

## 서서히 자라는 폐암의 임상적 특성: 6증례 평가

인하대학교 의과대학 인하대병원 내과학교실 <sup>1</sup>호흡기내과, <sup>2</sup>혈액종양내과, <sup>3</sup>영상의학교실, <sup>4</sup>흉부외과학교실

남해성<sup>1</sup>, 양동혁<sup>1</sup>, 김정수<sup>1</sup>, 김현정<sup>1</sup>, 이현규<sup>2</sup>, 이경희<sup>3</sup>, 조재화<sup>1</sup>, 윤용한<sup>4</sup>, 박승민<sup>1</sup>, 이홍렬<sup>1</sup>, 김광호<sup>4</sup>, 류정선<sup>1</sup>

## Clinical Characteristics of Slowly Growing Lung Cancer: 6 Case-Series Evaluation

Hae-Seong Nam, M.D.<sup>1</sup>, Dong-Hyuk Yang, M.D.<sup>1</sup>, Jeong-Soo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hyun-Jung Kim, R.N.<sup>1</sup>, Hyeon Gyu Yi, M.D.<sup>2</sup>, Kyung Hee Lee, M.D.<sup>3</sup>, Jae Hwa Cho, M.D.<sup>1</sup>, Yong Han Yoon, M.D.<sup>4</sup>, Seung Min Kwak, M.D.<sup>1</sup>, Hong Lyeol Lee, M.D.<sup>1</sup>, Kwang Ho Kim, M.D.<sup>4</sup>, Jeong-Seon Ryu, M.D.<sup>1</sup>

Division of <sup>1</sup>Pulmonary and Critical Care Medicine, <sup>2</sup>Hematology, Departments of Internal Medicine, <sup>3</sup>Radiology, and <sup>4</sup>Thoracic Surgery, Inha University Hospital, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Slowly growing lung cancers are quite rare and the leading cause of length time bias and over-diagnosis bias in lung cancer screening. We report 6 cases of slowly growing lung cancer in a tertiary hospital between January 1999 and December 2008. The clinical characteristics of these 6 cases with slowly growing lung cancer were examined. The median age at diagnosis was 68 years (range, 49~72), and 5 patients (83%) were female. The most common histology type was adenocarcinoma (83%). After excluding two patients who showed no change in the tumor size, the median tumor doubling time was 189 months (range, 86~387). The proportion of patients with slowly growing lung cancer appears to be particularly large in women, especially among patients with adenocarcinoma. Our experience shows that slowly growing lung cancers are more heterogeneous and diverse.

**Key Words:** Lung Neoplasm; Adenocarcinoma; Slow Growth

### 서론

폐암은 전세계적으로 암 관련 사망의 중요 원인으로 알려져 있다. 증상 있는 폐암 환자의 75%가 진단 당시 진행성 질환으로 예후가 불량하다<sup>1</sup>. 더구나, 최근에 보고된 미국 암 학회 통계를 보면 생명과학의 눈부신 발전에도 불구하고 모든 병기의 5년 생존율은 약 16%에 불과하며, 국소적인 병변의 경우 5년 생존율은 50%이지만, 이런 초기 병

기에 발견되는 폐암은 16%에 불과하다. 따라서 조기에 무증상에서 폐암을 발견하려는 시도가 여러 나라에서 시행되었으나, 아직까지 선별검사의 효율성은 입증되지 않았다.

폐암을 조기 발견하기 위한 선별검사는 lead time 편견, length time 편견, 그리고 overdiagnosis 편견 등으로 연구에 많은 제한점을 가지고 있다<sup>2</sup>. 특히 서서히 자라는 폐암은 폐암 선별검사에 있어서 length time 편견과 overdiagnosis 편견 등을 유발하는 주요 원인이 됨으로 선별검사의 유효성과 밀접한 관련을 가지고 있다. 최근에는 선별검사에서 저선량 흉부단층촬영이 이용되어지면서 서서히 자라는 폐암에 대한 인지도가 높아졌다.

그러나, 서서히 자라는 폐암의 명확한 기준도 정립되어 있지 않으며, 그 빈도 드물다. 또한 국내에서는 결핵의 이환율이 높아 잘못 오인될 수도 있어, 아직까지 증례 등<sup>3-5</sup>으로 보고되고 있으며, 연구가 미흡한 실정이다. 따라서 본 저자들은 기존에 증례로 보고한 1예(증례 1)<sup>5</sup>를 포함하

This study was supported by INHA University Research Grant (INHA).

