

재발성 비소세포암의 수술적 치료

유 원 희* · 김 문 수* · 김 영 태* · 성 숙 환* · 김 주 현*

= Abstract =

Surgical Treatment of Recurrent Lung Cancer

Won-Hee Ryu, M.D.*, Mun-Soo Kim, M.D.*, Young Tae Kim, M.D.*,
Sook-Whan Sung, M.D.*, Joo-Hyun Kim, M.D.*

Background : The resection of recurrent non-small cell lung cancer can be performed very rarely. There has been many arguments for longterm result and therapeutic role in surgical management of recurrent non-small cell lung cancer(NSCLC). We analyze our result of surgical re-resection of recurrent NSCLC for 10 years retrospectively. **Material and Method:** In the period from 1987 to 1997, 702 patients who had been confirmed for NSCLC had undergone complete resection in Seoul National University Hospital. As December 1997, 22 of these patients have been operated on the diagnosis of recurrent lung cancer. In these patients, one has revealed for benign nodule at postoperative pathologic examination, two was unresectable, and two had revealed other cell type on postoperative pathologic examination. Analysis about postoperative survival rate and the factors that influence postoperative survival rate - sex, age, pathologic stage, cell type, operation, adjuvant therapy after first and second operation, location of recurrence, disease free survival-was performed for remained seventeen patients. **Result :** Mean age at second operation was 59.1 ± 10.9 year. There were 14 men and 3 women. Four patients was received radiation therapy after first operation and two patients was received postoperative chemotherapy. At first operation 2 patients was stage Ia, 8 was stage Ib, 1 was stage IIa, 6 was stage IIb. Eleven patients had squamous cell carcinoma at postoperative pathologic examination, five had adenocarcinoma, and one had bronchioalveolar carcinoma. In second operation, 8 patients were received limited resection. 9 were received lobectomy or pneumonectomy. One-year survival rate was 82.4%, and five-year survival rate was 58.2%. Non-adjuvant therapy group after initial operation was more survived than adjuvant therapy group statistically. **Conclusion :** Operation was feasible treatment modality for re-resectable non-small cell lung cancer. But we cannot rule out possibility of double primary lung cancer for them. Postoperative prognostic factor was adjuvant therapy or not after first operation, but further study of large scale is needed for stastically more valuable result.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:68-72)

Key word : 1. Lung neoplasm
2. Carcinoma, non-small cell, lung

*서울대학교 병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, College of Medicine, Seoul National University

† 이 연구는 1995년 서울대학교병원 지정진료연구비 지원에 의한 것임

논문접수일 : 99년 6월 30일 심사통과일 : 99년 11월 26일

책임저자 : 김주현 (110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 병원 흉부외과. (Tel) 02-760-3637, (Fax) 02-764-3664

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

비소세포성 폐암의 예후는 수술당시의 병기에 가장 영향을 받는 것으로 알려져 있다¹⁾. 그러나 재발성 폐암 환자에서의 재발후 생존률에 영향을 미치는 인자는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 따라서 본 연구에서는 재발성 폐암의 수술적 치료에 대한 전반적인 성적제시와 함께 재발성 폐암의 수술적 치료후 그 예후에 영향을 미치는 인자를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

서울대학교 흉부외과학 교실에서는 1987년 1월부터 1997년 12월까지 원발성 비소세포성 폐암으로 702명의 환자가 완전 절제술을 시행받았고 이중 1997년 12월 현재까지 추적 관찰중 새로운 종괴가 발견되어 재절제가 가능하다고 판단된 총 22명의 환자에서 이중 원발성 폐종양 (double primary lung cancer)이 확인되지 않은 17명에서 재절제한 성적을 분석하였다. 원발성 폐암으로 수술을 받은 환자들은 정기적인 외래 추적 관찰을 하였는데 초기에는 2,3개월 마다, 이후에는 1,2년 간격으로 추적 조사가 실시되었고 외래 방문시 마다 이학적 검사와 흉부 X선 검사를 시행하였다. 재발여부를 판정한 진단방법으로는 이학적 검사와 흉부 X선검사 이외에도 chest CT, bronchoscopy, PET등이 다양하게 이용되었다.

