

The Patterns of Recurrence after Surgery for Non-small Cell Lung Cancer

Purpose: Recent progress in the surgical therapy for lung cancer is one of the best examples of the successful evolution of clinical medicine. We reviewed our experience to evaluate the surgical outcomes in patients with non-small cell lung cancer. **Materials and Methods:** We reviewed clinical records of 236 consecutive patients with proven primary non-small cell lung cancer who underwent complete removal of the primary tumor together with hilar and mediastinal lymph nodes from 1995 to 2005. The clinical characteristics, surgical methods, and recurrence patterns were analysed. **Results:** The patients of stage III and IV were 71 cases (35.9%) and 2 cases (1.0%) respectively, and neoadjuvant therapy was done in 62 patients. Lobectomy was the most common procedure (69.7%) performed and pneumonectomy was the least (5.6%). In 81 patients (40.9%) the recurrence was noted and the regional recurrence (27 cases, 13.6%) was less than systemic recurrence (54 cases, 27.3%). The main sites of regional recurrence were hilum (11 cases, 40.7%) and ipsilateral mediastinum (9 cases, 33.3%). **Conclusion:** These data indicated that our surgical methods were useful and effective. (*J Lung Cancer* 2006;5(2): 84-88)

Key Words: Lung cancer, Surgery, Recurrence

Jae-Kil Park, M.D.
Young-Jo Sa, M.D.
Hyun-Woo Jeon, M.D. and
Sun-Hee Lee, M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Received: December 1, 2006
Accepted: December 12, 2006

Address for correspondence
Jae-Kil Park, M.D.
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 62, Yeouido-dong, Yeongdeunpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: 82-2-3779-1796
Fax: 82-2-3779-1181
E-mail: jaekpark@catholic.ac.kr

서 론

원발성 비소세포성 폐암에 대한 수술적인 치료는 국소적 효과를 나타내는 치료방법으로서, 진행되어 갈수록 전신적인 질환으로 이행되어 가는 폐암에 대하여 근치적인 효과를 얻는 데에는 한계가 있는 것이 사실이다. 그러나 수술적인 치료는 국소적으로만 진행되어 있는 폐암에 대해서 다른 여러 폐암 치료방법들 중 가장 근치적 효과가 큰 것으로 인정되고 있다(1). 따라서 외과의들은 국소적으로 진행된 T4 병변의 일부 폐암에서도 인접 장기를 합병 절제하는 확대 수술을 함으로써 구멍의 가능성을 최대한 높이고자 노력해 왔다(2,3). 또한 수술의 궁극적인 목표는 국소에서의 병소제거는 물론 국소에서의 재발도 발생되지 않도록 하는 것인데, 그러기 위해서는 수술 시 국소 림프조직을 포함한 계통적인 림프절 적출이 필수적이므로, 해부학적인 림프 흐름에 근거한 광범위하고도 효율적인 림프절 적출의 기술적 연구를 지속해 왔다(4,5).

그러나 이러한 확대 일변도의 수술적 방법은 환자에 대한 수술 침습도를 가중시켜 수술 합병증이나 사망률을 증

가시키게 되므로, 암의 조직형이나 진전도 그리고 환자의 전신상태 등을 고려한 적절한 수술 방법을 적용하는 것 또한 중요하다고 할 것이다.

수술의 근치적 효과를 판정할 수 있는 직접적인 지표는 수술 후 국소 재발률이며, 수술의 효율성을 판정할 수 있는 지표로는 수술 후 합병증과 수술사망률을 들 수 있을 것이다. 이에 저자들은 폐엽절제술 이상의 폐절제와 동측 종격동 림프절 이상의 림프절 적출술의 근치적 절제술을 시행한 폐암 증례에서 국소 재발과 수술 후 합병증 및 사망률 등을 분석하여, 수술의 근치성과 효율성을 판정해 보았다.

