

근치적 절제후 병기 II, IIIA 비소세포 폐암에서 수술후 방사선치료의 역할 (연세암센터 20년 경험)

이창걸* · 김귀언* · 서창옥* · 이두연** · 정경영** ·
김성규*** · 김세규*** · 김주항*** · 김병수****

=Abstract=

Postoperative Radiation Therapy in Resected Stage II and IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (Yonsei Cancer Center 20-Year Experience)

Chang Geol Lee, M.D.*, Gwi Eon Kim, M.D.*, Chang Ok Suh, M.D.*, Doo Yun Lee, M.D.**,
Kyung Young Chung, M.D.**, Sung Kyu Kim, M.D.***, Se Kyu Kim, M.D.***,
Joo Hang Kim, M.D.***, Byung Soo Kim, M.D.****

A total of eighty one patients with resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer treated with postoperative adjuvant radiation therapy between Jan. 1971 and Dec. 1990 were retrospectively analysed to evaluate whether postoperative radiation therapy improves survival. Patterns of failure and prognostic factors were also analysed. The 5 year overall and disease free survival rate were 40.5%, 43.4% and median survival 30 months. The 5 year actuarial survival rates by stage II and IIIA were 53.9% and 36.2%. Loco-regional failure rate was 14.7% and distant metastasis rate was 33.3% and both 4%. Statistically significant prognostic factor affecting survival was presence of mediastinal lymph node metastasis (N2). This retrospective study suggests that postoperative radiation therapy in resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer can reduce loco-regional recurrence and may improve survival rate as compared with other studies which were treated by surgery alone.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993; 26:686-95)

Key words : Postoperative radiation therapy, stage II and IIIA, Non-small cell lung cancer.

서 론

전체 폐암의 약 80%를 차지하는 비소세포암의 치료는

근치적 절제술이 근간으로 병기 IIIA까지 수술이 가능한 것으로 되어있다¹⁾. 그러나 수술후 병리소견에서 국소 림프절 전이가 있거나 불충분한 절제연의 경우 국소재발 및 원격 전이의 빈도가 높아 5년 생존율은 0~20%로, 림프절 전이가 없고 미세잔존병소가 없는 충분한 절제연을 갖는 경우 30~40%의 생존율에 비해 현저히 낮은 결과를 나타낸다²⁻⁸⁾. 따라서 병기 II, IIIA에서 수술후 보조적 요법으로 방사선치료는 국소재발을 줄이고 나아가 생존율을 향상시키고자 과거부터 시도되어 왔다. 그러나 방사선치료는 국소재발을 줄여 생존율의 향상을 가져왔다는 후향적 연구결과들과는 달리 전향적 비교연구 결과에서는 국소재발의 감소에도 불구하고 생존율의 향상은 없음을 보고하여 수술후 방사선치료의 역할에 대하여 아직도 논란이 많

* 연세대학교 의과대학 방사선종양학과

* Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine

** 연세대학교 의과대학 흉부외과

** Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine

*** 연세대학교 의과대학 내과

*** Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

**** 연세암센터

**** Yonsei Cancer Center

Table 1. Patients Eligibility

Jan. 1971 ~ Dec. 1990		
Non-small cell lung cancer		
Postop pathologic stage II, IIIA including microscopic residual lesion*		
Minimum RT dose 4000cGy/4wks		
Total 81 (10*)		
Follow-Up	Minimum	13 Mo
	Maximum	120 Mo
	Rate	75/81 (92.6%)

RT : Radiation Therapy

은것도 사실이다⁹⁻¹⁶⁾

본 연구는 근치적 절제후 병기 II, IIIA 비소세포 폐암에서 수술후 보조적 요법으로 방사선치료를 시행하였던 환자들을 후향적으로 분석하여 5년 생존율, 재발양상 분석 그리고 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 알아보고 이 치료성적을 문헌에 보고된 수술 단독군과 비교하여 수술 후 방사선치료가 생존율의 향상에 기여할 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1971년 1월부터 1990년 12월까지 20년간 연세대학교 의과대학 연세암센터 방사선 종양학과에서 비소세포 폐암으로 수술후 병기 II, IIIA로 방사선치료를 시행받은 총 81례를 대상으로 하였다(Table 1). 수술후 T4, N3 그리고 육안적 잔존병소를 남긴 경우는 제외하였고 방사선치료가 끝날 때까지 원격 전이의 증거가 없었던 환자로서 방사선량은 최소 4000cGy이상 조사받았던 환자, 그리고 초 1년 이상 추적관찰된 환자들을 대상으로 하였다. 수술후 기관지 절단면에서 미세적 잔존병소가 있었던 환자 10례도 포함하였다. 병기 결정은 수술기록과 수술후 병리소견서에 의거하여 1988년에 바뀐 AJCC(American Joint Committee on Cancer) 병기에 맞추어 새로이 병기 결정을 하였다¹⁷⁾.

환자들의 특성을 보면(Table 2) 남녀비가 63:18(3.5:1)이었고 연령은 25세에서 74세로 정중앙값 55세였다. 병리소견상 편평상피세포암이 53례(65.4%), 선암 20례(24.7%), 대세포암 3례(3.7%), 선편평상피세포암이 4례(4.9%) 그리고 폐포암이 1례였다. 종양의 분화도는 well 7례(8.6%), moderate 22례(27.2%), poor 25례(30.9%) 그리

Table 2. Patients Characteristics (N = 81)

