

□ 원 저 □

근치적 절제 후 재발한 1,2기 비소세포폐암 환자의 임상상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과, 흉부외과*

함형석, 강수정, 안창혁, 안종운, 김호철, 임시형, 서지영,
김관민*, 정만표, 김호중, 김진국*, 권오정, 심영목*, 이종현

= Abstract =

Clinical Characteristics of Recurred Patients with Stage I , II Non-Small Cell Lung Cancer

Hyoung Suk Ham, M.D., Soo Jung Kang, M.D., Chang Hyeok An, M.D.,
Jong Woon Ahn, M.D., Ho Cheol Kim, M.D., Si Young Lim, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Kwhanmien Kim, M.D.*, Man Pyo Chung, M.D.,
Hojoong Kim, M.D., Jhngook Kim, M.D.*, O Jung Kwon, M.D.,
Yong Mog Shim, M.D.*, Choong H. Rhee, M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care of Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Five year survival rate of postoperative stage I non-small cell lung cancer(NSCLC) reaches to 66%. In the remaining one third of patients, however, cancer recurs and the overall survival of NSCLC remains dismal. To evaluate clinical and pathologic characteristics of recurred NSCLC, the patterns and factors for postoperative recurrence in patients with staged I and II NSCLC were studied.

Method : A retrospective analysis was performed in 234 patients who underwent radical resection for pathologic stage I and II NSCLC. All patients who were followed up for at least one year were included in this study.

Address for correspondence :

Hojoong Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care of Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine.

50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-710, Korea

Phone : 02-3410-3425 Fax : 02-3410-3849 E-mail : hjkim@smc.samsung.co.kr

Results : 1) There were 177 men and 57 women. The median age was 63. The median duration of the follow up period was 732 days (range 365~1,695 days). The overall recurrence rate was 26.5%, and the recurrence occurred 358.8 ± 239.8 days after operation.

2) The ages of recurred NSCLC patients were higher (63.2 ± 8.8 years) than those of non-recurred patients (60.3 ± 9.8 years)($p=0.043$). The recurrence rate was higher in stage II (46.9%) than in stage I (18.8%) NSCLC $p<0.001$. The size of primary lung mass was larger in recurred (5.45 ± 3.22 cm) than that of non-recurred NSCLC (3.74 ± 1.75 cm, $p<0.001$). Interestingly, there were no recurrent cases when the resected primary tumor was less than 2cm.

3) Distant recurrence was more frequent than locoregional recurrence (66.1% vs. 33.9%). Distant recurrence rate was higher in females and in cases of adenocarcinoma. Brain metastasis was more frequent in patients with adenocarcinoma than in those with squamous cell carcinoma ($p=0.024$).

Conclusion : The tumor size and stage were two important factors for determining the possibility of a recurrence. Because distant brain metastasis was more frequent in patients with adenocarcinoma, a prospective study should be conducted to evaluate the effectiveness of preoperative brain imaging. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 428-437)

Key words : Prognosis, Malignancy, Recurrence.

서 론

비소세포폐암은 아직도 근치적 절제술만이 완치를 기대할 수 있는 예후가 나쁜 암으로 미국에서는 폐암으로 인한 사망자가 1997년에는 164,000명이며 더욱이 해마다 증가하는 추세이고 현재 가장 높은 사망률을 기록하는 암이다^{1,2}. 국내에서도 폐암에 의한 사망자가 1995년에 8,000명에 이르는 등 매년 증가 추세에 있어 이에 대한 대책이 절실히 필요하다. 근치적 절제술 후 비소세포폐암의 5년 내 재발율은 보고자에 따라 차이가 있으나 병리학적 병기 1기가 35~50%, 2기가 61%로 알려져 있어 절제술후의 재발이 상당히 높은 것으로 알려져 있으나 재발에 대한 위험인자에 대한 연구는 많지 않은 실정이다^{3,4}. 이에 저자들은 1, 2기 비소세포폐암으로 근치적 절제술을 시행 받았던 환자들을 대상으로 임상적 특징을 비롯하여 수술 자료, 병리조직으로 얻은 자료를 토대로 재발암의 임상 양상 및 위험 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

저자들은 1994년 11월부터 1998년 8월까지 삼성서울병원에서 근치적 절제술을 시행한 비소세포폐암환자 396명중 수술 후 병리학적 병기가 1,2기인 환자 256명에서 1년 이상 추적 관찰이 되었던 234명을 대상으로 후향적 조사를 하였다. 병리학적 병기 2기인 환자 중에는 cisplatin을 포함한 약물 치료 또는 방사선치료 등의 보조 요법(adjuvant therapy)을 받은 환자도 대상에 포함하였다.

