

완전 절제된 IB기 비소세포폐암에서 수술 후 재발의 위험 인자

석 양 기* · 이 응 배*

Risk Factor for Recurrence in Completely Resected Stage IB Non-small Cell Lung Cancer

Yang Ki Seok, M.D.*, Eung Bae Lee, M.D.*

Background: Complete surgical resection is the most effective treatment for stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC). Recurrence accounts for the disappointing survival rates after resection. There has been renewed interest in adjuvant therapy after complete resection. Appropriate selection of effective adjuvant therapy will depend on the prognostic factors for recurrence. **Material and Method:** The study included 114 patients with completely resected stage IB NSCLC. The variables selected for the study were gender, age, the type of resection, cell type, the degree of differentiation, the tumor size and the presence of visceral pleura invasion. The Kaplan-Meier method was used to estimate the survival and disease-free survival rate. The results were compared using the log rank test. Multivariate analysis was performed by Cox's proportional hazard model. Two-sided p-values < 0.05 were considered to be statistically significant. **Result:** The 3-year overall survival and the disease-free survival rates were 87.0% and 79.4%, respectively. The degree of differentiation showed a significant influence on disease-free survival according to the univariate analysis. According to the multivariate analysis, a poor grade of differentiation was a significant poor prognostic factor. **Conclusion:** These results demonstrate that poor differentiation may be a poor prognostic factor for patients with completely resected IB NSCLC. Therefore, the patients with a poor grade of differentiation may require adjuvant therapies.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:680-684)

Key words: 1. Carcinoma, non-small cell, lung
 2. Neoplasm recurrence
 3. Neoplasm staging

서론

비소세포폐암은 원발 부위 종양의 진행 정도, 림프절 전이 정도, 원격 전이 유무에 따라 유사한 생존율을 보이는 군을 묶어 병기를 분류하며, I기에서 IV기까지 구분된다. I기에서 III기까지는 예후에 따라 소군으로 나누어진다[1]. 가장 예후가 좋은 I기는 IA기(pT1N0)와 IB기(pT2N0)로 나누어지며, 이들의 5년 생존율은 10~15% 정도 차이가 난다[1-3]. 수술 후 치료 실패의 주요 원인은 재

발이며, 조기 비소세포폐암에서는 원격 재발이 국소 재발에 비해 더 흔하다[2]. 따라서 I기이지만, IB기인 경우 수술 후 항암 화학 요법 및 방사선 요법 등이 재발을 줄이고 생존율의 향상에 도움이 되는지 알아보는 연구가 시행되고 있으며, 수술 후 항암 화학 요법으로 생존율의 향상을 기대할 수 있을 것으로 보고되고 있다[4-6]. 하지만 모든 환자에서 수술 후 추가적인 치료가 도움이 되는 것은 아니므로, 좀 더 선택적으로 보조 요법을 시행하는 것이 합당하며, 이를 위해서는 수술 후 예후에 나쁜 영향을 미

*경북대학교병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kyungpook National University Hospital

논문접수일 : 2007년 6월 12일, 심사통과일 : 2007년 8월 10일

책임저자 : 이응배 (700-721) 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50번지, 경북대학교병원 흉부외과

(Tel) 053-420-5675, (Fax) 053-426-4765, E-mail: bay@knu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

