

비소세포성 폐암으로 수술 후 방사선치료가 시행된 N2병기 환자들에서 다발 부위 종격동 림프절 전이 여부에 따른 N2병기 구분의 임상적 의미

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 중앙내과학교실[†], 홍부외과학교실[‡]

윤흥인* · 김용배* · 이창걸* · 이익재* · 김승이* · 김준원* · 김주항[†] · 조병철[‡] · 이진구[‡] · 정경영[‡]

목적: 비소세포성 폐암 림프절 병기 N2 환자에서 수술 후 방사선치료의 결과와 예후에 영향을 주는 인자에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 1999년부터 2008년 2월까지 비소세포성 폐암으로 진단받고 수술 후 병기 N2로 방사선치료를 시행 받은 112명의 환자를 대상으로 하였다. 폐구간절제술(segmentectomy) 및 폐엽절제술(lobectomy)을 시행받은 환자는 75명(67%), 전폐절제술(pneumonectomy)을 시행 받은 환자는 37명(33%)였다. 절제연 음성인 환자는 94명(83.9%)이었고, 근접절제연 및 절제연 양성인 환자는 모두 18명(16.1%)이었다. 수술 후 보조적 요법으로 103명(92%)의 환자에서 항암치료가 시행되었다. 방사선치료의 분할선량은 1.8에서 2 Gy로 총선량은 45에서 66 Gy가(증양값, 54 Gy) 시행되었다.

결과: 전체 환자의 2년 생존율과 무병생존율은 각각 60.2%와 44.7%였다. 예후 인자에 대한 단변량 분석을 하였을 때 종격동 림프절 부위(nodal station)의 전이가 단일 부위(single-station)인 환자에 비해 다발 부위(multiple-station)일 때 생존율과 무병생존율이 통계학적으로 의미 있게 감소하였다($p=0.047$, $p=0.007$). T병기가 3기 이상일 때 생존율과 무병생존율이 의미 있게 감소하였다($p<0.001$, $p=0.025$). 종양크기가 5 cm 이상이거나 림프혈관침윤이 양성인 경우 의미 있는 생존율의 감소를 보였고($p=0.035$, $p=0.034$), 무병생존율은 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다. Cox-regression을 이용한 다변량 분석상 전이된 종격동 림프절 부위의 다발 부위 여부와 T병기가($<T3$ vs. $\geq T3$) 생존율($p=0.046$, $p<0.001$)과 무병생존율($p=0.005$, $p=0.033$)에 통계학적으로 의미 있는 인자들이었다. 치료 후 재발한 환자는 71명(63.4%)이었고, 국소재발은 23명(20.5%), 원격전이는 62명(55.4%), 그리고 국소재발과 원격전이가 동시에 진단된 환자는 14명(12.5%)이었다.

결론: 수술 후 방사선치료를 시행받은 절제된 N2 병기 비소세포성 폐암에서 전이된 종격동 림프절 부위의 수가 다발 부위인 경우는 중요한 예후 인자로 향후 N2 병기와 관련된 하위 분류 연구와 그에 적절한 보조 요법에 대한 임상 연구가 필요할 것으로 생각한다.

핵심용어: 비소세포성 폐암, 종격동 림프절 전이, 수술 후 방사선치료, 다발 부위 종격동 림프절 전이

서 론

폐암에서 수술 후 방사선치료는 Lung cancer study group (LCSG)과 British medical research council의 3상 무작위 배정연구들을 통해 비록 생존율의 향상은 보이지 않았으나

종격동 림프절 전이가 있을 때 국소제어율을 의미 있게 감소시킴이 밝혀졌다.^{1,2)} 미국의 SEER (surveillance, epidemiology and end results) 데이터를 이용하여 수술 후 방사선치료에 대한 분석에서는 종격동 림프절 전이가 있는 경우 (N2병기) 의미 있게(Hazard ratio, 0.855; CI, 0.762~0.959) 생존율도 증가시켰다는 연구가 있어 현재 비소세포성 폐암의 경우 수술 후 N2병기에서는 방사선치료가 표준치료법으로 자리잡았다.³⁾ 아직 보조적 항암요법은 논쟁의 여지가 있으나 최근 임상 연구들은 비소세포성 폐암 환자에서 보조적 항암요법의 이로움에 대하여 서술하기 시작하였다. 최근의 치료 지침은 일반적으로 완전 절제된 IB병기에서

이 논문은 2009년 4월 21일 접수하여 2009년 8월 6일 채택되었음.
책임저자: 이익재, 연세대학교 강남세브란스병원 방사선종양학과
Tel: 02)2019-3140, Fax: 02)2019-4821
E-mail: ikjae412@yuhs.ac
본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(0820010).

