

# III기 비소세포 폐암환자에서 신보조 항암방사선치료 후 N병기의 변화에 따른 생존을 비교

배지훈\* · 박승일\*\* · 김용희\*\* · 김동관\*\*

## Survival of Stage IIIA NSCLC Patients with Changes in N Stage after Neoadjuvant Chemoradiotherapy

Chi Hoon Bae, M.D.\*, Seung Il Park, Ph.D.\*\*, Yong Hee Kim, Ph.D.\*\*, Dong Kwan Kim, Ph.D.\*\*

**Background:** Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients histologically proven to have stage N2 disease by mediastinoscope or thoracoscope underwent subsequent neoadjuvant chemoradiotherapy. This study was designed to find out if there were any differences in survival or recurrence rates between N2 positive and N2 negative patients.

**Material and Method:** Between January 1998 and December 2005, we retrospectively analyzed 69 patients who were divided into three groups. Group A consisted of patients whose N stage was downstaged, group B of patients whose N stage was the same, and Group C of patients who could not undergo surgery because of disease progression during neoadjuvant chemoradiotherapy. We analyzed and compared the mean survival, three-year survival, mean disease-free survival, and three-year disease-free survival rates for the three groups. **Result:** There were no demographic differences among the groups. The mean survival was 58, 47, and 21 months for groups A, B, and C, respectively. The mean survival was longest in group A, but no statistically significant difference was found on A-B or B-C group comparison ( $p > 0.05$ ). However, a significant difference was noted between group A and group C ( $p : 0.01$ ). Three-year survival rates were 67%, 41%, and 21.6% for groups A, B, and C, respectively, with a statistical difference similar to that seen in mean survival. The mean disease-free survival was 44 months in group A and 45 months in group B, with no statistically significant difference noted. No significant differences were noted in the three-year disease-free survival rates (55.1%, 46.8%). **Conclusion:** There were no significant differences in survival or recurrence rates with changes in N stage after neoadjuvant chemoradiotherapy. However, mean survival, three-year survival, and three-year disease-free survival rates tended to be higher in downstaged patients. Nevertheless, the difference was statistically insignificant, and therefore further studies with more patients and longer follow-up are necessary to clarify the positive effects on the survival and prognosis of downstaged patients.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2008;41:586-590)

**Key words:** 1. Carcinoma, non-small cell, lung  
 2. Survival  
 3. Chemotherapy

\*대구가톨릭대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Daegu Catholic University Medical Center, Catholic University of Daegu School of Medicine

\*\*울산대학교 의과대학 서울아산병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

†본 논문은 제38차 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

논문접수일 : 2008년 4월 14일, 심사통과일 : 2008년 7월 4일

책임저자 : 배지훈 (705-718) 대구시 남구 대명4동 3056-6, 대구가톨릭대학병원 흉부외과

(Tel) 053-650-3046, (Fax) 053-629-6963, E-mail: chb1971@yahoo.co.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

ⅢA기 비소세포폐암 환자에서 수술전 신보조 항암방사선 치료의 효과 및 합병증의 증가 여부에 대해서는 많은 논란이 있고 현재에도 많은 연구가 이루어지고 있다 [1-5]. 또한 최근 신보조 항암방사선치료 후 N2 림프절이 음성으로 전환된 환자들과 신보조 항암방사선치료 후에도 N2 림프절이 양성으로 남아 있는 환자들 사이에 수술 후 생존률 및 재발률의 차이가 있는지에 대해서도 많은 논란이 있다[6-9].