대상 및 방법

1995년 3월부터 2005년 8월까지 (여의도)성모병원에서 원발성 폐암의 진단하에 근치적 절제술을 시행받은 환자 236예를 대상으로 후향적인 검토를 하였다. 근치적 절제의 판단 기준은 개흉적 폐엽절제술 이상의 폐절제술과 동측 종격동 림프절적출술 이상의 림프절 적출이 시행되었으며, 병리조직학적으로 절단면에 암세포가 음성인 경우로 하였

다. 폐암의 병기진단은 수술만을 시행한 증례에서는 병리 소견서에 의한 소견으로 하였으며, 수술 전 항암치료를 시행한 예에서는 초진 시 흉부 CT, MRI, PET-CT, 종격동경 검사 혹은 흉강경 검사 등에 의한 임상적 병기로 진단하였다. 수술 전 항암치료는 임상적으로 제III기 이상으로 판단되는 증례의 일부에서 시도되었는데 본원이나 타 병원의 내과에 의해 시행되었으며, 대부분 항암제만이 투여되었고 일부에서는 항암제와 방사선 조사가 병용되었다. 수술 후 필요에 따라 항암제 치료나 방사선 치료가 병용되기도 하였으며, 재발의 진단을 위한 검사로는 종양 특이 지표, 단순 흉부 X-선, CT 혹은 PET-CT 등을 일정한 간격으로 시행하였다.

국소 재발 예들을 분석함으로써 수술의 국소적 치유효과를 판정하였으며, 국소 재발부위를 분석함으로써 향후 폐암 절제술에서의 보완점을 찾고자 노력하였다. 국소적 재발의 부위가 복수일 경우에는 종양의 위치에서 해부학적으로 가장 가까운 부위를 일차적 재발부위로 하였으며, 국소적 재발이 원격 재발과 병존할 경우에도 국소적 재발 증례에 포함시켰다. 국소적 재발의 범위와 분류는 기관지 절단부, 폐 절단부, 흉벽, 폐문 림프절, 동측 종격동 림프절, 반대측 종격동 림프절, 그리고 경부 림프절로 한정하였으며, 일차적 재발부위만을 검색하였다.

통계학적 처리는 양 군 간 category 변수의 비교에는 χ^2 검정 혹은 Fisher 직접법을, 연속변수의 검정에는 Student t

검정을 이용하였다. 모든 검정은 $p < 0.05$ 를 유의로 하였다.

결 과

대상 환자의 연령은 18세부터 84세까지로 평균 60.4세였으며, 남녀 성별비는 162 : 74 (2.2 : 1)로 남성에서 많았다. 대상 환자 236예 중 제III기 이상의 증례가 73예였는데, 이 중 56예에서는 술 전 항암치료 후 수술을 시행하였다. 전 수술 예 중 5예가 수술 관련 사망하여 수술 사망률은 2.1% (5/236)였다. 231예 중 21예가 추적 관찰에서 소실되어 210예(90.9%)에서만 경과가 확인되었는데, 210예 중 12예는 경과 관찰 중 타 질환(타 장기 원발 암, 심근경색, 뇌혈관질환, 정신신경 질환 등)으로 사망하였거나 치명적인 경과를 겪어 폐암 재발의 확인이 곤란하였다. 따라서 수술 후 장기 생존한 198예 중 81예(40.9%)에서만 재발이 확인되었는데, 이들 중 국소적 재발은 27예(13.6%)였고 전신적 재발은 54예(27.3%)였으며, 양 자가 병존되었던 증례는 5예(2.5%)였다.

폐암의 절제방법은 단일 폐엽절제술이 144예로 가장 많았으며, 림프절의 절제방법으로는 전 예에서 동측 종격동 림프절의 적출 혹은 검색을 시행하였고, 반대측 림프절의 종대가 확인된 16예에서는 반대측의 폐문림프절(No. 10) 혹은 기관주위 림프절(No. 4)을 추가로 적출하였다(Table 1). 일차적 국소 재발의 부위는 폐문 림프절이 11예로 가장 많았으며, 동측 종격동 림프절 9예, 그리고 기관지 절단부가 3예의 순이었다(Table 2). 폐암의 세포형태에 따른 재발률은 선암이 109예 중 51예(46.8%, 국소재발 16예)에서 재발되었고, 편평세포암은 62예 중 20예(32.3%, 국소재발 8예), 대세포암은 11예 중 5예(45.5%, 국소재발 1예), 그리고 기타 암에서는 16예 중 5예(31.3%, 국소재발 2예)에서 재발되었다(Table 3). 또한 세포 형태에 따른 국소재발의 부위를 보면

Table 1. Extent of Resection

Resection	Number (%)
Lung	
Lobectomy	138 (69.7)
Lobectomy +	21 (10.6)
Partial resection of lung	12
Partial resection of chest wall	9
Sleeve lobectomy	14 (7.1)
Bi-lobectomy	14 (7.1)
Pneumonectomy	10 (5.1)
Pleuro-pneumonectomy	1 (0.5)
Lymph node	
Ipsila.* mediastinal	182 (91.9)
Ipsila. + contrala.† mediastinal	16 (8.1)
Contrala. No. 10	14
Contrala. No. 4	2
Total	198 (100)