III병기의 비소세포성 폐암에 보조적 항암요법을 권하고 있다.^{4,5)}

중격동 림프절 전이는 비소세포성 폐암 환자들에서 생존율을 결정하는 가장 중요한 예후 인자중 하나로 알려져 있다.^{6,7)} 그러나 현행 림프절 병기는 같은 병기 내에서의 림프절 전이 정도와 생존율의 다양한 차이를 반영하지 못하고 있다.^{8,9)} 또한 중격동 림프절 전이가 있는 N2병기는 이질적인 군들로 이루어져 있는 것이 특징이다. 따라서 림프절 전이에 따라 여러 하위 분류가 제안되어 왔다. 그 중 몇몇 연구자들은 단일 부위(station)에만 림프절 전이가 있는 경우(single-station)와 비교해서 두 개 이상의 부위에 전이가 있는 경우(multiple-station)가 예후가 좋지 않다는 결과를 발표하였다.^{10~12)} 그러나 2007년에 발표된 국제폐암 연구협회(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)의 Lung Cancer Staging Project에서는 N2병기에서 림프절 전이 부위의 수가 의미 있는 하위 군이 아니었다.¹³⁾

본 연구는 후향적 연구로서 N2병기의 비소세포성 폐암으로 수술 후 방사선치료를 받은 환자를 대상으로 의미있는 예후인자들과 N2병기의 하위 그룹에 따른 생존율의 차이에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 2008년 2월까지 연세대학교 세브란스병원에서 비소세포성 폐암으로 근치적 목적의 수술을 시행받고 N2병기로 진단받고 보조적 방사선치료를 받은 환자 112명을 후향적으로 분석하였다.

환자들은 수술 전 이학적 검사, 혈액검사, 흉부 방사선촬영, 흉부 컴퓨터단층촬영, 기관지경, 세로칸내시경술(mediastinoscopy), 복부 초음파, 골스캔을 시행받아 임상적 병기가 결정되었다. 흉부 컴퓨터단층촬영상 중격동 림프절은 직경이 장축 15 mm 또는 단축 10 mm 이상인 것을 림프절 전이가 있는 것으로 판단하였다. 수술은 폐구간 절제술(segmentectomy)을 시행한 1예를 제외하고, 모든 예에서 폐엽절제술(lobectomy)이나 전폐절제술(pneumonectomy)이 시행되었다. 중격동 림프절에 대해서는 모든 환자에서 광범위 박리술을 시행하였다. 병기 분류는 2002년 개정된 TNM classification system 6th edition¹⁴⁾을 이용하였다. 중격동 림프절의 분류 및 명칭은 Mountain과 Dresler¹⁵⁾의 분류를 따랐다. 중격동 림프절 중 1번에서 4번(좌측의 경우 6번까지)을 상부 중격동 림프절로, 7번에서 9번을 하부 중격동 림프절로 정의하였다. 단일 부위에만 림프절 전이가 있는 경