재발성 폐암 의심하에 수술을 받은 총 22명의 환자중에서 1명의 환자는 수술후 양성결절로 밝혀졌으며, 2명의 환자에서는 수술소견상 절제가 불가능하였으며 2명의 환자는 술후 조직학적 세포형이 일차 수술과 달라서 연구 대상에서 제외하고 나머지 17명의 환자에 대하여 재발성 폐암의 절제후 생존률과 생존률에 영향을 미치는 인자들(성, 연령, 병리학적 병기, 세포형, 수술의 종류 - 1차 / 2차, 원발암 1,2차 수술후 보조치료의 실행여부, 재발위치, disease free interval 등)을 후향적으로 분석하였다.

통계처리를 위하여 수술후 생존률곡선은 Kaplan-Meier 방법에 의하여 구하여 졌으며 생존률에 영향을 미치는 인자분석은 log rank test를, 다변수분석(multivariate analysis)는 Cox의 proportional hazard model²⁾을 이용하였다.

결 과

수술대상환자의 연령은 2차수술시를 기준으로 59.1 ± 10.9 세이었고 성별은 남자가 14명, 여자가 3명이었다. 4명의 환자가 1차 수술후 방사선 치료를 받았으며 2명의 환자가 화학요법을 받았다. 화학요법은 기본적으로 PEV regimen

Table 1. Postrecurrent survival rates classified according to various factors

Factors	No. of pts	Survival(%)			p value
		1yr	2yr	5yr	
Gender					
male	14	78.6	57.1	50.0	0.139
female	3	100	100	100	
Age					
<60yr	7	57.1	57.1	57.1	0.599
≥60yr	10	100	70.0	60.0	
Pathologic stage					
I	10	90.0	70.0	60.0	0.689
II	7	71.4	57.1	57.1	
Histology					
Squamous	11	90.9	63.6	54.5	0.855
Nonsquamous	6	66.7	66.7	66.7	
1st Operation					
Lobectomy	13	84.6	69.2	60.9	0.328
Pneumonectomy	1	100	100	100	
Bilobectomy	3	66.7	33.3		
2nd Operateion					
Limited op	8	75.0	62.5	62.5	0.977
Lobectomy or pneumonectomy	9	88.9	66.7	53.3	
1st Adjuvant therapy					
None	11	100	81.8	71.6	0.049 *
Done	6	50.0	33.3	33.3	
Recurrent site					
Ipsilateral	10	90.0	70.0	58.3	0.704
Contralateral	7	71.4	57.1	57.1	
Disease-free Surv.					
<12months	8	75.0	50.0	37.5	0.114
≥12months	9	88.9	77.8	77.8	
2nd Adjuvant therapy					
None	11	90.9	81.8	81.8	0.055
Done	6	66.7	33.3	33.3	

* Significant prognostic factor by univariate analysis

(cisplatin, etoposide, vinblastin)이 사용되었다.

환자들의 평균 외래 추적 관찰 기간은 평균 45.1개월 (10.4~122.4개월)이었으며 1차수술후 재발이 진단되기까지의 기간(disease free interval)은 평균 20.2개월 (3.5~63.9개월)이었다. 2차수술후 평균 생존기간은 77.8 ± 12.9 개월이었다. 17명의 환자중 수술후 30개월 이상 생존한 환자는 10명이었고 추적관찰이 중단된 레는 1명이었다.

17명의 환자중 1차 수술로 폐엽절제술을 받은 환자가 13명으로 가장 많았으며 쌍엽절제술이 3명, 일측 폐 전절제술

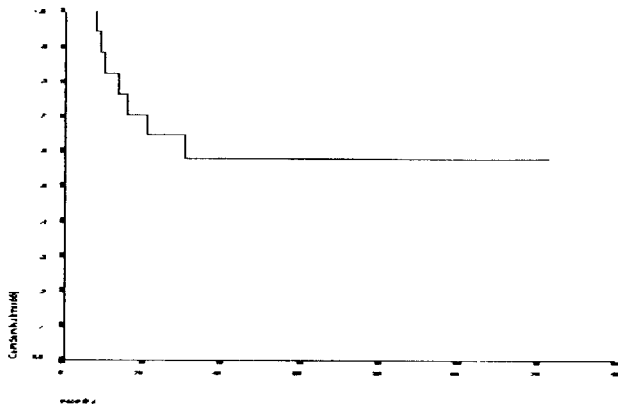


Fig. 1. Postoperative Survival Curve After resection of recurrent lung cancer

을 받은 환자가 1명 있었다. 폐엽절제술을 받은 환자중 1명은 흉벽전이의 의심하에 흉벽절제술까지 같이 시행받았으나 술후 조직학적 진단상 흉벽전이의 증거는 없었다.

