

비소세포폐암의 예후 결정에 있어 악성 흉수의 새로운 의의

김소영 · 박성훈¹ · 신정현 · 신성남 · 김 동 · 이미경² · 이삼윤² · 최순호² · 김학렬 · 정은택 · 문성록³ · 이강규³ · 양세훈*

원광대학교 의과대학 내과, 1: 영상의학과, 2: 흉부외과, 3: 방사선종양학과

New Prognostic Significance of Malignant Pleural Effusion in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

So Young Kim, Seong Hoon Park¹, Jeong Hyun Shin, Seong Nam Shin, Dong Kim, Mi Kung Lee², Sam Youn Lee², Soon Ho Choi², Hak Ryul Kim, Eun Taik Jeong, Sun Rock Moon³, Kang Kyu Lee³, Sei Hoon Yang*

Department of Internal Medicine, 1: Department of Radiology, 2: Department of Thoracic Surgery, 3: Department of Radiation Oncology, Wonkwang University

Several studies showed that the survival rate of stage IIIB disease with malignant pleural effusion is worse than stage IIIB disease without malignant effusion. But, malignant pleural effusion was considered T4. To analyze changes the survival time for malignant pleural effusion, in the seventh revision of TNM classification for lung cancer. The records of all patients had to have either a histological or cytological diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC), who were admitted to Wonkwang university hospital between January 2004 and December 2006 were reviewed retrospectively. We evaluated the survival time of 187 patients with advanced lung cancer with and without malignant pleural effusion. This included the pleural effusion or nodule M1a (pleural dissemination, currently classified as T4), nodule(s) in the other lung M1a (contralateral lung nodule, currently classified as M1), nodule(s) with the same lobe as the primary tumor T3 (currently classified as T4), other T4 factors T4 (T4 M0 anyN), and extrathoracic sites of disease M1b (distant metastasis, currently classified M1). Among the 187 patients, T4anyNM0 was 57 patients in the current TNM classification. In the next edition of the TNM classification, T4M0anyN-T4 (excluding same lobe nodules) was 12 patients, pleural dissemination-M1a was 45 patients, contralateral lung nodule(s)-M1a was 7 patients, and metastatic disease-M1b was 55 patients. We compared the survival time for these groups. Survival time was 11 months, 8 months, 11 months, and 4 months. The survival time of malignant pleural effusion was shorter than other T4 factors without pleural effusion. But, there was no remarkable difference in statistics due to small cases (p=0.23). We strongly suggest that malignant pleural effusion in advanced NSCLC will be categorized with metastatic disease.

Key words : malignant pleural effusion, TNM staging, NSCLC, Survival

서 론

현재 사용되고 있는 비소세포폐암의 병기 판정은 American Joint Committee on Cancer (AJCC)와 International Union Against Cancer (UICC)에서 시행한 1997년 5차 개정¹⁾ 이후로 2002년 6차 개정²⁾에서도 변화 없이 사용되어 오고 있으나, 현

TNM 병기 분류법에 대한 논란이 지속적으로 있어 왔다^{3,4)}. 특히, 비소세포폐암과 동반된 악성 흉수의 경우 1980년대 후반부터 기존의 병기 분류법 따른 예측 생존률보다 더 좋지 않은 예후를 보인다는 보고들이 있었다⁵⁻⁷⁾. 하지만, 비소세포폐암과 동반된 악성 흉수는 1985년 AJCC에서 국소 병변으로 분류하여 T4로 현재까지 사용되어지고 있다⁸⁾.

