

□ 원 저 □

비소세포 폐암의 근치적 절제술 후 예후 인자 분석 및 IIIa 병기에서의 보조 요법의 효과에 대한 연구

연세대학교 의과대학 암센터-암연구소¹, 호흡기 내과², 흉부외과학 교실³

조세행^{1,2} · 정경영³ · 김주항¹ · 김병수¹ · 장 준² · 김성규² · 이원영²

= Abstract =

The effects of adjuvant therapy and prognostic factors in completely
resected stage IIIa non-small cell lung cancer

Se Haeng Cho, Kyung Young Chung, Joo Hang Kim, Byung Soo Kim
Joon Chang, Sung Kyu Kim, Won Young Lee

Yonsei Cancer Center, Institute for Cancer Research¹

Department of Internal Medicine², Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery³

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Surgical resection is the only way to cure non-small cell lung cancer(NSCLC) and the prognosis of NSCLC in patients who undergo a complete resection is largely influenced by the pathologic stage. After surgical resection, recurrences in distant sites is more common than local recurrences. An effective postoperative adjuvant therapy which can prevent recurrences is necessary to improve long term survival. Although chemotherapy and radiotherapy are still the mainstay in adjuvant therapy, the benefits of such therapies are still controversial. We initiated this retrospective study to evaluate the effects of adjuvant therapies and analyze the prognostic factors for survival after curative resection.

Method : From 1990 to 1995, curative resection was performed in 282 NSCLC patients with stage I, II, IIIa. Survival analysis of 282 patients was performed by Kaplan-Meier method. The prognostic factors, affecting survival of patients were analyzed by Cox regression model.

Results : Squamous cell carcinoma was present in 166 patients(59%) ; adenocarcinoma in 86 patients(30%) ; adenosquamous carcinoma in 11 patients(3.9%) ; and large cell undifferentiated carcinoma in 19 patients(7.1%). By TNM staging system, 93 patients were in stage I ; 58 patients in stage II ; and 131 patients in stage IIIa. There were 139 postoperative recurrences which include 28 local and 111 distant failures(20.1% vs 79.9%). The five year survival rate

was 50.1% in stage I ; 31.3% in stage II ; and 24.1% in stage IIIa($p < 0.0001$). The median survival duration was 55 months in stage I ; 27 months in stage II ; and 16 months in stage IIIa. Among 131 patients with stage IIIa, the median survival duration was 19 months for 81 patients who received postoperative adjuvant chemotherapy only or chemo-radiotherapy and 14 months for the other 50 patients who received surgery only or surgery with adjuvant radiotherapy($p=0.2982$). Among 131 patients with stage IIIa, the median disease free survival duration was 16 months for 21 patients who received postop. adjuvant chemotherapy only and 4 months for 11 patients who received surgery only($p=0.0494$). In 131 patients with stage IIIa, 92 cases were in N2 stage. The five year survival rate of the 92 patients with N2 was 25% and their median survival duration was 15 months. The median survival duration in patients with N2 stage was 18 months for those 62 patients who received adjuvant chemotherapy and 14 months for the other 30 patients who did not($p=0.3988$). The median survival duration was 16 months for those 66 patients who received irradiation and 14 months for the other 26 patients who did not($p=0.6588$). We performed multivariate analysis to identify the factors affecting prognosis after complete surgical resection, using the Cox multiple regression model. Only age($p=0.0093$) and the pathologic stage($p < 0.0001$) were significant prognostic indicators.

Conclusion : The age and pathologic stage of the NSCLC patients are the significant prognostic factors in our study. Disease free survival duration was prolonged with statistical significance in patients who received postoperative adjuvant chemotherapy but overall survival duration was not affected according to adjuvant therapy after surgical resection.

Key Words : non-small cell lung cancer(NSCLC), prognostic factors, adjuvant therapy, overall survival, disease free survival, 5 year survival

서 론

비소세포 폐암의 근치적 치료는 수술적 절제에 주로 의존하고 있고 근치적 수술을 받은 환자의 예후는 주로 수술당시의 병기에 의해 영향을 받으며 진행된 병기의 환자일수록 총 생존기간 및 무병 생존기간이 현저하게 단축됨이 많은 연구자에 의해 보고되었다⁵⁾. 근치적 수술 후의 재발은 수술부위보다는 원격전이에 의한 재발이 흔하