*Ipsila.: ipsilateral, †contrala.: contralateral

Table 2. Primary Sites of Regional Recurrence

Sites	Number (%)
Hilum	11 (40.7)
Ipsila.* mediastinum	9 (33.3)
Bronchial stump	3 (11.1)
Contrala.† mediastinum	2 (7.4)
Lung margin	1 (3.7)
Chest wall	1 (3.7)
Total	27 (100)

*Ipsila.: ipsilateral, †Contrala.: contralateral

Table 3. Recurrence and Cancer Cell Type

Cell type (No)	No. of recur (%)		Total (%)
	Regional recur	Systemic recur	
Adenocarcinoma (109)	16 (14.7)	35 (32.1)	51 (46.8)
SCC* (62)	8 (12.9)	12 (19.4)	20 (32.3)
Large cell ca. (11)	1 (9.1)	4 (36.4)	5 (45.5)
Others (16)	2 (12.5)	3 (18.8)	5 (31.3)
Total (198)	27 (13.6)	54 (27.3)	81 (40.9)

*SCC: squamous cell carcinoma

Table 4. Primary Sites of Regional Recurrence according to Cancer Cell

Sites	Number (%)			
	ADC [†]	SCC [§]	LCC	Others
Hilum			8	3
Ipsila.* mediastinum	6	2		1
Bronchial stump	0	2		1
Contra [†] . mediastinum	1	1		
Lung margin	1			
Chest wall			1	
Total	16 (59.3)	8 (29.6)	1 (3.7)	2 (7.4)

*Ipsila.: ipsilateral, [†]Contra.: contralateral, [†]ADC: adenocarcinoma, [§]SCC: squamous cell carcinoma, ^{||}LCC: large cell carcinoma

선암은 대부분이 림프조직에서의 재발이었던 반면, 편평세포암은 림프조직뿐만 아니라 기관절단부에서도 잘 재발되는 것으로 확인되었다(Table 4). 진단 시 암 병기에 따른 재발은 IA기에서는 37예 중 9예(24.3%, 국소재발 1예)에서 재발되었으며, IB기는 46예 중 18예(39.1%, 국소재발 2예), IIA기는 13예 중 5예(38.5%, 국소재발 2예), IIB기는 29예 중 13예(44.8%, 국소재발 5예), IIIA기는 57예 중 26예(45.6%, 국소재발 14예), IIIB기는 13예 중 7예(53.8%, 국소재발 3예), 그리고 IV기는 3예 중 3예(100%, 국소재발 0예)였다(Table 5, 6).

고안 및 결론

폐암에 대하여 수술적 치료가 처음으로 성공한 것은 1933년 미국의 Graham과 Singer에 의해서였으며, 이후 근대

Table 5. Cancer Stage and Recurrence Rates

Stage (No)	Regional recur	Systemic recur	Total
IA (37)	1 (2.7%)	8 (21.6%)	9 (24.3%)
IB (46)	2 (4.3%)	16 (34.8%)	18 (39.1%)
IIA (13)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	5 (38.5%)
IIB (29)	5 (17.2%)	8 (27.6%)	13 (44.8%)
IIIA (57)	14 (24.6%)	12 (21.1%)	26 (45.6%)
IIIB (13)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	7 (53.8%)
IV (3)	0	3 (100%)	3 (100%)
Total (198)	27 (13.6%)	54 (27.3%)	81 (40.9%)

Table 6. Surgical Application for Stage IIIB and IV

Stage	Procedure	No
IIIB		
T ₄		7
SVC* invasion	Partial resection of SVC	2
Satellite lesion at same lobe	Lobectomy	2
Carinal involvement	Carinal reconstruction	1
LA [†] involvement	Partial resection of LA	1
Pleural seeding	Pleuro-pneumectomy	1
N ₃		6
Contra-lateral No. 10	Resection	4
Contra-lateral No. 4	Resection	2
IV (single organ metastasis)		3
Rib (ipsilateral side)	Partial resection of rib	1
Lung (ipsilateral side)	Partial resection of lung	1
Kidney	Nephrectomy	1

