

□ 원 저 □

비소세포 폐암 환자의 수술 후 예후*

서울대학교 의과대학 내과학 교실 및 결핵 연구소

강민중, 박계영, 유철규, 정희순, 김영환, 한성구, 심영수

= Abstract =

Prognosis of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer after Surgery

Min-Jong Kang, M.D., Gye Young Park, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D.,
Hee Soon Chung, M.D., Young Whan Kim, M.D.,
Sung Koo Han, M.D., and Young-Soo Shim, M.D.,

*Department of Internal Medicine and Tuberculosis Research Institute,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Lung cancer continues to be the leading cause of cancer death in the United States and its incidence has been rapidly increasing in Korea, too. The overall cure rate for non-small cell lung cancer(NSCLC) is approximately 10%, and the cure is generally achieved by surgery. Unfortunately, however, less than 15% of all patients and less than 25% of those who present with localized disease are candidates for curative surgical resection. So preoperative staging evaluation followed by curative resection has a major role in determining the long term prognosis of NSCLC patients. Therefore, we have conducted this study to compare pre-operative and post-operative staging and the long-term relapse-free survival rates in NSCLC patients according to its stage.

Methods : We analyzed the medical records of 217 NSCLC patients who were operated on for curative resection in Seoul National University Hospital, retrospectively. Among them, 170 patients who were completely resected were selected to determine the long term relapse-free survival rates.

Results : Among 217 NSCLC patients, men were 157 and women were 30. The median age was 58 and the difference between men and women was not found. The discrepancy rate between preoperative and postoperative staging was 40.1%. Its major cause was due to the difference of nodal staging. The 3-year relapse-free survival rates were 73%, 53% and 48% in stage I, II and IIIa, respectively. There was no difference of relapse-free duration in recurrent

patients according to the stage or histologic types.

Conclusion : The postoperative pathologic staging determines the long term prognosis of patients with NSCLC after surgery, but current preoperative clinical staging can not predict the postoperative pathologic staging correctly. So the improved modality of staging system is required to predict the pathologic staging more correctly.

Key Word : prognosis, non-small cell lung cancer, preoperative stage, postoperative stage, relapse-free survival

* 본 연구는 1994년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어졌음.

I. 서 론

폐암은 미국 등의 서구지역에서는 암 사망률 중의 1위를 차지하는 흔하고 중요한 질병이며 최근들어 우리나라에서도 급격히 증가하여 남성 암 사망 중에서는 위암, 간암에 이어 3위를 차지하고 여성에서도 5위를 차지할 만큼 흔한 임상질환으로 등장하였다¹⁾. 그리고 그 예후 또한 매우 나빠서 외국 문헌의 보고에 의하면 5년 생존율이 13% 정도를 채 넘지 못하고 있는 실정이다. 이러한 폐암의 불량한 예후를 개선시키려는 많은 노력이 있어 왔는데 특히 전체 폐암 발생의 75-80%를 차지하는 비소세포 폐암의 치료로서 전통적인 수술적 절제술 외에 복합 항암요법, 고용량 방사선 치료 및 이들의 병합요법 등 치료성적을 개선하기 위한 다양한 방법이 제시되었으나 그 완치율의 개선은 미미한 실정으로 아직 그 역할이 뚜렷이 확립된 것이 없다. 즉 현재까지 비소세포 폐암의 치료에 있어서는 수술이 거의 유일한 근치적 방법으로 받아들여지고 있다고 할 수 있다. 이러한 이유로 비소세포 폐암 환자의 치료로서 근치적 절제술의 적응대상을 가능한 한 찾아 내려는 노력을 기울여 왔으며 따라서 수술 전의 정확한 병기 판정(stage evaluation)은 비소세포 폐암 환자의 예후를 결정짓는 절대적인 중요성을 갖는다고