2. 인자설정

본 연구에 포함된 모든 환자의 병기는 수술 후의 병리학적 병기를 기준으로 하였다. 수술 후의 병리학적 병기는 American Joint Committee on Cancer

(AJCC)의 TNM 병기 분류법에 근거하였으며⁵, 1기에 T1N0M0와 T2N0M0를, 2기에 T1N1M0, T2N1M0와 T3N0M0를 포함하였다. 근치적 절제술 후, 재발한 환자와 재발하지 않은 환자들로 구분한 뒤 여러 인자들을 이용해 재발에 관련된 요소를 찾고자 하였다. 임상적 인자로는 연령, 성별, 흡연력 및 증상의 유무로 구분하였다. 병리학적 인자로는 원발암의 크기, 세포의 종류 및 분화도를 조사하였는데, 세포의 종류는 기관지폐포성폐암을 선암에 포함하여 선암, 편평세포상피암, 대세포암, 선편평세포상피암(adenosquamous cell carcinoma), 그리고 기타로 구분하였고 세포 분화도는 well, intermediate, 그리고 poor로 구분하였다.

3. 추적 관찰

근치적 절제술을 시행 받은 모든 환자는 3개월마다 흉부전산화단층촬영(CT)를 시행하여 재발 유무를 추적 관찰하였으며, 증상이 나타나는 경우 핵의학적 골주사, 뇌 혹은 척수 MRI, 그리고 기관지 내시경 등을 시행하였다. 저자들은 재발 양상을 국소성 재발(locregional recurrence)과 원격성 재발(distant recurrence)로 구분하였고 국소성 재발은 암이 생겼던 폐엽, 절제한 기관지 기부(bronchial stump), 동측 쇄골상 림프선 및 종격동에서의 재발로 정의하였고, 원격성 재발은 원발한 엽이 아닌 다른 엽, 반대편 폐 및 동측 폐 반구를 넘어서 재발된 경우 및 타 장기로의 전이로 정의하였다. 재발 시기는 수술 일로부터 재발이 증명된 시기까지의 기간으로 정의하였고, 환자의 추적 기간을 마지막 병원 방문일 혹은 입원 일까지로 정의하여 생존 기간으로 하였다.

4. 통계적 방법

모든 자료는 다른 언급이 없는 한 평균값±표준편차로 표기하였다. 통계 분석은 SPSS 8.0 통계 프로그램으로 시행하였고 성별, 병기, 분화도, 세포의 종류, 증상의 유무와 재발과의 관계는 Chi-square test를

이용하여 검정하였고, 연령, 암의 크기, 흡연력과 재발과의 관계는 Student's t-test로서 통계적 유의성을 검정하였다. 다변량 분석은 logistic regression으로 분석하였다. Categorical 척도에 따른 생존율은 단변량 분석으로 Kaplan-Meier test로 하였고 유의성의 검증은 log rank test로 하였다. 단변량 분석 후에는 Cox's proportional hazards model을 이용해 다변량 분석을 하여 생존율에 영향을 미치는 변수를 설정하였고 모든 통계적 차이의 유의성은 p값이 0.05이하인 경우로 하였다.

결 과

1. 전반적인 대상 환자의 임상상

전체 234명의 환자의 남녀 비율은 3.1:1이었고, 연령의 중앙값은 63세(평균 61.0세; 범위, 20세~84세)였다(Table 1). 추적 기간의 중앙값은 688일(평

Table 1. Characteristics of patients(n=234)

Median age	63 (20~84)	
Sex	M/F	177/57
Stage	T1N0M0	58 (24.8%)
	T2N0M0	112 (47.9%)
	T1N1M0	13 (5.6%)
	T2N1M0	36 (15.4%)
	T3N0M0	15 (6.4%)
Cell type*	SQC	124 (53.0%)
	ADC	87 (37.2%)
	LAC	11 (4.7%)
	ASC	1 (0.4%)
	Others†	11 (4.7%)