Address for correspondence: Jeong-Seon Ryu, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Center for Lung Cancer, Inha University Hospital, 7-206, Shinheung-dong 3-ga, Jung-gu, Incheon 400-103, Korea

Phone: 82-32-890-3738, Fax: 82-32-882-6578

E-mail: jsryu@inha.ac.kr

Received: Jan. 7, 2010

Accepted: Jan. 11, 2010

여 본원에서 폐암으로 진단받고 치료를 시행한 환자들 중 최소한 16개월 전 흉부전산화 단층촬영에서 결절 또는 종양이 발견되었던 6예의 서서히 자라는 폐암 환자들의 증례 보고를 통하여 그들의 임상적 특징을 고찰하고자 한다.

## 증례

### 증례 1

51세 여자 환자로 전신성 홍반성 루푸스와 고혈압으로 약물 치료 중이며, 3갑년의 흡연력을 지니고 있는 환자로 40개월 전 흉부전산화 단층촬영상 우상엽에 2.2 cm의 유리상 음영을 동반한 고립성 폐결절이 관찰되었다. 환자는 수술적 폐조직생검을 권유하였으나, 거부하여 추적 검사 중 40개월이 지나 크기의 변화는 없었으나(Figure 1), 고형부분이 혼재된 변화로 수술적 폐생검 후 선암으로 진단되어 우상엽절제술을 시행받았다. 당시 조직학적 병기는 T1bN0M0였으며, 현재 외래 추적관찰 중이다.

### 증례 2

71세 여자 환자로 안정성 협심증으로 타 병원에서 약물 치료 중 내원 16개월 전 흉부전산화 단층촬영상 발견된 2.4 cm의 우상엽의 유리상 음영의 고립성 폐결절에 대한 정밀검사를 위하여 내원하였다. 비흡연가이며 특이 과거

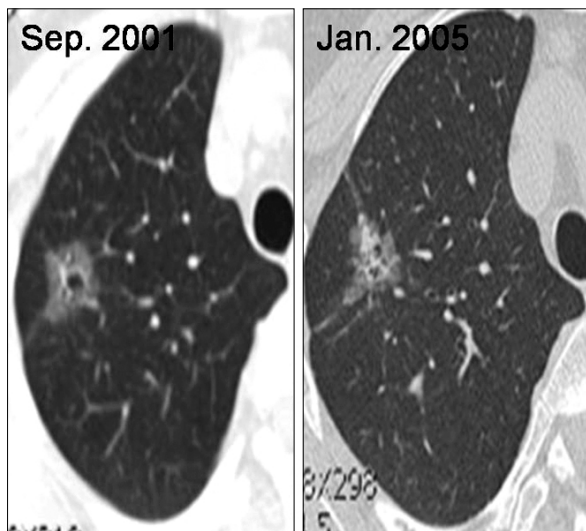
력은 없었다. 본원에서 촬영한 흉부전산화 단층촬영상 크기의 변화는 없었으나, 고형부분이 혼재된 변화로 경피적 세침흡입생검을 시행하였으며 선암으로 진단되어 우상엽 절제술을 시행받았다. 당시 조직학적 병기는 T1bN0M0였으며, 현재 외래 추적관찰 중이다.

### 증례 3

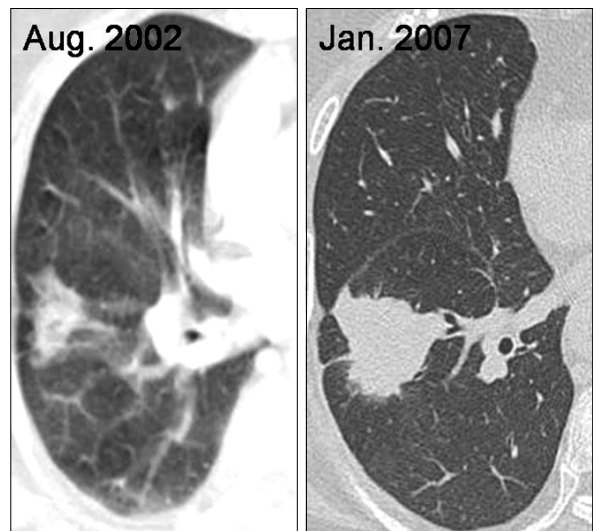
49세 여자환자로 6년 전 타 병원에서 흉부전산화 단층촬영에서 우상부의 2.5 cm의 고립성 폐결절로 본원으로 전원되었다. 비흡연가이며 특이 과거력은 없었다. 본원에서 시행한 경피적세침흡입생검상 악성의 증거는 없어 경험적 항결핵 치료 중 추적 소실 후, 내원 1주일 전부터 비특이적 흉부 불편감으로 내원하였다. 내원 후 시행한 흉부전산화 단층촬영에서는 석회화를 동반한 고형성분의 기존의 고립성 폐결절이 3.4 cm로 증가된 소견이 관찰되었으며, 경기관지 폐생검으로 선암으로 진단되어, 우상엽 절제술을 시행 받았다. 당시 조직학적 병기는 T2aN0M0였으며, 현재 외래 추적관찰 중이다