므로, 환자의 생존율을 향상시키기 위해서는 수술 후의 재발을 억제할 수 있는 효과적인 보조 요법이 필요하다. 수술 후의 보조 요법은 방사선 조사, 항암제 치료가 있으나 각각의 치료 방법에 따른 치료 결과는 연구자에 따라 상이한 결과를 보이고 있다. 아직까지 국내에서는 폐암의 근치적 수술 후의 예후 인자 및 보조 요법의 효과에 대한 체계적인 연구 보고가 거의 없는 형편이다. 이에 연구자는 1990년 1월부터 1995년 12월까지 연

세대학교 의과대학부속 세브란스 병원 흉부외과에서 근치적 절제술을 시행받은 282명의 환자를 대상으로 수술 후의 예후 인자 규명 그리고 수술 후 보조 요법의 효과를 분석하여 향후의 치료 계획 수립에 이용하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 비소세포 폐암으로 근치적 절제술을 시행받은 병기 I, II, IIIa의 비소세포 폐암 환자 282례를 대상으로 하였으며, 불완전 절제가 되거나 수술 후 1개월 이내에 사망 또는 재발한 환자는 본 연구에서 제외하였다. 대상 환자의 조직학적 유형은 squamous carcinoma, adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma, large cell undifferentiated carcinoma의 4가지로 분류하였으며 환자의 전신 수행 상태는 ECOG를 기준으로 0-2에 해당하였다 (Table 1). 수술 후 항암제 치료로는 Cisplatin을 포함하는 복합항암제 치료를 시행하였고 방사선 치료로는 총 5000-6000 rad를 5-6주간 주 5회 1일 200 rad씩 분할조사하여 시행하였다.

2. 연구 방법

본 연구에서 환자의 총 생존기간은 수술시부터 사망일까지로 산정하였고 무병 생존기간은 수술시부터 처음으로 전이 병소가 나타날 때까지의 기간으로 산정하였으며 폐암의 조직학적 유형은 squamous type과 nonsquamous type으로 분류하여 통계처리하였다. 종양의 크기는 절제된 종양의 장경을 기준으로 하였고 수술방법은 폐절제술, 엽절제술, 양엽절제술, 설상절제술의 4가지로 분류하였으며 종양의 위치는 크게 우측과 좌측의 2

가지로 분류하였다. 그리고 수술 후 보조요법의 효과 판정을 위해 항암제 치료를 받은 군과 안받은 군, 방사선 조사를 받은 군과 안받은 군, 항암제 치료-방사선 조사를 모두 받은 군과 안받은 군의 3군의 치료 성적을 비교 분석하였다. 또한 대상 환자는 재발한 군과 재발하지 않은 군의 2가지로 분류되었고 재발군은 재발 장소에 따라 국소 재발군과 원격전이군으로 분류하였다.

Table 1. Clinical characteristics of patients

중앙 연령-58세(범위 30-79)			
성별(명) 남-235 여-47			
조직형(명)(%)			
squamous carcinoma			166(59)
adenocarcinoma			86(30)
adenosquamous carcinoma			11(3.9)
large cell undifferentiated carcinoma			19(7.1)
병기(TNM stage)(명)			
I : 93	T1NO- 9	II : 58	T1N1- 3
	T2NO-84		T2N1-55
IIIa ; 131	T3NO-19		
	T3N1-20		
	T3N2-26		
	T1N2- 4		
	T2N2-62		
수술 방법			
폐절제술(pneumonectomy)	-	155	
엽절제술(lobectomy)	-	88	
양엽절제술(bilobectomy)	-	38	
설상절제술(wedge resection)	-	1	

3. 통계분석

총생존율 및 무병생존율은 수술 당시를 기준으로 Kaplan-Meier method 및 Log rank test를 이용하여 산정하였고 생존율에 영향을 미치는 예후 인자는 Cox regression model을 이용하여 다중 변

수 분석 및 단일 변수 분석을 시행하여 결정하였으며 각 집단간의 통계적인 차이는 χ^2 및 Student t-test를 이용하여 결정하였다. 통계적 유의 수준은 신뢰구간 95%를 기준으로 p값 0.05 미만을 기준으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 일반적 특성

가. 흡연력과 중양의 조직학적 유형과의 상관성

흡연자는 228명이었으며 이중 156명(68.4%)이 편평세포암이었고 비흡연자는 54명이었으며 이중 10명(18.5%)이 편평세포암이었다. 흡연 여부에 따른 조직학적 유형은 흡연자에서 비흡연자보다 조직학적으로 편평세포암이 통계적으로 의미있게 많았다($p < 0.0001$).

