

□ 원 저 □

소세포폐암 환자의 생존기간에 관련된 인자 분석

고신대학교 의과대학 내과학교실

김희규, 육동승, 신호식, 김은석, 임현정
임대관, 옥철호, 조현명, 정만홍, 장태원

=Abstract=

Analysis of Prognostic Factors Related to Survival Time for Patients with Small Cell Lung Cancer

Hee-Kyoo Kim, M.D., Dong-Seung Yook, M.D., Ho-Sik Shin, M.D.,
Eun-Seok Kim, M.D., Hyun-Jeung Lim, M.D., Tae-Kwan Lim, M.D.,
Chul-Ho Ok, M.D., Hyun-Myung Cho, M.D.,
Maan-Hong Jung, M.D., Tae-Won Jang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Background : Small cell lung cancer represents approximately 20% of all carcinomas of the lung, and is recognized as having a poor long term outcome compared to non-small cell lung cancers. Therefore, this study investigated the prognostic factors in small cell lung cancer patients in order to improve the survival rate by using the proper therapeutic methods.

Material and method : The clinical data from 394 patients, who diagnosed with small cell lung cancer and treated from 1993 to 2001 at the Kosin University Gospel Hospital, were analyzed.

Result : There were 314 male patients (79.7%), and 80 female patients (20.3%). The number of those with limited disease was 177 (44.9%), and the number of those with extensive disease was 217 (55.1%). Overall, 366 out of 394 enrolled patients had died. The median survival time was 215 days (95% CI : 192-237days). The disease stage, Karnofsky performance state, 5% body weight loss for the recent 3 months, chemotherapy regimens, and the additive chest radiotherapy were identified as being statistically significant factors for the survival time. The median survival times of the supportive care

Corresponde to Address

Tae-Won Jang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

34 Amnam-dong, Suh-ku, Pusan, 602-702, Korea

Phone : 051-990-6637 Fax : 051-990-3005 E-mail : jangtw@ns.kosinmed.or.kr

group, one anticancer therapy, and two or more treatment groups were 71 days, 211 days, and 419 days, respectively ($p < 0.001$). The data emphasizes the importance of anticancer treatment for improving the survival time for patients. The group of concurrent chemoradiotherapy regimens (30 patients) showed a significantly longer survival time than the group given sequential chemoradiotherapy (55 patients) (528 days versus 373 days, $p = 0.0237$). The favorable prognostic factors of the laboratory study were groups of leukocytes $= 8,000/\text{mm}^3$, ALP $= 200 \text{ U/L}$, LDH $= 450 \text{ IU/L}$, NSE $= 15 \text{ ng/mL}$, s-GOT $= 40 \text{ IU/L}$.

In extensive disease, there was no difference according to the number of metastatic sites. However, the median survival time of the patients with an ipsilateral pleural effusion was longer than the patients with other metastatic sites.

According to the survey periods, three groups were divided into 1993-1995, 1996-1998, and 1999-2001. The median survival time was significantly prolonged after 1999 in comparison to previous groups (177 days, 194 days, 289 days, $p = 0.001, 0.002$, respectively).

Conclusion: Disease stage and 5% body weight loss for the recent 3 months at the diagnostic state were significant prognostic factors. In addition, the performance status, serum ALP, LDH, NSE, CEA levels also appear to be prognostic factors. The survival time of those patients with small cell lung cancer has been prolonged in recent years. It was suggested that the use of the EP (etoposide and cisplatin) chemotherapy method and concurrent chemoradiotherapy for patients with a limited stage contributed to the improved survival time. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 54:57-70)

Key word : Small cell lung cancer, Prognostic factor, Survival time, Chemotherapy, Radiotherapy.

서론

소세포폐암은 전체 폐암 중 20-25%를 차지하며¹ 다른 형태의 폐암과는 달리 진단 당시에 원격 전이가 있는 경우가 2/3 이상을 차지한다. 소세포폐암은 진단 당시 제한성 병기로 분류되었더라도 실제로 많은 환자에서 초기 미세전이의 가능성이 높아 초기 임상 증상 발현시부터 전신 질환형태의 개념을 도입하고 있으며², 치료의 근간이 항암 화학 약물 치료라는 이유를 뒷받침하고 있다³⁻⁵.

소세포폐암은 치료하지 않을 경우 평균 생존율이 6-17주이며, 적절한 치료를 할지라도 치료 시작으로부터 5년 생존율이 10% 이하에 불과한 실정이다⁶. 최근 치료 방법의 개선이 이루어짐에 따라 생존 기간이 명백하게 연장되고 있는데, 치료군이 비

치료군에 비해 중앙생존기간이 적어도 4-5배 연장된다는 보고가 있다⁷. 치료의 근간은 복합항암화학 요법이며 흔히 사용하는 요법으로서 cyclophosphamide, adriamycin, vincristin(이하 CAV), etoposide, ifosfamide, cisplatin(이하 VIP), etoposide, cisplatin(이하 EP) 등이 소개되어 있으나 1990년대부터는 독성이 상대적으로 적은 EP요법이 주를 이루고 있다.⁸ 또한, 제한기 환자군에서 방사선치료와 항암화학요법을 병행 치료시 국소재발의 감소와 더불어 생존율이 향상되며⁹, 완전 관해를 보인 경우는 예방적 전뇌 방사선조사로 생존기간이 연장되고 있다¹⁰.