우를 단일 부위 중격동 림프절 전이(single-station involvement)군, 두 개 이상의 부위에 전이가 있는 경우를 다발 부위 중격동 림프절 전이(multiple-station involvement)군으로 정의하였다. 방사선 치료는 고에너지 X-선(6 MV 또는 10 MV)을 이용하여 2차원 방사선치료 또는 3차원 입체조형치료(3-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)를 시행하였고, 전제연을 포함한 전체 중격동 림프절을 임상표적체적(clinical target volume)으로 설정하였다. 방사선 치료 시 분할선량은 1.8에서 2 Gy로 36 Gy 시행 후 조사야를 축소(cone down)하여 추가치료(boost)를 시행하였다. 총선량은 45에서 66 Gy(중앙값, 54 Gy)였다. 항암화학요법은 103명(92%)에서 시행되었고, 수술 후 보조적 요법은 항암치료가 시행된 후 방사선치료를 받은 환자는 17명(15.2%)이었고, 방사선 치료 전후로 화학요법이 시행된 환자는 70명(62.5%)이었다. 방사선 치료 단독으로 시행한 환자는 9명(8%), 동시항암약물요법을 시행한 환자는 4명(3.6%), 수술 전 화학요법이 시행된 환자는 12명(10.7%)이었다. 1999년부터 2004년까지는 6주기의 cisplatin이 기본이 된 수술 후 항암화학요법이 시행되었고, 2005년 이후로 4주기의 수술 후 항암화학요법이 시행되었다. 추적 조사 기간은 3개월에서 145개월이었으며, 중간값은 23개월이었다.

통계학적 분석은 생존율의 경우 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 구하였다. 단변량 분석은 log-rank test를 이용하였고, 수술 후 예후에 영향을 미치는 인자의 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용하였다. 유의성 검정에 있어 p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 환자군의 특성(Table 1)

전체 환자 중 남자는 82명(73.2%), 여자는 30명(26.8%)이었으며 나이의 중앙값은 61세(32~79세)였다. 자료 검색이 가능한 환자들의 흡연력의 중앙값은 20갑년이였다. 조직학적 분류상 선암이 58예(51.8%)로 가장 많았고, 편평세포암은 49예(43.7%)이었다. 종양크기의 중앙값은 4×3 cm이었다. T병기상 T2가 75예(67.0%)로 가장 많았고, T3가 20예(17.8%)로 두 번째로 많았다. 근접절제연 및 절제연 양성은 18예(16.1%)이었고, 림프관침범 양성은 24예(21.4%)이었다.

N2병기로 최종 판명 되었으나 수술 전 컴퓨터 단층촬영상에서 림프절 전이 양상이 관찰되지 않았던 중격동 림프절의 미세침윤(minimal N2) 양성인 환자들은 35예(31.3%)이었다. 중격동 림프절 중 단일 부위만 침범된 경우는 34예

Table 1. Patient Characteristics (N=112)

Characteristics	No. of patients (%)
Gender	
Male	82 (73.2)
Female	30 (26.8)
Age	Median (range) 61 (32~79)
Smoking history (pack yr)	Median (range) 20 (0~100)
Pathology	
Adenocarcinoma	58 (51.8)
Squamous cell ca	49 (43.7)
Others	5 (4.5)
Tumor size	
X (cm)	Median (range) 4 (1~9)
Y (cm)	Median (range) 3 (1~8)
pT stage	
T1	12 (10.7)
T2	75 (67.0)
T3	20 (17.8)
T4	5 (4.5)
Resection margin	
Negative	94 (83.9)
Positive or close	18 (16.1)
Lymphovascular invasion	
No	88 (78.6)
Yes	24 (21.4)
Minimal N2 disease	
No	77 (68.8)
Yes	35 (31.2)
No. of involved mediastinal LN	
Single-station	34 (30.3)
Multiple-station	78 (69.7)
Surgery	
Segmentectomy	1 (0.9)
Lobectomy	74 (66.1)
Pneumonectomy	37 (33.0)
Sequence of CTx*	
OP [†] + CTx* + RTx [‡] + CTx*	70 (62.5)
OP [†] + CTx* + RTx [‡]	17 (15.2)
Others	16 (14.3)

*chemotherapy, [†]operation, [‡]radiotherapy

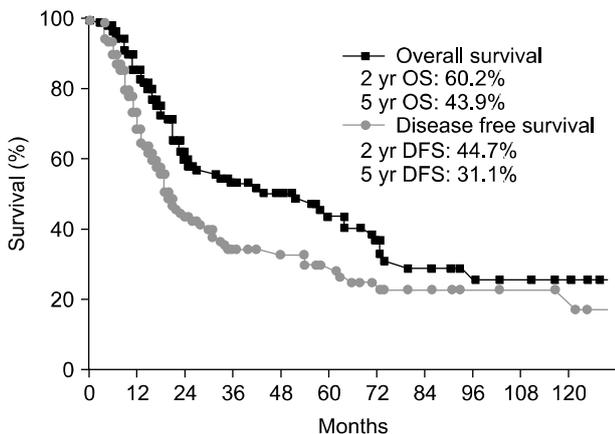


Fig. 1. The 2-year overall survival (OS) rate was 60.2% and disease free survival (DFS) rate was 44.7% in 112 N2-NSCLC patients with postoperative radiotherapy. The 5-yr OS rate was 43.9% and DFS rate was 31.1%, respectively.

