

진행성 비소세포폐암 환자에서 Gemcitabine을 이용한 제2상 임상시험

¹연세대학교 의과대학 내과학교실, ²연세 암센터, ³울산대학교 의과대학 내과학교실

장혁재¹ · 안중배^{1,2} · 이준구¹ · 심광용^{1,2} · 라선영^{1,2} · 김세규¹
장준¹ · 김성규¹ · 이원영¹ · 유내훈^{1,2} · 정현철^{1,2} · 노재경^{1,2}
김병수² · 최성준³ · 김태원³ · 서철원³ · 김주항^{1,2}

Efficacy of Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Phase II Study

Hyuk Jae Chang, M.D.¹, Joong Bae Ahn, M.D.^{1,2}, Jun Gu Lee, M.D.¹
Kwang Yong Shim, M.D.^{1,2}, Sun Young Rha, M.D.^{1,2}, Sae Kyu Kim, M.D.¹
Jun Chang, M.D.¹, Sung Kyu Kim, M.D.¹, Won Young Lee, M.D.¹
Nae Chun Yoo, M.D.^{1,2}, Hyun Cheol Chung, M.D.^{1,2}, Jae Kyung Roh, M.D.^{1,2}
Byung Soo Kim, M.D.², Sung Jun Choi, M.D.³, Tae Won Kim, M.D.³
Chul Won Suh, M.D.³ and Joo Hang Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine;
²Yonsei Cancer Center; ³Department of Internal Medicine,
Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of gemcitabine, a pyrimidine antimetabolite against advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and Methods: Forty patients with unresectable stage IIIb to IV, pathologically documented NSCLC were evaluated. Patients received gemcitabine 1000 mg/m², as a 30 to 60-min. intravenous infusion on days 1, 8 and 15, which was repeated every 28 days. Responses were assessed every two courses. Twenty-five to fifty percent dose reduction was permitted, provided that overall toxicity was severe according to World Health Organization (WHO) toxicity criteria.

Results: Of all 40 patients (32 men, 8 women; age range 37 to 73 years; median 63 years), 35 patients were assessable for response. 15 patients had stage IIIb disease and 25 had stage IV. Nineteen patients were histologically classified as adenocarcinoma (47.5%), 17 as squamous cell carcinoma (42.5%), 1 as large cell carcinoma (2.5%), 1 as mixed carcinoma (2.5%) and 2 as undifferentiated carcinoma (5.0%). The overall

책임저자 : 김주항, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 연세 암센터, 120-752
Tel: 361-7622, Fax: 393-3652, E-mail: kjhang@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 1997년도 한국암연구회 연구비 지원으로 이루어졌음.

접수일 : 1998년 12월 2일, 게재승인일 : 1999년 4월 28일

response rate was 20%. None of the patients showed complete response while 7 showed partial response (20%), 5 had stable diseases (23%) and 23 had progressive diseases (57%). During a total of 119 courses, hematologic toxicity was negligible. Granulocytopenia worse than WHO grade 3 occurred in 11.8%, anemia in 0.8% and thrombocytopenia in 0.8%, respectively. Non-hematologic toxicity was minor and easily controlled. There was no case of febrile neutropenia or treatment-related death.

Conclusion: The single agent efficacy of gemcitabine is comparable to other agents commonly used to treat NSCLC. Gemcitabine has unusually mild side effect profile for such an active agent. This significant activity in conjunction with a very favorable toxicity profile supports further investigation in combination with other agents in patients with inoperable NSCLC.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Gemcitabine, Phase II clinical trial

서 론

폐암은 전세계적으로 가장 흔한 악성 종양으로, 북미와 유럽에서는 종양에 의한 사망원인 중 수위를 차지하며, 지난 20년간의 금연운동으로 백인 남성에서의 사망률은 감소한 반면 여성 및 개발도상국의 흡연인구의 증가, 진단수기의 발전 및 환경요인의 변화로 인해 전체발생빈도는 증가하는 추세이다(1,2). 국내에서도 폐암의 발생빈도는 위암에 이어 두번째이며 종양에 의한 사망율도 위암, 간암에 이어 세번째를 차지한다. 또한 이러한 사망률은 지난 10년간 남녀 모두에서 약 3배나 증가하였다(3,4).

