

폐암과 보험의학

안심파라메딕

이신형, MD, FLMI

Lung cancer and insurance medicine

Ansim paramedic

Sinhyung Lee, MD, FLMI

■ ABSTRACT

Lung cancer such as small cell lung cancer(SCLC) and non small cell lung cancer(NSCLC) have high mortality rate, so, we insurance doctors have little interest in their risk. But nowadays there's a lot of development in targeted therapy of NSCLC. Screening by CT scanning and early resection strategy also shows better prognosis. It is helpful for underwriters and insurance doctors to review the current development of targeted therapy of NSCLC and estimation of extra-risk of early lung cancer. The preferred treatment option for patients whose tumors contain EGFR-activating mutations are one of the EGFR-directed tyrosine kinase inhibitors, such as gefitinib or erlotinib. In patients with NSCLC whose tumors harboured an ALK rearrangement, there was 61% objective response rate to crizotinib in the phase 1 study. The median survival progression-free survival was 10 months.

Mortality analysis of early lung cancer who were detected by CT screening, MR of 105% and EDR of 1% were calculated.

Key words : monemvot dynamic

서론

전세계적으로 매년 약 15만 명 정도가 폐암으로 사망하며, 폐암은 우리나라에서도 중요 사망원인들 중의 하나이다. 소세포폐암(small cell lung cancer; SCLC)과 비소세포폐암(non small cell lung cancer; NSCLC)은 그 예후가 매우 불량하여 보험의학적 관심이 크지 않은 실정이다. 그런데 최근 폐암의 표적 치료에 관하여 눈부신 발전을 이루었고, 조기 선별 검사 결과에 따른 절제수술은 예후 호전으로 이어졌다. 이들 임상의학적 발전이 보험의학적으로 적용될 수 있으려면 시간이 필요할 것이다. 하지만, 임상의학적 최근 동향을 잘 알아두는 것은 보험의학 실무자에게 있어서 반드시 필요한 일이다. 따라서 NSCLC의 표적치료에 관한 최근의 임상의학적 근거들을 살펴보고, 선별검사에 따라 조기 절제술을 시행한 환자들의

초과위험지표를 알아 보는 것은 보험의학 실무자에게 많은 도움이 될 것으로 여겨진다.

본론

1. 비소세포폐암 표적치료의 최근 동향

미국의 어느 대형병원에서의 경험⁽¹⁾에 의하면, 분자생물학적 방법으로 비소세포폐암의 51% 정도에서 돌연변이가 확인되었다고 전한다. 그 세부 내용을 보면, KRAS가 25%, EGFR이 13%, Tp53와 ALK가 5%, BRAF와 HER2 및 IDH 등이 1%라고 하였다.

NSCLC 표적 치료의 대상인 EGFR변이는 주로 선암종 비흡연자에게 관심이 집중되었지만, D' Angelo 등⁽²⁾은 선암종 남성 흡연자에게도 EGFR변이가 40%, ALK재배열이 44%로 확인되었다고 보고하였다.

EGFR변이를 검사하는 방법은 다양한데, 그 중 면역조직화

접수 : 2012년 2월 15일 게재승인 : 2012년 3월 10일

교신저자 : 이신형 (leesh6505@naver.com)

학법을 이용한 EGFR IHC 점수가 자주 활용되고 있다^{(3),(4)}. 면역조직화학염색의 염색 강도를 기준으로 0, 1+, 2+, 3+ 등으로 나누고, 각 세포 분획에 1+는 1을, 2+는 2를, 3+는 3을 곱한 총합으로 점수를 계산하면 0점 ~ 300점의 결과가 도출된다.

최근 들어 비소세포폐암의 치료에 있어서 EGFR 티로신키나아제 억제제(EGFR tyrosine kinase inhibitor; EGFR TKI) 투여의 효과에 관한 다수의 근거들^{(5),(6),(7),(8)}이 발표되고 있는 실정이다. Cituximab은 EGFR억제제 단일클론항체이다. Pirker등⁹은 면역조직화학법으로 EGFR 양성이고 뇌전이 없는 IIIB 또는 IV기 NSCLC 환자들을 대상으로 cisplatin과 vinorelbine 기반 치료에서 cetuximab 추가 투여 시 생존율의 향상이 입증되었다고 보고하였다. 배아형성에 관련된 신호전달체계의 이상은 신생물의 발생과 관계가 깊은 것으로 알려져 있는데, 폐암에서는 헤지혹경로⁽¹⁰⁾에 관한 연구가 진행되고 있는 실정이다. 조만간 팔목할만한 약제가 나올 것으로 기대한다⁽¹¹⁾.