Sex	Male : Female = 63 : 18 (3.5 : 1)			
Age	Range	25 ~ 74		
	Median	55		
Pathology (%)	Epidermoid	53 (65.4)		
	Adeno	20 (24.7)		
	Large cell	3 (3.7)		
	Adenosquamous	4 (4.9)		
	Bronchiolo-alveolar	1 (1.2)		
Differentiation (%)	Well	7 (8.6)		
	Moderate	22 (27.2)		
	Poor	25 (30.9)		
	Undiff.	3 (3.7)		
	Unknown	24 (29.6)		
Tumor Location (%) (Rt : Lt = 39 : 42)	Rt. Upper Lobe	21 (25.9)		
	Middle Lobe	8 (9.9)		
	Lower Lobe	10 (12.3)		
	Lt. Upper Lobe	25 (30.9)		
	Lower Lobe	17 (21.0)		
Stage (%)	T1	7 (8.6)	N0	14 (17.3)
	T2	45 (55.6)	N1	27 (33.3)
	T3	29 (35.8)	N2	40 (49.4)
	T1 N1	4 (4.9)	II	20 (24.7)
	T1 N2	3 (3.9)	IIIA	61 (75.3)
	T2 N1	16 (19.8)		
T2 N2	29 (35.8)			
T3 N0	14 (17.3)			
T3 N1	7 (8.6)			
T3 N2	8 (9.9)			
Extent of Surgery (%)	Lobectomy	26 (32.1)		
	Bilobectomy	4 (4.9)		
	Pneumonectomy	51 (63.0)		
RT Dose (cGy) (%)	Median : 5040			
	4000 ~ 4500	15 (18.5)		
	~ 5100	37 (45.7)		
	~ 5500	18 (22.2)		
	~ 6000	11 (13.6)		

RT : Radiation Therapy

고 undifferentiated 3례(3.7%)였고 종양의 위치는 우상엽이 21례, 우중엽 8례, 우하엽 10례, 좌상엽 25례 그리고 좌하엽이 17례로 우엽과 좌엽의 비는 39:42였다. T병기

Table 3. Chemotherapy Regimens (N = 17)

Preop (N = 1)	CAP * 1cycle	: 1
Postop, PreRT (N = 11)	PB * 2cycles	: 1
	CAP * 2cycles	: 1
	PV * 1cycle	: 3
	* 2cycles	: 2
	PVF * 1cycle	: 4
Postop, PreRT + PostRT Maintenance (N = 4)		
PV * 1cycle + PV * 5cycles		: 4
PostRT Maintenance (N = 1)		
	PV * 6cycles	: 1

P : Cis-Platinum 80 mg/m², V : VP-16 100 mg/m² dl-3,
B : Bleomycin 5 mg/m², A : Adriamycin 40 mg/m²,
C : Cyclophosphamide 500 mg/m², F : 5-FU 1g/m² dl-5,
RT : Radiation Therapy

별로는 T1 이 7례 (8.6%), T2 45례 (55.6%), T3 29례 (35.8%)였고 N병기 별로 N0 14례 (17.3%), N1 27례 (33.3%), N2 40례 (49.4%)였고 T1N1이 4례 (4.9%), T1N2 3례 (3.7%), T2N1 16례 (19.8%), T2N2 29례 (35.8%), T3N0 14례 (17.3%), T3N1 7례 (8.6%), T3N2 8례 (9.9%)였고 II기 20례 (24.7%) 그리고 IIIA기 61례 (75.3%)였다.

수술의 정도는 시대별로 차이가 있는데 1984년 말까지는 종격동 림프절 제거가 충분치 않아서 주로 표본추출 정도 였으나, 1985년 부터는 수술전 종격동경하 림프절생검 후 상부 기관주위림프절 및 반대측 종격동 림프절 양성의 경우를 제외한 N0~N2까지 수술을 시행하였고 충분한 종격동 림프절 제거술이 시행되었다. 수술의 범위를 보면 열절제술이 26례 (32.1%), 이열절제술 4례 (4.9%) 그리고 전폐절제술이 51례 (63%)로 가장 많았다.

방사선치료는 Co-60, 4MV 혹은 10MV 선형가속기를 사용하였고 치료의 범위는 종격동을 포함하면서 원발병소의 병기가 T3인 경우 원발병소 부위를 포함하였고 상엽의 병소이거나 N2병기의 경우 동측 혹은 양측 쇄골상부림프절을 포함하였으며 척수의 방사선 내성을 고려하여 3600~4000cGy 정도까지는 전후 2분 대향(parallel opposing ports)조사한 후 전후 사문(oblique port) 혹은 3분 조합(3 port combination)등의 방법으로 4주에서 6주간의 기간동안 4000~6000cGy의 방사선을 조사하였고(정중앙값 5040cGy), 4500cGy이하 15명, 4500에서 5100cGy이하 37명, 5100에서 5500cGy이하 18명 그리고 5500에서

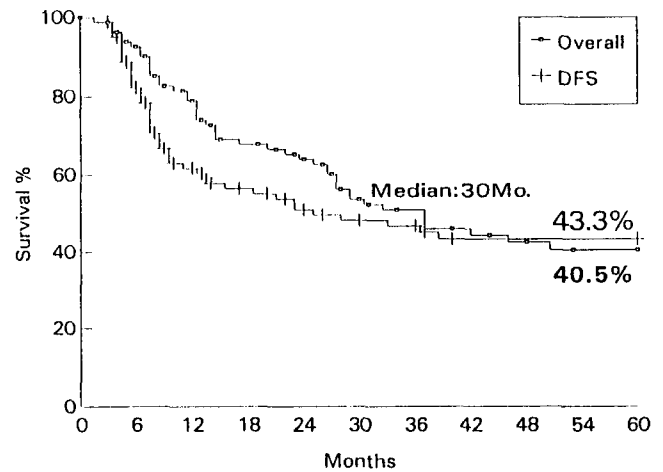


Fig. 1. 5 Year Survival Rate

6000cGy까지 11명이였다.

방사선 조사방법도 시대별로 1983년까지는 일일 1분, 전후 2분 조사하였고 1회 조사량도 150~200cGy로 총 4000~5500cGy/4~6주 조사되었고, 1984년 부터는 일일 전후 2분조사 및 1회 조사량 180~200cGy 총 4500~6000cGy/5~6주 조사되었다.

화학요법은 총 17례에서 시행되었는데, 수술전 유도화학요법으로 CAP(Cyclophosphamide, Adriamycin, Cis-platinum) regimen 1 cycle 시행하였던 1례를 제외한 전예에서 수술후 보조요법으로 시행되었다(Table 3). PB(Cis-platinum, Bleomycin) regimen 2cycle을 시행한 예가 1례, CAP 2cycles 1례, PV(Cis-platinum, VP-16) 1cycle 3례, 2cycles 2례, PVF(Cis-platinum, VP-16, 5-FU) 1cycle 4례였다. 수술후 PV 1cycle후 방사선치료를 마치고 다시 지속성 화학요법으로 PV 5cycles를 시행받은 예가 4례 있었고 그리고 방사선치료후 지속성 화학요법만 6cycles 시행받은 예가 1례 있었다.

