소세포폐암에서 수술 후 복합화학요법의 성적

원광대학교 의과대학 내과학교실

김학렬, 정중훈, 김휘정, 양세훈, 정은택

Adjuvant Chemotherapy after Surgical Resection for Small-Cell Carcinoma of Lung

Hak-Ryul Kim, M.D., Jong-Hoon Jung, M.D., Hwi-Jung Kim, M.D., Sei-Hoon Yang, M.D. and Eun-Taik Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Background : Small-cell carcinomas of lung have a tendency for rapid growth and early wide metastasis. Despite the high response rates of combination chemotherapy alone or with radiotherapy, the overall long-term survival rate is very disappointing. According to autopsy findings, the common cause of failure is local recurrence in the primary cancer site. Therefore, surgical resection with combined chemotherapy has recently been attempted for very early stage small-cell carcinomas of the lung.

Methods : 10 patients (TNM I & II: 5 cases each) undergoing surgical resection for small-cell carcinomas of the lung were treated with adjuvant chemotherapy in an attempt to prolong survival. Of these, 9 patients received chemotherapy, and a retrospective study for survival undertaken (Kaplan-Meier analysis).

Results : The median survival time was 26 months, and the 2- and 5-year survival rates were 68.6 and 46.7%, respectively. If the 1 patient not having undergone chemotherapy was excluded, the 2-, 5-year survival rates were 76.2 and 50.8%, respectively. No difference in the survival rate was seen between patients with TNM stages I and II.

Conclusion : Adjuvant chemotherapy after surgical resection results in prolonged survival for patients with TNM stages I and II small-cell carcinomas of the lung. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:443-448)

Key words : Small-cell lung carcinoma, Operation, Chemotherapy, Survival.

서 론

소세포폐암은 전체 원발성 폐암의 20~25%를 차지하며, 성장 및 전이가 매우 빨라, 진단 당시에 소세포폐암의 90% 정도는 이미 주위의 림프절 침범 또는 원격 전이가 이루어진 상태로서 외과적 절제의 대상은 매우 적다¹. TNM 병기에 의한 제한기의 소세포폐암의 환자에서 방사선 조사와 항암화학요법을 실시하였을 경우의 전체 반응율은 80%(완전반응율 50%)에 이르나, 2년 생존율은 20% 정도이며 5년 생존율은 5% 미만인 실정이다². 화학요법에 일단 반응을 보이더라

도 대부분이 재발하게 되는데, 부검의 결과에 의하면 완전반응을 보였던 제한기의 환자가 재발한 경우의 64%가 원발병소에서 재발하였다³. 이러한 소세포폐암의 국소 실패를 줄이기 위하여 제한기의 경우에는 방사선 조사를 실시하여 생존율의 향상과 국소 실패의 감소가 유의하게 확인하였다⁴. 소세포폐암의 4% 정도는 TNM II 병기이며, 1% 정도는 I 병기이다¹. TNM I, II 병기의 소세포폐암 환자에서 수술로서 국소재발을 막고, 화학요법으로서 원격전이를 막고자 하는 시도가 있어왔다. Shepherd 등은 1977년부터 119명의 제한기 소세포폐암(I기: 69명, II기: 27명, III기: 23명)에서 수술 후 화학요법을 실시하여 평균 5년 생존율 39% (I기: 51%, II기: 28%, III기: 19%)의 좋은 성적을 발표하였으며, 특히 I기에서는 51%의 뛰어난 결과를 보여주었다⁵.

이에 저자들도 수술 전 TNM I병기 9명, II병기 1명의 소세포폐암 환자를 대상으로 외과적 절제술을 시행하고 이어 복합 화학요법을 실시하여 그 결과를 보고하는 바이다.

본 연구는 원광대학교 2002학년도 교내 연구비의 지원으로 이루어졌음.

