

제1병기 비소세포폐암 절제례의 예후인자에 대한 연구

김 창 수* · 천 수 봉* · 조 성 래*

=Abstract=

A Study of the Prognostic Factors in Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer

Chang Soo Kim, M.D. *, Soo Bong Chaun, M.D. *, Sung Rae Cho, M.D. *

Background: About 30% to 40% of the patients with pathologic stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) die within 5 years after complete resection. The identification of poor prognostic factors and the application of additional treatment are very important to improve the survival rate in resected stage I NSCLC. **Material and Method:** Sixty-eight(68) patients who had been diagnosed postoperatively between January 1989 and December 1995 as having stage I non-small cell lung cancer according to the TNM classification were studied. The postoperative 5-year survival rate was calculated with the Kaplan-Meier method, and clinico-histopathologic factors including age, sex, operative method, type of tumor cell, T factor, grade of the differentiation in a squamous cell carcinoma, invasion of blood vessel and expression of the nm23-H1 protein were investigated and analyzed. **Result:** The median survival of the entire group of patients was 58 ± 3 months, with a 5-year survival of 58.9%. In univariate analysis, invasion of blood vessel and poor differentiation of the tumor cell in a squamous cell carcinoma significantly worsened the survival. In multivariate analysis, invasion of blood vessel and grade of the differentiation of the tumor cells in a squamous cell carcinoma remained independent prognostic factors. High expression of the nm23-H1 protein was related to a high postoperative 5-year survival in comparison with low expression of the nm23-H1 protein (73.0% vs 50.7%), but there was no statistical significance. **Conclusion:** These results highlight the negative prognostic value of poor differentiation of tumor cells in a squamous cell carcinoma and invasion of blood vessel in stage I non-small cell lung cancer. Also, further studies are necessary to be determined prognostic value of the T factor and expression of the nm23 protein in non-small cell lung cancer.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:973-81)

Key word : 1. Carcinoma, non-small cell, lung
2. Neoplasm marker

* 고신대학교 의학부 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Kosin University, Pusan, Korea

† 본 논문은 1997년 10월30일 제29차 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 구연되었음

논문접수일 : 98년 2월 11일 심사통과일 : 98년 5월 26일

책임저자 : 조성래, (602-702) 부산광역시 서구 압남동 34번지, 고신대학교 의학부 흉부외과학교실. (Tel) 051-240-6466, (Fax) 051-254-5446
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

현재까지 비소세포폐암(NSCLC)의 가장 좋은 치료방법은 외과적 절제술로 알려져 있다. 그러나 비소세포폐암은 단지 40%이내 만이 외과적 절제술에 적합한 상태로 진단되며 또 외과적 절제술후 가장 중요한 예후인자는 TNM 병기 즉 병리학적인 인자 즉 종양의 크기나 위치(T), 주위 림프절의 침습 유무(N)등에 의존된다¹⁾. 최근 정기 신체검사의 시행이 증가함에 따라 주위 림프절의 침습이 없는 TNM 병기분류법에 따른 제1병기 폐암의 발견이 점차 늘고 있는 추세이고 이에 따라 폐암의 치료성적 역시 향상되어 제1병기 폐암인 경우에는 수술후 5년 생존율은 보고자에 따라 다소 차이는 있으나 약 64.6%(55~72%)에 이르고 있다^{2,3)}. 그러나 이러한 치료성적에 대한 수치는 제1병기 폐암에 대해 근치수술을 시행한다고 하더라도 환자의 약 30% 내지 40%는 종양이 재발되어 사망에 이르게 됨을 의미한다. 제1병기 폐암은 비교적 치료성적이 좋고 또 추가적인 항암치료에 비용이 많이 들기 때문에 현재 외과적 절제술만을 시행할 뿐, 수술 후 방사선치료나 항암제요법 등의 보강치료를 시행하고 있지 않은 실정이다. 그러나 만일 수술후 예후 불량인자를 미리 예측할 수만 있다면 수술 후 방사선요법이나 항암화학요법 등의 보강치료를 시행함으로써 치료성적을 보다 향상시킬 수 있을 것으로 예상되어 이에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있는 실정이다^{3~7)}.

비소세포폐암에서 알려진 여러 예후인자중 병리 조직학적인 인자는 종양의 크기나 위치에 관여하는 T인자와 림프절 침습에 관여하는 N인자를 제외하고는 그다지 연구된 것이 없다³⁾. 그러나 원발종양의 병리학적인 특징은 종양의 성장에 관련된 세포생물학적인 단계의 문제이다. 종양이 주요혈관으로 침습되기 위해서는 혈관주위로 종양의 성장, 혈관벽의 파괴, 혈관내강으로 종양의 전파가 필요하다. 이러한 과정중에 많은 생물학적 인자들이 역할을 하게 되는데 예를들면 metalloproteinase들이 혈관벽을 파괴할 수 있다^{4,5)}. 종양이 큰 혈관으로의 침습은 몇몇의 종양에서 활발하게 연구되어 그 예후로서의 가치에 대하여 잘 밝혀져 있으나 폐암에 대한 연구는 그다지 많지 않다^{5~8)}.

또 전이 억제 유전자로 알려진 nm23 유전자는 1988년 Steeg 등⁹⁾이 murine K-1735 흑색종 세포주가 상당히 낮은 전이력을 가질때 nm23 RNA의 발현이 높고, 높은 전이력을 가질 때 1/10로 감소한다는 것을 밝히면서 처음 알려졌다. nm23-H1/nucleoside diphosphate kinase expression의 수치는 몇몇의 종양에서는 원격 전이력과 반비례한다고 알려져 있으나¹⁰⁾, 폐암에 대한 연구는 그다지 많지 않고^{11,12)}, 폐암조직의 혈관침습과 nm23 단백질의 발현과 비교한 연구는 전무하다.