추적기간은 최소 13개월에서 최고 120개월로 그리고 총 81명중 75례가 추적완료되어 92.6%의 추적율을 보였다.

생존율은 수술을 시행한 날로 부터 계산하여 Kaplan-Meier method에 의해 산출하였고 통계적 유의성 비교는 Log-rank test와 Fisher's exact test를 사용하였다.

결 과

전체 환자의 5년 생존율은 40.5%(정중앙 생존값 30개

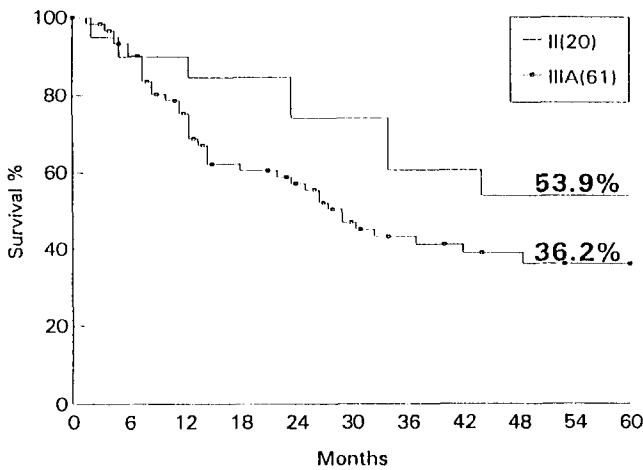


Fig. 2. 5 Year Survival Rate by Stage

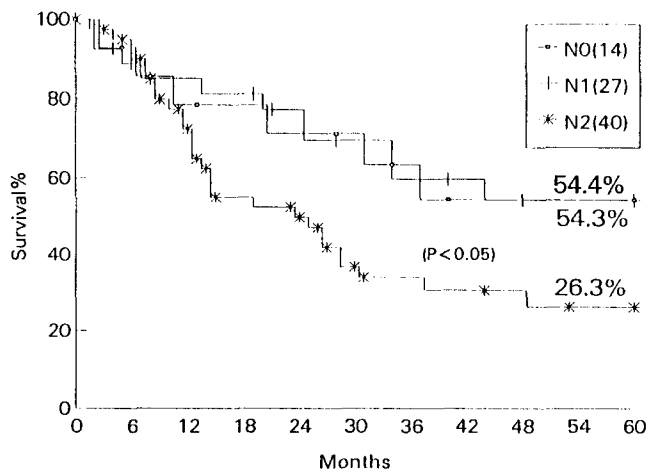


Fig. 3. 5 Year Survival Rate by N-Stage

월), 무병생존율은 43.4% 였고 II 기 53.9% IIIA 기 36.2% 였다(Fig. 1, 2). T병기에 따른 생존율은 T1 85.7%, T2 31% 그리고 T3 43% 였고, N병기에 따른 생존율은 N0 54.4%, N1 54.3% 그리고 N2 26.3% 로 N2 병기의 생존율은 N0 혹은 N1 의 그것과 통계적으로 유의한 차이를 나타내 였다(Fig. 3). T병기와 N병기의 조합으로 보았을 때 5년 생존율은 TIN1 100%, TIN2 66.7%, T2N1 42.1%, T2N2 25.4%, T3N0 54.4%, T3N1 57.1% 그리고 T3N2 12.5% 였다(Table 4)(Fig. 4).

재발유무가 확인되었던 75명에서 재발양상은 국소재발이 11례로 14.7%, 원격전이가 25례로 33.3% 그리고 동시

Table 4. 5 Year Survival Rates

5 Year Overall Survival Rate		40.5%	
5 Year Disease-free Survival Rate		43.4%	
(Median Survival : 30 Mo)			
Stage	II (20)	53.9%	
	IIIA (61)	36.2%	
T1 (7)	85.7%	T1 N1 (4)	100.0%
T2 (45)	31.0%	T1 N2 (3)	66.7%
T3 (29)	43.0%	T2 N1 (16)	42.1%
		T2 N2 (29)	25.6%
N0 (14)	54.4%	T3 N0 (14)	54.4%
N1 (27)	54.3%	T3 N1 (7)	57.1%
N2 (40)	26.3%	T3 N2 (8)	12.5%

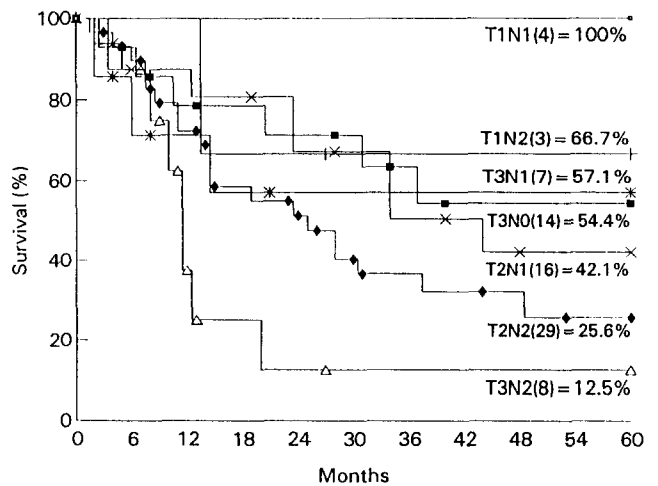


Fig. 4. 5 Year Survival Rate by T and N Stage

Table 5. Patterns of Failure(I) (N = 75*)

Local Failure	11 (14.7%)
Local + Distant Failure	3 (4%)
Distant Failure	25 (33.3%)

* Evaluable Patients

재발이 3례로 4% 였다(Table 5). 국소재발된 환자 11례중 5례는 다시 원격전이가 궁극적으로 발생되었다. 국소재발의 부위를 방사선 조사야내외로 나누어 보았을 때 조사야내 재발은 기관지 절단면 재발이 2례 그리고 종격동 림프

Table 6. Patterns of Failure (II)