Address for correspondence : Eun-Taik Jeong, M.D.
Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Wonkwang University, 344-2 Sinyong-dong, Iksan,
570-711, Korea

Phone : (063) 850-1073 Fax : (063) 855-2025

E-mail : jetpul@wonkwang.ac.kr

Received : Jun. 10. 2004.

Accepted : Sep. 20. 2004.

Table 1. Characteristics of patients

	Sex	Age	Smoking	TN. Stage	Tumor location	Site	Operation
1	f	70	-	T2N0.IB	RML	c	Lobectomy
2	m	68	+	T2N0.IB	Lt lung	c	Pneumonecctomy
3	m	63	+	T2N0.IB	LUL	c	Lobectomy
4	f	63	-	T1N0.IA	RUL	c	Lobectomy
5	m	55	+	T1N0.IA	LUL	c	Pneumonecctomy
6	m	64	+	T1N0.IA	LUL	c	Lobectomy
7	m	74	+	T1N0.IA	RML	p	Lobectomy
8	m	62	+	T2N1.IIB	LUL	c	Lobectomy
9	f	64	-	T1N0.IA	LUL	p	Lobectomy
10	f	62	+	T1N0.IA	RUL	c	Lobectomy

site : c(central), p(peripheral)

Table 2. Postoperative summary of patients

	TN. Stage	Pathology	Chemotherapy, cycles	Survival(months)	Recurrence
1	T3N0.IIB	pure	EC 6	alive (51)	
2	T2N0.IB	pure	CAV 6	dead (25)	
3	T2N1.IIB	combined	CAV 6	alive (179)	
4	T1N0.IA	pure	EC 6	dead (24)	Brain
5	T1N1.IIA	pure	EP 6	dead (26)	Brain
6	T1N0.IA	combined	EC 6	alive (52)	
7	T1N1.IIA	pure		dead (3)	
8	T2N1.IIB	combined	EC 3	dead (6)	
9	T1N0.IA	pure	EC 6	alive (23)	
10	T1N0.IA	pure	CAV 6	alive (111)	

pure : pure small-cell cancer, combined : combined small-cell cancer

EC : Etoposide + Carboplatin, EP : Etoposide + Cisplatin

CAV : Cyclophosphamide + Adriamycin + Vincristine

대상 및 방법

대상 환자는 원광대학 병원에서 1984년부터 2002년 6월까지 소세포폐암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 10명이다. 남녀의 비는 6:4이며, 평균 연령은 64.5(55~74)세이며, 흡연 경험자와 비흡연자의 비는 7:3이었다.

술전 TNM 병기는 IA 6례, IB 3례, IIB 1례였으며, 병소의 위치는 중앙부위(CT상 폐문부로부터 흉막까지의 거리의 절반 내에 위치한 경우)가 8례, 말초부위가 2례였다(Table 1). 8례가 폐엽 절제술, 2례가 일측 폐 절제술을 시행 받았으며, 술후 항암 화학요법은 8례에서 6주기, 1례에서 3주기를 시행하였으며, 화학요법후 예방적 목적의 두부 방사선 조사는 실시하지 않았다. 평균 관찰기간은 83(23~179)개월이었으며, 중앙 생존기간과 연도별 생존율은 Kaplan-Meier법으로 분석하였다.

결 과

술전 병기는 IA 6례, IB 3례, IIB 1례였으나, 술후 병기는 IA 4례, IB 1례, IIA 2례, IIB 3례로 바뀌었다. 외과적 절제에 의한 종괴의 병리조직학적 소견은 7례의 순수한 소세포폐암(pure type)과 술전의 조직검사상 편평상피성 폐암으로 진단되었으나, 수술에 의해 절제된 조직에서는 편평상피성 세포가 발견되는 혼합형 소세포폐암(combined type) 3례였다. 관찰기간(23~179개월)동안 5례는 생존중이며, 5례는 사망하였으며, 사망례 중 1례는 술후 폐렴 병발에 의해서 3개월 안에 술후 화학요법 없이 사망하였고, 1례는 화학요법 3주기 후에 수행 상태 불량 (performance status scale, ECOG 3)으로 치료 중단하여 술후 6개월에 사망하였으며, 2례는 술후 12개월, 15개월후에 대뇌 재발 전이하여 사망하였으며, 1례는 술후 25개월 후에 폐렴으로 사망하였다(Table 2).

