

절제된 pN2 병기 비소세포폐암에서
microscopic residual disease의
예후인자로서의 의의

연세대학교 대학원

의학과

김 대 준

절제된 pN2 병기 비소세포폐암에서
microscopic residual disease의
예후인자로서의 의의

지도교수 정 경 영

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 6월 일

연세대학교 대학원

의학과

김 대 준

김대준의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2004년 6월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 세심한 지도와 격려를 아끼지 않으신 정경영 지도 교수님께 진심으로 감사를 드리며, 부족한 논문을 지도하여 주시고 많은 조언을 해 주신 신동환 교수님, 김세규 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

또한 저의 논문에 관심을 가지고 도움을 준 여러 선생님들과 동료, 후배들 모두에게 감사드립니다.

마지막으로 오늘의 제가 있기까지 한결 같은 신뢰와 지지로 지켜보아 주신 부모님께 감사드리며, 항상 학업에 정진할 수 있도록 저를 배려해 준 제 아내 현선과 진웅, 세민에게 고마운 마음을 전합니다.

저 자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	4
II. 대상 및 방법	7
1. 환자선정	7
2. 치료원칙	7
3. 병리학적 검토	8
4. 통계학적 분석방법	9
III. 결과	10
1. 환자군의 특성	10
2. 병리학적 검토	12
3. 생존분석	13
4. 위험인자 분석	18
IV. 고찰	21
V. 결론	28
참고문헌	29
Abstract	32

그림 및 표 차례

<그림 차례>

Figure 1. Disease-free survival according to the completeness of resection	16
Figure 2. Disease-free survival according to the each categories of resection	17
Figure 3. Disease-free survival according to the adjuvant therapy	18

<표 차례>

Table 1. The clinical characteristics of 195 patients	11
Table 2. The classification of R1 resection	12
Table 3. The histologic findings and type of adjuvant therapy according to the completeness of resection	14
Table 4. Univariate analysis of the risk factor for disease-free survival	19
Table 5. Multivariate analysis of the risk factor for disease-free survival	20

국문요약

절제된 pN2 병기 비소세포폐암에서 microscopic residual disease의 예후인자로서의 의의

비소세포폐암의 치료에 있어서 근치적 절제술은 치료의 근간이 되며, 완전절제(R0 resection)는 모든 종양수술의 목표이자 예후를 결정짓는 중요한 요소로 알려져 있다. 불완전절제 중 육안적으로 종양이 남아있게 되는 경우(R2 resection)에는 예후가 불량하다는데 의견의 일치를 보이고 있으나, 외과적 절단면에서 현미경적으로 잔존 암세포가 진단되는 경우(R1 resection)의 예후에 관하여는 논란이 많다.

본 연구는 pN2 병기 비소세포폐암에서 R1 resection이 예후에 미치는 영향을 분석하고, R1 resection의 각 진단 기준들의 타당성을 검토하고자 하였다. 아울러 장기 생존에 영향을 미치는 예후인자의 분석을 통해 수술 후 보조요법의 시행이 생존율을 향상시킬 수 있는지 평가하고자 하였다.

1992년 1월부터 2001년 7월까지 연세대학교 의과대학 흉부외과학교실에서 비소세포폐암으로 근치적 절제술을 시행받고 병리소견상 종격동 림프절 전이가 확진된 195명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 하였다.

전체 환자의 중간연령은 61.0세(33-77세)였으며, R0 resection은 139

례, R1 resection은 56례에서 시행되었다. R1 resection중 외과적 절단면에 잔존 암세포가 진단된 경우(positive surgical resection margin, 이하 SRM)가 18례, 최상위 종격동 림프절 전이가 있는 경우(highest mediastinal lymph node, 이하 HMN)가 27례, 전이된 림프절의 extracapsular invasion이 확인된 경우(이하 ECI)가 13례였다.

수술사망 7례를 제외한 188명의 환자를 대상으로 생존분석을 실시하였으며, 모든 환자에서 추적관찰이 가능하였고 평균 추적관찰기간은 29.8개월이었다.

완전절제여부에 따른 5년 무병생존율을 보면 R0 resection시 22.1%, R1 resection시 16.7%로 통계학적인 차이는 관찰할 수 없었다($p=0.102$). 재발을 역시 R0 resection 47.0%, R1 resection 53.7%로 차이가 없었으며($p=0.425$), R1 resection시 국소재발은 25.8%로 R0 resection시의 15.9%보다 많았으나 통계학적인 차이는 없었다($p=0.274$). R1 resection의 각 기준별로 장기 생존을 보면 SRM($p=0.324$), HMN($p=0.551$), ECI($p=0.183$) 모두 R0 resection에 비하여 유의한 생존율의 차이를 관찰할 수 없었다. 수술 보조요법에 따른 생존율을 보면 항암화학요법과 방사선치료를 모두 시행받은 경우 5년 생존율 29.8%로, 보조요법을 받지 않았거나($p=0.001$) 항암화학요법($p=0.001$) 또는 방사선치료만 받은 경우($p=0.033$)보다 생존율이 의미있게 높았다.

장기생존에 영향을 주는 위험인자 분석시 종양의 크기(hazard ratio

1.156, $p=0.005$), 암세포에 의한 혈관 침윤(hazard ratio 1.726, $p=0.008$), 항암화학요법 및 방사선치료의 병행(hazard ratio 0.608, $p=0.005$)이 의미있는 예후인자였다.

절제된 pN2 병기 비소세포폐암에서 R0, R1 resection 여부에 의해 예후가 좌우되지는 않으며, 특히 R1 resection의 기준중 ‘최상위 종격동 림프절 전이’ 및 ‘전이된 림프절의 extracapsular invasion’은 그 타당성을 재고해야 하리라 생각된다. 다변량 분석시 종양의 크기, 혈관 침윤이 장기 생존의 위험인자로 나타났으며, 술후 항암화학요법 및 방사선치료의 병행으로 생존율의 향상을 기대할 수 있으리라 생각된다.