### 증례 4

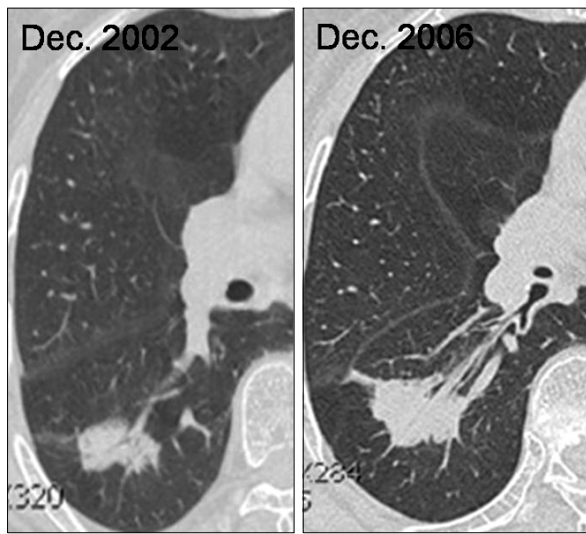
72세 여자환자로 5년 전 운동성 호흡곤란으로 내원하여 시행한 흉부전산화 단층촬영상 우하엽에 2.6 cm의 고립성 폐결절로 조직생검 등을 권유하였으나, 환자가 거부



**Figure 1.** Transverse CT scans obtained 40 months apart in patient 1 show no growth in nodule of right upper lobe (RLU). However, area of solid attenuation is increased. This nodule was confirmed to adenocarcinoma by RUL obectomy.



**Figure 2.** Transverse CT scans obtained 53 months apart in patient 4 (tumor doubling time, 142 months) show increase in size (2.6 → 3.8 cm) of mass in right lower lobe. Area of solid attenuation is also increased. This mass was confirmed to adenocarcinoma by sputum cytology.



**Figure 3.** Transverse CT scans obtained 48 months apart in patient 6 (tumor doubling time, 387 months) show increase in size (3.0 → 3.4 cm) of mass in right lower lobe. This mass was confirmed to adenosquamous carcinoma by percutaneous needle biopsy.

후 추적 소실되었다. 비흡연가이며 특이 과거력은 없었다. 내원 전 타 병원에서 시행된 검진 흉부방사선상 이상 소견으로 내원하였으며, 본원에서 시행한 흉부전산화 단층촬영상 3.8 cm로 증가된 고형성분의 종양이 관찰되었으며(Figure 2), 가래검사서 선암으로 진단되었다. 당시 임상적 병기 T2aN1M0로 수술을 권유하였으나, 거부하여 현재 항암치료 중이다.

**증례 5**

68세 남자 환자로 6년 전 검진 흉부방사선상 이상 소견으로 정밀검사 위하여 본원으로 전원 되었으나, 환자가 거부 후 추적 소실되었다. 내원 2년 전 타 병원에서 시행한 흉부전산화 단층촬영에서 7.1 cm의 종양이 우하엽에서 관찰되었으나, 검사 등 시행하지 않고 지내오다, 기침, 가래 등의 증상의 악화로 내원하였다. 15갑년의 흡연가이며 기관지 확장증으로 간헐적인 약물치료력 외에는 특이 과거력은 없었다. 내원 후 시행한 흉부전산화 단층촬영에서 9 cm로 증가된 석회화를 동반한 고형부분의 종양이 관찰되었으며, 경피적 세침흡입생검상 악성세포의 관찰로 우중엽과 우하엽의 2엽절제술을 시행받았다. 당시 조직학적 진단은 T3N0M0였으며, 현재 보조항암화학요법 중이다.