전 대상군의 중앙 생존 기간은 26개월(평균 생존 기간은 91개월)이었으며, 2년과 5년 생존율은 68.6%, 46.7%였으며, 술후 화학요법을 시행치 못한 1례를 제외한 9례의 중앙 생존기간은 예수가 작아 계산되지 않았으나 평균 생존기간은 101개월이었고 2년, 5년 생존율은 76.2%, 50.8%였다 (Kaplan-Meier 분석).

성별, 흡연 여부에 따른 생존율의 차이는 없었고, 병소의 위치가 중앙부위군(8례)과 말초부위군(2례)의 중앙 생존기간은 각각 26개월과 3개월로서 통계적 유의성은 없으나 말초부위군의 생존율이 불량한 경향을 보였다. 술후 TNM I 병기군(5례)과 II 병기군(5례)의 2년 생존율은 75%, 60%, 5년 생존율은 50%, 40%, 중앙 생존기간은 25개월, 26개월이었으나, 대상례가 적은 탓으로 유의한 통계적 차이는 없었다.

고 찰

소세포폐암은 원발성 폐암 중에서 가장 성장과 전이가 빠르며 화학요법에 반응이 좋아 치료 방법 중에서 수술적 방법은 일반적으로 배제되고 있다. 화학요법에 대한 반응율은 매우 높으나(제한기 80%, 확장기 60%), 2년 생존율은 제한기 20%, 확장기 5% 정도이며, 5년 생존율은 제한기의 경우 겨우 5%에 이르는 정도이다². 화학요법에 완전반응을 보인 후 재발하여 사망한 제한기의 소세포폐암 환자의 부검 결과에 의하면 64%가 림프절을 포함한 원발 병소에서 재발하였으며, 53%는 병측의 폐문부, 종격동 림프절에서만 재발하였음이 확인되었다³. 즉 결과적으로 소세포폐암의 화학요법 후 실패의 원인은 결국 국소재발이었다.

이러한 국소재발을 막기 위한 국소적인 치료 방법이 강구되어 왔다. 소세포폐암의 치료방법으로서 수술과 방사선요법을 비교하는 보고가 1973년 처음 있었다. 71명에게는 수술만을, 73명에게는 방사선요법만을 시행한 결과, 수술군과 방사선요법군의 중앙생존기간은 199일, 300일이었고 5년 생존율은 각각 1.4%, 4.1%였다⁶. 1980년에는 73명에게 방사선요법 후 수술을 실시하여 11.0%의 5년 생존율을 나타냄으로써 수술보다 방사선요법의 우월성이 보였다⁷. 이러한 국소

치료방법이 시도되었으나 장기 생존율은 극히 실망스러웠다. 결국 국소요법과 전신화학요법의 복합요법이 시도되었다. 125명의 환자를 방사선 단독요법군과 방사선+화학요법군(cyclophosphamide+CCNU)으로 분리하여 비교한 결과 장기생존율의 유의한 차이는 없었으나, 무병생존기간은 유의하게 방사선+화학요법군에서 향상되었다⁸.

