

□ 원 저 □

4기 비소세포폐암 환자에서 복합화학요법군과 보존적치료군의 생존율 비교연구

영남대학교 의과대학 내과학교실

김 병 훈 · 이 경 희 · 도 갑 석 · 이 은 정
김 성 목 · 정 진 홍 · 이 관 호 · 현 명 수

= Abstract =

Survival Difference of Combination Chemotherapy versus Supportive Care in the Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer

Byeong Hun Kim, Kyung Hee Lee, Gab Suk Doh, Eun Jung Lee,
Seong Mok Kim, Jin Hong Chung, Kwan Ho Lee, Myung Soo Hyun

Department of Internal Medicine, Yeongnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Background : The survival benefit of combination chemotherapy comparing supportive care to patients with advanced non-small cell lung cancer, especially stage IV non-small cell lung cancer patients with metastatic disease, is controversial. The main goal of this study was to evaluate the difference in survival between patients treated with chemotherapy and those who were not and to identify prognostic factors in the patients with stage IV non-small cell lung cancer.

Methods : From January 1989 to December 1994, total 67 patients including 20 patients treated with combination chemotherapy and 47 patients treated with only supportive care in stage IV non-small cell lung cancer patients with metastatic disease were enrolled in this study. Combination chemotherapy consisted of etoposide 120mg/m² iv for 3 days and cis-platin iv day 1 every 4 weeks. The treatment groups were retrospectively analyzed by age, sex, histologic cell type, weight loss, serum LDH level, ECOG performance status and major organ metastasis.

Results : The significant prognostic factors influencing survival on this study were ECOG performance status and histologic subtype. Overall response rate by combination chemo-therapy was 30%(complete response 0%, partial response 30%). Median survival of overall patients was 13.6 weeks and median survival of chemotherapy group, 20 weeks, was significantly longer than that of supportive care group, 11.7 week($p<0.01$). Median survival of responder in patients receiving chemotherapy, 45.5 weeks, was significantly longer than that of non-responder, 17.3 weeks($p<0.05$). 1 year-survival rate of chemotherapy group and supportive care group was 15% and 8%, respectively. Nausea or vomiting, alopecia and anemia were seen in nearly most cases after this combination chemotherapy. Toxicities above grade 3 included neutropenia, anemia, thrombocytopenia, infection, fever, nausea, vomiting and alopecia. But this combination chemotherapy was relatively well tolerated except one treatment-related death from sepsis associated with severe granulocytopenia.

Conclusion : These results suggest that systemic chemotherapy might be helpful to the stage IV non-small cell lung cancer patients with good performance status and large scale randomized prospective trials should be performed.

Key words : Non-small cell lung cancer, combination chemotherapy, supportive care

서 론

폐암은 서구에서 가장 흔한 악성종양 중의 하나이며, 종양과 관련된 연간 사망률이 가장 높다. 1990년 미국에서 폐암으로 진단 받은 환자는 157,000명에 달하며, 이들 중 142,000명의 환자가 이 질환으로 사망했거나 사망할 것으로 추측된다¹⁻²⁾. 우리 나라에서도 위암 다음으로 흔한 암으로 그 발생빈도가 점차 증가하고 있는 실정이다³⁾.

최근 수술 및 방사선 치료의 발전과 약물 치료의 시도에도 불구하고 폐암의 5년 생존율은 1960년대 8%에서 1990년 10-14%에 불과하여 상승의 폭은 미미하다. 이는 비소세포폐암으로 진단 받은 당시, 수술적 처치가

가능한 국한성 병변을 보이는 경우는 30% 정도에 불과하며, 나머지 환자들은 국소적으로 진행된 병변이 있거나, 원격전이가 증명된 환자들로써, 수술적 치료만으로 이들의 생존율을 개선시키는 데 실패했기 때문이다¹⁻²⁾. 항암치료가 진행성 비소세포폐암 환자들의 생존율을 향상시킬 수 있는 지에 대해서는 아직까지 논란의 대상이 되고 있다⁴⁻⁵⁾. 최근 Canadian Multicenter Randomized Trial에 의하면 진행성 비소세포폐암 환자에서 복합화학치료가 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고한 바 있다⁶⁾. 진행성 비소세포폐암에서 사용되어 왔던 복합화학요법 중 cis-platin이 포함되어 있지 않은 복합화학요법의 경우, 관해율 및 생존기간에 있어 단일화학요법보다 우수한 결과를 보여주지 못하였고^{1,26)}, 1982년

Southwest Oncology Group(SWOG)의 보고⁷⁾에서 cis-platin을 포함한 다제병용약물요법이 cis-platin이 포함되지 않은 복합화학요법보다 우수하다는 것을 입증하였다^{1,16,18-24,29)}.