상기와 같은 소세포폐암의 임상적 특징 및 자연 경과를 토대로 예후에 영향을 미치는 인자에 대한 연구를 거듭해 왔다. 대부분의 연구에서 진단시 질

환의 진행 정도가 예후 요소로서 가장 중요한 변수라고 알려져 있는데 제한기 환자가 확장기 환자에 비해 2년 생존율이 약 10배까지 이를 수 있다고 알려져 있다¹¹. 이 외에 전신 수행 능력, 성별, 인자, 체중 감소 및 종양 표식자등의 검사실 수치가 연구대상이 되고 있다.

이에 저자는 1993년도부터 2001년까지 고신의료원에서 소세포폐암으로 등록된 환자들 중 예후에 영향을 줄 것으로 보이는 인자들을 분석하고 더불어 약물 치료 여부, 약물 종류에 따른 생존 기간의 차이를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 분류

1993년도부터 2001년까지 고신대학교 복음병원에서 소세포폐암을 조직학적으로 진단받은 입원환자 중에서 추적 경과 관찰이 가능한 394명의 의무 기록을 바탕으로 생존 기간을 후향적으로 조사 분석하였다.

초기 시행 검사로는 임상적인 진찰 소견, 흉부 단층촬영, 흉부 전산화 단층촬영, 조직검사를 겸한 기관지경 검사, 골전이 유무를 확인하기 위한 스캔, 복부 초음파 검사, 심전도 그리고 일반혈액검사를 포함한 혈액화학검사를 기본으로 하였고 필요시 뇌 전산화 단층 촬영, 골수 검사를 시행하였다.

환자들의 예후 인자 중 종양 인자로는 병기, 그리고 확장기 중 전이 위치 인자를 분석하였고 임상적인 인자들은 성별, 연령, 전신 활동능력(Karnofsky performance status), 최근 3개월간 체중감소 정도 등이 포함되었고 검사실 검사로는 백혈구 수, Hemoglobin과 혈소판 수치, 혈청 Albumin, ALP, LDH, NSE, CEA, s-GOT(AST), s-GPT(ALT) 등을 분석했다. 또, 치료 유무 및 치료 방법, 항암 화학 방사선요법 중 방사선 치료 시작시

기에 따른 인자도 분석에 포함시켰다.

제한기 소세포폐암(limited disease)의 정의는 병변이 한 흉곽에 국한되고, 국소적인 임파절(폐문 혹은 종격동), 그리고 반대편 쇄골상부 임파절을 포함시키는 것으로 규정했으며 동측 악성 흉수가 존재하는 경우는 확장기(extensive disease)에 포함시켰다¹².

2. 항암화학약물 치료

환자들은 총 6주기(cycle)의 약물 치료를 원칙으로 했다. 종류는 EP및 VIP를 주 치료 약물로 했다. EP약물 치료는 cisplatin은 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 을 첫째날, etoposide는 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 을 연속 3일 투여했으며, VIP약물 치료는 cisplatin은 $30\text{mg}/\text{m}^2$, ifosfamide $225\text{mg}/\text{m}^2$, VP-16 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 을 각각 연속 3일 투여했다.

3. 흉부 방사선 치료

흉부 방사선 치료에서 전체 조사량은 각 환자당 4050cGy 를 시행했다. 하루에 두번씩 한 fraction당 67.5cGy , 15일간에 걸쳐 실시했다. 동시 항암화학 방사선 치료(concurrent chemoradiotherapy)는 항암약물 1-2회 치료 2일째 혹은 4일째부터 시행했다. 반면, 순차 항암화학 방사선 치료(sequential chemoradiotherapy)는 3회 항암약물 치료 혹은 6회 항암약물 치료 3주 후에 시행하였다.

4. 통계 방법

통계학적 분석 방법은 SPSS/PC 10.0통계처리 프로그램을 사용했다. 단변량 및 다변량분석으로 생존 기간에 대해 독립변수에 의한 영향을 조사했다. 단변량 분석에서 생존기간은 Kaplan-Meier방법을 사용하여 계산했고 p -value는 Log-rank에 근거를

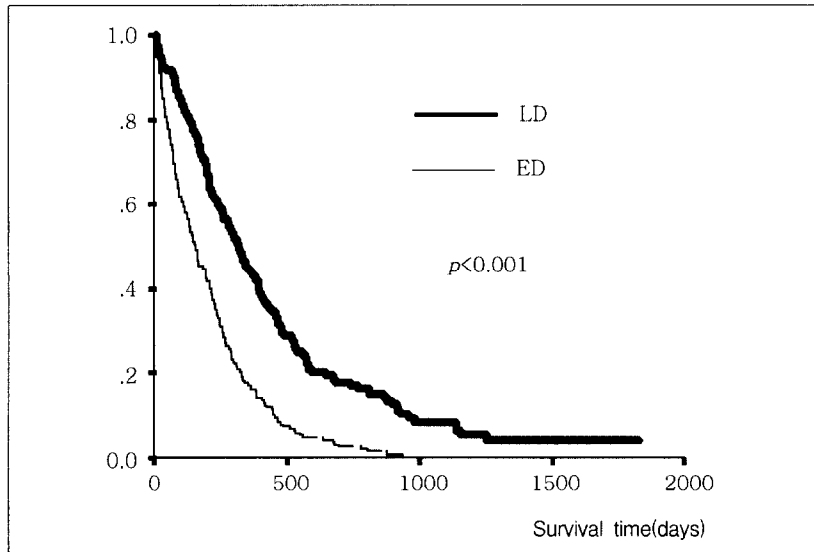


Fig. 1. Kaplan-Meier estimates for the survival distribution of the stage.
(LD: Limited disease, ED : Extensive disease)

두었다. 연도별 생존 기간의 비교시에는 Student's T-test, χ^2 -test 를 활용했다.

