

임상적 병기 $T_{1-2}N_0M_0$ 인 비소세포폐암에 동반된 폐결절의 악성여부 및 그 예측인자

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 의학연구원 폐연구소

윤호일, 임재준, 이춘택, 김영환, 한성구, 심영수, 유철규

=Abstract=

Incidence of Malignancy and Its Predictive Factors in Intrapulmonary Nodules Associated with $cT_{1-2}N_0M_0$ Non Small Cell Lung Cancer

Ho Il Yoon, M.D., Jae-Jun Yim, M.D., Choon-Taek Lee, M.D.,
Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D.,
Young-Soo Shim, M.D., Chul-Gyu Yoo, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,
Seoul National University College of Medicine, Clinical Research Institute,
Seoul National University Hospital, Lung Institute, Medical Research Center, Seoul National University

Background : When a non small cell lung cancer patient at the $cT_{1-2}N_0M_0$ stage is diagnosed with intrapulmonary nodule(s), the treatment plan and prognosis of the patient largely depend on whether the nodule is benign or malignant. In most cases, however, it is hard to conduct a biopsy on such a nodule, due to its small size. Furthermore, the predictive factors that may imply benignancy or malignancy of the nodules remain unknown. As such, the purpose of our study was to validate the incidence of malignant nodules in such cases, and find if there are any predictive factors.

Methods : Chest computed tomography(CT) scans and the medical records of 444 patients, who had undergone non small cell lung cancer surgery, between July, 2001 and September, 2003, at Seoul National University Hospital, were retrospectively reviewed. Among $cT_{1-2}N_0M_0$ non small cell lung cancer patients, with intrapulmonary nodule(s), only those cases where a CT scan or a biopsy of the nodules had been conducted, and had been followed up at intervals of more than 6 months were included. However, patients who had received chemotherapy or radiation therapy, pre- or post-operatively, or with calcified nodules, were excluded.

Address for correspondence :

Chul-Gyu Yoo, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,
Seoul National University Hospital, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea.
Phone : 02-760-3760 Fax : 02-762-9662 E-mail : cgyoo@snu.ac.kr

Results : Our study group consisted of 39 patients, divided into two groups. The first group, 33 patients, had benign nodules, and the second group, 6 patients, had malignant nodules. The two groups were compared with regard to gender, age, cell type, pathologic stage, shape, size, location and number of nodules and presence of calcification around the nodules. There was no statistically significant difference between the two groups.

Conclusion : The intrapulmonary nodules in non small cell lung cancer patients at the cT₁₋₂N₀M₀ stage were mostly benign. Therefore, surgical treatment for such patients can be considered. Moreover, without predictive factors, pathological confirmation of the diagnosed nodules should be sought in all patients. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2004, 56:151-158)

Key words : Non small cell lung cancer, Intrapulmonary nodule, Predictive factor.

서 론

폐암은 19세기만 해도 매우 드문 병이었으나 20세기 들어 보편화된 흡연의 영향으로 최근 발생빈도가 빠르게 증가하고 있다. 우리 나라의 경우 인구 10만 명당 폐암으로 인한 사망률은 1990년 14.4%에서 2000년에는 24.4%로 10년 만에 54%의 가파른 증가를 보이고 있다. 이 같은 상황은 외국도 마찬가지여서 미국의 경우 남녀 모두에서 폐암이 암 사망률 1위를 기록하고 있으며 2002년 한 해 동안 모두 17만 명 가량의 환자가 진단되었고 매년 약 15만 명 가량이 사망한다고 한다¹. 전세계적으로는 해마다 백만 명의 환자가 폐암으로 사망한다².

지난 수십 년간 암의 치료분야에서 이루어진 많은 발전에도 불구하고 비소세포폐암에 관하여는 아직도 수술이 가장 효과적인 치료방법이다. 그러므로 진단 당시 절제가능여부, 즉 병기는 치료방침을 결정할 뿐 아니라 예후와도 밀접한 관련이 있다. 그러나 때로는 진단 당시 임상적 병기판정이 매우 어려운 경우가 있는데, 폐내 결절이 주 종괴와 분리되어 같은 엽 혹은 다른 엽에 존재하는 경우, 만일 주 종괴가 절제가능하고 흉곽 내 임파절종대가 관찰되지 않으며, 원격전이가 없다면 이 결절의 악성여부에 따라 환자의 치료방침 및 예후는 크게 달라지게 된