		Evaluable Pts.	LF (%)	DM (%)
Stage	T1	7	1 (14.3)	0 (0)
	T2	41	8 (19.5)	18 (43.9)
	T3	27	5 (18.5)	10 (37.0)
	N0	14	4 (28.6)	1 (7.1)
	N1	26	4 (15.4)	11 (42.3)
	N2	35	6 (17.1)	16 (45.7)
	II	21	3 (14.3)	7 (33.3)
IIIA	54	11 (20.4)	21 (38.9)	
Pathology	Epidermoid	48	10 (20.8)	17 (35.4)
	Adeno	19	4 (21.5)	8 (42.1)
Chemotherapy	No	59	13 (22.0)	21 (35.6)
	Yes	16	1 (6.3)	7 (43.8)
RT Dose (cGy)	< 5400	47	11 (23.4)	20 (42.6)
	>=5400	28	3 (10.7)	8 (28.6)
Total		75	14 (18.7)	28 (37.3)

LF : Local Failure, DM : Distant Metastasis, RT : Radiation Therapy

Table 7. Patterns of Failure in Pts. with Positive Bronchial Margin (N = 10)

Local Failure	2
Local + Distant	1
Distant Failure	2
* Bronchial Stump Failure	0

Table 8. Recur Duration

Months	No. (%)
6	12 (30.8)
12	27 (69.2)
24	35 (89.4)
36	37 (94.9)
40	39 (100)

(Range : 3~40 M, Median : 8 M)

절재율이 8례였고, 조사야외 재발은 쇠골상부림프절이 3례 그리고 종격동 림프절이 1례였다. 첫 원격전이 부위로는 골격계가 12례로 가장 많았고 다음이 폐 10례 그리고 뇌 6례 순이었다. 수술후 방사선치료의 결과 국소재어는 65례에서 이루어져 81.3%의 국소제어율을 보였다. 병기별로 재발양상을 비교하여 보면 국소재발에 있어서 T병기와 N병기간의 차이는 없었던 반면 원격전이에서는 T2

Table 9. Prognostic Factors Affecting Survival (I)

Factors	No.	5YS (%)	P Value*	
N-Stage	N0	(14)	54.4	
	N1	(27)	54.3	
	N2	(40)	26.3	< 0.05
T-Stage	T1	(7)	85.7	< 0.1
	T2	(45)	31.0	
	T3	(29)	43.0	
Differentiation	Well	(7)	100.0	< 0.1
	Moderate	(22)	44.6	
	Poor	(25)	44.5	
Treatment Period	--- 1984	(20)	27.0	
	1985 ----	(61)	45.6	< 0.1

* Log-rank Test

이상 그리고 N1 이상일 경우 약 40%의 높은 전이율을 보였다 (Table 6). II기 병기에서 국소재발율은 14.3%, 원격전이율 33.3%였고 IIIA 병기에서는 국소재발 20.4% 그리고 원격전이 38.9%로 병기가 높을수록 국소및 원격전이율이 높아지는 경향을 보였다. 병리학적 분류에 따라 편평상피세포암과 선암으로 나누어 비교하여 보았을 때, 국소 재발 및 원격전이율의 차이는 없었다. 화학요법의 시행 유무에 따라 비교해 보았을 때 원격전이율의 차이는 없었던 반면 화학요법을 병용하였던 군에서 국소재발이 6.3%로 시행치 않았던 군 22%에 비해 낮은 양상을 보였다. 방사선량에 따른 재발양상의 비교에서는 5400cGy미만 조사군이 국소재발 19.1%, 원격전이 42.6%인데 비해 5400cGy이상 조사군은 국소재발 7.1%, 원격전이 28.6%로 낮아지는 양상을 보였다. 한편 수술후 병리조직 소견에서 기관지 절제연 양성으로 나온 10례의 재발양상은 음성군과 큰 차이가 없었고 특히 양성으로 판명된 기관지 절제연에서의 재발은 없어서 수술후 방사선치료시 기관지 절제연 양성은 큰 문제가 되지 못함을 알 수 있었다 (Table 7).

재발까지의 기간을 보았을 때 1년까지 69.2% 2년까지 89.4%가 재발됨을 알 수 있었고 최고 40개월까지 재발하였다 (Table 8).

생존율에 영향을 미치는 예후인자들을 분석하여 보았을

때 N2 병기인 경우 5년 생존율이 26.3% 인데 비해 N0-1의 경우 54%로 통계적으로 유의한 차이 ($P < 0.05$)를 보였다. 비록 통계적 유의성은 없었지만 근사치를 보인 ($P < 1$) 인자로는 T1 병기, 종양의 분화도가 좋은 경우 그리고 치료시기별로 1985년 이후 치료한 군 등이었다 (Table 9). 그의 성별, 50세를 전후한 연령, 편평상피세포암과 선암, 3cm을 전후한 종양의 크기, 수술후 기관지 절제연 양성, 병기 II와 IIIA, 5400cGy를 전후한 방사선량, 화학요법의 시행유무 그리고 수술의 범위 (엽절제술과 전폐수술) 등의 인자들은 통계적 유의성이 없었다 (Table 10).

고 찰

폐암은 1990년 통계청이 보고한 자료에 의하면 남녀 모두 위암과 간암 다음으로 높은 사망율을 보이는 암으로 폐암으로 인한 사망율의 증가가 80년대 중반 이후 두드러진 암이다¹⁸⁾. 또한 연세대학교 의과대학 예방의학교실에서 보고한 강화 암등록 사업 결과 보고서에 의하면 폐암의 발생율은 남자에 있어 위암 다음으로 발생빈도가 높은 암으로 되어 있다¹⁹⁾. 전체 폐암의 약 80%를 차지하는 비소세포 폐암의 치료는 근치적 절제술이 근간으로 병기 IIIA 기까지 수술이 가능하다. 그러나 수술후 병리조직 소견상 림프절 전이가 있거나 수술절제연에 미세병소가 남아 있는 경우 5년 생존율은 0~20%로 저조하며, 폐암의 근치적 절제술후 1달 이내 사망하였던 환자들의 부검소견에서도 52%에서 잔존병소 또는 재발된 병소를 발견한 보고 등을 미루어 볼 때 완전 절제후 남아 있는 미세잔존 병소에 대한 보조요법이 필요한 것은 당연한 귀결이라 하겠다^{9~11, 20~22)}. 약 50~60Gy의 방사선량은 원발병소 및 국소 림프절의 병소제거가 가능함은 세차례에 걸쳐 시행된 수술전 방사선치료연구의 결과로 입증된 바 있고 따라서 세심한 치료계획하에 적절한 방사선량 (50~55Gy)으로 원발병소 주위 및 국소 림프절에 대한 불충분한 수술을 충분한 것으로 전환시킬 수 있을 것이다^{23~25)}.

