

원발성 폐선암 환자에서 예후인자로 흡연 및 NSE 수치의 의의

고신대학교 복음병원 내과

김희규, 옥철호, 정만홍, 장태원

Smoking Status and Serum NSE Level, as Prognostic Factors in Adenocarcinoma of Lung

Hee Kyoo Kim, Chul Ho Ok, Mann Hong Jung, Tae Won Jang

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

Background : The incidence of lung adenocarcinoma, which is more prevalent in women and nonsmokers, is increasing. The aim of this study was to determine the prognostic factors of an adenocarcinoma of the lung.

Material and method : The clinical information of patients diagnosed with an adenocarcinoma of the lung at the Kosin University Gospel Hospital from January 1994 to July 2004 was reviewed retrospectively. The survival time of these patients was analyzed by the patient's age, gender, performance status, weight loss, smoking history, location of the primary tumor, clinical stage, serologic tumor markers, and treatment modality.

Results : For all 422 patients with an adenocarcinoma of the lung, 247 (58.5%) were male, and their mean age was 59.8 years. The majority of patients were smokers (58.3%), and the tumors were located in the periphery (59.7%). In the smokers, the tumor was located more in the central airway compared to the non-smokers (42.8% vs. 31.9%, $p=0.12$). The overall median survival time was 390 days (95% CI; 304-436 days). Univariate survival analysis revealed that an older age (≥ 65 years old), male, weight loss, smoker, central type, advanced clinical stage, elevated serum carcinoembryonic antigen (CEA, >5 ng/ml) and neuron specific enolase (NSE, >15 ng/ml), and the supportive care only were significantly poor prognostic factors. The median survival time was shorter in the smokers than nonsmokers (289 days vs. 533 days, $p<0.001$). In addition, it was also shorter in the elevated NSE group than in the normal range group (207 days vs. 469 days, $p<0.001$). Multivariate analysis showed that age, clinical stage, serum NSE, smoking status, and treatment modality were independent predictors of survival (hazard ratios: 1.68, 1.94, 1.92, 2.39 and 1.57, respectively).

Conclusions : Smoking is an important prognostic factor in an adenocarcinoma of the lung, but not gender. This suggests that the better prognosis of women is more related with the lower rate of smoking. In addition, the elevated serum NSE is also an important prognostic in an adenocarcinoma of the lung. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58: 582-589)

Key words : Adenocarcinoma of lung, survival time, smoking, serum NSE

서 론

폐암은 최근 들어 그 발생률이 증가하고 있으며 폐암의 조직형, 성별에 따른 분포, 연령 및 종양의 위치 등과 같은 폐암의 임상 양상이 과거와 다르게 변화하고 있다. 그 중 특히 폐선암, 여성 폐암, 그리고 말초형

병변이 전체 폐암 중에서 차지하는 비율이 갈수록 높아지고 있다¹. 미국의 경우 선암의 발생 빈도가 과거 20년에 비해 약 두 배로 증가했으며², 국내에서도 선암이 증가하는 경향을 보고하고 있다³. 그 이유로서 여자 환자의 증가, 담배 필터의 보급, 진단 기술의 발전과 새로운 병리 염색법의 도입 등이 제시되고 있다¹⁻³.

비소세포폐암의 예후 인자에 대해서는 종양 인자, 환자 요인, 환경 요인을 포함하여 150가지가 넘는 것으로 알려져 있지만 환자의 개개인의 예후를 결정하기는 쉽지 않다⁴. 이 중 선암은 다른 비소세포폐암에 비해 여성 및 비흡연자에게서 주로 발생하며, 여성이 남성에 비해 더 높은 생존율을 가지고 있다고 알려져 있다⁶. 예후인자로서의 흡연에 대해 많은 관심을 가지고 있으나¹⁻⁵, 성별에 따른 생존율의 차이가 흡연과 관

본 연구는 고신대학교 연구비의 보조로 이루어 졌음.

Address for correspondence : Tae Won Jang, M.D.
Department of Internal Medicine, Kosin University
College of Medicine, Busan, Korea
602-702, #34 Amnamdong, Suhgu, Busan, Korea
Phone : 051-990-6637 Fax : 051-248-5685
E-mail : jangtw@ns.kosinmed.or.kr

Received : Mar. 8. 2005

Accepted : May. 13. 2005

련성이 있는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

예후 인자로서 폐암의 종양 표지자는 CYFRA 21-1 (serum assay for detection of cytokeratin 19 fragment), SCC (squamous cell carcinoma) antigen, NSE (neuron-specific enolase), CEA (carcinoembryonic antigen) 등이 알려져 있고, 이중 NSE가 비소세포암의 예후에 미치는 영향에 대해서 일부 보고^{8,9}가 있으나 원발성 폐선암에 대해서는 부족한 실정이다.

