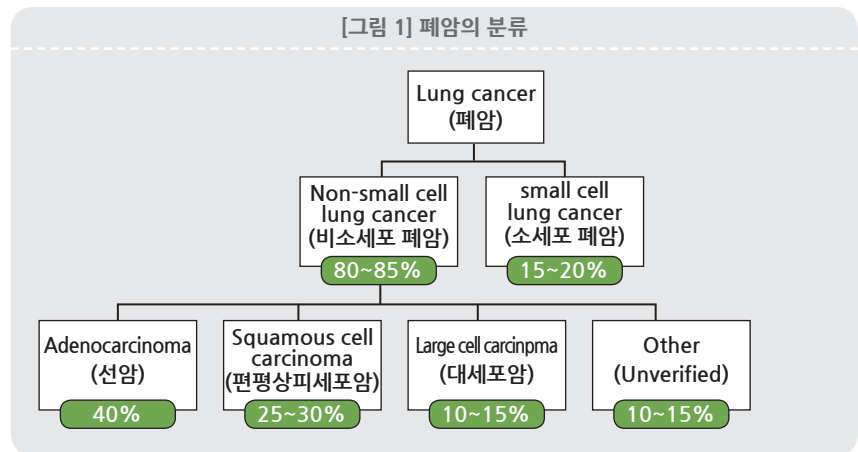


NSCLC(비소세포폐암) 개요 및 치료제 동향

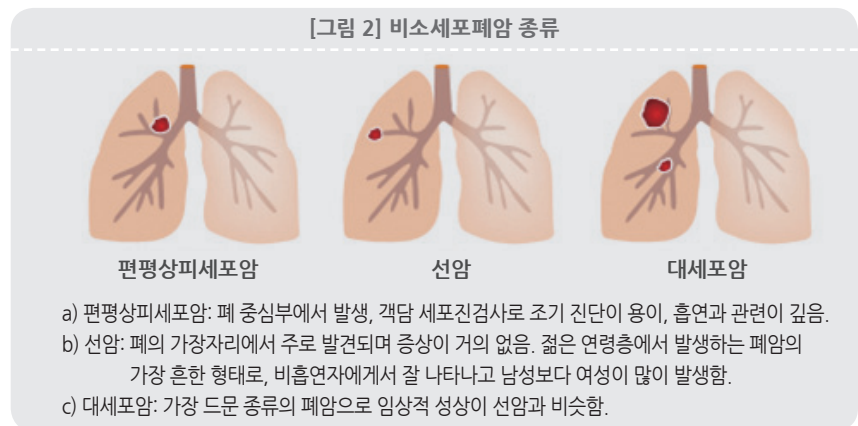
홍정은 대리 종근당
한지연 최고연구원 국립암센터

폐암은 조직학적으로 소세포폐암(small cell lung cancer, 15~20%)와 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, 80~85%)으로 분류하며 비소세포폐암(NSCLC)은 다시 선암(adenocarcinoma, 40%), 편평상피세포암(squamous cell carcinoma, 30%), 대세포암(large cell carcinoma, 15%), 기타 로 구분한다. (그림1 / 그림2)

[그림 1] 폐암의 분류



[그림 2] 비소세포폐암 종류



☞ 증상과 진단

폐암은 초기에 증상이 많이 없으며 암 발생 위치에 따라 증상이 다르게 나타난다. 암이 진행된 후에도 기침, 객담 등의 증상만 나타나므로 진단이 매우 어려운 편이다. 이미 병기가 진행되어 병원을 찾는 경우가 많고 재발과 전이가 쉽게 나타날 수 있는 암이다. 비소세포폐암은 초기에 발견하면 수술로 완치될 수도 있지만, 실제로 수술이 가능한 환자는 비소세포폐암 환자의 약 15% 이내이며, 수술 후 재발률도 약 20~45%이다. 진단 방법으로는 흉부 엑스선 검사, 전산화단층촬영(CT), 양전자 방출 단층 촬영(PET) 등이 있으며, 이런 검사를 통해 폐암의 여부를 확인하고 진행 정도를 판단한다. 확진을 위해서는 조직검사를 이용하며 가래 세포검사, 기관지 내시경검사, 초음파 기관지 내시경 검사, 세침 흡인 검사, 종격동 내시경검사 등이 있다.