다. 1997년에 개정된 TNM 병기분류체계에 따르면, 주 종괴와 같은 엽에 폐내 전이가 있는 경우는 T₄로 분류되며, 주 종괴와 다른 엽에 폐내 전이가 있는 경우는 M₁으로 분류된다³. 따라서 이 결절이 양성이면 환자의 병기는 T₁₋₂N₀M₀(I_A-I_B)로서 수술이 가능하고 이 경우 5년 생존율 40-60%의 비교적 양호한 예후가 예상되나, 이 결절이 악성인 경우의 병기는 T₄N₀M₀(IIIB)내지는 T₁₋₂N₀M₁ (IV)로서 수술이 불가능하고 5년 생존율은 1-7%로 매우 불량하다고 할 수 있다³.

이처럼 비소세포폐암에 동반된 폐결절이 존재하고, 그 결절의 양성 또는 악성 여부에 따라 치료방침과 예후가 달라지는 경우, 실제로 임상에서는 결절의 크기가 작아 조직검사가 어려운 경우가 대부분이다. 또한 이런 경우 결절이 악성 혹은 양성인 빈도가 얼마나 되는지, 혹은 악성여부를 예측할 수 있는 임상적, 방사선학적인 예측인자가 존재하는지에 대한 연구는 없는 실정이다. 더구나 우리나라로서는 서구에 비하여 결핵이 흔하다는 점을 감안하면 감별이 더욱 어려울 것이라고 추측된다. 따라서 저자들은 임상병기 T₁₋₂N₀M₀인 비소세포폐암에 주 종괴와 독립된 결절이 존재하는 경우, 악성과 양성의 빈도는 어떠한지, 그리고 양성 혹은 악성을 시사하는 예측인자가 존재하는지 알아보기 위하여 본 연

구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

2001년 7월부터 2003년 9월까지 서울대학교병원에서 폐암으로 수술 받은 444명의 환자를 대상으로 의무기록 및 흉부 전산화단층촬영 결과를 후향적으로 분석하였다. 이들 중 조직학적으로 증명된, 임상병기 T₁₋₂N₀M₀ 비소세포폐암이면서 주 종괴와 독립된 폐결절(들)이 존재하는 경우이고, 이 결절에 대한 조직검사가 이루어졌거나, 6개월 이상 간격의 흉부 전산화 단층촬영 추적조사가 가능했던 경우만을 포함하였으며, 제외기준은 결절 내 석회화가 있는 경우, 결절의 양성 혹은 악성 유무를 판단할 수 없는 경우나 수술 전후에 다른 치료력(수술, 항암치료, 방사선 치료)이 있는 경우로 하였다.

총 444명의 환자 중 포함기준을 만족시키는 환자는 모두 69명이었다. 이 중 23은 수술 전후 치료력이 있어 대상환자에서 제외되었으며 7명은 결절의 양성 혹은 악성 유무를 판단할 수 없어 제외되었다. 포함기준을 만족시키고 제외기준에 해당하지 않는 환자는 39명이었다.

2. 양성과 악성의 판단 기준

조직검사상 양성으로 판명되었거나 6개월 이상의 추적 흉부 전산화단층촬영 검사 결과 결절의 크기가 변화 없거나 줄어든 경우를 양성군으로, 조직검사상 악성이 확인되었거나 추적 흉부 전산화단층촬영검사 결과 결절의 크기가 커진 경우를 악성군으로 나누었다. 양 군의 임상적, 방사선학적, 병리학적 요인들을 비교 분석하였다.

3. 통계분석

통계적 검증은 student's t-test를 이용하였고 p값이 0.05미만일 때를 통계적으로 의미 있다고 정의하였다.

결과

1. 양성군과 악성군

앞서 평가대상에 포함된 39명의 환자 중 33명이 양성 결절로 6명은 악성 결절로 판정하였다. 판단기준은 양성인 33명 중 23명은 조직학적 검사로 또 다른 10명은 6개월 이상 추적관찰한 흉부 전산화 단층촬영에서 결절의 크기가 증가하지 않아 양성이라고 판단하였다. 악성인 6명중 5명에서는 조직학적 검사로 악성이 확인되었으며 1명에서만 추적 검사상 크기가 증가하였다.