이에 저자들은 폐선암 환자에서 흡연력과 종양 표지자를 포함한 여러 가지 예후인자를 조사하여 이들 서로간의 관계 및 향후 원발성 폐선암에 대한 연구의 적절한 방향성을 잡고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년 1월부터 2004년 7월까지 고신대학교 병원에 내원하여 원발성 폐선암으로 처음으로 진단된 환자들의 의무기록을 바탕으로 생존 기간을 후향적으로 조사하였다. 환자들의 진단 당시의 나이, 성별, 신체활동도(ECOG), 최근 3개월내 체중 감소 정도, 흡연력을 조사하였으며, 방사선 검사 및 기관지 내시경을 통해 병변의 위치 및 병기를 판정하고, 진단 당시에 검사한 혈액 내 종양표지자로서 CEA 및 NSE 그리고, 치료 유무 등을 조사하였다. 일반적으로 종양 표지자의 상한 값 설정은 건강 대조군의 평균치의 95% 신뢰구간으로 정하는 경우가 많으나 저자들은 단변량 분석에서 NSE 15 ng/dl이 유의 수준과 환자 수의 배분이 가장 적당하여 설정치 기준으로 삼았다.

흡연력은 의무 기록을 중심으로 확인하였으며, 누락된 환자들은 전화로 확인하여 보충하였다. 흡연자 중 진단 당시 1년 이상 금연한 경우는 과거흡연가(ex-smoker)로 분류하였고, 그 외는 현재 흡연가(current smoker)에 포함시켰다. 병기 판정은 1997년에 개정된 병기 시스템인 AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging)⁸에 기초하여 I에서 IV까지 분류하였다. 치료군은 수술, 항암 약물 치료, 방사선 치료 중 어느 한 가지라도 시행한 환자로 규정하였다.

환자의 생존 기간은 조직학적 진단일로부터 환자의 사망한 날까지의 기간으로 하였고, 2004년 10월 15일까지 추적 조사하였다.

2. 통계 방법

통계학적 분석 방법은 Window용 SPSS 통계처리 프로그램(SPSS Release 11.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 사용했다. 빈도 분석을 시행하여 각 항목의 빈도와 백분율을 산출하였고, 흡연가의 평균 나이 비교는 Student T-test로 검증하였으며, 흡연 여부 및 병기(I, II군과 III, IV군)에 따른 병소의 중앙 부위율 정도 판정은 χ^2 -test를 활용했다. 생존 기간에 대해서는 각 항목을 단변량으로 먼저 분석하고 다변량분석을 시행하여 생존 기간에 대해 독립변수에 의한 영향을 조사했다. 단변량 분석에서 생존기간은 Kaplan-Meier방법을 사용하여 계산했고 p -value는 Log-rank 검사법에 근거를 두었다. 상이한 예후 인자들에 대한 동시 평가는 Cox regression analysis하에 수행했으며, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정했다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

조사 기간내에 포함된 환자는 총 422명이었고 남자가 247명(58.5%)이었다. 평균 연령은 59.8세(30~89세)이었으며 이 중 65세 미만인 273명(64.7%)이었다. 신체 활동도를 평가했던 311명 중 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 등급으로 0-2가 238명(76.5%), 3-4가 73명(23.5%)이었다. 진단 당시 최근 3개월 이내에 체중 감소가 기록된 환자 280명 중 135명(48.2%)이 5%이상 감소하였다. 흡연 여부를 확인할 수 있었던 환자 336명 중 흡연가가 196명(58.3%)으로 비흡연가보다 많았고, 과거흡연가는 23명(11.7%)였다. 흡연가의 평균 나이는 60세, 비흡연가는 57.2세로서 흡연여부에 따른 조사대상의 연령 차이가 있었으며 ($p=0.002$), 흡연가는 남자가 171명(87.2%)이었고, 비흡연가는 여자가 116명(82.9%)로서 흡연여부에 따른

Table 1. Patients' characteristics

| Variables | No.(percent) |
|----------------------------|--------------|
| Total cases | 422 |
| Gender | |
| Male | 274 (58.5%) |
| Female | 175 (41.5%) |
| Mean age, year | 59.8 ± 11* |
| Smoking status, n | |
| Smoker | 196 (58.3%) |
| Current smoker | 164 (48.8%) |
| Ex-smoker [†] | 25 (7.4%) |
| Unknown | 7 (2.1%) |
| Nonsmoker | 140 (41.7%) |
| Amount of smoking, pack-yr | 35.4 ± 19* |
| Current smoker | 37.8 ± 18* |
| Ex-smoker [†] | 26.8 ± 18* |

