



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

완전 절제된 I, II기 폐선암에서
종양 괴사가 예후에 미치는 영향 분석

연세대학교 대학원

의 학 과

송 승 환

완전 절제된 I, II기 폐선암에서 종양 괴사가 예후에 미치는 영향 분석

지도교수 김 대 준

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함


2024 년 12 월


연세대학교 대학원


의 학 과

송 승 환

송승환의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 박 무 석 

심사위원 김 대 준 

심사위원 박 병 조 

연세대학교 대학원

2024 년 12 월

감사의 글

내용

2018년 3월, 힘들었지만 보람찼던, 그리고 자신감이 넘쳤던 흉부외과 전공의 생활과 달리 스스로의 부족함을 매일매일 느끼며 시작된 임상강사 시기에 석사 학위를 위해 대학원에 등록하였습니다. 중간에 여러 병원들을 거치면서 일이 바쁘다는 핑계로 대며 반복적으로 휴학을 하다 보니 어느덧 초과학기의 마지막까지 다다르며 6년이 훌쩍 넘게 되었습니다. 남들보다 긴 시간을 돌아온 만큼, 조바심이 나기도 하였고, 연구 주제를 찾지 못해서 전전긍궁하며 방황하기도 하였습니다. 그러다가 남들처럼 창의적이거나 멋진 주제는 아니지만, 나름대로의 연구주제를 잡아 시작하게 되었고, 일과 병행하며 데이터 분석과 집필을 하면서 어려운 시간들도 있었습니다. 돌이켜보면 스스로의 부족한 점을 다시 한번 느끼고, 한편으로는 발전을 위한 밑거름으로 생각되어 즐겁기도 한 시간이었습니다.

이 자리를 통해 지도교수이신 김대준 교수님께 감사인사를 올립니다. 교수님께서 조언과 격려의 말씀을 해주셔서 연구가 진행될 수 있었습니다. 심사위원장이신 박무석 교수님과 심사위원이신 박병조 교수님께도 감사의 말씀을 올립니다. 연구와 관련하여 세세한 부분을 지적하고 방향을 알려주셔서 연구가 진행될 수 있었습니다. 마지막으로 저를 지지해준 가족들에게 감사의 말씀을 올립니다. 감사합니다.

차 례

표 차례	ii
그림 차례	iii
국문 요약	iv
제 1 장 서론	1
제 2 장 방법	1
2.1. 환자군 및 병리학적 평가	1
2.2. 통계학적 분석	2
제 3 장 결과	2
3.1. 환자군의 임상적 및 병리학적 특성	2
3.2. 수술 후 재발과 위험인자의 관계	3
3.3. 수술 후 사망과 위험인자의 관계	3
제 4 장 고찰	22
제 5 장 결론	25
참고문헌	26
영문 요약	28

표 차례

<표 1> 환자들의 기본적 특성	5
<표 2> 환자들의 기본적 특성 (세부병기별)	6
<표 3> 전체 환자군에서 재발의 위험인자	7
<표 4> I 기 환자에서 재발의 위험인자	7
<표 5> II 기 환자에서 재발의 위험인자	8
<표 6> IA 환자에서 재발의 위험인자	8
<표 7> IB 환자에서 재발의 위험인자	9
<표 8> IIA 환자에서 재발의 위험인자	9
<표 9> IIB 환자에서 재발의 위험인자	10
<표 10> 전체 환자군에서 사망의 위험인자	11
<표 11> I 기 환자에서 사망의 위험인자	11
<표 12> II 기 환자에서 사망의 위험인자	12
<표 13> IA 환자에서 사망의 위험인자	12
<표 14> IB 환자에서 사망의 위험인자	13
<표 15> IIA 환자에서 사망의 위험인자	13
<표 16> IIB 환자에서 사망의 위험인자	14
<표 17> 병기 별 중앙 괴사 비율의 분포	24

그림 차례

<그림 1> 전체 환자군에서 종양 괴사의 영향	15
<그림 2> I 기 환자에서 종양 괴사의 영향	16
<그림 3> II 기 환자에서 종양 괴사의 영향	17
<그림 4> IA 환자에서 종양 괴사의 영향	18
<그림 5> IB 환자에서 종양 괴사의 영향	19
<그림 6> IIA 환자에서 종양 괴사의 영향	20
<그림 7> IIB 환자에서 종양 괴사의 영향	21
<그림 8> 종양 괴사 비율의 분포.	24

국 문 요 약

완전 절제된 I, II 기 폐선암에서 종양 괴사가 예후에 미치는 영향 분석

폐암은 국내에서 2 번째로 흔한 암으로 사망률이 매우 높은 질환이며, 그 예후는 병기와 흡연력 등을 포함한 다양한 인자에 의해 영향을 받는다. 조기 검진을 통한 진단이 점차 증가하면서 폐암의 예후를 예측하는 연구가 활발하게 진행되어 왔다. 본 연구에서는 I, II 기 폐선암에서 종양 괴사가 수술 후 예후에 미치는 영향을 세부 병기로 나누어 확인하고자 하였다.

본 연구는 세브란스병원에서 2015 년 1 월부터 2020 년 12 월까지 폐선암으로 수술받은 환자들을 기준에 따라 선정하여 후향적으로 진행하였다. 전체 환자는 1,804 명, I 기는 1,585 명, II 기는 219 명이었다. 환자 연령의 중앙값은 64 세로 나타났고, 흡연력은 33.8%에서, 종양 괴사는 9.1%에서 확인되었으며, 병기별로 I 기 환자의 6.2% (IA 의 2.4%, IB 의 18.9%), II 기 환자의 30.1% (IIA 의 29.4%, IIB 의 31.2%)에서 발견되었다. 전체 환자군에서 재발은 12.5%, 사망은 6.4%에서 확인되었다. I 기의 8.5%에서 재발이, 5.1%에서 사망이 확인되었으며, II 기의 41.4%에서 재발이, 15.5%에서 사망이 확인되었다.

종양 괴사가 재발에 미치는 영향을 확인해보면, 전체 환자군 (HR (Hazard ratio) 1.64 (1.20–2.25), $p=0.002$), I 기 (HR 2.18 (1.43–3.35), $p<0.001$), IA (HR 2.72 (1.22–6.07), $p=0.015$), IB (HR 2.13 (1.30–3.49), $p=0.003$)에서 유의한 값을 보였지만, II 기, IIA, IIB 에서는 통계학적으로 유의성이 없음을 확인하였다. 사망과의 연관성을 확인해보면, 전체 환자군 (HR 2.02 (1.28–3.19), $p=0.002$)과 I 기 (HR 2.06 (1.14–3.73), $p=0.017$)에서 유의한 값을 보였지만, 세부 병기를 나누어 확인해보면 IA (HR 1.74 (0.50–6.00), $p=0.381$), IB (HR 1.60 (0.80–3.22), $p=0.184$)에서 통계적 유의성이 없음을 확인할 수 있었다. II 기, IIA, IIB 에서도 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다.

종양 괴사는 I 기 폐선암 환자에서 재발과 사망의 위험인자 중 하나로 고려하여야 하고, 종양 괴사가 확인된 경우 주의 깊게 추적 관찰하여야 한다.

핵심되는 말: 폐암, 폐선암, 종양 괴사, 예후, 재발

1. 서론

폐암은 한국에서 2번째로 흔한 발생율을 가진 암으로 새로 진단되는 암환자 중 약 11.7%에 이르며, 암과 연관된 사망률의 주된 원인으로 알려져 있다¹. 세계적으로도 폐암은 새로 진단되는 암 중 가장 흔하며, 가장 높은 암 사망률을 가진 것으로 보고되고 있다². 이러한 폐암의 예후에는 기본적으로 TNM (Tumor-Node-Metastasis) 병기와 흡연 등을 비롯하여 다양한 위험인자들이 연관되어 있는 것으로 알려져 있다¹⁻⁷. 이러한 다양한 인자들 중 중양 괴사는 폐암만이 아니라 여러 고형암의 예후에 부정적인 영향을 주는 것으로 확인되고 있다⁷⁻¹⁴.

저선량 단층 촬영을 활용한 조기 검진이 활발하게 이루어짐에 따라 조기 폐암을 비롯한 폐암의 진단이 지속적으로 늘어나고 있다¹⁵. 이에 따라, 폐암의 예후와 관련된 인자들을 밝히기 위한 연구들이 활발하게 이루어져 왔으며, 중양 괴사와 폐암, 특히 비소세포폐암과의 연관성에 대한 연구도 상당히 진행되어 왔다⁷⁻¹². 하지만, 연구마다 연구 대상, 분석에 사용된 위험인자 등에서 약간의 차이를 보이면서 연구별로 다소 상이한 결과를 보여주고 있어, 아직도 연구가 필요한 부분으로 생각된다. 따라서, 본 연구에서는 수술적 절제를 시행한 I, II기 폐선암에서 여러 위험 인자들 중 특히 중양 괴사가 예후에 미치는 영향을 병기별로 나누어 확인하고 폐암의 예후를 예측하는 데 있어 도움을 얻고자 하였다.