나. 수술 후 재발 양상

수술 후 재발한 환자는 139명이었고 국소 재발이 28예, 원격전이가 111예였다. 원격 전이는 뇌전이(40예), 골전이(23예), 반대측 폐전이(21예), 간전이(14예), 췌장상 임파절전이(9예), 부신 전이(2예), 신장 전이(1예), 피부 전이(1예)의 순이었다.

2. 생존율 분석

가. 병기 I, II, IIIa에 따른 생존율

대상 환자의 총 생존율 및 무병 생존율은 수술 당시 병기에 따라서 통계적으로 유의한 차이를 보였으며($p < 0.0001$) 병기가 진행될수록 생존율은 현저하게 감소하였다(Fig. 1). 병기 I환자 93명의 5년 생존율(5 year overall survival)은 50.1%이었고 중앙 생존 기간은 55개월, 평균 생존 기간은 50개월이었다. 병기 II환자 58명의 5년 생존율은 31.3%이었고 중앙 생존 기간은 27개월, 평균 생

존 기간은 34개월이었다. 무병 생존 기간은 총 58명 중 32명이 재발하여 5년 무병 생존율은 17.8%이었고 평균 무병 생존 기간은 24개월, 중앙 무병 생존 기간은 16개월이었다. 병기 IIIa환자 131명의 5년 생존율은 24.1%였고 중앙 생존 기간은 16개월, 평균 생존 기간은 28개월이었다. 무병 생존 기간은 131명 중 80명이 재발하여 5년 무병 생존율은 20.8%이었고 평균 무병 생존 기간은 22개월, 중앙 무병 생존 기간은 11개월이었다(Fig. 1).

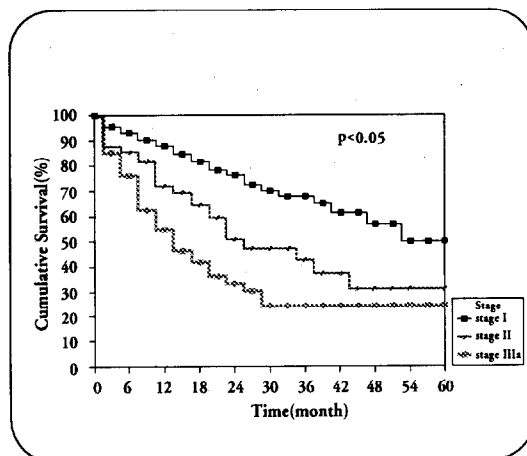


Fig. 1. Overall survival by stage in patient with Non-small cell lung cancer after radical surgery

나. stage IIIa군 중 T3N0, T3N1군과 anyT, N2군간의 생존율 비교

총 131명 중 N2군은 92명이었고 non-N2군은 39명이었다. N2군 환자 92명의 중앙 생존기간은 15개월, 평균 생존기간은 28개월이었고 non-N2군 환자 39명의 중앙 생존기간은 16개월, 평균 생존기간은 25개월이었다($p=0.9807$). 또한 N2군의 중앙 무병 생존기간은 11개월, 평균 무병 생존기간은 21개월이었고 non-N2군의 중앙 무병 생존 기

간은 9개월, 평균 무병 생존기간은 22개월로 분석되었다($p=0.9354$). N2군의 5년 총 생존율은 25%, 5년 무병 생존율은 15%였고 non-N2군의 5년 총 생존율은 22.2%, 5년 무병 생존율은 25.6%이었다.

다. Stage IIIa환자에서 수술 후 보조 요법의 종류에 따른 생존율

총 생존기간과 무병 생존기간 모두 수술 후 항암제 치료를 시행받지 않은 군보다 시행받은 군에서 길었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 항암제 치료 및 방사선 치료를 모두 시행받은 군과 방사선요법이나 항암 화학 요법의 어느 한가지만 시행받거나 수술만 시행받은 군간에 총 생존기간과 무병 생존기간 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

(1) 수술 후 항암제 투여군과 비투여군간의 생존율

Stage IIIa환자 중 수술 후 항암제 치료만을 시행받거나 항암제 치료와 방사선 치료를 모두 시행 받은 환자 81명의 평균 생존기간은 29개월, 중앙 생존기간은 19개월이었고 수술만 시행받거나 수술후 방사선 치료만을 받은 환자 50명의 평균 생존기간은 25월, 중앙 생존기간은 14개월이었다($p=0.2982$). 또한 항암 화학 요법을 시행 받은 환자 81명의 평균 무병 생존기간은 22개월, 중앙 무병 생존기간은 12개월이었고 수술만 시행받거나 수술 후 방사선 요법만을 시행받은 환자 50명의 평균 무병 생존기간은 20개월이었으며 중앙 무병 생존 기간은 8개월이었다($p=0.1071$). Stage IIIa환자중 수술만을 시행받은 환자는 11명이었고 수술 후 항암제 투여를 받은 환자는 21명이었다. 수술만을 받은 환자의 중앙 무병 생존기간은 4개월, 수술 후 항암제 투여만을 받은 환자의 중앙 무병 생존기간은 16개월로 분석되었다

($p=0.0494$)(Fig. 2).