2. 임상적 양상

양성군의 성비는 남:여가 2:1 이었고 악성군에서는 2.5:1 이었다. 양성군의 연령의 중앙값은 63세(42~75)였고 악성군의 연령 중앙값은 68세(55~78)였다. 주 종괴의 조직형은 양성군은 선암(adenocarcinoma)이 19예로 가장 많았으며 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 9예, 세기관지폐포암(bronchioloalveolar cell carcinoma)가 4예, 기타가 1예였으며 악성군은 선암이 3예, 편평상피암이 3예였다. (Table 1)

3. 병기

임상적 병기는 양성군 33예 중 16예에서는 T₁N₀, 17예에서는 T₂N₀였다. 악성군에서는 T₁N₀가 2예,

Table 1. Clinical characteristics

	Benign	Malignant	
Sex ratio (M:F)	2:1		2.5:1
Median age	63(42-75)		68(55-78)
Histologic type of main masses	Adenocarcinoma Squamous [*] BAC [†] Others	19 9 4 1	Adenocarcinoma Squamous cell ca.
			3 3

* Squamous^{*} : Squamous cell carcinoma, BAC[†] : Bronchioloalveolar cell carcinoma

Table 2. Clinical and pathologic stage

	Benign	Malignant	
Clinical stage	T ₁ N ₀ T ₂ N ₀	16 17	T ₁ N ₀ T ₂ N ₀
Pathologic stage	N ₀ N ₁ N ₂	21 10 2	N ₀ N ₁ N ₂
			2 4 3 1 2

Table 3. Radiologic features

	Benign	Malignant	
Shape	Round Not round	30 3	Round Not round
Median size(mm)		7.9	9.6
Location	Same lobe Different lobe	6 27	Same lobe Different lobe
Calcification of surrounding nodule		2	0

T₂N₀가 4예 있었다. 대상환자 모두에서 임상적 병기는 N₀였지만 양성군 중 병리학적 병기가 N₁이었던 예가 10예 있었으며, 2예는 N₂였고 나머지 21예는 병리학적 병기도 N₀였다. 악성군의 병리학적 병기는 N₀, N₁, N₂가 각각 1예, 2예, 1예씩 있었으며 나머지 2예는 근치적 수술이 이루어지지 않아 병리학적 병기를 알 수 없었다. (Table 2)

4. 방사선학적 소견

결절의 모양을 둥근 모양과 길죽한 모양으로 나누

어 보았을 때 양성군은 둥근 경우가 30예, 길죽한 경우가 3예였으며 악성군은 6예 모두 둥근 모양이었다. 평균크기는 양성군이 7.9mm, 악성군이 9.6mm였으며, 양성군의 경우 주 종괴와 같은 엽에 존재한 결절인 경우가 6 예, 다른 엽에 존재한 결절의 경우가 27예였다. 악성군의 경우는 주 종괴와 같은 엽에 존재한 결절인 경우가 2예, 다른 엽에 존재한 결절의 경우가 4예였다. 주변에 석회화 결절이 존재하는 경우는 양성군에서 2예 있었고 악성군에는 없었다. (Table 3) 결절의 갯수는 양성군의 경우 단일결절이었던 경우가 23예, 둘이었던 경

Table 4. Numbers of the nodules

	Benign	Malignant	
Numbers	1	23	
	2	3	1
	3-5	5	2
	6-10	1	3-5
	>10	1	1

Table 5. Pathologic diagnosis of benign nodules

No diagnostic abnormality	6
Fibrosis	4
Anthracosilicotic nodule	3
Chondroid hamartoma	3
Intrapulmonary lymph node	3
Benign ossifying nodule	1
Fresh and old hemorrhage	1
Eosinophilic microgranuloma	1
Focal smooth muscle proliferation with lymphangiectasia	1

우가 3예, 3-5개였던 경우가 5예, 6 이상이었던 경우가 2 예 있었던 반면 악성의 경우는 4예가 단일 결절이었고 나머지 1예에서는 결절의 수가 2개, 나머지 1예는 결절의 수가 4였다. (Table 4)

5. 병리학적 소견

양성결절의 조직학적 소견은 병리학적으로 이상소견을 발견할 수 없었던 경우가 6예, 섬유화만이 관찰되었던 경우가 4예, 탄분규폐결절(anthracosilicotic nodule)이 3예, 과오종이 3 예, 폐내임파절이 3예, 양성골화결절(benign ossifying fibroma)이 1 예, 출혈이 1 예, 기타가 2예 있었다. (Table 5) 반면 조직학적으로 확인된 악성 5예 중 4예는 주 종괴와 결절의 조직형이 같았으며 1예에서는 주 종괴는 선암이고 결절은 외투층세포림프종(mantle cell lymphoma)로 진단되어 다중원발암으로 판단하였다.