따라서 제1병기 폐암에서 임상 및 일반 병리 조직학적인 인자와 종양조직의 혈관침습, 폐암조직의 면역 조직화학 검사에 의한 nm23 단백질의 발현을 조사하여 생존율과의 관련성을 비교하고 또 이들을 상호 비교 검토함으로써 이들이 수술 후 예후인자로서 역할을 하는지에 대하여 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

고신대학교 복음병원 흉부외과에서 1989년 1월부터 1995년 12월까지 7년간 수술을 시행하여 수술 후 TNM 병기분류법으로 제1병기 원발성 비소세포폐암중 편평세포암종과 선암종으로 진단된 환자로 수술 후 추적관찰이 비교적 잘 되었고 조직중에 파라핀 포매조직이 양호한 상태로 보관된 68례를 대상으로 하였다. 68례의 추적 조사기간은 18개월부터 78개월로 평균 추적 조사기간은 43.9 ± 21.2 개월이었다.

2. 연구방법

1) 임상 및 병리조직학적 소견에 따른 분류; TNM 병기분류법상 제1병기 비소세포암 환자 68명을 대상으로 연령, 성별, T인자, 수술방법, 조직학적 유형, 종양의 혈관침습 유무 및 편평세포암종에서 분화의 정도를 재검토하여 생존율과의 상관관계를 각각 비교 검토하였다. 폐암의 조직학적 분류는 세계 보건기구 조직분류의 체계를 사용했고 혈관침습 유무의 판정은 수술 후 비교적 잘 보관된 각 예의 종양조직을 대표하는 hematoxylin-eosin(H-E) 염색표본 3장을 관찰하였다. 광학현미경하에서 분명한 내피세포로 피복된 혈관강내에 종양소가 있거나, 종양침습이 없는 동맥혈관의 인접부위에 혈관내 병소가 의심되는 경우를 혈관침습으로 판정하였다(Fig. 1). 또 편평세포암종은 대부분의 종양조직에서 각질화를 보일 경우를 고분화성 편평세포암종, 그렇지 않을 경우를 저분화성 편평세포암종으로 분류하였다.

2) nm23 단백질의 면역조직화학 염색; 파라핀에 포매된 암조직 절편중 보관상태가 좋고 연구에 합당한 것을 $4 \mu\text{m}$ 로 박절하여 organosilane으로 도포된 슬라이드에 부착시켰다. 이를 탈파라핀과 함수과정을 거쳐 면역조직화학 염색(ABC법)을 실시하였다. 일차항체는 마우스 단클론항체(Novocastra Laboratories, Burlingame, CA, U.S.A.)를 1:200으로 희석하여 37°C에서 45분간 반응시켰다. 음성 대조군으로는 일차 항체를 반응시키는 대신 이차항체만을 사용하였고 양성 대조군으로는 정상 폐조직을 사용하여 같은 방법으로 염색하였다. 발색제는 AEC(3-amino-9-ethyl-carbazole)을 이용하였으며 hematoxylin-eosin으로 대조 염색하였다.

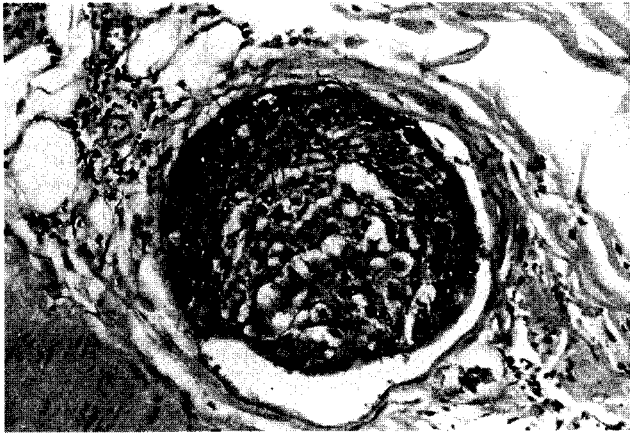


Fig. 1. Tumor emboli within a vascular lumen.
(Hematoxylin-eosin stain-original magnification $\times 200$)

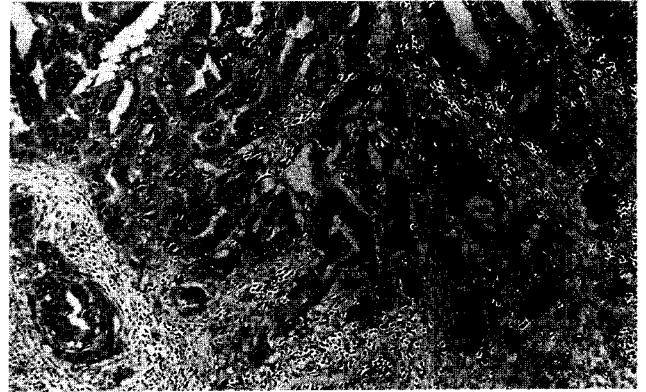


Fig. 2. Positive immunoreactivity for nm23 protein of cytoplasm of tumor cells(ABC, $\times 100$)

3) 염색의 평가; nm23 단백질은 검경범위내 1/2이상의 종양 조직에서 발현되는 경우를 고도발현(high grade expression), 그 발현이 1/2이하이거나 거의 발현되지 않는 경우를 저도발현(low grade expression)으로 판독하였다(Fig. 2).

4) 통계적 분석

(1) 수술 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였고 임상 및 병리 조직학적 인자, nm23 단백질의 발현과 생존율과의 관계는 log-rank 검사와 Cox regression 검사를 이용하여 단변량 분석과 다변량 분석을 시행하여 p값이 0.05이하일 때를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

(2) T인자와 혈관침습, 편평세포암에서 분화도와 혈관침습, 분화도와 nm23 단백질의 발현, 그리고 혈관침습과 nm23 단백질의 발현과의 연관성은 Kendall의 Tau-b 연관계수로 비교하였다.