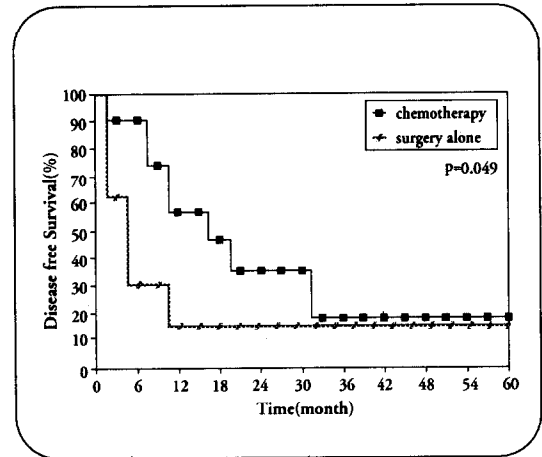


Fig. 2. Disease free survival by chemotherapy in patient with Non-small cell lung cancer after radical surgery

(2) 수술 후 항암제 투여 및 방사선 조사를 모두 받은 군과 그렇지 않은 군간의 생존율

Stage IIIa환자 중 수술 후 항암 화학 요법 및 방사선 조사를 모두 받은 환자(이하 A군이라 칭함) 60명의 평균 생존기간은 29개월, 중앙 생존기간은 19개월이었고 수술 후 방사선 단독, 항암 화학요법 단독, 또는 수술만 받은 환자(이하 B군이라 칭함) 71명의 평균 생존기간은 26개월, 중앙 생존기간은 14개월이었다($p=0.1773$). 또한 A군 60명의 평균 무병 생존기간은 27개월, 중앙 무병 생존기간은 11개월이었고 B군 71명의 평균 무병 생존기간은 21개월, 중앙 무병 생존기간은 9개월이었다($p=0.2990$).

라. N2 stage 환자에서의 생존율

N2 병기 환자 92명의 5년 생존율은 25.0%이었고 평균 생존기간은 28개월, 중앙 생존기간은 15개월이었다. 또한 이들의 5년 무병 생존율은 15.0%이었고 평균 무병 생존기간은 21개월, 중앙 무병

생존기간은 11개월이었다.

(1) N2 stage환자에서 수술 후의 보조 요법에 따른 생존율

(가) 수술 후 항암제 투여군과 비투여군의 생존율

수술 후 항암 화학 요법을 받은 환자(이하 A군으로 칭함) 62명의 평균 생존기간은 30개월, 중앙 생존기간은 18개월이었고 항암 화학 요법을 받지 않은 환자(이하 B군으로 칭함) 30명의 평균 생존기간은 25개월, 중앙 생존기간은 14개월이었다($p=0.3988$). 또한 A군의 평균 무병 생존기간은 22개월, 중앙 무병 생존기간은 13개월이었으며 B군의 평균 무병 생존기간은 18개월, 중앙 무병 생존기간은 7개월이었다($p=0.0955$).

(나) 수술 후 방사선 조사를 받은 군과 안 받은 군과의 생존율

수술 후 방사선 조사를 받은 환자(이하 A군으로 칭함) 66명의 평균 생존기간은 28개월, 중앙 생존기간은 16개월이었고 방사선 조사를 받지 않은 환자(이하 B군으로 칭함) 26명의 평균 생존기간은 28개월, 중앙 생존기간은 14개월이었다($p=0.6588$). 또한 A군의 평균 무병 생존기간은 21개월, 중앙 무병 생존기간은 11개월이었고 B군의 평균 무병 생존기간은 22개월, 중앙 무병 생존기간은 11개월이었다($p=0.7915$).

3. 재발한 환자에서 원격 전이와 국소 재발에 영향을 미치는 인자

가. 방사선 조사여부

수술 후 재발한 환자에서 수술 후 방사선 요법을 시행 받은 환자는 90명이었고(A군이라 칭함) 방사선 요법을 시행받지 않은 환자는(B군이라 칭함) 49명이었다. A군에서는 17명, B군에서는 11명이 국소재발하여 양군사이에 국소 재발 및 원

격 전이의 빈도에 있어서 차이가 없었다($p=0.7805$).