6. 통계적학적 검정

환자들의 연령, 성비, 병기 등의 임상적 요소나, 결절의 모양, 크기, 개수, 위치, 주변의 석회화 등의 방사선학적 요소, 그리고 조직형 등의 병리학적인 요소들 중 어느 것에 대하여도 악성군과 양성군간에 통계적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

고 찰

1987년 UICC에서 발행한 TNM 병기분류체계(4판)에 따르면 폐 내에 위성결절이 존재하는 경우는 그 위치에 무관하게 M₁으로 분류된다⁴. 그러나 1993년 보충판에서는 만약 위성결절이 같은 엽에 있으면 T병기가 하나 상승하고, 결절이 다른 엽에 있는 경우는 T₄로 분류하였다⁵. 현재 가장 널리 받아들여지고 있는 1997년에 발행된 TNM 병기분류체계(5판)에 따르면 위성결절이 같은 엽에 있으면

T_4 , 다른 엽에 있는 경우는 M_1 으로 분류된다³. 그러나 폐내 위성결절에 대한 현재의 분류에는 많은 논란이 있으며⁶ 특히 같은 엽에 위성결절이 존재하는 경우는 이전의 분류대로 한 단계 상승된 T병기와 예후가 유사할 뿐 아니라⁷ 다른 이유에 의한 T_4 에 비하여 현저히 좋은 예후를 보인다는 연구 결과가 있다⁸. 그러나 폐암에 위성결절이 동반된 경우, 동반되지 않은 경우에 비하여 예후가 불량하다는 것은 잘 알려져 있다.

본 연구에서는 양성군과 악성군 사이에 차이를 보이는 임상적 요소, 혹은 방사선학적 요소가 있는지를 알아보았으나 어떤 인자에 대하여도 통계적으로 의미 있는 차이를 발견하지 못하였다.

폐암의 조기선별검사로서의 저용량 전산화 단층 촬영의 유용성을 평가하는 ELCAP 등의 연구에서는 석회화되지 않은 결절이 1-6개일 경우를 결절의 개수가 7개 이상이면 미만성으로 분류했다. 또한 악성이었던 대부분에서 단일결절이었다⁹. 본 연구에서도 양성군에서 악성군에 비하여 다수의 결절이 동반된 예가 많은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

일반적으로 고립성 폐결절에서 양성과 악성을 감별하는 데 도움을 주는 소견으로 알려져 있는 것은 결절의 모양, 석회화의 유무 및 양상, 그리고 성장속도 등이다¹⁰. 그러나 본 연구에서 결절의 모양에 따른 양군간의 차이는 없었으며 석회화된 결절은 대상에서 제외하였다. 또한 폐암으로 진단된 환자에서 동반된 결절의 성장속도를 알기 위하여 치료 없이 추적검사하는 것은 불가능하다. 따라서 고립성 폐결절에서 악성을 시사하는 소견을 폐암에 동반된 폐결절에 적용할 수는 없다고 생각된다.

양전자방출단층촬영술(Positron Emission Tomography, PET)은 암성 폐결절과 다른 원인에 의한 폐결절을 감별하는데 매우 유용한 검사로 기대되고 있으나 우리나라와 같이 폐결핵이 비교적 흔

한 상황에서는 그 해석에 주의해야 한다¹¹. 또한 결절의 크기가 지름 10mm이하인 경우에는 위음성 결과를 보이는 단점이 있다¹². 실제로 본 연구에 포함된 환자들 중 6명에서 수술 전 전신 양전자방출단층촬영술을 시행하였으나 6명 모두에서 폐결절은 관찰되지 않았다.

조직검사 후 양성결절로 판명된 환자들의 조직검사 결과는 섬유화, 탄분규폐결절(anthracosilicotic nodule), 과오종, 폐내임파절, 양성골화결절(benign ossifying fibroma), 출혈 등으로 다양하였으며 예상 외로 결핵에 의한 육아종성 병변이 진단된 경우는 한 예도 없었다. 또한 조직검사로 진단적 이상을 발견할 수 없었던 예가 6예가 있었다. 추적 흉부컴퓨터단층촬영 결과에서 보이던 결절이 보이지 않게 되는 예도 있었던 점을 감안하면 진단적 이상이 없었던 경우는 흉부컴퓨터단층촬영에서 보인 거짓 병변일 가능성도 있으나 결절이 너무 작아 수술 시 적절한 조직검사가 이루어지지 못하였을 가능성도 배제할 수 없다.

