

외과적으로 절제를 시행한 대장암의 폐전이 환자에서의 생존율 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹흉부외과학교실

이영찬 · 김남규 · 백승혁 · 이강영 · 손승국 · 조장환 · 정경영¹ · 김대준¹

Factors Influencing Survival after Curative Resection of Pulmonary Metastasis from Colorectal Cancer

Young Chan Lee, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Seung Hyuk Baik, M.D., Kang Young Lee, M.D., Seung Kook Sohn, M.D., Chang Hwan Cho, M.D., Kyung Young Chung, M.D.¹ and Dae Joon Kim, M.D.¹

Purpose: About 10 percent of patients with colorectal cancer develop pulmonary metastases, but selection of patients for resection of lung metastases is difficult problem. This study was performed to identify prognostic factors after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer.

Methods: We reviewed retrospectively the clinical course of 64 patients who underwent surgical resection of primary colorectal cancer and metastatic lung disease at the Yonsei University College of Medicine between November 1994 and January 2005. We analyzed the prognostic factors with special reference of the clinicopathologic factors of primary tumors. Univariate and multivariate analyses of survival were used to identify significant prognostic factors.

Results: Overall five-year survival rate after resection of lung metastases was 38.4 %. The mean size of the largest metastatic nodules is 2.73 cm. The median interval between colorectal resection and lung resection (disease free interval) was 28.7 months. The disease free interval, number and size of the pulmonary metastases were not significant prognostic factor. The negative hilar lymph node metastasis, colon cancer rather than rectal cancer, normal serum CEA were significant prognostic factors in multivariate analysis.

Conclusion: Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer may help prolong survival in selected

patients. In this study, we found that if patients had negative pulmonary hilar lymph node metastases, normal range of serum CEA, and colon cancer rather than rectal cancer, the prognosis preferable than others. (J Korean Surg Soc 2006;70:188-193)

Key Words: Lung metastases, Survival rate, Prognostic factor

중심 단어: 폐전이, 생존율, 예후인자

Division of Colorectal Surgery, Departments of Surgery, ¹Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

대장암은 우리나라에서 가장 빨리 발생률이 증가하고 있는 질환 중 하나이며, 현재 암 발생률에서 전체 4위를 차지할 정도로 높은 빈도를 보이고 있다.(1) 대장암의 발생률이 증가함에 따라 타 장기로의 전이된 환자의 수도 증가했고 이에 대한 치료방법이 여러 가지로 다양화 되고 치료방침도 바뀌고 있다. 그 중 간으로의 전이가 가장 많고, 폐는 가장 많은 전이가 일어나는 복강 외 장기로 약 10%를 차지한다. 하지만 단독 전이되는 것은 약 2~4%이다.(2,3) 폐전이에 대한 치료는 비수술적 방법과 수술적 방법으로 나눌 수 있고, 비수술적 치료는 아직까지 환자에게 제한적인 도움만 줄 뿐이며, 폐 내에 전이가 한정되어 있을 경우 수술적 치료가 가장 적합하며 완치할 수 있는 유일한 방법이다.(3,4) 폐 절제 후 5년 생존율은 저자에 따라 27.0~63.7%로 다양하게 보고되고 있다.(2,3,5) 생존율에 영향을 미치는 요소에 대한 보고도 여러 기관마다 차이가 있는데, 공통된 주장은 수술적 치료가 전체 생존율의 향상에 도움을 준다는 것이다. 그러나, 수술적 치료를 시행하는 데에는 전신 상태 및 절제 가능성 등을 먼저 평가하여 수술적 치료가 시행되어야 할 것이라는 것이다.(6) 본 연구는 폐전이 환자에서 절제술 후 치료 성적을 보고하였고, 생존율에 영향을 주는 인자를 분석하였다.