그러나 비소세포 폐암에서 수술후 방사선치료가 국소 재발율을 낮추는데는 기여하지만 생존율 향상에 기여할 수 있는가에 대해서는 아직도 논란의 여지가 남아 있다.

일반적으로 완전 절제된 초기병기 (T1-2N0)의 경우 수술후 방사선치료는 국소재발방지 및 생존율에 영향을 주지 못하는 것으로 보고된다. Van Houtte 등은 전향적 연구를 통해 T1-2N0 병기에서 수술후 방사선치료는 대조군에 비해 생존율의 향상이 없었다고 하였고, Bangma 등, 그리고 Israel 등도 같은 결과를 보고하였다^{9, 12, 26)}. 이들 연구에

Table 10. Prognostic Factors Affecting Survival (II)

Factors	No.	5YS (%)	P Value*
Sex			
Male	(63)	38.5	
Female	(18)	44.4	> 0.1
Age			
<=50	(27)	52.0	
> 50	(54)	35.0	> 0.1
Pathology			
Epidermoid	(53)	39.9	
Adeno	(20)	40.0	> 0.1
Tumor Size			
<=3 cm	(21)	55.9	
> 3 cm	(60)	34.2	> 0.1
Stage			
II	(23)	53.9	
IIIA	(58)	36.2	> 0.1
Positive Microscopic Bronchial Margin			
No	(71)	38.0	
Yes	(10)	58.3	> 0.1
RT Dose (cGy)			
< 5400	(52)	37.0	
>=5400	(29)	48.3	> 0.1
Chemotherapy			
No	(64)	35.3	
Yes	(17)	48.3	> 0.1
Extent of Surgery			
Lobectomy	(26)	47.3	
Bilobectomy	(4)	25.0	
Pneumonectomy	(51)	38.4	> 0.1

* Log-rank Test, RT : Radiation Therapy

서 방사선치료군의 생존율이 오히려 다소 떨어진 것은 방사선량이 60Gy로 많았고 및 조사방법에 있어 전 2사문 (anterior two oblique port)의 방법이 방사선폐렴 유발에 기여하였을 것으로 보고되고있다²⁰⁾.

1962년 Patterson 과 Russel 등은 전폐절제술후 방사선 치료의 역할을 규명하기 위해 전향적 연구를 시행한 바 3년 생존율에 차이가 없음을 보고 하였다¹³⁾. 그러나 이 연구에서는 폐암의 가장 중요한 예후인자인 병기가 고려되지 않았고 방사선치료의 범위가 종격동림프절을 모두 포함하

Table 11. Literature Review (5 Year Survival Rate)

Author	Stage	Surgery Alone (%)	Surgery + Postop RT (%)
Kirsh (15)	N2	0 (N=20)	26 (N=110)
Green (6)	N1-2	3 (N=30)	35 (N=66)
Choi (5)	N1-2, T3		
	Squamous	33 (N=29)	33 (N=46)
	Adeno	8 (N=21)	43 (N=40)
EORTC (13)	N1-2(Squamous)	45	60
Chung (16)	N1-2	10 (N=29)*	40 (N=38)*
Lewin (25)	I, II, III		36 (N=58)
Emami (34)	II		17 (N=18)
	III		19 (N=41)
LCSG (17)	Stage II, III	36 (N=108)	36 (N=102)
	II:III=65%:35% Epidermoid		
Slater (19)	II		55 (N=29)
	III		38 (N=65)
YCC	II		54 (N=23)
	IIIA		36 (N=58)
	II:IIIA=25%:75% Non-Small Cell		

* 3 Year Survival Rate, RT : Radiation Therapy
YCC : Yonsei Cancer Center

기에는 너무 좁은 범위로 치료되었고 또한 미분화 소세포암도 포함된 점 등이 문제점으로 지적되고 있다²⁰⁾.

수술후 림프절 전이가 있거나(N1-2), T3 병기의 경우 많은 후향적 연구의 결과들은 수술후 방사선치료가 생존율 향상을 가져왔다고 보고하였다. Green 등은 N1-2의 경우 방사선치료군의 5년 생존율이 35%인데 비해 대조군은 3%로 보고하였고, Kirsh 등도 종격동 림프절 전이의 경우 수술단독군 0% 수술후 방사선치료군 23%로 더 높은 5년 생존율을 보고하였고, Chung 등도 각각 10% 40%로 방사선치료군의 생존율 향상을 보고하였다^{2, 11, 14)}. Choi 등은 선암에서 8%와 43%로 방사선치료군이 더 높은 생존율을 보고한 반면 편평상피세포암에서는 33%, 34%로 차이가 없었음을 보고하여 병리학적 분류에 따른 차이가 있

음을 주장하였다¹⁰⁾.

1979년 Israel 등에 의한 EORTC Lung Cancer Group의 예비적 연구결과 보고에 의하면, 대상인 편평상피세포암에서 국소림프절전이가 있는 경우 수술후 방사선치료군이 60주무병생존기간이 66%로 대조군 45%보다 높은 경향을 보였다고 보고하여 전향적 연구로서는 수술후 방사선치료의 긍정적인 역할에 대한 첫 보고로 기록된다¹²⁾.