치는 인자를 예측할 수 있는 것이 중요하다. 이에 저자들은 완전 절제된 IB기 비소세포폐암 환자들의 생존율과 재발률을 통해 예후에 영향을 미치는 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 5월에서 2005년 12월까지 비소세포폐암으로 완전 절제술 후 IB기로 진단된 환자 중 유암종(carcinoid), 점막표피양종양(mucoepidermoid carcinoma), 기관세지폐포암(bronchioloalveolar carcinoma), 수술 전 보조 요법을 시행한 경우를 제외한 114명을 대상으로 후향적 연구를 하였다. 환자의 성별 및 연령, 종양의 크기 및 장축 흉막의 침범 유무와 같은 T2 분류에 해당하는 일차 종양 인자, 조직학적 유형, 분화도의 정도, 수술 방법 등과 생존율, 재발률의 관계를 비교 분석하였다. TNM 병기의 분류는 개정된 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 분류[1]를 따랐다. 수술은 종양의 완전 절제와 종격동 림프절 박리를 기본으로 하였다. 완전 절제는 수술 소견에서 남아있는 병소가 없으며 R0 절제인 경우로 정의하였으며, 모든 환자에서 단엽 절제술 이상의 폐 절제를 시행하였으며 수술 후 조직 검사에서도 전부 R0 절제였다. 수술 후 추가적인 보조 치료를 시행한 경우는 없었다. 재발은 국소 재발과 원격 재발로 나누었으며, Martini 등 [2]과 같이 국소 재발은 동측 폐 및 기관지의 잘린 끝, 종격동 림프절 및 빗장위 림프절에서 병변이 발견된 경우로 정의하였고, 반대측 흉곽 및 기타 다른 부위에서 병변이 발견된 경우는 원격 재발로 정의하였다. 추적 관찰은 외래 방문과 전화 통화로 하였으며, 2006년 12월 31일을 최종 관찰 시점으로 하였고, 추적 관찰 기간의 중앙값은 31.5개월이었다. 생존율 및 무재발률은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였고, 예후 인자 간의 단변량 분석은 log rank test를 이용하였으며, Cox's proportional hazard model을 통해 다변량 분석을 하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 환자군의 임상 특성

전체 환자는 114명이었다. 남자가 90명(78.9%), 여자가 24명(21.1%)이었고, 연령은 43세에서 82세까지로 평균 63.8±8.3세였다. 7명(6.1%)에서 전폐절제술을 시행하

Table 1. Characteristics of patients (n=114)

Characteristics	Value
Age (years)	63.8±8.3
Sex	
Male	90
Female	24
Operation	
Pneumonectomy	7
Bilobectomy	6
Lobectomy	101
Histology	
Squamous cell carcinoma	68
Adenocarcinoma	45
Large cell carcinoma	1
Differentiation	
Well	30
Moderate	65
Poor	19
Follow-up duration (months)	36.1±18.5

였고, 이엽절제술은 6명(5.3%), 엽절제술은 101명(88.6%)에서 시행하였다. 조직학적 분류로는 평편상피세포암이 68명(59.6%)으로 가장 많았고, 선암이 45명(39.5%), 대세포암이 1명(0.9%)이었다. 분화의 정도는 중분화도가 65명(57.0%)으로 가장 많았고, 고분화도가 30명(26.3%), 저분화도가 19명(16.7%)이었다(Table 1). T2 분류에 해당하는 일차 종양 인자를 고려할 때, 종양의 직경이 3 cm보다 큰 경우는 88예, 장축 흉막을 침범한 경우가 70예가 있었으며, 이 중 48예는 크기 및 장축 흉막 침범이 동시에 해당되었다. 엽성 무기폐는 4예 있었으며, 이 중 3예에서는 단독으로 있었다. 주 기관지에 침범하였으나 기관 분기부에서 2 cm보다 원위부에 있는 경우는 1예 있었다(Table 2).

2) 생존 및 재발 분석

전체 환자의 3년 생존율은 87.0%이었고, 3년 무재발률은 79.4%이었다. 36명에서 재발이 발견되었으며, 재발한 환자의 3년 생존율은 45.2%였고, 재발하지 않는 환자는 수술 후 3년 동안 전부 생존해 있었다. 재발은 국소 재발이 16명(44.4%), 원격 재발이 11명(30.6%), 동시 재발이 9명(25%)이었다. 원격 전이인 경우 폐로의 전이가 8예로 가장 많았으며, 골 5예, 간 4예, 뇌 3예, 부신 2예였고, 신장과 회장에 각각 1예씩 발견되었다(Table 3). 재발한

Table 2. Pattern of T2 factor

T factor	Number
Tumor size greater than 3 cm	39
Visceral pleura involvement	22
Lobar atelectasis	3
Involve main bronchus, < 2 cm distal to the carina	1
Mixed	
size+visceral pleura involvement	48
size+lobar atelectasis	1

Table 3. Sites of recurrence (n=36)

Site of recurrence	Number
Locoregional recurrence	16
Distant recurrence	11
Mixed	9
Distant recurrence	
Lung	8
Bone	5
Liver	4
Brain	3
Adrenal gland	2
Kidney	1
Ileum	1

경우 37개월째 재발한 1예, 60개월째 재발한 1예를 제외 하면 모두 3년 내에 재발하였으며, 평균 17.9개월에 재발 하였다.