*SQC ; squamous cell carcinoma,

ADC: adeno-carcinoma,

LAC : large cell carcinoma,

ASC : adenosquamous cell carcinoma

†sarcomatoid carcinoma 4, mucoepidermoid carcinoma 3, carcinoid carcinoma 3, adenocystic carcinoma 1

Table 2. Clinical factors for recurrence in patients with non-small cell lung cancer (n=234)

Variables		Recurrence (n=62)	Non-recurrence (n=172)	p-value
Sex	M/F	50/12	127/45	NS
Age		63.2 ± 8.8	60.3 ± 9.8	0.043
Symptom	Sx/aSx	15/47	48/124	NS
Smoking	(pack year)	28.6 ± 18.9	29.9 ± 28.0	NS
Stage	Stage I	32 (18.8%)	138 (81.2%)	p<0.001
	Stage II	30 (46.9%)	34 (53.1%)	
Size (cm)		5.45 ± 3.22	3.74 ± 1.75	p<0.001

균 732 ± 38일 ; 범위, 365일~1,695일) 이었고, 234명중 재발한 환자는 62명으로 전체적인 재발율은 26.5% 였고 재발 시기는 수술 후 평균 358.8 ± 239.8 일(범위, 28일~998일)이었다.

2. 재발군과 비재발군의 비교

재발군과 비재발군의 추적 관찰 기간은 재발군이 평균 640일(범위 ; 38일~1,630일), 비재발군이 평균 765일(범위 ; 45일~1,695일)로 양군간에 큰 차이는 없었고, 임상양상을 비교하면 연령은 재발군(63.2 ± 9.8세)이 비재발군(60.3 ± 8.8세)보다 많았고(p = 0.043), 성별, 증상의 유무, 흡연력은 양군간에 차이가 없었다. 병기별 재발율은 1기 18.8% (32/170), 2기 46.9%(30/64)로 병기가 높을수록 재발율이 높았다(p<0.001). 원발암의 크기는 전체 환자에서 4.19 ± 2.35 cm 였고, 재발군(5.45 ± 3.22 cm)에서 비재발군(3.74 ± 1.75 cm)보다 유의하게 크기가 컸다(p<0.001) (Table 2).

원발암의 크기에 따른 재발 유무를 2cm 미만, 2cm 이상에서 3cm 미만, 3cm 이상으로 세분하여 조사해 보았다. 원발암의 크기가 2cm 미만인 18명중 N1질환인 환자 2명을 포함하여 재발된 경우는 하나도 없었고(0/18명), 2cm 이상에서 3cm 미만인 군에서 26.0%(13/50명), 3cm 이상의 군에서 29.3% (49/166명)로 원발암의 크기가 2cm 미만인 군과 그

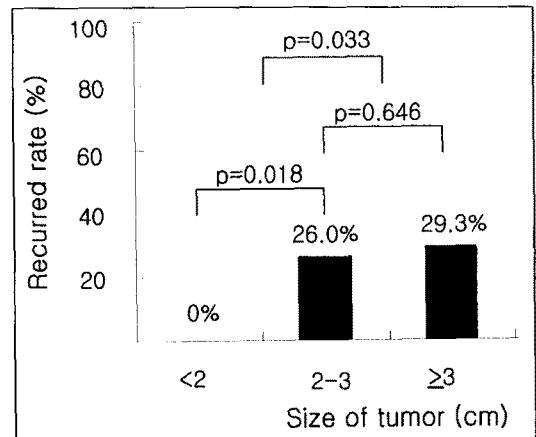


Fig. 1. Recurred rate according to size of tumor

이상인 군간에 재발율의 유의한 차이가 있었다(p=0.033) (Fig. 1).

병리소견에 따른 재발율은 편평세포상피암 23.4% (29/124), 선암 28.7% (5/87), 대세포암 45.5% (5/11)으로 차이가 없었다(p=0.658)(Table 3). 다변량 분석에서는 원발암의 크기(p=0.023) 및 병기(p=0.006)가 재발에 영향을 주는 인자로 분석되었다.

병리학적 병기 2기인 환자 64명중 보조 요법 (adjuvant therapy)을 시행한 환자는 34명이었는데 보조 요법을 받은 군과 받지 않은 군간의 재발율의 차이가 없었다(18/34, 52.9% vs. 9/30, 30.0% ; p=0.064).