나. 조직형

수술 후 재발한 환자에서 편평 상피암은 76명, 비편평 상피암은 63명이었고 편평 상피암군에서는 18명이 국소 재발하였으며 비편평 상피암군에서는 10명이 국소 재발하여 조직형에 따른 재발 양상에 있어서 양군간에 통계적으로 의미있는 차이를 발견할 수 없었다($p=0.3520$).

다. TNM stage

문헌 고찰에 의하면 국소 재발은 진행된 병기에서, 원격 전이에 의한 재발은 초기의 병기에서 많다고 보고되었다. 본 연구에서는 조기병기(I, II)에서의 국소 재발율(18%)과 진행된 병기(IIIa)에서의 국소 재발율(21.8%)간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.7371$).

4. Cox regression model을 이용한 예후 인자 분석

환자의 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 알아보기 위하여 Cox regression survival & hazard model을 이용한 다중 변수 회귀 분석을 시행하였다. 회귀 분석상 환자의 수술 당시 연령($p=0.0093$)과 병기($p<0.0001$)만이 통계학적으로 유의있는 예후 인자로 나타났다. 환자의 성별, 세포형, 수술방법, 중앙의 위치, 수술 후 보조 요법의 시행여부등은 유의한 예후 인자로 나타나지 않았다($p>0.05$)(Table 2).

고 찰

비소세포폐암에서 병기가 진행될수록 총 생존

Table 2. Multivariate analysis of prognostic factors

예 후 인 자	p value
Stage	0.0000
Age	0.0093
Histology	0.6686
Chemotherapy	0.3523
Radiotherapy	0.2469
Operation method	0.1675
Sex	0.8827
Tumor location	0.8329
흡연력	0.4329

기간 및 무병 생존기간이 단축된다는 것은 지금까지의 임상 연구 보고에서 잘 알려져 있다⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. 일반적으로 비소세포폐암에서의 근치적 수술은 TNM병기 I, II기와 일부의 III기에서 시행가능하다⁽⁴⁾. 근치적 절제가 이루어진 비소세포폐암에서의 5년 생존율은 보고자에 따라서 약간의 차이가 있으나, I기에서는 70%내외, II기에서는 40%내외 그리고 IIIa기에서는 30%내외로 알려져 있다⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾. 본 연구에서의 5년 생존율은 I기에서는 50.1%, II기에서는 31.3%, IIIa기에서는 24.1%로 대체로 다른 문헌에서의 보고와 비슷하였으나 I기에서는 다른 문헌에 비해 낮은 생존율을 보였다⁽⁸⁾. 각 병기에 따른 정중 생존기간은 I기에서는 55개월, II기에서는 27개월로 다른 문헌의 각각 59개월, 26개월과 비슷한 결과를 보였으나 IIIa기에서는 16개월로 다른 문헌의 12개월에 비하여 비교적 좋은 성적을 보였다⁽⁹⁾. 각 병기에 따른 정중 무병 생존기간은 I기에서는 46개월, II기에서는 16개월, IIIa기에서는 11개월로 나타나 병기가 진행될수록 조기에 재발되는 것으로 분석되었다. 근치적 절제가 시행된 비소세포 폐암에서 종괴의 크기보다는 림프절 전이 정도가 생존 및 재발에

