

비소세포폐암에 발생한 악성 흉수의 예후 인자

이 현 재* · 임 창 영* · 이 건*

Prognostic Factors of Malignant Pleural Effusion in Non-small Cell Lung Cancer

Hyeon Jae Lee, M.D.*, Chang-Young Lim, M.D.*, Gun Lee, M.D.*

Background: In non-small cell lung cancer (NSCLC), malignant pleural effusion is a frequently observed complication, and is an important negative prognostic factor. Although many studies concerned to diagnosis and treatment of malignant pleural effusion have been performed, prognostic factors of malignant pleural effusion have rarely been investigated. This study was performed to determine the prognostic factors of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer. **Material and Method:** We evaluated 33 NSCLC patients with malignant effusion treated between January 2002 and December 2003. We analyzed possible factors: gender, age, TNM Stage, fluid analysis (pH, CEA, LDH, glucose, albumin) and treatment modality. Median survival time of each factor was calculated by Kaplan-Meier method and difference of median survival time between groups of factor compared by log-rank test. The Cox proportional hazards regression model was used to confirm the significance of prognostic factor. **Results:** Of the 33 patients, 23 (69.7%) patients were adenocarcinoma. The median interval of the diagnosis of lung cancer and malignant effusion was 7.3 months (25th~75th: 3.9~11.8), and the median survival time was 3.6 months (95% Confidence Interval: 1.14~5.99). In the univariate analysis, using the log-rank test, those with an adenocarcinoma showed a relatively longer median survival time than those of a non-adenocarcinoma (4.067 vs. 1.867 months, p=0.067) without statistical significance. In the multivariate analysis, using the Cox regression, those with a non- adenocarcinoma showed a trend of high risk of cancer death than those with an adenocarcinoma without statistical significance (Relative risk; 2.754, 95% CI; 0.988~7.672, p=0.053). **Conclusion:** We could not find an independent prognostic factor of malignant pleural effusion in NSCLC. As there was a trend of high risk of cancer death according to histology, further study will be needed.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:109-113)

Key words: 1. Lung neoplasm
2. Effusion
3. Prognosis

서 론

비소세포폐암은 악성 흉수를 유발하는 가장 흔한 원인이다. 비소세포폐암 환자의 15%는 폐암이 진단될 때 이미 악성 흉수를 동반하며, 폐암 치료 과정 중 비소세포폐암 환자의 약 50%에서 악성 흉수가 발생한다[1,2]. 비소세포

폐암에 발생하는 악성 흉수는 TNM병기 분류상 T4에 해당하는데, 환자의 예후에 나쁜 영향을 주는 인자로 작용하여 다른 T4조건들보다 예후가 좋지 않고 원격전이가 발생한 환자들과 비슷한 생존율을 보인다[3]. 그 동안 진행된 연구들은 주로 비소세포폐암 환자에서 발생한 악성 흉수의 진단과 치료에 대한 것으로, 환자의 예후 인자에 대

*포천중문의과대학교 분당차병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Bundang CHA General Hospital, College of Medicine, Pochon CHA University

논문접수일 : 2006년 12월 5일, 심사통과일 : 2006년 12월 16일

책임저자 : 이현재 (463-712) 경기도 성남시 분당구 야탑동 351번지, 포천중문의과대학교 분당차병원 흉부외과

(Tel) 031-780-5856, (Fax) 031-780-5857, E-mail: hjlee@cha.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

