

# 비소세포성 폐암과 치료제 개발

범부처신약개발사업단 김순남 전문위원

## 1. 질환 개요

폐암은 cellsin 폐 조직이 비정상적으로 자라는 질병으로서 소세포 폐암 (small cell lung cancer)이 아닌 상피성 폐암 (epithelial lung cancer)을 비소세포 폐암 (Non-small-cell lung cancer, NSCLC)이라고 하며 NSCLC는 폐암 중의 85% 이상을 차지하고 있다 (NCCN guidelines, 2012, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)). NSCLC는 암세포의 크기와 모양에 따라 3가지 subtype인 편평상피세포암 (squamous cell lung cancer), 선암 (adenocarcinoma), 대세포암 (large-cell lung cancer)으로 분류되고, 이들 중 편평상피세포암 (squamous cell lung cancer)이 NSCLC의 약 25%, 선암 (adenocarcinoma)이 약 40%를 차지한다 (J Clin Oncol, 2007, 25 (5): 561–570.; Clin Chest Med, 2002, 23:65–81.)

NSCLC는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM (tumor, node, metastasis) classification system을 사용하여 Primary tumor status(T), nodal status(N), metastasis(M)에 따라 7단계로 분류된다 (NCCN guidelines, 2012).

## 2. 증상

폐암의 일반적인 증상은 다음과 같다.

객혈 (Hemoptysis, coughing up blood or blood-stained sputum)

체중저하 (loss of weight)

식욕저하 (loss of appetite)

호흡곤란 (dyspnea, short of breath)

흉부 통증 (thoracic pain)

피로와 기침 (fatigue and cough)

곤봉지 (finger clubbing)

혈소판증가증(thrombocytosis)

비정상적 폐활량 (abnormal spirometry)

## 3. 진단

폐암은 처음 진단 후 5년이상 생존한 환자가 단 16%로 (SEER (2012) Cancer Statistics Review, 1975–2009) 생존률이 낮다. 이는 초기단계의 폐암은 대체로 증상이 없기 때문에 약 80%의 환자가 외과 절제술이 어렵고, 생존률이 낮은 stage III 또는 stage IV에 내원하여 발견 및 진단이 늦기 때문이다. 지난 30년간 진단, 치료법이 개선되었음에도 불구하고 생존률은 크게 개선되지 않았다.

표 1. Non-small cell lung cancer 5-year survival rates, by stage at diagnosis, 2002-08

Stage at diagnosis	TNM stage	5-year relative survival rate(%)
Localized (confined to primary site)	I-II	52.2
Regional (spread to regional lymph nodes)	III	25.1
Distant (cancer has metastasized)	IV	3.7
Unknown (unstaged)	n/a	7.9
TNM = tumor, node, metastasis.		

출처: SEER Cancer Statistics 1975-2009, 2012

#### 4. 치료방법 및 치료약물

NSCLC 치료는 진단시의 암 단계에 따라 달라지고 외과 절제술, 방사선 치료, 항암제 및 표적 치료제 치료 단독 또는 병용으로 사용된다.

표 2. NSCLC의 치료법

Stage/ Tumor Type	TNM code	Treatment
<b>Stage IA</b>	Peripheral T1ab, N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surgical resection (wedge/lobectomy) with or without radiation therapy</li> </ul>
<b>Stage II</b>	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lobectomy, pneumonectomy, segmental, wedge or sleeve resection as appropriate</li> <li>Radiation therapy with curative intent for potentially operative in patients with medical contraindications to surgery</li> <li>Adjuvant chemotherapy after curative surgery</li> </ul>
<b>Stage IIIA</b>	T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surgery is an option if the tumor is resectable, followed by adjuvant chemotherapy</li> <li>If the tumor is unresectable the patient is given chemoradiation</li> <li>In case the patient is unfit for combined modality therapy, they are given radiation therapy alone</li> </ul>
<b>Superior sulcus tumors</b>	T3, N0, M0 T3, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation therapy and surgery</li> <li>Radiation therapy alone</li> <li>Surgery alone</li> <li>Concurrent chemotherapy with radiation therapy and surgery</li> </ul>
<b>Chest wall tumor</b>	T3, N0, M0 T3, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surgery alone</li> <li>Surgery and radiation therapy</li> <li>Radiation therapy alone</li> <li>Chemotherapy combined with radiation therapy and/or surgery</li> </ul>
<b>Stage IIIB</b>	Any T, N3, M0 T4, anyN, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surgery followed by chemotherapy if margins are negative</li> <li>Surgery followed by concurrent chemoradiation if the margins are positive and if it is tolerated by the patient</li> </ul>
<b>Stage IV</b>	Any T, Any N, M1a or M1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depending on the site of metastasis and the size of the tumor, treatment would include surgery, chemotherapy, chemoradiation therapy, radiation therapy or a combination of any or all of these</li> </ul>