또한 폐암은 진단당시 55% 이상의 환자에서 이미 원격전이를 보여 수술, 방사선, 항암약물요법(단일 또는 다제병용)의 다양한 병합에도 불구하고 전반적인 5년 생존율은 14%에 불과하며, 전체 폐암의 80%를 차지하는 비소세포폐암의 경우 소세포폐암에 비해 항암약물요법이나 방사선치료에 잘 반응하지 않기 때문에 근치적 수술이 불가능한 환자에 있어서는 고식적인 보존요법이 주를 이루어 왔다(5). 1970년대 후반부터 platinum화합물을 근간으로 하는 다제병용 항암약물요법이 시도되어 13~73%의 반응률과 5~12개월의 평균생

존기간을 보고하고 있으나, 현재까지 진행성 비소세포폐암에서 항암약물요법의 결과는 만족스럽지 못하며 대체로 일시적으로 질병의 경과를 완화시키는데 불과한 형편이며(6~9), 현재 단일제제로서 15% 이상의 반응률과 보존적치료와 비교할때 적절한 생존율 향상과 함께 질병과 연관된 증상을 호전시키는 것으로 알려진 실험적인 물질과 임상적으로 사용되는 약제의 다양한 조합에 대한 임상연구들이 진행중이다(10,11).

Gemcitabine HCl [2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride (β -isomer)]은 체장암, 난소암, 유방암, 방광암, 폐암 등 다양한 고형암에 대해 항암효과를 가지는 새로운 pyrimidine nucleoside analog로, 세포내에서 deoxycytidine kinase에 의해 인산화되어 활성형인 gemcitabine diphosphate, gemcitabine triphosphate로 전환되며, DNA합성과 복구과정에서 다수의 억제작용을 나타낸다. 또한 세포내 활동성 대사산물의 대사를 지연시키고 농도를 증가시킴으로써 약효를 증가시키며(self-potentiating effect), 이러한 약동학적인 차이에 의해 gemcitabine은 구조적으로 유사한 Ara-C에 비해 다양한 고형암에 대하여 항암효과를 나타낸다(12).

지난 수년간 유럽, 미국, 일본 등에서 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 gemcitabine 단일제제나(13~16) 다른 제제와 다제병용 항암약물요법의

(17,18) 효용성과 부작용에 대한 임상연구가 이루어져 왔으나, 우리나라 환자를 대상으로 하여서는 검증된 바가 없으며 이에 본 연구자는 우리나라의 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로, gemcitabine 단일 항암약물요법의 효용성과 부작용을 평가하고자 다기관 2상 임상시험을 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상

대상은 1997년 10월부터 1998년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원과 아산재단 서울중앙병원에 내원하여 비소세포폐암으로 진단받은 환자중 다음의 선정 및 제외기준을 만족하는 40명으로 하였다.

(1) 선정기준:

- ① 조직학적 또는 세포학적으로 비소세포폐암 3기 및 4기로 확진된 환자로서 근치적 수술의 대상이 아닌 환자
- ② Gemcitabine을 포함하여 과거 항암약물요법을 받은 적이 없는 환자
- ③ 과거 방사선치료(≤ 60 GY)를 받았더라도 다른 부위에 측정가능한 병변이 있는 환자
- ④ 과거 3주간 방사선요법등 다른 형태의 항암치료를 받은 적이 없는 환자
- ⑤ 일상생활 수행능력 수치(Karnofsky performance scale)가 70 이상인 환자
- ⑥ 임상적으로 측정가능한 병변이 있는 환자: 육안으로 2×2 cm 이상, 또는 초음파, CT (computed tomographic) scan, MRI (magnetic resonance imaging)로 1×1 cm 이상의 병변이 명백히 확진된 환자
- ⑦ 임상시험 시작후 적어도 12주 이상 생존가능성이 있는 환자
- ⑧ 적절한 골수기능을 지닌 환자: 백혈구 $\geq 3.5 \times 10^9/L$, 혈소판 $\geq 100 \times 10^9/L$, 헤모글로빈 ≥ 9.0 g/dL
- ⑨ 18세 이상 75세 미만
- ⑩ 환자 또는 보호자가 자의적으로 임상시험의 참가에 동의한 환자

⑪ 거주지역상 적절한 추적관찰이 가능하고 응낙도가 좋은 환자

⑫ 수술, 방사선, 폐경에 의해 가임능력을 상실하였거나 임상시험기간 및 종료후 3개월간 피임이 가능한 여성 환자

(2) 제외기준:

- ① 임상적으로 활동성 감염증이 있다고 판단되는 환자
- ② 중추신경계의 전이로 인해 방사선치료를 받았거나 현재 중추 신경계의 전이가 임상적으로 확진된 환자
- ③ 간기능 부전 환자: bilirubin > 정상수치 상한선의 1.5배,
ALT (alanine transaminase)/AST (aspartate transaminase) > 정상수치 상한선의 3배
- ④ 신기능 부전 환자: creatinine > 정상수치 상한선의 1.25배
- ⑤ 임신, 수유중인 환자
- ⑥ 전신성 병발질환으로 임상시험이 부적절하다고 판단되는 환자
- ⑦ 다른 원발성 악성종양을 가진 환자(초기 자궁경부암(in situ carcinoma of the cervix), 적절히 치료된 피부 기저세포암(basal cell carcinoma of the skin) 또는 이전에 종양이 있었으나 치료되어 5년 이상 재발의 증거가 없는 경우는 제외)
- ⑧ 본 임상시험 시작전 1개월 이내에 다른 연구용 약제를 투약받은 환자

2) 방법

(1) 치료계획: Gemcitabine 항암약물요법은 3주간 매주 1차례(1일째, 8일째, 15일째) gemcitabine을 정주하고 4주째 쉬는 것을 1주기로 하여 반복하여 투약하였다(13~15).