* Mean ± SD

[†] Ex-smoker defined as an abstinence of at least one year at the time of diagnosis

성비의 차이가 뚜렷하였다($p<0.01$). 흡연량을 조사할 수 있었던 174명에서 평균 흡연량은 35.4갑년이었고, 이 중 현재 흡연가(current smoker)는 평균 37.8갑년, 과거흡연가는 26.8갑년이였다(Table 1). 기관지 내시경을 시행하여 병변의 기관지내 존재 여부를 확인할 수 있었던 환자는 총 336명으로 말초형이 중심형보다 많았으며(각각 59.7%, 40.3%), 이 중 흡연가의 중앙 부위율이 42.8%로서 비흡연가의 31.9%보다 다소 높았으며($p=0.12$), 낮은 병기(I, II)가 높은 병기(III, IV)보다 말초 부위율이 높았다(각각 79.1%, 56.1%, $p=0.003$). 병기는 I기가 41명(10.3%), II기가 36명(9.0%), III기가 167명(42.0%), 그리고 IV기가 154명(38.7%)으로 확인되었다. 혈청 종양 표지자로 진단 당시 CEA 수치가

Table 2. Univariate analysis of the various prognostic factors

| Variables | n(%) | MST*(days) | p value |
|---------------------------------------|-------------|------------|---------|
| Age(years): | | | |
| ≥ 65 | | | |
| < 65 | 149 (53.3%) | 301 | 0.007 |
| Gender: | 273 (64.7%) | 451 | |
| Male | | | |
| Female | 247 (58.5%) | 309 | 0.001 |
| PS(ECOG): | 175 (41.5%) | 468 | |
| 0-2 | | | |
| 3-4 | 238 (76.5%) | 386 | 0.08 |
| Body weight loss(in recent 3 months): | 73 (23.5%) | 279 | |
| ≥ 5% | | | |
| < 5% | 135 (48.2%) | 281 | 0.001 |
| Smoking: | 145 (51.8%) | 500 | |
| Smoker | | | |
| Non-smoker | 196 (58.3%) | 289 | <0.001 |
| Location: | 140 (41.7%) | 533 | |
| Central type | | | |
| Peripheral type | 112 (40.3%) | 278 | <0.001 |
| Stage: | 166 (59.7%) | 454 | |
| I | 41 (10.3%) | 1823 | <0.05 |
| II | 36 (9.0%) | 966 | |
| III | 167 (42.0%) | 304 | |
| IV | 154 (38.7%) | 266 | |
| Treatment: | | | |
| At least one treatment | 320 (82.3%) | 454 | <0.001 |
| Only supportive care | 69 (17.7%) | 110 | |
| CEA(ng/ml): | | | |
| > 5 | 244 (68.2%) | 332 | 0.004 |
| ≤ 5 | 114 (31.8%) | 500 | |
| NSE(ng/ml): | | | |
| > 15 | 92 (26.7%) | 207 | <0.001 |
| ≤ 15 | 253 (73.3%) | 469 | |

MST* = median survival time

측정된 358명 중 5 ng/ml를 초과한 환자가 244명(68.2%), NSE는 345명 중 15 ng/ml초과된 환자가 92명(26.7%)이었다. 치료 유무가 확인된 389명 중 보존적인 치료만을 시행한 경우는 69명(17.7%)로서 수술, 항암약물요법, 그리고 방사선 치료 중 적어도 한 가지 이상의 치료를 시행한 환자가 많았다($p<0.01$)(Table 2).

2. 생존 분석

2004년 10월 15일까지 추적하였고, 대상환자 422명 중 사망이 확인된 경우는 309명이었고, 전체의 중앙생존기간은 370일(95% CI=304-436일)이었고, 병기에 따라서는 중앙생존기간이 I기가 60.8개월, II기가 32.2개월, III기가 10.1개월, 그리고 IV는 8.9개월이었다.