2. 방법

2.1. 환자군 및 병리학적 평가

2015년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 세브란스병원에서 비소세포폐암으로 수술을 시행 받은 환자들을 대상으로 하였다. 연구 대상의 선정기준은 1) 폐선암으로 진단된 환자, 2) 치료 목적의 수술을 시행 받은 환자, 3) 완전 절제가 시행된 환자, 4) 병리학적으로 I, II기에 해당하는 환자로 하였고, 제외기준은 1) 비소세포폐암 중 폐선암이 아닌 다른 암으로 진단받은 환자, 2) 치료 목적이 아닌 수술을 받은 환자, 3) 완전 절제가 시행되지 않은 환자, 4) 병리학적으로 III, IV기에 해당하는 환자, 5) 수술 후 90일 이내 사망한 환자, 6) 일측폐전절제술을 시행 받은 환자, 7) 수술 전후 보조요법을 시행 받은 환자, 8) 기록이 불완전한 환자로 하였다.

연구 대상자는 총 1,804명이었고, 환자들은 구획절제술이나 췌기절제술 등의 폐엽미만절제술 (n=383), 폐엽절제술 (n=1,404), 쌍폐엽절제술 (n=17)을 시행 받았고, 모든 환자에서 종격동 림프절박리술이 동반되었다. 수술 후 병기는 TNM 병기 8판을

기준으로 하였고, 모든 환자의 기록과 경과를 전자의무기록을 기반으로 후향적으로 검토하였다. 중앙 괴사는 암 조직 내에 괴사된 세포가 존재하는 경우로 정의하였고, 수술로 얻어진 검체를 10% 포르말린 용액으로 고정한 후 헤모톡실린-이오진 염색을 시행하여 40배 비율 현미경으로 확인하여 판정하였다.

2.2. 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS 통계 프로그램 (SPSS for Windows, version 25.0; SPSS, Inc, Chicago, IL)을 이용하였다. Kaplan-Meier 생존 분석과 Log-rank 방법으로 단변량 생존 분석을 시행하였고, Cox 비례위험모형으로 다변량 생존 분석을 시행하였다. 단변량 분석의 유의확률 0.1 미만을 보이는 변수를 Cox 비례위험모형의 다변량 분석에서 변수로 사용하였고, 연속형 변수는 중앙값을 기준으로 두 군으로 나누어 분석하였다. 범주형 변수는 수와 퍼센트를 이용하여 표기하였고, 연속형 변수는 중앙값과 범위로 표기하였다. 통계학적 유의성을 보여주는 유의확률은 0.05를 기준으로 판정하였다.

3. 결과

3.1. 환자군의 임상적 및 병리학적 특성

총 1,804명의 환자 중 I기와 II기 환자는 각각 1,585명, 219명이었다. I기 환자 중 IA는 1,226명, IB는 359명이었고, II기 환자 중 IIA는 126명, IIB는 93명이었다. 연령의 중앙값은 전체 환자군에서 64세 (26-86)였으며, I기와 II기에서는 각각 64세 (26-86), 65세 (34-84)로 나타났다. 흡연력은 전체의 33.8%, I기의 32.2%, II기의 45.2%에서 확인되었다 (표 1,2).

중앙 크기의 중앙값은 전체 환자군에서 1.6cm (0.1-6.8)였으며, I기에서 1.5cm (0.1-4.0), II기에서 3.5cm (0.6-6.8)로 확인되었다. 흉막 침범은 전체 환자군의 16.3%, I기의 12.7%, II기의 42.5%에서 확인되었다. 림프혈관 침범은 전체 환자군의 10.2%, I기의 6.0%, II기의 40.6%에서 관찰되었다. 세부 병기에 따라서 보면, IA부터 IIB까지 각각 2.4%, 18.4%, 53.2%, 23.7%를 나타내었다. 신경주위 침범은 전체 환자군의 0.5%, I기의 0.3%, II기의 2.3%에서 확인되었으며, 세부 병기로 나누었을 때, IA와 IIB에서는 확인되지 않았고, IB의 1.1%, IIA의 4.0%에서 확인되었다. 수술 후 보조요법은 II기 환자의 68.0% (IIA의 65.9%, IIB의 71.0%)에서 시행되었다 (표 1,2).

3.2. 수술 후 재발과 위험인자의 관계

수술 후 재발은 전체 환자의 12.5%, I기 환자의 8.5% (IA 환자의 4.8%, IB 환자의 21.2%), II기 환자의 41.1% (IIA 환자의 44.4%, IIB 환자의 36.6%)에서 확인되었다 (표 1,2). 전체 환자군에서 수술 후 재발에 영향을 주는 인자는 종양의 크기 ($p<0.001$), 흉막 침범 ($p<0.001$), 종양 괴사 ($p=0.002$), 공기 공간을 통한 확산 ($p<0.001$), 림프절 전이 ($p<0.001$)로 나타났다 (표 3).

병기에 따라 살펴보았을 때, I기의 수술 후 재발은 종양의 크기 ($p=0.001$), 흉막 침범 ($p<0.001$), 종양 괴사 ($p<0.001$), 공기 공간을 통한 확산 ($p<0.001$)과 연관이 있었으며 (표 4), II기에서는 흉막 침범 ($p=0.015$)과 연관이 있었다 (표 5). 세부 병기를 나누어 보면, IA에서는 종양의 크기 ($p=0.033$), 종양 괴사 ($p=0.015$), 공기 공간을 통한 확산 ($p<0.001$), IB에서는 흉막 침범 ($p=0.009$), 종양 괴사 ($p=0.003$)와 연관이 있었다 (표 6,7), IIA에서는 공기 공간을 통한 확산 ($p=0.016$)과, IIB에서는 연령 ($p=0.042$), 흉막 침범 ($p=0.017$)과 연관이 있었다 (표 8,9).

종양 괴사가 수술 후 재발에 미치는 영향에 대해 병기별로 Kaplan-Meier 생존곡선을 확인하였다. 전체 환자군에서는 유의한 결과를 보였고 (그림 1), I기와 II기로 나누어 보면, I기에서는 유의한 결과를 보였으나 (그림 2), II기에서는 유의한 결과를 보이지 않았다 (그림 3). 세부 병기로 나누어 살펴보면, IA 와 IB에서는 유의한 결과를 보이나 (그림 4,5), IIA와 IIB 에서는 유의한 결과를 보이지 않았다 (그림 6,7).

3.3. 수술 후 사망과 위험인자의 관계

수술 후 사망은 전체 환자의 6.4%, I기 환자의 5.1% (IA 환자의 3.5%, IB 환자의 10.6%), II기 환자의 15.5% (IIA 환자의 12.7%, IIB 환자의 19.4%)에서 확인되었다 (표 1,2). 전체 환자군에서 수술 후 사망에 영향을 주는 인자로는 연령 ($p<0.001$), 종양의 크기 ($p=0.001$), 림프혈관 침범 ($p=0.002$), 신경주위 침범 ($p=0.038$), 종양 괴사 ($p=0.002$)로 나타났다 (표 10).

병기에 따라 살펴보았을 때, I기의 수술 후 사망은 연령 ($p<0.001$), 종양의 크기 ($p<0.001$), 림프혈관 침범 ($p=0.008$), 종양 괴사 ($p=0.017$)와 연관이 있었으며 (표 11), II기 폐선암에서는 연령 ($p=0.011$)과 연관이 있었다 (표 12). 세부 병기를 나누어 보면, IA에서는 연령 ($p<0.001$), 종양의 크기 ($p=0.005$), IB에서는 흡연력 ($p<0.001$), 림프혈관 침범 ($p=0.037$)과 연관이 있었다 (표 13,14). IIA에서는 성별 ($p=0.048$), IIB에서는 연령 ($p=0.027$), 흉막 침범 ($p=0.033$)과 연관이 있었다 (표 15,16).

종양 괴사가 수술 후 사망에 미치는 영향에 대해 병기별로 Kaplan-Meier 생존곡

선을 확인하였다. 전체 환자군에서는 유의한 결과를 보였고 (그림 1), I기와 II기로 나누어 보면, I기와 II기에서 모두 유의한 결과를 보였다 (그림 2,3). 세부 병기로 나누어 살펴보면, IB에서는 유의한 결과를 보이나, IA, IIA, IIB에서는 유의한 결과를 보이지 않았다 (그림 4-7).