Table 3. Pathological factors for recurrence in patients with non-small cell lung cancer (n=234)

Variables		Recurrence (n=62)	Non-recurrence (n=172)	p-value
Cell type*	SQC	29 (23.4%)	95 (76.6%)	NS
	ADC	25 (28.7%)	62 (71.3%)	
	LAC	5 (45.5%)	6 (54.5%)	
	ASC	0 (0.0%)	1 (100.0%)	
	Others	3 (27.3%)	8 (72.7%)	
Differentiation	Well	11 (30.6%)	25 (69.4%)	NS
	Intermediate	19 (20.9%)	72 (79.1%)	
	Poor	11 (37.9%)	18 (62.1%)	

*SQC : squamous cell carcinoma, ADC : adenocarcinoma,
LAC : large cell carcinoma, ASC : adenosquamous cell carcinoma

Table 4. Clinical factors for pattern of recurrence (n=62)

Variable		Recurrent pattern		p-value
		Locoregional(n=21)	Distant(n=41)	
Sex	M/F	20/1	30/11	0.037
Age		64.9±7.3	62.3±9.4	NS
Stage	Stage I	16 (41.0%)	23 (59.0%)	NS
	Stage II	5 (21.7%)	18 (78.3%)	NS
Size (cm)		6.3±3.8	5.1±2.8	0.035
Symptom (Sx/aSx)		2/19	13/28	
Smoking (pack year)		34±16.7	25.8±19.7	NS
Pathology*	SQC	14 (48.3%)	15 (51.7%)	0.030
	ADC	5 (20%)	20 (80%)	
Differentiation	Well	1 (9.1%)	10 (90.9%)	NS
	Intermediate	6 (31.6%)	13 (68.4%)	
	Poor	4 (36.4%)	7 (63.6%)	

* SQC : squamous cell carcinoma, ADC : adenocarcinoma

3. 원격 재발군과 국소성 재발군의 비교

재발의 위치에 따라 원격 재발군과 국소성 재발군을 분석하였을 때 전체 재발 환자 62명중 원격 재발이 41명(66.1%), 국소성 재발이 21명(33.9%)으로 원격 재발이 2/3를 차지하였다. 여자 환자에서 원격 재

발이 유의 있게 많았고(p=0.037), 원발암이 클수록 원격 재발율이 높았다(p=0.035). 재발한 선암과 편평세포상피암 환자 54명중에서 선암(20/25, 80%)이 편평세포상피암(15/29, 51.7%)보다 원격 재발율이 높았다(p=0.030). 원격 재발한 환자 35명의 원격 재발 위치는 여러 곳에 전이된 경우도 포함하여 폐

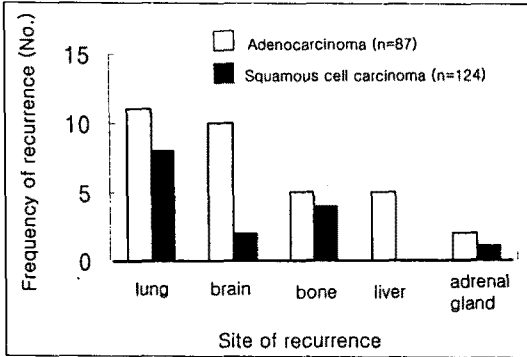


Fig. 2. The site of distant recurrence.

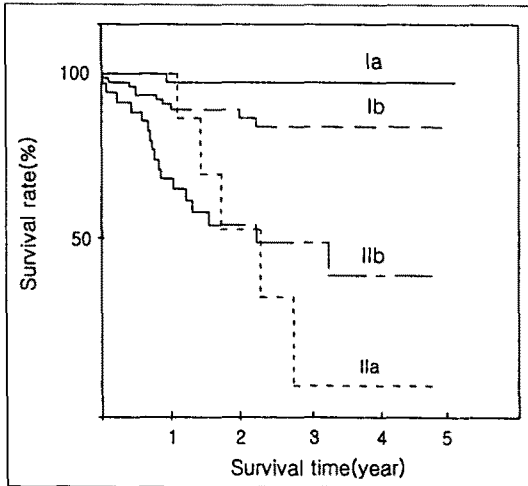


Fig. 3. Survival rate according to stage.

