를 추가하는 시도가 진행되어 왔으며 26.2~44.5%의 반응률이 보고되었다⁸⁻¹²⁾.

저자도 국소 진행성 비소세포폐암 환자에서 etoposide와 cisplatin 복합화학요법으로 41.1%의 반응률을 보고한바 있으며¹³⁾ 본 연구에서는 이 두 약제에 ifosfamide를 추가한 3제 복합화학요법이 그 반응률을 향상시킬 수 있는지와 부작용을 관찰하고자 제 2상 임상시험을 수행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1992년 1월부터 1993년 8월까지 이화대학병원 내과에 입원하여 병리조직학적으로 비소세포폐암으로 확진된 Stage III A, B와 IV 환자를 대상으로 하였다.

환자는 측정가능 병변이 있어야하고, 전신수행상태(PS)는 ECOG기준 0~2, 간기능, 신기능, 골수기능 정상이며 다른 전신질환이나 악성종양, 치료경력이 없는 환자를 선정하였다.

2. 치료방법

Ifosfamide 1000mg/m²를 정주하고 mesna는 ifosfamide 투여후 즉시, 4시간, 8시간후 ifosfamide 양의 20%를 정주하였고, etoposide는 100mg/m² 정주, cisplatin은 20mg/m²를 충분한 수액공급과 mannitol 이뇨를 병용하면서 3약제를 제 1일~3일까지 3일간 투여 하였고 주기는 4주 간격으로 하였다.

Stage III A, B 환자에서는 2~3회 선행화학요법으로 시행하였고, stage IV 환자에서는 최대반응도 달후 2회 더 추가하거나 부작용 또는 진행이 되면 중단하였다.

3. 치료효과의 판정

치료효과의 판정은 매 화학요법후 흉부 X선 촬

영과 필요한 검사로 확인 하였고 stage III에서는 2~3회 화학요법후 방사선치료 개시전 restaging 하였으며, stage IV에서는 치료중 최대반응으로 최종 결과를 정했다.

치료반응은 완전관해, 부분관해, 불변, 진행으로 WHO 기준에 의해 판정하였고, 부작용도 WHO 기준에 의해 판정하였다.

생존기간은 진단일로 부터 사망일까지로하고 통계는 Kaplan-Meier법으로 비교는 log-rank test로 하였다.

연구결과

총 21예의 등록 환자중 1회 화학요법후 중단한 1예와 protocol violation 1예를 제외한 19예(90.5%)에서 평가가 가능하였다. 평가 가능한 19예의 평균연령은 60세이였으며, 남자 18예, 여자 1예이였고 stage IIIA 2예(11%), IIIB 10예(53%), IV 7예(36%)이였으며 기타 특징은 (Table 1)과 같다.

1. 반응률 및 생존기간

19예의 환자에서 총 64회의 IEP 복합화학요법이

Table 1. Characteristics of patient

	Number(%)
No. of eligible patients	19
Sex (M/F)	18/1
Age	
Range(mean)	45-72(60)
Performance state(ECOG)	
0-1	13(68)
2	6(32)
Histology	
Squamous cell carcinoma	12(63)
Adenocarcinoma	5(26)
Large cell carcinoma	2(11)
Loss of body weight	
0-10%	11(58)
>10%	8(42)
Stage	
IIIA	2(11)
IIIB	10(53)
IV	7(36)
Follow up	
(mean, month)	2-20(6.2)
Cycle(mean)	2- 8(3.4)

Table 2. Response to chemotherapy

	Number(%)
Complete response	0(0)
Partial response	5(26)
Stable disease	10(53)
Progressive disease	4(21)

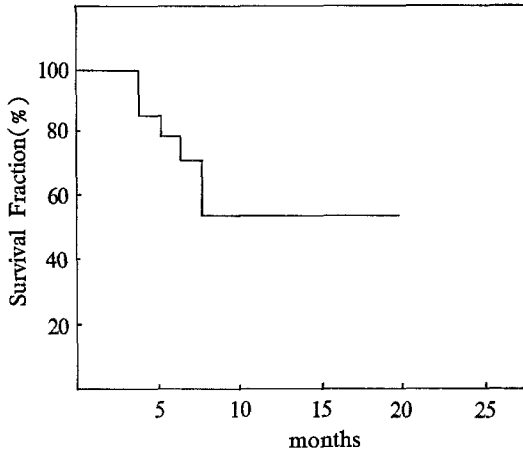


Fig. 1. Overall survival of 19 patients.