핵심되는 말: pN2, 비소세포폐암, 불완전절제, R1 resection, 예후

절제된 pN2 병기 비소세포폐암에서
microscopic residual disease의 예후인자로서의 의의

<지도교수 정 경 영>

연세대학교 대학원 의학과
김 대 준

I. 서론

비소세포폐암의 치료에 있어서 근치적 절제술은 치료의 근간이 되며, 이때 완전절제(이하 R0 resection)는 모든 종양수술의 목표이자 예후를 결정짓는 중요한 요소로 알려져 있다. 그러나 수술시 종양의 위치상 기술적으로 절제가 불가능하거나, 잔존 폐기능의 부족으로 더 광범위한 절제가 불가능하여 완전절제를 하지 못 하는 경우가 발생한다. 이러한 불완전절제중 육안적으로 종양이 남아있게 되는 경우(이하 R2 resection)는 수술사망 및 합병증 발생을 증가시키고,¹ 생존기간의 연장을 기대할 수 없다는데 의견의 일치를 보이고 있다.^{2, 3} 그러나 육안적으로는 완전히 절제하였지만 외과적 절단면에서 현미경적으로 암세포가 발견되는 경우(이하 R1 resection)에는 그 예후에 관하여 논란이 있어왔다. 1990년대 이전의 연구들은 대체로 R1 resection시

생존율이 감소함을 보고하였는데, 즉 Soorae와 Stevenson은 기관지 절단면을 포함하여 어떤 부위에서라도 R1 resection이 확인된다면 예후가 불량하다 하였으며,⁴ Kaiser 등은 기관지 절단면에 잔존 암세포가 있는 경우 예후가 불량하다고 보고하였다.⁵ 그러나 이후 Liewald 등은 R1 resection의 예후가 I, II기 비소세포폐암에서만 불량하고 III기 비소세포폐암에서는 R0 resection과 예후에 차이가 없음을 보고하였으며,⁶ 최근 Hofmann 등은 N2 병기 비소세포폐암에 있어서는 R0와 R1 resection간에 생존율의 차이가 없음을 보고하였다.¹

이러한 논란의 원인은 다음과 같은 세 가지 이유로 압축된다.

첫째, 불완전절제의 기준이 저자마다, 혹은 study group마다 다른 점이다. 일반적으로 외과적 절단면에서 조직학적으로 암세포가 확진된 경우(positive surgical resection margin, 이하 SRM군)에는 불완전절제로 의견의 일치를 보고 있으나, North American Lung Cancer Study Group에서는 최상위 종격동 림프절(highest mediastinal lymph node, 이하 HMN군)에 잔존 암세포가 있는 경우까지 포함시키기도 하며,^{7,8} 저자에 따라서는 전이된 림프절에서 암세포가 extracapsular invasion을 한 경우(이하 ECI군)를 포함시키기도 한다.⁹

둘째, 연구대상이 되는 환자들의 병기가 다양하며, 연구에 따라서는 비교대상이 되는 대조군이 없는 점이다. Hofmann 등¹ 및 Massard 등¹⁰의 연구는 I기부터 III기까지의 환자들을 대상으로 하였는데, R1

resection과 nodal status(N0-1 vs N2)간의 교호작용으로 인하여 R1 resection의 예후인자로서의 의의를 정확히 알기 어려우며, Soorae와 Stevenson⁴ 및 Kaiser 등⁵의 연구는 비교할 만한 적절한 대조군의 결여로 그 의의가 적다 하겠다.

셋째, 각 연구마다 술후 보조요법의 시행에 차이가 있으며, 보고에 따라서는 술후 보조요법의 영향을 다루지 않고 있다는 점이다. 비소세포폐암에서 수술후 보조요법의 역할에 대하여는 많은 논란이 있어 왔으나, 1995년의 메타분석에 의하면 cisplatin-based chemotherapy 시행시 5%의 survival benefit와 13%의 hazard ratio의 감소(p=0.08)를 보인다고 하였으며,¹¹ 2004년 보고된 IALT(International Adjuvant Lung Cancer Trial) Collaborative Group의 연구결과는 이러한 메타분석의 결과를 확인시켜주고 있다.¹² 수술후 조직학적으로 잔존 암세포가 확인된 경우 술후 보조요법의 시행여부 및 종류가 예후에 영향을 미칠 수 있으므로 생존분석시 이를 중요한 변수로 포함시켜야 하리라 생각된다.

따라서 특정 병기에서 R1 resection의 예후를 R0 resection과 비교하고, 기존에 불완전절제의 기준으로 알려진 각 요소들(SRM, HMN, ECI)이 과연 예후를 잘 반영하는지 평가하는 연구가 필요하며, 아울러 술후 보조요법의 시행이 생존률을 향상시킬 수 있는지 평가하는 연구가 필요하다고 생각된다.

II. 대상 및 방법

1. 환자선정

1992년 1월부터 2001년 7월까지 연세대학교 의과대학 흉부외과학교실에서 비소세포폐암으로 근치적 절제술을 시행받고 병리소견상 종격동 림프절 전이가 확진된 환자를 대상으로 후향적 연구를 하였다. 대상기간동안 204명의 환자가 pN2 병기 비소세포폐암으로 확진되었으며, 이중 시험개흉만을 하였거나(2명), 폐쇄기절제술만을 시행한 경우(1명), 또는 R2 resection을 한 경우(6명)를 제외한 195명의 환자를 연구대상으로 하였다. 임상자료의 수집은 기존의 의무기록 및 흉부외과학교실의 수술 데이터베이스를 기초로 하였다.

2. 치료원칙

폐암의 병기결정은 흉부 컴퓨터단층촬영, 복부 초음파검사 및 전신 뼈스캔 등을 이용하였으며, 심장, 대혈관 등 중요 구조물로의 침습이 의심되거나, 타장기로의 전이가 의심되는 경우 해당 장기에 대한 자기 공명영상을 시행하였다. 연구기간중 술전 병기결정시 종격동경 검사를 통상적으로 실시하지는 않았으며, 주로 반대편 종격동림프절 전이(N3 disease) 여부를 확인하고자 할 때 시행하였다.

근치적 절제술로서 폐엽절제술 이상의 폐절제와 광범위 종격동 림프

절 박리술을 원칙으로 하였다. 폐절제시 모든 환자에서 원발종양의 위치에 상관없이 기관지 절단면에 대한 동결절절 검사(frozen section analysis)를 시행하였고, 임상적 N 병기(cN0 or cN1)에 상관없이 모든 환자에서 종격동 림프절을 주위 지방조직과 함께 en bloc으로 절제하였으며, 림프절 명명(lymph node mapping)은 Naruke에 의한 분류^{1,3}를 따랐다. 수술 및 병리소견상 1) 외과적 절단면에서 잔존 암세포가 발견되거나, 2) 최상위 종격동 림프절에 전이가 있는 경우, 또는 3) 전이된 림프절이 절제범위 밖의 조직으로 extracapsular invasion을 한 경우에는 R1 resection으로 간주하였다.