완전반응(complete response)을 보이는 환자는 완전반응이 확인된 후 적어도 2주기를 반복하기로 하였으나 대상환자는 없었으며, 부분반응(partial response)을 보이는 환자는 최선의 반응이 확인된 후 적어도 2주기를 더 반복하였다. 안정성 병변(stable disease)을 보이는 환자는 최소 4주기

를 투여하였다. 임상외가 4주기 투여후 최선의 반응이 얻어지지 않았다고 판단한 경우 추가로 최대 8주기까지 투약하였다. 환자가 중증의 독성을 나타내거나 진행성 병변(progressive disease)의 경우 투약을 종료하였으며, 환자가 원하는 경우나 기타 임상외의 판단에 따라 필요한 경우 투약을 종료하였다.

(2) 용량 및 투약: 투약당일 gemcitabine HCl 체표면적 m^2 당 1000 mg을 생리식염수 100 cc에 희석하여 30~60분에 걸쳐 정주하였으며 전처치는 시행하지 않았다. 일단 제조된 약제는 상온에서 보관하였으며 24시간 내에 사용하였다(13,14).

임상시험기간중 매주 gemcitabine을 투약하기전 24시간 이내에 시행한 혈액검사의 백혈구와 혈소판치 및 비혈액학적 독성의 임상적 평가에 따라 투약용량을 조절하였다(Table 1, 2). 이전 주기에서 발열성 호중구 감소증, 혈소판 감소증과 관련된 출혈, WHO기준 4도의 혈소판 감소증 또는 비

혈액학적 독성을 보인 경우 이전 주기의 1일제 용량의 50%를 다음 주기에 투약하였다. 환자가 50%의 용량에 잘 견디는 경우 원래의 용량으로 점차적으로 증량하였다. 혈액검사상 백혈구 $\leq 2.5 \times 10^9/L$, 혈소판 $\leq 75 \times 10^9/L$ 인 경우 다음 주기의 투약을 연기하였다. 여하한 사유로든 최소 1주기의 투약이 이루어지지 못한 경우와 투약이 6주 이상 지연된 환자는 임상시험에서 제외하였다.

(3) 환자 상태의 평가: 투약 시작전 1주 이내에 병력 조사, 신장과 체중 측정 및 이학적 검사를 시행하였으며, 일상생활 수행능력 정도를 파악하고 흉부 단순촬영을 시행하였다. 투약 시작전 조직학적 또는 세포학적 진단을 통해 비소세포폐암을 확진하였다. 투약 시작전 4주 이내에 computed tomographic (CT) scan, magnetic resonance imaging (MRI), 초음파, whole body bone scan (WBBS) 등의 방사선 검사를 시행하여 병변의 크기를 측정하고 병기를 결정하였다(19). 혈액검사, 혈액화학검사, 심전도, 활력징후측정은 투약 시작전 4주 이내에 시행하였으며, 치료기간중 매주 병력 조사와 이학적 검사 및 체중, 일상생활 수행능력을 파악하고 혈액화학검사를 시행하였다. 매 2주기마다 흉부 단순촬영과 방사선 검사를 시행하였다. 매 투약시마다 혈액검사와 활력징후를 측정하였다.

(4) 치료효과 및 부작용 판정: 이학적 검사를 통해 육안으로 확인할 수 있거나 측정 가능한 병변 및 흉부 단순 촬영, CT, MRI, 초음파, WBBS 등의 방사선 검사를 이용하여 측정된 병변의 변화 또는 새로운 병변의 발생여부를 관찰하여 치료 효과를 평가하였다. 각 병변의 변화를 측정하기 위한 검사는 임상시험 기간동안 병변에 대한 최초 검사와 동일한 방법을 사용하였다. 측정 가능한 병변들은 병변의 최대 직경과 그 수직되는 직경의 곱을 기록하였으며, 평가는 가능하지만 측정이 불가능한 병변은 변화의 양상을 기록하였다.

효과 판정의 기준은 WHO분류기준에 따라, 완전 반응은 종양의 증거가 4주 이상 임상적으로 완전히 소실된 경우로, 부분 반응은 종양의 크기가 50% 이상 감소된 상태가 4주 이상 계속되고

Table 1. Dose-adjustments in a cycle based on hematologic toxicity

Total WBC ($\times 10^9/L$)		Platelets ($\times 10^9/L$)	Percent of full dose
>2.5	and	>75	100
1.0~2.5	or	50~75	75
<1.0	or	<50	Hold

Table 2. Dose-adjustments in a cycle based on nonhematologic toxicity[†]

WHO grade	Percent of full dose
0-2 (and Grade 3 nausea/vomiting)	100
3 (except nausea/vomiting)	75 or Hold*
4	Hold*

*The decision was made based on the type of the observed nonhematologic toxicity at the discretion of the investigator. [†]Alopecia (any grade) will not be a reason for dose reduction.