상이한 예후 인자들에 대한 동시 평가는 Cox regression analysis하에 수행했다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정했다.

결 과

환자는 총 394명으로 남자가 314명(79.7%), 여자가 80명(20.3%)이었으며, 병기별로는 제한기 환자군은 177명(44.9%), 확장기가 217명(55.1%)이었다. 이들 중 생존여부가 확인된 경우는 366명(92.9%)으로 중앙 생존일은 215일(95% CI: 192-237일)이었다.

병기별로는 제한기의 중앙 생존일은 317일, 확장기는 155일로서 생존기간에 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$)(Fig. 1). 성별로는 남성이 211일, 여성이 236일로서 생존기간에 유의한 차이가 없었으며($p = 0.95$), 연령이 60세이상인 환자군은 중앙 생존일이 198일, 60세 미만인 경우는 236일로서 두 군 사이에 생존기간의 유의한 차이가 없었다($p = 0.27$).

전신 활동도를 50을 기준으로 볼 때 50이상인 군은 277명으로 중앙생존일이 248일, 50미만인 43명의 중앙생존일은 76일로서 생존 기간의 유의한 차이를 보였다($p = 0.002$). 체중감소는 진단 당시 최근 3개월간의 체중 감소가 건강할 때를 기준으로 5% 이상 감소한 군은 192명으로 중앙 생존일은 199일, 5% 미만 감소한 군은 91명으로 중앙 생존일은 345일이었다($p < 0.001$).

진단 당시 검사실 검사 수치에 따른 인자들을 분석하면, 혈액 백혈구 수치가 $8,000/\text{mm}^3$ 이하인 환자군 181명은 중앙생존기간은 260일, $8,000/\text{mm}^3$ 초과한 환자군 153명은 중앙생존일은 196일이었다($p = 0.005$). 혈청 ALP수치가 200 IU/L이하인 환자군 145명은 중앙생존일 282일이며, 200IU/L보다 높은 수치를 보인 군 147명에서는 중앙생존일 209일이었다($p = 0.005$). 혈청 LDH값이 450 IU/L이하인 군 190명에서 중앙생존일 281일이며, 450 IU/L초과한 군 148명은 157일로서 생존 기간의 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 혈청 NSE값이 15 ng/mL이하인 군 61명은 407일이며, 15 ng/mL초과한 군

Table 1. Patients' characteristics

Variable	No. of patient
Gender	
Male	314
Female	80
Age(yrs)	
< 60	169
≥ 60	225
Stage	
Limited	177
Extensive	217
Karnofsky performance state(score)	
≥ 50	277
< 50	43
Loss of body weight(%) for recent 3 months	
< 5%	192
≥ 5	91
Leukocyte count	
≤ 8,000/mm ³	181
> 8,000/mm ³	153
Serum alkaline phosphatase	
≤ 200 IU/L	145
> 200 IU/L	147
Serum LDH	
≤ 450 IU/L	190
> 450 IU/L	148
Serum NSE	
≤ 15 ng/mL	61
> 15 ng/mL	197
Serum CEA	
≤ 5 ng/mL	53
> 5 ng/mL	69
Serum GOT	
≤ 40 U/L	135
> 40 U/L	38
Treatment	
One treatment	211
Two or more	93
Supportive care	90
Regimen	
EP	115
VIP	166
Radiotherapy	
Concurrent radiotherapy	30
Sequential radiotherapy	55
Pleural effusion in extensive disease	
Only pleural effusion	26
Other site(One or more)	69

NL: normal limit; LDH: lactate dehydrogenase; NSE: neuron specific enolase;

CEA: carcinoembryogenic antigen; EP: Etoposide + Cisplatin

VIP: VP-16 + Ifosfamide + Cisplatin

Table 2. Univariate survival analysis

Variable ^a	MST	<i>p</i> value ^b
Stage		
Limited	317	< 0.001
Extensive	155	
Gender		
Male	211	0.95
Female	236	
Age(year)		
< 60	236	0.27
≥ 60	198	
Karnofsky performance state		
≥ 50	248	0.003
< 50	76	
Loss of body weight(%) for 3 months		
< 5 %	345	< 0.001
≥ 5 %	199	
Leukocyte count		
≤ 8,000/mm ³	260	0.005
> 8,000/mm ³	196	
Serum alkaline phosphatase		
≤ 200 IU/L	282	< 0.001
> 200 IU/L	209	
Serum LDH		
≤ 450 IU/L	281	< 0.001
> 450 IU/L	157	
Serum NSE		
≤ 15 ng/mL	407	< 0.001
> 15 ng/mL	212	
Serum CEA		
≤ 5 ng/mL	464	< 0.001
> 5 ng/mL	222	
Serum GOT		
≤ 40 U/L	293	0.001
> 40 U/L	147	
Treatment		
Supportive care	71	< 0.001
One treatment	211	
Two or more treatment	419	
Regimen		
EP	332	0.015
VIP	233	
Chemoradiotherapy		
Concurrent radiotherapy	528	0.0237
Sequential radiotherapy	373	
Pleural effusion in extensive disease		
Only pleural effusion	158	0.0091
Other site(One or more)	264	