결 과

1. 임상 및 병리조직학적 특징

대상환자 68명의 성별은 남자 60명 여자 8명으로 남자가 절대적으로 많았고, 연령은 21세에서부터 75세까지로 다양하였으며 평균연령은 57.87(± 8.92)세였고, 50세를 기준으로 50세이하가 11명, 51세이상인 57명이었다. 수술은 폐엽절제술을 시행한 경우가 46례, 전폐절제술을 시행한 경우가 22례로 폐엽절제술을 시행한 경우가 많았다. TNM 병기분류법에 따라서 T1이 20례, T2가 48례로 T2가 많았고 조직학적 유형은 편평세포암종이 47례, 선암종이 21례로 편평세포암종이 많았으며 편평세포암종 47례중에 종양세포의 분화도에 따라 고분화형 22례, 저분화형 25례로 비슷하였다. 폐암종에 의한 주위 혈관의 침습이 있었던 경우가 68례중 16례로 23.5%를

Table 1. Clinico-histopathologic characteristics

Sex	
male/female	60/8
Age(yr.)	
range of age	21~75
mean age	57.87(± 8.92)
Op procedure	
lobectomy/pneumonectomy	46/22
T-factor	
T1/T2	20/38
Cell Type	
scc/adeno ca	47/21
Differentiation	
well/poor	22/25
BVI*	
+/-	16/52
nm23 expression	
high/low	33/35

차지했고, nm23 단백질의 발현은 고도발현이 33례, 저도발현이 35례였다(Table 1).

2. 수술 생존율 및 예후인자

제1병기 비소세포폐암 68례의 5년 생존율은 58.9%, 평균수명은 58 ± 3 개월 이었다(Fig. 3). 5년 생존율에 영향을 주는 인자에 대한 단변량 분석(univariate analysis)에서 성별에 따른 5년 생존율의 비교는 남자가 62.2%, 여자가 45%로 남자가 높았으나 유의성이 없었고($p=0.389$), 연령에 따른 5년 생존율은 50세를 기준으로 50세미만군이 51.8%, 50세이상군이 61%로 50세이상군에서 높았으나 유의성은 없었다($p=0.516$). 수술방법에 따른 생존율은 폐엽절제술을 시행했던 군이 56.5%, 전

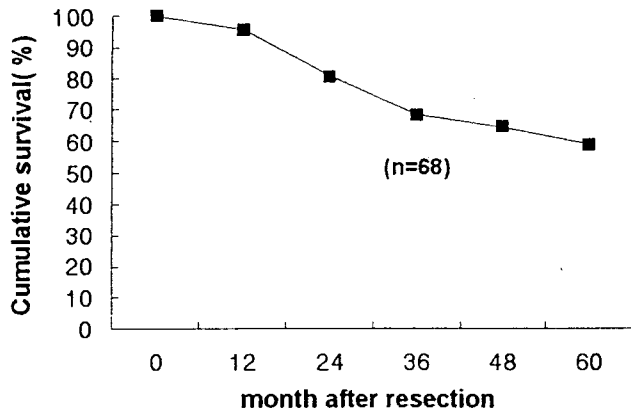


Fig. 3. Kaplan-Meier Survival curve of stage I NSCLC

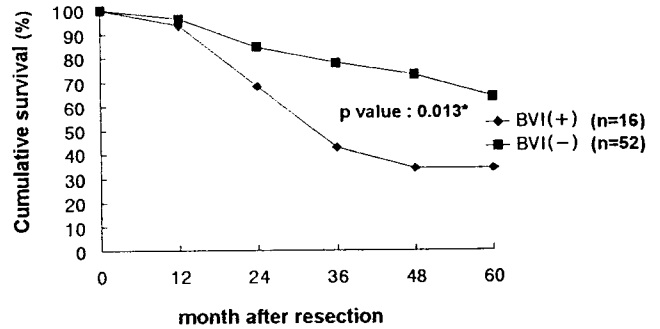


Fig. 6. Survival curves after resection of stage I NSCLC according to the BVI

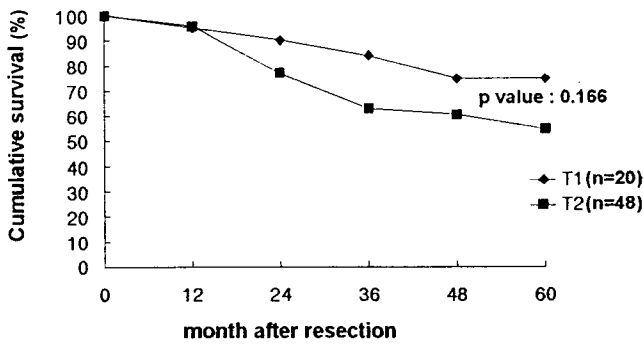


Fig. 4. Survival curves after resection of stage I NSCLC according to the T factor

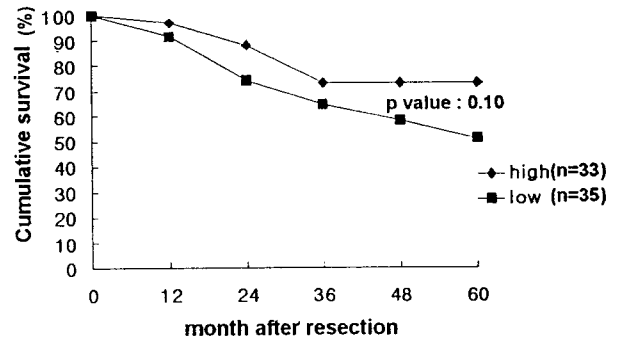


Fig. 7. Survival curves after resection of stage I NSCLC according to the expression of the nm23

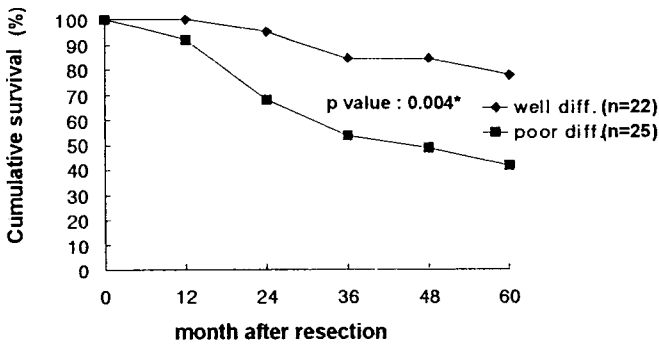


Fig. 5. Survival curves after resection of stage I NSCLC according to the differentiation.