(38.2%), 뇌(23.6%), 뼈(16.4%), 간(10.9%), 기타(10.9%) 순이었다. 이중 뇌전이 발생율이 선암(10/20, 50%)에서 편평세포상피암(2/15, 13.3%)보다 유의 있게 높았다($p=0.024$) (Table 4, Fig. 2).

4. 위험 인자에 따른 생존기간

전체 환자의 평균 생존 기간은 1437.6 ± 40.3 일이었다. 병기가 초기일수록 생존기간이 길었다(log rank $p < 0.001$) (Fig. 3). N0 질환이 N1 질환보다 생존기

간이 길었고($p < 0.001$), 원발암의 크기가 3cm 미만인 경우가 생존기간이 길었다($p = 0.002$) (Table 5). 다변량 분석에서는 병기만이 생존에 영향을 미치는 인자로 분석되었다.

고찰

본 연구의 목적은 근치적 절제술을 시행한 후 재발한 1,2기 비소세포폐암 환자의 임상상 및 병리학적 소견을 알아 보는 것이었다. 본 연구와 비슷한 연구로 국내에서는 강 등⁶ 및 조 등⁷이 발표한 것이 있었으나 두 연구의 연구 대상이 병리학적 병기 IIIa까지 포함되어 수술 전 유도요법(neoadjuvant therapy)과 수술 후 보조 요법을 시행한 환자군이 다수 포함되어 본 연구의 목적과는 차이가 있었다.

본 연구에서도 병기가 재발 및 생존에 영향을 미치는 인자라는 것이 다시 한 번 확인되었으며, 원격 재발이 2/3를 차지하여 기존의 연구들과 일치하였다. 그러나 원발암의 크기를 세분화 하였을 때, 2cm 미만인 경우 재발이 없어 원발암의 크기가 2cm 미만일 때 발견하는 것이 중요하다는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과로 유추해 볼 때, 원발암의 크기가 2cm 미만인 비소세포폐암의 경우 근치적 절제술로 완치가 가능성이 높을 것으로 기대된다.

편평세포상피암과 선암의 양군간의 전이 양상에 대한 분석에서 선암에서 편평세포상피암에 비해 뇌전이가 의미 있게 높았다($p = 0.024$). 그리고 원격 전이로 발견된 환자 35명중 수술 후 뇌전이로 진단된 환자가 12명이었고 이들은 수술 전에 신경학적 증상이 없었다. 이들의 재발 기간이 358.8 ± 239.8 일(범위 28일~998일)로 평균 재발기간이 1년 이내였다. 이는 다른 보고들과 일치하는 결과인데, Cox 등⁸은 폐암 환자들을 부검한 결과 23%에서 뇌전이가 발견되었고 조직학적 빈도는 선암, 대세포암 그리고 소세포암이라고 보고하였다. Mehmet 등⁹은 103명의 뇌전이가 있는 폐암 환자들의 연구에서 선암이 29%로 가장 많은 빈도로 조직학적 관련성을 보고하였다. Yokoi 등¹⁰은

Table 5. Kaplan-Meier survival estimates overall survival estimates of overall survival

Variables	No. of patients	Death(No.)	Survival (day)	p-value
Sex				
Male	177	25	1734.73 ± 46.98	NS
Female	57	8	1404.88 ± 78.48	
Differentiation				
Well	36	8	1063.73 ± 67.23	NS
Intermediate	91	12	1367.00 ± 62.43	
Poor	29	7	1114.51 ± 102.01	
Pathology				
Adenocarcinoma	87	9	1503.51 ± 59.16	NS
Squamous cell ca.	124	21	1350.34 ± 52.76	
Stage				
Stage Ia	57	1	1671.30 ± 23.49	<0.001
Stage I b	113	10	1514.05 ± 42.17	
Stage IIa	13	5	1022.09 ± 168.46	
Stage II b	51	17	1126.34 ± 91.49	
N stage				
N0	185	17	1508.16 ± 42.32	0.002
N1	49	16	1153.00 ± 87.99	
Size				
<3cm	67	6	1594.51 ± 39.57	<0.001
≥3cm	167	27	1241.42 ± 64.31	

근치적 절제술이 가능한 비소세포폐암 환자들의 수술 전 뇌 CT와 뇌 MRI 비교에 대한 연구에서 신경학적 증상이 없어도 뇌 MRI에 대한 검사의 중요성을 강조한 바가 있다. 아직까지 증상이 없는 환자들에게 뇌 영상을 얻어야 하는 문제에 대해서는 논란이 많고 이에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다¹¹⁻¹⁵.