새로운 병변의 출현이나 진행된 병변이 없는 경우로 하였고, 측정가능한 병변이 세곳 이상일 경우 가장 큰 새곳을 측정하여 효과를 판정하였다. 안정성 병변은 종양이 줄어들었으나 부분 반응에 이르지 못하거나 25% 이내에서 커진 경우가 4주 이상 지속된 경우로, 진행성 병변은 측정 가능 병변이 25% 이상 커졌거나 새로운 병변이 생긴 경우로 하였다. 완전반응과 부분반응을 약제에 반응이 있는것으로 판정하였다. 질병 진행기간(time to progression)은 환자가 연구에 참여한 시기부터 병변의 진행이 확인된 때까지로 하였으며, 반응기간(response duration)은 완전 또는 부분반응을 보인 환자에서 반응이 확인된 시점부터 병변의 진행이 확인된 때까지로 하였다.

Gemcitabine 투약에 따른 부작용을 알기위해 병력 조사, 이학적 검사, 혈액검사, 소변검사, 혈액화학검사 및 활력 징후를 측정하여 매주기마다 WHO 분류에 따른 독성을 판정하였다.

(5) 통계학적 방법: Pearson χ^2 방법을 통해 치료시작전 환자의 변수에 따라 반응의 차이가 있는지를 검정하였으며 연령군에 따른 치료주기수 및 용량을 감량하거나 생략한 주기수의 차이는 independent sample t-test를 이용하여 검정하였다. 질병 진행기간 및 생존기간은 Kaplan-Meier방법으로 중앙값을 구하였으며, 연령에 따른 비교는 log-rank test를 이용하였다.

결 과

1) 대상환자의 특성

전체 40명의 환자중 35명에서 치료후 반응을 평가할 수 있었다. 남성이 32명, 여성이 8명이었으며, 연령분포는 37~73세로 중앙값은 63세였다. 병리학적 진단은 폐선암이 19명(47.5%), 상피세포폐암이 17명(42.5%), 대세포폐암이 1명(2.5%), 혼합형폐암이 1명(2.5%), 미분류가 2명(5.0%)이었으며 병기는 3기(IIIb)가 15명(37.5%), 4기(IV)가 25명(62.5%)이었다. 일상생활 수행능력 수치(Karnofsky scale)는 70점이 11명(27.5%), 80점이 8명

(20%), 90점 21명(52.%)이었으며, 진단적 목적으로 수술을 받은 경우가 1명, 치료적 목적으로 수술을 받은 경우가 3명이었으며, 치료목적으로 수

Table 3. Patient characteristics

Characteristics	Patients	
	No.	%
Patients entered	40	
Assessable for response	35	
Assessable for toxicity	40	
Sex		
Male	32	80
Female	8	20
Age (years)		
Median		63
Range		37~73
Karnofsky Performance Scale		
70	11	27.5
80	8	20
90	21	52.5
Histology		
Squamous	17	42.5
Adenocarcinoma	19	47.5
Mixed	1	2.5
Large cell	1	2.5
Undifferentiated	2	5.0
Tumor differentiation		
Undifferentiated	1	2.5
Poorly differentiated	12	30
Moderately differentiated	14	35
Well-differentiated	1	2.5
Unknown	12	30
Disease stage at entry		
IIIb	15	37.5
IV	25	62.5
Previous therapy		
Surgery	4	10
Radiotherapy	2	5
No. of course		
Median		2
Range		1~12
Relative dose intensity		
Mean		0.99
Range		0.80~1.20

술한 2명에서 수술후 방사선 치료를 시행하였다. 치료주기의 중앙값은 2주기(1~12주기)였으며 실제로 환자에게 투여된 약물의 상대수용용량강도의 평균값은 0.99(range 0.80~1.20)였다(Table 3). 반응을 평가할수 없었던 5명의 환자는 추적 검사에서 흉선암으로 판명되었던 환자가 1명, 1주기의 치료를 마치지 못한 상태에서 병변의 진행이 관찰되어 투약을 중단한 환자가 2명, 환자 또는 보호자의 의사결정에 의해 투약을 중단한 환자가 2명이었다.

2) 반응

평가 가능한 35명의 환자중 치료후 완전반응은 없었으며 부분반응은 7명(20%), 안정성 병변은 5명(12.5%), 진행성 병변은 23명(57%)에서 있었다. 조직학적 진단이나 분화도, 임상시험 시작시의 병

기, 활동도에 따른 반응의 차이는 없었다(Table 5).