폐절제술을 시행했던 군이 60.6%로 양군에 차이가 없었다 ($p=0.58$). TNM 병기분류법에 의한 T인자에 따른 5년 생존율은 T1군이 74.7%, T2군이 54.7%로 T1군에서 높았으나 유의성이 없었고($p=0.166$)(Fig. 4), 조직학적 유형에 따른 5년 생존율은 편평세포암군이 58.8%, 선암군이 62.1%로 차이가 없었으나($p=0.912$), 편평세포암군 47례에서 분화도에 따른 생존율

의 비교는 고분화군이 77.9%로 저분화군 34.8%에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다($p=0.004$)(Fig. 5). 혈관침습의 유무에 따른 5년 생존율은 혈관침습이 있었던 군이 34.1%, 혈관침습이 없었던 군이 63.7%로, 혈관침습이 없었던 군에서 통계학적으로 유의하게 높았다($p=0.013$)(Fig. 6). 또 nm23 단백질의 발현 정도에 따른 5년 생존율은 고도발현 군이 73.0%, 저도발현 군이 50.7%로, nm23 단백질의 고도발현 군에서 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.106$)(Fig. 7)(Table 2). 단변량 분석에서 통계학적 유의성이 있었던 생존율에 대한 종양세포의 혈관침습과 편평세포폐암에서 분화도를 가지고 Cox regression 검사를 이용한 다변량 분석을 시행한 결과 분화도의 p값과 위험율은 0.016과 3.93, 혈관침습의 p값과 위험율은 0.037과 3.57로 종양세포의 분화도와 혈관침습은 중요한 예후인자로서 역할을 하는 것으로 나타났다(Table 3).

3. T인자와 혈관침습과의 상관관계

T인자와 종양세포에 의한 혈관침습과의 상관관계는 T1 20례중 혈관침습이 있었던 예가 4례(20.0%), T2 48례중 혈관침습이 있었던 예가 12례(26.7%)로 상호 연관성이 없었다

Table 2. Univariate analysis of prognostic factors in stage I NSCLC *

Factors	Survival rate (%)			p value
	2 yr.	3 yr.	5 yr.	
1. Sex				
male (n=60)	83.0	69.5	62.2	0.389
female (n=8)	60.0	60.0	45.0	
2. Age(yr.)				
50 ↓ (n=11)	77.8	51.8	51.8	0.516
50 ↑ (n=57)	80.9	70.9	61.0	
3. Op method				
lobec. (n=46)	77.8	64.3	56.5	0.580
pneumo (n=22)	86.3	76.7	60.6	
4. T factor				
T1 (n=20)	90.0	84.0	74.7	0.166
T2 (n=48)	76.8	62.7	54.7	
5. Cell type				
adenoca. (n=21)	75.6	69.8	62.2	0.912
scc (n=47)	82.7	73.3	58.8	
6. Differentiation				
weel diff. (n=22)	95.0	84.4	77.9	0.004 †
poor diff. (n=25)	68.0	53.7	34.8	
7. BVI*				
(-) (n=52)	84.4	77.8	63.7	0.013 †
(+) (n=16)	68.2	42.6	34.1	
8. nm 23 expression				
low (n=35)	73.9	64.4	50.7	0.106
high (n=33)	87.8	73.0	73.0	

* : Blood vessel invasion
† : p<0.05
* : Non-small cell lung cancer

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors in stage I NSCLC

	Relative hazard ratio	p value
Differentiation	3.93	0.016*
BVI†	3.57	0.037*

* : p < 0.05
† : Blood vessel invasion

(p=0.65, Kendall의 Tau-b 연관계수=0.647)(Table 4).

4. 편평세포 폐암종의 분화도와 혈관침습과의 상관관계

편평세포 폐암종에서 분화도와 혈관침습과의 상관관계는 편평세포 폐암종 47례에서 고분화암 22례중 혈관침습이 있었던 예가 2례(9.1%), 저분화암 25례중 혈관침습이 있었던 예가 3례(12.0%)로 상호 연관성이 관찰되지 않았다(p=0.746,

Table 4. Correlation between T factor and BVI* in stage NSCLC

T factor	BVI	
	+(%)	- (%)
T1(n=20)	4(20.0)	16(23.5)
T2(n=48)	12(26.7)	36(52.9)

*: Blood vessel invasion
p value : 0.658
Kendall tau-b : 0.647

Table 5. Correlation between differentiation of SCC and BVI* in stage I NSCLC

Differentiation	BVI	
	+(%)	- (%)
Well diff(n=22)	2(4.3)	20(42.6)
Poor diff(n=25)	3(6.3)	22(46.8)

*: Blood vessel invasion
p value : 0.746
Kendall tau-b : 0.047

Table 6. Correlation between differentiation and nm23 expression in stage I NSCLC

Differentiation	nm23	
	High(%)	Low(%)
Well diff.(n=22)	11(23.4)	11(23.4)
Poor diff.(n=25)	10(21.3)	15(31.9)

p value : 0.49
Kendall tau-b : 0.691

Kendall Tau-b 연관계수=0.047)(Table 5).

5. 편평세포 폐암종의 분화도와 nm23 단백질의 발현과의 상관관계

편평세포폐암종에서 분화도와 nm23 단백질의 발현과의 상관관계는 편평세포 폐암종 47례에서 고분화암 22례중 nm23 단백질의 고도발현 예가 11례(23.4%), 저도발현 예가 11례(23.4%)였고 저분화암 25례중 nm23 단백질의 고도발현 예가 10례(21.3%), 저도발현 예가 15례(31.9%)로 상호 연관성이 관찰되지 않았다(p=0.49, Kendall Tau-b 연관계수=0.691)(Table 6).