더 큰 영향을 미친다고 보고되었고 본 연구에서도 IIIa군을 대상으로 이들을 N2군과 비 N2군으로 나누어 양군간의 생존율 및 재발율을 비교 분석하였다. N2군의 5년 총 생존율은 25%로서, 비 N2군의 22.2%와 비슷하였으나, N2군의 5년 무병 생존율은 15.0%로서 비 N2군의 25.6%에 비하여 낮은 경향을 보여 림프절 전이정도가 높을수록 조기에 재발하는 경향을 보였다⁽⁹⁾. 근치적 절제가 이루어진 비소세포 폐암에서 수술 후의 항암제 투여가 생존율 향상에 기여하는가에 대해서는 많은 논란이 있으며 보고자에 따라서 많은 차이를 보이고 있다. 수술 후 항암제 투여가 무병 생존율 및 총 생존율의 향상에 효과적이라는 보고도 있으나⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ 통계적으로 의미있는 생존율의 향상을 관찰할 수 없었던 보고도 있다⁽¹²⁾⁽¹³⁾. 그러나 수술 후의 재발은 국소 재발보다는 원격 전이에 의한 경우가 많은데 이는 수술 당시 이미 존재하는 미세 전이 병소에서 기인한다는 추측이 지배적이다⁽¹⁴⁾. 본 연구에서도 수술 후 재발한 139명 중 28명(20%)만이 국소 재발이었고 나머지는 원격 전이에 의한 재발이었다. 이론적으로 근치적 수술 후 효과적인 항암제를 투여하여 원위부의 미세전이 병소를 제거할 수 있다면 재발 방지 및 생존율 향상을 기대할 수 있을 것이다. 본 연구에서는 근치적 절제술을 시행받은 IIIa병기 환자 중 항암제를 투여받은 군과 받지 않은 군의 총 생존율 및 무병 생존율을 비교함으로써 수술 후 항암제 치료의 효과를 평가하였다. 항암제 투여 군과 비투여군간에 정중 총 생존율에 있어서는 통계적으로 의미있는 차이를 발견할 수 없었으나 정중 무병 생존율에 있어서는 통계적으로 의미있는 차이를 발견할 수 있었다. 따라서 향후 수술 후의 항암제 투여가 생존율 향상에 미치는 영향에 대한 연구는 좀 더 많은 표본을 대상으로 여러기관에서 전향적인 연구로서 지속적으로 시행

되어 수술 후 항암제 투여가 생존율 향상에 기여함을 통계적으로 입증하여야만 할 것이다. 또한 수술 후 항암제 투여 및 방사선 치료를 모두 시행받은 군(이하 A군이라 칭함)과 수술만 받거나 수술 후 어느 하나의 보조 요법만을 시행 받은 군(이하 B군이라 칭함)의 총 생존율은 48.3%과 66.2%, 무병 생존율은 53.3%과 67.6%로서 A군의 치료 성적이 오히려 B군보다 낮은 것으로 분석되었다. 이는 수술 후 시행하는 보조요법의 부작용을 완화하기 위한 대증요법이 적절하지 못했다는 것을 반영하는 결과라고 생각할 수도 있다⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾. 또한 국소 재발 및 원격 전이를 줄이기 위해서 방사선 치료와 항암제 투여를 모두 시행하는 것과 다른 보조 요법과의 비교는 좀더 많은 환자를 대상으로 하는 전향적인 연구를 통하여 확인되어야 한다고 생각된다. 수술 후 방사선 치료를 시행한 군과 수술만을 시행받은 군의 정중 무병 생존율은 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다. N2기 환자를 대상으로하여 항암 화학요법의 효과를 분석한 결과 수술 후 항암제 투여군의 사망율 및 재발율은 50%, 51.6%로서 비투여군의 70%, 80%보다 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. N2기 환자에서 수술 후 방사선치료군의 사망율 및 재발율은 57.6%, 63.6%로서 비방사선 치료군의 53.8%, 53.8%보다 높거나 비슷한 경향을 보였다. 따라서 본 연구에서는 수술 후 보조 요법으로서 방사선 요법이 생존율 향상 및 재발 방지에 영향을 미치지 못하는 것으로 분석되었다. 이론적으로 수술 후 시행하는 방사선 요법은 항암 화학 요법과 같이 외과적으로 미처 제거되지 못한 미세 병소를 제거할 수 있다고 생각되어 방사선 요법이 근치적 수술 후 보조 요법으로서 시도되었고 일부 문헌에 의하면 수술 후 국소 재발의 방지에 방사선 요법이 효과가 있다고 보고하고 있다⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

본 연구에서도 방사선 조사를 받은 군과 받지 않은 군의 국소재발율은 각각 18.9%, 28.9%로서 방사선 요법군에서 국소 재발율이 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 문헌에 의하면 편평 상피암보다 비편평 상피암(선암등)에서 수술 후 원격전이가 더 많이 발생한다고 보고하였다⁽²¹⁾. 본 연구에서는 편평상피암과 비편평상피암의 국소 재발율은 각각 23.7%, 15.9%로서 편평 상피암에서 국소 재발율이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다. 또한 문헌 고찰에 의하면 국소 재발은 진행된 병기에서, 원격전이에 의한 재발은 초기의 병기에서 많다고 보고되었으나 본 연구에서는 초기 병기와 진행 병기간에 국소 재발율에 있어서 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 수술 후 환자의 예후에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위하여 Cox regression model에 의한 다중 변수 회귀분석을 시행하였다. 흡연력의 유무, 조직형, 수술 방법, 성별, 종양의 위치등에서는 환자의 생존율과 통계적으로 유의한 상관성을 발견할 수 없었고 age와 TNM병기에 의한 stage만이 통계적으로 유의한 예후인자로 나타났다⁽²²⁾⁽²³⁾. 통계적으로 유의한 두 변수에 대하여 Cox regression survival & hazard model을 이용하여 단일 변수 분석을 시행한 결과 stage가 증가할수록 survival은 감소하고 hazard는 증가하는 경향을 보여 TNM stage의 중요성을 다시한번 확인할 수 있었다. 또한 연령을 이용한 단일 변수 분석에서도 동일한 결과를 얻을 수 있었는데 이는 연령이 증가할수록 전신 수행 상태가 불량해짐을 간접적으로 반영하는 것이라고 생각할 수 있다.