할 수 있을 것이다. 더불어 비소세포 폐암의 예후는 수술 후의 재발여부가 그 환자의 장기생존에 주요한 결정요인으로 작용한다는 사실도 익히 알려져 있는 바이다. 이에 본 연구는 서울대학교 병원에서 수술을 받았던 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 수술 전후의 병기 판정을 비교하여 그 일치율을 평가하고 수술 후의 재발을 및 재발 부위들을 분석하고 또한 수술 후의 장기 생존곡선을 분석함으로써 비소세포 폐암 환자의 근치적 절제술 후의 예후를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

II. 대상 및 방법

(1) 환자 선정

1985년 6월 1일 부터 1991년 12월 31일 까지의 기간 동안에 개흉절개술(open thoracotomy)을 받았던 환자들 중, 자료 분석이 가능하였던 총 217명의 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 하였으며 특히 수술 후의 생존에 관한 평가를 위해서는 완전 절제술(complete resection)을 받았던 170명의 환자들을 대상으로 분석하였다. 이는 수술 후의 합병증으로 인한 사망 및 폐암의 원인이 아닌 다른 이유로 인한 사망, 절제 부위의 암 침윤, posterior rib을 침범한다든지 하여 수술기법상

완전 절제가 안 되었던 환자들이 대상에서 제외되었기 때문이다.

(2) 자료분석

대상 환자들에 대하여 후향적 연구(retrospective analysis)를 통해, 환자들의 나이, 성비, 암세포 조직형 등의 환자 특성을 살펴보고 임상적 병기 및 수술 후 병기 간의 비교, 재발부위 및 그 비율, 수술 후 재발없이 생존하고 있는 환자들에 대한 relapse-free survival rate 등을 분석하였고 그에 대한 survival curve를 그렸다. 의무기록 열람시에 외래 추적 조사가 중단되거나 하여 자료가 부족할 경우에는 전화 및 서신 연락, 거주지의 면, 동사무소 조회 등을 통해 자료를 수집하여 보충하였다. 통계기법으로는 Kaplan-Meier씨 법을 써서 생존곡선을 그렸고 그 통계적 유의성을 Log-rank test 및 Wilcoxon test로써 검정하였다.

III. 결 과

(1) 환자 특성

환자는 남자가 157명, 여자가 30명으로 남녀 성비는 6:1 이었고 연령분포는 23세에서 74세로 나이 분포의 중앙값은 58세였으며 성별에 따른 나이의 중앙값의 차이는 없었다(표 1).

Table 1. Clinical characteristics of the patients.

	men	women	total
number	157	30	217
age distribution (median age)	26 - 74 (58)	23 - 73 (58)	
pulmonary function tests			
FVC(L)	3.43 ± 0.66	2.21 ± 0.44	
FEV1.0	2.41 ± 0.71	1.68 ± 0.58	

또한 세포형의 분포를 살펴 보면 편평상피 세포암이 약 63%, 선암이 21%를 차지하였다(표 2).

Table 2. Distribution of cell types

cell type	number(%)
squamous cell carcinoma	137 (63.2%)
adenocarcinoma	46 (21.2%)
adenosquamous cell carcinoma	17 (7.8%)
large cell carcinoma	13 (6.0%)
others*	4 (1.8%)

*Other histologic cell types include 2 giant cell carcinoma, 1 adenoid cystic carcinoma, 1 carcinoid tumor.

(2) 수술 전후의 병기 판정의 비교

처음에 분석대상이 되었던 217명의 수술 전후의 병기판정을 비교하였을때 131예에서 일치하여 약 59.9%의 일치율을 보였다. 특히 31%가량인 67례에서 병기의 상향조정(upstaging)이 이루어졌고 임상적으로 절제가 능하다고 판단하여 수술을 시도했으나, 수술장에서 흉곽절개술하에 확인하였을때 병기가 stage IIIb임이 확인되어 절제불가능하였던 경우도 23례에서 관찰되어 10%나 된 것은 주목할 만하다고 하겠다(표 3). 한편 흉곽절개술을 시행하였던 환자중에서는 임상적으로도 절제불가능하다고 의심되었던 IIIb병기의 환자가 12명이나 되었는데 그러한 이유로는 환자 나이가 젊거나 performance status가 양호하여 일단 환자에게 근치적 절제술의 가능성을 시도하고자 하였기 때문이었는데, 결국 모두 다 절제 불가능한 것으로 판정이 되었다. 즉 임상적으로 절제 불가능이 의심되었을 경우에는 구태여 수술을 시도할 필요가 없을 것으로 생각된다.