*SVC: superior vena cava, [†]LA: left atrium

마취학이 확립됨에 따라 폐절제술이 보다 본격적으로 이루어지게 되었다. 한편, 1945년 Allison은 폐암의 수술에 있어 단순한 폐절제보다는 주위 림프절의 절제를 동반하는 전폐절제술이 바람직하다고 주장하였다. 그러나 1950년 Churchill 등은 17년간 시행한 171예의 폐절제례(폐엽절제 57예, 전폐절제 114예)를 분석하여, 수술사망률은 각각 14.1%와 22.8%였으며 술 후 5년 생존율은 각각 19%와 12%로, 전폐절제술보다는 폐엽절제술이 효율적이라고 하였다. 그리고 1960년 Cahan은 폐엽절제술과 폐문 및 종격 림프절의 국소적 절제를 동시에 시행하는 'Radical lobectomy'의 술식을 발표하였으며(6), 1960년대 이후로는 이 술식이 폐암에 대한 표준 술식으로 받아들여지게 되었다.

또한 1960년대 후반부터는 폐장 및 종격동의 림프 흐름

에 대한 연구가 활발히 진행되어, 폐암의 발생부위에 따라 림프류를 통한 암세포의 주된 전이 방향이 다르다는 것이 밝혀지게 되었다. 즉, 암이 발생한 폐엽에 따른 림프절 지도가 완성되게 되었으며(7~9), 따라서 폐암의 수술에서 체계적인 림프절 적출이 임상적으로 실용화되게 된 것이다. 그리고 이러한 림프절의 부위별 명칭은 1976년의 American Joint Committee (AJC)에서의 분류와 1978년의 International Union Against Cancer (UICC)에서의 TNM 악성종양의 분류에 채택되게 되었다. 한편, 1989년 개정된 새로운 TNM 분류에서는 종래 원격전이(M1)라고 판정하였던 반대측 폐문, 종격동 그리고 쇄골상 림프절에의 전이를 N₃ (stage IIIB)로 down staging 하였다. 이것은 이들 림프절을 국소적 림프절로 취급하며, 따라서 이들 림프절의 전이는 적출함으로써 보다 양호한 예후가 기대될 수 있다는 것을 의미한다고 생각된다. 최근에는 CT, MRI, PET-CT 등 화상에 의한 진단기술이 발전되어 N₃의 병변을 정확히 판정할 수 있으며, 이들에 대한 적극적인 적출술의 술식도 보고되고 있다(4).

폐암의 치료에 있어 수술은 가장 근치적 효과가 큰 치료 방법이다. 따라서 일부에서는 국소적으로 진행된 T4 병변에서도 집합적 치료와 함께 가능한 한 수술적 방법을 적용하여 치유의 기회를 확대시켜 보려는 노력이 지속되어 왔으며(3,10,11), T4 병변 중에서도 기관 침윤이나 기관분기부 침윤, 상대정맥 침윤, 그리고 좌심방 침윤 등의 경우는 성적이 양호하여 수술 후 3년 생존율이 24~28%로 보고되어 있다(12~14). 그리하여 Grunenwald(15)는 현행의 제 IIIB기를 잠재적 절제 가능 군(T41)과 절제 불가능 군(T42)의 2군으로 구분할 것을 주장하였으며, T41에 해당되는 병변은 상대정맥 침윤, 기관분기부 침윤, 하부 기관침윤 그리고 좌심방 침윤이라고 하였다. 저자들이 치험한 T4 병변에 대한 완전 절제례는 7예로서 모두 수술 전에 항암치료를 받았으며, 수술 후 관찰 기간 중에 국소 재발된 증례는 2예로서 양호한 결과를 얻을 수 있었다(Table 6).

그러나 폐암은 다양한 조직 형태로 이루어져 있는 등 생물학적인 특성에 차이가 많으므로, T4 병변에 대하여 일괄하여 수술적응을 논하는 것은 무리가 있으며, 또한 수술의 침습도도 큰 만큼 조직형이나 암의 진전도, 그리고 전신상태를 고려하여 적응을 결정하는 것이 필요하다고 하겠다. 한편, 1980년대 이후에는 기관지성형술과 폐 혈관성형술 등이 활발히 시도되어 많은 경우에서 전폐절제술을 폐엽절제술로 대체시킬 수 있게 되었는데(16), 이로써 폐기능이 보존되어 수술 후 '삶의 질'이 개선되고 또한 합병치료도 적극적으로 적용할 수 있게 되었다. 흉강경적 폐절제술은 1990년대에 들어 시도되기 시작했는데, '보다 적은 침습'으로

안전한 치료'를 할 수 있어 QOL 면에 장점이 있으며, 아직 논란의 여지가 남아있으나 폐암에 대한 술식의 적용례도 점차 증가되고 있어(17), 환자 개개인의 상황에 맞는 개별화된 절제방법을 선택할 수 있게 되었다. 고령자에 대한 수술례도 점차 증가하여 왔으며, 수술 전후 관리의 발전에 의하여 합병증은 현저히 감소되었고, 수술의 안정성도 확립되었다.

