

소세포폐암의 임상적 관찰

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이 순 남

= Abstract =

The Treatment of Small Cell Lung Cancer

Soon Nam Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Twenty nine patients with small cell lung cancer patients has been studied from January 1986 to September 1990. In 14 limited disease patients, combination chemotherapy combined with radiotherapy to primary lung, mediastinum, supraclavicular lymph nodes and prophylactic whole brain irradiation was performed.

Fifteen extensive disease patients were treated combination chemotherapy alone.

The results obtained were as follows :

1) Coughing, dyspnea and chest pain were frequent symptoms in the order of frequency. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Eaton-Lambert syndrome were observed in 20.7% and 19.0% respectively.

2) A 92.8% overall response rate and 50.0% overall complete remission rate in limited disease and 53.0% overall response rate with 40.0% complete remission rate in extensive disease were achieved. Overall response rate of limited disease was higher than that of extensive disease.

3) Overall median survival was 10.9 months and 11.1 months in limited disease and 8.4 months in extensive disease were obtained. Overall median survival of complete responder was 11.7 months, that was longer than 6.0 months of partial responders.

4) The treatment toxicities were mainly nausea, vomiting and alopecia but fatal one episode of agranulocytosis was experienced. Further trials and new therapeutic plans are must be set to improve therapeutic efficacy and minimize toxicities.

서 론

소세포폐암은 폐암중 약 20~25%의 빈도를 갖는 성장속도가 매우 빠르고, 조기전이와 이소성 호르몬 분비가 빈번한 특징을 갖는 암으로 항암

화학요법이나 방사선요법에 감수성이 높다^{1~5)}.

이러한 소세포폐암은 1970년대 이전에는 예후가 매우 불량한 암으로 여겨졌으나 1970년대 이후로 괄목할만한 발전을 이루어 항암화학요법에 의한 관해율은 80~100%로 높게 보고되고 있으며 2년

생존률이 40% 이상⁶⁾⁷⁾, 관해지속기간 5년이상이 10% 이상으로 크게 향상되어 완치 가능한 암으로 까지 주목되고 있다⁸⁾⁹⁾.

그리하여 저자는 과거 5년간 경험한 소세포폐암환자에 관하여 임상관찰하고 본 교실의 치료성적을 분석하여 더 나은 치료방침 선정에 이용하고자 그 성적을 분석하여 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1986년 1월부터 1990년 9월까지 이화대학병원 내과에 입원한 소세포폐암으로 확진된 총 41예의 환자를 대상으로 하였으며 대상환자의 선정기준은 ① 조직학적으로 소세포폐암으로 확진되고 ② 이전에 화학요법이나 방사선치료를 받은 과거력이 없으며 ③ 골수기능, 간기능, 신기능이 정상범주이며 ④ 심전도검사 정상 ⑤ 환자의 performance status(PS)가 ECOG 기준 0~3인 환자들을 선택하여 치료를 시행하였다.

2. Staging procedure

치료시작전 환자의 병기(stage)를 결정하기위해 Table 1에 기술된 검사를 시행하였고 그 결과에 따라 limited disease(LD)와 extensive disease(ED)로 구분하였다¹⁰⁾(Table 2).

Restaging은 치료완료후 치료개시전 시행한 방법과 동일하게 시행하였다.

3. 치료방법

CAV요법은 cyclophosphamide 1000mg/m², ad-

Table 1. Staging procedures

1. History and physical examination
2. CBC with differential count and platelets
3. Liver and renal function tests
4. Chest PA and lateral views
5. Computed tomogram of thorax
6. Bronchoscopy
7. Radionuclide bone and liver scan
8. Ultrasonography of abdomen
9. Bone marrow aspiration and biopsy
10. Brain CT in patients with neurologic abnormality

Table 2. Staging system of small cell lung cancer

Limited disease (LD)	Disease confined to one hemithorax with or without involvement of supraclavicular lymph node
Extensive disease (ED)	All disease not defined above

Table 3. Chemotherapy treatment protocol

C 1000mg/m ² day 1	E 100mg/m ² day 1-5
A 40mg/m ² day 1	P 100mg/m ² day 1-5
V 1.4mg/m ² day 1	± C 800mg/m ² day 1
± E 100mg/m ² day 1-3	

C : Cyclophosphamide, A : Adriamycin

V : Vincristine, E : Etoposide(Vp-16)

P : Cisplatin

The cycles are repeated every 3 or 4 weeks

riamycin 40mg/m², vincristine 1.4mg/m²(최고 2mg)을 제1일에 정주하여 매 3주~4주마다 1987년까지 시행하였고 EP요법은 etoposide(VP-16) 100mg/m²와 cisplatin 20mg/m²를 제1일에서 5일까지 매 3~4주마다 정주하였다.