책임저자 : 김남규, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2117, Fax: 02-313-8289
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2005년 8월 16일, 게재승인일 : 2005년 11월 17일
본 연구내용은 2005년도 대한외과학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

방 법

1994년 11월부터 2005년 1월까지 본원에서 대장암 수술 후 폐전이로 폐절제 수술을 받은 환자 69명 중 타장기에 전이가 있거나 완전 절제가 불가능했던 5명을 제외한 64명에 대해 의무기록을 토대로 후향적 분석을 하였다. 수술은 모두 완전절제가 가능하였고, 수술로 인한 사망은 없었다. 수술의 대상이 되는 환자는 타 장기에 전이가 없고 수술이 가능하다고 판단되는 환자 또는 타 장기에 전이가 있어도 완전절제가 가능하다고 생각되는 환자에서 시행되었고, 수술방법에는 부분절제, 일엽절제, 전엽절제 등을 시행하였다. 환자는 증상이 있거나 정기적 추적 관찰 기간 중 단순 폐사진 또는 폐 컴퓨터 단층촬영을 통해 폐전이 사실을 알게 되었다. 무병기간은 원발암 수술 후부터 폐 전이를 알게 된 때까지의 기간으로 정의했다. 나이, 성별, 원발암의 병기 및 위치, 폐 전이 병소의 최대크기, 폐문부 림프절 전이여부, 양측성 전이여부, 혈청 암배아성 항원(serum CEA) 등을 관찰하였다. 통계분석은 Kaplan-Meier 생존분석과 Cox 회귀 분석을 통해 생존율에 영향을 미치는 인자를 분석하였다.

Table 1. Clinicopathologic characteristics

		Number	Percent (%)
Total patients		64	
Sex	Male	34	
	Female	30	
Mean age (range)		57.1	(32~83)
Tumor location	Colon	16	25
	Rectum	48	75
Largest tumor size	>3 cm	18	8.1
	≤3 cm	46	71.9
Primary cancer stage	I	7	
	II	20	31.3
	III	32	50.0
	IV	5	7.8
Disease free interval	>2 years	29	45.3
	≤2 years	35	54.7
Serum CEA (preop.)	>5 ng/ml	23	35.9
	≤5 ng/ml	41	64.1
Operative procedure	Wedge resection	46	71.9
	Lobectomy	13	20.3
	Pneumonectomy	5	7.8
Type of resection	Unilateral	53	82.8
	Bilateral	11	17.2

결 과

1) 대상자의 특성

남녀 비는 34 : 30이었고 평균연령은 57.1세였다. 원발 종양의 위치는 상행결장 4예, 횡행결장 1예, 하행결장 3예, S자결장 8예, 직장암 48예였다. 병기는 1기인 경우가 7예, 이중 한 예는 경 항문 절제 후 국소재발과 폐 전이가 나타났고, 2기가 20예, 3기가 32예, 4기가 5예였다. 평균 추적 검사 기간은 64 (2~132)개월이었다. 폐의 일측 전이로 수술한 경우가 82.8%인 53명이었고 양측전이로 수술한 경우가 11명이었다. 5명은 원발 종양 절제시 이미 간 또는 폐 전이가 동반되어 있었고 외과적 절제를 시행하였다. 수술방법으로는 췌기 절제가 46예, 엽 절제가 13예, 폐 절제가 5예였다. 절제된 폐 전이 중 가장 큰 병변의 평균크기는 2.73 cm 이었고 폐문부 림프절 전이가 있는 경우는 3예에서 있었다. 폐 절제 후 폐 전이의 재발로 재수술을 시행한 경우가 7예에서 있었고, 2번 수술을 시행한 환자군은 6예, 평균 생존기간은 118±19개월이었다. 3번의 재수술을 시행한 예는 1예, 생존기간은 82개월이었다. 추적 관찰 기간 중 뇌 전이가 4예, 간 전이가 3예, 뼈 전이가 1예, 부신 전이가 1예, 뇌와 폐 전이가 동반되어 있는 경우와 간과 부신 전이가 동반되어 있는 경우가 각 1예씩 있었다. 폐 전이 수술 전 혈청 암배아성 항원이 5 이하인 환자가 41명이었고 5를 넘는 환자가 23명이었다(Table 1).

2) 폐 절제 후 생존율과 생존율에 영향을 주는 예측인자

폐 절제 후 5년 생존율은 38.4%였고(Fig. 1), 평균 생존기간은 46 (2~132)개월이었다.