따라서 극히 일부에 한정되나, TNM I, II 병기의 소세포폐암에서 수술로서 국소재발을 막고, 화학요법으로서 전신적 원격전이를 막아 장기 생존율을 높이려는 노력이 시도되었다. 1977년 처음으로 수술 후 cyclophosphamide 투여한 6례 중 1례가, 그리고 수술 후 cyclophosphamide+methotrexate 투여한 9례 중 3례가 3년까지 생존하였다는 보고가 있었다⁹. 1982년 Shield 등은 모두 148명의 소세포폐암 환자를 4군으로 분리하고, 각 군에서 술후 치료방법을 달리한 대조 보고를 하였다. 1군에서는 수술만 실시한 27명과 술후 nitrogen mustard를 투여한 28명을 비교하였고, 2군에서는 수술만 시행한 20명과 술후 cyclophosphamide를 투여한 26명을 비교하였고, 3군에서는 수술만 시행한 18명과 술후 CCNU+hydroxyurea를 투여한 11명을 비교하였고, 4군에서는 수술만 시행한 3명, 술후 cyclophosphamide를 투여한 6명, 술후 cyclophosphamide+methotrexate를 투여한 9례를 비교하였다. 수술군과 수술+단독화학요법군을 비교한 1, 2, 4군에서는 유의한 생존율의 차이를 발견할 수 없었으나, 수술군과 수술+복합화학요법군을 비교한 3군에서는 유의한 생존율의 차이를 확인하였다. 전 1, 2, 3, 4 군에서의 148명을 TNM 병기로 생존율을 비교하였더니, 5년 생존율이 T1N0군에서는 60%였으며, T1N1군에서는 30%에 이르렀으나, T2,3 또는 N2인 군에서는 5년 생존율이 0%라는 중요한 결론을 얻어냈다¹⁰. 즉 제한기의 소세포폐암에 있어서 TNM 병기 I, II기라면 복합화학요법 전에 수술로서 국소 병변의 제거가 매우 유의하게 생존율을 향상시킬 수 있다는 결과를 얻어낼 수 있었다.

1991년 Shepherd 등은 119명의 제한기 소세포폐암에서 수술을 시도하였다. 12명은 수술만 시행하였고, 67명은 수술을 시행한 후 복합화학요법을 실시하였고,

40명은 복합화학요법을 실시한 후에 수술을 시행하였다. 전 군의 중앙생존기간은 111주, 5년 생존율은 39%였으며, TNM I기의 중앙 생존기간은 구할 수 없었고 5년 생존율은 51%, TNM II기는 82주, 28%, III기는 83주, 19%로서 각 군간의 5년 생존율의 유의한 차이를 보였다⁵. 즉 TNM I, II 병기의 소세포폐암 환자는 술 후 복합 화학요법으로서 유의하게 생존율을 향상시킬 수 있음을 확인하였다. 그리고 술전, 후에 따른 복합화학요법군간의 생존율 차이는 없었다. Maassen 등도 124명의 환자에서 같은 방법을 실시하여 TNM I기(41명), II기(19명), III기(64명)의 3년 생존율이 34%, 21%, 11%였다¹¹고 하였으며, Ulsperger 등은 157명의 환자에서 역시 같은 방법을 실시하여, TNM I기(63명), II기(54명), III기(40명)의 4년 생존율이 61%, 35%, 35%라고 보고하였다¹².

저자들의 경우에는 전군의 중앙 생존기간은 26개월이었으며 2년, 5년 생존율은 68.6%, 45.7%였으며, 술 후 화학요법을 실시하지 못한 1례를 제외한 경우의 중앙 생존기간은 계산할 수 없었으나, 2년, 5년 생존율은 76.2%, 50.8%였다. TNM I, II 병기의 2년 생존율은 75%, 60%, 5년 생존율은 50%, 40%, 중앙 생존기간은 25개월, 26개월이었으나, 대상례가 적은 탓으로 TNM 병기에 따른 생존율의 유의한 차이는 발견할 수 없었다(Table 2).