환자에 따라 CAV에 etoposide 추가요법 및 EP에 cyclophosphamide 병용이 시행되기도 하였다(Table 3).

Limited disease군에서는 2~6회의 화학요법후 방사선요법을 병행하였다. 방사선요법은 관해유도후 3주에 종격동, 양측쇄골입과절을 포함한 원발종양부위에 4~5주에 걸쳐 4500cGy와 전두개부에 예방적으로 2주간에 걸쳐 3000cGy를 조사하였다. 방사선조사완료후 restaging을 시행후 유지요법을 시행하였으며 extensive disease군에서는 완전관해에 도달될때까지 또는 암이 진행되거나 심한 부작용으로 더이상 화학요법을 시행치 못할때까지 반복하여 약물요법을 시행하였고 완전관해에 도달된 경우에는 3회의 항암화학요법을 더 시행하고(최소 총6회) 예방적 두부 방사선요법을 병행하였다.

4. 치료효과의 판정기준

치료효과의 판정은 매 주기가 시작되기 직전에 이학적검사, 흉부 X-선검사, 경우에 따라 복부초음파검사, 골주사를 시행하여 완전관해, 부분관해,

Table 4. Response criterior of treatment

Complete remission (CR)	Disappearance of all clinical evidence of disease
Partial remission (PR)	Reduction by at least 50% in the sum of all measurable disease
Stable disease (SD)	Reduction by less than 50% in the sum of all measurable disease or no change
Progressive disease (PD)	Any increase in size of measurable disease or appearance of new disease

불변, 진행의 4단계로 판정하였고(Table 4), 생존 기간은 진단받은 날로부터 사망일까지로 하였다. 통계분석은 평균생존기간은 Kaplan-meier법으로 생존기간의 비교는 log-rank test로 관해율의 비교는 chi-square test로 수행하였다.

연구결과

총41명의 환자중 치료시작전 사망한 2예, 치료 거부 5예, 1회의 치료후 추적관찰이 안된 5예를 제외한 총 29예에서 판정이 가능하였는데 연령분포는 42~78세(중앙치 65세)이었으며 남자 26예, 여자 3예였고 limited disease 14예, extensive disease 15예이었으며 CAV복합화학요법은 8예에서 CAVE는 4예에서, EP는 11예에서 CEP는 6예에서 시행되었다(Table 5).

Table 5. Characteristics of small cell lung cancer patients

Characteristics	No. of patients	
Age	<60	17(58.6%)
	≥60	12(41.4%)
Sex	male	26(89.7%)
	female	3(10.3%)
Stage	limited	14(48.3%)
	extensive	15(51.7%)
Weight	present	19(65.5%)
Loss	absent	10(34.5%)
Smoking	yes	22(75.9%)
	no	7(24.1%)
Performance	0-1	8(27.8%)
Status	2-3	21(72.4%)
Regimen	CAV	8(27.6%)
	CAVE	4(13.8%)
	EP	11(38.0%)
	CEP	6(20.0%)

Table 6. Response to treatment in small cell lung cancer

Response Stage	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	CR+PR (%)
LD	7(50.0)	6(42.8)	1(7.1)	0(0.0)	13(92.8)
ED	6(40.0)	2(13.3)	4(26.7)	3(20.0)	8(53.3)
Total	13(44.8)	8(27.6)	5(17.2)	3(10.3)	21(72.4)

흉부원발병소와 종격동, 양측쇄골임파선과 두부 방사선조사는 limited disease군에서 모두 시행되었고 extensive disease군에서 두부 방사선요법은 처음부터 뇌전이기가 있었던 환자와 완전관해에 도달된 환자에서 시행되었다.

1. 임상증상

기침(93.1%), 호흡곤란(31.0%), 흉통(27.5%)의 증상이 있었으며 hoarsness도 7예(24.1%)에서 주 증상이었다.

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone seretion(SIADH)이 6예(20.7%)에서 Eaton-Lambert myasthenic syndrome이 5예(19.0%)에서 발생되었다.