한 연구는 많지 않았다[4-10]. 이에 저자들은 악성 흉수가 발생한 비소세포폐암 환자들의 예후에 영향을 미치는 인자들을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2002년 1월부터 2003년 12월까지 악성 흉수를 동반한 비소세포폐암으로 본원에서 치료받은 환자 33명을 대상으로 하였다. 늑막천자나 흉수검사에서 암세포가 발견되지 않았어도, 흉수를 발생시킬 전신 질환이나 늑막염 등 다른 특정 원인이 없는 비소세포폐암 환자들은 연구 대상에 포함시켰다. 의무기록과 전화연락을 통해 폐암 발견일, 흉수 발견일, 사망 여부 및 사망일을 확인하였다. 생존에 영향을 미칠 가능성이 있는 인자로 환자의 성별과 연령, 폐암 조직형 및 병기, 흉수 천자액 검사(pH, glucose, LDH, CEA, albumin), 흉수 발견 후 치료 방법을 조사하였다. 생존기간은 흉수 발견일로부터 사망일까지로 하였고 연구종료일은 2006년 10월 말로 하였다. 비모수분포를 보이는 인자들은 중앙값과 25~75번째 백분위수(25th~75th percentile)로 표시하였다. 각 인자의 생존기간은 Kaplan-Meier법으로 구하였고, 단변량분석으로 Log-rank test를 실시하여 인자의 각 군 간 생존기간의 차이를 비교하였으며, 다변량분석으로 Cox proportional hazard regression을 실시하여 독립적인 예후 인자를 찾도록 하였다. p-value가 0.05 이하일 때 통계적 의의가 있다고 평가하였다.

결 과

대상환자 33명 중 남자는 14명, 여자는 19명으로, 중앙값 나이는 68.0세(25th~75th: 55.0~75.5)였다. 폐암의 조직형은 선암이 23명으로 가장 많았으며, 편평상피암 6명, 그 외의 비소세포암이 4명이었다. 폐암과 악성 흉수가 동시에 진단된 환자는 17명이었고 그 외의 환자에서 폐암 진단 후 악성 흉수가 진단되기까지의 중앙값 기간은 7.3개월(25th~75th: 3.9~11.8)이었다. 악성 흉수가 발견된 후에는 5명에서 항암 화학요법을 실시하였고, 5명에서 늑막유착술, 나머지 23명은 보존적 치료를 실시하였다. 연구종료일 현재 생사 파악이 불가능한 3명을 제외한 30명 전원이 사망하였다. 전체 환자의 중앙값 생존기간은 3.6개월(95% CI: 1.14~5.99)이었다. 환자와 폐암의 특성, 흉수 천자액 검사, 흉수 발견 후 치료 방법의 인자들을 대상으로 실시한 단변량분석에서, 환자 연령, 성별, 흉수 발견 시 병기,

Table 1. Univariate analysis of factors of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion

Variable	No. of patients	Median survival* (95% CI [†]) (months)	p-value [‡]
Gender			0.701
Female	19	4.067 (2.954~5.179)	
Male	14	2.200 (0.000~5.781)	
Age			0.189
<70 yr	17	1.900 (1.778~2.022)	
≥70 yr	16	4.067 (3.348~4.785)	
Histology			0.067
Adenocarcinoma	23	4.067 (2.875~5.259)	
Non-adenocarcinoma	10	1.867 (0.638~3.050)	
Stage			0.155
IIIB	18	4.767 (3.349~6.185)	
IV	15	1.700 (0.858~2.542)	
Glucose			0.950
≥60 mg/dL	25	3.500 (0.780~6.220)	
<60 mg/dL	3	4.767 (0.232~9.301)	
Albumin			0.679
≥2.0 g/dL	16	1.933 (0.000~3.965)	
<2.0 g/dL	5	1.867 (0.000~4.443)	
pH			0.524
≥7.3	16	3.500 (1.469~5.531)	
<7.3	9	1.867 (1.185~2.548)	
LDH			0.826
<500 U/L	11	3.500 (1.342~5.658)	
≥500 U/L	14	1.933 (0.000~4.833)	
CEA			0.659
<500 mg/dL	18	3.567 (0.000~9.176)	
≥500 mg/dL	7	3.500 (0.784~6.216)	
Treatment			0.377
Chemotherapy	5	5.700 (3.696~7.704)	
Non-chemotherapy	23	3.500 (1.423~5.577)	

*Kaplan-Meier method (months); [†]95% Confidence interval; [‡]Log-rank test.