그러나 1986년 Lung Cancer Study Group(LCSG)의 전향적 연구결과를 보면 완전절제된 II, III기 편평상피세포암 환자들을 대상으로 50Gy의 수술후방사선치료군과 대조군과의 치료성적 비교에서 수술후 방사선치료는 국소재발율을 낮추었지만 생존율에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다¹⁵⁾. 하지만 이 연구에서는 몇가지의 오류가 문제점으로 지적되고 있는데 첫째 편평상피세포암만을 대상으로 하였다는 점, 둘째 원격전이 유무에 대한 검사로 골격계 및 간장에 대한 검사가 빠져 있다는 점, 셋째 수술후 방사선치료까지의 기간이 8주까지 다양했던 점, 넷째 방사선치료 선량에 있어 치료환자의 74%만이 계획된 선량의 5%내외 오차로 조사된 점, 다섯째 III기 병기 환자의 수가 너무 적어(T3:17, N2:20) 통계적으로 유의한 결론을 이끌어 내기에 역부족이었던 점 그리고 마지막으로 수술후 방사선치료에 대비한 심폐기능검사가 없어 대조군 5명에 비해 방사선치료군 11명의 심폐부전(cardio-pulmonary failure)이 발생하였고, 방사선치료군에서 치료를 중단한 예중 6명은 처음부터 방사선치료의 대상이 될 수 없었던 심폐기능을 가진 것 등의 문제점이다²⁷⁾. 비록 전체 생존율에 있어 차이는 보이지 않았으나 통계적으로 유의하게 국소재발율을 감소시켰고 또한 N2 병기에서는 전체 재발율을 낮추고 그리고 무병생존기간의 연장이라는 결과 등을 미루어 볼 때 향후 확실한 결론을 유도해 내기 위해서는 좀 더 잘 계획된 연구가 필요하리라고 생각된다.

본 연구에서의 5년 생존율은 병기 II기 53.9%, 병기 IIIA기 36.2%로 M.D. Anderson의 Slater 등이 보고한 5년 생존율 55%, 38%와 대등한 결과로, 과거 문헌상에 보고된 수술 단독군의 성적과 비교해 볼때 비교적 높은 생존율을 나타내고 있어서 비록 전향적 비교연구가 아니더라도 수술후 방사선치료의 효과가 생존율의 향상에 기여할 수 있다는 가능성을 시사하는 것으로 사료된다¹⁶⁾(Table 11). 특히 N2병기에 있어 본 연구의 생존율 26.3%는 문헌상 수술단독군의 경우 10%이하의 저조한 생존율로 보고되는 것과 비교하여 볼 때 후향적 연구들에서 보고되는 수술후 방사선치료성적 14~29%라는 보다 높은 생존율과 비슷한 결과를 보여 N2병기에서 수술후 방사선치료의

중요성이 강조되어야 할 것으로 생각된다. 이처럼 N2병기에서 수술후 방사선치료가 꼭 필요하다는 또다른 이유는 대부분의 N2병기는 림프절주위침범(perinodal extension)을 하고 있고 또한 반대측 종격동 림프절로의 전이 빈도가 높기 때문에 동측 종격동림프절 절제술로는 근치적 절제술의 의미가 불충분한 경우가 많다는 점들을 들고 있다²⁷⁾.

그러나 N1 병기에서의 수술후 방사선치료의 역할은 N2보다 더 논란이 많은 것이 사실이다. Ferguson 등은 II기 병기(T1-2N1)에서 수술단독군의 정중앙 생존기간 13개월에 비해 수술후 방사선치료군은 19.2개월로 연장됨을 보고하는 등 여러 후향적 연구들에서도 국소 림프절 전이시 수술후 방사선치료에 대한 긍정적인 보고가 있지만, 수술단독의 5년생존율 20~30%와 유사한 방사선치료군의 결과도 보고되고 있는 실정이다^{1, 3, 10, 28)}. 이는 한 연구기관에서 보고되는 N1의 대상이 많지 않은 고로 확실한 결론을 이끌어 내기에는 미흡한 점이 많은 것이 문제점으로 지적된다²⁷⁾. 더구나 LCSG 혹은 EORTC 등 여러기관의 협력연구에서 조차 좀더 많은 연구대상이 필요하다고 지적되고 있다. LCSG의 연구에서는 N1에서의 수술후 방사선치료는 국소재발율을 감소시킬뿐 무병생존 혹은 전체생존율에는 차이가 없음을 보고하였지만 앞서 지적한 문제점들이 개선된 향후 좀 더 큰 규모의 전향적 연구가 필요하다고 본다¹⁵⁾. 본 연구에서는 N1 병기의 5년생존율이 54.3%로 이는 Slater 등이 보고한 56% 성적과도 차이가 나지않는 결과로 문헌상 수술 단독군의 성적과 비교하여 불매 다소 높은 결과를 보였다.

재발 양상의 연구 결과를 보면 Chung 등은 국소재발율에 있어 수술단독군 32%인데 비해 수술후 방사선치료군 10%로 낮음을 보고하였고 방사선치료의 효과는 림프절 전이가 없는 경우보다 특히 림프절 전이가 있는 경우 48%에서 8%로 현저하게 국소재발을 낮춘다고 하였다¹⁴⁾. Choi 등은 N1, N2, T3 편평상피세포암의 경우 수술단독의 경우 재발의 65%가 국소재발인 반면 수술후 방사선치료시 32%로 감소함을 보고하였다¹⁰⁾. Kirsh 등의 보고에서도 사망의 원인을 알고 있는 환자중 수술단독군 10명중 8명이 국소재발로 사망하였고 수술후방사선치료군에서는 54명중 4명만이 국소재발로 사망하여 수술후 방사선치료가 국소 재발을 낮추는데 기여함을 보고하였다²⁾. LCSG의 연구에서는 수술후 방사선치료가 수술단독군에 비해 통계적으로 유의하게 국소재발을 낮추고 특히 N2에서는 전체 재발율을 낮출수 있는 것으로 보고하여 방사선치료가 국소제어에 큰 영향을 끼친다는 것은 확실히 증명된 것으로

보인다¹⁵⁾. Slater 등은 수술후 방사선치료시 국소재발 8% 원격전이 40% 그리고 동시재발이 8%로 궁극적인 국소재발율은 16%로 낮은 반면 48%의 높은 원격전이율을 보고하였다¹⁶⁾. 본 연구에서도 국소재발 14.7% 원격전이 33.3% 동시재발 4%로 궁극적인 국소재발율은 18.7%로 유사한 결과를 보였고 역시 높은 37.3%의 원격전이율에 대한 효과적인 화학요법이 필요한 실정이다. 본 연구에서 분석한 국소재발율에서 T병기 혹은 N병기에 따른 차이점은 없었다. 반면 원격전이율면에서는 먼저 T병기에 대해서 T1의 경우 0%인데 비해 T2, T3의 경우 44% 37%의 높은 전이율을 나타내고 있는데 이는 T2이상의 병기에서 보는 높은 림프절전이율로 설명될 수 있을 것이다. 또한 N병기에 대해서도 원격전이율에서 N0의 경우 7.1%인데 비해 N1, N2의 경우 42.3%, 45.7%로 높은 원격전이율을 보여 림프절전이시 원격전이의 빈도는 높게 나타났다. 이처럼 본연구에서 T2 이상 그리고 N1이상의 병기에서 원격전이가 많은 것으로 나온 반면, Slater 등은 원격전이에 영향을 주는 요인으로 T병기에서는 차이가 없었던 반면 N병기에서 N0 19%, N1 33%, N2 69%로 각각 통계적으로 유의한 차이가 있음을 주장하였다¹⁶⁾.