2차 수술로는 췌기 절제술과 같은 고식적인 수술을 한례가 8례였고 폐엽 절제술이나 폐 전절제술등 해부학적 절제를 받은 경우가 9례 있었다.

재발성 폐암의 진단방법으로는 흉부 X선에서 발견된례가 10례, chest CT상에서 먼저 발견된 것이 3례, 기관지 내시경에서 발견된 것이 2례, PET로 발견된 경우가 1례 있었으며 1례는 흉벽에서 재발한 경우로 흉부측진후 조직검사를 시행하였다.

환자들의 1차 수술 당시의 병기를 보면 Ia가 2명, Ib가 8명, IIa가 1명, IIb가 6명으로 IIIa 이상은 없었다. 1차 수술 당시의 세포형은 편평상피 세포암이 11명이었으며, 선암이 5명, 기관지세포암종이 1명이었다. 재발한 위치를 보면 원발암과 동측인 경우가 10명이었으며 반대측인 경우가 7명이었다. 2차 수술후 3명의 환자가 방사선 치료를 받았으며 1명의 환자가 항암치료를, 2명의 환자에서는 항암치료와 방사선 치료를 병용하였다. 3명의 환자가 재발암 수술후 다시 재발하여 수술을 받았는데 2명은 동측의 흉벽전이로 광범위한 제거술을 시행받았고 한명에서는 동측전이로 수술소견상 척추골의 전이로 절제가 불가능하였다.

전체 환자의 1년 생존률은 82.4%이었고 2년 생존률은 64.7%, 5년 생존률은 58.2%로 같은 기간에 시술된 원발성 비소세포성 폐암 - 2년 생존률 73%, 5년 생존률 57% (1987.1~1997.8) - 과 비슷한 생존률을 보였다(Fig.1 & 2). 이는 Deschamps³⁾와 Gao⁴⁾등이 밝혔던 이중 원발성 폐종양에서의 절제성적이 원발암 절제성적에 근접한 것과 부합되어 이중 원발성 폐종양의 가능성을 배제할 수 없음을 보여준다.

17명의 환자에 대하여 예후에 영향을 미치는 인자를 밝히

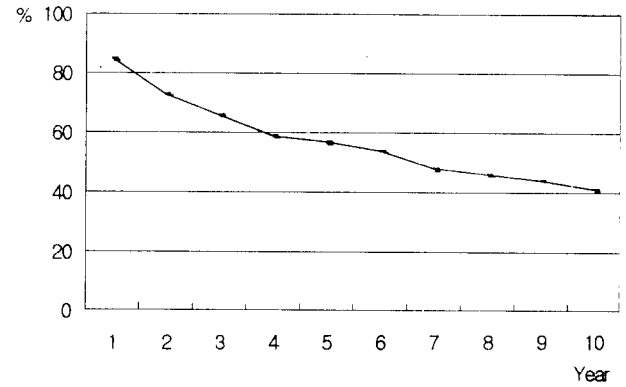


Fig. 2. Postoperative Survival Curve of non-small cell lung cancer(1987.1 ~ 1997.8)

기 위하여 각각의 10개의 인자에 대하여 생존률을 분석하였다(Table 1).

분석한 10개의 인자중 원발암 절제후 보조치료를 받은 군과 받지 않은 군 사이에서만 통계적으로 생존률에 유의한 차이를 보일뿐 그 외에는 생존률에 유의한 영향을 미치는 인자를 발견하지 못했다. 보조치료를 다시 화학요법과 방사선 치료로 분리해보았을 때에는 이 역시도 통계적인 의미있는 차이를 보여주지 못하였다(p=0.09). 생존률에 차이를 보이는 여러 인자에 대하여 다변수 분석을 하였으나 통계적으로 의미있는 인자는 발견되지 않았다.