* 교신저자 : 양세훈, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 의과대학

· E-mail : yshpul@wku.ac.kr, · Tel : 063-859-2582

· 접수 : 2009/05/26 · 수정 : 2009/06/04 · 채택 : 2009/06/13

IASLC(International Association of Study of Lung Cancer)에서는 1998년 lung cancer staging project를 확립하고, 유럽, 아시아, 오스트레일리아, 북미에서 대규모 자료들을 모아 철저한

검증을 통해서 2009년 새로 개정될 제 7차 TNM 병기 분류법을 제시하기에 이르렀다. 악성 흉수에 대해서는 기존에 T 병기로 분류되던 것을 M 병기로 재분류 하였으며, 기존에 악성 흉수보다 더 좋지 않은 예후를 보이는 것으로 평가되었던 원발성 폐암과 반대쪽 폐에 폐결절이 관찰되는 경우는 여전히 M 병기로 분류 하였으나, M 병기를 세분화 하여 악성흉수와 같은 군으로 재분류하였다⁹⁾.

악성 흉수를 동반한 비소세포폐암 환자의 낮은 생존률에 대해 간헐적인 보고가 있어 왔지만, 국내에서는 악성 흉수의 예후에 대한 분석이 없는 실정이었다. 본 연구에서는 진행성 비소세포폐암을 가진 환자에서 악성 흉수가 예후에 미치는 영향을 분석하고, 새로운 TNM 병기에 맞춰 악성 흉수를 M1a로 재분류 하였을때 다른 T4 환자군과, 악성 흉수군, 원격 전이군 사이에 생존기간의 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 2006년 12월까지 본원에 내원하여 조직학적으로 또는 세포학적으로 비소세포폐암으로 진단 받은 환자 중 생존기간을 알 수 있는 187명의 원발성 폐암 환자를 대상으로 후향적으로 환자기록과 영상기록을 조사하였다. 환자들은 병기 관정을 위해 단순흉부사진, 흉부 컴퓨터단층촬영, 뇌전산화단층촬영 및 뇌자기공명영상, 골스캔, 양전자방출단층촬영(PET) 및 기관지내시경 기록을 조사하였으며, 2007년도 세계 폐암학회에서 새로 제안한 T병기 분류법에 의해 119명의 환자가 병기 IIIB/IV로 진단되었다.

새로운 T 병기에 따라 흉수 세포 검사 또는 조직 검사에서 암세포가 증명되었거나, 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 폐암과 연관된 흉수와 흉막내 결절을 동반한 경우를 M1a (malignant pleural effusion)(Fig. 1), 흉부 컴퓨터단층촬영에서 원발 병소의 반대측 폐에 추가적인 결절이 발견된 경우 M1a (contralateral lung nodules)로 분류하였다(Fig. 2). 기존에 T4로 분류 되었던 원발성 폐암과 같은 폐엽에 동반된 폐결절이 있는 경우는 T3로 분류하였으며, 그 외에 다른 T4 요인들은 T4로 분류하였다. 폐의 원격 전이가 있는 경우 M1b로 분류하였다. 새로 발표된 TNM 병기 관정에 따라 T4 M0 anyN, 악성 흉수, 원발 병소의 반대측 폐에 추가적인 결절이 발견된 경우, 원격 전이로 분류한 후 각 군간의 생존 기간의 차이를 분석하였다. 생존 기간은 조직학적으로 비소세포폐암으로 진단 받은 시점부터 조사 시점까지로 하였으며, 최소 7.5일에서 최장 53개월이었다.

통계학적 분석은 SPSS 프로그램 (version 12.0)을 이용하였고, 환자들의 생존률 분석은 Kaplan-Meier 로, 각 군간의 비교는 log-rank 로 하였다.