2. 관해율

1988년 전후의 화학요법제가 다르나 화학요법후 LD군에서는 14예중 7예에서 완전관해에 도달하여 50%의 완전관해율을 부분관해는 6예(42.8%)에서 도달되어 총반응률은 92.8%였다. ED군에서는 6예(40.0%)에서 완전관해가 2예(13.3%)에서 부분관해를 보여 53.3%의 반응을 보였고 LD군에서 ED군에 비해 반응률이 높았다($p<0.1$)(Table 6).

3. 생존기간

전체환자의 생존기간의 중앙치는 10.9개월(range 2~26개월)이었고 LD군의 생존기간의 중앙치는 11.1개월(range 2~26개월) ED군의 생존기

간의 중앙치는 8.4개월 (range 2~13+개월)로 LD 군에서 생존기간이 길었으나 양군간에 유의한 차이는 없었다($p>0.1$) (Fig. 1, 2).

전체환자의 완전관해군의 생존기간의 중앙치는 11.7개월로 부분관해군의 생존기간 6.0개월에 비해

연장되어있었다 (Fig. 3).

4. 부작용

치료중 발생한 비조혈계독성으로 오심구토가 전예에서 있었고, 탈모 (93.1%), 방광염 (6.9%), vi-

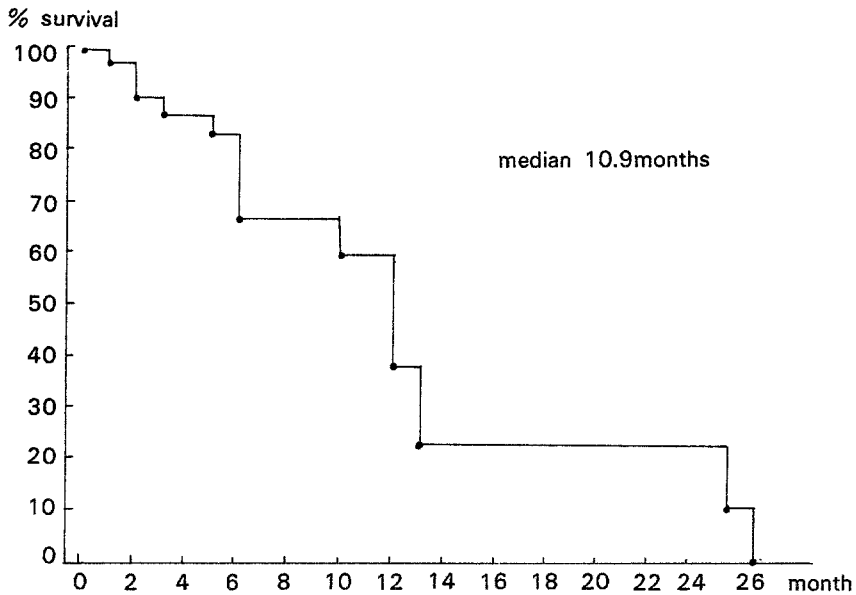


Fig. 1. Overall survival curve of 29 small cell lung cancer patients.

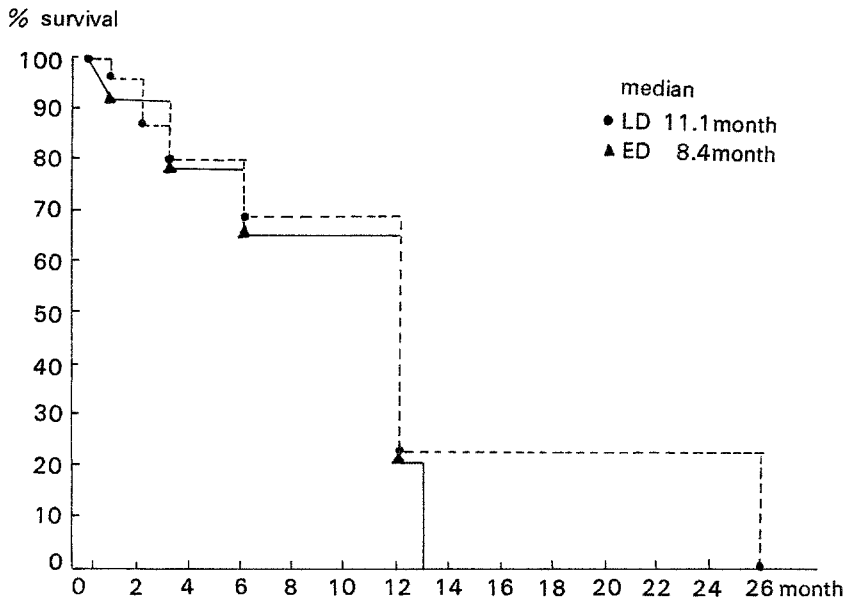


Fig. 2. Survival curves according to the extent of disease in small cell lung cancer patients. LD: limited disease, ED: extensive disease