환자의 성별 및 연령, T2 분류에 해당하는 일차 종양 인자, 조직학적 유형, 분화의 정도, 수술 방법 등에 따른 무재발률의 차이를 분석하였다. 종양 크기에 따른 3년 무재발률은 5 cm 이하일 경우 80.4%, 5 cm 초과하는 경우 60.9%로 19.5%의 차이가 났지만, 통계학적으로 의미는 없었다. 단변량 분석 결과 분화도가 통계학적으로 의미가 있었으며, 저분화인 경우 3년 생존율이 50.7%로 고분화 및 중분화인 경우에 비해 낮았다(Table 4). 다변량 분석에서는 저분화가 중분화인 경우에 비해 유의한 위험 인자로 나타났으며(HR=3.012, 95% CI=1.290~6.993, p=0.011), 고분화인 경우에 비해 유의 수준 0.05에서는 유의한 위험 인자를 나타내지는 않았으나(HR=2.489, 95% CI=0.919~6.316, p=0.055), 3년 재발률에 상당히 큰 영향을 미치는 것으로 나타났다. 짧은 추적 관찰 기간을 고

Table 4. Univariate analysis for disease-free survivals (DFS)

Variable	No. of patients	3 years DFS rate (%)	p value
Sex			0.109
Male	90	77.2	
Female	24	87.0	
Age			0.477
≤ 60 years	35	91.7	
> 60 years	79	72.1	
Operation			0.635
Pneumonectomy	7	68.6	
Bilobectomy	6	75.0	
Lobectomy	101	78.9	
Cell type			0.576
Squamous cell carcinoma	68	84.7	
Non-squamous cell carcinoma*	46	72.6	
Degree of differentiation			0.020
Well	30	78.6	
Moderate	65	84.7	
Poor	19	50.7	
Tumor size			0.284
≤ 3.0 cm	23	86.7	
> 3 cm and ≤ 5.0 cm	50	80.6	
> 5.0 cm	41	70.5	
Tumor size			0.248
≤ 5.0 cm	73	80.4	
> 5.0 cm	41	60.9	
Visceral pleural involvement			0.262
Absence	44	78.7	
Presence	70	70.7	

*Including adenocarcinoma and large cell carcinoma.

려할 때, 분화도는 충분히 유의한 위험 인자로 생각되어 지며, 저분화인 경우(n=19, 16.7%)가 그렇지 못한 경우(n=95, 83.3%)에 비해 3년 무재발률이 의미있게 낮았다(p=0.006)(Fig. 1).

고 찰

비소세포폐암의 병기 분류에 사용되는 TNM 병기 분류법은 유사한 생존율을 보이는 군을 묶어 한 군으로 하고 있다. I기에서 IV기까지 나누어지며, 수술을 시행한 비소세포폐암의 절반 이상을 I기가 차지한다. 이 경우

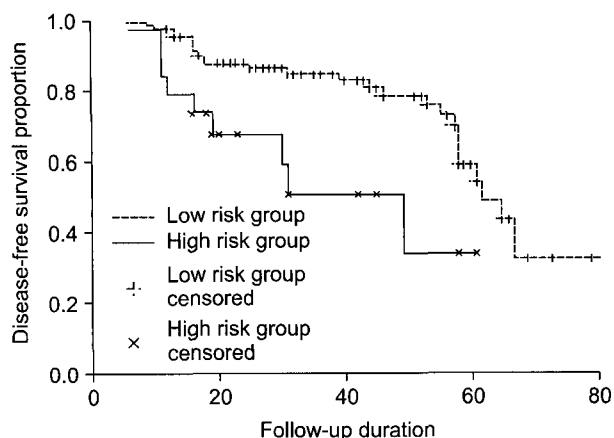


Fig. 1. Kaplan-Meier graph of DFS in patients with low risk variable (well and moderate grade differentiation) compared with patients with high risk group (poor grade differentiation). DFS=Disease-free survivals.

IB기가 29% 정도로 가장 흔하며[1], 수술이 가장 효과적인 치료이다[7].