폐암은 전신적 혈류의 흐름이 활발한 장기에 발생되므로 암 발생의 조기부터 전이의 가능성이 높아, 효율적이며 광범위한 절제술을 적용하여도 수술 후 재발률이 매우 높아 치료의 효과가 낮은 암 중의 하나로 알려져 있다. 지면상으로 보고된 폐암 수술 후 재발률은 병기와 추적 기간에 따라 차이가 있어 20%에서 85%까지로 큰 차이가 있게 보고되어 있는데, 그 중 국소 재발률은 22~50%였으며 전신적 재발률은 48~78%로서, 국소재발보다는 전신적 재발의 빈도가 현저히 큰 것으로 알려져 있다(18~21). 저자들의 치험례에서도 국소적 재발은 27예(13.6%)로서 전신적 재발의 34예(27.3%)에 비하여 적었으며 이전의 보고들과 유사하였는데, 수술적 치료의 효과는 국소 재발을 최소화함으로써 극대화시킬 수 있게 되는 것이므로, 외과의로서는 국소 재발률을 낮추기 위한 노력을 계속 경주하여야 할 것이다.

이상의 성적으로 폐암에 대한 수술적 치료는 안전하며 또한 제I 병기부터 제III 병기까지의 폐암에 대하여 세포형태에 무관하게 국소적인 근치적 효과가 매우 높은 치료방법인 것을 알 수 있었다.

REFERENCES

1. Ponn RB, LoCicero J 3rd, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, LoCicero J 3rd, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005: 1548-1587
2. Izbicke JR, Knoefel WT, Passlick B, et al. Risk analysis and long term survival in patients undergoing extended resection of locally advanced lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:386-395.
3. Dartevelle PG. Extended operation for the treatment of lung cancer. Ann Thorac Surg 1997;63:12-19.
4. Hata E, Miyamoto H, Tanaka M, Sakao Y, Harada R. Supradical operation for lung cancer: bilateral mediastinal dissection (BMD) with or without cervical dissection (CD). Lung Cancer 1994;11(Suppl 2):41-42.
5. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH, Eastern Cooperative Oncology Group. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. Ann

- Thorac Surg 2000;70:358-365.
6. Cahan WG. Radical lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1960;39:555-572.
7. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S, Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:832-839.
8. Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segment to the mediastinal nodes. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:623-632.
9. Hata E, Miyamoto H, Hayakawa K, Hayashida R. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. Theoretical Surg 1990;5:19-25.
10. Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H, et al. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. Ann Thorac Surg 1994;57:960-965.
11. Yokoi K, Matsuguma H, Anraku M. Extrapleural pneumonectomy for lung cancer with carcinomatous pleuritis. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:184-185.
12. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/Etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 88-05. J Clin Oncol 1995;13:1880-1892.
13. Thomas M, Rube C, Semik M, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:1185-1193.
14. Grunenwald DH, Le Chevalier T, Arriagada R. et al. Results of surgical resection in stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) after concomitant induction chemo-radiotherapy [Abstract]. Lung Cancer 1997;18(Suppl):73, A280.
15. Grunenwald DH. Surgery for advanced stage lung cancer. Semin Surg Oncol 2000;18:137-142.
16. Paulson DL, Urschel Jr HC, McNamara JJ, Shaw RR. Bronchoplastic procedure for bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1970;59:38-48.
17. Roviato GC, Varoli F, Rebuffat C, et al. Videothoroscopic staging and treatment of lung cancer. Ann Thorac Surg 1995;59:971-974.
18. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? Ann Thorac Surg 1995;60:1563-1572.
19. Ichinose Y, Yano T, Yokotama H, et al. Postrecurrent survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing a complete resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:158-161.
20. Mitsudomi T, Nishioka K, Maruyama R, et al. Kinetic analysis of recurrence and survival after potentially curative resection of nonsmall cell lung cancer. J Surg Oncol 1996;63:159-165.
21. Williams BA, Sugimura H, Endo C, et al. Predicting postrecurrence survival among completely resected nonsmall-cell lung cancer patients. Ann Thorac Surg 2006;81:1021-1027.