Williams 등은 1987년 38명의 소세포폐암 환자들에게 술전 복합화학요법을 실시하여 82%의 반응율을 확인하고 25명에서 수술을 시행하여 21명에서 완전절제가 가능하였으며 장기추적 결과 25명에서 3명은 국소재발, 6명은 원격전이가 있었으며¹³, Shepherd 등은 1989년 72명을 대상으로 술전 복합화학요법을 실시하여 80%의 반응율을 확인하고, 38명에서 수술을 시행하고 33명에서 완전절제 하였으며, 추적 대상 38명 중 3명의 국소재발, 20명의 원격전이가 있었다고 하였으며¹⁴, Hara 등은 1991년 17명에서 화학요법을 실시하여 82%의 반응율을 확인하고 17명에서 수술을 시행하고 17명 모두 완전절제 하였으며 장기추적 결과 17명 중 3명이 국소재발, 7명이 원격전이 하였다고 하였다¹⁵. 이상 열거한 3개의 보고를 종합한 결과 127명에서 선행 화학요법으로 80%의 반응율을 얻고, 전체

127명 중 80명에서 시술하여 71명(56%)에서 완전절제가 가능하였으며, 장기추적 80명 중 국소재발이 9명, 원격전이가 33명이었다. 그리고 화학요법 후의 수술 결과 시술한 80명 중 7명에서, 또는 복합화학요법을 실시 한 전체 127명중에서는 7명 즉 5.5%에서만 선행화학요법에 의한 병리학적 완전 관해가 있었다. 전 군 중 TNM III 병기가 많으며 대상 환자의 치우침(selection bias)이 심하여 수술의 생존율에의 기여는 확실하게 결론지을 수는 없으나, TNM I 병기의 중앙 생존기간은 13~33개월, 5년 생존율은 70%였으며, 선행 화학요법 후 병리학적 완전 관해인 7례의 5년 생존율은 100%였다¹⁶. 그리고 Shepherd 등은 술전 혹은 술 후 화학요법에 따른 생존율의 차이는 없다고 하였다⁵.

소세포폐암의 90~95%는 순수한 소세포폐암이고, 5~10%는 소세포 외에 편평상피암, 선암 또는 대세포암이 혼합된 혼합형 소세포폐암(combined type)이며¹⁷, 수술한 경우에는 혼합형 소세포폐암의 비율이 14.3% (17/119)⁵, 14.3% (9/63)¹⁸이라 하였으며, 저자들의 경우에도 10례 중 3례는 혼합형 소세포폐암이었다.

소세포폐암의 수술 후 재발 양상을 확인해보면 Shepherd 등은 63례 중 국소재발이 2례, 원격전이가 26례, 양자 동반이 5례라 하였으며¹⁹, Macchiarini 등은 42례 중 국소재발이 2례, 원격전이가 24례라고 하였으며²⁰, Davis 등은 32례 중 국소재발은 없었고, 원격전이가 17례라고 하였다²¹. 전체적으로 보면 총 137례 중 국소재발이 4례, 원격전이가 67례, 국소재발 및 원격전이 동반이 7례였다. 즉 소세포폐암 화학요법의 치료 실패의 원인 중 국소재발이 64%인 점³을 감안한다면 소세포폐암에서 수술 후 화학요법은 국소재발을 유의하게 감소시켰다.

결과적으로 TNM I기 또는 나아가 II기 까지의 소세포폐암에서 수술 및 화학 병합요법이 화학요법보다 장기 생존율의 향상을 가져올 수 있다고 할 수 있다.

요 약

연구배경 :

소세포폐암은 성장과 전이가 매우 빨라 치료방법으로서 외과적 절제술은 일반적으로 고려되지 않는다. 특

히 화학요법의 반응율은 매우 높으나 장기 생존율은 매우 극히 낮다. 부검에 의하면 소세포폐암의 치료 실패의 원인은 원격전이보다 국소재발이 높다. 이에 저자들은 소세포폐암 중 5%정도에 그치는 TNM I, II병기의 환자들에게 수술로서 국소재발을 줄이고, 화학요법으로서 원격전이를 막고자 하는 방법을 시도하였다.