65세 미만과 65세 이상으로 구분하였을 때 반응률은 각각 23.8%와 14.3%로 차이는 없었으며(p=0.49), 양군간에 치료주기수는 0.52와 0.64주기(p=0.78), 용량을 감량하거나 생략한 주기수는 3.10과 3.43주기(p=0.60), 약물의 상대수용용량강도는 0.98과 1.01(p=0.07)로 차이는 없었다. 질병진행기간(time to progression)의 중앙값은 83일(range 50~116)이었다(Fig. 1). 65세 미만과 65세 이상으로 구분하였을때 질병진행기간의 중앙값은 각각 83일과 59일로 차이는 없었다(p=0.66).

부분관해를 보인 7명의 환자중 2명의 환자에서 임상적 재발을 나타내었으며 5명의 환자는 98년

Table 4. Response by pretreatment variables (35 assessable patients)

Variable	Total No. of patients	No.	%	P*
Histology				0.220
Squamous	15	1	6.7	
Adenocarcinoma	16	6	37.5	
Mixed	1	0	0	
Large cell	1	0	0	
Undifferentiated	2	0	0	
Tumor differentiation				0.072
Undifferentiated	1	0	0	
Poorly differentiated	10	1	10	
Moderately differentiated	13	1	7.7	
Well differentiated	1	1	100	
Unknown	10	4	40	
Disease stage at entry				0.722
IIIb	12	2	16.7	
IV	23	5	21.7	
Karnofsky Performance Scale				0.574
70	9	1	11.1	
80	6	2	33.3	
90	20	4	20	

*Pearson Chi-Square

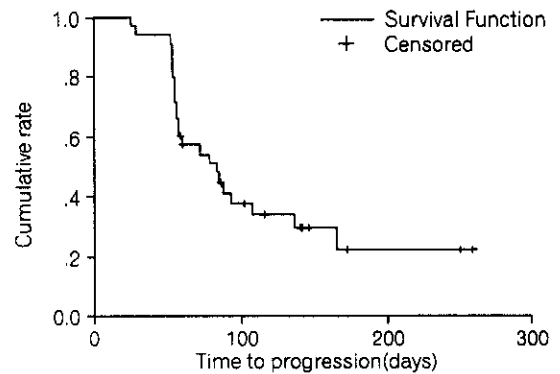


Fig. 1. Kaplan-Meier plot of time to progression

Table 5. Hematologic and biochemical toxicities (119 assessable cycles)

(%)	WHO grade			
	1	2	3	4
Hemoglobin	39.5	17.6	0.8	0
Leukocytes	21.8	10.9	0	0
Granulocytes	11.8	10.9	11.8	0
Platelets	9.2	0	0.8	0
Bilirubin	1.7	0	0	0
AST*/ALT†	5.0	0.8	0	0
AlkP‡	5.0	1.7	0	0

*aspartate transaminase, †alanine transaminase, ‡alkaline phosphatase

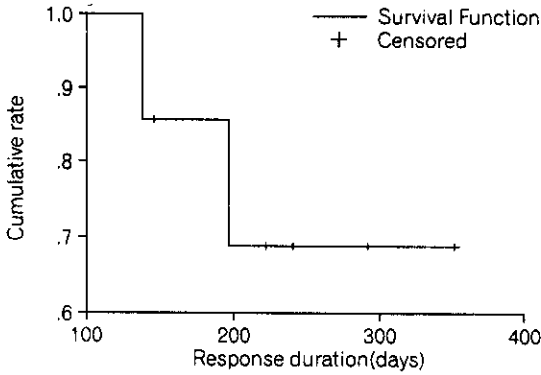


Fig. 2. Kaplan-Meier plot of response duration

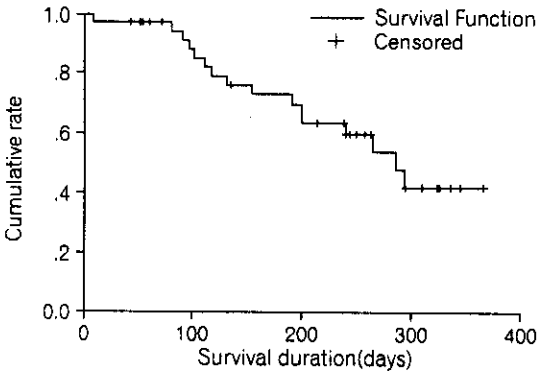


Fig. 3. Kaplan-Meier plot of survival duration

10월 31일 현재 임상적 재발의 증거없이 투약중으로 반응지속기간의 중앙값은 153+일(range 79~184+)이었다(Fig. 2). 40명의 환자중 16명이 사망하였으며 생존기간의 중앙값은 286일(range 224~347)이었다(Fig. 3).