**Table 1.** Clinical characteristic of six patients with slowly growing lung cancer

	Median (range) or n (%)
Female	5 (83)
Age at diagnosis, yr	68 (49~72)
Smoking	
Current	2 (33)
Never	4 (67)
Tumor doubling time, mon*	189 (86~387)
Histology type	
Adenocarcinoma	5 (83)
Adenosquamous carcinoma	1 (17)
Attenuation on CT at the diagnosis	
Semisolid	2 (33)
Solid	2 (33)
Solid+calcification	2 (33)
Tumor size on CT at the diagnosis, cm	3.4 (2.4~9)
EGFR mutation (n=5)	3 (60)

\*Excluding two patients who had no change of tumor size.

**증례 6**

69세 여자 환자로 4년 전 흉부전산화 단층촬영상 우하엽의 3.0 cm의 고립성 폐결절로 조직검사를 권유하였으나, 거부 후 추적 소실되었다. 비흡연가이며 당뇨로 약물 치료 중이며, 결핵 치료력이 있었다. 백내장 수술을 위해 시행한 흉부방사선상 이상 소견으로 다시 내원하여 시행한 흉부전산화 단층촬영상 3.4 cm로 증가된 고형성분의 종양이 관찰되어(Figure 3) 경피적 세침흡입생검을 시행하였으며, 선-편평상피세포암으로 진단되었다. 당시 임상적 병기는 T2aN3M0로 현재 항암치료 중이다.

**고 찰**

최근에 Detterbeck과 Gibson<sup>6</sup>이 보고한 종설에서는 폐암의 평균 종양배가시간은 선별검사의 방법에 따라 건강 검진상 진단된 경우 135일, 흉부방사선사진을 통한 선별 검사에서는 150일, 흉부전산화단층촬영을 통한 선별 검사에서는 480일로 다양한 성장률을 보이며, 흉부전산화단층 촬영의 도입은 더 많은 서서히 자라는 폐암의 비율을 증가시켰으며, 이런 폐암의 종양배가시간의 다양성과 이질성 등으로 기존의 Gompertzian 또는 exponential 성장 모델로 생존기간 등을 예측하기가 어려우며, 폐암의 자연경과 등을 이해함에도 어려움을 지적하였다. 그들은 또한 흉부

전산화단층촬영에 의한 서서히 자라는 폐암의 높은 발견율은 overdiagnosis 등을 초래할 수 있음을 지적하였다. 이런 폐암의 종양배가시간은 여성이 남성보다 약 2배 길며<sup>7,8</sup>, 조직형에 따라서도 비소세포암에서는 편평상피세포암, 선암, 기관지폐포세포암 등의 순서로 길어지며, 소세포암은 비소세포암보다 더욱 짧은 시간을 가지고 있다<sup>6</sup>. 특히 폐암의 조직형 중 선암은 두드러진 이질성과, 다양한 종양배가시간을 가지고 있음이 알려져 있다<sup>9</sup>.

본 증례의 여섯 환자들의 임상적 특징에 대하여 Table 1에 요약하였다. 본 증례에서 사용된 임상적 또는 병리학 적 병기는 2007년에 개정된 폐암 병기를 이용하였으며<sup>10</sup>, 종양배가시간은 1956년 Collins 등에 의하여 제시되어 1971년 Joseph 등<sup>11</sup>이 폐 전이 암에서 수술절제를 평가하기 위해 계산, 분석하였던 아래의 방법을 사용하였으며, 각각의 직경은 흉부전산화 단층촬영의 폐창(lung window setting)에서 결절 또는 종양의 긴 직경으로 측정하였다.

$$TDT = (\text{time}^a \times 0.231) / \ln^b(\text{second diameter} / \text{first diameter})$$

<sup>a</sup>Time is the difference in days between the first diameter measurement and the second diameter measurement, <sup>b</sup>Natural logarithm