1) 단변량 분석

여성, 진단 당시 나이가 65세 미만, 낮은 병기, 체중 감소가 적었던 경우, 비흡연가, 혈청 CEA가 5 ng/mL 이하, NSE가 15 ng/mL이하인 경우가 생존율이 유의하게 높았다(Fig 1, 2). 그러나, 전신상태가 ECOG 2이하인 경우는 그 이상의 경우(Grade 3-4)보다 중앙 생존기간이 높았지만(각각 386일, 279일) 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.08$). 병변의 위치는 말초형이 중심형에 비해 생존기간이 유의하게 높았고(각각 514일, 278일, $p<0.001$), 치료 유무에 따라 생존기간의 차이가 있었으며($p<0.001$), 흡연가 중 1년을 초과하여 금연한 경우를 과거 흡연자로 구분하여 분석했는데, 흡연가 중에서는 현재 흡연가군에 비해 과거 흡연가군의 생존기간이 다소 길었지만(각각 1091일, 1155일), 통계적으로는 유의하지 않았다($p=0.66$)(Table 2).

흡연 여부에 따른 남녀의 생존 기간을 비교해 보았는데, 비흡연가에서는 남성이 533일, 여성이 519일이었고, 흡연가에서는 남성이 305일, 여성이 272일로서 두 군 모두에서 성별에 따른 생존 기간의 유의한 차이가 없었다($p=0.877$)(Table 3).

2) 다변량 분석

단변량 분석에서 생존기간에 통계적으로 유의하였던 예후인자들을 다변량 분석을 하였으며, 65세 이상

인 군(상대 위험도=1.675, $p=0.015$), 흡연가(상대 위험도=1.571, $p=0.016$), 혈청 NSE값이 15이상인 군(상대 위험도=1.922, $p=0.001$), 병기가 높은 군(상대 위험도

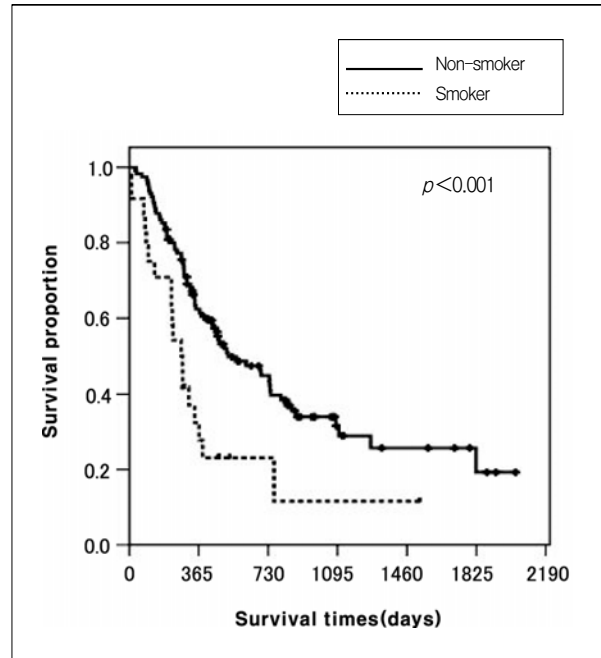


Figure 1. Overall survival of the patients according to the smoking status.

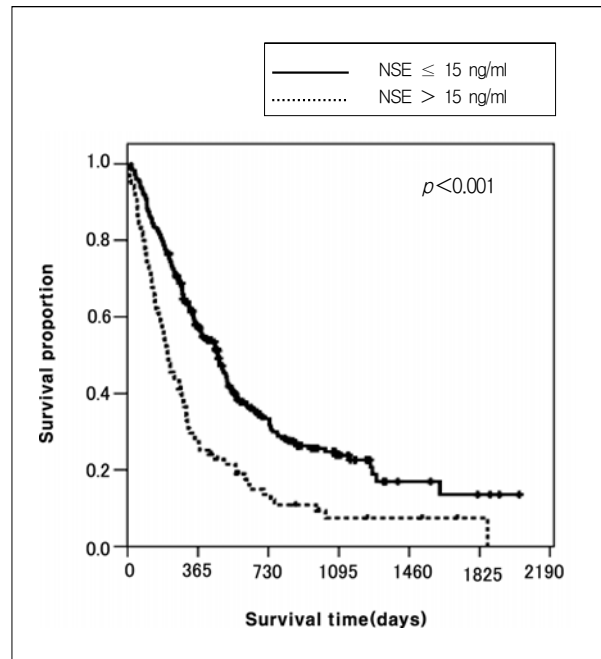


Figure 2. Overall survival for the patients according to the serum NSE level.