Table 7. Correlation between BVI* and nm 23 in stage I NSCLC

nm23	BVI	
	+(%)	- (%)
High(n=33)	7(10.3)	26(38.2)
Low(n=35)	9(13.2)	26(38.2)

*: Blood vessel invasion
p value : 0.662
Kendall tau-b : 0.053

6. 종양세포에 의한 혈관침습과 nm23 단백질의 발현과의 상관관계

종양세포에 의한 혈관침습과 nm23 단백질의 발현과의 상관관계는 총 68례의 제1병기 비소세포폐암에서 혈관침습이 없는 52례중에 nm23 단백질의 고도발현 예와 저도발현 예가 각각 26례(38.2%)로 같았으며, 혈관침습이 있는 경우 16례중에 nm23 단백질의 고도발현 예가 7례(10.2%), 저도발현 예가 9례(13.2%)로 상호 연관성이 관찰되지 않았다(p=0.662, Kendall Tau-b 연관계수=0.053)(Table 7).

고 찰

최근까지 외과적 절제술은 여전히 비소세포폐암 치료의 주종을 이루고 있고, 수술후 예후 역시 수술시에 결정되는 병기에 의존된다¹⁻³⁾. 1986년 Mountain¹²⁾이 제안한 TNM에 기초를 둔 제1병기 폐암이란 기관 주위부나 종격동의 림프절에 종양세포의 침범이 없으면서 폐엽 기관지보다 근위부의 기관지를 침범하지 않고 종양의 가장 큰 직경이 3cm이하 이면서 폐나 장측흉막에 의해 종양이 둘러싸여 있는 경우(T1)와 종양의 직경이 3 cm이상 이거나 종양이 주기관지를 침범하더라도 기관분기부에서 2 cm이상 떨어져 있으며, 종양이 장측흉막을 침습한 경우, 또 종양에 의한 무기폐나 폐쇄성 폐염이 존재하더라도 한쪽 폐 전체를 침범하지 않은 경우(T2)를 말한다. 이러한 경우에는 수술시에 암종의 완전한 절제가 가능하기 때문에 수술 후 정상적인 삶이 예상되나, 환자의 30% 내지 40%에서는 수술 5년 이내에 암의 재발이나 전이등에 의해 사망에 이르게 된다. 따라서 제1병기 비소세포폐암의 수술후에 재발이나 전이 등이 잘 발생할 수 있는 예후 불량인자를 예측하기 위하여 지금까지 많은 연구가 시행되어 왔으나 아직 여전히 미흡한 실정이다^{2,3,6)}. 이에 본 연구자도 제1병기 비소세포폐암의 수술 생존율의 향상을 꾀할 목적으로 적은 증례이나 수술 비교적 추적관찰이 잘 된 68례의 제1병기 비소세포 폐암을 대상으로 수술 5년 생존율을 산

출하고, 연령과 성별, T인자, 수술방법, 조직학적 유형, 종양소에 의한 혈관침습의 유무 및 편평세포 암종군에서 분화도, 그리고 전이 억제 유전자산물로 알려져 있는 nm23 단백질 발현등이 생존율에 미치는 영향에 대하여 통계학적 분석을 시행하였다. 제1병기 비소세포폐암의 수술 5년 생존율은 보고자에 따라 다소 차이가 있으나 55%에서 72%까지로, 평균 5년 생존율은 64.6%로 보고되고 있다^{2,3,13)}. 본 연구에서는 5년 생존율이 58.9%로 여러 보고자들의 5년 생존율보다 조금 낮게 나타났지만 그 범주내에 있었다. 환자의 연령과 예후와의 관계에 대해서는 젊은 연령 즉 40세이전에 폐암이 발병한 환자에서 예후가 불량한 것으로 보고한 연구가 있다¹⁴⁾. 그래서 본 연구에서도 40세를 기준으로 비교하려 하였으나 40세 이전의 대상환자가 단지 3명밖에 되지 않아 통계학적 의의를 찾을 수 없을 것으로 생각되어, 50세를 기준으로 비교한 결과 연령에 따른 생존율의 차이를 발견할 수 없었다. Thomas 등³⁾은 세포유형에 따른 생존율의 비교로 T1N0 비소세포폐암을 대상으로 편평세포암과 비편평세포암중 수술 재발율에 대한 연구 결과 비편평세포암군에서 재발율이 높았다고 하였다. 본 연구에서는 비소세포폐암중에 선암을 제외한 기타 세포암은 증례수가 너무 적어 편평세포암과 선암만을 대상으로 비교하였는데 세포유형에 따른 생존율의 차이는 없는 것으로 나타났다. T인자는 TNM 병기분류에서 종양의 크기와 발생한 위치에 관련된 것으로 지금까지 예후와 관련하여 가장 많이 연구되어 온 병리 조직학적인 인자이다. T인자에서 T1과 T2의 구분은 종괴의 가장 큰 직경, 즉 3 cm를 기준으로 하는 크기와 장측흉막의 침습 여부에 따라 결정된다. 종괴가 큰 경우에는 종괴 주위의 림프관을 침습하는 빈도가 높기 때문에 예후가 좋지 못할 것으로 예측 될 수 있는데, 이에 대한 근거로 기관지 주위 림프절이 침습된 N1의 경우에 T1과 연계된 T1N1 보다 T2와 연계된 T2N1의 경우가 많고, 예후 불량인자로 알려져 있는 장측흉막의 침습 역시 T2로 분류되기 때문에 종괴의 크기, 즉 T인자는 제1병기 폐암에서 중요한 예후인자로 발표되고 있다¹⁴⁾. 또 Mountain¹⁵⁾은 최근에 이용되기 시작하는 새로운 TNM 병기분류에 따라 제1병기의 T1은 1a병기로, T2는 1b병기로 분류하여 1a병기와 1b병기의 5년생존율을 각각 67%와 57%로 유의하게 차이가 있는 것으로 보고하였다. 그러나 Ichinose 등¹⁶⁾에 의하면 T인자는 예후인자로서의 역할은 가능하지만 종양의 여러 다른 병리 조직학적 인자와 DNA ploidy 양상을 동시에 분석했을 때 중요한 예후인자가 되지 않는 것으로 보고 하였으며, 본 연구에서도 68례중 48례가 T2로 분류되었는데 연구시에 장측흉막의 침습 유무에 대한 병리 조직학적인 검사는 시행치 않았기 때문에 T2로의 분류는 대부분의 경우 종괴의 크기에 따라 정해진 것으로 T2 인자와 종괴 주위의 혈관침습과