3) 부작용

총 119주기의 항암 약물요법에서 3도 이상의 부작용은 과립구 감소증이 11.8%, 빈혈이 0.8%, 혈소판 감소증이 0.8%였으며, 발열성 호중구 감소증으로 입원을 요했던 예나 과립구 형성 자극 인자(G-CSF) 투여를 요했던 예는 없었다. 빈혈로 인해 수혈을 필요로 하였던 예가 2예에서 있었으며 평균 2.5단위의 적혈구 농축액을 수혈하였다. 1, 2도의 백혈구 감소증, 간효소(ALT/AST) 상승,

Table 6. Non-hematologic toxicities (119 assessable cycles)

(%)	WHO grade			
	1	2	3	4
Stomatitis	0	0.8	0	0
Nausea/vomiting	27.7	9.2	0	0
Diarrhea	0.8	0	0	0
Fever with drug	1.7	0.8	0	0
Cutaneous	5.0	1.7	0	0
Hair	1.7	0	0	0
Infection	4.2	0	0	0
Constipation	5.9	0	0	0

혈청 빌리루빈 상승, alkaline phosphatase 상승, 구내염, 오심, 구토, 설사, 발열, 발진, 탈모, 감염, 변비등의 부작용이 있었으나 쉽게 조절할 수 있었으며, 그외 심장, 폐, 신장, 신경학적 기능장애, 약물과민반응과 같은 부작용은 관찰되지 않았다. 치료와 연관되어 사망한 예는 없었다(Table 5, 6).

고 찰

1980년대 후반까지도 비소세포폐암에 대한 항암약물요법은 상당한 부작용에 반해 생존기간 연장이 분명하지 않아 근저적 수술이 불가능한 경우 의사나 환자 모두 고식적인 보존치료를 선택하는 경우가 많았다. 현재 platinum 화학물질을 근간으로 vinca alkaloids 또는 podophyllotoxin 제제의 병합요법이 진행성 비소세포폐암에서 표준적인 치료로 받아들여지고 있으나, 결과는 만족스럽지 못하며 대체로 일시적으로 질병의 경과를 완화시키는데 불과한 형편이며 부작용으로 인해 전체 폐암의 반수를 차지하는 65세 이상의 고령이나 활동도가 저하된 환자에서의 사용은 제한되어 왔다(20). 현재 사용되는 제제보다 반응율이 높고 생존을 향상과 증상을 호전시키면서도 부작용이 적은 약제의 개발을 위한 임상시험에서 gemcitabine, irinotecan, topotecan, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, fotemustine 등이 과거 치료받지 않았던 환자를 대상으로 단일제제로 15~25%의 반응률

이 보고되어 새로운 치료제로서 가능성을 보여주고 있다(21).

Gemcitabine은 deoxycytidine의 deoxyribose sugar ring에서 2' 위치의 2개의 hydrogen이 fluoride atom으로 치환된 새로운 합성 pyrimidine nucleoside analogue로, Ara-C와 마찬가지로 세포내에서 deoxycytidine kinase에 의해 5' 위치에 다수의 인산기가 쉽게 첨가되어 활성을 띄게된다. 이렇게 형성된 gemcitabine diphosphate는 ribonucleotide reductase를 효과적으로 억제하여 DNA합성에 필요한 deoxynucleotide를 고갈시키며, gemcitabine triphosphate가 DNA polymerase에 의해 DNA사슬 내에 첨가되면 그 사슬은 추가로 하나이상의 염기가 첨가된 후 DNA polymerase α 를 효과적으로 억제하여 DNA합성을 중단시킨다(masked chain termination). 이러한 기전은 Ara-C triphosphate가 DNA사슬에 첨가된 지점에서 DNA합성이 중단되어 exonuclease에 의해 쉽게 제거된다는 사실과 비교할때 효율적이며, 또한 Ara-C에 비해 세포내에 쉽게 축적되고 서서히 배출되어 세포내 농도가 높게 유지된다(12).

Gemcitabine에 대한 전임상연구는 쥐(murine) 고형암세포에 대한 높은 항암효과 및 사람의 종양 이식편(The National Cancer Institute panel of LX-1 lung carcinoma, CX-1 colon carcinoma, and MX-1 mammary carcinoma; and the HC-1, GC-3, and VCR-5 colon carcinoma models)에 대해서도 Ara-C와 달리 항암효과를 나타냄을 보고하였으며, 청소율과 반감기 등의 약동학적 지표와 최대수용용량(maximal tolerable dose: MTD), 독성은 약물투여 일정에 따라 차이를 보임(schedule-dependent)을 보고하였다(22~25).