MST: estimated median survival time(days); LDH: lactate dehydrogenase;

NSE: neuron specific enolase; CEA:carcinoembryogenic antigen

a. Each variable was measured before therapy,

b. Two-sided significance probability for the Log rank test

EP: Etoposide + Cisplatin; VIP: VP-16 + Ifosfamide + Cisplatin

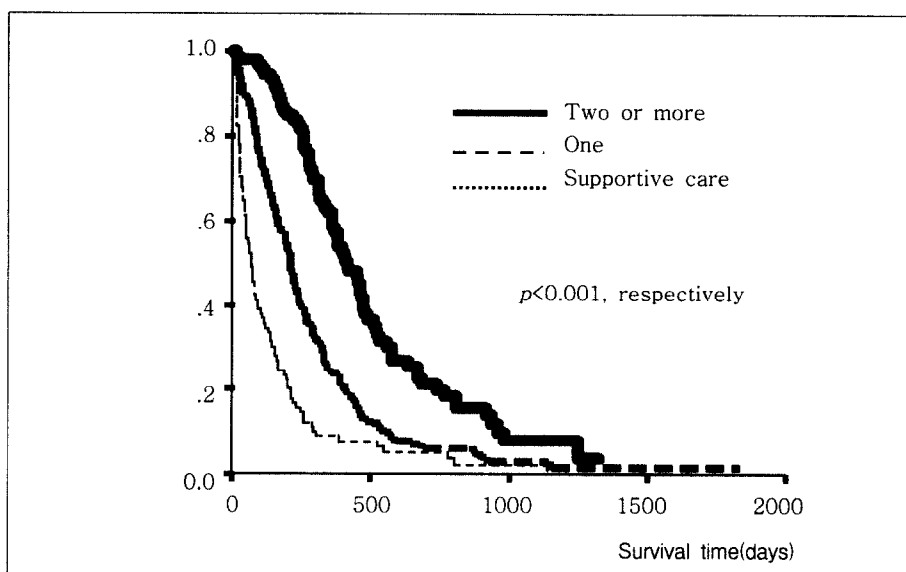


Fig 2. Kaplan-Meier estimates for the survival distribution relating to the treatment.

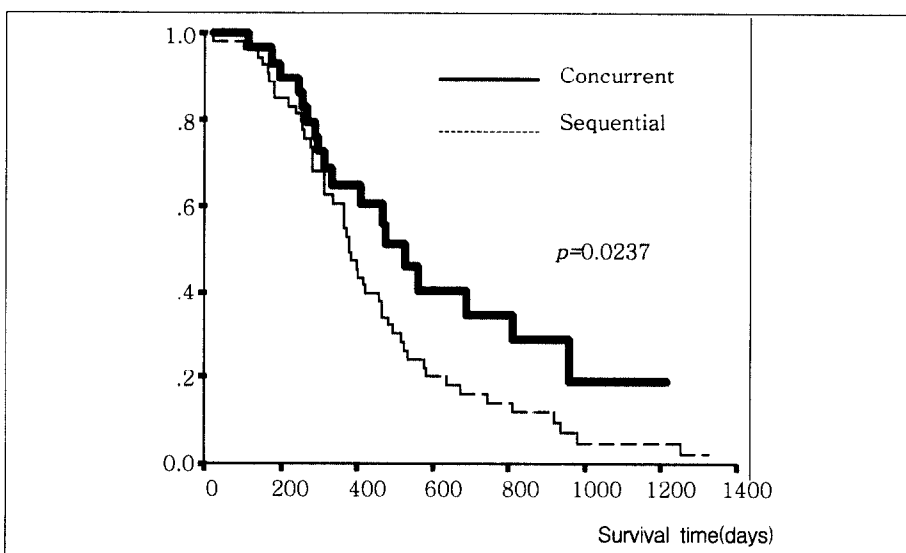


Fig 3. Kaplan-Meier estimates for the survival distribution of concurrent and sequential chemoradiotherapy.

197명은 중앙생존일 212일이었($p<0.001$). 혈청 CEA값이 5 ng/mL 이하인 군 53명은 464일이며, 5 ng/mL 초과한 군 69명은 222일이었($p<0.001$). 혈청 GOT(AST)값이 40 IU/L이하인 군 135명은

중앙생존일 293일이었고, 40 IU/L를 초과한 군 135명은 147일이었($p=0.001$)(Table 1, 2). 치료 여부에 따른 분석에서 대증 요법만 받은 환자(90명)의 중앙 생존기간은 71일, 한가지의 암 치료만 받은

Table 3. Best fitted Cox multivariate model

Variable	Coefficient	Standard deviation	HR(95% CI)	p-value
Treatment	0.487	0.167	(0.351-0.675)	<0.001
Body weight loss	0.578	0.161	(0.432-0.792)	0.001
Stage	1.715	0.163	(1.245-2.361)	0.001

