

완전 절제된 IB 비소세포암에서 재발의 예후인자로의 장측늑막 침범

김 석* · 박기성* · 금윤섭** · 이 섭* · 배지훈* · 현대성***

Visceral Pleural Invasion as a Prognostic Factor for Recurrence in Resected IB Non-small Cell Lung Cancer

Seok Kim, M.D.*, Ki-sung Park, M.D.*, Yoon-seup Kum, M.D.**,
Sub Lee, M.D.*, Chi-hoon Bae, M.D.*, Dae-sung Hyun, M.D.***

Background: Several trials have reported on whether adjuvant chemotherapy for resected stage IB non-small cell lung cancer is needed. The aim of our study was to investigate prognostic factors for recurrence to help identify patients who should receive adjuvant chemotherapy. **Material and Method:** We reviewed the cases of 48 stage IB non-small cell lung cancer patients between 1997 and 2006. Disease-free survival and overall survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method. Univariate analysis was performed with the log rank test and multivariate analysis was done using Cox's proportional hazard model. **Result:** The median follow-up time was 48 months. The overall survival rate was 55.9%, and the disease-free survival rate was 48.6%. Of 8 variables, two factors, visceral pleural invasion and lymphovascular invasion, were prognostic factors of disease-free survival (univariate analysis). Visceral pleural invasion was a significant prognostic factor in multivariate analysis, and overall survival in compared one or more variable such as visceral pleural invasion or, and lymphovascular invasion with the other variables. **Conclusion:** Visceral pleural invasion was identified as a poor prognostic factor and it may help select which patients will benefit from adjuvant chemotherapy in addition to more comprehensive follow-up.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2009;42:610-614)

Key words: 1. Neoplasm stage
2. Adjuvant therapy
3. Visceral pleural invasion

서론

우리나라 보건복지부에서 보고한 최근 3년간 암 사망률에 의하면 폐암이 우리나라 성인에 발생하는 암 중에서 여전히 사망률 제 1위에 위치하고 있다. 반면에, 최근 저용량 CT 등의 screening (선별검사)의 보편화로 인한 조기 발견의 기회증대로 조기폐암 환자가 증가하고 있다. 이러

한 조기폐암의 치료는 임파절 절제와 함께 종양의 완전절제가 치료 원칙이며 완전절제가 생존율을 높이는 유일한 방법으로 알려져 있지만, 완전 절제된 비소세포암 1병기의 경우 약 30~40%에서 재발하여 결국에는 사망에 이르게 된다[1,2]. 그래서, 재발을 최소화하고 생존율을 높이기 위한 전신 치료의 필요성이 대두되고 있다.

최근에 병기 IB에서 III 병기까지 술 후 항암요법을 보

*대구가톨릭대학교병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Daegu Catholic Medical Center

**대구가톨릭대학교병원 병리과

Department of Pathology, Daegu Catholic Medical Center

***대구가톨릭대학교병원 내과

Department of Internal Medicine, Daegu Catholic Medical Center

논문접수일 : 2009년 4월 10일, 논문수정일 : 2009년 6월 3일, 심사통과일 : 2009년 6월 4일

책임저자 : 박기성 (705-718) 대구시 남구 대명4동 3056-6, 대구가톨릭대학교병원 흉부외과

(Tel) 053-650-4567, (Fax) 053-629-6963, E-mail: kspark69@cu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

강한 환자에서 약 4% 내외의 생존율이 향상된다고 보고하였다[3,4]. 그러나 전향적 무작위 연구로 시행한 The Adjuvant Lung Project Italy (ALPI)와 The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 결과는 술 후 항암요법이 생존율 향상에 도움이 되는가를 증명하는데 실패하였다[5,6]. 그러므로 완전 절제된 IB 병기 모든 환자에게 반드시 보조 항암요법이 필요하지는 않고 더불어 필요하지 않는 환자에게 항암요법을 시행하지 않음으로써 그 부작용과 치료 시 발생하는 비용을 줄일 수 있을 뿐 아니라, 재발이 높은 환자에 선별적으로 항암요법을 시행하여 재발을 최소화하여 삶의 질 향상과 생존율을 높이는 효과를 꾀할 수 있다. 그래서, 최근 일부 연구에서 IB 병기 경우 UICC 병기 기준인 3 cm 이상의 종양의 크기, 장측 늑막의 침범 유무, 원위부 주기관지 침범, 엽 단위 무기폐 기준 이외에 예후와 관련성이 높은 임상적 인자를 찾고자 노력하고 있으며[7,8], IASLC 병기에 있어서도 visceral pleural invasion을 포함한 재발에 관여하는 인자의 반영은 미미한 실정이다.