표1. 환자들의 기본적 특성

	All patients (n=1,804)	Stage I (n=1,585)	Stage II (n=219)
성별	1,000 (55.4%)	899 (56.7)	101 (46.1)
연령	64 (26-86)	64 (26-86)	65 (34-84)
흡연	609 (33.8)	510 (32.2)	99 (45.2)
크기	1.6 (0.1-6.8)	1.5 (0.1-4.0)	3.5 (0.6-6.8)
VPI	294 (16.3)	201 (12.7)	93 (42.5)
LVI	184 (10.2)	95 (6.0)	89 (40.6)
PNI	9 (0.5)	4 (0.3)	5 (2.3)
괴사	164 (9.1)	98 (6.2)	66 (30.1)
STAS	560 (31.0)	399 (25.2)	161 (73.5)
LNМ	102 (5.7)	0	102 (46.6)
Adj	149 (8.3)	0	149 (68.0)
재발	225 (12.5)	135 (8.5)	90 (41.1)
사망	115 (6.4)	81 (5.1)	34 (15.5)

* VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space / LNМ: Lymph node metastasis / Adj: Adjuvant therapy

* 성별은 여성을 기준으로 하였다.

* 연령과 크기는 중앙값과 범위로 표시하였고, 나머지는 케이스 수와 %로 표시하였다.

* 크기는 cm를 단위로 사용하였다.

표2. 환자들의 기본적 특성 (세부병기별)

	Stage IA (n=1,226)	Stage IB (n=359)	Stage IIA (n=126)	Stage IIB (n=93)
성별	709 (57.8)	190 (52.9)	62 (49.2)	39 (41.9)
연령	64 (26-86)	67 (38-84)	65 (35-84)	67 (34-84)
흡연	387 (31.6)	123 (34.3)	55 (43.7)	44 (47.3)
크기	1.4 (0.1-3.0)	3.1 (0.4-4.0)	3.1 (0.9-5.0)	5.1 (0.6-6.8)
VPI	0	200 (55.7)	61 (48.4)	32 (34.4)
LVI	29 (2.4)	66 (18.4)	67 (53.2)	22 (23.7)
PNI	0	4 (1.1)	5 (4.0)	0
괴사	30 (2.4)	68 (18.9)	37 (29.4)	29 (31.2)
STAS	215 (17.5)	184 (51.3)	90 (71.4)	71 (76.3)
LNM	0	0	92 (73.0)	10 (10.8)
Adj	0	0	83 (65.9)	66 (71.0)
재발	59 (4.8)	76 (21.2)	56 (44.4)	34 (36.6)
사망	43 (3.5)	38 (10.6)	16 (12.7)	18 (19.4)

* VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space / LNM: Lymph node metastasis / Adj: Adjuvant therapy

* 성별은 여성을 기준으로 하였다.

* 연령과 크기는 중앙값과 범위로 표시하였고, 나머지는 케이스 수와 %로 표시하였다.

* 크기는 cm를 단위로 사용하였다.

표 3. 전체 환자군에서 재발의 위험인자

	All patients (n=1,804)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.13 (0.78–1.64)	0.529		
연령 (≥64)	1.22 (0.93–1.59)	0.151		
흡연	1.25 (0.86–1.82)	0.243		
크기 (≥1.6)	2.57 (1.71–3.87)	<0.001	2.63 (1.75–3.96)	<0.001
VPI	1.96 (1.45–2.65)	<0.001	2.05 (1.53–2.74)	<0.001
LVI	1.29 (0.90–1.84)	0.162		
PNI	1.07 (0.43–2.67)	0.879		
괴사	1.55 (1.13–2.15)	<0.001	1.64 (1.20–2.25)	0.002
STAS	2.09 (1.55–2.82)	<0.001	2.18 (1.63–2.92)	<0.001
LNМ	2.26 (1.57–3.26)	<0.001	2.48 (1.79–3.44)	<0.001

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space / LNМ: Lymph node metastasis

* 전체 환자군에서 연령의 중앙값은 64세, 크기의 중앙값은 1.6cm이었다.

표 4. I기 환자에서 재발의 위험인자

	Stage I (n=1,585)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.05 (0.66–1.67)	0.853		
연령 (≥64)	1.13 (0.80–1.60)	0.477		
흡연	1.43 (0.89–2.29)	0.140		
크기 (≥1.5)	2.37 (1.42–3.94)	0.001	2.43 (1.46–4.04)	0.001
VPI	2.32 (1.54–3.50)	<0.001	2.60 (1.77–3.81)	<0.001
LVI	1.48 (0.92–2.35)	0.103		
PNI	1.53 (0.37–6.32)	0.559		
괴사	2.09 (1.36–3.23)	<0.001	2.18 (1.43–3.35)	<0.001
STAS	1.93 (1.33–2.81)	0.001	1.99 (1.38–2.89)	<0.001

* HR: Hazard ratio / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space

* I기 환자에서 연령의 중앙값은 64세, 크기의 중앙값은 1.5cm이었다.

표 5. II기 환자에서 재발의 위험인자

	Stage II (n=219)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.47 (0.79–2.76)	0.226		
연령 (≥65)	1.60 (1.03–2.47)	0.037	1.53 (1.00–2.36)	0.052
흡연	0.83 (0.44–1.54)	0.546		
크기 (≥3.5)	1.11 (0.66–1.89)	0.696		
VPI	1.57 (1.00–2.45)	0.049	1.70 (1.11–2.60)	0.015
LVI	1.17 (0.71–1.93)	0.548		
PNI	1.29 (0.38–4.32)	0.685		
괴사	0.91 (0.56–1.49)	0.752		
STAS	1.46 (0.87–2.44)	0.153		
LNM	1.27 (0.71–2.28)	0.419		

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space / LNM: Lymph node metastasis

* II기 환자에서 연령의 중앙값은 65세, 크기의 중앙값은 3.5cm이었다.

표 6. IA 환자에서 재발의 위험인자

	Stage IA (n=1,226)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.29 (0.64–2.60)	0.477		
연령 (≥64)	1.59 (0.94–2.70)	0.087	1.61 (0.95–2.73)	0.080
흡연	1.22 (0.61–2.46)	0.575		
크기 (≥1.4)	1.87 (1.04–3.38)	0.038	1.90 (1.05–3.44)	0.033
LVI	1.73 (0.69–4.31)	0.240		
괴사	2.17 (1.12–5.10)	<0.001	2.72 (1.22–6.07)	0.015
STAS	2.71 (1.57–4.66)	<0.001	2.93 (1.72–4.98)	<0.001

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space

* IA 환자에서 연령의 중앙값은 64세, 크기의 중앙값은 1.4cm이었다.

* IA에서 PNI가 확인된 환자는 없었다.

표 7. IB 환자에서 재발의 위험인자

	Stage IB (n=359)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	0.91 (0.48–1.69)	0.754		
연령 (≥67)	0.86 (0.54–1.37)	0.521		
흡연	1.64 (0.87–3.08)	0.127		
크기 (≥3.1)	1.69 (0.52–5.53)	0.384		
VPI	1.63 (0.96–2.75)	0.070	1.91 (1.18–3.08)	0.009
LVI	1.45 (0.86–2.47)	0.166		
PNI	1.68 (0.40–7.03)	0.476		
괴사	1.91 (1.15–3.18)	<0.001	2.13 (1.30–3.49)	0.003
STAS	1.33 (0.81–2.16)	0.259		

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space

* IB 환자에서 연령의 중앙값은 67세, 크기의 중앙값은 3.1cm이었다.

표 8. IIA 환자에서 재발의 위험인자

	Stage IIA (n=126)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.39 (0.62–3.12)	0.423		
연령 (≥65)	1.28 (0.74–2.21)	0.384		
흡연	0.86 (0.38–1.94)	0.720		
크기 (≥3.1)	0.98 (0.51–1.88)	0.957		
VPI	1.24 (0.71–2.18)	0.452		
LVI	1.29 (0.70–2.38)	0.407		
PNI	1.27 (0.37–4.33)	0.700		
괴사	0.91 (0.49–1.69)	0.893		
STAS	1.85 (0.96–3.57)	0.065	2.15 (1.15–4.01)	0.016

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space

* IIA 환자에서 연령의 중앙값은 65세, 크기의 중앙값은 3.1cm이었다.

표 9. IIB 환자에서 재발의 위험인자

	Stage IIB (n=93)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	2.04 (0.72–5.75)	0.178		
연령 (≥67)	2.27 (1.04–4.93)	0.039	2.20 (1.03–4.70)	0.042
흡연	0.75 (0.28–2.04)	0.573		
크기 (≥5.1)	1.27 (0.55–2.95)	0.575		
VPI	2.73 (1.25–5.98)	0.012	2.37 (1.17–4.81)	0.017
LVI	0.78 (0.25–2.43)	0.673		
괴사	0.64 (0.27–1.50)	0.649		
STAS	0.91 (0.39–2.13)	0.832		
LNМ	2.33 (0.52–10.45)	0.268		

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space / LNM: Lymph node metastasis

* IIB 환자에서 연령의 중앙값은 67세, 크기의 중앙값은 5.1cm이었다.

* IIB에서 PNI가 확인된 환자는 없었다.