HR: Harzard Rate; CI: Confidece Interval

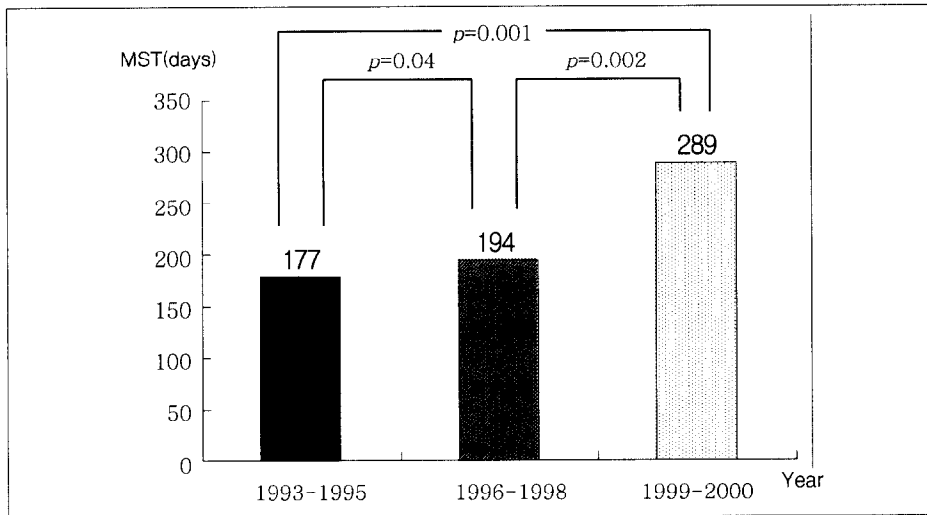


Fig 4. Survival differences according to the diagnosed year(MST: median survival time).

경우(211명)는 211일, 두 가지 이상 항암치료를 받은 경우(93명)는 419일로 치료에 따라서 통계적으로 유의하게 생존 기간이 연장되었다($p<0.001$, 각각)(Fig. 2). 항암 화학 방사선 치료군 중 동시 화학 방사선 치료군(30명)은 중앙 생존기간이 528일, 순차 항암 화학 방사선 치료군(55명)은 373일로 조기 동시 화학 방사선 치료군이 순차 화학 방사선 치료군에 비해 중앙 생존기간이 유의하게 길었다($p=0.023$)(Fig. 3). 항암 화학요법에 따라 EP치료군은 115명이며 중앙생존값은 332일이며, VIP치료군은 166명으로 중앙생존값이 233일로서 EP치료군이 유의하게 생존기간이 길었다($p=0.015$). 확장기 환자 중 악성 흉수만 확인된 환자군은 그 외 병변이 확인된 환자군에 비해 중앙생존기간 연장에 유의

성을 가지는 것으로 확인되었다($p=0.009$).

이들 변수들을 다변량 분석으로 조사한 결과 병기($p=0.001$), 치료유무($p<0.001$), 체중 감소정도($p<0.001$)가 통계적으로 유의한 예후 인자였다(Table 3).

연도별 생존 기간의 변화를 1993-1995년, 1996-1998년, 1999-2001년 3군으로 나눠 본 결과 중앙 생존기간이 1993-1995년의 경우 177일, 1996-1998년의 경우 194일 이었으며 1999년 이후는 289일로서 1999년 이후 환자군에서 다른 군에 비해 중앙 생존일이 의미있게 연장되었다(각각 $p=0.001$, 0.002)(Fig. 4). 이들을 1998년을 기준으로 2군으로 나누어 Student's T-test와 χ^2 -test를 사용하여 비교하여보면 병기와 치료 유무 및 검사실 검사 수치에

Table 4. Comparison of the 1993-1998 group with the 1990-2001 group by the survey period

	1993-1998(No.)	1999-2001(No.)	χ^2 -test(p-value)
Stage			
LD	113	64	0.159
ED	154	63	
Treatment			
Yes	207	97	0.79
No	60	30	
Radiotherapy			
Concurrent	1	29	<0.001
Sequential	41	14	
Regimen			
EP	41	74	<0.001
VIP	146	20	

따라서 두 군의 유의한 차이를 보이지 않았으나, 동시 항암 화학 방사선 치료($p<0.001$) 및 항암 화학 요법 종류($p<0.001$)에 따라 두 군 사이에 유의한 차이가 있음을 확인했다(Table 4).

고 찰

폐암은 한국에서 장기별 암 사망률(24.4%)이 가장 높은 질환이며 앞으로도 증가 추세에 있다¹³. 소세포폐암은 전체 폐암 환자의 20-25%를 차지하며 비소세포폐암과는 달리 진단 당시 대부분에서 이미 국소 또는 원격전이를 보이는 특징이 있다¹. 성별로는 아직 남성이 많은 비율을 차지하지만 흡연 여성이 증가함에 따라 향후 지속적으로 여성의 비율이 증가될 것으로 보인다¹⁴. 항암 화학요법의 발전과 흡부 방사선 치료로 소세포폐암 환자의 생존 기간이 연장되고 있으며, 생존 예후 인자분석을 통해 환자들을 분류하여 적절한 치료를 시행할 필요가 있다. 예후 인자로서는 질병의 진행 정도가 가장 중요한 요소로 알려져 있는데¹⁵ 본 연구에서도 가장 결정적인 예후 인자였다. 성별은 예후에 중요하지 않은 요소로 나타났다. 성별 인자를 중요한 요소로서 보고한 논문으로 Johnson 등¹⁶은 여자 환

자가 남자 환자보다 긴 생존기간을 보고하였고, Radzikowska 등¹⁷은 전체 폐암에서 여성이 남성에 비해 양호한 예후 인자로서 보고했는데 이는 여성의 나이가 젊고 보다 적극적인 치료를 받은 혼란 변수를 고려하지 않은 것으로 설명했다. Wolf 등¹⁸은 나이를 구분하여 분석했는데 전체적으로는 여성이 생존율이 높은 것으로 나타났으나 60세를 기준으로 그 이상의 나이에서는 성별 차이에 의한 유의성을 보이지 않았다. Souhami 등¹⁹은 성별 인자에 따른 유의성을 확인 할 수 없었다고 하였다.