Table 3. Differences between clinical staging and postoperative pathologic staging.

initial clinical staging(No. of patients)			pathologic staging(No. of patients)		(%)
stage I	(129)	→	stage II	(28)	
			IIIa	(7)	
			IIIb	(7)	
stage II	(25)	→	stage I	(5)	
			IIIa	(9)	
			IIIb	(2)	
stage IIIa	(49)	→	stage I	(6)	
			II	(8)	
			IIIb	(14)	
total			86		(40.1%)

수술 전후의 병기판정의 차이를 T병기와 N병기에 따라 구분하여 분석한 결과는 표 4, 5 와 같다.

즉 T stage의 차이가 38례(43%)에서 관찰되었으며, 그 대부분에서 upstaging이 되었다. 한편 N stage의 차이는 67례(77%)에서 관찰되어 그 차이가 좀 더 심했고, 이 중 45례에서는 upstaging이 되었지만 반면에 22례에서는 downstaging이 관찰되어 수술 전의 N stage판정은 불확실성이 큼을 보여 주었다.

(3) 재발 부위 및 재발을 분석

의무기록 열람등의 자료 조사를 통해 재발을 확인하였던 경우는 모두 52례로써 이를 분석해보면 절제부위나 인접한 흉곽 등에서 재발한 regional recurrence가 59%였고, distant metastasis는 31%로 나타났는데 이를 좀더 구체적으로 살펴보면 brain 21%, bone 14%, liver 4%등의 순서로 관찰되었다. 하지만 완전 절제술을 받았던 170명 중 외래 추적 관찰 도중에 탈락자가 다수 있으며, 이들 중에는

Table 4. Differences between preoperative & postoperative T stage

preoperative stage(No. of patients)			postoperative stage(No. of patients)	
T1	(31)	→	T2	(5)
			T4	(1)
T2	(156)	→	T1	(4)
			T3	(6)
			T4	(14)
T3	(14)	→	T2	(4)
			T4	(4)
total			38	

Table 5. Differences between preoperative & postoperative N stage

preoperative stage(No. of patients)			postoperative stage(No. of patients)	
N0	(122)	→	N1	(28)
			N2	(5)
			N3	(1)
N1	(27)	→	N0	(5)
			N2	(10)
N2	(29)	→	N0	(8)
			N1	(9)
			N3	(1)
total			67	

재발하거나 하여 사망한 예가 많을 가능성이 있어 수술 후의 재발율을 분석하는데는 무리가 있었다. 한편 세포형(histologic cell type)이나 병기에 따른 재발 부위의 차이점을 분석하여 보았으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다.

(4) Relapse-free duration

수술 후 재발이 확인되었던 환자 52례를 수술 후 병기에 따라 구분하여 술후 병기및 relapse-free duration을 살펴보았는데(표 6), 병기에 따른 relapse-free duration은 관찰되지 않았으며 또한 cell type에 따른 relapse-

free duration의 차이도 관찰되지 않았다.

(5) Relapse-free survival rate

수술 후 재발하지 않고 최소한 1년 이상 추구 관찰기간을 가지며 생존한 환자들을 대상으로 하였을 때 stage I 93례, stage II 40례, stage IIIa 32례가 분석가능하였으며, 수술후 재발하지 않고 생존한 환자들은 그 3년 생존율이 각각 stage I 73%, stage II 53%, stage IIIa 48%였고 병기에 따른 유의한 차이가 관찰되었다. 즉 병기가 진행될수록 재발율이 높았다(그림 1).