세포유형에 따른 재발양상의 차이에서 Cox 등은 편평상피세포암은 국소재발이 많고 선암 및 대세포암의 경우 원격전이가 더 많았다고 하였고 Choi 등도 국소진행된 편평상피세포암의 주된 재발은 국소재발이며 선암의 경우 원격전이가 주된 실패양상이라고 보고한 것에 비해 본 연구에서는 국소재발이나 원격전이에 있어 차이를 보이지 않았다^{10, 29-31)}. 방사선량과 국소제어율과의 관계에서 Choi 등은 편평상피세포암에서 방사선치료후 국소재발한 예의 대부분이 50Gy이하의 방사선량에서 발생하였기 때문에 적어도 50Gy이상 즉 56~58Gy의 선량이 필요하다고 하였다¹⁰⁾. 본 연구에서도 54Gy미만의 선량에서 국소재발 및 원격전이율이 54Gy이상에서 보다 높게 나타났기 때문에 향후 55Gy이상으로 방사선량을 높히는 시도가 특히 편평상피세포암에서는 국소제어에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. Emami 등은 국소재발환자의 대부분이 60Gy이하의 선량에서 재발한 반면 60Gy이상에서는 재발한 예가 없고 생존율에서도 35%와 73%로 차이를 보여 국소제어를 위해 60Gy이상의 선량이 필요하다고 하였다³¹⁾. 한편 화학요법의 시행은 국소재발을 대조군22%에 비해 6.3%로 낮춘 반면 원격전이는 낮추지 못한 것으로 나타났는데 이는 화학요법이 다양한 방법으로 시행되었고 대상 숫자가 많지 않은 까닭으로 생각된다. 수술후 기관지 절제연에서 미세잔존병소가 있었던 환자 10례의 재발양상을 보면

국소재발 2례, 원격전이 2례 그리고 동시재발 1례로 미세잔존병소가 없었던 군의 재발양상과 차이가 없었고 특히 주목할만한 것은 병소가 남아있었던 기관지 절제연에서의 재발은 한 예도 없어서 55~60Gy의 방사선치료로 미세잔존병소의 제거가 가능함을 나타내주는 좋은 예라 하겠다. Soorae 등은 수술후 절제연에서 미세잔존병소가 있었던 경우 생존율이 22%로 저조함을 보고하였는데 본 연구에서는 수술후 방사선치료를 부가하여 58.3%의 높은 생존율을 보였고 이는 미세잔존병소가 없었던 군과 차이를 보이지 않아 기관지 절제연의 미세잔존병소는 방사선치료가 시행된다면 예후에 크게 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다³²⁾.

재발까지의 기간을 보면 1년이내에 재발환자의 약 70% 그리고 2년까지 90%가 재발하여 적어도 2년까지는 추적관찰을 관심있게 자주 할 필요가 있으리라고 생각된다.

생존율에 영향을 미치는 인자로 Shields 등은 종양의 크기와 림프절 전이 유무 등이 가장 중요하다고 하였고 Kirsh 등은 N병기에 따라 N0의 경우 49.3%, N1 31.1% 그리고 N2 23.1%로 생존율의 차이가 있음을 그리고 Green 등도 림프절 전이유무가 가장 중요한 인자로 보고한 바 있다^{3, 11, 16)}. Slater 등은 병기 I기 83%, II기 55%, III기 38% 그리고 N0 74%, N1 33%, N2 28%로 전체 병기와 N병기에서 각각 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보고하였다¹⁶⁾. 본 연구에서는 N0 54.4%, N1 54.3%, N2 26.3%로 N0와 N1 간은 차이가 없었던 반면 N2병기만이 통계적으로 유의한 인자로 나타났다. 이는 I기 병기를 포함하여 보고한 타 연구와는 달리 본 연구에서의 N0병기는 T3N0만이 포함된 까닭으로 사료된다. 그의 P값 0.1이하로 통계적 유의성에 근접하는 인자로는 T1 병기 85.7%로 T2 31%, T3 43%보다 높은 생존율을, 그리고 분화도가 좋은 경우 생존율 100%로 중등도 및 나쁜 분화도를 보인 경우 44%보다 높은 생존율을 나타내었다. 그리고 치료기간에 따른 생존율을 비교하여 보았을 때 1984년 이전 27%보다 1985년 이후 45.6%로 더 높은 생존율을 보인 것은 84년까지는 종격동 림프절 절제술이 충분히 시행되지 못했고 또한 방사선량도 50Gy 이하로 조사된 경우가 많았던 것과 85년 이후 좀더 적극적인 수술방법과 컴퓨터를 이용한 방사선 치료계획 및 50Gy이상의 충분한 방사선량 등으로 생존율의 향상을 가져오지 않았나 생각된다. 전체 병기에서 II기 53.9%로 IIIA기 36.2%보다 높은 생존율을 보였지만 통계적 유의성은 없었다. Kirsh 등과 Chung 등은 편평상피세포암의 경우 선암의 경우보다 더 높은 생존율

을 보인다고 한 반면 Choi 등, Lewin 등 그리고 Holms 등은 편평상피세포암이 더 낮은 결과를 초래하였다고 보고하였고 Emami 등은 차이가 없다고도 하였는데 본 연구에서는 두 세포군간에 차이는 없었다^{2, 10, 14, 33, 34)}. 그의 성별, 50세를 전후한 연령, 3cm을 전후한 종양의 크기, 절제연에서의 미세잔존병소 유무, 54Gy를 전후한 방사선량, 화학요법의 시행 유무, 수술의 범위 등도 통계적 유의성을 보이지 않았다.