ALK재배열이 있는 NSCLC에서 crizotinib의 효과에 관하여는 연구 대상 116명 중 완전관해가 2명(2%), 부분 관해가 69명(59%), 안정화가 31명(27%), 총반응률이 71명(61%), 미진행 생존기간은 10개월 등의 결과⁽¹²⁾이었다.

한편, 미국의 명망있는 암학술단체인 National Comprehensive Cancer Network(NCCN)에서는 2012년에 새로운 가이드라인을 발표⁽¹³⁾했는데, 주요 내용은 첫째 폐암의 병기평가 중 N병기의 확인에서 중격동경 대신 비디오 흉강경 수술(Video Assisted Thoracoscopic Surgery; VATS)을 권유한다는 점, 둘째 비소세포폐암에서 ALK 재배열검사 및 표적치료제인 Crizotinib의 처방, 셋째 기관지폐포암(Bronchioloalveolar carcinoma)에서 상피내선암종(Adenocarcinoma in situ)의 명칭 도입 등이다⁽¹⁴⁾. 폐암의 선별검사에 관하여는 30갑-년 이상의 흡연력이 있는 55~74세의 과거 및 현재흡연자 혹은 금연 15년 이하인 자들은 고위험군으로써, 흉부방사선사진 보다는 매년 저용량 컴퓨터단층촬영을 권유하였다. 55세 이하이거나 74세 이상으로 위중한 동반질환이 있는 경우는 폐암선별검사 대상에 포함되지 아니한다. National Lung Screening Trial(NLST) 연구에 의하면, 총 53,454명의 연구 대상이 등록되었는데, 무작위대조시험 결과 선별검사 후 컴퓨터단층 촬영군에서 흉부방사선 촬영군 대비 약 20%의 사망 관련 이득을 나타내었다고 보고⁽¹⁵⁾하였다.

2. 선별검사로 확인된 조기 폐암의 초과위험

소세포폐암이나 비소세포폐암과 같은 악성 폐종양은 그 예후가 매우 불량하여 보험의학적 관심은 그리 많지 않았다. 다만, 현재 초기 단계인 종양 표적치료가 특별한 성과를 거둔다면 달라질 수도 있을 것이다.

현실적으로는 무증상으로 선별검사에서 조기 폐암이 발견된 후 즉시 치료하여 정상 생활로 복귀한 경우라면 보험 청약

이 발생할 가능성이 있겠다. 미국에서 수행된 조기폐암 프로그램 연구에서는 31,567명의 무증상 흡연자를 대상으로 CT를 이용한 선별검사를 시행하여 484명에서 폐암을 진단하였고, 그 중 412명이 제1기 이었다. 이들의 장기추적 관찰 연구⁽¹⁶⁾를 토대로 사망률분석을 실시할 수 있겠다. 출처논문에 관찰군의 평균연령이 없고 중위연령만 나타나 있는데, 평균값과 중위값은 거의 유사한 바⁽¹⁷⁾, 비교군의 개시연령은 평균연령에 2를 더하는 관례대로 중위값에 2를 더한 64세로 정하였다. 출처논문에 성별 인원 정보도 없어서 비교군은 미국국민 생명표 중 남녀혼합표를 사용하였다. 비교경험률표를 생성하니, 관찰 사망률보다 예정사망률이 더 높아서 초과위험이 없는 것으로 나왔다(Tab 1). 특정 고령층에서는 폐암으로 인한 사망보다 자연 사망이 더 많다는 의미일 것이다. 이 같은 초과위험지표는 무의미한 바, 폐암사망률에 자연사망률을 더한 값으로 보정하여(q_{adj}) 초과위험지표를 산출해 보았다(Tab 2.). 고령 폐암 환자의 사망률이란 폐암으로 인한 사망뿐 아니라 자연 사망도 동시에 발생되기 때문이다. 이때 폐암 사망에 자연사망률 더한 보정된 사망지표(q_{adj})를 사용하면

$$SelMR(\%) = \frac{SelDR_i + EDR}{SelDR_i} \times 100$$

으로 정의된 선택사망률 비의 경우와 유사하게 되어, 선별검사로 진단된 고령 폐암 집단의 사망 경향에 관한 대략적인 정보를 얻을 수 있게 된다

Tab 1. Calculation of extra-risk of early lung cancer(source article: IELCAP et al¹⁷)

i	1 to t-Δt1 (year)	q	Age_expected	q̄	MR%	EDR%
1	0-1	0.07051	64	0.01483	475	56
2	1-2	0.06207	65	0.01606	386	46
3	2-3	0.05147	66	0.01740	296	34
4	3-4	0.00368	67	0.01893	20	-15
5	4-5	0.00389	68	0.02070	19	-17
6	5-6	0.003906	69	0.02266	17	-19
7	6-7	0.001177	70	0.02467	48	-13
8	7-8	0.00794	71	0.02674	30	-19
9	8-9	0.008	72	0.02904	28	-21
10	9-10	0.00807	73	0.03166	25	-24
Total	0-10	0.0235		0.02228	105	1