이에 저자들은 원격전이가 증명된 4기 비소세포폐암 환자에서 cis-platin을 근간으로 한 복합화학요법군과 보존적 치료군의 생존율 차이를 평가하고, 생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후인자를 조사하여 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상환자는 1989년 1월부터 1994년 12월까지 5년간 영남대학교 의과대학 부속병원에 내원하여 조직병리학적으로 비소세포폐암으로 진단된 환자 중 원격전이가 증명된 4기 환자, 총 89명에서 평가 가능한 환자 67명을 대상으로 하였고, 67명의 환자를 항암화학요법군과 보존적 치료군으로 나누고 항암화학요법군은 다시 반응군과 비반응군으로 나누어 생존율과 예후인자를 조사하였다(Fig. 1). 대상환자 선정기준은 측정 가능한 병변이 있

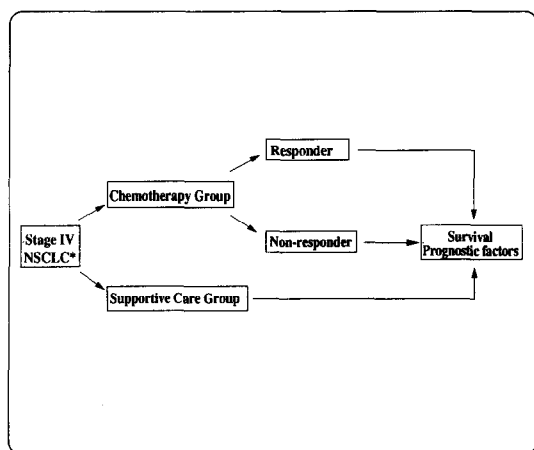


Fig 1. Study esign.

*NSCLCmeans non-small cell lung cancer

고, Eastern Cooperative OncologyGroup (ECOG) 기준에 의한 전신수행상태가 grade 0-3인 환자들 중 말초혈액소견, 신기능 및 간기능 환자를 대상으로 하였다. 항암화학 요법을 받은 과거력이 있는 경우, 전신수행상태가 4이상인 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 병기 분류

치료 시작 전 대상환자 모두에게 병력, 이학적 검사, 말초혈액검사, 간기능검사, 폐기능검사, 흉부 방사선촬영, 흉부전산화단층촬영, 복부 초음파, 전신골주사 등을 시행하였으며, 이중 임상적으로 전이가 의심된 환자에 대해서는 뇌 전산화단층촬영, 복부전산화단층촬영 등을 시행하여, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 기준⁸⁾에 의해 병기를 설정하였다.

3. 치료 방법

항암화학요법으로는 etoposide 120mg/m²을 제 1일부터 3일까지 3일간 정맥주사하고, cis-platin 60mg/m²을 제1일째 수액공급을 하면서 정주하였으며, 병의 진행 및 독성 등으로 인하여 더 이상 화학요법을 시행 못하거나 치료에 대한 환자의 거부 없을 때까지 4주 간격으로 반복 시행하였다. 항암화학요법을 반복할 때마다 매번 혈액검사 및 혈청화학검사 등을 시행하여 WBC 3,000 /mm³ 이상, 혈소판 100,000/mm³ 이상, 혈청 creatinine 치가 2.0mg/dl 이하인 경우 항암화학요법을 시행하였다.

보존적 치료로는 상대정맥증후군, 객혈, 기관지 폐쇄, 통증성 골전이, 뇌전이 등에 대한 보존적 방사선치료, 폐쇄성 폐렴 등에 대한 항생제치료 및 고칼슘혈증에 대한 스테로이드치료 등을 시행하였다.

4. 치료의 판정기준

치료 반응의 평가는 이하적 검사, 흉부방사

선촬영, 그리고 필요에 따라 흉부전산화단층촬영, 뇌전산화단층촬영 및 전신골주사 등을 이용하였으며, 항암화학요법에 대한 치료 판정은 WHO에서 정한 판정 기준을 적용시켰다⁹⁾. 완전관해는 임상적으로 병변이 완전히 소실된 경우로, 부분관해는 종괴의 면적이 50% 이상 감소한 경우로, 안정성 병변은 종괴의 면적이 50% 미만의 감소나 25% 미만의 증가를 보이고 적어도 3개월 동안 새로운 병변이 없는 경우로, 그리고 진행성 병변은 종괴의 면적이 25% 이상 증가하였을 때로 정의하였다. 생존기간은 조직학적으로 비소세포폐암으로 진단 받은 날부터 마지막 추적일 혹은 사망일까지로 하였고, 추적이 불가능했던 환자는 마지막 추적 일까지로 하였다. 환자의 추적은 환자기록부, 환자 및 환자의 친지와의 전화통화, 우편물을 이용한 본적지조회 등의 방법을 이용하였다. 치료 중 발생한 부작용은 ECOG 기준에 의해 0-4등급으로 구하였다¹⁰⁾.