술후 보조요법은 pN2 병기로 확진된 모든 환자에서 3주기 이상의 항암화학요법과 방사선치료를 순차적으로 하는 것(sequential chemoradiation)을 원칙으로 하였다. 방사선치료의 경우 R0 resection 시엔 5040 cGy를 조사하였고, R1 resection시에는 잔존 암세포가 남아 있는 위치에 따라 5940 - 6300 cGy를 조사하였다.

3. 병리학적 검토

기존에 R1 resection으로 분류된 57명의 병리슬라이드를 재검토하여 R1 resection 여부를 재확인하고, 기관지 절단면의 경우 잔존 암세포의 병변이 mucosal lesion인지 peribronchial infiltration인지 여부를 조사하였다.

모든 증례를 대상으로 다음과 같은 조직학적 소견, 즉, 1) tumor size, 2) histologic type, 3) pathologic T stage, 4) lymphatic permeation within the tumor, 5) vascular invasion within the tumor 등의 관찰결과를 기록하였다.

4. 통계학적 분석방법

추적관찰은 의무기록, 외래 및 전화추적을 통하여 관찰종료시점(2003년 8월 20일)까지 이루어졌으며, 생존기간, 재발 여부 및 기간에 대하여 조사하였다. 전체생존기간(overall survival)에 있어서는 원인에 상관없이 사망한 모든 경우를 event로 규정하였으며, 무병생존기간(disease-free survival)에 있어서는 ‘재발’ 또는 ‘원인에 관계없는 모든 사망’을 event로 규정하였다.

R0, R1 resection간의 환자군의 특성의 비교는 student *t*-test 또는 chi-square test를 사용하였다. 생존율은 수술일을 기준으로 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 구하였으며, 서로 다른 군간의 생존율의 비교는 log rank test를 이용하였다. 이상의 경우 p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

무병생존기간에 영향을 미치는 위험인자의 분석은 Cox's proportional hazards model을 이용하였는데, 각 변수들의 투입단계마다 술후 보조요법과의 교호작용을 평가하였으며, 매 단계에서 chi-

square 값의 의미있는 감소를 보이지 않는 변수는 모델에서 제외하였다. 선택된 변수들에 전 단계에서 제외된 변수들을 투입하여 다시 평가하였으며, 최종적으로 술후 보조요법을 추가한 후 이를 unrestricted multivariate model과 비교하였다. 다단계의 비교과정을 거쳤기 때문에 p 값이 0.01 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였으며, hazard ratio와 함께 99% 신뢰구간을 제시하였다.

III. 결과

1. 환자군의 특성

전체 환자의 중간연령은 61.0세(33-77세)였으며, 남자가 160명(82.1%), 여자가 35명(17.9%)을 차지하였다. 세포형은 편평상피세포암이 100례(51.3%)로 가장 많았으며, 선암이 77례(39.5%), 기타 18례(9.2%) 순이었다. 수술병기상으로 T2 병변이 100례(51.3%)였으며, T3 및 T4 병변이 73례(37.4%)를 차지하였다. 수술로는 전폐절제술이 119례(61.0%)로 가장 많이 시행되었으며, 수술사망은 7례로서 수술사망률은 약 3.6%였다. 이상의 임상자료를 정리하면 Table 1.과 같다.

Table 1. The clinical characteristics of 195 patients

	No. of patients (%)
Gender	
Male	160 (82.1)
Female	35 (17.9)
Histologic diagnosis	
Squamous cell carcinoma	100 (51.3)
Adenocarcinoma	77 (39.5)
Others	18 (9.2)
Primary location of the tumor	
Right upper lobe	58 (29.7)
Right middle lobe	12 (6.2)
Right lower lobe	56 (28.7)
Left upper lobe	35 (17.9)
Left lower lobe	34 (17.4)
Pathologic T stage	
T1	22 (11.3)
T2	100 (51.3)
T3	50 (25.6)
T4	23 (11.8)
Operation performed	
Pneumonectomy	119 (61.0)
Lobectomy	45 (23.1)
Bilobectomy	31 (15.9)
Mortality	7 (3.6)

2. 병리학적 검토

195명 환자의 병리 및 수술기록을 검토하였을 때 R0 resection은 138례였으며, R1 resection은 57례였다. R1 resection으로 기록된 환자들의 병리슬라이드를 임상자료를 전혀 모르는 병리전문의를 재판독을 하였을 때, 기관지 절단면의 잔존암세포로 기록되었던 1례에서 기관지 조직 자체에는 암세포가 없으면서 주위 림프절(peribronchial lymph node)에 암세포가 있는 것으로 판독되어 이를 R0 resection으로 정정하였다. 결과적으로 R0 resection은 139례, R1 resection은 56례였으며, R1 resection을 다음과 같이 세 가지 범주로 분류하였다(Table 2).

Table 2. The classification of R1 resection

		No. of patients
Surgical	resection	18
margin	Bronchial margin	9
	Vascular margin	5
	Chest wall margin	4
Highest	mediastinal	27
node	Right-side	24
	Left-side	3
Extracapsular	invasion	13
	2R	5
	5	1
	7	4
	10	2
	11	1

외과적 절단면이 양성인 경우(SRM군)가 18례, 최상위 종격동 림프절이 양성인 경우(HMN군)가 27례, 전이된 림프절이 extracapsular invasion된 경우(ECI군)가 13례였으며, SRM군중 기관지절단면이 양성인 환자 2명에서 각각 최상위 종격동림프절 및 extracapsular invasion이 중복되어 관찰되었다. 기관지절단면의 병변은 mucosal lesion이 4례, peribronchial lesion이 4례였으며, peribronchial + focal mucosal lesion이 1례였다. ECI군중 2R 림프절은 3례에서 기관(trachea)을, 2례에서 상대정맥을 침습하였고, 5번 림프절은 대동맥 주위조직을, 7, 10, 11번 림프절은 기관지 조직을 침습하였다.

3. 생존분석

195명의 환자중 수술사망 7례를 제외한 188명의 환자를 대상으로 생존분석을 실시하였다. 수술사망은 R0 resection에서 5례, R1 resection에서 2례 있어 생존분석 대상자는 R0 resection 134명, R1 resection 54명이었다. 수술후 병리소견을 완전절제 여부에 따라 조사한 결과는 Table 3.과 같다. R0, R1 resection에 있어 세포형, 종양크기, 장측 흉막 침윤 여부 등은 차이가 없었으며, 조직내 혈관 침윤 및 림프관 침윤은 모두 R1 resection 환자에서 유의하게 많았다. 술후 보조요법은 R0 resection 환자의 73.1%, R1 resection 환자의 79.6%에서 시행하였으며, 시행한 보조요법의 종류에는 두 군간에 차이가 없었다. 방

사선치료가 시행된 환자에 있어서 평균 조사량은 R0 resection군이 5315 cGy, R1 resection이 5419 cGy로 역시 차이가 없었다(p=0.403).