이에 본 연구자들은 완전 절제된 병기 IB (T2N0) 환자에서 재발에 따른 예후인자와 무병생존율 및 전체생존율을 알아보고 그에 따른 항암요법의 필요성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1997년 1월부터 2006년 12월까지 본원에서 폐암으로 수술적 치료를 시행 받은 155예 환자 중에서 완전 절제를 시행한 병기 IB, T2N0 비소세포암 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 임파선 절제는 최소 3개 이상의 N2 station 포함한 완전 절제를 기준으로 시행하였다. 제외기준은 분절절제 이하 절제술, 세기관지 폐암종(BAC)과 육종(sarcoma)을 포함한 선암과 비소세포암 이외의 세포유형, 추적관찰 기간 동안 타 장기 암이 발생한 경우, 술 후 전신 항암요법을 받은 경우, 그리고 병원 사망환자로 정하였다.

2) 임상 및 병리학적 데이터

의무기록을 토대로 절제 시점에서 성별, 나이, 절제범위(엽절제와 전폐절제), 종양의 크기(4.5 cm 이상과 이하), 조직학적 분류(선암과 비소세포암), 장측 늑막의 침범 유무, 림프혈관(lymphovascular) 침범 유무, 세포 분화도(경도

와 그 이상)를 재발의 위험성을 알아보기 위한 변수로 정하였고 전체 생존율을 분석 조사하였다. 병리적 데이터 평가를 위한 병리의사는 한 명으로 이루어졌다.

3) 추적조사 및 재발 판정

모든 예에서 우편, 전화, 의무 기록으로 추적할 수 있었으며 방사선학적 소견 및 의무 기록을 토대로 국소재발이나 원격 전이의 증거가 있다면 재발로 판정하였고 재발이나 전이의 증거는 없지만 사망한 경우에도 재발로 인정하였다. 전체생존율 분석하기 위해 재발의 경우 사망 시점에 사망처리 하였고, 재발이 있거나 재발 없이 생존해 있는 경우 마지막 접촉을 기준으로 종료 시점을 정하였다.

4) 통계처리

통계적 처리는 SPSS ver. 13.0을 이용하여 분석하였다. 재발인자들의 분석은 Kaplan-Meier method를 이용하여 log-rank test로 단변량 분석을 시행하였고, 다변량 분석은 Cox 회귀 모형을 사용하여 95% confidence intervals로 hazard ratio를 분석하였다. 또한 Kaplan-Meier method로 무병생존율(disease free survival)과 전체 생존율(overall survival rate)을 알아보았다. 통계적 의미의 범위는 $p < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

환자는 전부 48명으로 남자 37명(77%), 여자 11명(23%)이었다. 수술 당시 나이의 중앙값은 64세로 최소 41세에서 77세이었다. 전체 추적 관찰기간 16개월에서 138개월이었으며 그 중앙값은 48개월이었다. 가장 긴 부분으로 기준한 종양의 크기는 2 cm에서 10 cm로 다양하였으며 평균값은 4.3 cm였다. 편평상피암은 31예, 선암을 포함한 그 외의 암은 17예였다. 장측늑막을 침범한 경우는 15예 림프혈관 침범한 경우는 17예였다. 37예에서 엽절제술을 시행하였고 세포 분화도에서는 36예에서 중등도 이상이었다(Table 1).

전체 48예 중 19예(39.6%)에서 사망하였으며 재발은 23예(47.9%)로 뇌 2예, 흉벽 3예, 폐 11예, 임파절 5예, 간 1예, 부신 1예, 그리고 원인 모르는 경우가 1예 있었다.

