

폐암의 최신지견 폐암의 외과적 요법

— 국소진행 비소세포암의 외과적 요법 —

고려대학교 흉부외과

김 광 택

폐암의 발생과 사망률은 최근 10년간 증가세에 있으며 전체 암발생에서 타장기 암과 비교하여 상대적으로 증가하여 남성에서는 2위 여성에서는 5위이며 전체 암발생중 2위에 해당한다. 폐암의 세포형에 대한 한국의 통계는 30년간 국내에서 보고된 임상논문을 참고하면 남녀 비는 약 4.5:1, 소세포암이 13~25% (16%) 분포이다. 1990년 의료보험 연합회 의료보험 통계연보에 의하면 기관 기관지 및 폐의 악성 신생물은 14,800건중 남자 11387건과 여자 3413건으로 남자에서는 위암 다음 2위, 여자에서는 위, 자궁, 난소, 유방, 대장 다음으로 5위로 보고 되었다. 이 수치는 대상 인구 44,110,412에 대한 진료진수 통계에서 인구 10만 당 33.6으로 전체 암중 2위이다. 1993년에는 44,583,000중 폐암의 진료진수는 21,997로 남자가 17032 여자 4965로 10만당 49.3 꼴의 입원 건수가 발생하여 매년 증가 추세를 보이고 있다. 이러한 현상은 구미와 일본 등 산업화 국가의 폐암의 발생률에 접근하는 변화로 본다. 국내외에서 최근 10년 동안 폐암의 치료에 관한 많은 연구노력이 있었다. 특히 외과적으로는 진단 및 치료면에서 변화와 발전이 있었으므로 최근의 문헌과 학회의 발표를 참조하여 보고한다.

폐암의 외과적 요법의 진전

비소세포암의 외과적 치유절제가 폐암환자에게는 장기생존을 가능케하는 치료법으로 Stage I, Stage II 폐암의 가장 좋은 치료이지만 수술절제가 가능한 경우는 전체 폐암환자의 약 20%이다.

'60년대와 '70년대의 N2 림프절 전이암에서 수술을 회피하는 추세는 biological operability의 개념과 종격동 림프절의 절제술의 치료효과에 대한 공감으로 절제 가능한 N2병변에서는 수술적용으로 변화하였고 1986

년에는 비소세포암의 New International Staging System 이 개정되었다. 이후 외과적요법의 주관심 분야는 Stage IIIA에 대한 수술치료로 비소세포암 Stage III, 즉 절제가능성이 있는 국소진행 비소세포암의 외과적 치료에 관한 많은 임상보고가 국내외에서 있었다. 그 보고들은 종격동 림프절의 완전 절제와 원발 병소의 완전 절제가 가능하면 5년 장기생존률 30%를 기대할 수 있으나 미세 암병소가 남거나 절제단면에 암병소가 있는 경우에는 5년 생존율은 극히 낮았다는 것과 폐암의 외과적 치료 결과는 수술수기와 국소 진행암의 진행정도로 결정되는데 이에 작용하는 요소로는 폐암의 T, N, M이 변수로 작용하며 특히 비소세포암환자의 외과적 치료 후 장기생존을 결정하는 인자는 종격동림프절 전이가 가장 중요하다는 것으로 요약된다. Mountain의 1986년의 보고는 Stage IIIA의 환자중에도 T3 N0 환자에서는 장기생존률을 44%이며 종격동 전이가있는 환자중에서 수술후 장기생존 가능성이 높은 환자는 말초 폐야종양으로 one station의 N2인 경우와 종격동 림프절절제후 발견된 N2중례로 완전절제술이 가능한 경우였다. Stage IIIA 군의 외과적 치료 성적이 9~30%로 보고자에 따라 다양한데 그 것은 수술후 발견된 N2병변, 경중의 N2의 완전절제군에서는 장기생존이 20~30%이었고 수술전에 N2 림프절 전이가 진단된 것은 장기생존률이 매우 낮으므로 치료대상인 Stage IIIA의 다양한 환자의 구성이 주요 원인이다.