초기 임상시험은 이전에 상당한 기존 처치를 받은 비소세포폐암 및 대장암 환자를 대상으로 최대수용용량 800 mg/m²/wk (2400 mg/m²/cycle)과, 용량제한독성(dose-limiting toxicity)으로 과립구 감소증, 혈소판 감소증, 발열, 발진을 보고하였으나(23), 이후 이루어진 임상시험에서 이전에 항암 약물치료를 받은 적이 없는 환자를 대상으로 단

계적인 약물의 증량을 시도하여 25%의 반응률과 함께 최대수용용량 2,200 mg/m²/wk와 간독성 및 중성구 감소증을 용량제한 독성으로 보고하였다(16).

진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 유럽, 미국과 남아프리카등에서 이루어진 gemcitabine의 2상 임상시험에서, Anderson등은(14) 82명을 대상으로 gemcitabine 800~1,000 mg/m²/wk를 투여하여 20%의 반응률과 7개월의 중앙생존기간을 보고하였고, Abratt등은(13) 84명을 대상으로 1,000~1,250 mg/m²/week를 투여하여 2명의 완전관해를 포함하여 20%의 반응률과 9.2개월의 중앙생존기간을 보고하였으며, Gatzemeier등은(15) 161명을 대상으로 1,250 mg/m²/week를 투여하여 3명의 완전관해를 포함하여 21.8%의 반응률과 9.2개월의 중앙생존기간을 보고하였다. 본연구에서 1,000 mg/m²/wk를 투약하여 20%의 반응률과 질병진행기간(time to progression)의 중앙값은 83일, 반응지속기간의 중앙값은 153+일을 보였으며, 생존기간의 중앙값은 286일(range 224~347)이었다. 또한 이전의 연구에서와 마찬가지로 조직학적 진단이나 병기에 따른 반응률의 차이는 관찰할 수 없었다. 본 연구에서 임상시험 시작시의 일상생활 수행능력 수치(Karnofsky scale)가 70인 환자 11명중 2명에서 일상생활 수행능력이 각각 80과 90으로 호전되었으며, 이는 Gatzemeier등(15)이 gemcitabine 투여시 진통제 사용량 감소 및 통증의 호전과 함께 활동능력의 호전을 보고한 것과 유사한 결과를 보였다.

이전의 임상시험에서 골수 억제를 용량제한독성으로 보고되었으나, 본연구에서 3도 이상의 중증 과립구 감소증은 11.8%에 불과하였으며, 발열성 호중구 감소증으로 입원을 요하였던 경우나 과립구 형성 자극인자(G-CSF) 투여를 요했던 예는 없었다. 3도 이상의 빈혈과 혈소판 감소증이 각각 0.8%에서 관찰되었으나 임상적인 증상을 일으키지는 않았으며, 빈혈로 인해 수혈을 요하였던 예는 2예에서 있었으며, 수혈량은 평균 2.5단위에 불과하였다. 그의 백혈구 감소증, ALT/AST 상승, 혈중 빌리루빈 상승, alkaline phosphatase상승, 오

심/구토, 설사, 발열, 발진, 탈모, 감염, 변비등의 부작용이 보고되었으나 1도나 2도에 불과하였으며 쉽게 조절할 수 있었다. 이러한 부작용들은 앞서 연구에서 보고한 결과와 유사하였으며 기존에 비소세포폐암의 치료에 사용되는 항암화학요법제와 비교할 때 경미한 부작용을 보였다(13~15,26,27).

또한 연령에 따라 gemcitabine의 효과나 부작용에 차이가 있는지를 알아보기 위해 Shepherd등(28)이 기존의 연구결과를 후향적으로 분석한 보고에서 65세 미만과 65세 이상의 두집단간에 치료주기수나 용량을 감량하거나 생략한 주기수 및 혈액학적, 비혈액학적 부작용은 두집단에서 유사하였고 반응율이나 생존기간, 1년 생존율은 통계적으로 유의하지는 않았으나 65세 이상군에서 오히려 높음을 보고하였는데, 본연구에서도 65세 미만과 65세 이상에서 반응률은 각각 23.8%와 14.3%로 통계적인 차이는 없었고, 두집단간 질병진행시까지의 기간, 치료주기수, 용량을 감량하거나 생략한 주기수, 약물의 상대수용용량강도에 차이는 없었다. 혈액학적, 비혈액학적 부작용 역시 두집단에서 유사하였다.

기존 제제의 부작용으로 인하여 나이가 많거나 다른 병발 질환을 가지고 있는 환자들에 있어 항암요법은 지난 15년간 크게 증가하지 않았으나(29), 낮은 독성과 기존제제와 유사한 반응률을 보이는 gemcitabine제제의 도입은 항암요법의 사용을 증가시키리라 기대되며 또한 상이한 작용기전과 낮은 부작용으로 인해 현재 gemcitabine을 포함하는 다양한 다제병용 항암요법에 대한 임상연구가 진행중이며 기존 다제병용 항암화학요법 보다 높은($\geq 40\%$) 반응률을 얻을 수 있다면 비소세포폐암의 초기에 수술, 방사선요법 등과 병합요법으로 보다 나은 치료효과를 얻을 수 있으리라 기대된다.