표 10. 전체 환자군에서 사망의 위험인자

	All patients (n=1,804)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.38 (0.82–2.33)	0.227		
연령 (≥64)	2.48 (1.61–3.82)	<0.001	2.49 (1.63–3.82)	<0.001
흡연	1.44 (0.86–2.39)	0.164		
크기 (≥1.6)	2.17 (1.31–3.58)	0.003	2.36 (1.45–3.83)	0.001
VPI	1.33 (0.85–2.09)	0.216		
LVI	1.59 (0.94–2.69)	0.087	2.09 (1.32–3.29)	0.002
PNI	2.72 (0.94–7.87)	0.065	3.07 (1.07–8.85)	0.038
괴사	1.88 (1.18–2.97)	<0.001	2.02 (1.28–3.19)	0.002
STAS	1.06 (0.70–1.61)	0.784		
LNМ	1.64 (0.93–2.92)	0.089	1.62 (0.90–2.89)	0.106

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space / LNМ: Lymph node metastasis

* 전체 환자군에서 연령의 중앙값은 64세, 크기의 중앙값은 1.6cm이었다.

표 11. I기 환자에서 사망의 위험인자

	Stage I (n=1,585)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.13 (0.62–2.08)	0.686		
연령 (≥64)	2.52 (1.50–4.24)	<0.001	2.58 (1.54–4.31)	<0.001
흡연	1.48 (0.80–2.72)	0.210		
크기 (≥1.5)	3.14 (1.66–5.94)	<0.001	3.22 (1.72–6.04)	<0.001
VPI	1.15 (0.63–2.08)	0.654		
LVI	1.95 (1.02–3.73)	0.044	2.22 (1.23–3.99)	0.008
PNI	3.38 (0.75–15.18)	0.112		
괴사	1.96 (1.06–3.61)	<0.001	2.06 (1.14–3.73)	0.017
STAS	1.00 (0.61–1.65)	0.998		

* HR: Hazard ratio / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space

* I기 환자에서 연령의 중앙값은 64세, 크기의 중앙값은 1.5cm이었다.

표 12. II기 환자에서 사망의 위험인자

	Stage II (n=219)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	2.08 (0.69–6.26)	0.194		
연령 (≥65)	3.08 (1.39–6.79)	0.005	2.74 (1.27–5.92)	0.011
흡연	1.46 (0.54–3.95)	0.452		
크기 (≥3.5)	0.93 (0.38–2.27)	0.871		
VPI	1.45 (0.69–3.01)	0.326		
LVI	1.14 (0.50–2.60)	0.754		
PNI	3.05 (0.62–14.99)	0.171		
괴사	1.60 (0.77–3.34)	0.018	1.84 (0.93–3.63)	0.081
STAS	1.00 (0.43–2.34)	0.997		
LNM	1.51 (0.59–3.87)	0.393		

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space / LNM: Lymph node metastasis

* II기 환자에서 연령의 중앙값은 65세, 크기의 중앙값은 3.5cm이었다.

표 13. IA 환자에서 사망의 위험인자

	Stage IA (n=1,226)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.27 (0.58–2.79)	0.547		
연령 (≥64)	3.92 (1.81–8.49)	0.001	3.99 (1.85–8.63)	<0.001
흡연	0.76 (0.33–1.76)	0.520		
크기 (≥1.4)	2.51 (1.27–4.97)	0.008	2.64 (1.35–5.17)	0.005
LVI	1.99 (0.56–7.07)	0.288		
괴사	1.80 (0.51–6.33)	0.090	1.74 (0.50–6.00)	0.381
STAS	0.91 (0.43–1.96)	0.817		

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / LVI: Lymphovascular invasion / STAS: Spread through air space

* IA 환자에서 연령의 중앙값은 64세, 크기의 중앙값은 1.4cm이었다.

* IA에서 PNI가 확인된 환자는 없었다.

표 14. IB 환자에서 사망의 위험인자

	Stage IB (n=359)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	1.04 (0.42-2.61)	0.931		
연령(≥67)	1.50 (0.73-3.06)	0.268		
흡연	3.04 (1.22-7.55)	0.017	3.29 (1.71-6.31)	<0.001
크기(≥3.1)	1.13 (0.59-2.14)	0.971		
VPI	0.81 (0.40-1.65)	0.562		
LVI	2.08 (0.99-4.37)	0.054	2.08 (1.05-4.15)	0.037
PNI	4.42 (0.99-19.75)	0.052	4.08 (0.97-17.15)	0.055
괴사	1.68 (0.82-3.43)	0.018	1.60 (0.80-3.22)	0.184
STAS	0.96 (0.49-1.90)	0.910		

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space

* IB 환자에서 연령의 중앙값은 67세, 크기의 중앙값은 3.1cm이었다.

표 15. IIA 환자에서 사망의 위험인자

	Stage IIA (n=126)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	5.77 (1.26-26.46)	0.024	3.18 (1.01-10.01)	0.048
연령(≥65)	2.89 (0.92-9.07)	0.069	2.96 (1.00-8.74)	0.050
흡연	0.65 (0.18-2.30)	0.501		
크기(≥3.1)	0.34 (0.08-1.54)	0.160		
VPI	0.85 (0.28-2.64)	0.782		
LVI	1.12 (0.33-3.81)	0.861		
PNI	2.38 (0.81-6.98)	0.085	4.68 (0.87-25.11)	0.072
괴사	2.38 (0.81-6.98)	0.061	2.63 (0.96-7.22)	0.062
STAS	1.03 (0.31-3.45)	0.965		

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / PNI: Perineural invasion / STAS: Spread through air space

* IIA 환자에서 연령의 중앙값은 65세, 크기의 중앙값은 3.1cm이었다.

표 16. IIB 환자에서 사망의 위험인자

	Stage IIB (n=93)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
성별	0.54 (0.08–3.49)	0.516		
연령 (≥67)	3.58 (1.09–11.78)	0.036	3.57 (1.15–11.05)	0.027
흡연	5.25 (0.84–32.82)	0.076	2.85 (0.98–8.30)	0.055
크기 (≥5.1)	0.91 (0.28–2.99)	0.877		
VPI	2.99 (0.97–9.22)	0.056	2.88 (1.09–7.61)	0.033
LVI	1.97 (0.54–7.20)	0.305		
괴사	0.85 (0.27–2.64)	0.152		
STAS	0.85 (0.23–3.14)	0.811		
LNM	1.73 (0.30–9.94)	0.541		

* HR: Hazard ratio / CI: Confidence interval / VPI: Visceral pleural invasion / LVI: Lymphovascular invasion / STAS: Spread through air space / LNM: Lymph node metastasis

* IIB 환자에서 연령의 중앙값은 67세, 크기의 중앙값은 5.1cm이었다.

* IIB에서 PNI가 확인된 환자는 없었다.

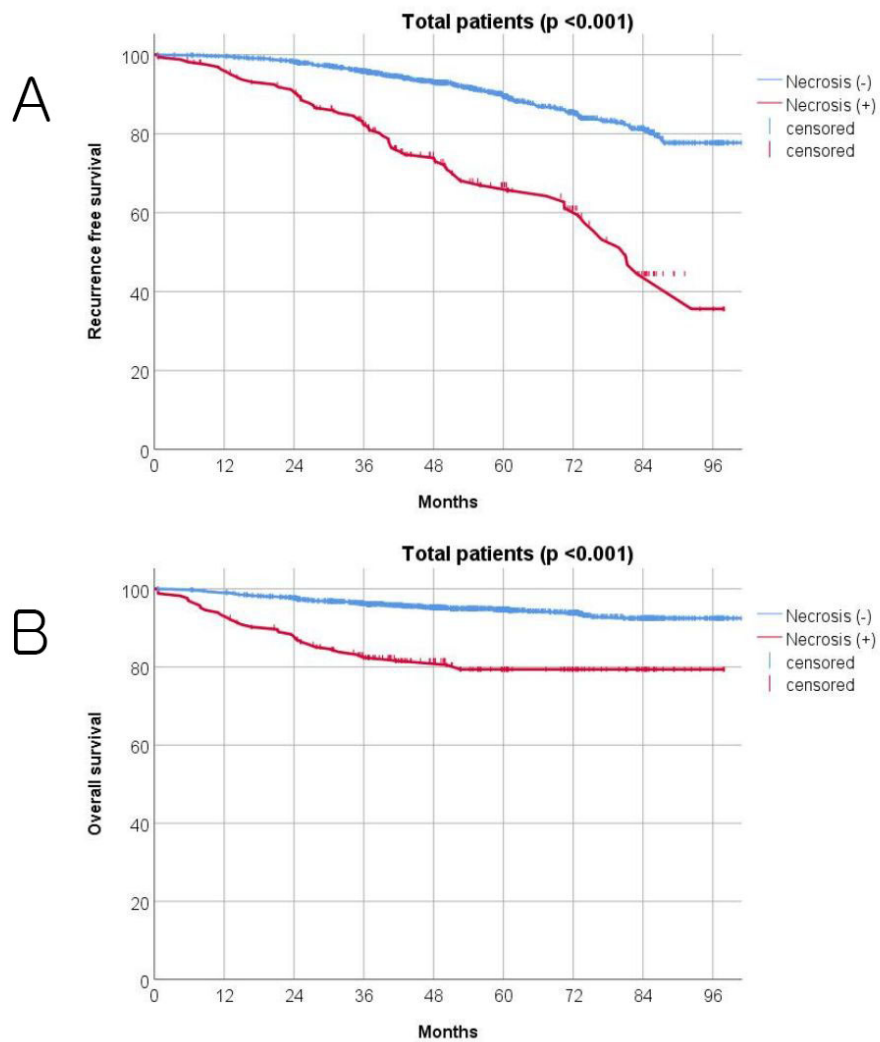


그림 1. 전체 환자군에서 종양 괴사의 영향

A: 재발 (Recurrence free survival)