그러므로 원발병소와 종격동 림프절의 체계적인 완전절제술의 중요성이 강조 되었고, 완전절제 가능한 환자군의 선택이 중요 관점이였다. 외과적치료의 완전 절제율을 높이기 위한 노력은 병기의 진단과 수술수기의 발전으로 진행되었으며 현재 교과서적인 표준 수술수기는 Naruke, AJC의 폐암의 종격동 림프지도에 근거하여 N2 부위의 완전 절제와 국소 병소의 충분한 절제가

근간을 이룬다. 림프질의 체계적 절제는 몇 기관에서는 림프계의 해부학적 근거에 따라 양측 종격내지 양측 경부 림프절 까지 포함하여 절제하고 있다. N2병변을 중점으로 국소진행암에 대한 외과적요법의 역할은 중요한 연구과제로 최근의 관심 분야이다.

국소진행암에 대한 외과적 치료

비세포폐암의 원발 병소가 폐문부에 있거나, 주위 장기에 침윤이 있거나, 종격동 림프절에 전이가 있는 국소 진행암에서는 예후가 매우 나쁘다. 하지만 원발암 병소와 침범된 림프질의 완전 절제가 가능하면 완전치료의 기회는 있다고 보는데 임상적으로 완전절제는 대부분의 T3종양과 일부의 N2병변에서 가능하며 N3나 T4병변에서는 가능성이 매우 낮다. 수술 절제후에 방사선이나 화학보조요법의 장기생존에 대한 효과는 아직 쟁점사항이다. 과거 10년간 다각적치료의 방편으로 수술후 방사선치료와 화학치료의 장기생존 측면에서의 치료역할을 평가하기위한 연구가 있었다. 방사선치료와 수술치료의 병합에서 국소병변의 재발율은 낮았으나 장기생존율의 향상은 볼 수 없었다. 또한 화학요법제의 병합치료 방법으로 비세포암에서 70%까지의 치료반응을 볼 수 있으나 생존율의 효과는 거의 없었다. 방사선과 화학요법의 경우에도 치료효과는 적었다. 일반적으로 국소진행암의 수술에는 광범위한 절제가 필요하므로 수술 후 사망율과 합병증의 발생이 높다. 그러므로 광범위 절제술의 적용에서 수술전에 환자의 선택이 매우 중요하다.

1. 종격동 림프절 전이(N2)

N2병변에 대한 완전 치유절제시 완전치유의 가능성을 제시하는 많은 후향 임상 보고가 국내외에 많다. 그러나 미세암 조직이나 육안소견에 암조직이 남는 경우에는 장기 생존을 기대하기 어려우므로 수술전에 확인된 N2병변에서 수술치료여부를 결정하는 선택은 매우 중요하다. 다발성 종격 림프절 전이, 림프절 피막외 전이, T3원발 병소나 편평상피암외의 세포형에서는 모두 예후가 불량하다. 반면 N2병소중 수술에서 우연히 발견된 경우에는 예후가 가장 좋아서 완전 절제와 림프절 절제를 하면 30~40%의 5년 생존율을 기대할 수 있다. 그러므로 종격동 림프절의 종대가 술전에 분명한 N2병소는 대부분의 경우 수술불가로 판정하는 경향이였다. 이것은 수술단독치료와 다각적 치료의 비교연구결과에서 일차수술치료의 장기생존률이 극히 낮은 사실로도

나타났다. 이 진행된 N2병변에 대한 수술전 방사선 치료 혹은 화학요법 또는 양자의 병합 요법이 수술전 종양의 축소를 목적으로 사용되고있다.

2. T3병소

1) 흉벽 침윤

흉벽 침윤때문에 T3인 경우에는 절제후에 예후가 좋다 특히 N1, N2에 전이가 없던 경우에. 완전 절제된 T3N0에서는 50%의 장기생존율을 볼 수 있다. 벽측흉막이 침윤 된 경우에는 완전 절제는 흉벽을 포함 해야 한다. 종격 림프절 전이가 양성인 경우에는 예후가 나빠서 완전치유가 어렵다. 그러므로 T3N2병변이 수술전에 진단된 경우에 일차치료로 수술의 선택에는 의문의 여지가 있다.