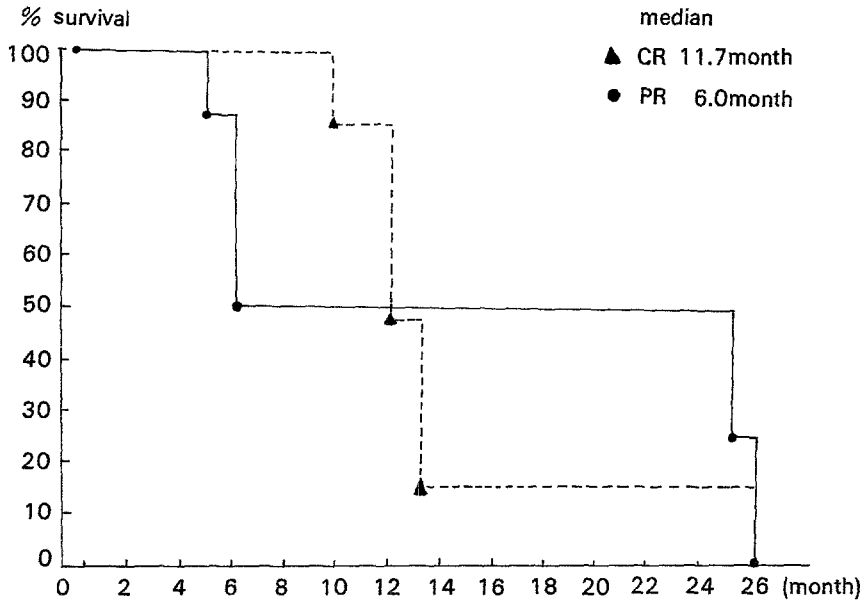


Fig. 3. Survival curves according to the response in small cell lung cancer patients.
CR : complete remission, PR : partial remission

ncristine 신경염(45.5%), cisplatin에 의한 신경장애(11.8%), 신기능저하(17.6%)가 발생되었고 방사선요법 병용군에서 방사선폐염(40%), 방사선 식도염(40%)이 발생되었다.

조혈계독성으로는 총 145회의 화학요법중(평균 5.3cycle, range 2~12cycle) 혈소판감소증은 15회(10.3%), 백혈구감소증은 40회(27.6%)에서 발생되었으며 백혈구수 1000/mm³이하가 7회(4.8%)로 이로운한 사망도 1예 있었다.

고 안

소세포폐암은 폐암중 약 20~25%의 빈도를 보이며 조기에 전이하고 화학요법 및 방사선요법에 잘 반응하며 이소성호르몬 분비가 빈번한 질환이다^{1~5)}.

진단방법이 발달함에 따라 이전의 limited disease군이 extensive disease로 진단되는 경우가 많아 현재는 limited disease군보다 extensive disease군의 빈도가 더 높다¹⁰⁾.

소세포폐암은 병기결정에 TNM system 보다는 치료방법 및 경과에 따라 2원 분류한 limited disease와 extensive disease로 분류하나¹⁰⁾ 보조적

외과적수술을 결정하는데 있어서는 비소세포암에서 적용하는 TNM system을 적용하여 임파절전이와 원격전이가 없는 stage I(T₁, T₂NoMo) 환자에서는 외과적수술이 완치 및 장기생존율을 높이는 데 매우 선택적으로 이용될수 있다¹¹⁾.

임상증상은 폐증상 이외에도 SIADH나 Eaton-Lambert syndrome의 빈도가 20.7%, 17.2%로 나타나 이전의 보고에 비해 빈도가 높았다^{12~16)}. SIADH의 경우 cisplatin 투여시의 수액공급에 의해 subclinical SIADH가 발현되는 예가 있어 빈도가 증가된 것으로 보이며 Eaton-Lambert syndrome 역시 증상이 있는 3예를 제외하고 2예에서는 유발자극시험검사에서 발견되어 관심을 갖고 검사를 시행하면 그 빈도는 훨씬 증가 할 것으로 보인다. 또 이의 예견은 치료시 발생하는 증상에 적절히 대처할수 있게 할수 있을 것이다.