무병생존율에 대한 유의한 재발인자를 알아보기 위해 단변량 분석 결과 장측늑막과 임파혈관 침범에서 의미 있는 결과를 얻었으나(p -value=0.025와 0.014) 그 외 다른 변수들은 유의한 결과를 보이지 않았다(Table 2), Cox 회귀

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics		n=48 (%)
Gender	Male	37 (77.0)
	Female	11 (23.0)
Age	< 65	26 (54.2)
	≥ 65	22 (45.8)
Extent of resection	Lobectomy	37 (77.0)
	Other than lobectomy	11 (23.0)
Tumor size (cm)	< 4.5	27 (56.3)
	≥ 4.5	21 (43.7)
Cellular grade	Well	12 (25.0)
	Mod.-poor	36 (75.0)
Histological subtype	Squamous	30 (62.5)
	Non-squamous	18 (37.5)
Lymphovascular invasion	Positive	31 (64.6)
	Negative	17 (35.4)
Pleural invasion	Positive	33 (68.8)
	Negative	15 (31.2)

Table 2. Univariate analysis for of 5-year free survival rates

Characteristics		5-DFS (%)	p-value
Gender	Male	48.1	0.933
	Female	50.9	
Age	< 65	45.3	0.770
	≥ 65	53.9	
Extent of resection	Lobectomy	52.5	0.306
	Other than lobectomy	40.8	
Tumor size (cm)	< 4.5	54.7	0.307
	≥ 4.5	40.9	
Cellular grade	Well	58.3	0.558
	Mod.-poor	45.5	
Histological subtype	Squamous	48.9	0.663
	Non-squamous	48.6	
Lymphovascular invasion	Positive	33.1	0.025
	Negative	57.6	
Pleural invasion	Positive	32.0	0.014
	Negative	56.6	

모형을 이용한 다변량 분석 결과 장측 늑막 침범이 통계적으로 의미 있는 결과를 얻었다(p=0.018, Table 3).

전체 생존율에 대해서는 단변량 분석 결과 통계적으로 의미 있는 변수를 찾을 수 없었으나, 무병생존율에서 의미 있는 결과로 얻은 장측늑막과 임파혈관 침범을 한 개 이상인 군을 고위험군으로 분류하여 Kaplan-Meier method 이용하여 log-rank test로 비교 분석한 결과 5년 생존율이 고위험군, 저위험군 각각 41.1%와 73.0%로 통계적으로 의

Table 3. Multivariate analysis for of 5-year free survival rates

Variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
Pleural invasion	2.72	1.19~6.28	0.018
Lymphovascular invasion	2.05	0.88~4.80	0.097

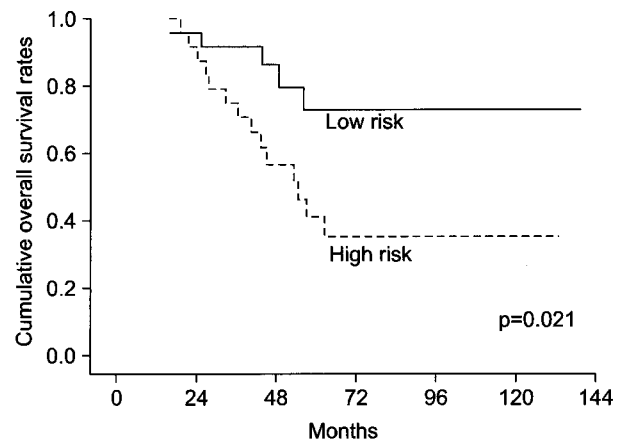


Fig. 1. Overall survival in patient with one or both high risk variables (visceral pleural invasion and lymphovascular invasion), compared with patient without high risk variables.

미가 있었다(p=0.021, Fig. 1).

추적 관찰의 재발의 중앙 시점과 5년 무병생존율(5-year disease free survival rate)은 각각 56개월, 48.6%였다. 전체 5년 생존율(5-year survival rate)은 55.9%였다.