고 찰

일반적으로 비소세포성암의 재발은 1991년의 Ginsberg와 Rubenstein⁵⁾의 보고에 의하면 처음 절제시의 정도에 따라서 결정된다고 알려져 있다. 즉 stage I의 비소세포성 폐암에 있어서 췌기 절제술이나 segmentectomy를 시행한 경우는 15% 정도에서 재발을 보이는데 비하여 엽절제술을 시행한 경우에는 5%에서만 재발을 보이는 것으로 기술되어 있다. 그러나 현재와 같이 악성 종양에서 최소한 엽절제술을 시행하는 경우에는 이러한 구분은 의미가 없을것으로 생각되어지며 또한 다른 하나의 위험인자로서 알려져 있는 처음 절제술의 조직학적인 구분에 대해서는 많은 이견이 존재한다⁶⁾. 본 연구의 결과에서 원발성 폐종양과 생존률이 비슷하게 나온 것은 연구 집단의 수가 적은 영향도 있겠지만 일차 수술과 이차 수술후의 조직학적 결과가 동일한 이중 원발성 폐종양이 확인되지 않은 17명의 환자군에서도 이중 원발성 폐종양의 가능성이 클 수 있다는 것을 암시한다.

재발성 비소세포성암의 절제후 생존률에 영향을 미치는 예후인자로 조사된 인자들 중에서 첫번째 수술후의 보조적

치료의 유무만이 유일하였는데 Ichinose^등이 조사한 예후인 자로서 환자의 성(gender), 1차수술시의 병기, 보조적 치료의 종류, 재발의 위치, 1차수술후의 무병기간(disease free interval)등과 비교하면 큰 차이를 보였다. 이는 아마도 이번 연구가 모집단의 수가 제한되어 있는 것과(n=17) 관련이 있을 것으로 생각된다.

1차 수술후 보조적 치료로서 방사선 치료나 항암치료를 받았던 군에서 보조적 치료를 받지 않은 군에 비하여 비소세포성폐암의 재발후 생존률이 낮은 이유에는 여러 가설이 있을 수 있겠으나 Brunner⁸⁾나 Shields⁹⁾ 등에 의하면 항암치료나 방사선 치료를 받았던 군에서 그렇지 않은 군에 비하여 새로운 치료방법에 대하여 내재적인 저항성을 보인 것으로 생각된다. 즉 1차 수술후 보조치료를 받았던 환자는 재발후 새로운 치료를 받았을 때 내재한 증가된 치료에 대한 저항성으로 인하여 새로운 치료에 잘 반응하지 않고 따라서 생존률이 낮아진 것으로 생각된다.

실제로 Ichinose¹⁰⁾은 cisplatin에 기본을 둔 보조항암치료를 받은 군에서 보조 치료를 받지 않은 군에 비하여 재발시 생존률이 유의하게 낮아짐을 보고한 바 있다. 그러나 이러한 가설을 뒷받침할만한 증거가 이번 조사에서는 밝혀지지 않았다. 또다른 가설로서는 보조적 치료후에 살아남은 암세포들은 보조적 치료를 받지않고 남은 암세포에 비하여 그 공격성이 강할수 있다고 생각할수 있다.

2차 수술후의 보조적 치료의 유무가 통계적으로 유의미한 수치에 근접하여 나온 것은 아마도 2차 수술후 보조적 치료를 시행한 군이 상대적으로 2차 수술당시에 병변이 진행된 상태였던 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

결 론

이번 조사에서는 재발성 비소세포성 폐암 의심하의 수술적 재절제가 만족할만한 성적을 얻었으나 역시 이중 원발성 폐종양(double primary lung cancer)의 가능성이 있으므로 원발암 수술후 재절제가 가능한 환자에서는 수술적 절제를 고려해 볼 수 있다고 생각된다.

더불어 수술후의 그 예후를 결정짓는 예후 인자를 밝히는데 있어서는 앞으로 지속적인 추적관찰과 더불어 좀더 대규모의 전향적인 조사가 필요하다고 생각되었다.