Table 3. Survival time by univariate analysis of gender according to the smoking status

| Variable | No. | Median* (days) | Mean [†] (days) | p value |
|-----------|-----|----------------|--------------------------|---------|
| Nonsmoker | | | | |
| Male | 24 | 533 | 713 | 0.877 |
| Female | 116 | 519 | 860 | |
| Smoker | | | | |
| Male | 171 | 305 | 492 | |
| Female | 25 | 272 | 423 | |

Median* = median survival times, Mean[†]= mean survival times

Table 4. Result of Cox regression by multivariate analysis

| Unfavorable variable | Hazard ratio | 95% CI* | p value |
|----------------------------------|--------------|-----------|---------|
| Age(≥ 65 yr [†]) | 1.68 | 1.10-2.54 | 0.016 |
| Stage | 1.93 | 1.53-2.46 | <0.001 |
| NSE>15 ng/ml | 1.92 | 1.31-2.83 | 0.001 |
| Supportive care | 2.39 | 1.46-3.92 | 0.001 |
| Smoking | 1.57 | 1.09-2.29 | 0.015 |

CI*=Confidence interval, yr[†]=years old

Table 5. Hazard Ratios by the smoking status

| Smoking status | Hazard ratio | 95% CI* | p value |
|----------------------|-------------------|-----------|---------|
| Nonsmoker | 1.00 [†] | | |
| Ex-smoker | 1.78 | 1.16-2.75 | 0.009 |
| Current smoker | | | |
| ≤ 35 pack years | 1.70 | 1.21-2.39 | 0.002 |
| > 35 pack years | 2.26 | 1.63-3.13 | <0.001 |

CI*=Confidence interval, 1.00[†]=Reference group

=1.937, $p<0.001$), 그리고, 보존적인 치료만 시행한 군 (상대 위험도=2.391, $p=0.001$)이 불량한 예후와 관련 있는 독립적인 인자였다. 그러나, 성별과 혈청 CEA수치는 생존 기간에 영향을 주는 독립 인자가 아니었다 (Table 4). 흡연여부, 금연 기간, 흡연량에 따른 생존 기간의 다변량 분석에서는 과거 흡연가군의 사망위험도가 비흡연가군에 비해 1.78배가 높았고($p=0.009$), 현재 흡연가군 중 35갑년초과군은 2.26배가 높았다($p<0.001$)(Table 5).

고 찰

폐선암은 다른 폐암에 비해서 몇 가지 특징적인 차이점이 있다. 첫 번째로는 병변이 기관지내에 존재하는 중심형에 비해 말초에서 더 많이 발생한다. 그 이유는 흡입 물질의 입자 크기와 같은 물리적인 요인 및 상이한 발암물질로 인한 화학적인 요인이 비선암형태

의 폐암 발생과의 차이점으로 보고 있다¹⁰. 우리나라의 한 조사³에서도 동일한 경향을 보여 주고 있으며 이번 연구에서도 말초형이 중심형보다 많았다. 두 번째로는 폐암 발생의 환경적인 요인으로서 흡연, 식습관, 석면이나 방사선과 같은 발암물질에 대한 직업적인 노출, 그리고 실내외 공기 오염 등을 들 수가 있으며 이 중에서 흡연은 폐암 발생의 기여도가 가장 크나¹ 폐선암의 경우 다른 폐암에 비해 흡연 이외의 다른 요소들이 발암과 많은 관계가 있다¹⁰.

폐선암의 흡연 여부, 성별에 따른 차이점에 대해서는 많은 연구가 되어 왔다. 현재까지의 견해로는 폐선암이 여성 그리고 비흡연자들에게서 더 호발한다고 알려져 있다^{6,11,12}. 이번 연구에서는 흡연자가 비흡연자에 비해 다소 많았고(각각 58.3%, 41.7%), 여성이 남성에 비해 전체적인 비율은 다소 적었지만(각각 41.5%, 58.5%), 비흡연가군에서는 여성의 비율이 남성에 비해 압도적으로 많았다(각각 82.3%, 12.3%).