연령에서는 60세 미만과 60세 이상 환자군 사이에 생존 기간에 유의한 차이가 없었다. Deppermann 등²⁰은 소세포폐암에서 연령 자체로는 중요한 예후 인자로 간주하지 않았으며, Jara 등²¹도 70세를 기준으로 두 군 사이에 전체 생존율에 유의한 차이가 없는 것으로 보고했다. Siu 등²²의 연구에 의하면 항암요법 시행시 70세 기준으로 두 군 사이에 약물반응에서는 비교할만한 것으로 언급했다. 반면에 Paesmans 등²³은 연령은 예후에 영향을 주는 독립인자로 규정했다.

전신 활동상태는 질병의 진행 정도와 더불어 가장 중요한 요소로 알려져 있는데^{14,16}, 이번 연구에서 Karnofsky P.S. score 50을 기준으로 두 그룹

에서 유의한 차이를 보였다. 실제로 많은 보고에서 대체로 70-80을 기준으로 유의한 차이를 보여 저자의 연구와는 다소 상이해 보이나 본 연구가 후향적으로 분석되어 자료가 충분치 못하였고, 또한 전신 활동도의 결정에는 주관적인 면이 포함되기 때문인 것으로 판단된다. 진단시 최근 3개월간의 체중 감소 정도가 예후에 중요한 역할을 한 것으로 나타났다. Yamamoto 등²⁴은 체중 감소 10%를 기준으로 예후에 중요한 인자로 보고하고 있으며, Ray 등²⁵은 비소세포폐암 보다는 소세포폐암에서 불량한 예후 인자로 보고하고 있다. 체중 감소는 식사량의 감소보다는 환자의 대사 장애가 더 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다²⁶.

검사실 수치로 예후에 미치는 소견을 살펴보면 다른 보고¹⁹에서처럼 백혈구 수는 다소 유의한 의미를 가지는데, 이 결과는 진단시 백혈구수의 이상 증가는 종양과 연관된 호흡기 감염과 연관이 있어 불량한 예후 인자가 될 수 있다고 한다²³. ALP(≤ 200 IU/L)와 LDH 수치(≤ 400 IU/L)도 예후에 중요한 요소로 작용하고 있다²⁷. Sagman 등²⁸은 LDH수치의 상승이 제한기보다 확장기에서 높은 상승율을 보이며, 제한기에서 높은 LDH값을 가진 환자가 높은 사망률을 보이는 반면에 전신기에서는 LDH값에 따른 두 군의 유의한 차이가 관찰되지 않았다고 하며, Tas 등²⁹은 높은 LDH 수치는 간전이의 존재와 상당한 연관성이 있음을 보고하고 있다. NSE수치는 소세포폐암의 예후와 밀접한 연관이 있는데, 비소세포암에 비해 유의하게 높은 것으로 보고되고 있다³⁰. 진단시와 추적 관찰시 각각에 대해 차이는 있으나 진단시 보다는 추적 관찰시의 수치 변동에 예후 인자로서 더 의미를 두고 있다^{31,32}. CEA수치(5 ng/mL기준)도 중요한 예후 요소로 나타났는데, Sagman 등²⁸은 CEA가 전체 생존율에 미치는 중요한 요소로 보고했으며, Sculier 등³³은 치료 전 CEA 수치가 6 ng/ml를 초과한 환자군에서 생존율에 유의한 차이를 보였다

고 보고했다. 제한기보다는 확장기에서 높은 CEA 수치를 보이는 것으로 알려져 있다³⁴.

저자는 치료 유무를 예후 인자에 포함시켰는데 치료군과 비치료군과 유의한 차이를 보였을 뿐만 아니라 치료군 중에서도 단독 치료 보다는 화학 방사선 요법이 유의하게 생존 기간이 길었다. Albain 등³⁵과 Noah 등³⁶도 이를 지지해주고 있으며, Aisner³⁷의 보고에 의하면 확장기의 경우에도 적극적 치료로 생존 기간이 1년 이상 연장되었다.

치료 약물에 대해서는 EP치료군이 VIP치료군에 비해 유의한 차이를 보였다. Hanna 등³⁸의 연구에서는 제한기의 경우 본 연구와는 상반된 결과를 보여 주고 있으나, 최근의 약물 치료 경향은 EP 약물 치료를 일차적으로 권고하고 있다. 이는 EP 요법시 관해율과 생존기간에 양호한 반응을 보일 뿐만 아니라 점막에 대한 독성, 혈액학적 독성, 그리고 간질성 폐렴의 발생이 다른 화학 요법에 비해 낮기 때문이다⁸.

항암화학 방사선치료 요법시 동시 방사선 치료가 순차 방사선 치료에 비해 생존 기간이 유의하게 길었는데, Murray 등³⁹은 조기 방사선치료와 순차 방사선 치료에 대한 무작위 전향적 연구에서 동시 방사선 치료가 순차 방사선 치료에 비해 완전 관해율은 의미있게 높지 않았으나 동시 치료군의 중앙 생존값은 21.2개월이며 순차 치료 군에서의 중앙 생존값은 16.0개월로 통계적 의미가 있었다고 보고하여 동시 치료군이 순차 치료군에 비해 우수하다는 결론을 얻었다. 반면에 Work 등⁴⁰은 시기가 생존기간에 영향을 주지 않았고 동시 방사선 치료군에서 심한 백혈구 감소가 많았음을 보고했다.