(30.4%)이었고, 여러 부위에 침범된 경우는 78예(69.6%)이었다.

2. 생존율 및 무병생존율

수술 후 방사선 치료를 시행 받은 병리적 N2병기 비소세포성 폐암 환자의 2년 생존율과 5년 생존율은 각각 60.2%, 43.9%이었고, 2년 무병생존율과 5년 무병생존율은 각각 44.7%, 31.1%이었다(Fig. 1). 중앙 생존기간은 52개월이었다. 단변량 분석상 3기 이상의 높은 T병기에서, 종양 크기가 5 cm 이상인 경우에서, 림프관침범 양성일 때 생존율이 의미 있게 감소하였다. 무병생존율은 5 cm 이상으로 종양크기가 크거나, 림프관침범 양성인 경우 의미 있게 감소하였다(Table 2). 다변량 분석상 3기 이상의 T병기(95% CI, HR 2.888, p<0.001)가 전체 생존율과 무병생존율을 낮추는 유의한 예후 인자였다(Table 3).

Table 2. Univariate Analysis of Prognostic Factors in Pathologic N2 Patients with Postoperative Radiotherapy

Variables	No.	OS* (%)			DFS [†] (%)		
		2-yr	5-yr	p-value	2-yr	5-yr	p-value
Pathology							
SCCa [‡]	49	51.0	41.4	0.329	50.3	37.0	0.439
Non-SCCa	63	63.3	44.3		38.3	19.3	
Tumor size							
<5 cm	76	72.8	49.9	0.035	48.8	31	0.166
≥5 cm	36	36.1	30.3		35.8	25.6	
Stage							
<T3	87	70.2	52.3	0.000	48.6	33	0.025
≥T3	25	27.4	17.1		30.9	18.6	
Mediastinal LN station group							
Single-station	34	66	52	0.047	63	40	0.007
Multiple-station	78	56.7	38.1		38.2	23	
Minimal N2							
No	77	59.4	43.9	0.743	46.8	29	0.824
Yes	35	58.5	43		38	25	
LVI [§]							
No	88	67.4	49	0.034	48	30	0.642
Yes	24	35.3	25.2		30.3	-	
Resection margin							
Negative	94	60.3	44.3	0.488	45.3	32.8	0.481
Positive or close	18	59.8	42.5		41.4	10.3	
Surgery							
Segmentectomy or lobectomy	75	61.7	43	0.472	39.8	27	0.48
Pneumonectomy	37	54.1	37		53	33.7	

*overall survival, [†]disease free survival, [‡]squamous cell carcinoma, [§]lymphovascular invasion

Table 3. Multivariate Analysis of Prognostic Factors in Pathologic N2 Patients with Postoperative Radiotherapy

Variables	Overall survival		Disease free survival	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Tumor size (<5 vs. ≥5 cm)	1.511 (0.871~2.620)	0.142	1.488 (0.888~2.496)	0.132
pT stage (T3< vs. ≥T3)	2.888 (1.649~5.057)	<0.001	1.849 (1.025~3.248)	0.033
Mediastinal LN (single vs. multiple)	1.874 (1.011~3.474)	0.046	2.330 (1.292~4.203)	0.005
Lymphovascular invasion	1.155 (0.617~2.162)	0.653	0.780 (0.417~1.458)	0.437

3. N2병기 비소세포성 폐암에서 종격동 림프절 침범의 양상에 따른 예후

본 연구에서는 minimal N2병기에서 통계학적으로 의미 있는 생존율의 증가는 없었다(Table 2). 종격동 림프절이 다발 부위 침범된 경우의 2년 생존율 및 5년 생존율은 56.7%, 38.1%이었고, 종격동 림프절이 단일 부위 침범된 경우의 2년 생존율 및 5년 생존율은 66%, 52%로, 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.047). 종격동 림프절이 단일 부위 침범된 군이 다발 부위 침범된 군보다

무병생존율도 의미 있게 증가하였다(p=0.007). 다변량 분석에서도 다발 부위 종격동 림프절 침범(95% CI, HR 1.874, p=0.046)이 생존율과 무병생존율을 낮추는 유의한 예후 인자였다(Table 3).