Table 6. Relapse-free duration in recurred NSCLC patients after complete resection according to its stage.

stage No. of recurred patients		median value of relapse-free duration(months)
I	23	9
II	15	11
IIIa	14	6
p value > 0.05		

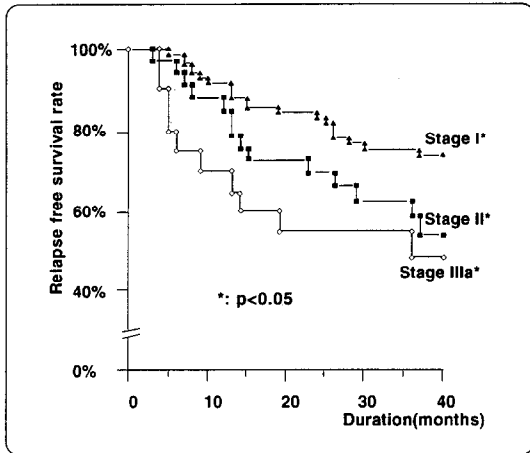


Fig. 1. Relapse-free survival rate of patients with NSCLC

IV. 고 안

비소세포 폐암은 아직도 그 장기 생존율(long-term survival rate)이 나쁜 질병으로 미국에서의 보고에 의하면 그 완치율(overall cure rate)이 채 10%를 넘지 못하고 있는 치명적인 질병이다²⁾. 더구나 전체 비소세포 폐암 환자의 15%이내만이 근치적 절제술의 적용대상이 되고 나머지 대부분은 진단 당시에 수술적 절제 범위를 넘어 진행되어 있기 때문에 더욱 더 폐암의 예후를 나쁘게 하고 있다. 이러한 제한점을 극복하고자 폐암을 조기에 발견하려는 많은 시도가 있어 왔음에도 불구하고 아직 뚜렷한 성과를 거두지 못한 실정이다³⁾. 또한 비소세포 폐암의 경우 항암 화학요법 약제에 대한 반응율이 20% 전후이고 복합 항암화학 요법을 하여도 30-70% 정도밖에 반응을 보이지 못하며⁴⁾ cisplatin 제제를 포함한 항암 화학 요법 및 고용량 방사선 요법(high-dose radiation)의 병합 요법이나 CHART(continuous hyperfractionated accelerated RT)등의 다양한 방사선 치료법이 제시되고 있으나 그 역할은 아직 확립된 것이 없다⁵⁻⁸⁾. 결국 현재까지의 비소세포 폐암의 치료법은 전통적인 근치적 절제술이 거의 유일한 완치방법이라고 할 수 있겠다. 이러한