흉수 발견 후 치료 방법은 생존기간에 영향을 주지 않았다(p>0.05). 또한 천자액 검사의 pH, LDH, CEA, Glucose, Albumin도 생존기간에 영향을 미치지 않았다(p>0.05). 그러나 폐암의 조직형에 있어서, 유의성은 떨어지나 비선암종이 선암종보다 짧은 생존기간을 보였다(Adeno. 4.067 vs. non-Adeno. 1.867 months, p=0.067)(Table 1). 단변량분석에서 생존기간에 차이를 보이는 폐암의 조직형과, 교란변수로 작용할 수 있는 환자 및 폐암, 그리고 치료방법 인자들

Table 2. Multivariate analysis of factors of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion

Variable	R.R*	95% CI. †	p-value ‡
Gender (female vs. male)	0.644	0.286~1.544	0.324
Age (<70 yr vs. ≥70 yr)	1.682	0.681~4.152	0.260
Histology (adeno vs. non-adeno)	2.754	0.988~7.672	0.053
Stage (IIIB vs. IV)	2.189	0.774~6.194	0.140
Treatment (chemo vs. non-chemo)	1.141	0.257~5.074	0.260

*Relative risk; †95% Confidence interval; ‡Cox proportional hazard regression.

을 대상으로 다변량분석을 실시하였다. 통계적 유의성은 없으나 비선암종이 선암종보다 높은 암사망 위험도의 경향을 나타냈다(R.R 2.754, 95% CI. 0.988~7.672, p=0.053) (Table 2, Fig. 1).

고 찰

폐암은 악성 종양 중 가장 흔히 발생하고 사망률이 높은 질환 중 하나다. 폐암은 원격전이의 가능성과 가능한 치료법에 대한 반응을 기준으로 임상적으로 소세포암과 비소세포암으로 분류하는데, 비소세포암이 전체 폐암의 약 80%를 차지한다. 비소세포암은 환자와 종양의 특성, 또는 치료방법에 따라 많은 예후 인자들이 알려져 있는데, 그 중 TNM병기분류상 T4에 해당하는 악성 흉수는 환자의 예후에 나쁜 영향을 미치는 인자로 알려져 있다 [3,11,12]. Sugiura 등[3]은 악성 흉수를 동반하는 IIIB 병기의 생존기간이 7.5개월로, 악성 흉수를 동반하지 않는 같은 병기의 15.5개월보다 유의하게 생존기간이 짧으며, 원격전이가 발생한 IV 병기의 생존기간 5.5개월과는 차이가 없다고 보고하였다. 악성 흉수를 동반하는 비소세포폐암 환자의 생존기간을 개선시키기 위해서는, 흉수 발견 시 악성여부를 정확히 진단하고 이를 바탕으로 조기에 보다 적극적인 치료를 실시하는 것이 필요하며 이를 위해 많은 연구가 시행되어왔다[4-10]. 이와 같이 악성 흉수 발생 자체가 비소세포폐암 환자에게 나쁜 영향을 미치는 예후 인자로 작용한다는 것은 알려져 있지만, 악성 흉수가 발견된 환자의 생존기간에 영향을 미치는 예후 인자에 관한 연구는 많지 않다. 악성 흉수는 폐암의 조직형 중 선암에

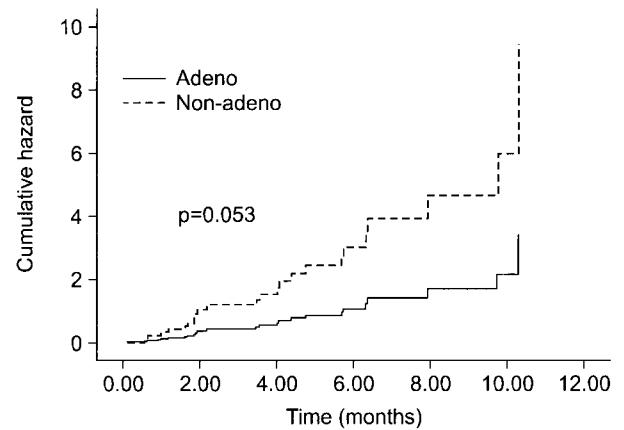


Fig. 1. Cumulative hazard curve according to Histology (adeno vs. non-adeno).