따라서 본 연구는 수술전 종격동경 혹은 흉강경으로 N2 림프절이 해부병리학적으로 양성으로 확인된 ⅢA기 비소세포폐암 환자들을 대상으로 신보조 항암방사선 치료를 받은 후 N2 림프절의 변화를 확인하였고 이에 따른 평균 생존기간, 3년 생존률, 평균 재발기간 및 3년 재발률의 차이에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 1월에서 2005년 12월 사이에 종격동 내시경 혹은 흉강경으로 동측 N2 림프절 양성으로(ⅢA기) 진단받고 신보조 항암방사선치료 후 근치적 절제술을 계획하였던 비소세포폐암 환자들(69명)을 대상으로 의무기록을 조사하여 후향적인 연구를 시행하였고 이들을 3군으로 분류하였다. 신보조 항암방사선치료 후 N2 림프절이 음성으로 전환된 환자군(A군; 24명), 신보조 항암방사선치료 후에도 그대로 N2 림프절이 양성으로 남아있는 환자군(B군; 28명) 및 신보조 항암방사선 치료를 받은 후 수술을 받지 않은 환자군(C군; 17명)으로 구분하여 이들의 평균 생존 기간, 3년 생존률 및 평균 무병생존기간, 3년 무병생존률을 조사해 보고자 하였다. 그러나 65세 이상의 고령 환자들은 수술 전 신보조 항암방사선치료 중 합병증 발생률이 증가할 수 있어 대상에서 제외하였다. 신보조 항암방사선 치료는 종격동 내시경 수술 1~2주 후에 시작하였고 3~4 cycle의 Cisplatin 및 Paclitaxel을 투여하였고 총 4500 cGr의 방사선 조사(180 cGr/day×5 days/wk×5 wks)를 하였다. 추적 관찰 기간은 3~83개월이었고 중앙 추적 관찰기간은 22개월이었다. 통계 처리는 SPSS 12.0 버전을 사용하였고 생존곡선은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고 생존률비교는 log-rank test를 이용하여 p 값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

Table 1. Demographic of the patients

	Group A	Group B	Group C	p-value
Pt. number	24	28	17	
Med. age (Yr)	58 (42~70)	56 (43~72)	58 (50~69)	ns
Sex ratio (M/F)	19/5 (3.8)	25/3 (8.3)	15/2 (7.5)	ns

Table 2. Recurrence during f/u period

	Local recurrence	Distant recurrence	p-value
Group A	1/24	9/24	p>0.05
Group B	3/28	11/28	p>0.05

결 과

중앙 연령은 그룹 A는 58세(42~70), 그룹 B는 56세(43~72), 그룹 C는 58세(50~69)이었고 그룹간의 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 성별비(남성비)도 그룹 A, B, C에서 각각 79%, 89%, 88%로 그룹간 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1). 폐암의 조직형은 선암 및 편평 상피세포암이 그룹 A에서는 58%, 38%, 그룹 B에서는 57%, 43%, 그룹 C에서는 47%, 47%로 대부분을 차지하였고 그룹간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

신보조 항암방사선 치료후 조직학적으로 암세포가 완전 근치된 경우가 6명(11.5%)이었고 T병기 혹은 N병기가 향상된 경우가 34명(65.4%)이었고 TN병기가 향상되지 않은 경우가 12명(23%)이었다. 수술 후 1명(1.9%)에서 폐렴 및 ARDS가 발생하여 장기간 호흡기 치료를 하였으나 회복하지 못하고 수술 후 3개월에 사망하였다. 그룹 A에서 10명(41.7%)이 재발하였고(국소재발 : 1명, 원격재발 : 9명) 그룹 B에서는 14명(50%)이 재발하여(국소재발 : 3, 원격재발 : 11명) 그룹간 통계적으로 유의한 차이는(p>0.05) 보이지 않았다(Table 2).

평균 생존기간은 그룹 A는 58±7개월, 그룹 B는 47±8개월, 그룹 C는 21±4개월로 그룹 A에서 가장 높은 생존 기간을 볼 수 있었으며 3년 생존률 역시 그룹 A, B, C에서 67%, 41%, 21.6%로 그룹 A에서 가장 높은 것을볼 수 있었다. 그러나 그룹 A-B, B-C 사이에서는 통계적으로 유의한차이는 보이지 않았고(p>0.05) 그룹 A-C 사이에서만 통계적으로 유의한 차이를(0.01) 볼 수 있었다(Fig. 1, Table 3).

평균 무병 생존기간은 그룹 A는 44±8개월, 그룹 B는 45±7개월로 통계적으로 유의한 차이는(p>0.05) 보이지 않았고

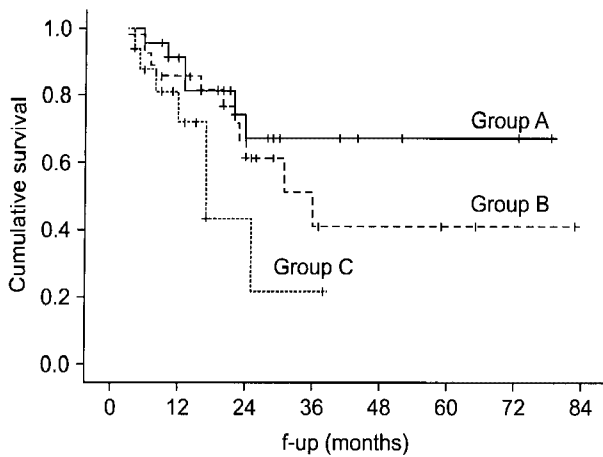


Fig. 1. Cumulative survival curve of each groups. 3 Yr-survival rate of group A, B & C was 67%, 41% & 21.6% respectively (A-B & B-C :  $p > 0.05$ , A-C :  $p = 0.01$ ).