결 과

전체 환자 187명 중 병기 IIIB/IV 환자는 119명이었으며, 남자 85명, 여자 34명으로 평균 나이는 66.5±9.0세였다(Table 1). 조

직학적으로 선암으로 분류된 환자 32명, 편평세포암 63명, 대세포암 5명이었으며, 이 세 조직학적 유형으로 분류되지 않은 비소세포폐암은 19명이었다. 현재 사용하고 있는 병기 분류법²⁾으로 병기 IIIB로 분류된 환자 57명, IV로 분류된 환자 62명이었고, 새로 제안된 분류법¹⁰⁾으로는 병기 IIIB 환자 12명, 병기 IV 환자 107명 이었다. 그 중에 기존의 T4 anyN M0로 분류된 환자는 57명이었으며, 새로 제안된 TNM 병기 분류법⁹⁾으로 재분류 하였을 때 T4 anyN M0 환자는 12명, 새로운 병기 분류에서 M1a 인 악성 흉수 환자 (malignant pleural effusion)는 45명이었다 (조직학적 및 세포학적 진단된 환자 25명, CT로 진단된 환자 20명), 또한 원발 병소의 반대측 폐에 추가적 결절이 있는 환자 (contralateral lung nodules) 7명, 폐의 원격전이 환자 (distant metastasis) 55명이었다(Table 2).

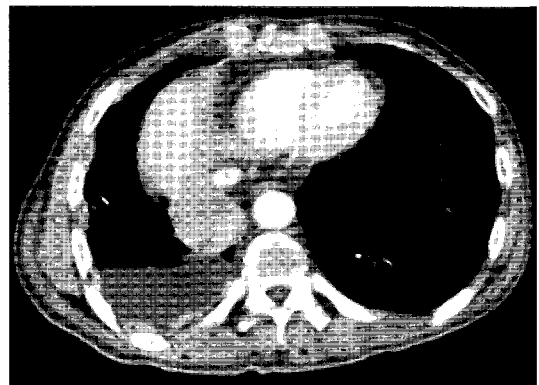


Fig. 1. Chest CT shows a lung cancer with pleural effusion and pleural nodules.

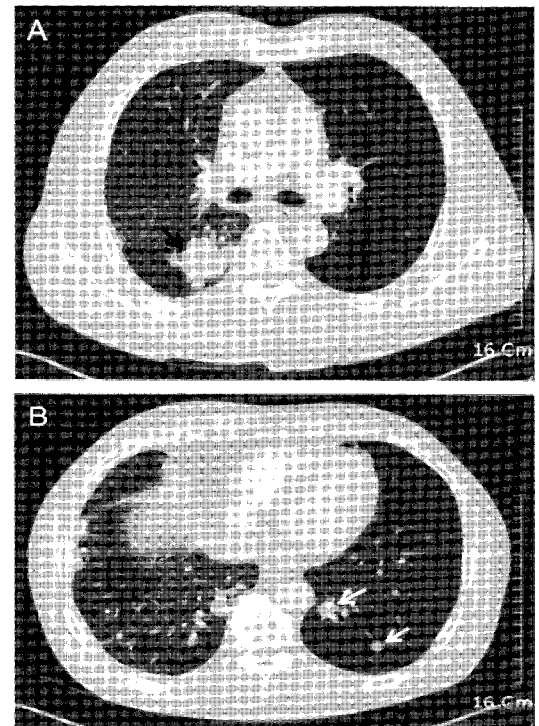


Fig. 2. Chest CT reveals a lung cancer (A, black arrow) with additional nodules in the contralateral lung (B, white arrows).

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

	Total	T4M0	MPE	Contralateral	Distant	Mets
Mean age of diagnosis	66.5±9.0*	65.5±9.3	68.5±9.3	67.9±7.9	65.7±9.2	
Gender	M	85	11	37	0	37
	F	34	1	8	7	18
Histology	ADC	32	1	13	0	18
	SQC	63	9	23	7	24
	LCC	5	1	4	0	0
Undifferentiated	19	1	5	0	13	

Values are expressed as mean ± standard deviation. MPE = malignant pleural effusion, Contralateral = contralateral lung nodules, Mets = metastasis, ADC = adenocarcinoma, SQC = squamous cell carcinoma, LAC = large cell carcinoma