의 상관성이 없었을 뿐만 아니라($p=0.65$), 5년 생존율도 T1이 74.7% T2가 54.7%로 T1에서 높게 나타났으나 통계학적 유의성이 없어($p=0.166$) T인자는 예후인자로서 역할을 하지 않는 것으로 나타났다. 종양세포 분화도가 예후인자로서의 역할에 대해서는 지금까지 그다지 연구되어 있지 않은 실정이다. Merlier 등¹⁴⁾은 편평세포암과 선암에서 분화가 잘 된 암종이 잘 되지 않은 암종보다 예후가 좋아 생존율이 높은 것으로 보고 하였고($p<0.001$), Ichinose 등¹⁶⁾도 제1병기 비소세포폐암에서 분화도에 따라 5년 생존율의 차이를 83.2%와 76.2%로 보고하면서 분화가 잘 된 암종에서 높은 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 세포유형에 따른 생존율의 차이는 없었으나, 편평세포 폐암종 47례의 분화도에 따른 5년 생존율의 분석에서 77.9%와 34.8%로 통계학적 유의성이 있었고($p=0.004$), Cox regression 검사를 이용한 다변량 분석에서도 유의한 것으로 나타나($p=0.016$), 종양세포의 분화도가 수술 후 중요한 예후인자로서 역할을 할 것으로 사료된다. 본 연구에서 선암 21례를 제외한 47례의 편평세포암에서만 분화도를 조사하였는데 이유는 선암인 경우에는 기관폐포암등 여러 조직학적 유형으로 분류될 수 있기 때문에 분화도 대신 점액분비 능력에 따라 분류하여 생존율과 비교하는 것이 의의가 있을 것으로 사료되었기 때문이다. 그러나 점액분비 능력에 따른 생존율에 어떠한 차이도 발견할 수 없었다. 또 종양에 의한 혈관침습은 종양이 타 부위로 전이가 진행되는 단계중의 하나로, 종양이 성장하는 초기에 종괴가 확장되기 위해서는 혈관생성이 반드시 필요한 것으로 알려져 있다^{15,18)}. 종양내 새로운 모세혈관은 기존의 혈관으로부터 생성되고 종양세포가 이러한 혈관들을 침투하여 원발소가 타 장기로 이동하게 되는데 혈관내 존재하는 종양세포와 종양내에 존재하는 혈관들, 그리고 타 장기에로의 전이의 상관관계는 수년전부터 동물모형을 이용하여 연구되어 왔다¹⁵⁾. 그러나 이러한 타 장기에로의 전이가 일어나기 전 단계에 주화(chemotactic)인자, 혈관인자 혹은 단백질분해효소와 같은 용해성 인자의 필요성은 의문시 되어왔다^{15,18)}. 1958년 Collier 등⁵⁾은 폐암환자를 대상으로 종양세포에 의한 혈관침습과 생존율과의 관계에 대한 보고에서 혈관침습의 유무에 따라 5년 생존율은 각각 6%와 72%로, 폐암에서 종양세포에 의한 혈관침습이 예후인자로서 역할을 최초로 증명하였다. 그러나 Lipford 등⁶⁾은 종양소에 의한 동맥의 침습은 의미있는 예후인자가 되지 못한다고 이를 반박하였다. 최근들어 Ichinose 등⁸⁾과 Kessler 등¹⁷⁾은 종양소에 의한 혈관침습을 동맥혈관, 정맥혈관, 그리고 림프관으로 구분하여 정맥혈관의 침습이 중요한 예후인자라고 주장하였으나 이러한 종류의 혈관침습을 판정하는 방법에 대한 언급은 하지 않았다. 또 Macchiarini 등⁷⁾은 제1병기 비소세포폐암에서 종양소에 의한 혈관침습은 예후 불량인자라고

주장하면서 이에 대한 근거로 타 장기에로의 전이로 인한 사망 환자의 83%에서 수술시 혈관침습이 확인되었는데 이때 이미 전이의 단계에 돌입한 것이라고 주장하였다. 또 Macchiarini 등¹⁸⁾은 종양내 새로운 혈관생성은 전이의 지표가 되며 새로운 혈관생성이 있을 때는 종양의 국소 재발이나 타 장기에로의 전이없이 생활할 수 있는 기간이 짧아진다고 하면서 종양에서 혈관생성이 많은 경우에 혈관침습의 발생 빈도가 높다고 하였다. 또 Ogawa 등¹⁹⁾은 혈관침습의 면에서 볼때 증식세포 핵 항원(PCNA) 뿐만 아니라 내피세포에 E-selectin 수용체에 의해 알려진 탄수화물 배위자인 Sialyl-Lewis의 면역조직화학적 연구를 시행하여 혈관침습과 Sialyl-Lewis의 발현은 암의 재발을 결정하는 인자라고 주장하였다. 본 연구에서는 술후 비교적 잘 보관된 H-E 염색표본 3장을 이용하여 광학현미경하에서 내피세포로 피복된 혈관강내에 종양소가 있거나 종양침윤이 없는 동맥혈관의 인접 부위에 혈관내 병소가 의심되는 경우를 혈관침습으로 판정하였다. 절제된 68례의 제1병기 비소세포폐암중 16례(23.5%)에서 혈관침습이 확인되었으며 혈관침습이 있는 환자의 5년 생존율은 단지 34.1%로 혈관침습이 없는 환자의 63.7%에 비해 현저하게 낮았고($p=0.004$), 다변량 분석에서도 유의성이 있는 것으로 나타나($p=0.037$) 중요한 예후인자로서 역할을 하는 것으로 확인되었다. 전이 억제 유전자로 알려진 nm23 유전자는 nm23-H1과 nm23-H2로 구성되고 이들은 각각 NDP kinase A와 B에 대한 유전정보를 가진다. nm23 단백질은 인체 여러 종양에 대해서 연구되어 왔는데 nm23 단백질의 발현이 감소하면 유암, 간세포암, 결직장암, 흑색종을 포함한 인체암에서 높은 전이력과 관계된다는 보고들¹¹⁾은 있지만, nm23 단백질의 역할이 어떤 기전을 통하여 전이 억제 기능을 수행하는가에 대해서는 아직 규명되지 않았고, 비소세포 폐암에서 nm23 단백질의 발현을 촉진하는 기전에 대해서도 밝혀지지 않았다. nm23-H1 유전자가 폐암과 다른 암을 발생을 암시하는 유전자들인 p53과 HER2/neu 유전자가 위치하는 제 17염색체(17 chromosome)에 마지막으로 작용하는 억제 유전자로 보고되고 있다²⁰⁾. 또 nm23 단백질 유전자의 활성화는 비소세포 폐암에서 종양발생의 필요조건이 될 수도 있다. 또 Clara 세포형 선암에서 nm23-H1 단백질의 발현이 높을수록 진행된 병기의 암으로 림프절 침습도 합병되어 있어 예후가 불량했다는 보고^{10,21)}도 있고, 편평세포암에서도 nm23 messenger RNA의 발현이 높아 질수록 진행성 미분화성 폐암으로 무질병기간과 역비례한다는 보고²²⁾도 있으나, 최근 발표된 Lai 등¹¹⁾의 제1병기 비소세포폐암에서 nm23-H1의 면역 조직화학적 분석에서 연구 대상수는 비록 32례밖에 되지 않았지만 nm23-H1 유전자가 높게 발현된 경우에는 타 장기에로의 전이 뿐만 아니라 국소 재발도 없어 생존율이 높았다고 하였다. 또 암