서 많이 발생하는 것으로 보고되는데[1,2], 본 연구에서도 대상 환자의 69.7% (23/33)가 선암이었다. 이와 같이 악성 흉수가 선암에서 많이 발생하는 것은, 다른 조직형 비소세포폐암)에 비해 선암이 폐의 말초부에서 많이 발생하기 때문이라고 생각된다[9]. 본 연구에서는 환자와 종양의 특성, 흉수 발견 후의 치료방법과 흉수 검사에 따라 설정된 인자들의 각 수준에 따른 생존기간을 구하여, 다변량분석을 통하여 각 인자의 수준간에 생존기간의 차이가 있는지를 알아보고, 또한 교란변수로 작용하는 인자들의 상호작용을 제거하는 다변량분석을 실시하여 독립적으로 환자의 예후에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 하였다. 다변량분석에서 통계적 유의성은 없으나 조직형이 생존기간에 차이를 보였다. Cox proportional hazard model을 통한 다변량분석을 시행한 결과, 조직형을 포함한 본 연구의 인자들 중 암사망 위험도에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 예후 인자는 확인할 수 없었다. 그러나 조직형에 따라 암사망 위험도에 차이를 보이는 경향이 관찰되었는데 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. Salama 등[6], Villena 등[7]은 CEA와 LDH가 악성 흉수의 진단에 중요한 역할을 한다고 보고하였다. 저자 등은 악성 흉수의 진단에 중요한 CEA와 LDH가 예후 인자로서의 가능성도 있는지를 알아보기 위하여 Table 1에 설정된 절사점(cut off point) 외에도 많은 절사점을 설정하여 분석을 실시하였으나, 모두 생존기간의 차이를 보이지는 않아 예후 인자로서는 가능성이 없는 것으로 생각되었다. 흉수의 pH와 glucose는 흉강 내 존재하는 종양의 활동성에 관련이 있으며, 종양의 활동성이 클수록 낮아지는 것으로 알려져 있다[13,14]. 그러나 본 연구에서 CEA, LDH와 마

참가지로 흉수의 pH와 Glucose도 예후인자로서의 가능성이 없는 것으로 나타났다.

결 론

본 연구에서 저자들은 악성 흉수가 발생한 비소세포폐암 환자들의 예후에 영향을 미치는 예후인자를 확인할 수 없었다. 그러나 조직형에 따라 암사망 위험도에 차이를 보이는 경향이 관찰되어 향후 이에 대한 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Johnston WW. *The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients.* Cancer 1985;56:905-9.
2. Cohen S, Hossain S. *Primary carcinoma of the lung: a review of 417 histologically proved cases.* Dis Chest 1966; 49:67-73.
3. Sugiura S, Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Shimokata K. *Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer.* Clin Cancer Res 1997;3:47-50.
4. Niklinski J, Furman M. *Clinical tumor markers in lung cancer.* Eur J Cancer Prev 1995;4:129-38.
5. Hotta K, Segawa Y, Takigawa N, et al. *Evaluation of the relationship between serum carcinoembryonic antigen level and treatment outcome in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer.* Cancer Res 2000; 20:2177-80.
6. Salama G, Miedougue M, Rouxaud P, et al. *Evaluation of pleural cyfra 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions.* Br J Cancer 1998;77:472-6.
7. Villena V, Lopez EA, Echave J, Mart MP, Ortuno B, Estenoz J. *Diagnostic value of CA549 in pleural fluid. Comparison with CEA, CA15.3 and CA72.4.* Lung Cancer 2003;40:289-94.
8. Ohta Y, Shimizu Y, Matsumoto I, Watanabe G. *Management of malignant effusion by multimodality treatment including the use of paclitaxel administered by 24-hour intrathoracic infusion for patients with carcinomatous pleuritis.* J Exp Clin Cancer Res 2006;25:15-9.
9. Sasaki T, Yasuda H, Nakayama K, et al. *Pleurodesis with carboplatin in elderly patients with malignant pleural effusion and lung adenocarcinoma.* J Am Geriatr Soc 2006;54:722-3.
10. Soh J, Toyooka S, Aoe K, et al. *Usefulness of EGFR mutation screening in pleural fluid to predict the clinical outcome of gefitinib treated patients with lung cancer.* Int J Cancer 2006;119:2353-8.
11. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA Jr. *Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology.* Clin Cancer Res 2001; 7:5-22.
12. Vansteenkiste JF, Paul RDL, Georges JD, et al. *Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases.* Ann Thorac Surg 1977;63: 1441-80.
13. Good JT, Taryle DA, Shan SA. *The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions.* Am Rev Respir Dis 1985;131:737-41.
14. Sahn SA, Good JTI. *Pleural fluid pH in malignant effusions. diagnostic, prognostic, and therapeutic implications.* Ann Intern Med 1988;108:345-9.