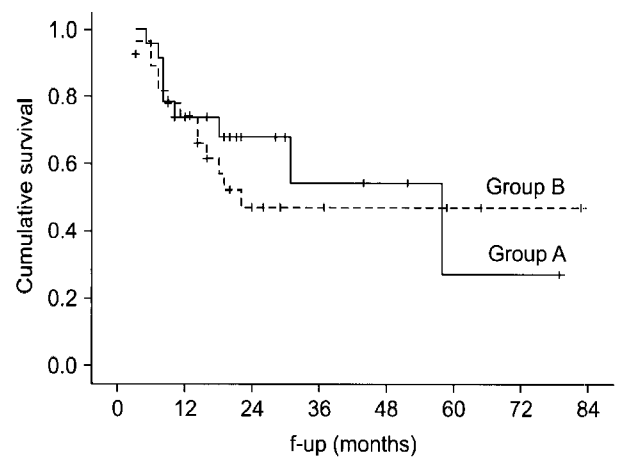


Fig. 2. Cumulative disease free survival curve of each groups. 3 Yr-survival rate of group A & B was 55.1% & 46.8% respectively ( $p > 0.05$ ).

Table 3. Mean survival & 3-Yr survival rate of each groups

	Group A	Group B	Group C
Mean survival (Mo.)	58±7	47±8	21±4
3-Yr survival rate	67%	41%	21.6%

A-B & B-C :  $p > 0.05$ ; A-C :  $p = 0.01$ .

Table 4. Mean disease free survival & 3-Yr disease free survival rate in two groups

	Group A	Group B	p-value
Mean disease free survival (Mo.)	44±8	45±7	>0.05
3-Yr disease free survival rate	49.1%	46.8%	>0.05

3년 무병 생존률도 그룹 A는 55.1%, 그룹 B는 46.8%로 통계적으로 유의한 차이는( $p > 0.05$ ) 보이지 않았다(Fig. 2, Table 4).

## 고 찰

국소 침습적 폐암 환자들의 수술 후 예후, 평균 생존기간 및 5년 생존률은 매우 낮아 이러한 환자들의 생존률을 높이기 위한 많은 연구가 진행되었고 새로운 치료 방법들이 연구되어지고 있다.

Brunelli 등[1]은 570명의 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 연구에서 Gemcitabine/cisplatin 요법을 술전 시행한 그룹과 수술만 시행한 그룹을 비교 분석하여 술전 신보조 항암치료를 받은 군에서 유병률, 사망률이 증가하지 않는다고 보고하였고 Perrot 등[2]도 술전 항암치료가 술후 합병증을 증가시키지 않는다고 하였다. Martin 등[3]은 16년간 단일 병원에서 IIIA기 비소세포폐암으로 수술적 절제술을 받은 환자 353명을 분석하여 수술만 시행한 과거보다 수술 전후로 항암방사선 치료를 시행한 후 3년, 5년 생존률이 향상된 것을 보고하였다. 근래에는 수술 전 항암방

사선 치료를 시행한 후 수술적 절제술을 시행하는 방법이 일부 병원에서 사용되어지고 있지만 항암제의 종류 및 용량, 방사선 조사의 방법 및 용량 등은 센터에 따라 다양하게 시도되어 생존률의 향상을 도모하고 있다. Machtay 등[4]은 etoposide/cisplatin 혹은 carboplatin/paclitaxel regimen 및 radiotherapy (45~54 Gy) 후 수술적 절제술을 받은 환자에서 두 항암제 조합의 결과(생존률, 병리학적 관해율, 국소 통제 및 합병증)를 비교분석해 보았다. Cerfolio 등[5]은 IIIA기 비소세포폐암 환자에서 수술 전 받은 방사선 조사량에 따라 저용량 및 고용량군으로 구분하여 병리학적 관해율, 합병증 및 사망률 발생률을 조사해 보았다. 고용량 방사선 조사를 받은 환자군에서 더 높은 병리학적 관해율 및 유사한 정도의 주요합병증 발생률 및 사망률을 보인다고 보고하였다. Sonett 등[8]도 59 Gy 이상의 고용량의 방사선 조사를 받은 환자군에서 높은 병리학적 완전 관해율을 보고하였고 N2 림프절 음전율 또한 높은 것으로 보고하였으나 이러한 결과들은 단일 병원에서 소수의 환자들을 대상으로 한 후향적인 연구이므로 여러 병원의 많은 환자들을 대상으로한 전향적인 연구를 통해서 입증 받아야 할 것이다.