5. 추적검사 및 통계방법

치료 후 각 cycle이 시작되기 직전에 이학적 검사, 흉부방사선촬영을 포함하여 필요시 흉부전산화단층촬영, 뇌전산화단층촬영 및 전신골주사 등으로 추적검사를 시행하였다. 생존율과 생존곡선은 Kaplan-Meier법으로 비교하였고, 생존율 유의도 검정은 log-rank test로 하였다. 두 군간의 나이, 성별분포, 조직형, 최근 6개월 동안 체중의 5% 이상 체중감소유무, 혈청 LDH 상승유무, ECOG 전신수행상태, 주요 기관의 전이여부 등은 χ^2 test로 비교하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

대상환자 67명의 중앙연령은 58.4세(30-74

세)였으며, 남자가 52례로 전체 대상환자의 77.6%를 차지했다. 항암화학요법군의 중앙연령은 53.7세, 보존적 치료군은 60.4세였으며, 나이가 60세 이상인 환자가 항암화학요법군에는 20례 중 4례(20.0%), 보존적 치료군에는 47례 중 28례(59.6%)였다. 병리조직학적 분류상 편평세포암이 32례(47.8%), 선암이 32례(47.8%), 대세포암이 1명(1.5%)이었고, 조직학적으로 분류가 되지 않은 경우가 2례(3.0%) 있었다. 진단 받기 전 6개월 동안, 5% 이상 체중감소가 있었던 환자는 27례(40.3%)였고, 5% 이상의 체중감소가 없었던 환자는 40례(59.7%)였다. 전체 대상환자의 평균 혈청 LDH치는 427.8IU/L였고, 항암화학요법군은 409.2IU/L, 보존적 치료군은 437.1IU/L였다. ECOG 전신수행상태가 0-1인 환자는 26례(38.8%)였고, 2-3인 환자는 41례(61.2%)였으며, 0-1인 환자가 항암화학요법군이 20례 중 13례(65.0%), 보존적 치료군이 47례 중 13례(27.7%)였다. 간, 골 및 뇌와 같은 주요기관에 전이가 있었던 환자는 전체 대상환자 67례 중 57례(85.1%)였고, 항암화학요법군은 20례 중 14례(70.0%)인 반면 보존적 치료군은 47례 중 43례(91.5%)로써, 주요 기관의 전이가 항암화학요법군에 많았으나($p=0.02$), 전이 장소에 따른 생존율과 반응율에는 차이가 없었다. 항암화학요법은 평균 3.4(2-8)회 시행하였다(Table 1).

2. 예후인자별 생존기간의 비교

생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후인자 중 편평상피암의 중앙생존기간은 17주로써, 선암의 10.7주에 비해 길었으며($p=0.012$), ECOG 전신수행상태가 0-1인 환자의 중앙생존기간은 22주로써, 2-3의 10.5주에 비해 길었다($p=0.003$). 그외 예후인자로써 성별, 나이, 혈청 LDH치, 5% 이상의 체중감소유무, 주요기관 전이 여부 등은 생존율에 영향을 미치지 않았다(Table 2).

Table 1. Patients characteristics

| | Treatment group | | Total | pvalue |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------|------------|
| | Chemotherapy group No. (%) | supportive care group No. (%) | | |
| Overall | 20(29.9) | 47(70.1) | 67(100) | |
| Age(years) | | | | |
| < 60 | 16(80.0) | 19(40.4) | 35(52.2) | P = 0.003* |
| ≥ 60 | 4(20.0) | 28(59.6) | 32(47.8) | |
| Mean age | 53.65±8.68 | 50.36±9.73 | 58.36±9.86 | |
| Sex | | | | |
| Male | 15(75.0) | 37(78.7) | 52(77.6) | P = 0.74 |
| Female | 5(25.0) | 10(21.3) | 15(22.4) | |
| Cell type | | | | |
| Squamous cell carcinoma | 10(50.0) | 22(46.8) | 32(47.8) | P = 1.00 |
| Adeno carcinoma | 10(50.0) | 22(46.8) | 32(47.8) | |
| Large cell carcinoma | | 1(2.1) | 1(1.5) | |
| Undetermined | | 2(4.3) | 2(3.0) | |
| Weight loss | | | | |
| <5% of Body weight | 15(75.0) | 25(53.2) | 40(59.7) | P = 0.10 |
| ≥5% of Body weight | 5(25.0) | 22(46.8) | 27(40.3) | |
| Serum LDH level(IU/L) | | | | |
| ≤550 | 13(65.0) | 26(55.3) | 39(58.2) | P = 1.00 |
| >550 | 4(20.0) | 8(17.0) | 12(17.9) | |
| Unknown | 3(15.0) | 13(27.7) | 16(23.9) | |
| Mean LDH level | 409.18±138.34 | 437.12±155.67 | 427.80±149.32 | |
| ECOG status | | | | |
| 0, 1 | 13(65.0) | 13(27.7) | 26(38.8) | P = 0.04* |
| 2, 3 | 7(35.0) | 34(72.3) | 41(61.2) | |
| Major organ metastasis @ | | | | |
| Yes | 14(70.0) | 43(91.5) | 57(85.1) | P = 0.02* |
| No | 6(30.0) | 4(8.5) | 10(14.9) | |
| Chemotherapy cycle | 3.40±2.26 | | | |

@ Major organ metastasis includes the metastasis to brain, bone & liver.