폐선암이 폐암 전체에서 차지하는 비중이 높아짐에 따라¹³ 흡연 여부와 성별에 따른 예후에 대해서는 최근에 들어서야 관심을 가지고 있다. Luke 등²은 흡연 여부에 따른 폐선암 환들의 생존분석에서 비흡연가군이 흡연가군에 비해 60개월 생존율이 유의하게 높았다고 보고했다(각각 23%, 16%). 이번 연구에서도 비흡연가군이 흡연가군에 비해 생존기간이 유의하게 연장되어 비슷한 결과였다. 이에 대해서 연구자들은 몇 가지 이유를 제시하고 있다. Peter 등¹³은 CYP1A-1의 중합상태(polymorphism state)가 흡연과 연관이 있고 이에 관여하는 유전자가 benzopyrene의 대사 활성화에 관계하기 때문에 결국 흡연이 종양의 높은 재발율 및 환자들의 낮은 생존율의 원인이 될 수 있다고 제시하였다. 또한, 흡연가에서는 *K-ras*, p-53 유전자들의 변형 및 돌연변이가 높은 반면 비흡연가에서는 그 비율이 낮으며¹⁴, 흡연가에서는 *myc*, *ras*와 관련된 유전자 변형이 지배적인 반면 비흡연가에서는 세포와 주변 간질(matrix)간의 부착(adhesion) 물질의 장애가 주로 관련됨을 보고하였다¹⁵. 최근에는 폐암환자들의 EGFR (*epidermal growth factor receptor*) 돌연변이가 여성, 선암, 그리고 비흡연자에서 빈도가 더 높다는 것이 알려졌다¹⁶. 그리고, 흡연으로 인한 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)와 같은 다른 동반 질환의 합병 등으로 인해 환자의 생존 기간이 단축되거나 그 질환이 폐암에 대한 적절한 치료를 하지 못하는 것도 중요 요인으로 작용할 수 있다¹⁷.

폐선암 환자의 성별에 따른 예후의 차이에 대해서는 아직까지 논란이 많다. 이번 연구에서는 성별을 단변량으로 분석했을 때는 여성이 남성에 비해 생존기간이 유의하게 길었지만, 다변량 분석에서는 독립적인 예후인자는 아니었으며, 특히 흡연 여부에 따라서는 성별에 따른 차이가 없었다. 이 같은 결과와 관련하여 Luke 등²과 Marc 등⁶은 여성이 남성에 비해 다른 예후인자를 보정하더라도 높은 생존율을 보였음을 보고한 반면, Sobue 등⁵은 성별에 따른 생존기간의 차이가 없음을 확인하였다.

본 연구에서 흡연은 병기, 나이, 치료 유무 등을 고려했을 때에도 독립적인 예후 인자로서의 그 의의를 확인하였다. 폐암 환자들을 대상으로 흡연력과 생존

율의 관계를 조사한 Goodman 등¹⁸은 흡연량 및 흡연 시작 연령에 따라 사망 위험도의 의미있는 차이를 보고했다. 또한, 폐선암으로 수술한 환자들을 대상으로 흡연 습관에 따른 예후 인자를 조사한 Sobue 등⁵은 흡연량이 1,000개피년 이상인 흡연가가 비흡연가에 비해 사망 위험도가 2.38배 높다는 것을 보고하였다. 이번 조사에서도 35갑년 이상의 현재 흡연가는 비흡연가에 비해 사망 위험도가 2.26배 높다는 것을 보여주어 흡연량도 예후에 주요한 인자임을 확인할 수 있었다. 하지만, 이번 연구의 한계점으로서 내원 당시에는 흡연력을 조사했으나 추적 기간 중의 흡연 여부는 확인이 되지 않아 추적 기간 중의 금연이 생존 기간에 어느 정도 기여했는지에 관해 알 수가 없었다. 앞으로 흡연습관 및 추적 기간 중의 흡연 여부의 조사 및 분석을 통해 생존기간과의 자세한 연관성을 확인할 수 있을 것으로 판단된다.

이번 연구에서 다른 주목할 점 하나는 단변량 및 다변량분석에서 혈청 NSE 수치가 생존기간에 많은 영향을 준다는 것이다. NSE는 폐암에서 민감도가 뛰어난 종양 표지자¹⁹로서 신경세포와 신경내분비 세포에 고농도로 존재하여 특히 신경 세포의 분화가 많은 소세포폐암의 예후 인자로서 관련이 많이 보고된 반면 비소세포폐암에는 CYFRA 21-1이 예후인자로서 주로 사용된다^{6,20}. 소세포 폐암에서는 치료 중 경과 관찰이나 재발과 치료 지표로 보고²¹가 많다. 그러나 비소세포 폐암에서는 유용성이 많이 알려지지 않는 것이다. Paolo 등²²이 비소세포폐암 환자들의 수술전 종양표지자 중 혈청 NSE수치가 생존에 큰 영향을 미치지 않았다고 보고했으나, Hirsh 등²³은 진행성 폐선암의 약 20%에서 NSE의 활성도가 나타난다고 하며, Tadashi 등⁷은 비소세포폐암에서도 NSE값이 예후에 관계됨을 보고하였고, Pujul 등²⁴은 NSE>12.5 ng/ml인 경우 비교위험도가 1.52로 예후가 나쁜 것을 보고 하였다. Shibayama 등²⁵은 종양의 신경내분비적인 분화(neuroendocrine differentiation)로서 그 이유를 설명하고 있으며 혈청 NSE수치가 증가된 환자가 항암약물치료를 잘 반응을 하지만 그 반응 기간 및 생존 기간은 짧았다고 보고하였다. Ferrigno 등²⁶도 NSE 수치 11 ng/dl을 기준으로 선암과 편평세포 및 다른 비소세포 폐