소세포폐암은 국한병소일지라도 전신질환으로 생각되어지고 외과적수술만으로는 효과를 기대할수 없으므로 항암화학요법이 치료의 기본을 이룬다.

1970년 이후 괄목할만한 치료성적의 향상을 보여 limited disease군에서는 85~100%의 반응률을, extensive disease군에서는 60~80%의 반응률을

보이나⁶⁻⁸⁾ 아직 5년, 10년 생존자가 10% 미만이며 지난 10년간 여러방법의 시도에도 불구하고 큰 발전이 없었다⁹⁾. 최근 Ettinger등⁷⁾의 phase III 복합화학 요법의 고대 치료로 반응을 및 생존기간을 연장시키는 보고가 있으나 이는 적절히 추시되어야 할 것이다.

본연구의 관해율은 limited disease군에서 완전관해 50%, 부분관해 42.8%로 반응률은 92.8%로 타보고들과, 비슷한 성적이다.

Extensive disease군에서는 완전관해율 40.0%와 부분관해율 13.3%로 반응률이 53.3%로 반응률은 매우 저조하나 본 연구의 환자들이 침범장기의 수가 많았던것과 관련이 있을것으로 생각된다.

그러나 extensive disease군에서 완전관해율이 40%인 것은 매우 고무적인일로 타보고에서와 달리 cisplatin을 주축으로 하는 강력한 화학요법이 관해율을 상승시키는데 큰 역할을 한것으로 생각된다.

그러므로 골수기능저하에 의한 감염의 위험도를 낮추고 환자가 잘 적응할수만 있다면 강력한 화학요법이 반응률을 증진시키는데 도움이 될것이다. 그러나 반응지속기간을 연장하는데 도움이 될지는 더 추시해야할것이며 완전관해군에서의 유지요법에 관하여는 더욱 더 연구하여야 할 것이다.

본 연구에서의 부작용은 종류, 발생빈도 및 정도는 다른보고들과 비슷하였으며¹⁷⁻²¹⁾ cisplatin에 의한 신경독성은 1예에서 불가역적인 심각한 운동신경이상까지 동반되었으며 무과립증에 의해 감염으로 사망한 1예를 경험하여 매우 치명적인바 골수기능의 저하가 우려되는 환자에서의 GM-CSF 병용이나 약용량의 수정이 요구된다.

본 연구는 본교실의 소세포폐암의 치료성적 및 임상상, 부작용등에 관하여 검토한바 반응률에서는 타보고와 비교하여 손색이 없으나 치명적 부작용이 있으므로 이에 대한 재고를 요하며 향후 더욱 성적을 향상시킬수 있는 치료방법의 고안²²⁾ 및 시행을 요한다.

결 론

저자는 1986년 1월부터 1990년 9월까지 본원

내과에서 소세포폐암으로 확진되어 치료받은 추적이 가능했던 29예의 환자를 대상으로 limited disease군에서는 화학요법과 방사선요법을 병행하고 extensive disease군에서는 화학요법을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 임상증상은 기침, 호흡곤란, 흉통의 순으로 나타났으며 SIADH는 20.7%, Eaton-Lambert syndrome이 19.0%에서 발생되었다.

2) Limited disease군의 완전관해율은 50.0%, 부분관해율은 42.8%로 반응률은 92.8%이었고 extensive disease군에서는 완전관해율이 40.0%, 부분관해율이 13.3%로 53.3%에서 반응하였다. Limited disease군에서는 extensive disease군에 비하여 반응률이 높았다($p < 0.1$)

3) 전체환자의 생존기간은 10.9개월이었으며 limited disease군은 11.1개월로 extensive disease군의 8.4개월에 비해 길었으나 양군간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 전체환자의 완전관해군의 생존기간은 11.7개월로 부분관해군의 6.0개월에 비하여 연장되어있었다.

4) 치료도중 발생한 부작용은 소화기증상 및 탈모가 가장 빈번하였고 방사선유발폐염, 식도염이 관찰되었고 조혈계독성으로는 혈소판감소증(10.3%)과 백혈구감소증(27.6%)이 나타났고 치명적인 무과립구증이 1예있었다.

이상의 결과로 보아 치료성적은 타보고들과 유사하나 치료성적 향상 및 부작용을 극소화하기위한 새로운 시도가 요구된다.