병변의 동측 흉수 존재시 병기 분류에는 여전히 논란이 있는 상태이다. 1973년 미국 Veterans Administration Lung Cancer Study Group⁴¹에서 제안한 이중 병기 체계는 동측 흉수를 제한기에 포함시켰으나, 1989년 IASLC⁴²에서는 반대측 종격 동립프절, 반대측 쇄골하 림프절 전이를 제한기에

포함시켰으며, 동측 흉수는 확장기로 분류했다. 본 연구에서 종양의 동측 흉수를 확장기에 포함시킨 결과 악성 흉수만 존재할 경우 그 외 병변이 존재하는 확장기 환자군에 비해 생존기간이 유의하게 높았다. Oomori 등⁴³의 연구에서도 악성 흉수만 존재시에는 그 외 확장기 환자군에 비해 생존률이 높았으며, 제한기 환자군과 비교할 때는 유의한 차이가 없었다.

이번 관찰 기간 동안에 진단된 연도별과 기간을 3군으로 나누어 생존 기간을 비교해 보았다. 1999년 이후의 환자군에서 다른 환자군들에 비해 생존기간이 유의하게 증가된 것을 확인할 수 있었는데 이는 동시 화학 방사선 치료, 그리고 EP 항암 화학 요법과 연관이 있는 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

소세포폐암은 전체 폐암의 약 20%를 차지하며, 비소세포폐암에 비해 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. 하지만, 최근 치료 효과가 점차 좋아지면서 생존율이 향상되고 있으며, 환자들의 적절한 치료를 위해 소세포폐암 환자의 생존 기간과 연관된 예후 인자를 조사하였다.

방 법 :

1993년에서 2001년까지 고신대학교 복음병원에서 소세포폐암으로 진단 및 치료받은 입원 환자 중에서 추적 경과 관찰이 가능한 394명의 의무기록을 바탕으로 예후 인자들의 생존기간을 후향적조사 분석하였다.

결 과 :

남자가 314명(79.7%), 여자 80명(20.3%), 제한기 177명(44.9%), 확장기가 217명(55.1%)이었다. 이들 중 사망이 확인된 경우는 366명이었으며 중앙 생존기간은 215일이었다. 예후인자 중에서 병기, 전신 활동도, 최근 3개월간의 5% 체중감소, 항암 치

료 여부, 항암 화학 약제 종류, 부가적 방사선 치료여부가 생존 기간의 연장과 통계적으로 유의하였다. 치료 여부에 따른 분석에서 대증 요법만 받은 환자의 중앙 생존 기간은 71일, 한가지의 암 치료만 받은 경우는 211일, 두 가지 이상 항암 치료를 받은 경우는 419일로 치료에 따라서 의미 있게 생존 기간이 연장되었다($p < 0.001$ 각각). 항암화학 요법과 방사선 치료를 같이 시행받은 환자들 중에서 조기동시 항암 화학 방사선 치료 군 (30명)은 지연교대 항암 화학 방사선 치료 군 (55명)보다 중앙생존기간이 유의하게 길었다(528일 대 373일, $p = 0.0237$). 검사실 지표로는 백혈구 $\leq 8,000/\mu\text{L}$, ALP ≤ 200 U/L, LDH ≤ 450 IU/L, NSE ≤ 15 ng/ml, S-GOT ≤ 40 IU/L 인 경우 생존 기간이 유의하게 길었다. 확장기의 환자들 중 전이 부위에 따른 생존 기간은 차이가 없었으나, 늑막액 저류가 있는 환자의 생존 기간이 다른 부위에 전이된 경우보다 유의하게 길었다. 연도별 생존기간의 변화를 1993-1995, 1996-1998, 1999-2001년의 3군으로 나눠 본 결과 중앙 생존 기간이 1999년 이후 의미 있게 연장되었다(각각 177일, 194일, 289일, $p = 0.001, 0.002$).

결 론 :

소세포폐암 환자에서 진단 당시의 병기와 최근 3개월간 5% 체중감소 여부가 유의한 예후 인자였다. 그 외 신체 활동도, 혈청 ALP, LDH, NSE, CEA 등의 수치가 예측 가능한 예후 인자였다. 근년에 올수록 치료 성적은 더 향상되었는데, 이는 EP 항암 화학 요법의 도입과 제한기 환자들에게 항암 방사선 치료를 조기에 시행한 것과 연관이 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgometry S. Department of Epidemiology and