본 증례의 결과에서는 서서히 자라는 폐암의 세포형은 선암이 5명(83%)이었으며, 다른 1명의 세포형은 선암과 편평상피세포암이 혼합된 선-편평상피세포암이었다. 또한 1명을 제외한 5명(83%)의 환자가 여성이었으며, epidermal growth factor receptor (EGFR) 돌연변이 검사가 시행된 5명의 환자 중 3명(60%)에서 돌연변이가 존재하였다. 종양배가시간은 크기의 변화가 없어 무한대로 측정된 2명을 제외하고, 다른 4명의 중앙값은 189개월(5,675일)이었다. 이는 기존의 연구 등에서 선암과 여성에서 서서히 자라는 폐암의 빈도가 높음과 일치하나, 종양배가시간은 중앙값이 189개월(5,675일)로 15년 이상의 긴 시간이 측정되었으며, 더구나 2명의 환자는 각각 40개월, 16개월 동안 크기의 변화를 보이지 않은 경우였다. 이는 다른 보고 등에서 보고된 폐암의 종양배가시간보다 더 긴 시간으로, 폐암의 종양배가시간은, 특히 선암과 여성에 있어서, 이미 알려진 사실보다 더욱 다양한 이질성과 복잡성을 지니고 있음을 추정할 수 있는 부분이며, 이에 대한 향후 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

서서히 자라는 폐암은 1990년 후반부터 몇몇 보고에서 적지 않은 경우에서 존재함을 보고하여 왔으나, 종종 존재

의 임상적 중요성을 인지하지 못하여 왔다<sup>8,12,13</sup>. 영상의학적 기술의 발달과 함께 조기 폐암 선별검사서 저선량 흉부단층촬영이 이용되기 시작하였으며, 2000년 초부터 보고된 결과에서는 높은 선암의 발견율과 수술이 가능한 병기의 비율이 높아졌다<sup>7,14,15</sup>. 이는 진행된 폐암의 유병률을 낮추는 효과(staging shift)는 가져왔으나, 아직까지 사망률을 낮출 수 있을 것인가에 대해서는 확실하지 않은 실정이다. 이러한 문제는 서서히 자라는 폐암 등이 선별 그룹에서 무증상 상태에서 더 많이 발견되는 length time 편견과 그의 극단적인 또 다른 형태인 overdiagnosis 편견을 초래하여 결과적으로 생존율의 향상을 가져오는 편견의 원인을 제공한다<sup>2</sup>. 이런 편견 등의 문제로 조기 폐암의 선별검사에 대한 유효성에 대하여 많은 의문이 제기되어 왔으며, 무작위, 대조군 연구의 필요성이 제기되어, 현재 미국과 유럽 등에서 무작위 임상 시험이 진행 중이다. 따라서 서서히 자라는 폐암에 대한 임상적 특징과 분자유전학적 특징 등에 관한 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로, 본 6증례를 통한 서서히 자라는 폐암의 임상적 특징은 여성에서, 특히 선암인 경우 많으며, 그들의 다양한 종양배가시간과 분자유전학적 차이 등은 기존의 사실보다 더 많은 다양성과 이질성을 지니고 있음을 암시한다. 서서히 자라는 폐암이 다른 폐암들과 구별될 수 있는 임상학적 특징과 분자유전학적 특징 등을 조사하기 위해 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest* 2006;130:1211-9.
2. Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1627-33.
3. Jeong HC, Lee SY, Oh YH, In KH, Kim HG, Yoo SH. An adenocarcinoma of lung with unusual very slow growth: a case report. *J Lung Cancer* 2006;5:51-4.
4. Kwon KD, Kim JH, Kim DY, Choi MH, Choi JH, Shin DW, et al. A case of adenocarcinoma presenting a solitary pulmonary nodule that grows slowly over 10 years. *Tuberc Respir Dis* 2008;64:318-23.
5. Yoon BK, Kim EJ, Kim DI, Lee KH, Ryu JS, Kwak SM, et al. A case of adenocarcinoma presenting a solitary pulmonary nodule that showed no growth over 4 years. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:326-9.
6. Dettner FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008;3:781-92.

7. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;73:1252-9.
  8. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 2007;242:555-62.
  9. Hillerdal G. Indolent lung cancers: time for a paradigm shift: a review. *J Thorac Oncol* 2008;3:208-11.
  10. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
  11. Joseph WL, Morton DL, Adkins PC. Prognostic significance of tumor doubling time in evaluating operability in pulmonary metastatic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;61:23-32.
  12. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:763-8.
  13. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16.
  14. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297:953-61.
  15. Bepler G, Goodridge Carney D, Djulbegovic B, Clark RA, Tockman M. A systematic review and lessons learned from early lung cancer detection trials using low-dose computed tomography of the chest. *Cancer Control* 2003;10:306-14.
-