☞ 진행단계 및 치료제 동향

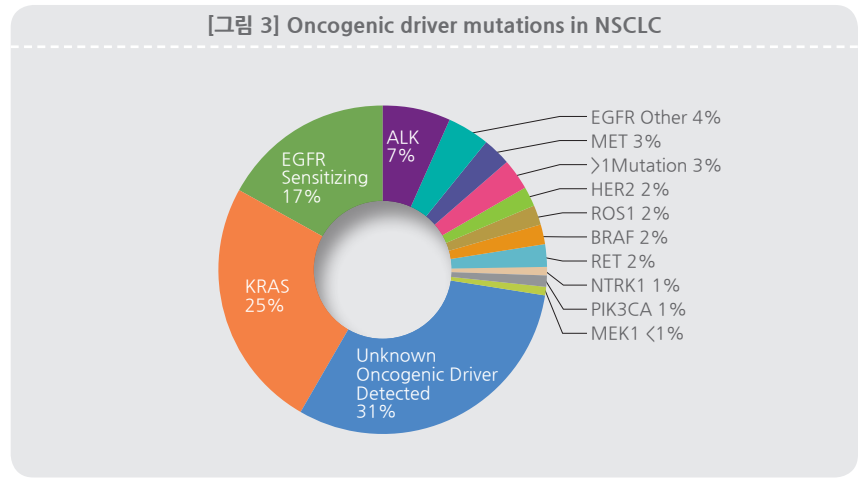
비소세포폐암은 TNM 분류법¹⁾에 의해 1~4기까지 병기를 정하며, 암의 크기, 림프절 전이 유무, 다른 장기로의 전이 여부로 판단하게 된다. 1) 1~2A기(국소병변 발생) 2) 2B기(림프절 전이는 없으나 흉벽, 횡격막, 종격동 벽측 흉막, 심낭막 등을 침범한 경우) 3) 3A~3B기(암이 폐에 국한되어 있으며 종격동 림프절까지 전이가 있거나, 큰 혈관, 기관, 식도 등을 침범한 경우) 4) 4기(악성 흉수가 있거나 폐의 다른 엽에 전이 되었거나 다른 장기로 전이된 상태(뇌, 뼈, 간, 부신, 골수 등)로 구분한다. 1, 2기 같이 초기에 발견하면 수술로 완치 될 수 있으며, 3A 기부터는 환자의 전신 상태와 개개인의 따라 치료 방법은 달라질 수 있으나 보통 항암과 방사선치료 병행요법, 항암 화학요법²⁾ 등이다.

다른 암들과 마찬가지로 비소세포폐암은 완치가 가능한 병기의 경우 완치를 목표로 하고, 그렇지 않으면 생명 연장 및 증상 조절을 목적으로 삶의 질을 높이는 데 있다. 1990년대까지 통상적으로 사용되던 항암화학요법은 방사선치료와 함께 사용된 주된 치료 방법이었다. 반면, 2000년 초반 표적항암제가 등장하였다.³⁾ 요즘 암 치료제로 자리 잡은 '표적치료제(Targeted therapy)'는 암세포 특이적 유전자변이를 치료 표적(target)으로 하여 개발된 치료제로 기존의 항암치료와 비교하여 유의하게 개선된 치료 효능을 보여 환자의 생존률을 향상시키고, 부작용은 감소시켜 환자 삶의 질 향상에 기여하고 있다. 이런 표적 치료의 대상은 암조직 혹은 혈액을 이용하여 유전자 검사를 시행하여 표적 치료 대상 환자를 선별한다. 유전자검사를 통하여 특이한 유전자 돌연변이가 발견되면 해당 돌연변이를 표적으로 하는 표적치료제를 사용하게 된다.

1) TNM 분류법: T(tumor, 종양):원발 종양의 크기와 침윤 정도/N(node, 림프절):주위 림프절로 퍼진 정도/M(metastasis, 전이): 다른 장기로의 전이(원격전이) 여부
 2) 암을 치료하기 위해 항암제 주사나 경구약을 투여하는 전신치료, 암세포를 죽이고 성장 속도를 늦추는 것이 목적임. 삼성서울병원, 폐암과 치료를 위한 안내 2017
 3) 아바스틴 (Bevacizumab, Genentech) 2004년 첫 FDA 허가 (Colorectal cancer), 2006년 허가 (NSCLC)
 - 아바스틴 작용기전: VEGF 수용체에 대한 단클론 항체, 신생혈관 형성 억제하는 작용

비소세포폐암의 대표적인 표적항암제는 EGFR, ALK, ROS1, BRAF/MEK 등을 타겟으로⁴⁾ 하는 저해제이다. 이 중, 가장 높은 비율을 차지하는 유전자 변이는 EGFR 변이로 특히 아시아인 비흡연 폐선암에서 가장 높은 빈도를 보고하고 있다.⁵⁾ EGFR 억제제는 EGFR만을 선택적으로 저해하는 표적항암제(Tyrosine Kinase Inhibitor: TKI)로 기존 항암요법보다 효과가 뛰어나며, 부작용도 덜하다. (그림3 / 표1)

[그림 3] Oncogenic driver mutations in NSCLC



출처: Lung Cancer Foundation of America, 2020

[표 1] NSCLC 표적항암제의 종류

NSCLC 표적항암제	
Target genes	Target agents
EGFR inhibitors	Erlotinib(타쎌바), Gefitinib(이레사), Afatinib(지오트립), Osimertinib(타그리스)
ALK inhibitors	Crizotinib(쥬코리), Ceritinib(자이카디아), Alectinib(알레센자), Brigatinib(알룬브릭)
ROS1 inhibitors	Crizotinib(쥬코리), Entrectinib(모즐리트렉), Ceritinib(자이카디아), Lorlatinib(로브레나)
BRAF/MEK inhibitors	Vemurafenib(젤보라프), Dabrafenib+Trametinib(라핀나 + 매큐셀)
NTRK gene fusion	Larotrectinib(비트락비)
Angiogenesis inhibitors	Bevacizumab(아바스틴)