3. 관해율 및 생존기간

항암화학요법에 대한 완전관해는 1례도 없었으며, 부분관해는 6례(30%), 안정성 병변은 7례(35%), 그리고 진행성 병변은 7례(35%)였다.

전체 대상환자의 중앙생존기간은 13.6주였으며, 항암화학요법군의 중앙생존기간은 20주으로써, 보존적 치료군의 11.7주에 비해 길었다($p<0.01$)(Fig. 2, Fig. 3). 또한, 항암화학요법에 반응에 있었던 환자들의 중앙생존기간은 45.5주으로써 비반응군의 17.3주에 길었다($p<0.05$)(Fig. 2, Fig. 4). 항암화학요법군의 1년 생존율은 15%, 보존적 치료군이 8%였다.

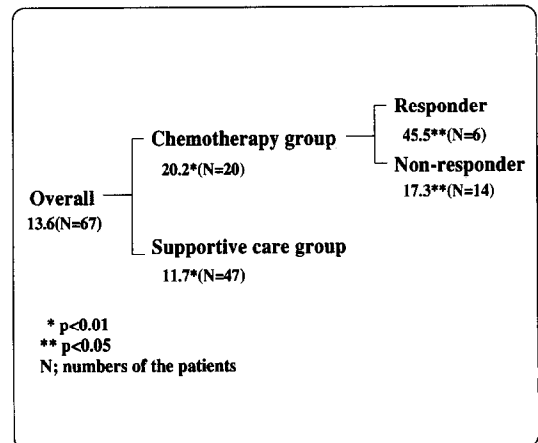


Fig 2. Median survival of eligible patients(weeks)

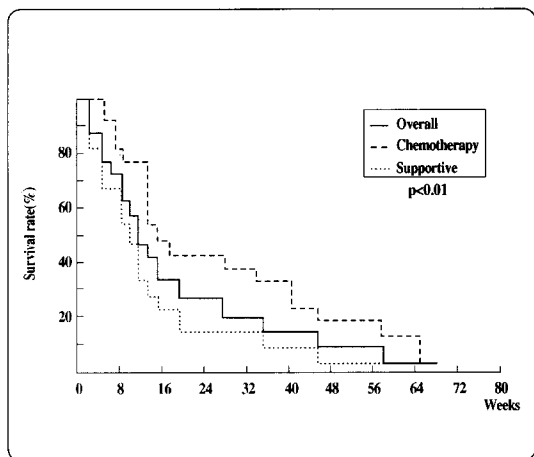


Fig 3. Survival curves of chemotherapy and supportive care groups

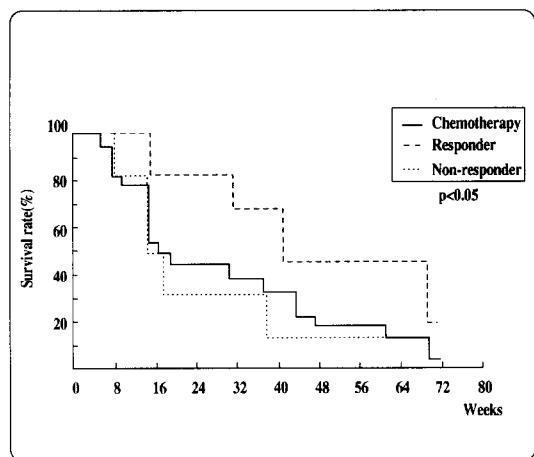


Fig 4. Survival curves of responder & non-responder in chemotherapy groups

4. 독 성

약물치료 중 발생한 조혈계 독성으로는 빈혈($Hb < 10.0g/dl$)이 가장 많아 16례(80%)에서 관찰되었으며, 백혈구 감소증(백혈구 $< 3,000/mm^3$) 11례(55%), 혈소판 감소증(혈소판 $< 100,000/mm^3$) 3례에서 발생하였다. ECOG 기준에 의한 grade 3 이상의 빈혈을 보인 경우는 5례(25%)였고, 백혈구 감소증이 3례(15%), 혈소판 감소증이 1례(5%)에서 발생하