Table 3. Toxicity during 64 cycles

Toxicity	Grade				Number(%)
	1	2	3	4	
Nausea/Vomiting	20	5	3	2	30(47)
Alopecia	10	24	30		64(100)
Leukopenia	4	3	2		9(14)
Infection	3	1			4(6)
Renal dysfunction	4				4(6)
Oral mucositis	3				3(5)
Hematuria	0				0(0)

시행되었으며 완전관해는 없고, 부분관해는 5예(26%), 불변 10예(53%), 진행 4예(21%)이었다(Table 2).

관해군의 관해지속기간은 4주⁺~40주이었으며(중앙치, 14.4주), 모든 환자의 생존기간은 추적기간이 짧아 아직 중앙치에 도달치 못했고 20개월 생존율은 51.4%이나 방사선치료 병행군이 포함되어 화학요법만의 치료효과는 아니다(Fig. 1).

2. 부작용

19예의 환자에서 총 64회의 IEP 복합화학요법을 시행하였으며 탈모는 100%에서, 오심구토 47%,

백혈구 감소증 14%, 감염 6%, 신기능장애 6%, 구강점막염이 5%에서 발생되었으나, mesna 사용으로 혈뇨는 없었으며, 부작용으로 인하여 사망한 예도 없었다(Table 3).

고 안

진행된 비소세포폐암은 전체폐암의 약 60~70%를 차지하며, 화학요법후 반응은 대부분 부분관해이고 관해지속기간이 짧으며, 생존기간에도 영향이 작아 지난 20년간의 노력에도 불구하고 5년 생존율이 10% 미만이다¹⁻⁴⁾. 이러한 진행성 비소세포폐암 환자에서의 화학요법은 cisplatin을 포함한 항암화학요법이 주축을 이루며 여러약제와의 병합으로 20~40%의 반응율을 보인다.

흔히 vindesine, vinblastine, etoposide, mitomycin C등이 병용약제로 이중 etoposide와 cisplatin의 복합화학요법은 가장 효과가 일정하게 나타나며 저자도 국소진행성 비소세포폐암 환자에서 41.1%의 반응율을 얻은바 있다¹³⁾.

2제 복합화학요법에 한가지 약제의 추가의 효과에 관해서는 이견이 많으나, 성적향상을 위하여 단독으로 사용시 가장 효과적인 제제로 알려져 있으며 노로 독성을 mesna로 예방할 수 있는 ifosfamide의 추가가 시도되었다. 그 성적은 고무적으로, Shepherd등¹¹⁾은 44.5%의 반응율을, Shirinian 등¹²⁾은 전신수행상태가 좋은 환자에서 52.4%와 전체 환자에서 40.5%의 반응율을 보고 하였다.

그러나 그 치료성적은 매우 다양하여 26.2%에서 44.5%의 반응율이 보고되었고⁹⁻¹²⁾ 본 연구에서도 기대와 달리 그 성적은 매우 나쁘다. 지난 연구에서 etoposide와 cisplatin 최대허용량 사용으로 방사선치료 병용시 방사선폐염의 발생빈도가 높아¹³⁾ 용량을 수정하고 ifosfamide를 추가하여 최대효과를 얻지 못하였고 이는 부작용이 경미했던 점으로도 알 수 있다.

Paccagnella 등⁹⁾은 본 연구와 비슷한 용량의 etoposide와 cisplatin을 대조군으로 하고 ifosfamide를 추가한 무작위 연구에서 그 효과가 우월하지 않음을 보고하였다. 이러한 결과는 소세포폐암에서도 같다¹⁴⁾.