B: 사망 (Overall survival)

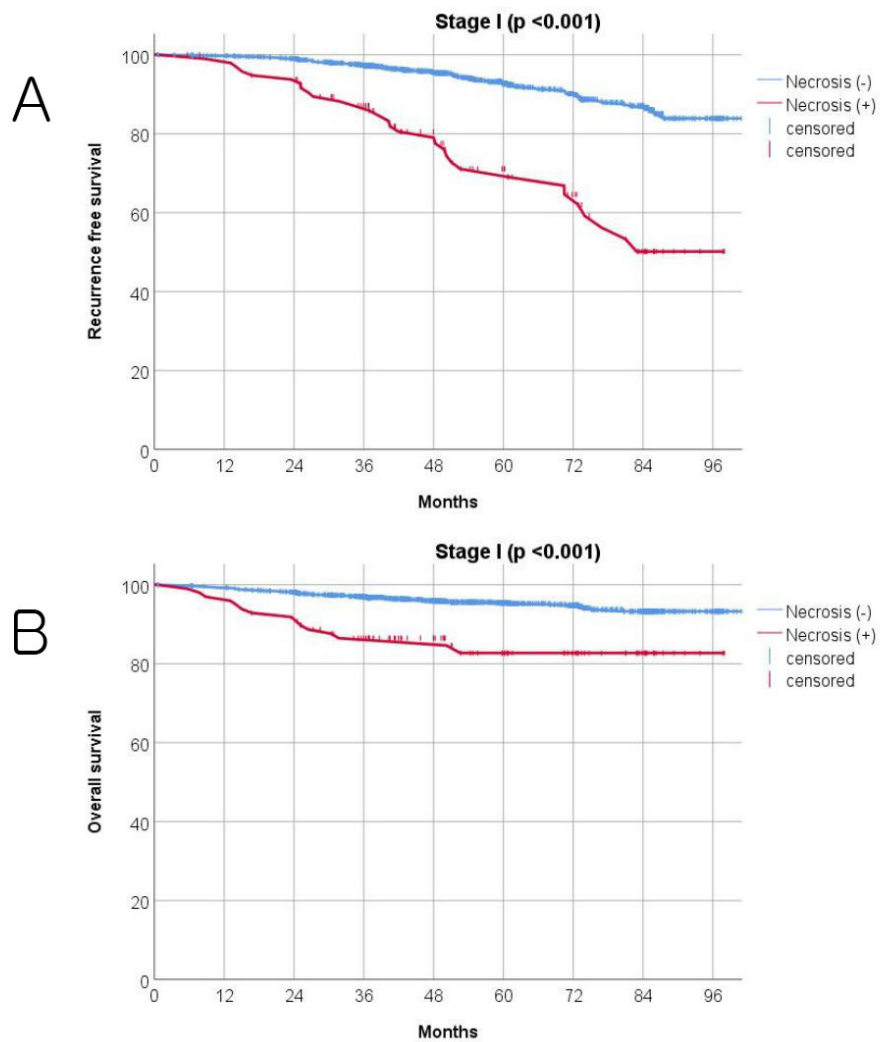


그림 2. I기 환자에서 종양 괴사의 영향

A: 재발 (Recurrence free survival)

B: 사망 (Overall survival)

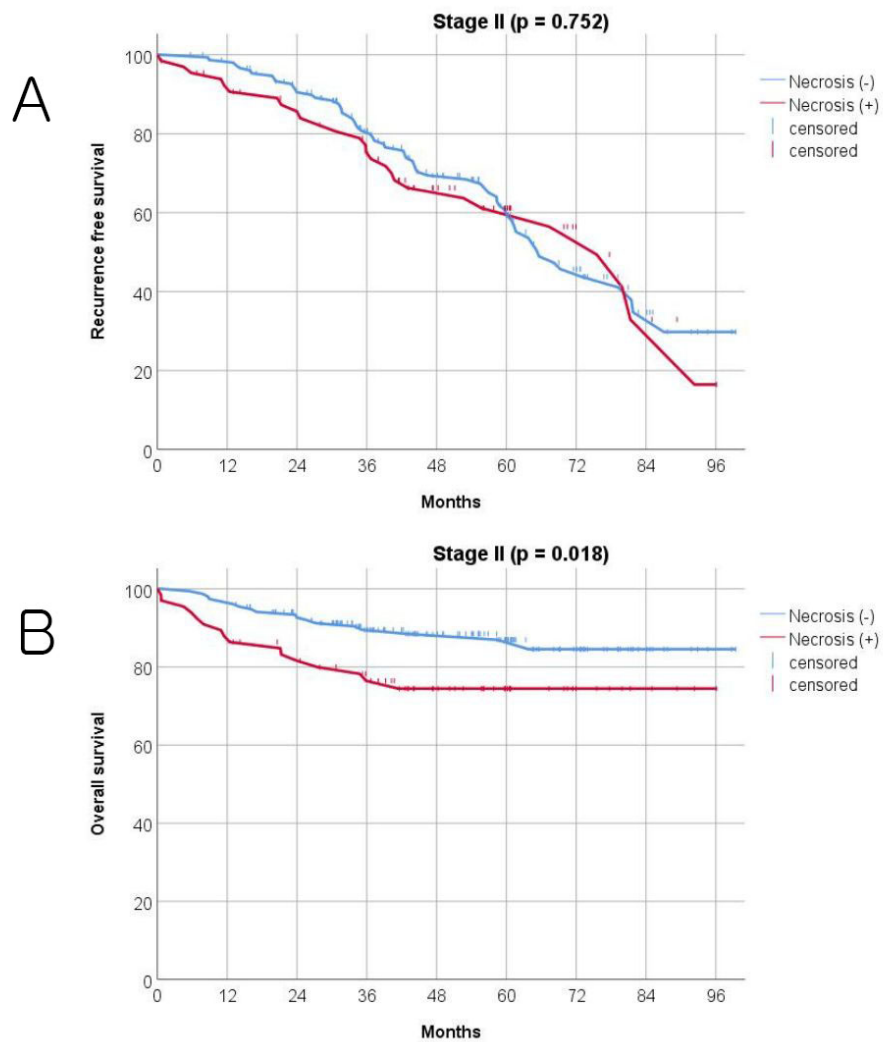


그림 3. II 기 환자에서 종양 괴사의 영향

A: 재발 (Recurrence free survival)

B: 사망 (Overall survival)