- Statistics, American Cancer Society, Atlanta, Georgia.: CA Cancer J Clin 1994 Jan-Feb; 44(1):7-26 Cancer statistics.
2. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: a prospective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988;15:278-99
3. Carney DN. Lung cancer-time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002 Jan 10;346(2):126-8.
4. Pasini F, Pelosi G, De Manzoni G, Rosti G. High-dose chemotherapy in small cell lung cancer. *Tumori* 2002 May-Jun;88(3):179-86.
5. Aisner J, Alberto P, Bitran J, et al. Role of chemotherapy in small cell lung cancer: A consensus report of the International Association for the study of Lung Cancer Workshop. *Cancer Treat Rep* 1983;67:37-43
6. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med*. 1992 Nov 12; 327(20):1434-41.
7. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990 Sep;8(9):1563-74.
8. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Greco FA. Cisplatin plus etoposide in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1988;15:2-8.
9. Pignon JP, Arriagada R., Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer *N Engl J Med* 1992;327: 1618-1624, Dec 3, 199
10. Pederson AG, Kristjansen PE, Hansen HH. Prophylactic cranial irradiation and small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1988;15:85-103
11. Sorensen M, Lassen U, Hansen HH. Current therapy of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1998 Mar;10(2):133-8.
12. Patel AM, Jett JR. Clinical presentation and staging of lung cancer. In: Aisner J, Arriagada R, Green MR, Martini N, Perry MC, eds. *Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996:293-318.
13. 보건복지부. 보건복지 통계 연보 2000: Year-book of Health and Welfare Statistics 2000: 1-409
14. Osann KE, Anton-Culver N, Kurosaki T, et al: Sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer*; 1993;54:44-48
15. Sagman U, Maki E, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Sculier JP, Haddad R, Payne D, Pringle JF, Yeoh JL, et al. Small cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol*. 1991 Sep;9(9):1639-49
16. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988 Aug;85(2):194-6.
17. Radzikowska E, Glaz P. The role of sex as a prognostic factor in lung cancer *Pneumonol Alergol Pol* 2000;68(9-10):425-33.
18. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991 Jun;63(6):986-92
19. Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS. Prognostic

- significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985 Jun;45(6): 2878-82.
20. Deppermann KM. Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. *Lung Cancer* 2001 Sep;33 Suppl 1:S115-20.
21. Jara C, Gomez-Aldaravi JL, Tirado R, Meseguer VA, Alonso C, Fernandez A. Small-cell lung cancer in the elderly is age of patient a relevant factor? *Acta Oncol* 1999; 38(6):781-6.
22. Siu LL, Shepherd FA, Murray N, Feld R, Pater J, Zee B. Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996 Mar;14(3):821-8.
23. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, Bureau G, Dabouis G, Van Cutsem O, Mommen P, Ninane V, Klastersky J. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000 Aug 1;89 (3): 523-33.
24. Yamamoto N, Tamura T, Fukuoka M, Saijo N. Survival and prognostic factors in lung cancer patients treated in phase I trials: Japanese experience. *J Oncol* 1999 Oct;15(4): 737-41
25. Ray P, Quantin X, Grenier J, Pujol JL. Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 1998;22(4):293-304
26. Kisner DL. Malnutrition in lung cancer: incidence, prognostic implications, and pathogenesis. *Recent Results Cancer Res* 1982;80: 240-5
27. Gomm SA, Keevil BG, Thatcher N, Hasleton PS, Swindell RS. The value of tumour markers in lung cancer. *Br J Cancer* 1988 Dec;58(6):797-804
28. Sagman U, Feld R, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Payne D, Pringle J, Yeoh J, DeBoer G, Malkin A, et al. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991 Jun;9(6): 954-61.
29. Tas F, Aydinler A, Topuz E, Camlica H, Saip P, Eralp Y. Factors influencing the distribution of metastases and survival in extensive disease small cell lung cancer. *Acta Oncol* 1999;38(8):1011-5.
30. Fizazi K, Cojean I, Pignon JP, Rixe O, Gattineau M, Hadeif S, Arriagada R, Baldeyrou P, Comoy E, Le Chevalier T. Normal serum neuron specific enolase (NSE) value after the first cycle of chemotherapy: an early predictor of complete response and survival in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998 Mar 15;82(6):1049-55.
31. Adewole IF, Newland ES. NSE & CEA in small cell lung cancer. *Med Oncol tumor Pharmacol* 1987;4(1):11-5
32. Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer

- Research. Br J Cancer 1990 Apr;61(4): 597-604.
33. Sculier JP, Feld R, Evans WK, Shepherd FA, DeBoer G, Malkin DG, Malkin A. Carcinoembryonic antigen: a useful prognostic marker in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1985 Oct;3(10):1349-54.
34. Jorgensen LG, Hansen HH, Cooper EH. Neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase as indicators of disease activity in small cell lung cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1989 Jan; 25(1):123-8
35. Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. Expanded Southwest Oncology Group experience. Chest 1991 Jun;99(6): 1425-32.
36. Noah C. Choi, Robert W.Carey,Donald Kaufman, Hermes C. Grillo, Jerry Younger, Earle W. Wilkins. Small cell carcinoma of the lung. Cancer 59:6-14,1987
37. Aisner J. Extensive-disease small-cell lung cancer: the thrill of victory; the agony of defeat. J Clin Oncol 1996 Feb;14(2):658-65
38. Hanna N, Ansari R, Fisher W, Shen J, Jung SH, Sandler A. Etoposide, ifosfamide and cisplatin (VIP) plus concurrent radiation therapy for previously untreated limited small cell lung cancer (SCLC): a Hoosier Oncology Group (HOG) phase II study. Lung Cancer 2002 Mar;35(3): 293-7.
39. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, Payne D, Kostashuk EC, Evans WK, Dixon P, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1993 Feb;11(2):336-44.
40. Work E, Nelson OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997;15:3030-3037
41. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. Cancer Chemother Rep 3. 1973 Mar;4(2):31-42.
42. Stahel R, Harvemann K, Aisner J, Ginsberg R, Staging and prognostic factors in small cell lung cancer. Lung cancer 1989;5:119-125
43. Oomori H, Matsui K, Nakagawa K, Masuda N, Itoh K, Kudoh S, Takifuji S, Kusunoki, Y, Takada M, Negoro S, et al. Prognosis of small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1992 Jun;30(6):1085-90