**Table 5.** Reasons for inoperability

1. Disease progression	10
N3	6
Distant metastasis (lung, brain)	3
SVC obstruction	1
2. CRTx complication	5
Radiation pneumonitis	4
Abscess or necrotizing pneumonia	1
3. Others	2

CRTx=Chemo-radio therapy.

또한 최근에는 N2 림프절 양성인 비소세포폐암 환자에서 수술 전 항암방사선치료를 받은 후 N2 림프절이 음성으로 전환된 환자들(N0-1)과 그렇지 않은 환자들(N2)의 생존율을 비교해보는 연구들이 많이 보고되고 있고 진행되어지고 있다. Granetzny 등[7]은 33명의 IIIA 및 IIIB기 비소세포폐암 환자들을 대상으로 신보조 항암방사선치료(ifosfamide, carboplatin & etoposide 및 총 45 Gy의 방사선 치료) 및 수술적 절제술을 시행 후 중앙 생존 기간이 N2 음성의 경우 34.7개월, N2 양성의 경우 11.4개월로 통계적으로 유의한 차이를(p=0.01) 보였다고 보고하고 있지만 Port 등[10]은 수술전 항암치료를 받은 52명의 IIIA기 비소세포폐암 환자들을 대상으로 N2 림프절이 음전된 환자군과 그렇지 않은 환자군 사이에 5년 생존율을 비교분석해 보았으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다고 보고하고 있다. Waelle 등[11,12]은 신보조항암방사선치료 후 mediastinoscope를 재시행하여 N2 양성인 경우 N0-1에 비해 생존율이 매우 떨어진 것을 확인하였고 따라서 신보조 방사선치료에 반응을 보인 N0-1 환자만 수술을 시행하여 좋은 생존율을 보고하였다.

그룹C 환자들 수술을 받지 못한 원인으로는 신보조 항암방사선치료 중 병기 악화되어 수술이 불가능하였던 경우가 10명으로 가장 많았고 신보조 항암방사선치료의 합병증으로 폐렴이 발생한 경우가 5명이었다. 신보조 항암방사선 치료 후에 검사한 흉부 컴퓨터 단층 촬영상 N3 림프절의 크기가 증가한 경우가 6명이었고 원격 전이가 발생한 경우가 3명(2명 : 뇌, 1명 : 폐)이었고 SVC 폐쇄가 발생한 경우가 1명이었다. 신보조 항암방사선치료의 합병증은 방사선 조사 후 폐렴이 4명에서 발생하였고 폐농양 및 괴사성 폐렴이 1명에서 발생하였다(Table 5).

신보조 항암방사선치료 중 병기가 진행되어 수술을 받지 못한 환자는 10명으로 비교적 많은 수였으나 수술전

신보조 항암방사선 치료를 하고 있는 데도 불구하고 짧은 기간에(2개월 이내) N3 node가 양성으로 판명되었다. 따라서 그 기간에 질병이 진행된 경우도 있을 수 있겠으나 그 보다는 수술 전에 N3 node 혹은 원격장기의 미세전이가 발견되지 못하여 수술전 병기가 저평가된 경우가 더 많았을 것으로 생각된다. 따라서 신보조 항암 방사선 치료를 통하여 반응이 좋은 환자는 병기를 낮춤으로서 수술의 결과를 향상시킬 수 있었고 신보조 항암방사선 치료 중 병기가 악화된 환자 중에는 병기의 저평가를 통해 불필요한 수술을 받는 환자들 있을 수 있어 이러한 환자가 수술 받는 경우를 줄일 수 있었다고 생각된다.