=국문 초록=

배경: 비소세포폐암에 흔히 발생하는 악성 홍수는 환자의 예후에 나쁜 인자로 작용하여, 원격전이 발생 환자들과 비슷한 생존기간을 보인다. 비소세포폐암에 발생하는 악성 홍수의 진단과 치료에 대한 연구는 많이 이루어졌으나, 환자의 예후에 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 많지 않다. 저자들은 악성 홍수가 발생한 비소세포폐암 환자들의 예후에 영향을 미치는 예후 인자들을 알아보고자 연구를 시행하였다. 대상 및 방법: 2002년 1월부터 2003년 12월까지 악성 홍수를 동반한 비소세포폐암으로 치료를 받은 환자 33명을 대상으로 하였다. 환자의 예후에 영향을 미칠 가능성이 있는 환자의 특성(성별, 연령), 폐암 조직형 및 병기, 홍수 천자액 검사(pH, CEA, LDH, glucose, albumin), 홍수 발견 후 치료 방법을 인자로 설정하여 조사하였다. 각 인자의 생존기간을 Kaplan-Meier법으로 구한 후, log-rank test를 통한 단변량분석으로 인자 각 군의 생존기간 차이를 비교하였고, 환자의 예후에 영향을 미치는 독립적 예후 인자를 찾기 위해 다변량분석으로 Cox Regression을 실시하였다. 결과: 대상환자 33명의 폐암 조직형은 선암이 23명으로 가장 많았다. 폐암과 악성 홍수가 동시에 진단된 경우를 제외하면 폐암 진단 후 악성 홍수가 진단되기까지의 중앙값 기간은 7.3개월(25th~75th: 3.9~11.8)이었다. 환자의 중앙값 생존기간은 3.6개월(95% Confidence Interval: 1.14~5.99)이었다. 단변량분석에선 폐암 조직형이 유의성은 떨어지나 생존기간에 차이를 보였다(선암 4.067 vs. 비선암 1.867 개월, p=0.067). 교란변수의 영향을 제거한 다변량분석에서 통계적 유의성은 없으나 비선암이 선암보다 사망 위험도가 높아지는 경향을 보였다(R.R 2.754, 95% CI 0.988~7.672, p=0.053). 결론: 본 연구에서 저자들은 악성홍수가 발생한 비소세포폐암 환자들의 예후에 영향을 미치는 예후 인자를 확인할 수 없었다. 그러나 조직형에 따라 암사망 위험도에 차이를 보이는 경향이 관찰되어 향후 이에 대한 연구가 필요할 것이다.

- 중심 단어 : 1. 폐암
2. 홍수
3. 예후