종이 없는 정상 폐에서는 nm23-H1 유전자가 발견되지 않거나 발견되더라도 매우 낮게 발견되는 특이성을 가지고 있어 예후인자로서 T인자나 조직학적 유형보다 중요하다고 주장하였다. 국내에서도 권미선 등¹²⁾의 비소세포폐암 병기와 p53과 nm23 단백질의 발현에 관한 연구에서 폐암의 병기가 높을수록, 림프절의 침습이 있을수록 nm23 단백질의 발현이 낮은 것으로 보고하여 nm23 단백질의 발현이 예후 불량인자로서의 역할을 하는 것으로 주장하였다. Liotta 등¹⁷⁾의 주장과 같이 종양소의 혈관침습은 종양세포가 혈관을 침투하여 원발소로부터 타 장기로의 전이되는 한 단계로 예상되기 때문에 종양소의 혈관침습과 nm23 단백질의 발현과의 관련성에 대해서 비교하는 것은 매우 의의가 있을 것으로 생각된다. 그러나 제1병기 비소세포폐암과 같은 초기 폐암에서 nm23 단백질의 발현과 타 장기로의 전이 및 생존율과의 관계에 대한 연구는 매우 드물다. 따라서 본 연구에서는 nm23 단백질의 발현 정도와 장기 생존율과의 상관관계, 중요한 예후인자로서의 역할이 확인된 편평세포암 세포의 분화도 및 종양소의 혈관침습과 nm23 단백질의 발현을 조사한 결과 68례의 제1병기 비소세포 폐암중에서 nm23 단백질의 고도발현 군과 저도발현 군의 5년 생존율은 각각 73.0%와 50.7%로 고도발현 군에서 생존율이 높았으나 통계학적인 유의성은 없었고(p=0.106), 종양세포의 분화도와 nm23 단백질의 발현과의 상관관계는 다른 여러 보고와 마찬가지로 본 연구에서도 확인되지 않았다. 또 종양소의 혈관침습과 nm23 단백질의 발현과는 상호 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 따라서 제1병기 비소세포폐암 절제례의 예후인자에 대한 본 연구에서 연구대상으로 선정한 8가지 인자중에서 종양소에 의한 혈관침습과 편평세포 폐암중에서 분화도 만이 중요한 예후인자로서 역할을 하는 것으로 판명되었다. 그리고 T인자와 nm23 단백질의 발현은 중요한 예후인자로서의 역할은 하지 못하는 것으로 나타났으나 T1군과 nm23 단백질이 높게 발현된 군이 T2군과 nm23 단백질이 낮게 발현된 군보다 통계학적인 유의성은 없었지만 수술 후 5년 생존율이 보다 높게 나타났고, 또 본 연구를 시행할 때 타 장기로 전이와 무질병기간(disease free interval)에 대한 조사를 시행하지 않았을 뿐만 아니라 연구대상의 증례수도 적었던 문제점들이 있기 때문에 T인자와 nm23 단백질의 발현이 예후인자로서의 역할을 하는지에 대해서는 향후 추가적인 연구를 시행할 가치가 있을 것으로 사료된다.