Table 2. Prognostic factors

| Category | Median survival(weeks) | p value |
|-------------------------------------|------------------------|----------|
| All patients | | |
| Sex | 13.6 | |
| Male | | p=0.407 |
| Female | 14.0 | |
| Age(years) | 12.5 | |
| < 60 | | p=0.326 |
| ≥ 60 | 16.3 | |
| Cell type | 13.0 | |
| Squamous celcarcinoma | 17.3 | p=0.012* |
| Adeno carcinoma | 10.7 | |
| Serum LDH level(IU/L) | | p=0.116 |
| ≤ 500 | 16.0 | |
| > 550 | 9.0 | |
| Dcog scale | 22.0 | p=0.003* |
| 0, 1 | 10.5 | |
| 2, 3 | | p=0.853 |
| Weight loss | 13.2 | |
| <5% of Body weight | 14.5 | |
| ≥5% of Body weight | | p=0.711 |
| Major organ metastasis ^c | 13.5 | |
| Yes | 16.0 | |
| No | | |

c@ Major organ metastasis includes the metastasis of brain, bone & liver

였으나, 모두 가역적이었다. 비조혈계 독성으로는 오심, 구토 등의 소화기계 증세와 탈모증이 각각 16례(80%)로써 가장 많았으나, 치료를 중단한 예는 없었다. 그외 간기능 이상, 신기능 이상, 발열, 감염 및 구내염이 발생하였으나, 1례를 제외하고는 모두 가역적이었다 (Table 3). 약물치료 중 1례에서 항생제 치료를 포함한 적극적인 치료에도 불구하고 폐렴으로 인한 폐혈증으로 사망하였다.

고 찰

폐암은 최근 전 세계적으로 그 발생빈도가 증가하는 추세에 있으며, 국내의 경우도 위암에 이어 제 2위로 부상할 뿐만 아니라 사망률 또한 높으나 치료성적은 20년 전에 비해

Table 3. Toxicities by chemotherapy

| | Grade (WHO) | | | | Total |
|---------------------|-------------|--------|--------|--------|---------|
| | I | II | III | IV | |
| Neutopenia | 5(25%) | 3(15%) | 2(10%) | 1(5%) | 11(55%) |
| Anemia | 6(30%) | 5(25%) | 3(15%) | 2(1-%) | 16(80%) |
| Thrombocytopenia | 2(10%) | | 1(5%) | | 3(15%) |
| Hepatic dysfunction | 2(10%) | | | | 2(10%) |
| Renal dysfunction | 2(10%) | 1(5%) | | | 2(10%) |
| Infection | 3(15%) | 2(10%) | | 1(5%) | 4(20%) |
| Fever | 4(20%) | 6(30%) | 2(10%) | | 8(40%) |
| Nausea/vomiting | 8(40%) | 8(40%) | 2(10%) | | 16(80%) |
| Alopecia | 2(10%) | 1(5%) | 6(30%) | | 16(80%) |
| Stomatitis | | | | | 1(5%) |

별다른 진전이 없다. 폐암은 크게 형태적 및 임상적으로 소세포암과 비소세포암으로 나눌 수 있다. 전체 폐암의 약 80%를 차지하는 비소세포폐암은 소세포폐암과는 달리 항암화학요법에 잘 반응하지 않는 대표적인 고형종양의 하나로서 근치적 절제술만이 완치를 기대할 수 있다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다.

절제가 불가능한 비소세포폐암 환자에 대한 고식적 치료로는 1980년대 이전만 해도 방사선 치료가 주류를 이루어 왔으나, 방사선 단독치료를 시행한 많은 보고에서 5년 생존율은 10%를 넘지 못하고 있어¹¹⁻¹³⁾ 최근에는 진행성 비소세포폐암, 특히 원격전이가 증명된 4기 비소세포폐암의 치료로 항암화학요법이 점차 시도되고 있다. 현재까지 항암화학요법은 여러 가지 악성종양에 매우 효과적이며 생존율을 증가시키는 데 많은 공헌을 하였지만, 비소세포폐암에서는 그렇지 못하다.

1970년대부터 진행성 비소세포폐암 환자에게 다제병용약물요법이 시도되었으나 이전의 항암화학요법으로는 비소세포폐암의 생존율이 향상되지 못했다¹⁴⁻¹⁶⁾. 1977 Mayo Clinic에서 cyclophosphamide, doxorubicin 및 cis-platin(CAP)을 이용한 복합화학요법을 시행하여 39%의 관해율과 반응군에서 56주, 비반

응군에서 17주의 중앙생존기간을 보고하였으며¹⁷⁾, 이는 여러 다른 연구에서도 비슷한 결과를 보였다^{1,18-19)}. 이 결과는 비소세포폐암의 화학요법에 있어서 중요한 의미를 가지는 데, 즉 복합화학요법이 단일화학요법보다 우수하다는 것을 처음으로 뒷받침하는 보고이다.