혈청 암배아성 항원이 5 ng/ml 이하인 군의 5년 생존율은

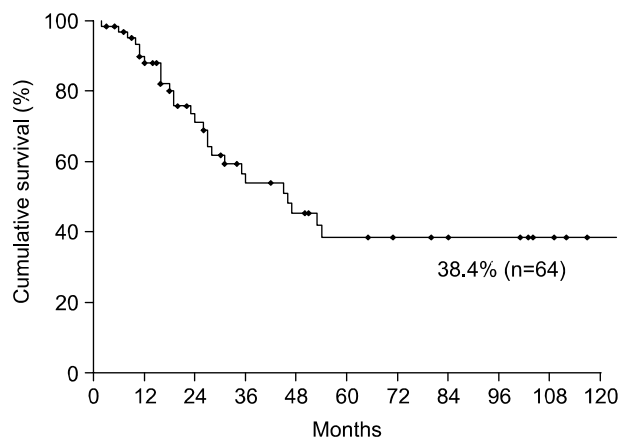


Fig. 1. 5 year overall survival rate of 64 patients with lung metastasis after pulmonary resection.

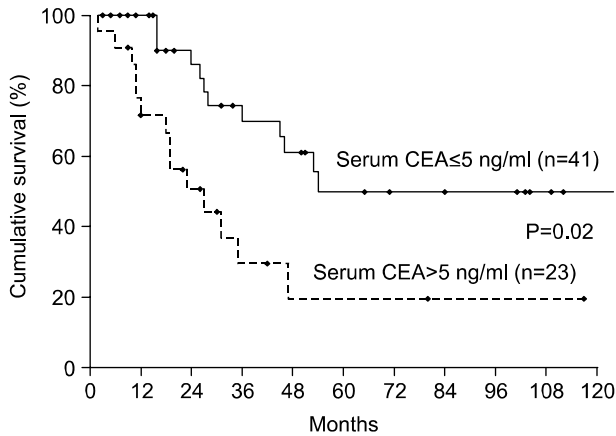


Fig. 2. 5 years overall survival rate after pulmonary resection according to level. Prethoracotomy serum CEA level ≤ 5 ng/ml (—); and elevated prethoracotomy CEA level > 5 ng/ml (----).

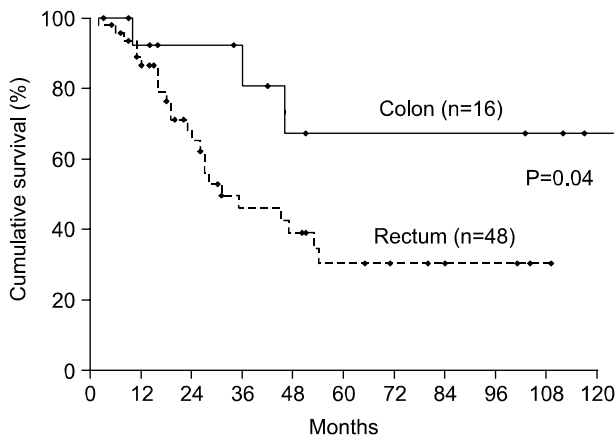


Fig. 3. 5 years overall survival rate after pulmonary resection according to primary tumor site. Colon (—); Rectum (----).

81±11개월이었고 5 ng/ml 이상인 군은 41±10개월이었다 (P=0.0024) (Fig. 2). 대장암 수술 후 폐전이까지의 평균 무병기간(disease free interval, DFI)은 28.7 (2~82)개월이었고 무병기간이 2년 이하인 경우(n=35) 폐절제 후 5년 생존율은 28.6%였고, 무병기간이 2년을 초과한 경우(n=29) 5년 생존율은 49.2%였다(P=0.2142). 대장암의 폐 전이와 직장암의 폐 전이가 수술 후 생존율에 유의한 차이를 보였으나(P=0.0481) (Fig. 3) 원발암의 병기에 따른 폐 전이 후 생존율의 차이는 보이지 않았다. 평균생존기간은 단측 전이인 경우 72±9개월이고 양측전이인 경우는 38±7개월이었다(P=0.4107). 폐 전이 결절의 최대크기에 따른 생존율의 차이는 없었으며, 폐 전이가 한 개있는 군과 2개 이상 전이가 있는 경우(P=0.6542), 폐 전이가 2개 이하인 군과 3개 이상인 군(P=0.0948)간에도 유의한 차이가 없었다. 36명은 사망하였