결 론

제1병기 비소세포폐암 절제례 68례를 대상으로 생존율에 영향을 미치는 예후인자에 대한 연구를 시행하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 제1병기 비소세포폐암의 수술 5년 생존율은 58.9% 이었고, 임상 및 병리조직학적인 인자, 즉 성별, 연령, 수술방법, T인자, 조직학적 유형, 종양세포의 분화도 및 종양세포에 의한 혈관침습과 전이 억제 유전자로 알려진 nm23 단백질의 발현 정도 중에서 혈관침습과 편평세포폐암의 분화도가 중요한 예후인자로서의 역할을 하는 것으로 나타났다.
2. T인자와 종양세포에 의한 혈관침습, 종양세포의 분화도와 혈관침습, 분화도와 nm23 단백질의 발현 정도 그리고 혈관침습과 nm23 단백질의 발현 정도에 대한 상호 연관성에 대한 연구에서 어떠한 연관성도 관찰되지 않았다.
이상의 결과로 제1병기 비소세포암의 절제후 생존율에 영향을 미치는 중요한 예후인자는 종양세포에 의한 혈관침습과 편평세포암에서 종양세포의 분화도로 확인되었고, T인자에서 T1의 5년 생존율은 74.7%로 T2 54.7%보다 높았으나 통계적 유의성이 없었으며, 또 nm23 단백질 발현의 예후인자로서 역할에 대해서는 nm23 단백질의 고도발현 군이 저도발현 군에 비해 통계학적인 유의성은 없었지만 수술 후 5년 생존율이 높게 나타났다. 따라서 수술 후 타 장기로의 전이 유무와 nm23 단백질의 발현 정도와의 상관성에 대한 연구등이 향후 추가적으로 보완되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Shields TW. *Carcinoma of the lung*. In: Shields TW, ed. *General thoracic surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989; 890-934.
2. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. *Survival in early-stage non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 1995;60:466-72.
3. Thomas P, Rubinstein L, *Lung Cancer Study Group*. *Cancer recurrence after resection: T1N0 non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 1990;49:242-7.
4. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin HJ, et al. *Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected TINOMO non-small-cell lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:80-89.
5. Collier FC, Enterline HT, Kyle RH, Tristan TT, Greening R. *The prognostic implications of vascular invasion in primary carcinomas of the lung: a linico-pathologic correlation of two-hundred twenty-five cases with 100% follow-up*. *Ach Pathol* 1958;66:594-9.
6. Lipford EH, Eggleston JC, Lillemoe KD, Sears DL, Moore GW, Baker RB. *Prognostic factors in surgically resected limited-stage, non-small cell carcinoma of the lung*. *Am J Surg Pathol* 1984;8:892-9.
7. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin JM, Pingitore R, Angelletti CA. *Most peripheral, node-negative, non-small-cell lung cancers have low proliferative rates and no intratumoral blood and lymphatic vessel invasion*. *J*

Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:892-9.

8. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:601-5.
9. Steeg PS, Bevilacqua G, Koppe L. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. J Natl Cancer Inst 1988;80:200-4.
10. Ozeki Y, Takishima K, Mamiya G. Immunohistochemical analysis of nm23/NDP kinase expression in human lung adenocarcinoma: association with tumor progression in clara cell type. Jpn J Cancer Res 1994;85:840-6.
11. Wu-Wei Lai, Ming-Ho Wu, Jing-Jou Yan, Feng-Feng Chen. Immuno-histochemical analysis of nm23-H1 in stage I non-small cell lung cancer: A useful marker in prediction of metastases. Ann Thorac Surg 1996;62:1500-4.
12. 권미선, 김원일, 이교영, 김영신, 강창석, 심상인. 비소세포성 폐암에서 p53과 nm23 단백질의 발현. 대한병리학회지 1997;31:499-507.
13. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986;89:225-33.
14. Merlier M, Niranda RA, Gharbi N, Silbert D, Butcher RB. The staging issue : unification of criteria. In:Delarue NC, Eschapaspe EH, eds. International trends in general thoracic surgery. Lung cancer. Vol 1. 1st. ed. Philadelphia. WB Saunders, 1987;27-36.
15. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-7.
16. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Is T factor of the TNM staging system a dominant prognostic factor in pathologic stage I non-small-cell lung cancer? Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:90-4.
17. Kessler R, Gasser B, Massard G, et al. Blood vessel invasion is a major prognostic factor in resected non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1996;62:1489-93.
18. Macchiarini P, Fontanini G, Dulmet E, et al. Angiogenesis: an indicator of metastasis in non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet. Ann Thorac Surg 1994;57:1534-9.
19. Ogawa J, Tsurumi T, Yamada S, Koide S, Shoutsu A. Blood vessel invasion and expression of sialyl Lewis and proliferating cell nuclear antigen in stage I non-small cell lung cancer. Cancer 1994;73:1177-83.
20. Miller C, Mohandas T, Wolf D. Human p53 gene localized to short arm of chromosome 17. Nature 1984;319:783-4.
21. Higashiyama M, Doi O, Yokouchi H. Immunohistochemical analysis of nm23 gene product/NDP kinase expression in pulmonary adenocarcinoma : Lack of prognostic value. Br J Cancer 1992;66:533-6.
22. Engel M, Theisinger B, Seib T, et al. High levels of nm23-H1 and nm23-H2 messenger RNA in human squamous-cell lung carcinoma are associated with poor differentiation and advanced tumor stages. Int J Cancer 1993;55:375-9.

=국문초록=

비소세포폐암의 수술 생존률의 향상을 위하여 1989년 1월부터 1995년 12월까지 고신대학교 복음병원 흉부외과에서 수술시행한 환자중에 수술 제1병기 비소세포폐암으로 진단된 68명의 환자를 대상으로 Kaplan-Meier 방법에 의해 5년 생존률을 구하고 임상 및 병리조직학적인자, 즉 연령, 성별, 수술방법, 조직학적 유형, T인자, 종양세포에 의한 혈관침습 유무, 그리고 전이 억제 유전자로 알려진 nm23 단백질의 발현 정도와 생존율과의 관계에 대한 분석을 시행하였다.

평균 생존기간은 58±3개월이었고 5년 생존률은 58.9%였다. 종양에 의한 혈관침습이 있는 경우와 저분화성 편평세포폐암인 경우에 예후가 불량한 것으로 나타났고, T1이 T2에 비해 또 nm23 단백질의 발현은 고도발현 군이 저도발현 군에 비해 각각 5년 생존률이 높았으나 통계학적인 유의성은 없었다. T인자, 혈관침습, 편평세포암종에서 분화도, 그리고 nm23 단백질의 발현들 상호간에 연관성도 없었다.

제1병기 비소세포폐암의 수술 예후인자는 종양세포에 의한 혈관침습과 편평세포 폐암종에서 종양세포의 분화도로 나타났고, nm23 단백질 발현정도의 예후인자로서 역할에 대해서는 nm23 단백질 발현 정도와 타 장기로의 전이와의 상관성 등 향후 추가적인 연구가 보완되어야 할 것으로 사료된다.

- 중심단어: 1. 비소세포폐암
2. 예후인자
3. 혈관침습
4. nm23 단백질