요 약

연구 배경 : 비소세포 폐암의 근치적 치료는 수

술적 절제에 주로 의존하고 있고 근치적 수술을 받은 환자의 예후는 수술당시의 병기가 중요하며 진행된 병기의 환자일수록 총 생존기간 및 무병 생존기간이 현저하게 단축됨이 많은 연구자에 의해 보고되었다. 또한 근치적 수술 후의 재발은 수술부위보다는 원격 전이에 의한 재발이 많으므로 수술 후의 생존율을 향상시키기 위해서는 원격전이에 의한 재발을 억제할 수 있는 효과적인 수술 후 보조요법이 필요하다. 수술 후의 보조요법은 방사선 치료 및 항암제 투여가 있으나 각각의 치료 방법에 따른 생존율의 보고는 연구자에 따라 상이한 결과를 보이고 있으며 국내 연구 보고는 거의 없는 실정이다. 이에 연구자들은 1990년 1월부터 1995년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 흉부외과에서 근치적 절제술을 시행받은 282명의 비소세포 폐암 환자를 대상으로 수술 후 보조요법의 효과 및 예후인자에 대한 분석을 시행하였다.

방법 : 후향적 연구였으며 환자의 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 분석하였다. 환자 생존에 영향을 미치는 예후인자에 대한 분석은 Cox regression model에 의한 단일 및 다중 변수분석에 준하였다.

결과 : 대상 환자의 조직학적 유형으로는 편평상피암이 166예(59%), 선암이 86예(30%), 편평상피선암이 11예(3.9%), 미분화 거대세포암이 19예(7.1%)이었다. 병기는 TNM분류에 따라 I기 93명, II기 58명, IIIa기 131명이었다. 수술 후 재발한 환자는 139명이었고 국소 재발이 28예(20.1%), 원격전이가 111예(79.9%)이었다. 병기에 따른 5년 생존율은 I기 50.1%, II기 31.3%, IIIa기 24.1%였고 ($p < 0.0001$) 병기에 따른 중앙 생존 기간은 I기 55개월, II기 27개월, IIIa기 16개월로 나타났다($p < 0.0001$). IIIa병기의 환자중 수술 후 항암제만을 투여받거나 항암제와 방사선치료를 받은 환자는

81명이었고 이들의 중앙 생존 기간은 19개월이었으며 수술만을 받거나 수술후 방사선 치료만을 받은 환자는 50명이었는데 이들의 중앙 생존 기간은 14개월로서 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.2982$). 또한 IIIa 병기의 환자중 수술만을 받은 환자는 11명이었고 이들의 중앙 무병 생존기간은 4개월이었으며 수술후 항암제 투여만을 받은 환자는 21명이었고 이들의 중앙 무병 생존기간은 16개월로 양군간에 통계적으로 의미있는 생존기간의 차이를 보였다($p=0.0494$). IIIa병기중 N2기의 환자는 92명으로 5년 생존율은 25%, 중앙 생존 기간은 15개월이었다. 이들 중 수술 후 항암제 투여군은 62명으로 중앙 생존 기간은 18개월이었고 비투여군은 30명으로 이들의 중앙 생존기간은 14개월이었으며 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.3988$). N2기 환자중 수술후 방사선 치료를 받은 환자는 66명으로 이들의 중앙 생존 기간은 16개월이었고 방사선 치료를 받지 않은 환자는 26명으로 이들의 중앙 생존 기간은 14개월이었다. 양군간에 통계적으로 유의한 생존 기간의 차이는 없었다($p=0.6588$). Cox Multiple Regression Model을 이용하여 수술 후 환자의 생존율에 영향을 미치는 예후 인자에 대하여 분석한 결과 환자의 연령($p=0.0093$)과 병기($p < 0.0001$)만이 통계적으로 유의하였다.