모든 환자에서 관찰종료시점까지 추적관찰이 가능하였으며, 평균 추적관찰기간은 29.8개월(중앙값 20.6개월)이었다. 추적관찰기간중 92명(48.9%)의 환자에서 재발이 관찰되었으며, 143명(76.1%)의 환자가 사망하였다.

Table 3. The histologic findings and type of adjuvant therapy according to the completeness of resection

	R0 (n=134)	R1 (n=54)	<i>p-value</i>
Histology			
Squamous	71 (53.0)	27 (50.0)	0.749
Non-squamous	63 (47.0)	27 (50.0)	
Tumor size (cm) ^a	4.54 ± 1.69	4.67 ± 1.79	0.653
Visceral pleura invasion			0.136
No	29 (22.0)	18 (33.3)	
Yes			
Lymphatic permeation			0.001
No	107 (79.9)	29 (53.7)	
Yes	27 (20.1)	25 (46.3)	
Vascular invasion			0.001
No	116 (86.6)	35 (64.8)	

Yes	18 (13.4)	19 (35.2)	
Adjuvant treatment			0.775
None	36 (26.9)	11 (20.4)	
Radiotherapy	25 (18.7)	10 (18.5)	
Chemotherapy	18 (13.4)	7 (13.0)	
Combined Tx ^b	55 (41.0)	26 (48.1)	
Radiation dose (cGy) ^c	5315 ± 511	5419 ± 766	0.403

a, c : mean ± standard deviation b: sequential chemoradiation therapy

재발양상을 보면 R0 resection은 63/134명(47.0%), R1 resection은 29/54명(53.7%)에서 재발하여 R1 resection시 재발율이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.425). 또한 R1 resection시 국소재발율은 8/29명(25.8%)로 R0 resection시의 10/63명(15.9%)보다 높았으나 역시 통계적 유의성은 없었다(p=0.274). 조직학적으로는 편평상피세포폐암에서 41/98명(41.8%)에서 재발하여 다른 세포형의 51/90명(56.7%)보다 재발율이 낮았으나(p=0.057), 국소재발은 편평상피세포폐암(13/41명, 30.2%)이 다른 세포형(5/51명, 9.8%)보다 유의하게 높은 것을 관찰할 수 있었다(p=0.017).

술후 생존율을 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 추정하고, 각 변수별로 예후를 비교하였다. 모든 환자들의 5년 전체생존율(overall survival

rate)은 25.1%였으며, 5년 무병생존율(disease-free survival rate)은 20.7%였다. 완전절제 여부에 따른 생존율을 비교하여 보면, R0 resection시 22.1%, R1 resection시 16.7%로 두 군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p=0.102$) (Figure 1).

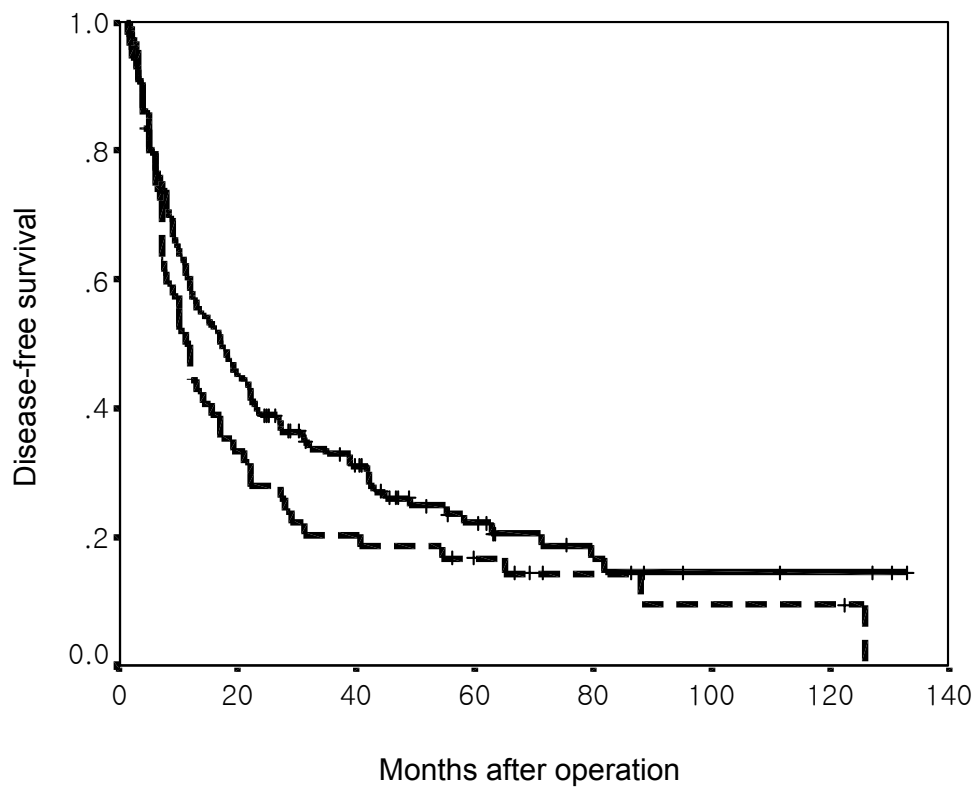


Figure 1. Disease-free survival according to the completeness of resection.