특히 cis-platin을 주축으로 한 여러 복합화학요법은 현재까지 진행성 비소세포폐암의 치료에 효과적인 것으로 알려져 있어 여러 연구에서 시도되었으며, Elliott 등²⁰⁾은 절제가 불가능한 105명의 비소세포폐암 환자를 대상으로 vindesine만 투여한 환자군과 vindesine과 cis-platin을 함께 투여한 환자군의 반응율과 생존율을 비교하였는데 vindesine군의 반응율은 7%, 중앙생존기간은 16주인 반면 복합화학요법군의 반응율은 33%, 중앙생존기간은 44주로써 복합화학요법군의 치료성적이 의미있게 좋았다. 이후 다른 보고에서도 비슷한 결과를 보였으며²¹⁻²⁴⁾ 이러한 연구결과는 단일 약제에 비해 cis-platin을 포함한 다제병용약물요법이 관해율과 생존율을 향상시킬 수 있음을 입증한 것이다²¹⁻²⁴⁾. 최근 Longeval 등²⁵⁾은 절제가 불가능한 진행성 비소세포폐암 환자들을 대상으로 cisplatin과 etoposide를 병용투여하여 42%의 반응율과 함께 전체 환자의 중앙생존기간이 8개월인 반면 반응군

은 12개월로 의미있게 증가하였음을 보고한 바 있다. 여기서 cis-platin과 etoposide는 두 약제간 상승작용이 있음을 보고하였고, cis-platin은 투여량과 투여 기간을 늘임으로써 bolus 투여 시보다 높은 치료를 기대할 수 있다고 하였다. 그러나 수술적 절제가 불가능한 4기 비소세포폐암 환자에서 복합화학요법이 보존적 치료보다 생존율의 향상을 보일 지는 아직도 논란의 대상이 되고 있다²⁶⁾. 수술적 절제가 불가능한 진행성 비소세포폐암 환자 128명을 대상으로 한 Cellerino등¹⁸⁾의 보고에 의하면 cyclophosphamide, epirubicin 및 cis-platin을 사용한 복합화학요법군의 중앙생존기간은 34.3주로써 보존적 치료군의 21.1주에 비해 생존율의 향상을 보이지 못한 반면, 251명의 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 Canadian Multicenter Randomized Trial에 의하면, 보존적 치료군의 중앙생존기간이 17주인 반면 복합화학요법군의 중앙생존기간은 33주에 달해 복합화학요법으로 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고하였으며⁶⁾, 몇몇의 연구에서도 같은 결과를 보고하여^{20,27)} 진행성 비소세포폐암에서 항암화학요법의 중요성이 강조되고 있다. 이들 두 연구에서 보존적 치료에는 상대정맥증후군, 객혈, 통증성 골전이, 뇌전이 및 기관지 폐쇄 등에 대한 고식적 방사선치료, 감염에 대한 항생제치료 뿐 아니라, 고칼슘혈증에 대한 스테로이드 치료 등을 포함시켰다. 본 연구에서도 보존적 치료로 상기의 치료를 포함시켰다. 본 연구에서 전체 대상 환자의 중앙생존기간은 13.6주였으며, cis-platin과 etoposide를 병용한 항암화학요법군의 중앙생존기간이 20주, 보존적 치료군이 11.7주로써 항암화학요법군의 중앙생존기간이 길었다. 이것은 실제로 항암화학요법에 의한 생존을 증가시킬 수도 있고 항암화학요법군이 보존적 치료군에 비해 비교적 젊은 환자들이 대상이 되었고 전신수행상태가 양호한 환자들로 구성되어 이러한 예후인자들의 영향을 배제할 수는 없

다. 항암화학요법에 대한 반응율은 30%로 Logeval등의 cisplatin과 etoposide 복합화학요법에 대한 결과²⁵⁾와 비슷한 결과를 보였다. Ruckdeschel²⁷⁾등이 반응군의 중앙생존기간 40주, 비반응군은 20주로, Kris²⁸⁾등은 각각 41주와 21주로 보고하였으며 다른 보고에서도 비슷한 결과를 보였으며^{5,19-20)}, 국내에서도 김²⁹⁾등은 반응군 59주, 비반응군 33주로 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 반응군의 중앙생존기간이 45.5주인 반면 비반응군이 17.3주로써 반응군의 중앙생존기간이 의미있게 길어 이전의 보고들과 비슷한 결과를 보였다. 또한 현재까지의 보고를 종합했을 때 항암화학요법군의 1년 생존율은 15-25%이며^{6,20,30)}, 이는 본 연구의 15%와 비슷한 결과를 보였다.

현재까지 알려진 가장 중요한 예후인자로 는 전신수행상태, 종양의 크기, 골, 간 또는 뇌 등의 원격전이 및 나이 등이 있으며 그밖에 체중감소, 혈중 LDH 농도 및 성별 등이 있다. 즉 원격전이가 증명된 비소세포폐암 환자에서 생존율과 반응율을 향상시킬 수 있는 예후인자로 0-1의 전신수행상태, 골전이가 없을 때, 정상 혈중 LDH 농도, 여성, 5% 미만의 체중감소, 그리고 전이 부위가 2개 이하일 때로 보고하였다³⁴⁻³⁵⁾. 그러나 조직형은 거의 모든 연구 결과에서 큰 의미가 없었으나, Seth등은 편평상피암의 5년 생존율이 선암에 비해 의미있게 높았다고 보고한 바 있다³⁶⁾. 본 연구에서는 나이, 성별, 조직형, 체중감소, 혈중 LDH 농도, ECOG 기준에 의한 전신수행상태, 골, 간 및 뇌와 같은 주요 기관 전이 등을 비교 조사한 결과, 생존율에 영향을 미친 예후인자로 는 조직형과 전신수행상태로써 선암에 비해 편평상피세포암 환자, 전신수행상태가 불량한 환자에 비해 양호한 환자의 중앙생존기간이 유의하게 길었다.