4) 환자 비중(Global 기준) EGFR: 10~20%, ALK: 2~7%, BRAF/MEK: 2%, ROS1: 1~4%, DRG Report

5) 아시아 약 40% 이상 비중. Exon 18, 19, 20, 21에 가장 흔하게 나타남, 1세대 erlotinib, gefitinib, 2세대 afatinib, 3세대 osimertinib 등

비소세포폐암을 유발하는 돌연변이가 없을 경우는 항암치료 혹은 항암치료와 면역치료제의 복합요법을 사용한다. 면역치료제는 암세포 자체를 공격하는 일반적 항암제와 다르게 암 환자에게 떨어진 면역기능을 높여 면역 세포가 암세포와 대항해 싸울 수 있도록 하는 것을 '면역항암제'라고 한다. 암세포 주변 미세환경에 있는 면역세포들에 작용되어 기능이 활성화된 세포독성 면역세

포들이 암세포를 사멸시키도록 만드는 약물이다. 암조직에서의 PD-L1 발현에 따라 면역항암제를 사용하며 비소세포폐암에서는 PD-L1 발현율에 따라 키트루다, 옴디노, 티센트릭 임핀지 등을 사용한다.⁶⁾ 기존 치료요법보다 부작용이 적고 긍정적 치료 효과를 보이며, 그 효과가 장기적으로 유지되기 때문에 면역항암제의 치료율이 증가하고 있다. (표2)

[표 2] NSCLC 면역항암제의 종류

NSCLC 면역항암제	
Target agents	
Immune checkpoint Inhibitors	Pembrolizumab (키트루다), Nivolumab (옴디노), Atezolizumab (티센트릭) 등
	

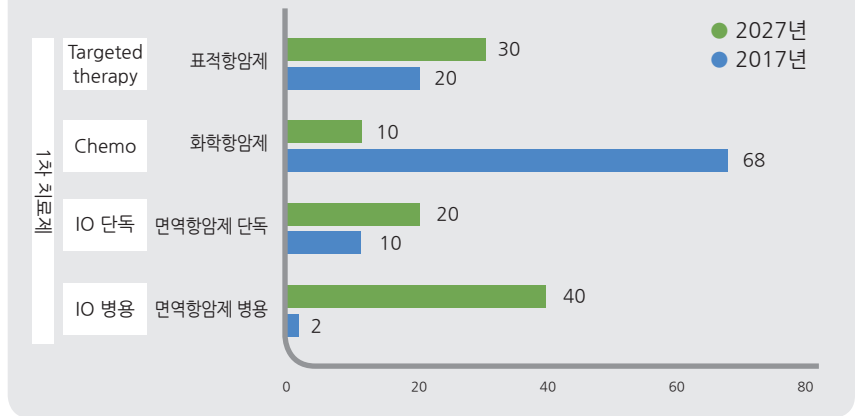
+ 시사점 - NSCLC 치료요법의 전환

2017년 기준 NSCLC의 1차 치료제는 약 50% 이상이 화학 항암요법으로 가장 높은 비중을 차지하였다. 다음으로는 표적항암제 치료요법(약 20%)을 사용하였으며, 면역항암제는 단독요법으로 10% 정도 사용되었다. 현재 면역항암제 치료요법의 사용은 계속 증가하고 있으며 2027년에는 면역항암제 병용 요법(10)이 40%로 1차 치료제 중 가장 많이 쓰이며 '병용 요법 중심'으로 치료요법이 전환될 것으로 예상하고 있다. (그림4)

유전자 변이로 유발된 암이라면 초기 정확한 스크리닝을 통하여 찾아내는 것이 중요하며, 돌연변이가 없는 경우, PD-L1 검사를 통하여 면역치료 단독 혹은 면역치료와 기존 항암요법을 병용하는 등 치료법의 결정이 중요하다. 기존의 표준치료에서 임상상을 통해 계속 다양하게 개발되고 있는 치료법을 환자의 각 특성에 맞추어 적절히 선택하여 치료하는 것이 핵심이 될 것이다.

6) PD1 억제제인 nivolumab과 pembrolizumab, PD-L1 억제제인 atezolizumab과 durvalumab, Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein (CTLA) 4를 억제하는 ipilimumab과 tremelimumab 약제가 있음. 비소세포폐암 치료의 최신 지견 2019. 병원약사회지(2019), 강태원 고신대 복음병원 내과학 교실

[그림 4] NSCLC 치료요법의 전환



출처: DRG Report 2017, 종근당 제가공

< 참고자료 >

1. DRG report, Non-Small-Cell Lung Cancer Landscape & Forecast 2020
2. DRG Report/ Global data

Writer

홍정은 종근당, 대리

Reviewer

한지연 국립암센터, 최고연구원

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 11월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org