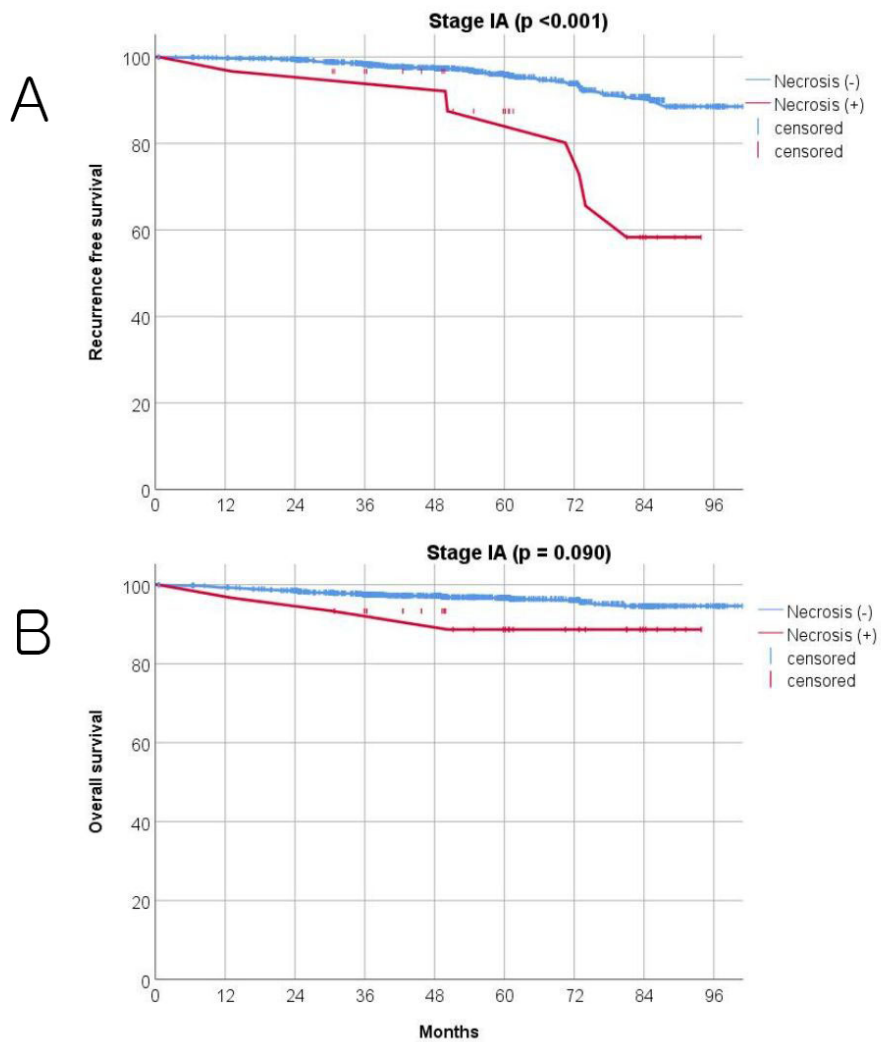


그림 4. IA 환자에서 종양 괴사의 영향

A: 재발 (Recurrence free survival)

B: 사망 (Overall survival)

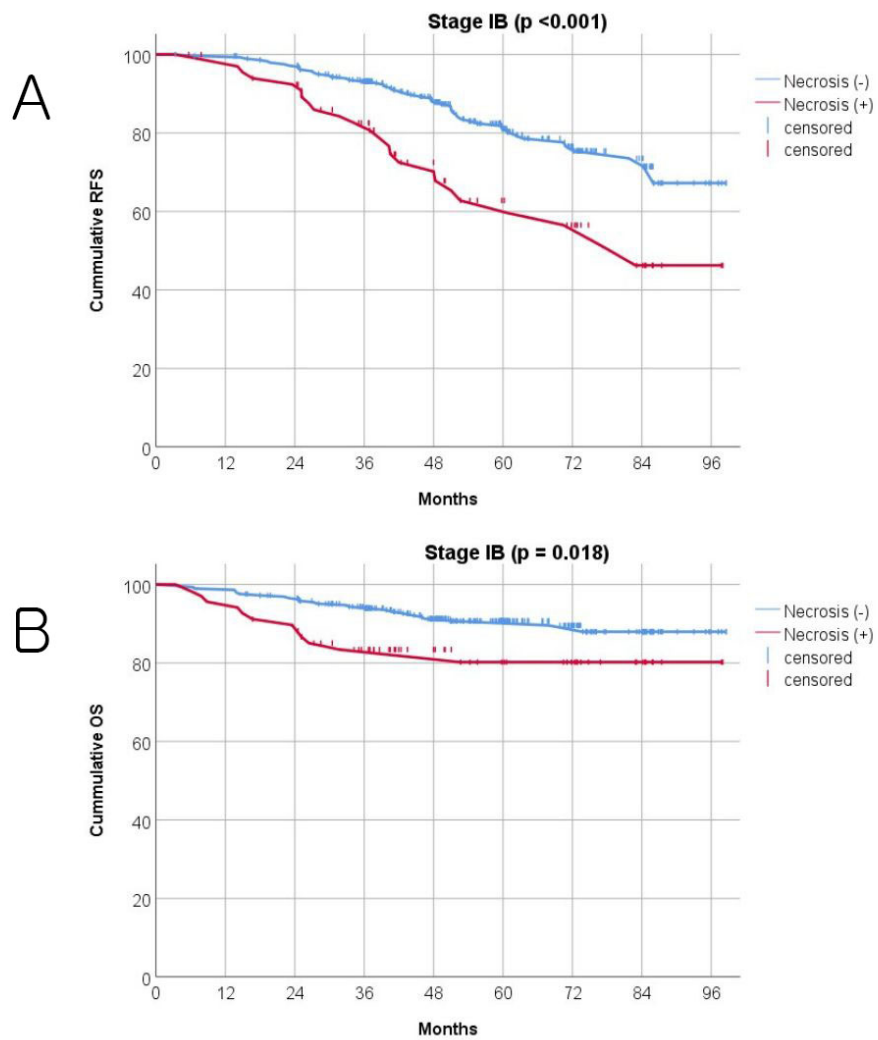
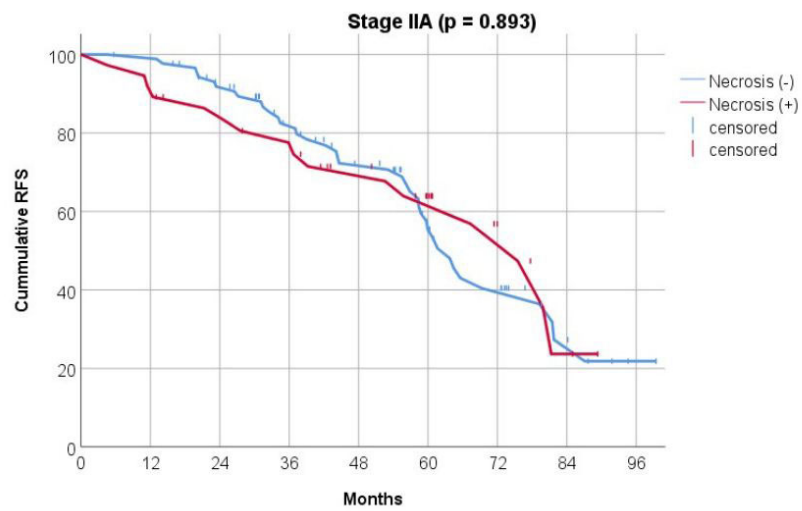


그림 5. IB 환자에서 종양 괴사의 영향

A: 재발 (Recurrence free survival)

B: 사망 (Overall survival)

A



B

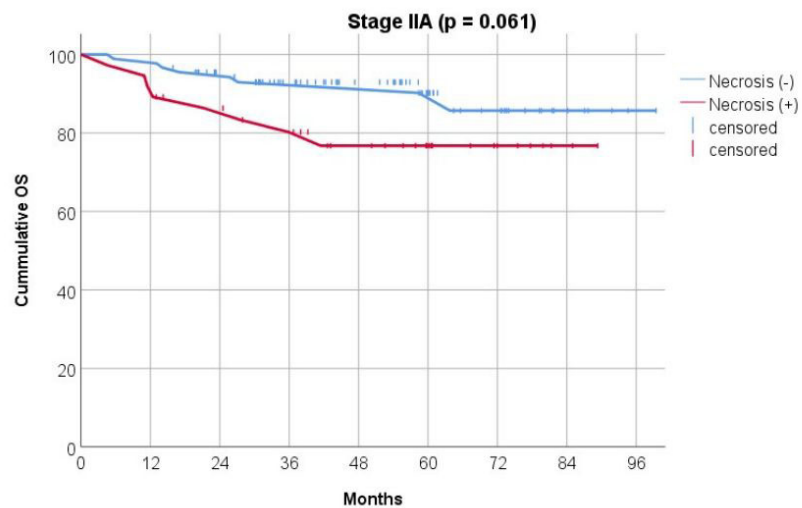
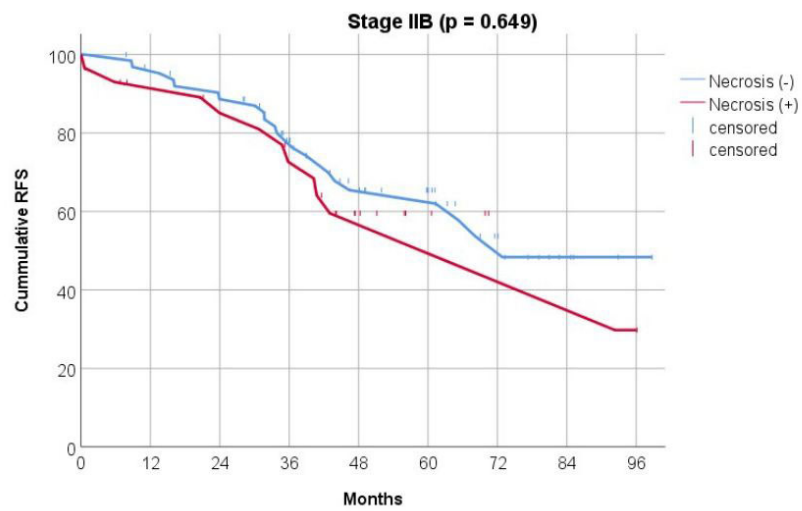