Tab 2. Extra-risk of early lung cancer using adjusted expected mortality(source article: IELCAP et al¹⁷)

i	1 to t-Δt1 (year)	q _{adj} ¹	Age_expected	q̄	MR _{adj} % ¹	EDR _{adj} % ¹
1	0-1	0.08534	64	0.01483	575	71
2	1-2	0.07813	65	0.01606	486	62
3	2-3	0.06887	66	0.01740	396	51
4	3-4	0.02281	67	0.01893	120	4
5	4-5	0.02459	68	0.02070	119	4
6	5-6	0.02657	69	0.02266	117	4
7	6-7	0.03644	70	0.02467	148	12
8	7-8	0.033468	71	0.02674	130	8
9	8-9	0.03740	72	0.02904	128	8
10	9-10	0.03973	73	0.03166	125	8
Total	0-10	0.04577		0.02228	205	23

¹q_{adj} = q + 100*(q_{adj}/q̄) ; ¹MR_{adj}% = 100*(q_{adj}/q̄)

결론

보험의학 분야에서 지금까지 폐종양에 관하여는, 양성 질환의 초과위험지표 산출이나 카르시노이드의 악성도평가에 관한 내용 등이 주로 다루어졌었다⁽¹⁸⁾. 하지만 폐암 환자 관리의 임상학적 발전은 예후 호전으로 이어져 보험의학적으로도

새로이 관심을 기울여야 할 필요성이 제기되었다. 이에 본 고에서는 최근 발표된 비소세포폐암 표적 치료의 의학적 근거들을 살펴보고, 선별검사로 진단되고 절제술을 시행한 조기 폐암 환자의 초과위험지표를 산출해 보았다. 보험의학 실무는 임상과학적 발전의 동향을 항상 주시해야 한다는 점을 강조하고 싶다.

REFERENCES

(1) Sequest LV, Heist RS, Shaw AT, Fidas P, Temel JS, Lennes IT, et al. SNaPSHOT genotyping of non small cell lung cancer in clinical practice. *J Clin Oncol* 2011; 29(15_Suppl); Abstract 7518.

(2) D'Angelo SP, Pietanza MC, Jhonson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2010; 29(15): 2066-70.

(3) Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, Di Maria MV, Veve R, Bremnes RM, et al. Epidermal growth factor receptor in non small cell lung carcinoma: Correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3798-807.

(4) Gori S, Sidoni A, Colozza M, Ferri I, Mameli MG, Fenocchio D, et al. EGFR, pMAPK, pAkt and PTRE status by immunohistochemistry: correlation with clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab. *Ann Oncol* 2009; 20(4): 648-54.

(5) Jeon YK, Sung SW, Chung JH, Park WS, Seo JW, Kim CW, et al. Clinicopathologic features and prognostic implications of epidermal growth factor receptor(EGFR) gene copy number and protein expression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 54(3): 387-98.

(6) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma *New Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57.

(7) Meamondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non small cell lung cancer with mutated EGFR. *New Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.

(8) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin versus cisplatin plus docetacel in patients with non small cell lung cancer harbouring mutations of EGFR receptor (WJTOG 3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121-8.

(9) Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krakowski M,

Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with non small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9674): 1525-31.

(10) Vamsidhar V, Ramaswamy G. Hedgehog signaling pathway and lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(1): 7-10.

(11) Memorial Sloan-Kettering cancer center. Combination of the hedgehog inhibitor, LDE225, etoposide, and cisplatin in the treatment patients with extensive stage small cell lung cancer(ES-SCLC). Available on <http://clinicaltrialsfeeds.org/> Assessed at May-31, 2012.

(12) Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Reily GJ, Lafrate AJ, Sapiro G, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. *J Clin Oncol* 2011; 29(15suppl): abstract 7507.

(13) National Comprehensive Cancer Network. 17th Annual Conference-Clinical practice guidelines and quality care- March 14-18, 2012, Hollywood, Fl.

(14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guideline™). Non Small Cell Lung Cancer. Ver 2.2011. Available on <http://www.nccn.com/> Accessed at Mar-31, 2012.

(15) Bauchner H. American Thoracic Society 2012 International Conference. Session A12. presented May 20, 2012.

(16) The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *New Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.

(17) Shin MY, Cho TK. Relationship between mean and median in a skewed frequency. *Kor Comm Statistics* 2004; 11(3): 513-8.

(18) Lee S. Evidence-based insurance medicine 1st ed. Ansim paramedic, Seoul, 2012.