그러므로 ifosfamide를 추가한 여러 연구에서도

그 효과는 아직 기대치 이하이다. 이러한 제약을 없애려면 골수억제작용 때문에 용량증가에 한계가 있으므로 G-CSF, GM-CSF 같은 colony stimulating factor와 함께 각 약제의 용량을 최대한 많이 사용하거나, 새로운 약제들인 CPT-11, taxol, edatrexate, navelbine 등의 병합, interferon 병용 효과등에 기대하여 새로운 약제나¹⁾³⁾ 새로운 다각적 치료로서⁸⁾ ¹⁵⁾ 치료성적을 극대화시키고자 노력해야 할 것이다.

결 론

1992년 1월 부터 1993년 8월까지 이화대학병원 내과에서 비소세포폐암으로 진단된 국소진행 및 전이성 비소세포폐암환자를 대상으로 IEP 복합화학요법을 시행받고 평가가능한 19예에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

반응률은 부분관해율 26%, 불변 53%, 진행 23% 이었고, 전체환자의 생존기간은 중앙치에 도달치 못했으며 20개월 생존율은 51.4%이다. 반응지속기간은 4+~40주이다.

부작용은 탈모 100%, 오심구토 47%, 백혈구감소증 14%, 감염 6%, 신기능장애 6%, 구강점막염 5%에서 발생되었으나 치명적인 합병증은 없었다.

이상의 결과로 IEP 복합화학요법은 부작용은 수용할만하나 반응률이 기존의 복합화학요법과 차이가 없어 새로운 약제의 병용이나 용량의 증가 및 새로운 치료방법의 개발이 필요하다.

References

- 1) Feigal FG, Christian M, Cheson B et al : *New chemotherapeutic agents in non-small cell lung cancer*, *Semin Oncol* 1993 : 20 : 185
- 2) Gonzalez-Baron M, Garcia-Giron C, Zamora P et al : *Non-small cell lung cancer : Chemotherapy in advanced disease, our experience in ten years*, *Am J Clin Oncol* 1992 : 15 : 23
- 3) Lilenbaum RC and Green MR : *Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non-small cell lung cancer*, *J Clin Oncol* 1993 : 11 : 1391
- 4) Liu RJ : *Chemotherapy outcomes in advanced non-small cell lung carcinoma*, *Semin Oncol* 1993 : 20 : 296
- 5) Ettinger DS : *Overview of ifosfamide in small cell lung cancer*, *Semin Oncol* 1989 : 16(suppl 3) : 31
- 6) Johnson DH : *Overview of ifosfamide in small cell and non small cell lung cancer*, *Semin Oncol* 1990 : 17(2 suppl 4) : 24
- 7) Eberhardt W and Niederle N : *Ifosfamide in non small cell lung cancer*, *Semin Oncol* 1992 : 19(suppl 1) : 40
- 8) Graziano SL, Herndon JE, Richards F et al : *A phase I trial of ifosfamide, mesna and cisplatin in advanced non small cell lung cancer*, *Cancer* 1993 : 72 : 62
- 9) Paccagnella A, Faeretto A, Brandes A et al : *Cisplatin etoposide and ifosfamide in non small cell lung cancer*, *Cancer*, 1990 : 65 : 2631
- 10) Pujol JL, Rossi TF, Le Chevalier T et al : *Pilot study of neoadjuvant ifosfamide, cisplatin and etoposide in locally advanced non small cell lung cancer*, *Eur J Cancer* 1990 : 26 : 798
- 11) Shepherd FA, Gross PE, Latreille J et al : *A phase II study of ifosfamide, cisplatin, etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer : A Preliminary Report*, *Semin Oncol* 1990 : 17 : 19
- 12) Shirinian M, Lee JS, Dhingra HH : *phase II study of Cisplatin, Ifosfamide with mesna and Etoposide (PIE) chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer*, *Semin Oncol* 1992 : 19 (suppl 1) : 49
- 13) 이순남 : 국소 진행된 비소세포암의 etoposide와 cisplatin (EP) 선행 화학요법과 방사선 병용치료, *논총* 1991 : 48 : 95
- 14) Niyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H et al : *A phase III comparison of etoposide, cisplatin with or without added ifosfamide in small cell lung cancer*, *Oncology* 1992 : 49 : 431
- 15) Strauss GM, Langer M.P. Elias A.D et al : *Multi-modality treatment of stage IIIA non-small cell lung carcinoma : A critical review of the literature and strategies for future research*, *J Clin Oncol* 1992 : 10 : 829