조직학적 소견과 예후와의 관계는 본 연구에서 통계적 의미가 없는 것으로 분석되었으나 기존의 많은 연구에서도 그 대상에 따라 다른 결과를 보이고 있다. 1기 환자들을 대상으로 한 연구에서 Harpole 등¹⁶과 Nael Martini 등¹⁷은 조직학적 소견은 재발 및 생존 기간에 관계없다고 하였으나, P.A.Thomas 등¹⁸은 572명 대상으로 편평세포상피암과 비편평세포상피암의 양군에서 비편평세포상피암환자에서 재발율이 높고 생존기간이 낮았다고 보고하였다. Paul Thomas 등¹⁹은 T1N0M0의 1기 환자 907명을 대상으로 한

연구에서도 비편평세포상피암환자가 편평세포상피암환자보다 재발율이 높다고 보고하였다. 이들 비편평세포상피암의 대부분은 선암이 차지하여 폐암의 다수를 차지하는 선암과 편평상피암에 대한 비교 분석은 앞으로 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 N1의 위치를 세분화하여 분석하지는 않았으나 Tokujiro 등²⁰은 병리학적 병기 N1 질환의 비소세포폐암 환자 78명의 연구에서 조직학적 소견과 생존기간은 관계없다고 하였고, 폐문 림프절의 N1 질환이 폐엽 림프절의 N1 질환보다 생존기간이 낮고 예후가 안 좋다고 보고하여 N1 림프절의 위치를 강조하였다.

보조 요법(adjuvant therapy)에 대해서는 다른 연구들에서도 그 효과를 입증하지 못하여 현재 전향적인 비교 연구가 진행되고 있고²¹⁻²⁴, 본 연구에서도 보조 요법을 받은 군과 받지 않은 군간에 재발의 차이는 없

었다.

본 연구에서 근치적 절제술을 시행 받은 환자의 생존기간은 Mountain등²⁵이 발표한 결과에 비해 생존율이 높게 나온 결과였으나, 이는 본 연구의 추적 관찰기간이 짧았기 때문으로 생각된다. 본 연구에서 II a기가 II b기보다 생존율이 낮게 분석된 것은 II a기의 환자수가 적었기 때문으로 생각되고 앞으로도 지속적인 추적 관찰을 통해 재분석이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 근치적 절제를 시행한 1, 2기 비소세포폐암 환자의 재발과 관련성이 있는 인자는 원발암의 크기 및 병기였다. 특히 절제가 가능한 폐암의 원발암의 크기가 2cm 미만인 경우 재발이 발견되지 않아 조기 진단의 중요성을 시사하였다. 그리고 선암 환자에서 뇌전이 가 많았으며 잠재적 뇌전이에 대한 연구 결과가 많은 만큼 수술 전 뇌영상 검사에 대해 향후 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 방법 :

근치적 절제술 후 재발한 비소세포폐암 환자의 임상적 특징과 재발 양상을 알아보고자 1994년부터 삼성서울병원에서 근치적 절제술을 시행한 1,2기 비소세포폐암환자 256명중 1년 이상 추적 관찰이 가능하였던 234명을 대상으로 후향적 조사를 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

1) 전체 환자의 남녀 비율은 3.1:1이었고 연령의 중앙값은 63세로서 평균 추적 기간은 732일(365일~1,695일)이었다. 234명중 재발한 환자는 62명으로 26.5%였고 재발 기간은 수술후 평균 358.8일이었다. 2) 재발군과 비재발군의 임상양상을 비교하면 재발군의 연령이 많았으며(63.2±8.8세 vs. 60.3±9.8세, p=0.043), 재발율은 2기 환자가 1기 환자보다 높았다(6.0% vs. 21.2%, p<0.001). 원발암의 크기는 비재발군(3.74±1.75 cm)이 재발군(5.45±3.22

cm) 보다 작았고(p<0.001), 2cm 미만에서 재발이 발견된 경우는 없었다. 3) 원격 재발군과 국소성 재발군과의 분석에서 빈도는 원격 재발(66.1%)이 국소성 재발(33.9%)보다 많았고, 원격 재발은 여자가 남자보다 많았다(11/12명, 91.7% vs. 30/50명, 60.0%, p=0.037). 선암이 편평세포상피암보다 원격 재발율이 높았고(20/25명, 80.0% vs. 15/29명, 51.7%, p=0.030), 뇌전이 발생율이 선암(50.0%)에서 편평세포상피암(13.3%)보다 높았다(p=0.024). 4) 평균 생존 기간은 1437.6±40.3 일하였고, 병기가 높을수록 생존기간이 길었다(log rank p<0.001).