출처: GlobalData, National Cancer Institute, AJCC

NSCLC 치료와 전이에 사용되는 항암요법은 다음과 같다.

표 3. NSCLC에 사용되는 항암요법

Adjuvant Therapy	
Regimen	Duration
Cisplatin 50mg/m2 days one and eight	Every 28 days for four cycles
Vinorelbine 25mg/m2 days one, eight, 15 and 22	
Cisplatin 100mg/m2 day one	Every 28 days for four cycles
Vinorelbine 30mg/m2 days one, eight, 15 and 22	
Cisplatin 75–80mg/m2 day one	Every 21 days for four cycles
Vinorelbine 25–30mg/m2 days one and eight	
Cisplatin 100mg/m2 day one	Every 28 days for four cycles
Etoposide 100mg/m2 days 1–3	
Cisplatin 80mg/m2 days one, 22, 43 and 64	Every 21 days for four cycles
Vinblastine 4mg/m2 days one, eight, 15, 22 then every two weeks after day 43	
<b>Other acceptable cisplatin based regimen</b>	
Cisplatin 75mg/m2 on day one	Every 21 days
Gemcitabine 1,250mg/m2 on days one and eight	
Cisplatin 75mg/m2	Every 21 days
Taxotere (docetaxel) 75mg/m2	
Alimta (pemetrexed) 500mg/m2 on day one	Every 21 days for four cycles
Cisplatin 75mg/m2 on day one	
<b>For patients with comorbidities or patients not able to tolerate cisplatin</b>	
Paclitaxel 200mg/m2 on day one	Every 21 days
Carboplatin AUC 6 on day one	
<b>Chemotherapy regimens used with radiation therapy</b>	
<b>Concurrent chemotherapy/RT regimens</b>	
Cisplatin 50mg/m2 days one, eight, 29 and 36	
Etoposide 50mg/m2 days 1–8, 29–33	
Concurrent thoracic RT (preferred)	
Cisplatin 100mg/m2 days one and 29	
Vinblastine 5mg/m2/ five times weekly	
Concurrent thoracic RT (preferred)	
Paclitaxel 45–50mg/m2 weekly over one hour	
Carboplatin AUC = 2mg/ml/min over 30 min weekly	
Concurrent thoracic RT	
<b>Concurrent chemotherapy/RT followed by chemotherapy</b>	
Cisplatin 50mg/m2 days one, eight, 29 and 36	
Etoposide 50mg/m2 days 1-8, 29-33	
Concurrent thoracic RT	
Followed by Cisplatin 50mg/m2 and Etoposide 50mg/m2 x 2 additional cycles	
Paclitaxel 45–50mg/m2 weekly	
Carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT	
Followed by 2 cycles of Paclitaxel 200mg/m2 and Carboplatin AUC 6	

출처: GlobalData, NCCN Guidelines, Version 3.2011, Non-small cell lung cancer

RT-Radiation therapy, AUC- Area under curve

표 4. NSCLC의 전이에 사용되는 치료제

<b>First-line</b>	
Avastin (bevacizumab) + chemotherapy or chemotherapy alone (PS 0-1)	4-6 cycles, Avastin given until disease progression
Erbix (cetuximab) + vinorelbine/cisplatin (PS 0-2)	4-6 cycles
Tarceva (erlotinib EGFR mutation positive patients)	Given until disease progression (median duration 9.9 weeks*)
<b>Second line</b>	
Single-agent docetaxel, Alimta, erlotinib	
<b>Third-line</b>	
Tarceva	
<b>Maintenance therapy</b>	
Continuation of Avastin after 4-6 cycles of platinum -doublet chemotherapy and Avastin	
Continuation of Erbix after 4-6 cycles of cisplatin, vinorelbine, and Erbix	
Continuation of Alimta after 4-6 cycles of cisplatin and Alimta for patients with histologies other than SCC	
Initiation of Alimta after 4-6 cycles of first-line platinum -doublet chemotherapy for patients with histologies other than SCC	
Initiation of Tarceva after 4-6 cycles of first-line platinum -doublet chemotherapy	
Initiation of Taxotere after 4-6 cycles of first-line platinum -doublet chemotherapy	