Table 2. Number of Cases in Analysis

Category	N	
T4 anyN M0 at current staging	57	
T4 M0	12	
Malignant pleural effusion	Histology/cytology	25
	CT	20
Contralateral lung nodules	7	
Distant metastasis	55	
Total	119	

생존기간에 악성 흉수가 미치는 영향을 알아보기 위해서 새로 분류된 T4anyNM0, contralateral lung nodules, malignant pleural effusion, distant metastasis 환자들의 생존 기간 및 생존율을 분석하였을 때, 중간 생존기간은 11개월, 11개월, 8개월, 4개월로 악성 흉수가 기존에 알려진 M1의 contralateral lung nodule 보다 생존율이 낮았고, 1년 생존율도 역시 53%, 45%, 36%, 22%로 악성흉수는 원격전이에 가까운 생존율을 보였다 (p=0.23)(Table 3, Fig. 3).

Table 3. Survival Characteristics of Patients with T4M0, Contralateral Lung Nodules, Malignant Pleural Effusion, Distant Metastasis

Category	1-yr survival (%)	Median survival (M)
T4M0	53	11
Contralateral lung nodules	45	11
Malignant pleural effusion	36	8
Distant metastasis	22	4

p =0.23

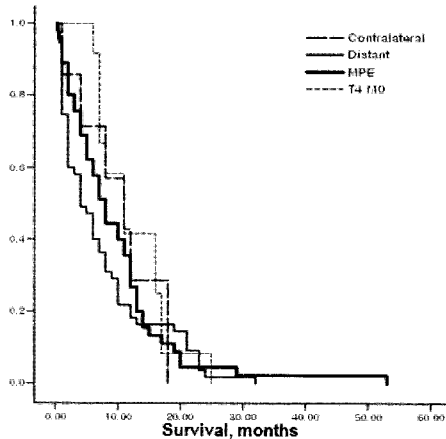


Fig. 3. Kaplan-Meier survival rate by the proposed TNM staging revision.

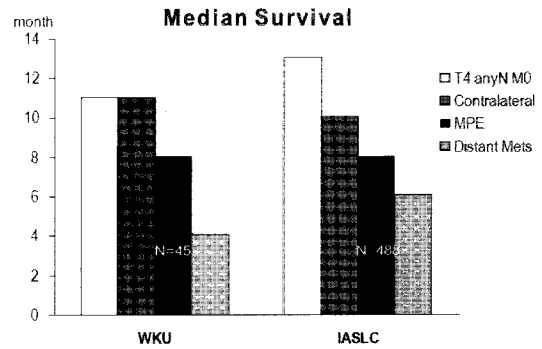


Fig. 4. Comparison between this study and IASLC.

고찰

1997년에 Mountain이 발표한 TNM staging¹⁾은 비소세포폐암의 치료에 있어서 당시로서는 이정표와 같은 역할을 했지만, 진단 기술과 병기 설정 방법의 발달로 좀 더 나은 치료와 예후를 위해 새로운 TNM 병기 분류법이 필요하게 되었다. 기존에 사용되던 병기 분류법에서는 같은 병기에서도 다른 생존율을 보이며, 치료 방법을 선택하는데 있어서도 어려움이 있었다. 따라서 International association for the study of lung cancer (IASLC)에서는 새로운 TNM 병기 분류법의 개정을 위해 원발성 폐암으로 진단, 치료 받은 환자 총 100,869명의 자료를 검토하여 67,725명의 비소세포폐암 환자를 간추려 분석하였다¹⁰⁾. N 병기에 경우 현재의 병기 분류로도 N0에서 N3까지 생존율 차이를 보여 주어 기존의 분류를 유지하도록 하였으며¹¹⁾, T 병기의 경우 종양의 크기에 따라 세분화 하였고, 기존에 T4로 분류되었던 원발성 폐암과 같은 엽에 폐결절이 있는 경우 T3로 분류하였다¹²⁾. IASLC에서 새롭게 제시한 TNM 병기 분류법은 비소세포폐암의 병기 분류에 있어서 중요하고 의미있는 변화를 보여 주었는데¹³⁾, 특히, 주목할 만한 부분은 M 병기로, 기존에 M1으로 분류되었던 원발성 폐암과 동측 폐에 결절이 있지만 다른 엽에 존재하는 경우 T4로 분류하였으며, 악성 흉수는 T4에서 M1으로 분류하였다. 그리고, M1은 악성 흉수와 원발성 병변과 반대측 폐에 결절이 있는 경우 M1a로, 폐외 원격 전이의 경우 M1b로 세분화 하였다⁹⁾.