치료에 따른 부작용으로 위장관 증상, 발열, 감염, 탈모증, 구내염, 일시적인 간 및 신기능장애, 혈액학적 부작용 등이 관찰되었으

나 grade III 이상의 심한 부작용은 위장관 증상 10%, 발열 10%, 탈모증 30%, 백혈구감소증 15%, 빈혈 25%, 혈소판감소증 5%였으며 1례는 grade 4의 심한 백혈구감소증과 폐렴 및 폐혈증이 동반되어 사망하였다.

결론적으로 원격전이로 증명된 4기 비소세포폐암 환자에서 전신수행상태가 양호한 환자에게 보다 적극적인 항암화학요법이 필요할 것으로 사료되며 앞으로 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 이루어져야 할 것이며, 또한 지금까지 cis-platin을 포함한 다양한 복합항암화학요법이 시도되고 있고 현재 monoclonal antibody³¹⁾ 및 carboplatin, navelbine, ifosfamide 등과 같은 항암제의 임상적 결과를 기대하며³²⁻³³⁾ 앞으로 독성이 적고, 우수한 항암효과를 가진 항암제의 개발이 필요할 것이다.

요 약

연구배경 : 복합화학요법이 진행성, 특히 원격전이를 가진 4기 비소세포폐암 환자들의 생존율을 향상시킬 수 있는 지에 대해서는 아직까지 논란의 대상이 되고 있다. 이에 저자들은 원격전이로 증명된 4기 비소세포폐암 환자에서 cis-platin을 근간으로 한 복합화학요법군과 보존적 치료군의 생존율 차이를 평가하고, 생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후인자를 조사하여 보고하고자 한다.

방 법 : 대상환자는 1989년 1월부터 1994년 12월까지 5년간 영남대학교 의과대학 부속병원에 내원하여 조직병리학적으로 비소세포폐암으로 진단된 환자 중 원격전이로 증명된 4기 환자, 총 89명에서 평가 가능한 환자 67명을 대상으로 하였고, 67명의 환자를 항암화학요법군과 보존적 치료군으로 나누고 항암화학요법군은 다시 반응군과 비반응군으로 나누어 생존율과 예후인자를 조사

하였다.

결 과 : 1) 4기 비소세포폐암 환자에서 생존율에 영향을 주는 의미있는 예후인자는 ECOG 기준에 따른 전신수행상태와 조직형이었다.

2) 전체 대상환자의 중앙생존기간은 13.6주였고 복합화학요법군의 중앙생존기간은 20주으로써 보존적 치료군의 11.7주에 비해 길었다($p < 0.01$).

3) 복합화학요법에 반응이 있었던 환자들의 중앙생존기간은 45.5주으로써 비반응군의 17.3주에 비해 의미있게 길었다($p < 0.05$).

4) 복합화학요법군의 1년 생존율은 15%, 보존적 치료군은 8%였다.

5) 복합화학요법의 부작용은 비교적 수용할 만 했다.

결 론 : 전신수행상태가 양호하고 젊은 4기 비소세포폐암 환자들에 대해서 보다 적극적인 항암

화학치료가 필요할 것으로 사료되며 앞으로 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 이루어져야 할 것이다

결 론

이상의 결과로 전신수행상태가 양호하고 젊은 4기 비소세포폐암 환자들에 대해서 보다 적극적인 항암화학치료가 필요할 것으로 사료되며 앞으로 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 이루어져야 할 것이다

참 고 문 헌

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS : Cancer statistics. CA 40 : 9-26, 1990
2. Minna JD, Pass H, Glatstein E : Cancer of the lung, in De Vita V, Hellam S, Rosenberg SA(eds) : Cancer Principles &