References

- 1) Fox W, Scadding JG : *Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small celled or oat celled carcinoma of the bronchus. Lancet 1973 ; 2 : 63*
- 2) Einhorn LH, Fee WH, Farba NO, et al : *Improved chemotherapy for small cell undifferentiated lung cancer. JAMA 1976 ; 235 : 1225*
- 3) Livingstone RB, Moore TN, Heibrun L, et al : *Small cell carcinoma of the lung : Combined chemotherapy and radiation. Ann Int Med 1978 ; 88 : 194-199*
- 4) Jackson DV, Case LD : *Small Cell Lung Cancer,*

- A 10 year perspective. *Sem. Oncol* 1986 : 13 : 63
- 5) Johnson BE, Ihde DC, Bunn PA, et al : *Patients with small cell lung cancer treated with combination chemotherapy with and without irradiation. Ann Int Med* 1985 : 103 : 430
 - 6) Davis S, Wright RW, Schwulman SF, Schoffles D, Hammai S : *Long term survival in small cell carcinoma of the lung : A population Experience. J Clin Oncol* 1985 : 3 : 80
 - 7) Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD, et al : *A randomized comparison of standard chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive stage small cell lung cancer : A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol* 1990 : 8 : 230
 - 8) Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R, et al : *Outcome of patients with small cell lung cancer : Effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years. J Clin Oncol* 1990 : 8 : 1042
 - 9) Ettinger DS : *Evaluation of new drugs in untrated patients with small cell lung cancer : Its time has come. J Clin Oncol* 1990 : 8 : 374
 - 10) Abrams J, Austin Doyle L and Aisner J : *Staging, prognostic factors and special considerations in small cell lung cancer. Sem Oncol* 1988 : 15 : 261
 - 11) Holoye PY, McMurtrey MJ, Mountain CF, et al : *The role of adjuvant surgery in the combined modality therapy of small cell bronchogenic carcinoma after a chemotherapy induced partial remission. J Clin Oncol* 1990 : 8 : 416
 - 12) Markman M, Abeloff MD, Berkman AW, et al : *Intensive alternatig chemotherapy regimen in small cell lung carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep* 1985 : 69 : 161
 - 13) Ihde DC : *Staging evaluation and prognostic factors in small cell lung cancer. In Aisner J(ed) : Contemporary issue in clinical oncology. Lung Cancer. Churchill Livingstone. Mew York, 1985 : 241-268*
 - 14) List AF, Hainsworth JD, David BW, et al : *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone(SIADH) in small cell lung cancer. J Clin Oncol* 1986 : 4 : 1191
 - 15) Mauer LH, O'Donnell J, Kennedy SS : *Human neurophysins in carcinoma of the lung : Relation to histology, disease stage, response rate, survival, and SIADH. Cancer Treat Rep* 1983 : 67 : 971
 - 16) Sorenson GD, Pettengill OS, Del prete SA and Cate CC : *Biomarkers in small cell lung carcinoma of the lung. In Aisner J, (ed) : Contemporary issue in clinical oncology. Lung Cancer. Chunchill Livingstone, New York, 1985 : 203-239*
 - 17) 이순남 · 허대석 · 김노경 · 심영수 · 김진열 · 한용철 · 박찬일 : *소세포 미분화폐암에서 VIP 및 CAV 복합화합요법의 교대치료. 대한암학회지* 1987 : 19 : 79
 - 18) 방영주 · 김노경 · 한용철 · 박찬일 · 한만청 : *소세포미분화폐암의 치료에 관한 연구. 대한의학협회지* 1982 : 25 : 1
 - 19) Livingston RB, Stephens RL, Bonnet JD, et al : *Long term survival and toxicity in small cell lung cancer : A southwest oncology group study. Am J Med* 1984 : 77 : 415-417
 - 20) Goodman GE, Crowley JJ, Blasko JC, et al : *Treatment of limited small cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternatig with vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide versus concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide and chest radiotherapy. A southwest oncology group study. J Clin Oncol* 1990 : 8 : 39
 - 21) Jett JR, Everson L, Therneau TM, et al : *Treatment of limited stage small cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine with or without etoposide : A randomized trial of the North Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol* 1990 : 8 : 33
 - 22) Beck LK, Kane MA and Bunn PA : *Innovative and future approaches to small cell lung cancer treatment. Sem Oncol* 1988 : 15 : 300