참 고 문 헌

1. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986;89(Suppl):225s-33s.
2. Cox DR. Regression models and life-tables. J R Stat Soc (B)1972;34:187-220.
3. Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Multiple primary lung cancers. Results of surgical treatment. J Thorac Cardiovasc surg 1990;99(5):769-77.
4. Gao W, Din J, Jin F. The result of re-resection of lung cancer. Chung Hua Chung Liu Tsa Chih 1995;17(1):30-2.
5. Thomas A, D'Amico, Daved C, Sabiston F. Neoplasm of the Lung. In: Sabiston Dc Jr, Spencer Fc. Surgery of the Chest. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company.1995;642-4.
6. Thomas PA, Piantadosi S. Postoperative T1N0 non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94 :349-50.
7. Ichinose Y, Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H. Postrecurrent survival of patients with non-small-cell lung cancer undergoing a complete resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:158-61.
8. Brunner KW, Marthaler T, Muller W. Effects of long term adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide (NSC-26271) for radically resected bronchogenic carcinoma. Cancer Chemother Rep 1973;4:125-32.
9. Shields TW, Higgins GA, Humphrey EW, Matthews MJ, Keehn RJ. Prolonged intermittent adjuvant chemotherapy with CCNU and hydroxyurea after resection of carcinoma of the lung. Cancer 1982;50 :1713-21.
10. Ichinose Y, hara N, Ohta M, Motohiro A, Kuda T, Asoh H. Postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: prognostic value of DNA diploidy and postrecurrent survival. J Surg Oncol 1991;46:15-20.

=국문초록=

배경: 재발성 비소세포암의 수술적 치료는 아주 드물게 시도해 볼 수 있는데, 그 장기 성적과 역할에 대해서는 많은 이견이 존재한다. 이에 대해 본 서울대학교 병원의 과거 10년간의 재발성 비소세포성 폐암을 다시 절제한 환자들의 성적을 후향적으로 분석하였다. **대상 및 방법:** 1987년부터 1997년까지 원발성 비소세포성 폐암으로 절제술을 시행한 702명의 환자중에 22명(3.1%)의 환자가 재발성 폐암의심하에 다시 수술을 받았으며 이중 1명의 환자에서는 수술후 양성 결절로 밝혀졌으며, 절제가 불가능했던 2명과 슬후 진단상 조직학적 세포형이 이전과 다른 2명의 환자를 제외한 17명의 환자를 대상으로 재발성 폐암의 절제후의 생존률과 생존률에 영향을 미치는 인자들(성, 연령, 병리학적 병기, 세포형, 수술의 종류, 1,2차 수술후 보조치료의 여부, 재발의 위치, disease free survival 등)을 분석하였다. **결과:** 2차 수술시의 평균연령은 59.1 ± 10.9 세였으며, 성별은 남자가 14명, 여자가 3명이었다. 4명의 환자가 1차 수술후 방사선 치료를 받았으며, 2명의 환자가 화학요법을 받았다. 환자들의 병기는 Ia가 2명, Ib가 8명, IIa가 1명, IIb가 6명이었다. 폐암의 세포형은 편평상피세포암이 11명이었으며, 선암이 5명, 기관세지폐포암종이 1명이었다. 8명의 환자에서는 쇄기절제술을 시행하였고 9명의 환자에서는 폐엽절제술 또는 완전 폐절제술을 시행하였다. 전체 환자의 1년 생존률은 82.4%였고, 5년 생존률은 58.2%였으며, 통계적으로 유의미한 예후인자로서 원발암 수술후 보조치료를 받지 않은 군이 받은 군에 비하여 재발시 수술후 생존률이 높았다. **결론:** 재발성 폐암의심하의 수술적 재절제로써 만족한 성적을 얻을 수 있었다. 그러나 재발성 폐암 중에서 double primary lung cancer의 가능성을 배제할 수 없었으며 수술후 생존률에 영향을 주는 예후인자로 원발암 수술후 보조치료의 유무가 발견되었으나 대상환자의 수가 적어 통계적으로 의미있는 결과라고 보기는 어려우므로 보다 많은 환자들을 대상으로 하는 연구가 이루어져야 할 것이다.

중심단어: 1. 폐종양
2. 비소세포성 폐암