4. 재발 양상

전체 112명의 환자 중 치료 후 재발한 환자는 71명(63.4%)이었고, 국소재발은 23명(20.5%), 원격전이는 62명(55.4%), 그리고 국소재발과 원격전이가 동시에 진단된 환자는 14명(12.5%)이었다(Fig. 2). 원격전이는 뇌(27예), 폐(23예), 뼈

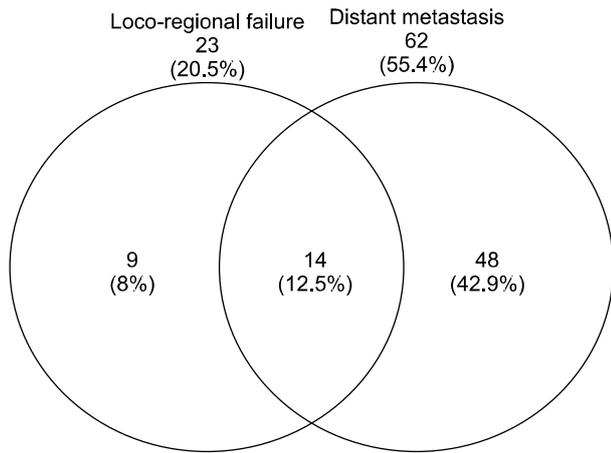


Fig. 2. The patterns of failure were loco-regional in 23 (20.5%) patients, distant failure in 62 (55.4%) and combined loco-regional and distant failure in 14 (12.5%) patients.

Table 4. Pattern of Failure According to Multiplicity of Involved Mediastinal Nodal Station

	Single-station (N=34)	Multiple-station (N=78)	p-value
LR* failure			
Yes	4/34 (11.8%)	19/78 (24.4%)	0.129
No	30/34 (88.2%)	59/78 (75.6%)	
Distant failure			
Yes	15/34 (44.1%)	47/78 (60.3%)	0.114
No	19/34 (55.9%)	31/78 (39.7%)	

*loco-regional

(17예), 간(7예), 기타(5예)에서 전이를 보였다. 재발 양상을 분석하였을 때 통계학적으로 의미가 없었지만 국소 재발과 원격전이가 다발 부위 종격동 림프절 부위 전이 환자에서 증가하는 양상이었다(Table 4).

고안 및 결론

지금까지 여러 연구들에서 N2 양성 IIIA병기 비소세포성 폐암에서 중요한 예후 인자로 임상적 N2병기, 전이된 종격동 림프절 부위의 수, 병리학적 T병기, 종양 위치 등등의 몇몇 인자가 보고되었다.^{12,14~19} Lee 등²⁰의 II와 IIIA 병기환자에서 수술 후 방사선치료를 대한 분석에서도 N2병기가 생존율에 의미 있는 인자였다. 본 연구의 단변량 분석에서는 3기 이상의 높은 T병기, 다발 부위 종격동 림프절 침범, 5 cm 이상의 종양크기, 림프관침범 양성이 생존율을 유의하게 감소시키는 예후 인자들이었다. 그리고 다

변량 분석에서 3기 이상의 높은 T병기, 다발 부위 종격동 림프절 침범이 생존율에 중요한 예후 인자임을 확인하였다.