그림 6. IIA 환자에서 종양 괴사의 영향

A: 재발 (Recurrence free survival)

B: 사망 (Overall survival)

A



B

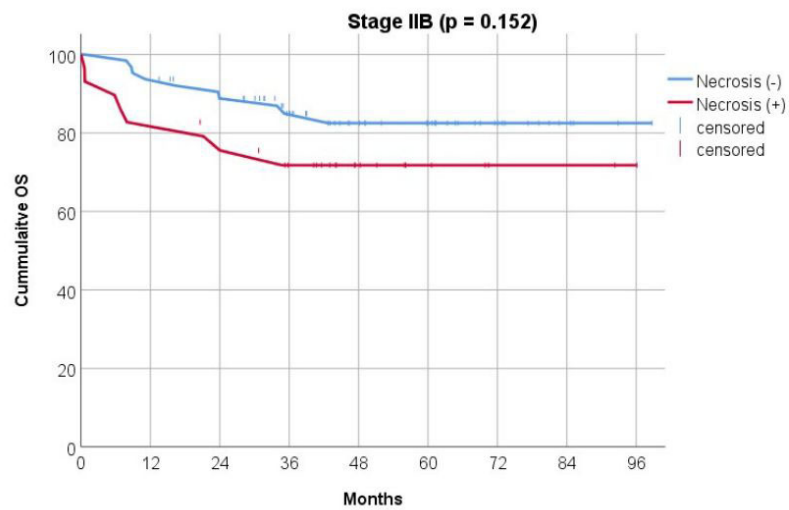


그림 7. IIB 환자에서 종양 괴사의 영향

A: 재발 (Recurrence free survival)

B: 사망 (Overall survival)

4. 고찰

종양 괴사는 절제된 폐암 환자에서 발견될 수 있는 조직병리학적 특징의 하나로 여러 원인에 의해 유발될 수 있다. 그리고 이 현상으로 인해 세포 안의 환경뿐 아니라 세포 밖의 환경에도 영향을 주어 종양의 공격적인 성향을 유도하고, 전이의 가능성을 높일 수 있다고 알려져 있다¹⁶⁻¹⁸. 따라서 그동안 종양 괴사는 수술 후 환자의 예후에 영향을 줄 수 있는 독립적인 위험인자로 의심되어 왔으며 많은 연구자들이 이와 관련된 연구를 수행하였다. 수술 후 병리학적 진단 과정에서 종양 괴사가 발견되는 경우 항암치료 등의 보조요법의 필요성을 고민하여야 하고, 추적 관찰에도 세심한 주의를 기울여야 한다고 여겨진다. 본 연구는 완전 절제가 행해진 I, II기 폐선암 환자에서 종양 괴사가 환자의 예후에 영향을 미치는지에 대한 연구이며, 기존의 연구들과 일정부분 동일한 결과를 보여주어 연구가 타당하게 진행되었음을 알 수 있다⁷⁻¹⁴.

Park 등은 수술적 치료를 받은 비소세포폐암 IA기에서 종양 괴사가 수술 후 재발과 사망에 부정적인 영향을 준다는 것을 보여주었다⁷. 본 연구에서는 IA기 뿐 아니라 IB기의 재발에도 위험인자로 작용하지만, IA, IB기의 사망에는 유의한 영향이 없는 것으로 차이가 나타났다. 또한, Oiwa 등은 연구에서 종양 괴사가 I기 폐선암의 재발에 부정적인 영향을 주는 것을 보여주었다⁸. 케이스 수가 본 연구에 비해 적었으나, 유사한 결과를 확인할 수 있었다. Moon 등은 종양 괴사가 림프절 전이가 없는 비소세포폐암 환자에서 수술 후 예후에 부정적인 역할을 한다는 것을 발표하였다⁹. 해당 연구는 수술 전 보조요법을 받은 환자군을 포함하여 분석하였으나, 본 연구에서는 수술 전 보조요법을 교란인자의 가능성이 있다고 판단하여 배제하였다. 한편, Sugimoto 등의 연구에 따르면 비소세포폐암 뿐 아니라 소세포폐암에서도 종양 괴사가 예후에 부정적인 영향을 미침을 확인할 수 있었다¹³.

본 연구의 통계 결과를 요약해보면, 종양 괴사가 전체 환자군에서 재발과 사망에 부정적인 영향을 주는 것을 확인할 수 있었다. 병기별로 나누어 살펴보면 I기에서는 마찬가지로 재발과 사망에 부정적인 영향을 주지만, II기에서는 통계적인 유의성이 없었다. 세부 병기를 살펴보면 IA, IB의 재발에는 부정적인 영향을 주지만, IA, IB의 사망과 IIA, IIB의 재발 및 사망에 주는 영향은 통계적 유의성이 없는 것으로 확인되었다. 이렇게 병기에 따라 종양 괴사의 영향이 다른 것에 대해서는 다음의 몇 가지 요인이 영향을 주었을 가능성을 고려해볼 수 있다. 먼저, 전체 환자군의 수가 1,804명인데, I기 1,585명, IA 1,226명으로 전체 환자군에서 I기, 더 정확하게는 IA가 차지하는 비중이 절대적으로 많았기 때문에 IA에서 종양 괴사가 부정적인 영향을 주는 것이 전체 환자군의 분석 결과에도 영향을 주었을 것으로 생각된다. 다음으로, 전체 환자군에서 사건 (재발과 사망)의 비율이 병기가 올라가면서 증가하는데, 이 부분으로 인해 병기에 따라 분석할 때, 종양 괴사를 비롯한 다른 위험인자들이 예후에 미치는

영향과 상호 작용이 달라졌을 수 있다고 생각된다. 즉, 병기가 올라가면서 종양 괴사 외에 통상적으로 위험인자로 여겨지는 여러 인자, 대표적으로 림프절로의 전이 등을 고려해야 하는 점이 병기 별 결과의 차이에 영향을 주었을 것으로 여겨진다. 또한, 종양 괴사가 관찰된 경우가 병기가 올라갈수록 점차 증가하는 것을 확인할 수 있는데, 이 점도 병기 별로 분석 결과가 다르게 나타나도록 작용했을 것으로 판단된다. 이러한 부분들에 대해서는 추가적인 연구를 통해 밝혀야 할 필요가 있을 것으로 생각된다.

본 연구가 기존의 연구와 차이를 보이는 부분은 다음과 같다. 먼저 전체 환자군에서 연구를 수행하고, 세부 병기로 점차 세분화하여 연구를 수행해 나갔다는 점이다. 그리고 현재까지 발표된 종양 괴사가 비소세포폐암, 특히 I, II기 폐선암에 미치는 영향에 관한 연구 중 가장 환자수가 많은 연구로 확인된다. 그리고 본 연구에서는 수술 전 보조요법을 받은 환자를 제외하였는데, 그 이유는 보조요법으로 인해 종양 괴사 등 병리학적 특성에 영향을 미치는 것을 우려하였기 때문이다. 종양 괴사와 관련한 기존의 여러 연구가 I기 폐암에 국한되어 있었는데, 이와 같은 우려를 피하기 위한 의도였을 것으로 생각된다. 교란변수를 통제하기 위한 목적으로 III기 이상의 환자들을 제외하였다. 또한, 본 연구는 비소세포폐암 중 선암 만을 대상으로 하였는데, 그 이유는 편평상피세포암에 비해 선암이 더 흔하고, 환자군의 병리학적 다양성을 배제하여 교란변수를 통제하기 위함이었다¹⁹.

본 연구는 후향적 연구로 진행되어 한계를 가지고 있다고 할 수 있다. 또한, 연구 대상을 선정, 제외하는 과정에서, 그리고 위험인자들을 보정하는 과정에서 많은 환자들이 제외되거나 특정 위험인자를 가진 환자가 제외되는 선택 편향이 발생하였을 수 있다. 이 결과로 위험인자들 간의 상호 연관성에 영향을 주었을 가능성이 있다는 점도 한계로 생각된다. 연구를 수행하면서 추가적으로 각 병기별로 종양 괴사가 차지하는 범위에 대한 정량적인 데이터를 수집하였고, 정량화된 종양 괴사의 정도에 따라 예후에 미치는 영향을 분석하고자 하였다 (표 9). 하지만, 전체 대상군에서 종양 괴사가 확인된 경우가 9.1%였고, 병기별로 차이가 컸으며 (2.4%–31.2%, 표 1,2), 종양 괴사를 수치화 하였을 때 분포 범위가 상대적으로 넓어 (표 17), 정확한 경계 수치, 즉, 절사값 (cut-off value)을 구하는 것에는 한계가 있었다. Oiwa 등도 연구를 통해 종양 괴사의 비율이 예후에 미치는 영향이 차이가 나는지를 밝히고자 하였으나, 종양 괴사 자체의 영향이 더 큰 것으로 발표하였다⁸. 이러한 한계점들과 관련하여 추후 추가적인 연구가 이루어져 보완될 것을 기대한다.