암에서도 예후에 영향을 미치며 NSE는 독립적인 예후인자임을 보고하였다. 예후와 NSE 수치의 역 상관관계는 폐암이 여러 종류의 이질적(heterogenous)인 종양이고, 비소세포와 소세포폐암은 같은 내배엽(endodermal)에서 분화하였기 때문에 분화가 되면서 중복이 될 수 있고²⁷ 비소세포 암에서 신경 내세포 분화가 있는 경우 전이(metastasis)에 관여하기 때문에 예후가 나쁜 이유²⁸가 될 수 있다. 종양 표지자의 상한치는 제조회사의 권장치로 정하거나 ROC curve를 이용하여 민감도와 특이도의 비가 적당할 때의 값을 산출하는 방법이 있다. 그러나 예후와 비교할 때 어떤 기준을 적용해야 하는지는 아직 정해진 바는 없다. 보고에 따라 중앙값을 취하는 방법도 있으나 저자들은 본원의 기준치는 0-16.2 ng/dl이고, 본 연구의 혈청 NSE의 중앙값은 9.9 ng/dl이고 평균값은 13.8 ng/dl로 이어서 5-17.5 ng/dl까지 2.5 ng/dl 간격으로 나누어 단변량 분석에서 유의 수준이 가장 좋은 값을 기준치를 정하였다. 그러나 수치가 10ng/dl 이상인 경우는 모두 통계적으로는 유의한 수준이었다.

결론적으로 폐선암이 비흡연자 및 여성에서 호발하는 폐암이지만 흡연은 폐선암 환자에서 중요한 예후인자가 되며, 여성이 남성보다 생존율이 높은 것은 비흡연자가 더 많기 때문으로 추정된다. 흡연이 예후에 미치는 영향을 고려할 때 향후 흡연 유무에 따른 종양의 발암과정, 유전자 변화 등에 대한 연구가 더 이루어져야 하고, 이에 따른 치료적인 전략이 필요하겠다. 종양 표식자 중에서는 혈청 NSE가 예후에 중요한 영향을 미치는 것으로 생각되므로 향후 다수의 환자를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배 경 :

전체 폐암 중 원발성 폐선암은 최근에 발생 빈도가 늘고 있다. 이번 연구는 원발성으로 발생한 폐선암의 예후 인자 특히, 성별, 흡연력 및 종양 표지자에 대해 알아보고자 하였다.

방 법 :

1994년 1월부터 2004년 7월까지 고신대학교 병원에

내원하여 폐선암으로 처음으로 진단된 환자들을 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 진단 당시 환자들의 나이, 성별, 신체활동도, 체중 감소 정도, 흡연력, 병변의 위치, 병기, 혈액내 종양표지자, 치료 유무 등에 따른 생존 기간을 조사하였다.

결 과 :

총 422명의 대상 환자 중 남자가 247명(58.5%)이었고, 평균 연령은 59.8세(30~89세)이었다. 흡연 여부를 확인할 수 있었던 환자 336명 중 흡연자가 196명(58.3%)으로 비흡연자보다 많았다. 병변의 위치는 말초형이 중심형보다 많았으며(각각 59.7%, 40.3%), 이 중 흡연자의 중앙 부위율이 42.8%로서 비흡연자의 31.9%보다 다소 높았다($p=0.12$). 전체 환자의 중앙 생존기간은 370일(95% CI=304-436일)이었다. 예후인자의 단변량 분석에서 65세 이상, 남자, 3개월간 5%이상 체중감소, 흡연력, 병기, 혈청 CEA (>5 ng/mL) 및 NSE(>15 ng/mL) 상승, 그리고 대증 치료군에서 예후가 불량하였다. 이 중 비흡연자 및 흡연자의 중앙 생존기간은 289일 및 533일이었고($p<0.001$), NSE수치가 증가된 군(>15 ng/ml)과 정상수치를 보이는 군은 각각 207일 및 533일이었다($p<0.001$). 다변량 분석에서는 나이, 병기, 혈청 NSE수치, 흡연력 및 치료 유무가 생존에 큰 영향을 주는 인자였다(각각의 상대 위험도: 1.68, 1.94, 1.92, 2.39, 1.57).