2007년 IASLC Lung Cancer Staging Project로 38,265명의 폐암환자들을 대상으로 한 Rusch 등¹³의 연구에서는 N2 병기에서 림프절 전이 군의 수가 의미 있는 하위 군이 아니라고 발표하였다. 그러나 여러 연구에서 다발 부위에 전이된 종격동 림프절을 가장 중요한 예후인자 중 하나로 보고하였다.^{21~24} Vansteenkiste 등²⁴은 단일 부위의 종격동 림프절이 전이된 경우 5년 생존율이 29.6%로 다발 부위가 전이된 경우의 5년 생존율 20.8% 보다 유의하게 높음을 보고하였다(p=0.008). 따라서 전이된 종격동 림프절 부위의 수는 매우 진행된 N2병기 비소세포성 폐암을 의미하며 생존율에 영향을 미치는 인자임을 알 수 있다. 최근에 Lee 등²⁵이 발표한 연구에서도 종격동 림프절이 다발 부위 침범된 IIIA병기이면서 N2병기인 비소세포성 폐암 환자 군에서 단일 부위가 침범된 환자군보다 유의하게 생존율이 낮았으며(33.8% vs. 20.4%, p=0.016), 다발 부위 침범된 IIIA병기 N2 비소세포성 폐암의 생존율은 IIIB병기이면서 N2병기인 비소세포성 폐암의 생존율과 비슷하였다는 결과가 보고되었다. 수술 후 방사선치료를 받은 환자들을 분석한 본 연구에서도 종격동 림프절이 다발 부위 침범된 경우에 단일 부위 침범된 경우보다 유의하게 치료 성적이 좋지 않았다.

현행 비소세포성 폐암의 병기의 분류는 오랫동안 우리가 치료 계획을 정하고 환자의 예후를 판단하는 데 도움을 주었다. 그러나 현행 TNM 병기체계의 가장 복잡하고 불만족스러운 부분은 림프절 침범을 평가하는 방법이다. N2병기의 비소세포성 폐암은 단일 침범된 경우부터 다발 침범된 경우와 절제불가능한 림프병변까지 큰 편차를 보여준다. 또한 종격동 림프절 전이가 있는 N2병기는 종격동 림프절의 위치나 다양한 수의 N2 림프절 전이의 환자들을 모두 포함하고 있는 이질적인 군들로 이루어져 있어 생존율의 다양한 차이를 반영하지 못하고 있다.^{8,9} 이렇게 다양한 N2 병기의 모습이지만 아직까지도 모든 환자에서 동일한 요법의 방사선치료와 화학요법이 시행되고 있다. 본 연구를 포함한 대부분의 연구에서 비록 다발 부위 종격동 림프절이 있는 경우에 의미 있게 생존율이 감소하였으나 이를 증명하고 치료에 적용하기 위해서는 N2 비소세포성 폐암군의 편차를 고려한 하위분류가 필요하며, 종격동 림프절 전이 양상에 따라 방사선치료의 선량이나 방법 등에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

수술전 컴퓨터 단층촬영상에서 진단되지 않은 종격동 림프절의 미세침윤 소견을 Grunewald와 Le Chevalier⁸이

minimal N2병기로 언급하였으며 이러한 환자들의 경우에는 5년 생존율이 30%로 T3N1 병기에 가깝고, 수술 전에 임상적으로 N2병기가 의심되었던 환자들은 5년 생존율이 10% 미만이라고 Martini와 Flehinger²¹⁾의 보고를 인용하였다. 이후 Andre 등¹⁰⁾의 다기관 연구에서 임상적으로 N2병기가 있었던 환자가 minimal N2병기 환자보다 의미 있게 생존율이 감소하였다. 그러나 본 연구에서는 minimal N2병기에서 통계학적으로 의미 있는 생존율의 증가는 없었다. 본 연구는 모두 방사선치료를 받았던 환자들을 대상으로 시행된 연구였고, 환자수가 적었기 때문에, 좀 더 많은 국내 환자들을 대상으로 하는 N2병기의 세분화를 통한 균질성을 이룰 수 있는 연구가 필요할 것으로 생각한다.