근치적 절제술을 비소세포 폐암 환자에 적용하는데 있어 수술전의 정확한 병기 판정은 필수적인 요건이 아닐 수 없으며 환자의 수술전 병기가 그 환자의 장기 예후에 절대적인 영향을 미치게 됨은 잘 알려져 있다. 본 연구에서도 병기에 따른 환자들의 relapse-free survival rate는 병기 I에서 73%, 병기 II에서 53%, 병기 IIIa에서 48%로 분석되었고 병기에 따른 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다. 물론 폐암 환자의 장기예후는 환자군의 특성에 따라 차이가 있을 수 있을 것이며 국내문헌보고를 살펴 보면 3년 생존율이 병기 I에서 72%⁹⁾-84%¹⁰⁾, 병기 II에서 60.4%¹⁰⁾-69.8%⁹⁾등으로 보고된 바가 있고 또한 다른 보고에서도 비소세포 폐암의 5년 생존율을 병기 I,II,III에서 각각 71%, 29%, 21%로 보고한 바가 있다¹¹⁾. 이처럼 환자의 예후에 결정적 요인으로 작용하는 병기의 판정은 그러나 항상 명백한 것은 아니어서 본 연구 결과에서 보는 것처럼 수술 전후의 병기 판정의 차이가 약 40%로 나타난 점은 주목할 만하다고 하겠다. 또한 그 중의 대부분인 31%가량에서 병기의 상향조정(upstaging)이 이루어졌고 수술전, 절제가 가능하다고 판단되었으나 결국 절제가 불가능하였던 경우가 10%에 달했던 점은 수술 전 병기의 판정이 부정확할 수 밖에 없음을 보여주고 있으며 수술 전의 절제 가능성 판정 여부가 환자의 치료방침을 결정하는데에 도움이 됨은 자명하나 결코 절대적인 기준이 될 수 없음을 시사한다고 하겠다. 한편 이러한 병기 불일치의 경우를 T 병기 및 N병기에 따라 구분하였을때 특히 N 병기의 불일치가 더 심했고, 또한 N병기의 경우 병기가 상향조정(upstaging)된 경우 뿐만이 아니라, 병기가 하향조정(downstaging)된 경우도 많아서 임상에서 그 판정에 애를 먹는 N 병기 결정의 어려움을 잘 보여주고 있다. 이와 비슷한 연구로 오 등은¹²⁾, 수술을 시도하였으나 절제가 불가능하였던 비소세포 폐암 환자의 분석에서 기존의 방사선학적 검

사인 CT, MRI등이 림프절이나 종격동 구조물 등의 침범 여부를 구분하는데에 많은 제한점이 있음을 지적한 바 있다. 즉 수술 전의 병기 판정에 있어서 CT의 종격동 림프절 침범 여부에 대한 민감도와 특이도는 각각 52%, 69%에 불과하고, 종양의 종격동 내 구조물의 침범 여부에 대한 민감도와 특이도 또한 각각 63%, 84%에 불과하다는 다른 보고¹³⁾와 더불어 본 연구 결과는 절제가 불가능할지 모른다는 의심이 들 때에도 종격동경이나 개흉술을 시도해야 한다는 점을 강력히 뒷받침 한다고 하겠다. 특히 한국에서처럼 결핵의 유병율이 높은 나라에서는 방사선학적 소견상으로 보이는 림프절의 크기 정도에 따른 구분만으로는 양, 악성 여부를 판정하기가 어렵고 가능한 한 조직학적 확인을 해야 한다고 말할 수 있다.

한편 재발 부위 및 재발율을 분석하였을 때, 병기나 세포형에 따른 차이점은 관찰되지 않았는데 이는 “선암(adenocarcinoma)의 경우에는 뇌 등에 원격전이를 잘한다”라는 기존의 통념과는 차이가 났다. 하지만 분석례가 많지 않고 추적 관찰 도중에 탈락자가 있는 점 등을 고려할 때 성급히 결론을 내리기에 는 무리가 있음을 지적하지 않을 수 없다. 그리고 재발예들을 대상으로 분석하였을 때 병기나 세포형에 따른 수술 후 재발 시점까지의 시간 (relapse-free duration)은 차이가 나지 않았다. 이는 간접적으로, 임상적으로는 확인이 되지 않으나 절제 이전에 이미 미세전이(micrometastasis)가 있었을 것이며 이에 의해 재발되었을 것이라는 것을 추측케 한다고 할 수 있다.

V. 요 약

배경 : 비소세포 폐암은 미국에서 암 사망을 원인 중의 1위를 차지하고, 또한 한국에서도 위암, 간암에 이어 3위를 차지할 만큼 흔하고 중요한 질병이다. 이러한 비소세포 폐암

의 완치를 위한 많은 치료적 접근방법이 시도되었으나 아직도 근치적 절제술만이 완치를 기대할 수 있는 거의 유일한 방법이라고 하겠다. 따라서 수술 전의 정확한 병기 판정 및 이에 다른 근치적 절제술은 환자의 장기 생존을 결정짓는 중요한 요인이라고 할 수 있을 것이다. 이에 본 연구는 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 수술 전후의 병기 판정을 비교하여 그 일치율을 평가하고 수술 후의 재발율 및 재발 부위등을 알아 보았고 병기에 따른 장기 예후를 생존 곡선을 그려 알아 보고자 하였다.