출처: GlobalData, NCCN Guidelines, Version 3.2011, Non-small cell lung cancer PS-Performance status, EGFR-Epidermal growth factor receptor

\*Tarceva Prescribing Information

## 5. NSCLC와 관련된 유전자 돌연변이

NSCLC환자의 유전자 돌연변이 유형에 따라 적절한 표적 치료제를 선택할 수 있는데 EGFR, KRAS 및 anaplastic lymphoma kinase(ALK)가 알려져 있다.

표 5. Oncogene Mutations - Prevalence and Predicted Response Rates

<b>Oncogene</b>	<b>Mutation Prevalence</b>	<b>Mutation-Predicted Therapeutic Response</b>	<b>Predicted Response Rate</b>
<b>EGFR</b>	Asians: 40%	Sensitive to EGFR TKIs	Tarceva: ~82%
	Caucasians: 10-15%		Iressa: ~73%
<b>KRAS</b>	Asians: 10%	Resistant to EGFR TKIs	Data not available
	Caucasians: 30%		
<b>ALK</b>	5%	Sensitive to ALK inhibitors, Resistant to EGFR TKIs	Xalkori (crizotinib): ~57%

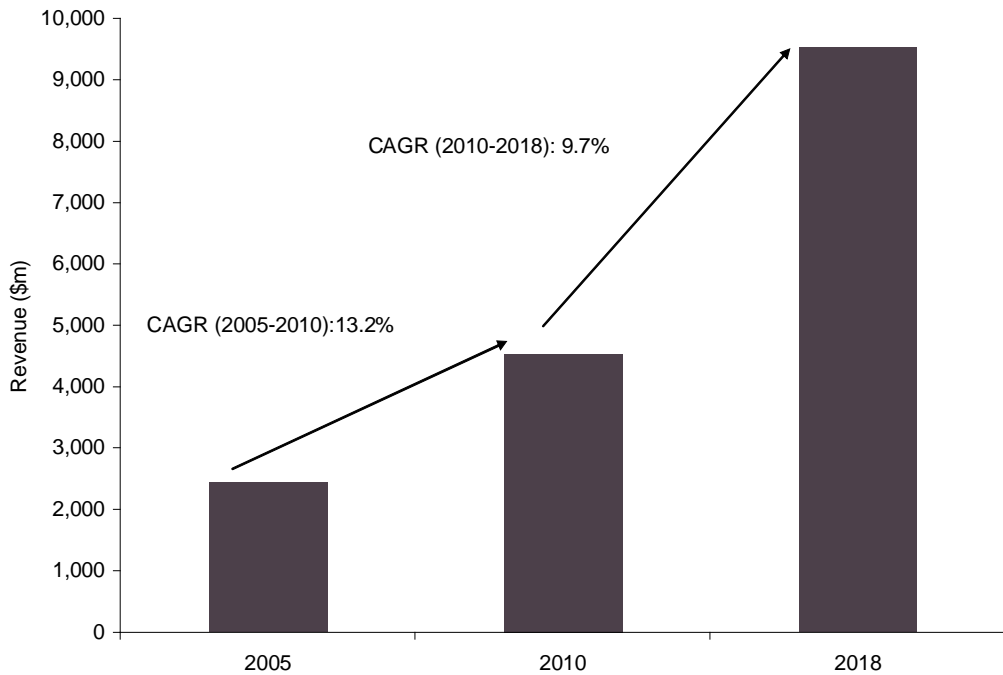
출처: 1. Clin Cancer Res. 2009; 15:5267-5273. 2. Clin Cancer Res. 2007; 13:2890-2896.