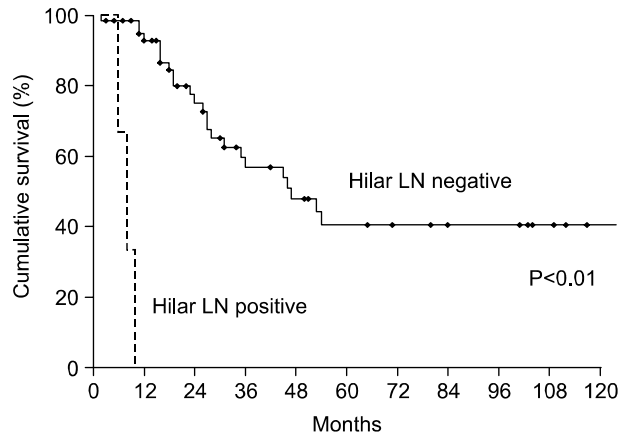


Fig. 4. 5 years overall survival rate after pulmonary resection according to hilar LN metastases. Hilar LN negative (—); Hilar LN positive (----).

고 28명은 2005년 3월 현재 생존해 있다. 가능성 있는 예후 인자에 대한 단일인자 및 다인자 분석에서 의미있는 생존율 차이를 보였다. 원발암의 위치(대장암)와 혈청 암태아성 항원 그리고 폐문부 림프절 전이(Fig. 4)이다. 원발암과 폐 전이까지의 무병 기간과 폐의 양측 전이, 원발암의 병기, 폐 전이 종양의 최대 크기 및 개수는 생존율에 의미 있는 영향을 미치지 못하였다(Table 2).

고 찰

대장암 폐 전이 환자의 치료에는 보존적 치료와 외과적 절제가 있다. 폐 전이 환자에서 외과적 절제가 어려운 경우 전신 화학요법,(7) 고주파 절제(Radiofrequency ablation) 등이 사용될 수 있다. Louie 등(8)은 대장암 폐 전이 환자에서 고주파 절제치료가 사용될 수 있으며, 이 치료는 안전하고 효과적인 치료방법이라고 하였다. 과거에는 대장암의 전이에 대한 치료의 대부분을 항암 약물치료 등의 보존적 치료가 주를 이뤘지만 생존율에 대한 보고가 있는 후 가능하다면 폐절제가 첫 번째 치료로 선택되고 있다. Thomford 등은 폐전이 환자에서 수술의 적응증은 양쪽 폐에 전이가 있거나 폐 외 전이가 있을 때를 제외한 경우라고 하였다.(9) 그렇지만 최근 폐 전이의 절제 적응증은 많은 변화를 가져왔고, 그 범위도 많이 넓어졌다. 폐절제 후 보고된 5년 생존율은 27.0~63.7%까지 다양하다. 이 같은 생존율은 폐절제가 대장암 폐전이의 치료방침으로 합당하다는 것을 뜻한다. 각 보고기관마다 생존율에 영향을 주는 요소가 다른데, Ike 등(10)은 폐전이의 조기발견과 적극적 절제가 생존율의 향상에 기여한다고 하였고, 원발암의 조직학적 분화도가 생존율에 영향을 주는 유일한 인자라고 하였다. Vogelsang 등(2)은 원발암의 림프절 전이 여부와 타 장기의 전이 여부가,