결론 : 비소세포 폐암 환자의 연령과 병기가 유의한 예후 인자이었으며, 보조 요법에 따른 생존율에 유의한 차이는 없었다. 따라서 수술 후 환자의 생존율을 향상시키기 위해서는 더욱 효과적인 보조요법의 개발이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Ayoub J, Vigneault E, Hanley J : The

- Montreal Multicenter trial in operable non-small cell lung cancer-A multivariate analysis of the predictors of relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol* **10** : 247, 1991
- 2) Sugarbaker DJ, Strauss GM : Advances in Surgical Staging and Therapy of Non-Small Cell lung cancer. *Semin Oncol* **20** : 163, 1993
 - 3) Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis J, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommens P, Klastersky J : Prognostic factors for survival in advanced Non-small Cell Lung Cancer : Univariate and Multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. *J Clin Oncol* **13** : 1221, 1995
 - 4) Pearson FG : Current status of surgical resection for Lung Cancer. *Chest* **106**(Suppl) : 337, 1994
 - 5) Bains MS : Surgical Treatment of Lung Cancer. *Chest* **100** : 826, 1991
 - 6) Mountain CF : Surgery for Stage IIIa-N2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer* **73** : 2589, 1994
 - 7) Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, Ichinose Y : Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* **107** : 1398, 1994
 - 8) Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg R : Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **109** : 120, 1995
 - 9) Martini N, Flehinger BJ, Nagasaki F, Hart B : Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* **86** : 646, 1983
 - 10) Holmes C, Gail M : Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* **4** : 710, 1986
 - 11) Rapp E, Pater JL, Willan A, Carmier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Ronald F, Arnold AM, Ayoub JJ, Wilson KS, Latreille J, Wierbicki RF, Hill DP : Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced Non-small Cell Lung Cancer-Report of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* **6** : 633, 1988
 - 12) Cellerino R, Tummarello D, Guidi F, Isidori P, Raspugli M, Biscottini B, Fatati G : A Randomized Trial of Alternating Chemotherapy versus Best Supportive Care in Advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* **9** : 1453, 1991
 - 13) Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, Sawamura K, Mori T, Miyazawa N, Suemasu K, Watanabe Y, Tomita M, Terashima M : Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III Non-small cell Lung Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **106** : 703, 1993
 - 14) Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA : Cancer, principles and practice of oncology. 4th ed Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993, pp 696
 - 15) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi III AT, Weick Jk, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, Josmir H, Taylor SA, Stelzer KJ, Beasley KR, Livingston RB : Concurrent Cisplatin/Etoposide plus Chest Radiotherapy followed by surgery

- for Stages IIIa(N2) and IIIb non-small cell lung cancer : Mature Results of Southwest Oncology Group phase II Study 8805. *J Clin Oncol* **13** : 1880, 1995
- 16) Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Kodama N, Ogawara M, Akira M, Nakajima S, Takada M, Kusunoki Y, Negoro S, Matsui K, Masuda N, Takifuji N, Kudoh S, Nishioka M : Phase II study of Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for unresectable stage III Non-small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* **13** : 869, 1995
 - 17) Law MR, Henk JM, Lennox SC, Hodson ME : Value of radiotherapy for tumor on the bronchial stump after resection for bronchial carcinoma. *Thorax* **37** : 496, 1982
 - 18) Holmes CE, Hill LD, Gail M : A Randomized Comparison of the Effects of adjuvant Therapy on Resected Stages II and III Non-small Cell Carcinoma of the Lung. *Ann Surg* **202** : 335, 1985
 - 19) Weisenburger TH : Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid carcinoma of the lung. *N Engl J Med* **315** : 1377, 1986
 - 20) Lung Cancer Study Group : Effects of Postoperative Mediastinal Radiation on Completely resected Stage II and Stage III Epidermoid Cancer of the Lung. *N. Engl J Med* **315** : 1377, 1986
 - 21) Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ : Survival After Resection of Stage II Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* **54** : 460, 1992
 - 22) Yukito I, Tokujiro Y, Hideki Y, Takashi I, Hiroshi A, Yasaburo K : The correlation between tumor size and lymphatic vessel invasion in resected peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **108** : 684, 1994
 - 23) Strauss GM, Kwiatkowski DJ, Harpole DH, Lynch TJ, Skarin AT, Sugarbaker DJ : Molecular and Pathologic Markers in Stage I Non-small Cell Carcinoma of the Lung. *J Clin Oncol* **13** : 1265, 1995