본 연구는 가장 큰 제한점은 선택치우침(selection bias)에 있다. 즉 비교적 양성일 가능성이 높은 결절이라고 판단된 경우에서 수술이 많이 시도되었을 가능성이 있다. 이 점은 향후 전향적인 연구를 통하여 극복되어야 할 것으로 생각된다. 또한 악성군이 6예밖에 되지 않는 것도 제한점이라 하겠다. 이로 인하여 통계처리에 어려움이 있었으며, 좀 더 많은 수의 악성군과 양성군을 비교하면 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 가능성도 있다고 생각된다.

결론적으로 비소세포암의 임상적 병기가 $T_{1-2}N_0M_0$ 인 경우, 동반된 폐결절 중 다수가 양성결절이므로 수술적 치료를 고려할 수 있다. 또한 결절의 양성 혹은 악성 여부를 시사하는 임상적, 방사선학적 소견이 없으므로 조직학적 확인을 하기 위한 노력이 필요하다.

요 약

연구배경 :

임상적 병기 T₁₋₂N₀M₀인 비소세포폐암에서 주 종괴와 같은 엽 혹은 다른 엽에 폐 결절이 존재하는 경우, 이 결절의 악성여부에 따라 환자의 예후는 물론 치료방침이 크게 달라진다. 그러나 조직검사가 어려워 악성여부를 감별하기 어려운 경우가 많고, 악성 혹은 양성을 시사하는 임상적, 조직학적 예측인자가 알려져 있지 않아 악성의 빈도 및 예측인자를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

2001년 7월부터 2003년 9월까지 서울대학교병원에서 비소세포폐암으로 수술 받은 환자 444명의 흉부 전산화 단층촬영을 후향적으로 검토하였다. 수술 전 임상적 병기가 T₁₋₂N₀M₀이고 주 종괴 외의 폐 결절이 존재하는 환자 중, 결절에 대한 조직검사가 이루어진 경우나 수술 후 최소한 6개월 이상의 추적검사가 가능했던 경우만을 포함하였으며 수술 전후 항암치료나 방사선치료를 시행 받은 경우나 석회화된 결절의 경우는 제외하였다.

결 과 :

대상환자는 총 39명이었으며 이 중 양성이 33 예, 악성이 6 예였다. 양성군과 악성군에 대하여 환자의 성별, 나이, 조직형, 병기, 결절의 모양, 크기, 동반결절유무, 위치, 주변의 석회화 존재여부 등을 비교하였으나 이 중 어느 인자에 관하여도 통계적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

결 론 :

비소세포암의 임상적 병기가 T₁₋₂N₀M₀인 경우, 동반된 폐결절 중 다수가 양성결절이므로 수술적 치료를 고려할 수 있다. 또한 양성 혹은 악성 여부를 시사하는 임상적, 방사선학적 소견이 없으므로 조직학적 확인을 하기 위한 노력이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52:23-47.
2. Carney DN. Lung cancer: time to move on from chemotherapy. N Engl J med 2002; 346:216-7.
3. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging of Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-7.
4. UICC. TNM classification of malignant tumors. 4th ed. 2nd revision. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1992. p. 77-80.
5. UICC. TNM supplement 1993: a commentary on uniform use. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1993. p. 34-6.
6. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:440-7.
7. Yano T, Arai T, Inagaki K, Morita T, Noruma T, Ito H. Intrapulmonary satellite nodule of lung cancer as a T factor. Chest 1998; 114:1305-8.
8. Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, et al. Carcinoma of the lung: evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97: 504-12.
9. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline

- screening. *Lancet* 1999; 354:99-105.
10. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348: 2535-42.
11. Goo JM, Im JG, Do KH, Yeo JS, Seo JB, Kim HY, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology* 2000;216:117-21.
12. Scott WJ, Schwabe JL, Gupta NC, Dewan NA, Reeb SD, Sugimoto JT. Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [¹⁸F]fluorodeoxyglucose. Members of the PET-Lung Tumor Study Group. *Ann Thorac Surg* 1994;58: 698-703.
-