수술 후 IA기와 IB기의 5년 생존율 사이에 큰 차이가 없다는 보고도 있지만[8], 많은 연구에서 약 10~15% 정도의 차이가 있다고 보고되고 있으며[1-3], 20% 이상 차이가 난다는 보고도 있다[9]. 따라서 IB기 비소세포폐암의 경우, T2 분류에 해당하는 일차 종양 인자 및 종양의 특징 등 예후 인자에 대한 연구가 많이 보고되고 있다.

종양의 크기는 중점적으로 연구되는 일차 종양 인자 중 하나이다. Padilla 등[10]은 종양의 크기가 IB기에서 유일한 나쁜 예후 인자라고 보고하였다. Carbone 등[11]은 IB기에서 종양의 크기가 5 cm을 초과하는 경우와 3 cm을 초과하면서 5 cm 이하인 경우 5년 생존율이 각각 51%, 62%라고 보고하면서 예후 인자로서 종양의 크기를 강조하였다. 다른 많은 연구에서도 IB기에서 종양이 5 cm을 초과하는 경우 특히 더 예후가 좋지 않다고 보고되고 있으며[12,13], Cangir 등[14]은 I기에서 IV기까지 모든 비소세포폐암에서 5 cm을 초과하는 경우 예후가 좋지 않다고 보고하였다. 장축 흉막의 침범 유무도 IB기에서 중요한 예후 인자로 보고되었으며[15], Shimizu 등[16]은 3 cm을 초과하는 종양이 장축 흉막을 침범하면 T3로 분류해야 한다고 보고하였다. 반면 Ichinose 등[17]은 I기 비소세포폐암에서 종양의 크기, 장축 흉막 침범 유무 등의 일차 종양 인자는 예후에 의미있는 영향을 미치지 않고 조직의 분화 정도만이 의미있다고 보고하였다. 본 연

구에서 재발의 위험 인자 분석 시 환자군의 특성, 수술 방법, 조직학적 유형 및 일차 종양 인자는 유의한 위험 인자가 아니었다. 분화도에 따른 재발의 위험도를 알아본 결과, 저분화도인 경우가 중분화도인 경우에 비해 재발의 위험도가 유의하게 높았으며, 고분화도인 경우에 비해 재발에 상당히 큰 영향을 미쳤다.

I기 비소세포폐암의 수술 후 재발의 77% 정도는 3년 내에 발생하며, 원격 전이가 국소 전이보다 흔하다[2]. 본 연구에서는 재발의 대부분(94.4%)이 수술 후 3년 이내에 발생하였으며, 국소 전이가 절반 정도 차지하였다. 국소 전이 중에서는 종격동 림프절로의 전이가 가장 많았다. 이는 수술 전 시행한 전산화 단층 촬영에서는 보이지 않는 미세 전이의 가능성과 환자의 연령, 림프절의 석탄화 정도 등에 따라 종격동 림프절을 제거하는 범위를 다르게 시행한 것과 같은 가능성 등을 생각해 볼 수 있다. 이런 점을 고려할 때, 수술 후 처음 3년 동안은 집중적인 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

최근 수술 후 보조 요법이 생존율을 향상시키는지 알아보는 연구가 보고되고 있다. Arriagada 등[5]은 cisplatin을 바탕으로 한 수술 후 항암 화학 요법이 모든 비소세포폐암 환자에서 생존율을 높일 수 있다고 보고하였으며, Kato 등[4]은 수술 후 항암 화학 요법이 IB기인 선암에 효과가 있다고 보고하였으며, 특히 크기가 3 cm 초과한 경우 항암 화학 요법을 시행한 경우와 그렇지 않은 경우 5년 생존율은 각각 85%, 74%로 크기의 중요성을 보고하였다. 수술 후 방사선 요법에 대한 연구도 보고되어 있으나, Lafitte 등[6]은 방사선 요법은 유의한 효과가 없어 항암 화학 요법을 하는 것이 좋을 것 같다고 하였다. 현재 I기 비소세포폐암은 보조 요법 없이 수술만 하는 것을 원칙으로 하지만, IB기인 경우 IA기에 비해 생존율이 많이 낮으므로, 보조 요법을 시행하는 것이 필요할 것으로 생각되며, 특히 저분화도인 경우 적극적인 보조 요법과 추적 관찰이 필요하다고 생각한다.