## 6. 시장전망

### 6.1 성장예측

2010년 NSCLC 시장은 약 \$4.5 billion 규모로 9.7%의 성장률을 보여 2018년에는 \$9.5 billion에 도달할 것으로 예측된다. (global data, Nov. 2011)

그림 1. NSCLC Therapeutics, Global, Revenue and Market Forecast (\$m), 2005-2018



출처: GlobalData, SEER, Globocan 2008, GlobalData Epidemiology-based Market Forecasting Model, Primary Research Interviews, Key Opinion Leaders (KOL) Interviews

### 6.2 파이프라인 분석

현재 치료 방법은 cisplatin, caboplatin, vinorelbine 같은 non-specific, non-selective chemotherapeutic agent로서 생존기간 연장에서도 효과가 충분치 못하고 부작용을 동반하기 때문에 환자의 삶의 질을 감소시킨다. 시장에서 가능한 표적 치료제는 소수의 환자에게는 도움을 주지만 NSCLC 전체를 표적으로 할 수 있어서 신규 치료제에 대한 수요가 많다.

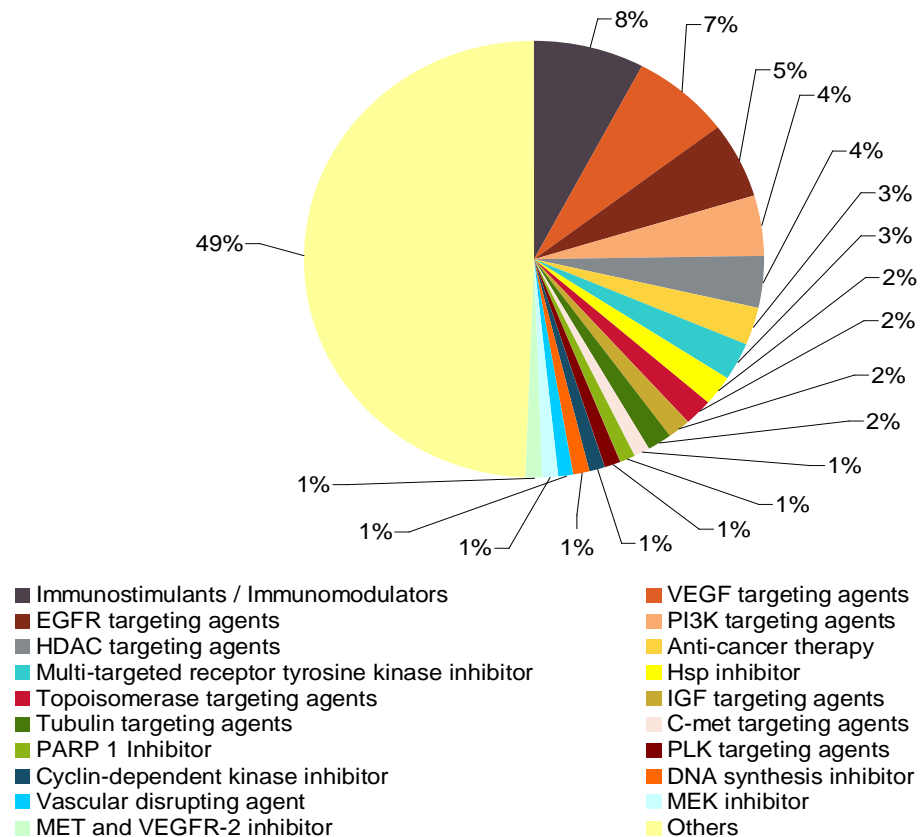
현재 시판된 주요 치료제는 다음과 같다.

- Avastin (bevacizumab; Genentech/Roche/Chugai)
- Iressa (gefitinib; AstraZeneca)
- Tarceva (erlotinib; Roche)
- Xalkori (crizotinib; Pfizer)
- Halaven (eribulin; Eisai)

- GSK1572932A (astuprotimut-r; GlaxoSmithKline)
- Lucanix (belagenpumatucel-L; NovaRx)
- Dacomitinib (PF-00299804; Pfizer)
- Erbitux (cetuximab; Eli Lilly/Bristol-Myers Squibb/Merck KGaA)

다양한 기전의 181개 물질이 임상단계에서 개발 중이고 이들 중 169개는 first-in - class 이고 11개는 me-too 물질로 분류된다. (Pharma eTrack Nov. 2011)