결 론 :

폐선암 환자에서 흡연은 중요한 예후인자로서, 여성이 남성보다 생존율이 높은 것은 흡연과 연관이 있는 것으로 확인되었다. 종양 표식자 중에서는 혈청 NSE 수치가 예후에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S.
2. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepko G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004;126:347-51.
3. Kim JS, Park JY, Chae SC, Shin MC, Bae MS, Son JW, et al. Changing trends of clinical aspects in lung cancer from 1988 to 1996. *J Korean Cancer Assoc*

- 1999;31:112-9.
4. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. *Prognostic factors in non-small cell lung cancer. Chest* 2002;122:1037-57.
5. Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Doi O, Tateishi R, Sato T. *Prognostic factors for surgically treated lung adenocarcinoma patients, with special reference to smoking habits. Jpn J Cancer Res* 1991;82:33-9.
6. de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. *Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. J Thoracic Cardiovasc Surg* 2000;119:21-6.
7. Maeda T, Ueoka H, Tabata M, Kiura K, Shiayama T, Gemba K, et al. *Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicated poor prognosis. Jpn J Clin Oncol* 2000;30:534-41.
8. Andoh M, Gemma A, Takenaka K, Hisakatsu S, Yamada K, Usuki J, et al. *Serum neuron specific enolase level as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. Intern Med* 1994;33:271-6.
9. Mountain CF. *Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest* 1997;111:1710-7.
10. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. *Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. Chest* 1997;112:1474-9.
11. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. *Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. Int J Cancer* 1993;54:44-8.
12. Brownson RC, Loy TS, Ingram E, Myers JL, Alavanja MC, Sharp DJ, et al. *Lung cancer in nonsmoking women. Cancer* 1995;75:29-33.
13. Mazzone PJ, Mekhail T, Arroliga AC. *Is lung cancer in nonsmoker a different disease? Chest* 2004;126:326-9.
14. Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, Rosell R, Monzo M, Wu L, et al. *Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers. Cancer Res* 2001;61:1309-13.
15. Powell CA, Spira A, Derti A, De Lisi C, Liu G, Borczuk A, et al. *Gene expression in lung adenocarcinoma of smokers and nonsmokers. Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:157-62.
16. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. *Mutation of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. Cancer Res* 2004;64:8919-23.
17. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. *Smoking and lung cancer survival. Chest* 2004;125:27-37.
18. Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, Yoshizawa CN, Marchand L. *Smoking history and survival among lung cancer patients. Cancer Causes Control* 1990;1:155-63.
19. Jang TW, Jung MH. *Diagnostic usefulness of simultaneous measurement of serum tumor markers in lung cancer patients. Tuberc Respir Dis* 1995;42:322-31.
20. Ebert W, Muley T, Drings P. *Dose the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process? Anticancer Res* 1996;16:2161-8.
21. Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, Veter N, Neumann M, Dudczak R, et al. *Serum neuron-specific enolase is useful marker for small cell lung cancer. Cancer* 1990;65:1386-90.
22. Foa P, Fornier M, Miceli R, Seregini E, Santambrogio L, Nosotti M, et al. *Tumor markers CEA, NSE, SCC, TPA and Cyfra 21.1 in resectable non-small cell lung cancer. Anticancer Res* 1999;19:3613-8.
23. Hirsch FR, Skov BG. *Neuroendocrine characteristics in bronchogenic adenocarcinoma and its clinical relevance. Lung Cancer* 1993;10:209.
24. Pujol JL, Boher JM, Grenier J, Quantin X. *Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patient. Lung Cancer* 2001;31:221-31.
25. Shimayama T, Ohnoshi T, Ueoka H, Horiguchi T, Kodani T, Segawa Y, et al. *Serum neuron enolase (NSE) levels in patients with non small cell lung cancer. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30:1097-102.
26. Ferrigno D, Buccheri G, Giordan C. *Neuron-specific enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer* 2003;41:311-20.
27. Yesner R, Carter D. *Pathology of carcinoma of the lung: changing patterns. Clin Chest Med* 1982;3:257-89.
28. Pujol JL, Simony J, Laurent JC, Richer G, Mary H, Bousquet J, et al. *Phenotypic heterogeneity studied by immunohistochemistry and aneuploidy in non-small cell lung cancers. Cancer Res* 1989;49:2797-802.