2) 상구부 암(superior sulcus tumor)

이 부위의 암은 완전 절제가 가능하면 50%이상에서 완치가능하지만, 대부분의 병변은 더욱 진행된(T4, M1)의 병변으로 불완전 절제되는 경우가 흔하다. 대부분의 경우 술전 방사선 치료후에 수술절제하지만 방사선 치료의 효과에 대해서는 입증된 것이 없다. T4, N2병변인 경우 장기 생존율은 매우 낮다. 수술후 추가 방사선 치료는 국소재발에 효과가 있을 수 있다.

3) 원위부 주기관지의 병소

기관 분기부 2CM이내의 주기관지의 병변에서 완전 절제가 가능하면 장기 생존율이 좋다. 종격림프절이 음성이고 완전절제가 가능하면 5년 생존율이 약 50%된다.

4) 횡격막과 종격동

종격동의 장기에 침윤되지 않고 종격동이나 횡격막에 침윤이된 T3N0의 병변에서는 합병증율이 적게 안전히 완전 절제가 가능 하지만 많은 경우에 횡격막 침윤이 광범위하거나 종격동 침윤이 있거나 종격동 림프절에 전이가 있으므로 완전 절제가 불가능 하다.

3. T4종양

원발 폐암이 종격동의 장기를 침윤하는 경우 대개의 경우에 완전절제를 할 수 없다. 고식절제의 치료효과가 없다. 하지만 제한된 범위로 심낭막을 침윤한 경우, 폐동맥 또는 폐정맥의 근위부 침윤암, 심방벽 또는 횡격막신경에 침윤시에는 수술절제가 가능한 경우가 있다. T4(Stage IIIB)인 경우에도 간혹 완전절제가 가능하지만 N1, N2의 병변이 있으면 치유률은 매우 낮다.

상공정맥이나 대동맥, 식도, 미주신경을 포함하는 en-bloc 절제술은 더욱 예후가 나쁘지만 아주 드물게는

상기 장기에 침윤이 극소한, 경우에는 장기생존을 기대할 수 있다.

기관분기부나 기관의 벽을 침범한 병소는 분기부 절제나 sleeve resection으로 절제할 수 있다. 그러나 보고된 수술사망율이 10~30%로 높으며 5년 생존율이 15% 미만이며 림프절 병변이 있는 경우 예후는 더 나쁘다.

4. N3전이

반대측 종격림프절 전이 또는 쇄골 상부 림프절 전이가 있으면 예후는 불량하여 수술적응은 되지 않는다. 최근의 일본과 국내에서는 흉골정중 절개술로 양측 림프절 절제술에 대한 보고가 있다. 이 수술치료의 결과 장기생존의 보고가 있으나 N3의 병소는 수술불능의 소견으로 보는것이 주된 견해이다.

수술전 유도요법 (INDUCTION THERAPY)

Induction therapy는 Neoadjuvant 또는 Proto-adjuvant therapy와 혼용해 쓰이며 3차 IASLC workshop에서 Induction therapy를 용어로 권하고 있다. Induction therapy의 정의는 "a cytoreductive therapy administered prior to definitive locoregional therapy"로 유도치료의 목적은 첫째 육안적 국소병변과 미세원격전이 병소의 치료로 생존률 개선에 있다.

국소 진행암치료에서의 Neoadjuvant Therapy의 역사는 1970년대 수술전 방사선치료의 시도에서 시도되었으며, 1980년대 cisplatin제제의 등장으로 새국면을 맞이 했다. 즉 새로운 화학요법에 의한 전체 반응률이 70%로 우수하고, 국소진행암의 국소치료 후의 재발의 양상은 흉곽외 전이가 공통된 결과이므로 술전 화학치료에 대한 재평가가 이루어지게 되었다.

수술전 화학치료의 장점은 1) 치료효과에 대한 in vivo판정이 가능성, 2) 흉곽외 미세전이 병소에 대한 치료가능성, 3) 수술시 혈행전이나 국소파급을 줄일 수 있다. 4) 종양축소로 정상 폐조직의 보존이 가능한 점들이 있다. 한편 단점으로는 1) 술전의 화학요법의 부작용에 의한 합병증의 이환률과 사망률의 증가 가능성, 2) 유도 치료에 의한 흉곽외 조직의 변화로 수술후의 합병증과 사망률의 증가, 3) 유도치료중 종양의 진행가능성을 들 수 있다. Induction 치료를 하는 Memorial Sloan Kettering Cancer Center의 보고로는 술전 임상진단 N2병변에서 수술단독치료의 3년 생존률이 9%인데, 유도요법 Mitomycin C, Vindesine, Cisplatin 투여후 73%의 반응이 있었고 수술한 경우 3년 생존률이 34%로 보고하