R0 resection (solid line), R1 resection (dashed line)

R1 resection의 각 기준들이 무병생존기간에 미치는 영향을 조사하였

다(Figure 2). R0 resection과 비교하여 SRM군($p=0.324$), HMN군 ($p=0.551$), ECI군($p=0.183$) 모두 생존율의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

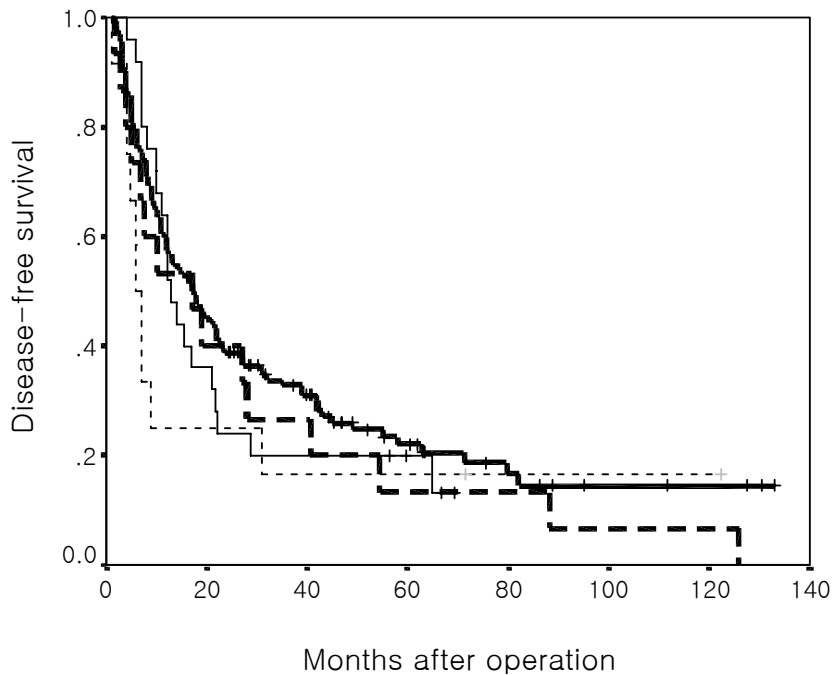


Figure 2. Disease-free survival according to the each categories of resection. *R0 resection (bold solid line), SRM (bold dashed line), HMN (solid line), ECI (dotted line)*. Two patients who had two categories of R1 resection(SRM+HMN, SRM+ECI) were not included in this graph.

술후 보조요법에 따른 생존율을 보면 항암화학요법과 방사선치료를 모두 시행한 경우 5년 생존율 29.8%로, 보조요법을 받지 않았거나

($p=0.001$), 방사선치료만 받았거나($p=0.033$), 항암화학요법만 시행받은 경우($p=0.001$)보다 생존율이 높았다(Figure 3).

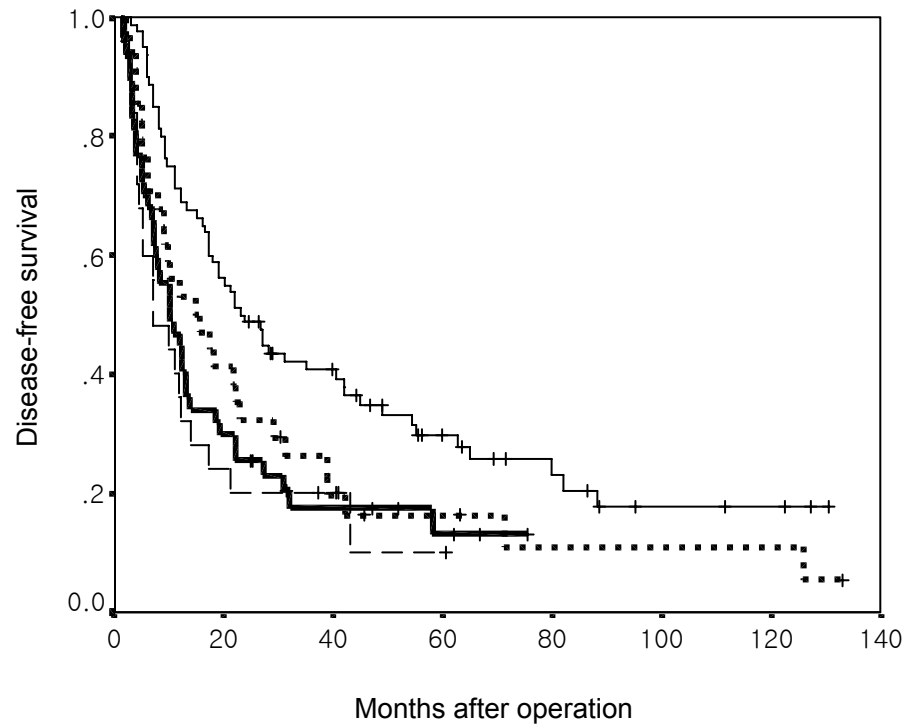


Figure 3. Disease-free survival according to the adjuvant therapy. *Combined therapy (solid line), Radiotherapy (dotted line), Chemotherapy (dashed line), No adjuvant therapy (bold solid line).*

4. 위험인자 분석

임상자료 및 병리결과에서 얻은 자료를 토대로 수술 후 무병생존에 영향을 주는 위험인자를 규명하고자 하였다. 단변량 분석시 연령

(p=0.036), 종양크기(p=0.017), 조직내 혈관 침윤(p=0.030), combined therapy(p=0.000)가 예후에 영향을 미치는 인자였으며, SRM(p=0.175), HMN(p=0.615), ECI(p=0.130) 등의 요소는 예후인자에서 제외되었다 (Table 4).

Table 4. Univariate analysis of the risk factor for disease-free survival

Variables	Odds Ratio	95% C.I. ^a	<i>p</i> -value
Age	1.021	1.001 – 1.040	0.036
Tumor size	1.127	1.021 – 1.243	0.017
SRM	1.420	0.855 – 2.356	0.175
HMN	1.124	0.713 – 1.770	0.615
ECI	1.612	0.869 – 2.988	0.130
Pneumonectomy	1.081	0.779 – 1.499	0.642
Non-squamous histology	1.042	0.755 – 1.437	0.803
Lymphatic permeation	1.182	0.830 – 1.684	0.354
Vascular invasion	1.535	1.042 – 2.262	0.030
Visceral pleural invasion	1.241	0.862 – 1.787	0.246
Combined therapy ^b	0.552	0.397 – 0.768	0.000

a: 95% confidence interval

b: sequential chemoradiation

다변량 분석은 단변량 분석의 결과를 토대로 시행하였으며, 변수 투입 순서는 다음과 같다. (1) 종양크기, (2) 연령, (3) 혈관 침윤, (4) ECI,

(5) SRM, (6) HMN, (7) Combined therapy 순으로 투입하였다. 먼저 각 변수들과 combined therapy와의 교호작용이 있는지를 검사하였다. 이후 변수들의 투입시 chi-square 값의 의미있는 감소를 보이지 않는 변수들은 제거되었으며, 이 때 매 단계마다 combined therapy와의 교호작용이 있는지를 검사하였다. 의미있는 변수들을 선정한 후 최종적으로 combined therapy를 투입하였으며, 이를 unrestricted model과 비교하여 검정하였다. 다단계의 비교검정이 시행되었으므로 p 값이 0.01 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 다변량 분석결과 (1) 종양 크기, (2) 조직내 혈관 침윤, (3) combined therapy의 시행 등이 수술 생존에 영향을 주는 의미있는 예후인자였다(Table 5).