고 찰

비소세포암의 수술 후 병기 중 IB의 비율이 29%로 타 병기에 비해 가장 많은 부분을 차지하고 있다[9]. 더구나, 현재 저 용량 컴퓨터 단층촬영 등의 조기폐암 진단방법의 발전으로 점점 더 많은 수의 대상환자가 증가할 것으로 예상되고 있다. 그러나, 이러한 증가에도 불구하고 완전 절제된 IB 병기의 예후는 아주 양호한 편은 아니다[9]. Goya 등[2]은 21.3%를 차지하고 있고 5년 생존율을 60.1%로 보고하고 있으며 Mountain 등[10]은 5년 생존율을 57%로 보고하였다. 이러한 수치는 본 저자들의 연구와 비슷한 결과를 보이고 있다. 현재까지 완전 절제된 IB 환자의 예후를 결정하는 중요한 인자로는 UICC의 T factor가 결정적인 역할을 하고 있다고 보고하고 있다. 그러나, 종양의 크기가 너무 광범위하고 다양하며 이질적인 요소가 한 그룹에 속해 있어 많은 다수의 많은 연구에서 생존에 관

계되는 예후인자를 보고하고 있다[3-5,7].

Manac'h 등[11]은 장측늑막 침범이 종양의 크기와 관계가 있고 불량한 예후를 보인다고 보고하였다. 그러나, 본 연구에서는 침범이 종양의 크기와 상관관계는 없었으나, 장측늑막의 침범은 다변량 분석에서 재발의 예후를 결정하는 중요한 변수로 밝혀졌으며 몇몇 연구에서도 같은 결과를 보였다[7,12,13]. 따라서, 저자들은 장측 늑막 침범이 재발의 중요한 인자로 완전 절제된 IB 환자에게 보조요법을 권유하는 것이 향후 생존에 도움이 되리라 생각한다.

Padilla 등[12]은 종양의 크기가 IB 환자에서 유일하게 예후를 결정하는 인자라고 발표하였으나 본 연구와는 일치하는 점은 발견할 수 없었다. 아마도 환자의 수가 적고 그 결과 크기가 다양하지 않는 것이 원인이라 추측된다.

Shimizu 등[13]과 Suzuki 등[14]은 임파혈관침범도 예후를 결정하는 인자라고 보고하였다. 본 연구에서도 다변량 분석에서 유의한 차이를 발견할 수 없었지만, 단변량 분석에서 같은 결과를 보였으며 이는 장측늑막보다 더 중요하게 작용하지 않지만 장측늑막침범과 함께 예후를 좌우하는 인자이며 이와 같은 결과로 보아 혈관을 표적으로 하는 항암치료의 참고가 될 수 있을 것이라 생각된다. 그리고 결국 혈관을 통해 재발이나 원격전이가 시작된다고 이해할 수 있다.

세포분류에 있어서 어떤 저자[15,16]들은 제 1병기에서 편평상피암이 비 편평상피암보다 더 나은 예후를 보였다고 했으나 다른 저자[7]는 두 군 간에 유의한 차이가 없다고 보고했다. 본 연구에서는 예후가 좋은 폐기관지 암종과 예후가 나쁜 암종을 제외하여 좀 더 동일한 세포학적 기준에서 시행한 분석이기 때문에 두 군 간의 재발에 대한 유의한 차이가 발견할 수 없었다고 생각된다.

Kurokawa 등[17]은 세포분화도와 절제범위가 재발에 유의한 차이를 보인다고 보고했으나 본 연구에서는 일치하지 않았다. 아마 세포분화도의 결정은 검사자에 따라 주관적일 수 있으며 절제범위에 있어서는 수술 대상자의 전신 상태가 어느 일정 수준이상으로 제한되었을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 그러므로 추적관찰 시간이 좀 더 길어진다면 유의한 차이가 있을 가능성도 있다고 하겠다.

그 외 나이와 성별에 따른 재발의 유의성은 없었다.

본 연구에서 장측늑막과 임파혈관 침범이 하나이상 가지고 있는 군을 고위험군을 분류해서 log-rank test로 생존율을 비교한 결과 유의하게 5년 생존율이 거의 2배나 차이는 나는 것을 알 수 있었다($p=0.021$). 이는 위와 같이 한 개 이상으로 묶어 비교했을 때 의미 있는 결과로 보아 각

각 따로 침범 유무에 따라 비교한 생존율에는 유의한 의미는 없었지만 생존율에 상당한 영향을 미친다고 할 수 있다. 또한 위험인자 한 개 또는 두 개 모두 위험인자를 가지고 있는 경우에는 위험률이 3배 이상($HR=3.13$)으로 술 후 지속적이고 적극적인 관심을 가지고 추적관찰이 필요하리라 생각되며 보강치료도 더불어 고려해야 한다고 판단된다.