결론

완전 절제된 IB기 비소세포폐암에서 수술 후 재발은 국소 전이와 원격 전이의 비율이 비슷하였고, 주로 3년 내에 발생하였다. 저분화도인 경우가 재발의 위험이 높으므로, 수술 후 추가적인 항암 화학 요법 등의 보조 요법에 대한 적극적인 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Mountain CF. *Revisions in the international system for staging lung cancer.* Chest 1997;111:1710-7.
2. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. *Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:120-9.
3. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. *Prognostic factors in non-small cell lung cancer.* Chest 2002;122:1037-57.
4. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. *A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung.* N Engl J Med 2004;350:1713-21.
5. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J, Vansteenkiste J. *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med 2004;350:351-60.
6. Lafitte JJ, Ribet ME, Prevost BM, Gosselin BH, Copin MC, Bricchet AH. *Postresection irradiation for T2N0M0 non-small cell carcinoma: a prospective, randomized study.* Ann Thorac Surg 1996;62:830-4.
7. Ponn B, LoCicero III J, Daly BT. *Surgical treatment of non-small cell lung cancer.* In: Shields TW, Locicero III J, Ponn RB, Rusch VW. *General thoracic surgery.* 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Co. 2005;1548-87.
8. Padilla J, Calvo V, Penalver JC, Sales G, Morcillo A. *Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg 1997;63:324-6.
9. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. *Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience.* Ann Thorac Surg 2001;71:1759-64.
10. Padilla J, Calvo V, Penalver JC, et al. *Survival and risk model for stage IB non-small cell lung cancer.* Lung Cancer 2002;36:43-8.
11. Carbone E, Asamura H, Takei H, et al. *T2 tumors larger than five centimeters in diameter can be upgraded to T3 in non-small cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:907-12.
12. Takeda S, Fukai S, Komatsu H, Nemoto E, Nakamura K, Murakami M. *Impact of large tumor size on survival after resection of pathologically node negative (pN0) non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg 2005;79:1142-6.
13. Jones DR, Daniel TM, Denlinger CE, Rundall BK, Smolkin ME, Wick MR. *Stage IB nonsmall cell lung cancers: are they all the same?* Ann Thorac Surg 2006;81:1958-62.
14. Cangir AK, Kutlay H, Akal M, Gungor A, Ozdemir N, Akay H. *Prognostic value of tumor size in non-small cell lung cancer larger than five centimeters in diameter.* Lung Cancer 2004;46:325-31.
15. Kang JH, Kim KD, Chung KY. *Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer.* Eur J Cardiothorac Surg 2003;23:865-9.
16. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, et al. *Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment.* J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:1574-8.
17. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. *Is T factor of the TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage I non-small-cell lung cancer?* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:90-4.

=국문 초록=

배경: IB기 비소세포폐암의 가장 효과적인 치료는 완전 절제이나, 수술 후 재발이 생기면 생존율이 떨어진다. 최근 IB기 비소세포폐암의 완전 절제 후 시행하는 보조 요법에 대해 관심이 높아지고 있다. 적절한 보조 요법을 사용하기 위해서는 재발의 위험 인자를 아는 것이 중요하다. 대상 및 방법: 114명을 대상으로 연구하였으며, 환자의 성별, 나이, 수술 방법, 조직학적 유형, 분화의 정도, 종양의 크기, 장축 흉막 침범 유무 등과 재발과의 관계를 분석하였다. 생존율과 무재발률은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며, log rank test로 단변량 분석을, Cox's proportional hazard model을 이용하여 다변량 분석을 하였다. p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다. 결과: 3년 생존율 및 무재발률은 각각 87.0%, 79.4%였다. 단변량 분석에서 분화도가 통계학적으로 의미가 있었으며, 다변량 분석에서도 저분화의 경우가 예후가 좋지 않았다. 결론: 완전 절제된 IB기 비소세포폐암 환자에서 저분화도가 재발과 연관된 인자이므로 수술 후 보조 요법이 필요할 것으로 기대된다.

중심 단어 : 1. 비소세포폐암
2. 종양 재발
3. 종양 병기