## 결 론

이러한 연구 결과들은 병원에 따라 사용되어지는 항암제의 종류 및 방사선 조사량 등에서 차이를 보이기 때문에 각각의 병원에서의 프로토콜에 따라 결과에 차이를 보일 수 있다고 생각된다. 이에 서울아산병원에서는 수술 전 3~4 cycle의 Cisplatin+Paclitaxel 및 총 45 Grey의 방사선 조사로 신보조항암방사선 치료를 받은 IIIA기 비소세포폐암환자 52명을 대상으로 N2 림프절이 음전된 환자군(N0-1)과 그렇지 않은 환자군(N2) 사이에 생존율 및 무병 생존율을 조사해보았으나 통계학적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 그러나 평균 생존 기간 및 3년 생존율 및 3년 무병생존율은 N2 림프절이 음전된 그룹A에서 더 높은 경향을 보여주었다. 따라서 더욱 더 명확한 결론을 위해서는 더 오랜 기간의 추적 관찰기간 및 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Brunelli A, Xiume' F, Al Refai M, Salati M, Marasco R, Sabbatini A. Gemcitabine-cisplatin chemotherapy before lung resection: a case-matched analysis of early outcome. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1963-8.
2. Perrot E, Guibert B, Mulsant P, et al. Preoperative chemotherapy does not increase complications after nonsmall cell lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2005;80:423-7.
3. Martin LW, Correa AM, Hofstetter W, et al. The evolution of treatment outcomes for resected stage IIIA non-small cell lung cancer over 16 years at a single institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1601-10.
4. Machtay M, Lee JH, Stevenson JP, et al. Two commonly used neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally

- advanced stage III non-small cell lung carcinoma: long-term results and associations with pathologic response.* J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:108-13.
5. Cerfolio RJ, Bryant AS, Spencer SA, Bartolucci AA. *Pulmonary resection after high-dose and low-dose chest irradiation.* Ann Thorac Surg 2005;80:1224-30.
  6. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. *Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival.* Ann Thorac Surg 2000;70:1826-31.
  7. Granetzny A, Striehn E, Bosse U, et al. *A phase II single-institution study of neoadjuvant stage IIIA/B chemotherapy and radiochemotherapy in non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg 2003;75:1107-12.
  8. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. *Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer.* Ann Thorac Surg 2004;78:1200-5.
  9. Takeda S, Maeda H, Okada T, et al. *Results of pulmonary resection following neoadjuvant therapy for locally advanced (IIIA-IIIB) lung cancer.* Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:184-9.
  10. Port JL, Korst RJ, Lee PC, et al. *Surgical resection for residual N2 disease after induction chemotherapy.* Ann Thorac Surg 2005;79:1686-90.
  11. De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, et al. *Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy.* Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:240-3.
  12. De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, et al. *Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients.* Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:824-8.

=국문 초록=

배경: 본 연구는 술전 종격동 내시경 혹은 흉강경을 통한 종격동 림프절 생검을 통해 병리조직학적으로 N2 진단을 받고 신보조 항암방사선치료를 받은 환자에 있어서 신보조 항암방사선치료 후 N병기의 변화에 따른 생존률 및 재발률에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다. 대상 및 방법: 1998년 1월에서 2005년 12월 사이에 조직학적 N2로 확진된 환자 69명을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 이들을 3그룹으로 나누어 신보조 항암방사선치료 후 병기가 낮아진 환자들을 그룹 A, 변화 없는 환자들을 그룹 B, 그리고 신보조 항암방사선 치료중 병기가 악화되어 수술을 진행하지 못한 환자들을 그룹 C로 구분하여 각 그룹간 평균생존기간, 3년 생존률 및 평균무병생존기간, 3년 무병생존률을 조사하였고 이들을 비교분석해 보았다. 결과: 연령, 성별, 폐암의 조직형 및 수술명은 그룹별 유의한 차이는 없었다. 평균 생존기간은 그룹 A, B, C에서 각각 58, 47, 21개월로 그룹A가 가장 높았으나 A-B 및 B-C 사이에는 통계적으로 유의한 차이는 없었고 그룹 A와 C 사이에만 통계적으로 유의한 차이(p: 0.01)를 보였다. 3년 생존률 역시 그룹 A, B, C에서 67%, 41%, 21.6%로 평균생존기간과 비슷한 차이를 보였다. 평균무병생존기간은 그룹 A, B에서 44, 45개월로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았고 3년 무병생존률도 55.1%, 46.8%로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 결론: IIIa 기 폐암 환자에서 술전 항암방사선 치료 후 N 병기가 감소된 그룹A에서 감소되지 않은 그룹 B보다 Mean survival, 3-Yr survival rate 및 3-Yr disease-free survival rate가 더 높은 경향을 볼 수 있었다. 그러나 통계학적 유의성은 없었으므로 더 명확한 결론을 위해서는 향후 더 많은 case 및 오랜 기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 1. 암, 비소세포, 폐  
2. 생존율  
3. 항암치료