Table 5. Multivariate analysis of the risk factor for disease-free survival

Variables	Odds Ratio	99% C.I ^a	<i>p</i> -value
Tumor size	1.156	1.012 - 1.320	0.005
Combined therapy ^b			0.005
No	1	reference	
Yes	0.608	0.388 - 0.955	
Vascular invasion			0.008
No	1	reference	
Yes	1.726	1.014 - 2.938	
Age	1.022	0.966 - 1.049	0.031

a: 99% confidence interval, b: sequential chemoradiation

IV. 고찰

모든 고형 암종(malignant solid tumor)에 있어 완전절제 여부는 TNM 병기와 함께 가장 중요한 예후인자로 알려져 있다. 비소세포폐암에 있어서도 근치적 절제술은 가장 확실한 생존의 기회를 보장할 수 있는 치료법으로서 I기부터 일부 선택된 III기 환자까지 시행되고 있다. 그러나 종양의 위치나 폐기능 저하 등으로 인하여 불완전절제를 하게 되는 경우가 발생하는데, 이중 R2 resection은 국소적인 치료방법(local control)으로서뿐만 아니라 생존율의 향상도 얻을 수 없다는 데 의견의 일치를 보이고 있다.^{2, 3} 그러나 R1 resection의 예후에 대하여는 최근 많은 논란이 있는데, 대부분의 연구들이 병기(tumor stage)보다는 R1 resection의 위치(bronchial vs extrabronchial)나 조직학적 소견(mucosal lesion vs peribronchial infiltration)에 초점을 맞추고 있는 것이 원인중의 하나라고 생각된다. 예를 들면 Massard 등¹⁰은 기관지 절단면에 잔존 암세포가 남아있는 I - IIIA기 환자 40명을 분석하였을 때 조직학적 소견상 peribronchial infiltration이 있는 환자들(n=15)의 예후가 가장 불량하다고 보고하였으나, 그 중 13명이 N2 병기 환자로서, 불량한 예후의 원인이 peribronchial infiltration 자체라고 보기는 어렵다는 점이다. 따라서 R1 resection의 예후를 평가하기 위하여는 특정 병기의 환자를 대상으로 분석하는 것이 타당하다고 생각되며, 본 연구에서는 pN2 병기를 대상으

로 하였는데 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 현재와 같이 통상적으로 외과적 절단면의 동결결절 검사(frozen section analysis)를 시행하는 경우에 대부분의 R1 resection은 III기 이상의 국소적으로 진행된 폐암에서 발생한다는 점이다. 물론 Snijder 등¹⁴ 및 Ghiribelli 등¹⁵ 과 같이 통상적으로 동결결절 검사를 실시하지 않은 경우에는 I, II기 비소세포폐암에서도 R1 resection이 상당수 발생하나, 현재와 같이 동결결절 검사를 모든 환자에서 시행하는 경우에는 주로 III기 이상의 진행된 폐암에서 불완전절제가 발생하며 이들 중 상당수가 종격동림프절 전이를 동반하고 있기 때문이다. 둘째, 불완전절제의 기준 중 외과적 절단면의 잔존 암세포 외에 저자에 따라서는 최상위 종격동 림프절 전이, 또는 전이된 림프절의 extracapsular invasion이 있는 경우를 포함시키는데, 이러한 각각의 기준들이 pN2 병기에서 예후인자로서 의미가 있는지를 평가하기 위해서이다. 셋째, 종격동 림프절 전이가 있는 비소세포폐암에서 수술의 역할에 대하여 논란이 있는 상황에서 과연 R0, R1 resection별로 예후에 차이가 있는지를 관찰하여 R1 resection시 효과적인 치료법(revision operation? 또는 adjuvant therapy?)에 대해 연구하고자 하였다.

R1 resection이 예후에 악영향을 미치리라는 직관적인 생각과는 달리, 실제로 장기생존에 미치는 영향은 미미하다는 연구 결과들이 최근 보고되고 있다. Liewald 등⁶ 은 III기 비소세포폐암의 중간생존기간이 R0

resection시 11.6개월, R1 resection시 9개월로 생존율에 차이가 없다고 하였으며, Hofmann 등¹ 도 III기 환자에서 R0와 R1 resection간에 생존율이 비슷하다고 보고하였다. 본 연구에서도 R0 resection시 5년 무병 생존율은 22.1%(중앙생존기간 17개월)로 R1 resection시의 16.7%(중앙 생존기간 11개월)와 비교하여 유의한 차이를 관찰할 수 없었다 ($p=0.102$) (Figure 1). Lacasse 등⁸ 은 R1 resection이 수술 후 재발을 예측할 수 있는 척도가 되지 못 한다고 하였는데, 본 연구에서도 역시 R0와 R1 resection간에 재발율의 차이를 관찰할 수 없었다. 재발의 양상을 보면 R1 resection시 국소재발의 비율이 약간 더 높았으나 통계학적인 의의는 없었고($p=0.274$), 세포형이 편평상피세포형인 경우에 국소재발이 유의하게 높았다($p=0.017$).

Liewald 등⁶ 은 I, II기 환자에서 R1 resection의 예후가 불량하다고 보고하였고, Snijder¹⁴ 등도 I기 환자에서 기관지 절단면에 잔존 암세포가 발견된 경우 예후가 나쁘다고 보고하는 등, 종격동 림프절 전이가 없는 환자에서는 R1 resection이 예후인자로서 의미를 가진다는 연구 결과들이 있다. 그러나 III기 환자들에 대한 보고와 pN2 병기 환자들만을 대상으로 한 본 연구의 결과를 종합해 볼 때, 진행된 폐암은 이미 미세전이가 있는 전신질환(systemic disease)의 범주에 해당하므로 R0 또는 R1 resection과 같은 현미경적 국소인자(microscopic local factor)는 예후에 큰 영향을 미치지 못 하는 것으로 생각된다.