이와 반면에 저위험군의 변수를 가지고 있는 경우에는 상대적으로 더 나은 생존율의 결과를 본 연구에서 알 수 있듯이, 이 결과로 미루어 보아 저위험군의 모두를 포함할 수는 없지만 술 후 보강치료인 항암요법의 대상자에서 제외될 수 있는 가능성을 가지고 있다고 하겠다.

그러므로, 완전 절제된 IB의 모든 경우에 추가적인 항암요법이 반드시 필요하다고 생각되진 않고 고위험군에 선택적으로 이루어진다면 항암요법의 치료효과를 극대화할 수 있다고 생각한다.

결론

완전 절제된 IB 비소세포암에서 장측늑막침범이 재발에 영향을 미치는 독립된 인자로서 술 후 적극적인 추적관찰과 더불어 항암치료의 대상이 될 수 있다고 생각한다.

참고 문헌

1. 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.
2. Ravdin PM, Davis G. Prognosis of patients with resected non-small cell lung cancer: impact of clinical and pathologic variables. *Lung Cancer* 2006;52:207-12.
3. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
5. Strauss GMH, Maddaus JE, Johnstone MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006;24(suppl):7007.
6. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-61.

7. Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Young WG Jr, et al. *Stage I non-small cell lung cancer: a multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence.* Cancer 1995;76:787-96.
8. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. *Patients with stage I non-small cell lung carcinoma at postoperative risk for local recurrence, distant metastasis, and death: implications related to the design of clinical trials.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:315-21.
9. Mountain CF. *Revisions in the international system for staging lung cancer.* Chest 1997;111:1710-7.
10. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. *Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan. A Japanese lung cancer registry study.* Lung Cancer 2005;50:227-34.
11. Manac'h D, Riquet M, Medioni J, et al. *Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor.* Ann Thorac Surg 2001;71:1088-93.
12. 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.
13. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, et al. *Visceral pleural invasion is as invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:160-5.
14. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. *Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected non-small cell lung carcinoma.* Cancer 1999;86:1976-84.
15. Read RC, Yoder G, Schafer RC. *Survival after conservative resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg 1990;49:349-54.
16. Thomas PA, Piantadosi S, and the Lung Cancer Study Group. *Postoperative T1N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus non-squamous recurrence.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:349-54.
17. Kurokawa T, Matsuno Y, Noguchi M, Mizuno S, Shimosato Y. *Surgically curable "early" adenocarcinoma in the periphery of the lung.* Am J Surg Pathol 1994;18:431-8.

=국문 초록=

배경: 완전 절제된 IB 비소세포암에서 항암요법의 반드시 필요한가에 대한 여러 보고가 있다. 그래서 본 연구는 완전 절제된 IB 비소세포암 환자에서 재발에 관여하는 예후인자를 찾고 항암요법의 필요성을 알아보았다. 대상 및 방법: 1997년부터 2006년까지 모두 48명의 환자를 후향적으로 조사하였다. 전체생존율과 무병생존율을 위해 Kaplan-Meier method를 사용하였고 단변량 분석은 log rank, 다변량 분석은 Cox 회귀모형을 사용하였다. 결과: 추적중앙값은 48개월, 5년 전체생존율은 55.9%, 5년 무병생존율은 48.6%였다. 단변량 분석에서 장축늑막과 임파혈관침범이 재발에 유의한 인자였고, 다변량 분석에서는 장축늑막침범이 예후인자였다. 또한 장축늑막, 임파혈관 침범 중 한 개 이상의 경우, 없는 경우와 비교하여 전체 생존율에서 의미 있는 차이가 있었다. 결론: 장축늑막침범은 재발 및 생존에 관여하는 불량한 예후인자이며, 항암요법이 필요한 환자를 선택할 때 도움 되는 인자로 생각된다.

중심 단어 : 1. 종양병기
2. 보조요법
3. 장축늑막침범