결 론 :

1,2기 비소세포폐암의 근치적 절제술 후 재발은 26.5%에서 일어났고 종양의 크기 및 병기가 재발에 관련된 인자였다. 원발암의 크기가 2cm 미만일 경우 재발된 경우가 없어 예후가 좋을 것으로 기대되며, 재발암 중에서는 여성과 선암에서 원격 재발율이 높았고 특히 뇌전이는 선암에서 많이 발생하여 수술 전 뇌영상 검사에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1994. CA Cancer J Clin 1995;45:8-30
2. Parker SL, Tong T, Bolden S and Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1997;47:9-30
3. Read RC, Scheafer R, North N, Walls R. Diameter, cell type and survival in stage I non-small cell lung cancer. Arch Surg 1988;123:446-9
4. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1992;54:460-6
5. American Joint Committee on Cancer. In : AJCC cancer staging manual(5th ed.) Lippincott-Raven 1997;130-1

6. 강민중, 박계영, 유철규, 정희순, 김영환, 한성구 등. 비소세포암 환자의 수술 후 예후. 결핵 및 호흡기 질환 1996;43:331-8
7. 조세행, 정경영, 김주향, 김병수, 장준, 김성규 등. 비소세포 폐암 환자의 근치적 절제술후 예후 인자 분석 및 IIIa 병기에서의 보조 요법의 효과에 대한 연구. 결핵 및 호흡기 질환 1996;43:709-19
8. Cox JD, and Yesner R. Adenocarcinoma of the lung-recent results from VA lung Group. Am Rev Resp Dis 1979;120:1025-9
9. Mehmet Sen, Ayse SD, Riza Centingoz, Hilmi Alanyali, Fadime Akman, Fadime Akman, et al. Prognostic factors in lung cancer with brain metastasis. Radiotherapy & Oncology 1996;46:33-38
10. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, Detection of brain metastasis in potentially operative non-small cell lung cancer : A comparison of CT and MRI. Chest 1999; 115:714-9
11. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastasis in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. Thorax 1994;49:14-9
12. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer : a meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:225-30
13. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small cell lung cancer. Chest 1994;106:1025-9
14. Cole FH Jr, Thomas JE, Wilcox AB. Cerebral imaging in the asymptomatic preoperative bronchogenic carcinoma patient : is it worthwhile? Ann Thorac Surg 1994;57:838-40
15. Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer without clinical evidence of metastasis. Chest 1995;108:1264-71
16. David H, Harpole, Jr., James E. Herndon W. Glenn Young, Jr., Walter G, et al. Stage I nonsmall cell lung cancer : A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. Cancer 1995;76:787-96
17. Nael Martini, Manjit SB, Michael EB, Maureen FZ, Valerie WR, Robert J. Ginsberg. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:120-9
18. Thomas PA, Piantadosi S. Postoperative T1 N0 non-small cell lung cancer : Squamous versus nonsquamous recurrences. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:349-54
19. Thomas PA, Lawrence Rubinstein, and the lung Cancer Study Group. Cancer Recurrence After Resection : T1N0 Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 1990;49:242-7
20. Tokujiro Yano, Hideki Yokoyama, Takashi Inoue, Hiroshi Asoh, Kohsuke Tayama, Yukito Ichinose. Surgical results and Prognostic Factors of Pathologic N1 Disease in Non-Small Cell Carcinoma of the Lung, significance of N1 level : lobar or hilar nodes. J Thorac Cardiovas Surg 1994;107:1398-402
21. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:299-306
22. Niranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for

- non-small cell lung cancer : a randomized study.
J Clin Oncol 1992;10:1927-32
23. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995;311:899-911
24. Feld R. Chemotherapy as adjuvant therapy for completely resected non-small cell lung cancer : have we made progress? J Clin Oncol 1996; 14:1045-7
25. Mountain CF, Nesbitt JC, Putnam JB Jr, Walsh GL, Roth JA. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1995;60:466-72