결론

1971년 1월부터 1990년 12월까지 20년간 연세암센터 방사선 종양학과에서 비소세포폐암으로 근치적 절제후 병기 II, IIIA로 수술후 방사선치료를 받았던 환자 81명을 대상으로 후향적 분석을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전 환자의 5년 생존율은 40.5%, 5년 무병생존율은 4%, 정중앙 생존 30개월이었고 II기 병기 53.9%, IIIA 병기 36.2%였다.
2. 재발양상은 국소재발 14.7%, 원격전이 33.3% 그리고 동시재발 4%였다.
3. 통계학적으로 유의한 예후인자는 종격동 림프절 전이(N2)였다(P<0.05).
4. 이상의 결과로 보아 비록 본 연구가 후향적 연구이고 수술 단독군과의 비교 연구가 아니지만 문헌상에 보고된 수술단독군의 성적과 비교해 볼때 비교적 높은 생존율을 보여 수술후 방사선치료는 국소재발을 줄이고 나아가 생존율의 향상에 기여할 수 있을 것으로 사료되며 향후 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

References

1. Mountin CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986;89(Suppl.):225-32
2. Kirsh MM and Sloan H. Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: influence of postoperative irradiation, cell type and location. Ann Thorac Surg 1982;33:459-63
3. Shields TW, Yee J, Conn JH, et al. Relationship of cell type and lymph node metastasis to survival after resection of bronchial carcinoma. Ann Thorac Surg 1975;20:501-10
4. Martini N, Flehinger B, Zaman M et al. Prospective study of 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastases. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:390-99
5. Paulson DL, Reisch JS. Long-term survival after resection for bronchogenic carcinoma. Ann Surg 1976;83:324-32
6. Pearson FG. Management of stage III disease: Mediastinal adenopathy-the N2 lesion. In: Delarue NC, Eschappasse H eds.

- International trends in general thoracic surgery, Vol. 1, Lung Cancer.* Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1985, 104-07
7. Shields TW. *The fate of patients after incomplete resection of bronchial carcinoma.* SGO 1974;139:569-72
 8. Wilkins Jr EW, Scannell JG, Craver JG. *Four decades of experience with resections for bronchogenic carcinoma at the Massachusetts General Hospital.* J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76:364-68
 9. Van Houtte P, Romans P, Smets P, et al. *Postoperative radiation therapy in lung cancer: A controlled trial after resection of curative design.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980;6:983-86
 10. Choi NC, Grillo HC, Gradiello M, et al. *Basis for new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980;6:31-35
 11. Green N, Kurohara SS, George FW, et al. *Postresection irradiation for primary lung cancer.* Radiology 1975;116:405-07
 12. Israel L, Bonadonna G, Sylvester R, et al. *Controlled study with adjuvant radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and chemioimmunotherapy in operable squamous carcinoma of the lung.* Prog Cancer Res Ther 1979;11:443-52
 13. Patterson R, Russell M. *Clinical trials in malignant disease. Part IV, Lung cancer. Value of postoperative radiotherapy.* Clin Radiol 1962;13:141-44
 14. Chung CK, Stryker JA, O'Neill M Jr, DeMuth WE Jr. *Evaluation of adjuvant postoperative radiotherapy for lung cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:1877-80
 15. Lung Cancer Study Group. *Effect of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung.* N Engl J Med 1986;315:1377-81
 16. Slater JD, Ellerbroek NA, Barkley HT Jr, et al. *Radiation therapy following resection of non-small cell bronchogenic carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:945-51
 17. American Joint Committee On Cancer. *Manual for staging of cancer, 3rd ed.* Philadelphia: J.B. Lippincott Co. 1988, 115-21
 18. 통계청. 사망원인 통계연보, 통계청, 1990
 19. 연세의대 예방의학교실. 강화암등록사업(1983-87), 연세의대 예방의학교실, 1989
 20. Choi NC, Grillo HC. *Role of postoperative radiotherapy in lung cancer with either metastases to regional lymph nodes (N1 or unforeseen N2) or direct invasion beyond visceral pleura (T3).* Thoracic Oncology. 1st ed. New York: Raven Press. 1983, 129-46
 21. Patterson GA, Ilves R, Ginsberg RJ, et al. *The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma.* Ann Thorac Surg 1982;34:692-97
 22. Choi NC. *Reassessment of the role of postoperative radiation therapy in resected lung cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:2015-18
 23. Bloedorn FG, Cowley RA, Cuccia CA et al. *Preop irradiation in bronchogenic carcinoma.* Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1964;92:77-87
 24. Bloedorn FG. *Rationale and benefit of preoperative irradiation in lung cancer.* JAMA 1966;196:128-29
 25. Bromly LL, Szur L. *Combined radiotherapy and resection for carcinoma of the bronchus: Experiences with 66 patients.* Lancet 1955;2:937-41
 26. Bangma PJ. *Postoperative radiotherapy.* In: Modern Radiotherapy. *Ca of bronchus, 1st ed.* New York, Appleton-Century-Crofts. 1971, 163-70
 27. Choi NC. *Controversies in the the role of postoperative radiotherapy in stages II and IIIA resected non-small cell lung carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:1137-41
 28. Ferguson MK, Little AG, Golomb HM, et al. *The role of adjuvant therapy after resection of T1 N1 M0 and T2 N1 M0 non-small cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91: 344-49
 29. Matthews MJ. *Problems in morphology and behavior of bronchopulmonary malignant disease.* In Lung Cancer: *Natural History, Prognosis and Therapy.* 1st ed. New York: Academic Press. 1976, 23-62
 30. Cox JD, Byhardt RW, Komaki R, et al. *The role of radiotherapy in squamous, large cell and adenocarcinoma of the lung.* Semin Oncol 1983;10(4):81-94
 31. Emami B, Kim T, Roper C et al. *Postoperative radiation therapy in the management of lung cancer.* Radiology 1987;164: 251-53
 32. 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
 33. Lewin A, Lavin P, Malcolm A. *Postresection radiation therapy of bronchogenic carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7:1224
 34. Holmes EC, Gail M. *Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma.* J Clin Oncol 1986;4:710-15