였으며 최근 발표되는 여러기관의 보고는 중앙 생존기간과 5년 생존률에서 소수의 증가를 보이고 있다. 아직 입증된 Induction Therapy+Surgery의 장기 성적이 없지만 수술전 화학치료, 방사선병합치료에 대한 phase 2 임상시험이 늘고있으면서 최근에는 구미를 중심으로 국소진행 비소세포암에서는(특히 종격동 림프절 전이)의 Stage IIIA, IIIB의 병변에서 표준치료 방법으로 검토되는 경향이다. 이 유도치료후 수술법에 대한 Phase 3연구의 시도가 보고되거나 진행중에 있으므로, 국소진행 비소세포암의 치료법으로 유도요법의 다각적 치료법이 사용될 것이 전망된다. 최근의 예비 보고로는 종격동 종괴의 Stage IIIA에서 치료반응률이 77%이며 5년 생존률이 28%까지 보고하고 있으며 Stage IIIB의 2년 생존률이 40%로 보고 하였다.

연구자들은 치료측면에서 공통된 주요 예후인자는 모든 종양의 완전 제거를 강조하고 있다.

완전절제율을 높이기 위하여는 Induction 요법과 완전절제의 수술수기의 결합이 치료의 전략이다. 그러므로 과거에 비해 강도높은 치료방법이 이용되는 경향이 되며 이에대해서는 사망률과 morbidity가 다르므로 환자의 선택에 주의를 요한다.

유도요법과 수술관리

수술전의 화학치료나 방사선치료로 생길 수 있는 합병증에 대해서 주지하고 수술 환자 관리시 주의 해야한다.

1. 유도요법의 합병증

화학치료제의 다양한 부작용은 잘 알려져 있다. 폐절제술에 가장 영향을 주는 합병증은 폐간질염과 섬유화이며 폐포와 모세혈관 내피에 손상을 초래한다. 병리학적인 변화는 방사선 치료시 더욱 심화될 수 있다. 그 밖에도 심장에 독성과 골수 기능저하로 인한 폐렴 등의 감염이 생길 수 있다.

수술의 합병증

유도치료 환자의 선택에 사용하는 종격동경검사외 유도치료는 종격동 림프절주위에 심한 섬유성 유착을 남기므로 수술절제시 박리하기가 어렵고 따라서 수술창에 혈관 손상을 많이 남기게된다. 수술의 시기는 술전 방사화학치료시에는 3~4주 후에 실시하며 화학요법으로 유도치료한 경우에는 마지막 화학요법후 2~3주에 수술한다. 수술후 감염, 폐부종이 생기기 쉬우므로

Table 1. Results of Surgery for locally advanced NSCLC in Korea

Author reference	Stage	Treatment	Number of patients	Survival (%) (5yr)	Remarks
Ahn	T2N2	SUR	21	20.4	1994
	T3N2	SUR	11		
	IIIA	SUR	33	30.1	
Sohn	IIIA	SUR	129	16	multiclinic 1991
	N2	SUR	89	13	
Park (한양)	IIIA	SUR	45	11.7	
Park (고려)	IIIA	SUR	37	6.2	1989
	N2	SUR		9.2	
Kim (고려)	IIIA	SUR	33	25	1993
Joh (원자력)	IIIA	SUR, RT, CT		31	1994
Lee (연세)	IIIA	SUR, RT, CT		48.1	1994
	IIIA	SUR, RT		38.3	

SUR, surgery; RT, radiation; CT, chemotherapy; *, prospective study

Table 2. Results of Surgery for N2

Author	remarks	Number of patients	5-Year Survival (%)
Goldstraw	M-	130	20.1
Naruke	Palliative CR		5.9
		242	19.2
Watanabe	ALL	153	17
		84	24
Levasseur	CR	191	23
Martini	CR	92	25
Pearson	M-	76	24
	M+		9
Coughan	M+		18

M-, mediastinoscopy negative for N2;