외과적 절단면에서 잔존 암세포가 발견되는 경우 이를 R1 resection이라고 보는데는 의견의 일치를 보고 있으나, North American Lung Cancer Study Group에서는 최상위 종격동 림프절 전이를 포함시키기도 하며,^{7, 8} 저자에 따라서는 전이된 림프절에서 extracapsular invasion이 있는 경우를 포함시키기도 한다.⁹ 이러한 기준들이 임상에 있어 타당성을 얻기 위하여는 첫째, 각 기준의 기술(description)이 생물학적 근거(biologic rationale)에 바탕을 두고 있어야 하며, 둘째, 각 기준이 해당 환자들의 예후를 잘 반영해야 한다고 생각한다. 본 연구는 이러한 관점에서 각 기준들을 재검토하여 그 임상적 유용성 및 타당성을 평가하고자 하였다.

첫째, 외과적 절단면의 잔존 암세포는 곧 반대편에도 암세포가 존재한다는 것을 의미하는데 대부분 동의를 하고 있다.¹⁶ 본 연구에서는 전체 195명의 환자 중 18명에서 외과적 절단면 양성이었으며, 이 중 기관지 절단면 양성이 9명으로 가장 많았다. 환자수가 적어 기관지 절단면 양성 과 혈관 및 흉벽 절단면 양성과의 비교는 불가능하였으며, 전체 환자를 R0 resection과 비교하였을 때 장기 생존의 차이를 관찰할 수 없었다(Figure 2). 종격동 림프절 전이가 없는 환자들에서는 외과적 절단면 양성이 예후에 안 좋은 영향을 미친다는 보고들이 있으나, Liewald 등⁶의 보고와 같이 N2 disease에서는 장기 생존의 중요한 예후인자는 아닌 것으로 생각된다. 즉, 외과적 절단면에서의 잔존 암세포 진단을 R1

resection으로 보는 것은 타당한 생물학적 근거를 가지며, 또한 종격동 림프절 전이가 없는 I, II기 비소세포폐암에서는 장기 생존율의 감소도 유발하는 것으로 생각되나, pN2 병기에 있어서는 예후인자로서의 중요성은 적다고 생각된다.

둘째, 원발병소에서 가장 먼 부위에 위치한 림프절을 ‘marginal lymph node’라 하며, 이 림프절에 전이가 있는 경우 수술을 불완전절제로 보는 견해도 있다. North American Lung Cancer Study Group⁷ 이나 Lacasse 등⁸ 의 연구를 보면 최상위 종격동 림프절을 이러한 ‘marginal lymph node’의 개념으로 보고 이 곳에 전이가 있으면 불완전절제에 준하여 치료를 하였다. 그러나 이 경우 대략 두 가지 문제점을 내포하고 있는데, 첫째, 최상위 종격동 림프절의 정반대쪽, 즉 inferior pulmonary ligament lymph node 역시 marginal lymph node의 개념으로 보아야 하나 이에 대한 명확한 언급이 없으며, 둘째, 본 연구에서도 나타났듯이 장기 생존에 의미있는 영향을 주지 못 한다는 점이다. 따라서 최상위 종격동 림프절 전이를 불완전절제의 기준으로 보는 것은 재고해야 한다고 생각하며, 실제로 UICC(International Union Against Cancer) 및 AJCC(American Joint Committee on Cancer)에서는 이를 R resection의 판단 기준에서 제외할 것을 권고하고 있다.¹⁶

셋째, 전이된 림프절을 절제하였을 때 절단면에서 조직학적으로 암세포가 진단되는 경우 이를 불완전절제라 보는 것은 앞서 언급하였듯이 일

반적인 외과적 절단면에서의 판단기준과 같은 것으로 생각된다. 이는 1990년 Mountain⁹ 이 IIIA기 비소세포폐암의 외과적 치료에 대해 보고 하면서 기술한 이후 다른 저자나 study group에서 체계적으로 다른 바가 없어 문헌상의 비교는 어려우나, 본 연구의 자료를 근거로 했을 때 의미있는 예후인자는 아닌 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서 extracapsular invasion이 있는 환자의 숫자가 적고, 일반적으로 같은 N2 병기에서도 종격동 림프절 전이의 양상(single vs multi-station)이 중요한 점을 고려할 때 향후 추가적인 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

수술후 보조요법의 효과에 대하여는 그동안 회의적인 시각이 많았으나, 최근 메타분석 결과¹¹ 나 IALT의 발표¹² 는 술후 보조요법으로 생존율의 향상을 기대할 수 있음을 시사하고 있다. 그러나 과거의 연구들은 대부분 완전절제된 환자들만을 대상으로 하고 있고, 불완전절제의 기준 역시 약간씩 상이하여 본 연구의 결과분석에 참고로 삼기 힘든 점이 있다. 그중 Lung Cancer Study Group⁷ 이 국소적으로 진행된 비소세포폐암에서 술후 보조요법으로 ‘항암화학요법 + 방사선치료’와 ‘방사선치료’를 비교한 임상연구는 참고로 할 만하다. 즉, 불완전절제의 기준이 본 연구와 비슷하며(외과적 절단면의 암세포 잔존 및 최상위 종격동 림프절 전이), 근처적 목적으로서 수술원칙이 비슷하기 때문이다. 결과를 보면 항암화학

요법과 방사선치료를 모두 받은 군의 무병생존기간이 방사선치료만 받은 군에 비하여 의미있게 높았고, 이는 특히 N2 병기 환자에서 두드러지는 것으로 나타났다($p=0.028$). 또한 R1 resection 환자만을 대상으로 한 연구에서도 항암화학요법 및 방사선치료의 병행요법이 현미경적 잔존 암세포가 남아있는 환자들에서 재발을 줄이거나 늦출 수 있으리라 보고하였다.¹⁷ 본 연구에서도 수술 후 항암화학요법과 방사선치료를 받은 환자들의 장기 생존률이 의미있게 높은 것을 관찰할 수 있었으며(Figure 3), 다변량 분석시에도 hazard ratio 0.608 (99% 신뢰구간 0.388 - 0.955)로 나타나 술후 병행요법의 시행이 장기 생존에 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

Cox's proportional hazards model을 이용한 다변량 분석시 종양의 크기 및 조직내 암세포의 혈관 침윤이 의미있는 예후인자로 나타났다. 변수선택시 T 병기보다는 종양의 크기를 선택하여 투입하였는데, 이는 국소적으로 진행된 폐암에서 주로 종양의 위치에 의해 결정되는 T 병기보다는 종양의 크기 자체가 tumor burden을 더 잘 나타내리라 생각되었기 때문이다. 또한 혈관 침윤이 있는 경우 위험인자로 나타났는데, Kessler 등¹⁸은 절제된 비소세포폐암에서 혈관 침윤이 있는 경우 예후가 불량하였음을 보고하였고, Macchiarini 등¹⁹은 종양조직내에서 microvessel counting을 하여 이것이 높을 수록 무병생존기간이 짧다는 것을 보고하

였다. 일반적으로 암세포가 증식하기 위하여는 신생혈관이 생성되고, 어느 단계가 지나면 암세포가 혈관을 침윤하여 타 장기로 원격전이를 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 조직내 암세포에 의한 혈관 침윤이 발견되면 이는 원격전이의 위험이 더 높은 것을 시사하며, Macchiarini 등¹⁹의 연구에서도 나타났듯 장기 무병생존의 가능성이 적다고 보아야 할 것이다. 본 연구에서도 혈관 침윤이 관찰되는 경우 hazard ratio 1.726 (99% 신뢰구간 1.014 - 2.938)로 나타나 장기 생존의 위험인자로 나타났다.