수술 후 방사선 치료를 시행받은 절제된 N2병기 비소세포성 폐암에서 전이된 종격동 림프절 부위의 수가 다발 부위인 경우는 중요한 예후 인자로 향후 N2병기와 관련된 하위 분류 연구와 그에 적절한 보조 요법에 대한 임상 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. **The Lung Cancer Study Group.** Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377-1381
2. **Debevec M, Bitenc M, Vidmar S, et al.** Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study 1988-1992. *Lung Cancer* 1996;14:99-107
3. **Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al.** Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006
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;352:2589-2597
5. **Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al.** Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-727
6. **Keller SM, Adak S, Wagner H, et al.** Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000;70:358-365
7. **Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al.** Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1759-1764
8. **Grunenwald D, Le Chevalier T.** Re: stage IIIa category of non-small-cell lung cancer: a new proposal. *J Natl Cancer Inst*

- 1997;89:88-89
9. **Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, et al.** Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11
10. **Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al.** Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-2989
11. **Ruckdeschel JC.** Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24:429-439
12. **Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, et al.** Survival and characteristics of lymph node involvement in patients with N1 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:151-157
13. **Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al.** 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* 2007;2:603-612
14. **Mountain CF.** Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717
15. **Mountain CF, Dresler CM.** Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-1723
16. **Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J, et al.** Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest* 1991;100:422-428
17. **Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al.** Completely resected stage IIIa non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:803-808
18. **Inoue M, Sawabata N, Takeda S, et al.** Results of surgical intervention for p-stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1100-1106
19. **Park CI, Kim JH, Kim JH.** Postoperative radiation therapy in non-small-cell lung cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1988;6:195-202
20. **Lee CG, Kim GE, Suh CO, et al.** Postoperative radiation therapy in resected stage II and IIIa non-small cell lung cancer (Yonsei Cancer Center 20-year experience). *Korean J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993;26:686-695
21. **Martini N, Flehinger BJ.** The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:1037-1049
22. **Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al.** The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988;46:603-610
23. **Mountain CF.** Surgery for stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994;73:2589-2598
24. **Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al.** Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung Cancer* 1998;19:3-13
25. **Lee JG, Lee CY, Park IK, et al.** The prognostic significance of multiple station N2 in patients with surgically resected stage IIIa N2 non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2008;23:604-608

Abstract

Division of the N2 Stage According to the Multiplicity of the Involved Nodal Stations May be Necessary in the N2-NSCLC Patients Who are Treated with Postoperative Radiotherapy

Hong In Yoon, M.D.*, Yong Bae Kim, M.D.*, Chang Geol Lee, M.D.*, Ik Jae Lee, M.D.*, Songyih Kim, M.D.*, Jun Won Kim, M.D.*, Joo Hang Kim, M.D.[†], Byung Chul Cho, M.D.[‡], Jin Gu Lee, M.D.[‡], and Kyung Young Chung, M.D.[‡]

Departments of *Radiation Oncology, [†]Medical Oncology, and [‡]Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

Purpose: We wanted to evaluate the prognostic factors for the pathologic N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who were treated by postoperative radiotherapy.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed 112 pN2 NSCLC patients who underwent surgery and postoperative radiotherapy (PORT) From January 1999 to February 2008. Seventy-five (67%) patients received segmentectomy or lobectomy and 37 (33%) patients received pneumonectomy. The resection margin was negative in 94 patients, and it was positive or close in 18 patients. Chemotherapy was administered to 103 (92%) patients. Nine (8%) patients received PORT alone. The median radiation dose was 54 Gy (range, 45 to 66), and the fraction size was 1.8~2 Gy.

Results: The 2-year overall survival (OS) rate was 60.2% and the disease free survival (DFS) rate was 44.7% for all the patients. Univariate analysis showed that the patients with multiple-station N2 disease had significantly reduced OS and DFS ($p=0.047$, $p=0.007$) and the patients with an advanced T stage ($\geq T3$) had significantly reduced OS and DFS ($p<0.001$, $p=0.025$). A large tumor size (≥ 5 cm) and positive lymphovascular invasion reduced the OS ($p=0.035$, 0.034). Using multivariate analysis, we found that multiple-station N2 disease and an advanced T stage ($\geq T3$) significantly reduced the OS and DFS. Seventy one patients (63.4%) had recurrence of disease. The patterns of failure were loco-regional in 23 (20.5%) patients, distant failure in 62 (55.4%) and combined loco-regional and distant failure in 14 (12.5%) patients.

Conclusion: Multiple involvement of mediastinal nodal stations for the pN2 NSCLC patients with PORT was a poor prognostic factor in this study. A prospective study is necessary to evaluate the N2 subclassification and to optimize the adjuvant treatment.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Mediastinal nodal metastasis, Postoperative radiotherapy, Multiple station involvement