- Practice of Oncology. Philadelphia, PA, Lippincott, 591, 1989
3. 보사부 : 한국인 암등록 조사자료 분석보고서. 대한암학회지 **19** :131, 1987
 4. Woods RL, Williams CJ, Levi J : A randomized trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer **61** : 608, 1990
 5. Granz PA, Figlin RA, Haskell CM : Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Does chemotherapy make a difference? Cancer **63** :1271, 1989
 6. Rapp E, Pater JL, Willian A, Cormier Y : Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Report of a Canadian Multi center Randomized Trial. J Clin Oncol **6** : 633, 1988
 7. Miller TP, Chen TT, Coltman CA : Effect of alternating combination chemotherapy on survival of ambulatory patients with metastatic large-cell and adenocarcinoma of the lung. A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol **4** : 502, 1986
 8. Beahrs OH, Myers MH : Manual for staging of cancer, 2nd ed, Lippincott, Philadelphia. 99-105, 1983
 9. World Health Organization : Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland, WHO, 1979
 10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC : Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol **5** : 649, 1982
 11. Caldwell WL, Bagshaw MA : Indications for and results of irradiation of carcinoma of the lung . Cancer **22** : 562, 1967
 12. Deeley TJ, Singh SP : Treatment of inoperable carcinoma of the bronchus by megavoltage X-rays. Thorax **22** : 562, 1967
 13. Abramson N, Cavanaugh PJ : Short-course radiation therapy in carcinoma of lung. a 2nd look. Radiology **108** : 685, 1973
 14. Livingston RB : Combination chemotherapy of bronchogenic carcinoma. Non-oat cell. Cancer Treat Rev **4** : 153, 1977
 15. Durrant KR, Berry RJ, Ellis F : Comparison of treatment policies in inoperable bronchial carcinoma. Lancet **1** : 715, 1971
 16. Laing AH, Berry RJ, Newman CR : Treatment of inoperable carcinoma of bronchus. Lancet **2** : 1161, 1975
 17. Eagan RT, Ingle JN, Frytak S : Platinum based polychemotherapy versus dianhydrogalactitol in advanced non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rep **61** : 1339, 1977
 18. Cellerino B, Tummarello D, Guidi F : A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol **9** : 1453, 1991
 19. Klastersky J, Sculier JP : Chemotherapy of non-small cell lung cancer. Semin Oncol **12** : 38, 1985
 20. Luedke DW, Einhorn LH, Omura GA : A randomized comparison of two intensive regimens versus minimal chemotherapy in nonsmall cell lung cancer : A southeastern cancer study group trial. J Clin Oncol **8** : 886, 1990
 21. Elliott JA, Ahmedozcie S, Hole D : Vind

- esine and cisplatin combination chemotherapy compared with vindesine as a single agent in the management of non-small cell lung cancer. A randomized study. *Eur J Cancer Clin Oncol* **20** : 1025, 1984
22. Einhorn LH, Loehrer PJ, Williams SD : Random prospective study of vindesine versus vindesine plus high-dose cisplatin versus vindesine plus cisplatin plus mitomycin C in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **4** : 1037, 1986
 23. Carmichael J, Gregor A, Cornbleet MA : Cisplatin and vindesine in combination in the treatment of non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* **21** ; 811, 1985
 24. Hainsworth JD, Porter LL III, Johnson DH : Combination chemotherapy with vindesine, etoposide, and cisplatin in non-small cell lung cancer : A pilot study of the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* **70** ; 339, 1986
 25. Longeval E, Klastersky J : Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. A study by the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium). *Cancer* **50** : 2751, 1982
 26. Hansen HH : Advanced non-small cell lung cancer : To treat or not to treat? *J Clin Oncol* **5** : 1711, 1987
 27. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Mason BA : Chemotherapy for metastatic non-small cell bronchogenic carcinoma : EST 2575, generation VA randomized comparison of four cisplatin-containing regimens. *J Clin Oncol* **3** : 72, 1985
 28. Kris MG, Gralla RJ, Kelsen DP : Trial of vindesine plus mitomycin in stage III non-small cell lung cancer. An active regimen for outpatient treatment. *Chest* **87** : 368, 1985
 29. 김영준, 김주향, 노재경, 정현철, 임세중, 박용준, 장준, 김성규, 이원영, 김병수 : 비소세포 폐암에 대한 cisplatin, VP-16 복합화학요법의 효과. *대한내과학회잡지* **36** : 627, 1989
 30. Hoffman P, Bitran JD, Golomb HM : Chemotherapy of metastatic non-small cell bronchogenic carcinoma *Semin Oncol* **10** : 111, 1983
 31. Kris MG, Divgi CR, Gralla RJ : Phase II trial of a monoclonal antibody (MoAB225) directed against the epidermal growth factor(EGF) receptor(r) in patients with epidermoid carcinoma of the lung. *Lung Cancer* **4** : 173, 1988
 32. Gatzemeier U, Heckmayr M, Achterrath W : Phase II study of carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **4** : A118, 1988(suppl)
 33. Depierre A, Lemaire E, Gabouis G : Phase II study of navelbine(NVB) in non-small cell lung cancer(NSCLC). *Lung Cancer* **4** : A128, 1988(suppl)
 34. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC : Longterm survivors in metastatic non-small cell lung cancer. An eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* **4** : 702, 1986
 35. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ : Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* **4** : 1604, 1986
 36. Seth AR, Walter J : The significance of histology in non-small cell lung cancer. *Cancer Tr Rev* **17** : 409, 1990