그림 2. Clinical Pipeline by Mechanism of Action, 2011

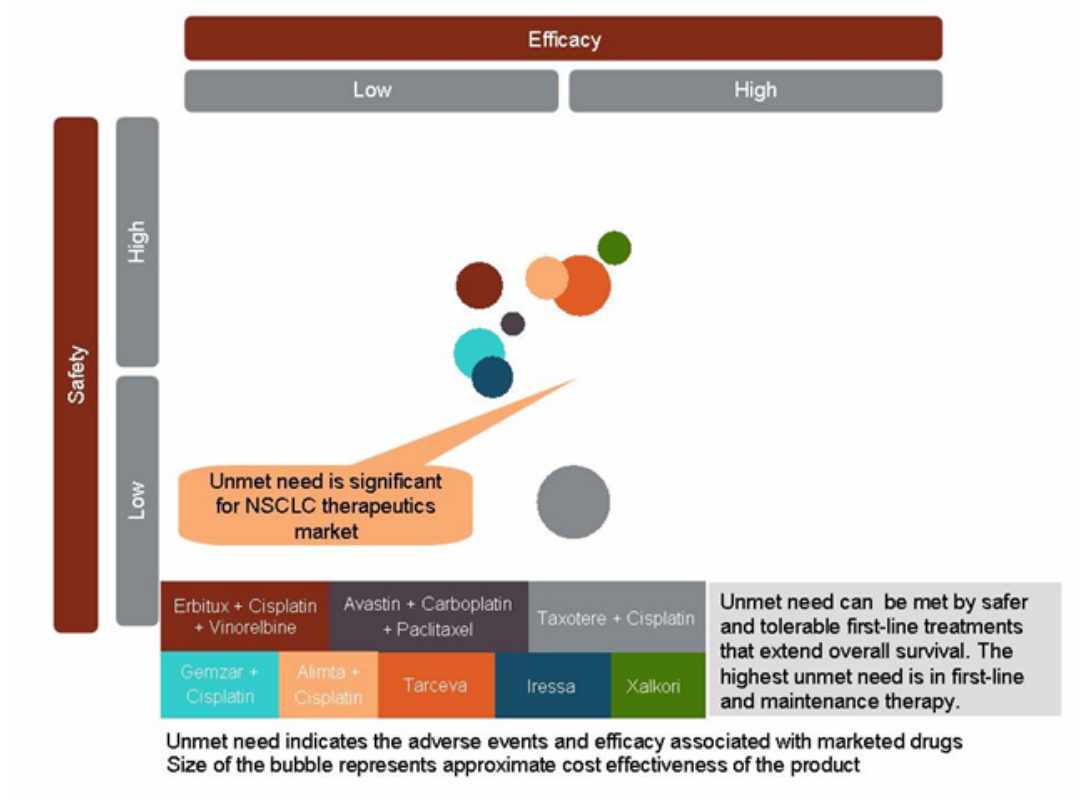


출처: Pharma eTrack Nov. 2011

### 6.3 미충족 의학적 수요

NSCLC은 시장을 지배하고 있는 Taxtore, Gemzar 및 Alimta 같은 표적 치료제들이 생존기간 연장의 효과는 보이지만 독성을 수반하고 늦은 단계에서 진단되기 때문에 치료 효과는 충분치 못하며 고가의 약이 대부분이다. 따라서 효과 및 비용면에서의 미충족 수요가 높다.

그림 3. Opportunity and Unmet Need in NSCLC Therapeutic Market



출처: GlobalData, GlobalData Epidemiology-based Market Forecasting Model, Primary Research Interviews, KOL Interviews, Prescribing Information

#### 6.4 미래시장전망

초기 NSCLC의 주된 치료법은 외과 절제술이고 Avastine이 전이성 질환의 표준치료제로 사용 중이나 최근 다수의 표적 치료제가 승인되어 환자들의 유전자 돌연변이에 따른 치료법 변화의 패러다임을 반영하고 있다. 또한 NSCLC를 위한 면역치료법의 개발도 증가추세에 있다. 향후 NSCLC 치료는 multiple pathway를 저해하는 치료제에 중점을 두고 시판된 치료제와 병용 투여할 수 있는 표적 치료제의 개발로 치료효과를 증가시킬 수 있을 것이다 (Datamonitor 2012)