방 법 :

원광대학 병원에서 진단받은 10명의 소세포폐암 환자(TNM I병기 5례, II병기 5례)를 대상으로 수술한 후 복합 화학요법을 6회 시행한 후 생존율을 확인하였다.

결 과 :

10례 중 (관찰기간 23~179개월), 1례는 슬후 폐렴으로, 1례는 화학요법 중단으로, 2례는 대뇌 재발 전이로서, 1례는 폐렴으로 사망하였고 5례는 생존중이다. 전군의 중앙 생존기간은 26개월이며 2년과 5년 생존율은 68.6%, 46.7%였으며, 슬후 화학요법을 실시치 못한 1례를 제외한 9례의 2년과 5년 생존율은 76.2%, 50.8%였다. TNM I, II병기간의 생존율의 차이는 없었다.

결 론 :

TNM I, II 병기의 소세포폐암 환자에서 근치적 절제술을 시행한 후 복합 화학요법을 시행하여 장기 생존율을 향상시킬수 있다고 판단된다.

참 고 문 헌

1. Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR. Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma. *Semin Oncol* 1978; 5:280-7.
2. Ihde DC. Small cell lung cancer. State-of-the art therapy 1994. *Chest* 1995;107:243-8.
3. Elliott JA, Osterlind K, Hirsch FR, Hansen HH. Metastatic patterns in small-cell lung cancer: correlation of autopsy findings with clinical parameters in 537 patients. *J Clin Oncol* 1987;5:246-54.
4. 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;327:1618-24.
5. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:385-93.
6. Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973;2:63-5.
7. Levison V. Pre-operative radiotherapy and surgery in the treatment of oat cell carcinoma of the bronchus. *Clin Radiol* 1980;31:345-8.
8. Radiotherapy alone or with chemotherapy in the treatment of small-cell carcinoma of the lung. Medical Research Council Lung Working Party. *Br J Cancer* 1979;40:1-10.
9. Shields TW, Humphrey EW, Eastbridge CE, Keehn RJ. Adjuvant cancer chemotherapy after resection of carcinoma of the lung. *Cancer* 1977;40:2057-62.
10. Shields TW, Higgins GA Jr, Matthews MJ, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:481-8.
11. Maassen W, Greschuchna D. Small cell carcinoma of the lung to operate or not? Surgical experience and results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986;34:71-6.
12. Ulsperger E, Karrer K, Denck H. Multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma Preliminary results of a prospective, multicenter trial. The Isd-Lung Cancer Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:306-14.
13. Williams CJ, McMillan I, Lea R, Mead G, Thompson J, Sweetenham J, et al. Surgery after initial chemotherapy for localized small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987;5:1579-88.
14. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, Evans WK, Feld R. A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97: 177-86.
15. Hara N, Ohta M, Ichinose Y, Motohiro A, Kuda T, Asoh H, et al. Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 1991;47:53-61.
16. Johnson DH, Einhorn LH, Mandelbaum I, Williams SD, Greco FA. Postchemotherapy resection of residual tumor in limited stage small cell lung cancer. *Chest* 1987;92:241-6.
17. Hirsch FR, Osterlind K, Hansen HH. The prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung according to the classification of the World Health Organization. A study of 375

- consecutive patients. *Cancer* 1983;52:2144-50.
18. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Evans WK, Feld R, Cooper JD, Ilves R, et al. Reduction in local recurrence and improved survival in surgically treated patients with small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:498-506.
 19. Shepherd FA, Evans WK, Feld R, Young V, Patterson GA, Ginsberg R, et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1988;6:832-8.
 20. Macchiarini P, Hardin M, Basolo F, Bruno J, Chella A, Angeletti CA. Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:218-24.
 21. Davis S, Crino L, Tonato M, Darwish S, Pelicci PG, Grignani F. A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I-II small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1993;16: 93-5.
-