표 17. 병기 별 종양 괴사 비율의 분포

병기	종양 괴사 비율
All (n=159)	10 (1 - 100)
I (n=93)	10 (5 - 100)
II (n=66)	10 (1 - 80)
IA (n=25)	5 (5 - 60)
IB (n=68)	10 (5 - 100)
IIA (n=37)	10 (1 - 80)
IIB (n=29)	20 (5 - 60)

* 종양 괴사 비율은 중앙값과 범위로 표시하였다.

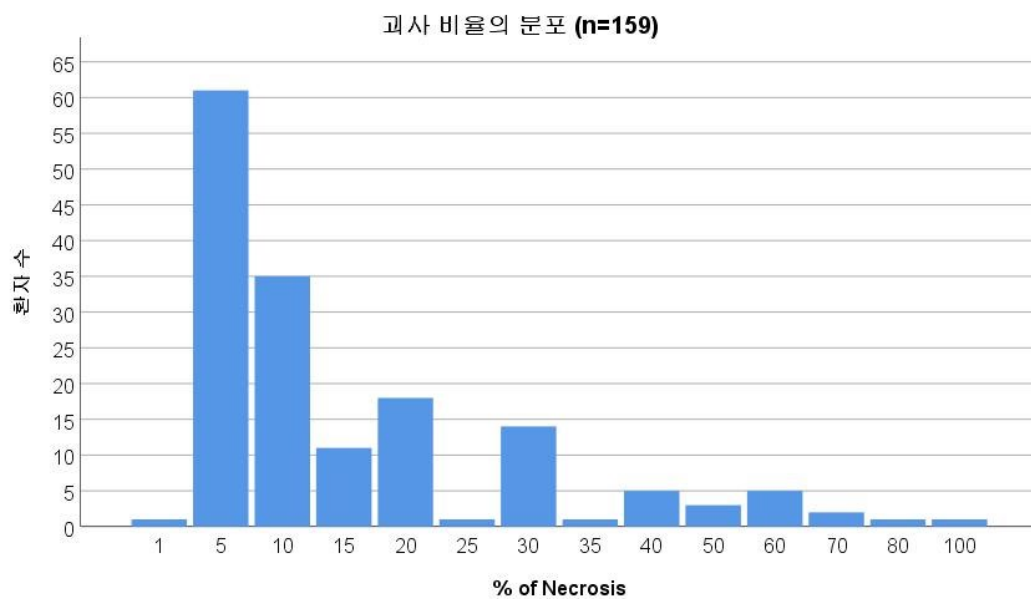


그림 8. 종양 괴사 비율의 분포

5. 결론

종양 괴사는 완전 절제된 I기 폐선암 환자에서 수술 후 재발과 사망의 위험인자로 확인되었다. 따라서, I기 환자에서 종양 괴사가 확인된 경우 보조항암요법 등을 신중히 고려할 필요가 있겠으며 추적 관찰에도 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Park S, Choi CM, Hwang SS, Choi YL, Kim HY, Kim YC, et al. Lung cancer in Korea. *J Thorac Oncol*. 2021;16(12):1988-93.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Clin* 2018;68:394-424.
3. Malhorta J, Malvezzi M, Negri E, Vecchia CL, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* 2016;48(3):889-902.
4. Kato T, Ishikawa K, Aragaki M, Sato M, Okamoto K, Ishibashi T, et al. Angiolymphatic invasion exerts a strong impact on surgical outcomes for stage I lung adenocarcinoma, but not non-adenocarcinoma. *Lung cancer* 2012;77(2):394-400.
5. Cho S, Sung SW, Jheon S, Chung JH. Risk of recurrence in surgically resected stage I adenocarcinoma of the lung: histopathologic and immunohistochemical analysis. *Lung* 2008;186(6):411-9.
6. Samejima J, Yokose T, Ito H, Nakayama H, Nagashima T, Suzuki M, et al. Prognostic significance of blood and lymphatic vessel invasion in pathological IA lung adenocarcinoma in the 8th edition of the TNM classification. *Lung cancer* 2019;137:144-8.
7. Park SY, Lee HS, Jang HJ, Lee GK, Chung KY, Zo JI. Tumor necrosis as a prognostic factor for stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1668-73.
8. Oiwa H, Aokage K, Suzuki A, Sato K, Kuroe T, Mimaki S, et al. Clinicopathological, gene expression and genetic features of stage I lung adenocarcinoma with necrosis. *Lung Cancer* 2021;159:74-83.
9. Moon SW, Kim JJ, Jeong SC, Kim YH, Han JW. Clinical significance of tumor necrosis and viability in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2022;14(4):892-904.
10. Lin EPY, Hsiao TH, Lu JY, Wong SH, Lu TP, Peck K, et al. Translating gene signatures into a pathologic feature: tumor necrosis predicts disease relapse in operable and stage I lung adenocarcinoma. *JCO Precis Oncol* 2018;2:1-13.
11. Gkogkou C, Frangia K, Saif MW, Trigidou R, Syrigos K. Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review. *SpringerPlus* 2014;1(3):120.
12. Serin G, Savas P, Isgor IS, Ozdil A, Mizrak A, Veral A, et al. Prognostic impact of mitosis and necrosis in non-mucinous lung adenocarcinomas and correlation with IASLC grading system. *Histol Histopathol* 2024;39(6):703-14.
13. Sugimoto A, Umemura S, Miyoshi T, Nakai T, Kuroe T, Nosaki K, et al. High proportion of tumor necrosis predicts poor survival in surgically resected high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2021;157:1-8.
14. Richards CH, Mohammed Z, Qayyum T, Horgan PG, McMillan DC. The prognostic value of histological tumor necrosis in solid organ malignant disease: a systemic review. *Future Oncol* 2011;7:1223-35.
15. Heuvelmans MA, Groen HJM, Iudkerk M. Early lung cancer detection by low-dose CT

screening: therapeutic implications. *Expert Rev Respir Med* 2017;11(2):89-100.

16. Eales KI, Hollinshead KE, Tennant DA. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. *Oncogenesis* 2016;5(1):e190.

17. Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev* 2006;20(1):1-15.

18. Wu L, Yang L. The function and mechanism of HMGB1 in lung cancer and its potential therapeutic implications. *Oncol Lett* 2018;15(5):6799-805.

19. Sawabata N, Asamura H, Goya T, Mori M, Nakanishi Y, Eguchi K, et al. Japanese lung cancer registry study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1369-75.

ABSTRACT

Analysis of the prognostic impact of tumor necrosis in completely resected stage I and II lung adenocarcinoma

Lung cancer is second most common cancer with a very high mortality rate in Korea, and its prognosis is influenced by various factors, including stage and smoking history. As the number of diagnoses through early screening continues to increase, research into predicting prognosis is actively underway. In this study, we aimed to determine the effect of tumor necrosis on the postoperative prognosis in stage I and II lung adenocarcinoma by detailed stage.

This study was conducted retrospectively by selecting patients who underwent surgery from January 2015 to December 2020 at Severance Hospital. The total number of patients was 1,804, 1,585 in stage I, and 219 in stage II. The median age of the entire patient was 64 years, smoking history was confirmed in 33.8%, and tumor necrosis was confirmed in 9.1%. By stage, tumor necrosis was found in 6.2% of stage I patients (2.4% of IA, 18.9% of IB), and 30.1% of stage II patients (29.4% of IIA, 31.2% of IIB). In the entire patient group, recurrence was observed in 12.5% and death was observed in 6.4%. In stage I, recurrence was confirmed in 8.5% and death in 5.1%, and in stage II, recurrence was confirmed in 14.4% and death in 15.5%.

When examining the effect of tumor necrosis on recurrence, statistically significance was observed in entire group (HR (Hazard ratio) 1.64 (1.20-2.25), $p=0.002$), stage I (HR 2.18 (1.43-3.35), $p<0.001$), IA (HR 2.72 (1.22-6.07), $p=0.015$), and IB (HR 2.13 (1.30-3.49), $p=0.003$). However, it was not significant in stage II, IIA and IIB. When confirming the relationship between tumor necrosis and death, significant values was found in the entire group (HR 2.02 (1.28-3.19), $p=0.002$), stage I (HR 2.06 (1.14-3.73), $p=0.017$). However, when looking at the detailed stage, there was no significance in IA (HR 1.74 (0.50-6.00), $p=0.381$), and IB (HR 1.60 (0.80-3.22), $p=0.184$). There was no statistical significance in stage II, IIA and IIB.

Tumor necrosis should be considered as one of the risk factors for recurrence and overall survival in patients with stage I lung adenocarcinoma, and if tumor necrosis is confirmed, careful follow-up should be performed.

Key words: lung cancer, adenocarcinoma, tumor necrosis, prognosis, recurrence