방법 : 서울 대학교 병원에서 완치를 목적으로 개흉술을 시행받았던 환자들 중 모두 217명의 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 하여 의무기록을 열람, 분석하는 후향적 연구를 시행하였다. 특히 완전 절제가 가능하였던 170명의 환자들을 대상으로 하여 재발율 및 재발부위, 장기 생존곡선을 분석하였다.

결과 : 217명의 대상환자들 중 남자가 157명, 여자가 30명으로 그 성비는 5:1 이었고 나이의 분포는 23세에서 74세까지 다양했으며, 그 중앙값은 58세로 남, 여 간에 차이가 나지 않았다. 수술 전후의 병기가 차이가 나는 경우가 약 40%에 달했으며 특히 T 병기보다 N 병기의 차이가 두드러졌다. 병기 및 조직형에 따른 재발율이나 재발 부위의 차이 등은 관찰되지 않았으며, 병기에 따른 생존곡선을 그렸을 때, 그 relapse-free survival rate는 병기 I, II, IIIa에서 각각 73%, 53%, 48%로 나타났다.

결론 : 수술 후의 조직학적 병기(pathologic staging)가 비소세포 폐암의 예후를 결정짓는 가장 중요한 요인으로 작용하며 따라서 정확한 병기 결정이 필수적이다. 그러나 수술 전의 임상적 병기가 이를 정확히 예측해 주지는 못하므로 술전 병기가 치료방침을 결정하는 절대적인 기준으로는 작용하지 못한다. 따라서 수술 전후의 병기의 차이를 줄일 수 있는 새로운 진단적 기술의 개발이 요구된다.

참 고 문 헌

- 1) 안동희 : 암 등록 사업과 암으로 인한 사망-연도별 추이. 대한 의학 협회지 36(3): 292, 1992
- 2) Belani CP: Multimodality management of regionally advanced non-small-cell lung cancer. Seminars in Oncology 20(4): 302, 1993
- 3) Tockman MS, Frost JK, Stitik FP: Screening and detection of lung cancer, in Aisner J(ed.): Lung cancer. p 25 New York. NY, Churchill Livingstone. 1985
- 4) Murren JR, Buzaid AC: Chemotherapy and radiation of non-small-cell lung cancer. Clinics in Chest Medicine 14: 161, March 1993
- 5) Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra MS, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei III EF, Green MR: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 323: 940, 1990
- 6) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: Possible survival benefit with > 69.6 Gy in favorable patients with radiation therapy oncology group stage III non-small-cell lung carcinoma: Report of radiation therapy oncology group 83-11. J Clin Onc 8(9): 1543, 1990
- 7) Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, Birch R, Omura G, Perez CA, Greco FA: Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. Ann Int Med 113: 33, 1990
- 8) Schecke-Koning C, Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A, Renaud A, Rodriguez P, Schuster-Uitterhoeve L, Sculier J, Zandwijk N, Bartelink H: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 326: 524, 1992
- 9) 이두연, 김해균, 조범구, 홍승록, 김성국, 김주황: 원발성 폐암의 장기 성적. 대한 흉부외과 학회지 20: 328, 1987
- 10) 서동만, 김용진, 김주현: 원발성 폐암의 외과적 치료 및 장기 성적. 대한 흉부외과 학회지 18: 506, 1985
- 11) 함시영, 성숙환, 김주현: 원발성 폐암 수술의 장기 성적. 대한 흉부외과 학회지 20: 730, 1987
- 12) 오연목, 모은경, 정만표, 유철규, 김영환, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철: 수술시 절제가 불가능하였던 비소세포 폐암 환자에 대한 분석. 결핵 및 호흡기 질환 41: 97, 1994
- 13) Webb WR : CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma. Radiology 178: 705, 1991