비소세포폐암에서 악성 흉수는 현재까지 T4로 분류되어 이론적으로는 국소적인 병변에 해당되어 왔다. 이는 악성 흉수를 동반한 비소세포폐암 환자가 폐외에 다른 장기로 전이가 있는 비소세포폐암 환자보다 더 좋은 예후를 가지고 있다는 것을 의미하는 것이지만, 실제로 임상에서는 종종 원격 전이가 있는 환자와 같이 취급되고 있다^{14,15)}. Sugiura 등¹⁶⁾은 197명의 흉수를 동반하지 않은 IIIB 병기 환자, 흉수를 동반한 IIIB 병기 환자, IV 병기 환자의 생존기간을 비교하였을 때, 흉수를 동반한 IIIB 병기 환자와 IV 병기 환자의 중간 생존기간은 7.5개월, 5.5개월로 흉수를 동반하지 않은 IIIB 병기 환자의 중간 생존기간 15.3개월과 비교하면 통계적으로 유의하게 생존기간이 짧아, 비소세포폐암에서 흉수를 동반한 경우 흉수를 동반하지 않은 IIIB 병기와 구분되어야 할 것이라고 보고 하였다. Alon 등¹⁷⁾도 진행성 비소세포폐암 환자 286명의 생존기간을 비교하였을 때, 중간 생존기간이

악성 흉수를 동반하지 않은 IIIB 병기 환자 18개월, 악성 흉수를 동반한 IIIB 병기 환자 6.5개월, IV 병기 환자 5.5개월로, 악성 흉수를 동반한 IIIB 병기 환자들은 다른 IIIB 병기 환자들보다 더 예후가 나쁘며, 오히려 악성 흉수를 동반한 경우 원격 전이 환자와 비슷한 예후를 보인다고 하였다. 또한, 악성 흉수를 동반한 IIIB 병기 환자는 다른 IIIB 병기 환자와 다르게 완치 목적의 치료가 힘들어 M 병기로 구분되어야 할 것이라고 하였다. Ou 등¹⁸⁾은 California Cancer Registry를 분석하여, 개정될 TNM 병기 분류법에 맞춰 재분류 하였을 때, 이전에 같은 병기에 속해 있던 T4 invasion 환자와 pleural dissemination 환자 비교시 1년 생존률은 47.4%, 22.7%, 5년 생존률은 11.5%, 3.9%, 중간 생존기간은 12개월, 5개월로 악성 흉수를 동반한 경우 매우 좋지 않은 예후를 보여주며, 악성 흉수는 원격 전이처럼 N 병기와 관계없이 독립적인 예후 인자로 작용할 수 있다고 하였다.

본 연구에서는 이처럼 비소세포폐암에서 악성 흉수 동반시 예후에 나쁜 영향을 미친다는 보고들이 있었으나, 국내에서는 악성 흉수의 예후 인자로서의 분석이 없어 이에 대해 분석해 보고자 하였고, 이번에 개정될 IASLC 병기 판정법에 맞춰 새롭게 병기를 분류하여 기존의 분류와 생존률의 차이를 보여주는지 알고자 하였다.