결 론

Gemcitabine 항암요법은 단일제제로서 비소세포폐암에서 효과적이며 안전한 약제로 향후

Gemcitabine을 포함하는 다제병용 항암요법에 대한 2상 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Jensen OM, Estève J, Møller H, Renald H. Cancer in european community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26: 1167-1256.
2. American Cancer Society: Cancer facts & figures-1996. Atlanta: American Cancer Society Inc., 1996.
3. Kim IS. The current status of the five major causes of death in Korea. J Korean Med Assoc 1995; 38: 132-145.
4. Kim JP. The survival rates of the five major neoplastic diseases in Korea. J Korean Med Assoc 1995; 38: 157-164.
5. Minna JD: Neoplasms of the lung. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. Principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 552-562.
6. Rapp E, Pater JL, William A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM, Ayoub JI, Wilson KS, Latreillie J, Wierzbicki RF, Hill DP. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: Report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol 1988; 6: 633-641.
7. Woods RL, Williams CJ, Levi J, Page J, Bell D, Byrne M, Kerestes ZL. A randomized trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 1990; 61: 608-611.
8. Cellerino R, Tummarello D, Guidi F, Isidori P, Raspugli M, Bisocottini B, Fatati G. A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1991; 9: 1453-1461.
9. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology. New York: J.B. Lippincott-Raven Publishers, 1997.
10. Green MR. New directions for chemotherapy in non-small cell lung cancer. Chest 1993; 103: 370S-372S.
11. Lilienbaum RC, Green MR. Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 1391-1402.
12. Stuart N, Karen LG. Gemcitabine, a review of its phar-

- macology and clinical potential in non-small cell lung cancer and pancreatic cancer. *Drugs* 1997; 54: 447-472.
13. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, Goedhals L, Hacking D, Rugg TA. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1535-1540.
 14. Anderson H, Lund B, Bach F, Thatcher N, Walling J, Hansen HH. Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1821-1826.
 15. Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T, Weynants P, Cottier B, Groen HJ, Rosso R, Mattson K, Cortes-Funes H, Tonato M, Burkes RL, Gottfried M, Voi M. Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter extended phase II study. *Eur J Cancer* 1996; 32: 243-248.
 16. Fossella FV, Lippman SM, Shin DM, Torasoff P, Ialayag- Jung M, Perez-Soler R, Lee JS, Murphy WK, Glisson B, Rivera E, Hong WK. Maximum-tolerated dose defined for single-agent gemcitabine: A phase I dose-escalation study in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 310-316.
 17. Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals, Hacking DJ. Weekly gemcitabine with monthly cisplatin: Effective chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 744-749.
 18. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, Figoli F, Clerici M, De Marinis F, Salvati F, Cruciani G, Dogliotti L, Pucci F, Paccagnella A, Adamo V, Altavilla G, Incoronato P, Trippetti M, Mosconi AM, Santucci A, Sorbolini S, Oliva C, Tonato M. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 297-303.
 19. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1716.
 20. Lee-Chiong TL Jr, Matthay RA. Lung cancer in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1993; 14: 453-478.
 21. Miller VA, Rigas JR, Grant SC, Pisters KM, Kris MG. New chemotherapeutic agents for non-small cell lung cancer. *Chest* 1995; 107: 306S-311S.
 22. Poplin EAD, Corbett T, Flaherty L, Torasoff P, Redman BG, Vald ivieso M, Baker L. Difluorodeoxycystidine (dFdC, gemcitabine): A phase I study. *Invest New Drugs* 1992; 10: 165-170.
 23. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, Mineishi S, Tarassoff P, Satteriee W, Raber MN. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol* 1991; 9: 491-498.
 24. Anderson H, Thatcher N, Walling J. A phase I study of 24 hour infusion of gemcitabine in patients with previously untreated, locally advanced, non-small cell lung cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 348.
 25. O'Rourke TJ, Brown TD, Harlin K, Kuhn G, Crag JB, Burris HA, Satteriee WG, Tarassoff PG, Von Hoff DD. Phase I clinical trial of gemcitabine given as an intravenous bolus on 5 consecutive days. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 417-418(letter).
 26. Arizzoni A, Martin C. Gemcitabine toxicity profile and efficacy unaffected by age in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)(Abstract). *Ann Oncol* 1994; 5(Suppl 8): 60(P295).
 27. Masahiro F, Minoru T, Akira Y, Yuzo K, Hisanobu N. Phase II studies of gemcitabine for non-small cell lung cancer in Japan. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 7): S742 - S746.
 28. Shepherd FA, Abratt RP, Anderson H, Gatzemeier U, Anglin G, Iglesias J. Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24(2 Suppl 7): S750-S755.
 29. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, Downer SM. Attitude to chemotherapy: Comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses and general public. *Br Med J* 1990; 300: 1458-1460.