V. 결론

절제된 pN2 병기 비소세포폐암에서 장기 생존은 R0 또는 R1 resection 여부에 좌우되지 않는 것으로 생각되며, 특히 R1 resection의 기준 중 ‘최상위 종격동 림프절 전이’ 및 ‘전이된 림프절의 extracapsular invasion’은 재고되어야 하리라 생각된다. 다변량 분석시 ‘종양의 크기’나 ‘암세포에 의한 혈관 침윤’이 장기 생존의 위험인자였으며, 술후 항암화학요법 및 방사선치료 복합요법의 시행으로 생존율의 향상을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

참고 문헌

-
- ¹. Hofmann HS, Taege C, Lautenschlager C, Neef H, Silber RE. Microscopic(R1) and macroscopic(R2) residual disease in patients with resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:606-10.
 - ². Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, Westermann CJ, van den Bosch JM. Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1016-20.
 - ³. Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M, Armstrong JG, Bains MS, Burt ME, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1440-5.
 - ⁴. Soorae AS, Stevenson HM. Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:175-80.
 - ⁵. Kaiser LR, Fleshner P, Keller S, Martini N. Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 1989;47:265-9.
 - ⁶. Liewald F, Hatz R, Dienemann H, Sunder-Plassmann L. Importance of microscopic residual disease at the bronchial margin after resection for non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:408-12.

-
- ⁷. The Lung Cancer Study Group. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:9-17.
- ⁸. Lacasse Y, Bucher HC, Wong E, Griffith L, Walter S, Ginsberg RJ, et al. "Incomplete resection" in non-small cell lung cancer: need for a new definition. The Canadian Lung Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 1998;65:220-6.
- ⁹. Mountain CF. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. Survival in stage IIIa disease. *Chest* 1990;97:1045-51.
- ¹⁰. Massard G, Doddoli C, Gasser B, Ducrocq X, Kessler R, Schumacher C, et al. Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:557-65.
- ¹¹. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
- ¹². Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. The 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.
- ¹³. Naruke T, Suematsu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J*

Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:832-9.

- ¹⁴. Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, Elbers HRJ, van den Bosch JMM. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 1998;65:212-6.
- ¹⁵. Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Di Bisceglie M, Gotti G. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:555-9.
- ¹⁶. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002;94:2511-6.
- ¹⁷. Wright S, Sicola VR, Martinez H, Thompson E, Pratt D. Adjuvant chemotherapy and radiation therapy for elimination of residual microscopic non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 1999;14:347-51.
- ¹⁸. Kessler R, Gasser B, Massard G, Roeslin N, Meyer P, Wihlm JM, et al. Blood vessel invasion is a major prognostic factor in resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1489-93.
- ¹⁹. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularisation to metastasis of non-small cell lung cancer. *Lancet* 1992;340:145-6.

Abstract

Prognostic implications of microscopic residual disease
in surgically resected pN2 non-small cell lung cancer

Dae Joon Kim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Kyung Young Chung)

Surgical resection remains the basis of curative treatment for non-small cell lung cancer(NSCLC), and the completeness of tumor removal has been recognized as a major prognostic factor. It is generally accepted that the patients with a macroscopic residual tumor after resection(R2 resection) have a very low survival prognosis, but the facts about a prognosis with patients with microscopic residual disease after resection(R1 resection) vary largely in the literature.

In the present retrospective study we examined the patients with microscopic residual disease after the resection for pN2 NSCLC, in terms of its prognosis and validity of diagnostic criteria for the R1

resection. We also examined the prognostic factors affecting postoperative survival using the Cox's proportional hazards model.

A total of 195 patients were operated on in the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Yonsei University College of Medicine with curative intention between January 1992 and December 2001 and proved to be N2 disease.

The median age of all patients was 61.0 years. There were 139 cases of the R0 resection and 56 cases of the R1 resection. Among the patients with R1 resection, the microscopic residual disease was found at the surgical resection margin(SRM) in 18 patients, at the highest mediastinal lymph node(HMN) in 27 patients, and at the extracapsular area of the metastatic nodes in 13 patients.

There were seven operative deaths and survival analysis was done for the remaining 188 patients. Follow up was complete for all the patients and the mean follow up time was 29.8 months.

The 5-year disease-free survival rates according to the type of resection were 22.1% in R0 resection and 16.7% in R1 resection, and the difference was not significant($p=0.102$). There was no difference in the rate of recurrence between two groups (47.0% in the R0 resection vs 53.7% in the R1 resection, $p=0.425$). Although the local recurrence was more common in the R1 resection(25.8%) than in the R0 resection(15.9%), no significant difference was found($p=0.274$). SRM($p=0.324$), HMN($p=0.551$) and ECI($p=0.183$) had no differences in

survival compared with the R0 resection. In terms of postoperative adjuvant therapy, sequential chemoradiation offered the best long-term survival (5-year disease-free survival : 29.8%) compared with the chemotherapy alone(p=0.001), radiotherapy alone(p=0.003) and no adjuvant therapy(p=0.001).

In multivariate analysis, the tumor size (hazard ratio 1.156, p=0.005), vascular invasion by the tumor(hazard ratio 1.726, p=0.008), and the sequential chemoradiation(hazard ratio 0.608, p=0.005) were the prognostic factors for long-term survival.

The long-term survival was not restricted by the R1 resection in the patients with resected pN2 NSCLC. Among the criteria of R1 resection, 'the microscopic residual disease at the highest mediastinal node' and 'the extracapsular invasion of the metastatic nodes' should be re-evaluated according to its validity and clinical relevance in the management of lung cancer. The tumor size and the vascular invasion by the tumor were found to be the poor prognostic factors, and the sequential chemoradiation may prolong the postoperative survival.

Key Words : pN2, non-small cell lung cancer, R1 resection, prognosis