Table 2. Prognostic variables for survival rates

Variable		N	Mean survival (months)	Univariate	Multivariate (95% CI)
Tumor site	Colon	16	100	0.048	0.040 (1.061~13.533)
	Rectum	48	52		
Disease free interval	≤2 years	35	51	0.214	NS
	>2 years	29	79		
Resection	Unilateral	53	72	0.411	NS
	Bilateral	11	38		
Stage	I	7	59	0.678	NS
	II	20	63		
	III	32	69		
	IV	5	30		
Tumor size	≤3 cm	46	58	0.347	NS
	>3 cm	18	80		
Hilar LN (Lung)	Yes	3	8	<0.001	0.001 (6.910~1,110.421)
	No	61	71		
Serum CEA	≤5 ng/ml	41	40	0.001	0.020 (1.164~6.020)
	>5 ng/ml	23	83		
Number of pulmonary metastases	≤2	53	72	0.095	NS
	>2	11	43		

Table 3. Survival rates and main prognostic factor

First author	No. of patients	5 years survival (%)	Prognostic factor (s)
Vogelsang et al. (2)	75	27.0	Primary tumor LN & Metastasis (extranodal cancer)
Zink et al. (3)	110	57.0	DFI*
Sakamoto et al. (5)	47	48.0	Serum CEA [†]
Ike et al. (10)	42	63.7	Primary tumor histology
Inoue et al. (11)	25	39.2	Hilar LN metastasis
Ishikawa et al. (12)	37	34.2	Extranodal cancer & number of lung metastases (≥3)
McAfee et al. (16)	139	30.5	Serum CEA and single lung metastasis
Kandioler et al. (17)	330	48.0	DFI
Van Halteren et al. (18)	38	43.0	Number of lung metastasis (≥3)

*DFI = disease free interval between colorectal cancer and lung metastasis; [†] CEA = carcinoembryonic antigen.

Inoue 등(11)은 원발암의 림프절 전이여부와 혈청 암배아성 항원 수준이 생존율에 영향을 준다고 하였다. Zink 등(8)은 원발암 발생으로부터 폐 전이까지의 무병생존기간만이, Sakamoto 등(5)은 혈청 암배아성 항원만이 유일한 인자라고 하였다. Ishikawa 등(12)은 원발암의 림프절 전이와 폐 전이 종양의 수가 3개 이상일 때 유의한 차이가 있다고 하였다 (Table 3). 5년 생존율은 38.4%로 다른 문헌의 보고와 유사한 생존율을 나타내었는데 Ike 등(10)은 특히 적극적 절제와 철저한 추적관찰이 생존율의 향상을 보인다고 하였다. 본원에서 폐 전이로 2번 수술을 받은 환자의 수는 6명이었

고 1명은 3번의 수술을 받았다. 2번 수술을 받은 환자들의 평균생존기간은 118±19개월이었고 3번 수술을 시행 받은 1명은 82개월째 생존해 있다. 이는 1번 수술 받은 환자들과 비교해 볼 때 생존율의 유의한 차이가 없다. McAfee 등(16)과 Kandioler 등(17)도 폐 절제를 2번 시행한 환자와 폐 절제를 한번 시행 받은 환자의 5년 생존율과 비교했을 때 비슷한 생존율을 보인다고 하였다. 따라서 근치적 절제가 가능하다면 폐전이에 대한 치료로 반복된 폐절제도 필요할 것으로 생각한다. 본원에서 생존율에 유의한 차이를 보이는 것으로는 폐문부 림프절 전이 여부, 혈청 암배아성 항원과