M+, mediastinoscopy positive for N2

Table 3. Results of Induction Therapy with Locally Advanced NSCLC

Reference	Induction chemotherapy	Induction radiation	No. Pts	CR (%)	PR (%)	RR (%)	MS (mos)	3-yr survival (%)
Takita	cisplatin	none	29				30.5	30
Burkes	MVP	none	39	7.6	56	46	18.6	26
Roth	CEP	none	60		66			56
	none	none						
Skarin	CAP	30Gy	41	5	29	88	32	31
Strauss	FVP	30Gy	41	0	51	61	15.5	27
Faber	CF, CEF	40Gy	85			68	22	40

CR, complete response; PR, partial response; RR, resectability rate; A, adriamycin; C, cyclophosphamide; E, etoposide (VP-16); F, 5-fluorouracil; M, mitomycin; V, vindesine or vinblastine; P, cisplatin.

수술전 항생제치료와 수술전후 수액 및 고농도 산소요법을 주의한다. 만성적으로는 창상치유가 늦어 기관지 늑막루공의 발생률이 높으므로 수술시 예방 조치가 필요하다.

참고문헌

1. 안병희 외. 종격동 림프절 (N2)에 전이가 있었던 폐암환자의 수술 후 성적. *대흉외지* 1994;27:922-9
2. K H Sohn, et al. *A survival study of surgically treated lung cancer in Korea*. *J. Korean Medicine* 1991;6:2:135-45
3. 이창걸 외. 근치적 절제후 병기 II, IIIA비소세포암에서 수술 후 화학-방사선 병용치료와 방사선 치료 단독 간의 치료효과 비교-무작위에 의한 전향적 제3상 연구. *대한흉부외과* 제 26 차 초록;1994:39
4. 조재일 외. 폐암환자의 수술후 장기성적. *대한흉부외과* 제 26 차 초록;1994:40
5. 박해문 외. 원발성 폐암의 임상적 고찰. *대흉외지* 1991;24:72-82
6. 박형주 외. 원발성 폐암의 임상적 고찰. *대흉외지* 1989;22:1013-1023
7. 김광택 외. 폐절제례의 예후와 면역요법. *대흉외지* 1993;26:47-53
8. Mountain CF. *The biological operability of Stage III non small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 1985;40:60-4
9. Naruke T, et al. *The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis*. *Ann Thorac Surg* 1988;46:603-10
10. Martini N, et al. *The role of surgery in N2 lung cancer*. *Surgical Clinics of North America* 1987;67:1037-49
11. Watanabe Y, et al. *Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung*. *Ann Thorac Surg* 1991;51:253-61
12. Goldstraw P, et al. *Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease)*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:19-28
13. Martini N, et al. *Preoperative chemotherapy for Stage IIIa (N2) lung cancer. The Sloan-Kettering experience with 136 patients*. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1365-1374
14. Rosell R, et al. *A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone inpatients with non-small cell lung cancer*. *N Engl J Med* 1994;330:153-158
15. RothJA, et al. *A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery 6 with surgery alone in resectable Stage III Non-small cell lung cancer*. Seventh World Conference on Lung Cancer: Abstracts696 Colorado USA 1994
16. Zandwijk. *Chemotherapy preceding surgery and radiotherapy in non-small cell lung cancer patients with biopsy proven N2 disease: a phase II EORTC study* Preceedings of Second IASLC Workshop on Combined Radiotherapy and Chemotherapy Modalities in Lung Cancer; abstract
17. Ginsberg RJ. *Lung Cancer with N2 disease*. Abstracts of 28th postgraduate program, The Society of thoracic Surgeons, 1995
18. *Proceedings of the Third IASLC workshop on therapy of non-small cell lung cancer: Controversies in staging and treatment of locally advanced non-small cell lung cancers*, 1993
19. Seventh world conference on lung cancer: abstract, 1994
20. Faber LP, et al. *Preoperative chemotherapy and radiation for stage III non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 1989;47:669-667
21. Takita H, et al. *Chemotherapy followed by lung resection in inoperable non-small cell lung cancer due to locally far-advanced disease*. *Cancer* 1986;57:630-635
22. Strauss GM, et al. *Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung: report of a cancer and leukemia group B phase II study*. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1237-1244