악성 흉수를 동반한 환자의 경우 이전에 같은 병기에 포함되어 있던 다른 T4M0 환자들보다 생존기간이 짧았고, 기존에 악성 흉수보다 더 예후가 좋지 않은 병기로 분류되었던 원발성 병변과 반대측 폐에 결절이 있는 경우보다 더 짧은 생존기간을 보여 주었으며, 악성 흉수의 경우 원격 전이 환자와 가까운 생존기간을 보여 주어, IASLC에서 발표한 것과 비슷한 결과를 보여 주었다 (Fig. 4). 비소세포폐암에서 악성 흉수는 기존에 생각했던 것보다 예후에 훨씬 좋지 않은 영향을 미친다는 것을 알 수 있었고, 임상적으로 치료적인 접근에서와 마찬가지로 생존률에서도 전이성 병변으로 분류되는 것이 합당하다는 것을 보여 주었다. 그리고, 기존에 악성 흉수 환자는 국소적 병변으로, 반대측 폐에 추가적 결절이 있는 환자는 전이성 병변으로 분류되어 있었으나, 반대측 폐에 추가적 결절이 있는 환자의 경우 원격 전이 환자보다 악성 흉수를 동반한 환자와 가까운 생존률과 생존 기간을 보여 주며 M 병기 또한 세분화 될 필요성이 있다는 것을 보여 주었다. 비록 통계적 유의성에는 도달하지 못하였지만, 이는 환자 수가 너무 적기 때문일 것으로 생각되며, 위의 결과를 바탕으로 좀 더 대규모 연구를 통해 통계적 유의성에 다다를 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2008년도 원광대학교 교내 연구비 지원에 의해 이루어짐.

참고문헌

1. Mountain, C.F. Revision in the international staging system

for lung cancer. *Chest* 111: 1710-1717, 1997.

2. Sobin, L., Wittekind, C.h. (Eds.) TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Ed. New York, Wiley-Liss, pp 99-103, 2002.

3. Leong, S.S., Rocha Lima, C.M., Sherman, C.A.. The 1997 International Staging System for non-small cell lung cancer: have all the issues been addressed?. *Chest*. 115: 242-248, 1999.

4. Naruke, T., Tsuchiya, R., Kondo, H. Implications of staging in lung cancer. *Chest*. 112: 242S-248S, 1997.

5. van de Molengraft, F.J., Vooijs, G.P. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol.* 33: 911-916, 1989.

6. Monte, S.A., Ehya, H., Lang, W.R. Positive effusion cytology as the initial presentation of malignancy. *Acta Cytol.* 31: 448-452, 1987.

7. Sears, D., Hajdu, S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol.* 31: 85-97, 1987.

8. Mountain, C.F. A new international staging system for lung cancer. *Chest*. 89: 225S-233S, 1986.

9. Postmus, P.E., Brambilla, E., Chansky, K. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2: 686-693, 2007.

10. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2: 706-714, 2007.

11. Rusch, V.W., Crowley, J., Giroux, D.J. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2: 603-612, 2007.

12. Rami-Porta, R., Ball, D., Crowley, J. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2: 593-602, 2007.

13. Pujol, J.L., Chakra, M. Staging metastasis profile of non-small cell lung cancer: a new paradigm? *J Thorac Oncol.* 2: 679-681, 2007.

14. Socinski, M.A., Morris, D.E., Masters, G.A. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest*. 123: 226S-243S, 2003.

15. Jett, J.R., Scott, W.J., Rivera, M.P. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest*. 123: 221S-225S, 2003.

16. Sugiura, S., Ando, Y., Hironobu, M. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 3: 47-50, 1997.
17. Alon, B.N., Anson, B.L. Pleural effusion in patients with non-small cell carcinoma--stage IV and not T4. *Lung Cancer.* 57: 123, 2007.
18. Ou, S.H., Zell, J.A. Validation study of the proposed IASLC staging revisions of the T4 and M non-small cell lung cancer descriptors using data from 23,583 patients in the California Cancer Registry. *J Thorac Oncol.* 3: 216-227, 2008.