원발암의 부위가 유의한 차이를 보였는데, 폐문부 림프절 전이가 3명의 환자에서 발생하였고 모두 짧은 기간에 사망하였다. 전이 있는 환자의 수가 너무 적어 통계적인 의의를 두기는 힘들겠지만, 이는 폐문부 림프절 전이가 진행된 질환을 의미하며 나쁜 예후를 나타낼 수 있을 것이다. Okumura 등(13)은 대장암 폐 전이가 있는 100명의 환자에서 15명에서 폐문 림프절 전이가 있었고 이들의 5년 생존율은 6.7%라고 보고하였다. 혈청 암배아성 항원이 정상 이하인 군과 정상을 초과하는 경우 생존율이 유의한 차이를 보이는데 혈청 암배아성 항원이 정상 이상으로 높은 경우 나쁜 예후를 나타내었다. Gutman 등(14)은 혈청 암배아성 항원 자체가 종양세포끼리 또는 숙주세포에 세포간 인식과 부착을 증진시킨다고 하였고, Sakamoto 등(5)과 Inoue 등(11)도 혈청 암배아성 항원이 생존율에 영향을 주는 예후 인자라고 하였다. 그러므로 수술 전 혈청 암배아성 항원이 높은 경우 특히 폐 전이가 양쪽 폐 또는 다발성 전이 시, 환자 선택에 더 신중을 기하는 것이 필요할 것으로 생각한다. 다른 여러 문헌들에서 결장에서 생긴 암과 직장암에서 생긴 암의 차이가 없는 데 본원의 경우는 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 이는 주변 장기에 직접적인 침범 또는 직장암의 경우 골반림프절의 전이 후 타 장기로의 전이가 더 많은 것이 한 가지 이유가 될 수 있을 것이다. 폐 절제 범위에 대해 Ike 등(10)은 만약 폐가 유일한, 첫 번째의 전이 장기라면 폐절제 등의 광범위한 절제가 필요하고 여러 부위에 다발성 전이라면 부분절제 등의 제한된 수술이 더 나은 것이라고 하였다. 폐문부 림프절 절제에서 Nakagawa 등(15)은 전이 종양의 크기가 3 cm 이하라면 단지 8%에서만 전이가 있고 3.1 cm 이상에서는 약 50%에서 전이가 있으므로 림프절 절제가 필요하다고 하였다. 본원의 경우 컴퓨터 단층촬영 영이나 수술 중 폐문 림프절 전이가 의심되는 경우에 폐문부 림프절 절제를 시행하였고 의미있는 생존율의 차이가 나타났다. 그 외에도 타 장기의 전이 등이 생존율에 영향을 미칠 것으로 보이며 폐 절제 후 항암약물치료의 효과 등도 같이 생각해 보아야 할 것으로 생각한다.

결 론

폐전이 있는 환자에서도 선택적인 수술이 시행된다면 보존적 치료보다 생존율의 연장을 기대할 수 있을 것으로 생각한다. 특히 폐문부 림프절이 음성인 환자, 혈청 암배아성 항원이 정상인 환자, 직장암이 아닌 결장암환자에서 근치적 절제를 시행할 수 있다면 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1) Korean central cancer registry center, Ministry of health &

welfare. Annual report of Korean central cancer registry (2002.1~2002.12). Goyang: Korean Central Cancer Registry Center, Ministry of Health & Welfare; 2003.

2) Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Prauer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1066-71.

3) Zink S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:908-13.

4) McCormack PM, Ginsberg RJ. Current management of colorectal metastases to the lung. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8:119-26.

5) Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-72.

6) Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current Indications *Chest* 1995;107:322S-331S.

7) Karapetis CS, Yip D, Harper PG. The treatment of metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Pract* 1999;53:287-94.

8) Louie J, McGahan JP, Moore EH, Goodnight J, Brock J. Radio frequency ablation of lung metastasis using sonographic guidance. *J Ultrasound Med* 2004;23:1241-4.

9) Thomford NR, Woolner LB, Clagett T. The surgical treatment of metastatic tumor in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:357-63

10) Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002;45:468-75.

11) Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:380-3.

12) Ishikawa K, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Ozeki Y, Ueno H. Extranodal cancer deposit at the primary tumor site and the number of pulmonary lesions are useful prognostic factors after surgery for colorectal lung metastases. *Dis Colon Rectum* 2003;46:629-36.

13) Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:867-74.

14) Gutman M, Fidler IJ. Biology of human colon cancer metastasis. *World J Surg* 1995;19:226-34.

15) Nakagawa K, Tsuchiya S, Seki M, Matsubara T, Ohta H. Surgical treatment of metastatic tumor from colorectal cancer. *Shujutsu* 1989;43:1699-705.

16) McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-5.

17) Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, End A, Muller MR,

Wolner E, et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:909-12.

18) van Halteren HK, van Geel AN, Hart AA, Zoetmulder FA. Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. *Chest* 1995;107:1526-31.
