

폐암에서의 예후추정인자

원광대학교 의과대학 내과학교실

정 은 택

Prognostic Factors in Lung Cancer

Euntaik Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

폐암은 조직병리학적 소견에 의해 크게 4가지 즉 편평상피암, 선암, 대세포암 그리고 소세포암으로 분류된다. 이들의 종양용적배가시간은 편평상피암과 대세포암이 90일, 선암이 180일 그리고 소세포암이 30일 정도로서 폐암중 소세포 폐암이 가장 성장이 빠른 종양이다. 이런 폐암의 생물학적 속성에 의해서 편평상피암, 선암, 대세포암은 조직 병리학적 소견은 서로 다르나 임상양상 즉 치료의 방법, 치료에 대한 반응, 임상 경과 및 예후가 유사하여 비소세포 폐암군(NSLC, non-small cell lung cancer)으로 구분하고, 이에 비해 현저하게 종양의 진행속도가 빨라 비소세포 폐암군과 구별되는 소세포 폐암군(SCLC, small cell lung cancer)으로 양분하고 있다.

폐암은 지난 20-30년 동안의 많은 노력의 결과에도 불구하고 치료에 있어서의 성과는 만족스럽지 않으나 진단방법, 병기설정, 임상 경과의 파악 그리고 분자 생물학적 방법에 의한 폐암의 종양생물학적 특성 등은 연구의 많은 진보를 가져왔다. 특히 폐암의 진단과 함께 질병 예후의 판정은 그 동안의 경험의 축적과 많은 연구보고의 결과로서 매우 많은 발전이 있어왔다. 예후판정에 있어서 현재까지 가장 중요한 역할을 하고있는 것은 TNM 병기 설정이다(T: 원발종양의 크기 N: 주위 림프절 침범 M: 원격전이). TNM 병기설정은 치료방법의 선택뿐 아니라 예후 추정에도 그 기능이 중요하다. 환자의 생리적 상태를 나타내는 performance status(PS) scale의 본래의 의도는 항암 치료에 대해 견딜 수 있는가의 판정에 있었으나 비소세포 폐암에서는 예후의 추정에도 비교적 유의한 관계설정을 나타내 주고 있다. 또 조직 병리학적 차이에 따라

각각 다른 예후관계 즉 선암이 편평상피암 보다 치료 후 원격전이가 많아 예후가 좋지 않고, 소세포 폐암중에서 전형적(classic type) 소세포 폐암보다 변형적(variant type) 소세포 폐암의 예후가 불량하다는 소견들도 최근 들어 규명되었다.

최근에 종양의 분자 생물학적 연구가 활발함에 따라서 종양의 생물학적 특성 등이 밝혀지고 있으며, 특히 발암과정에 관여하는 여러 유전학적 인자에 대한 연구 결과에 힘입어 종양세포성장, DNA 함량, 암유전자, 암억제유전자, 종양성장인자 등 각각의 인자와 폐암의 성장, 임상 경과 및 예후와의 관계설정이 이루어지고 있어 TNM 병기, PS scale, 조직학적 소견과 함께 폐암의 생물학적 특성이 예후 추정의 중요한 방법으로 인식되고 있다.

해부학적 병기

1. 비소세포 폐암에서의 TNM 병기별 예후

1946년에 Denoix에 의해 종양의 T(tumor size) N(lymph node involvement) M(distant metastasis)방식이 소개된 후에 1974년에 AJC(American Joint Committee for Cancer staging)에 의해 폐암의 TNM 병기설정¹⁾이 구체적으로 확정되어 널리 쓰이다가(AJC법), 1986년에 Mountain에 의해 수정된 New International staging²⁾이 지금은 보편적으로 사용되고 있다(NI법). 현재 사용되는 NI법은 종양의 크기와 인접 기관 침범의 정도에 따라서 T₁: 종괴 장경 3cm 미만으로서 1개 폐엽안에 국한된 경우 T₂: 장경 3cm 이상인 경우 T₃: 흉막, 흉벽, 횡격막, 심낭

Table 1. NSCLC Staging Definition

Tumor	
TO	No tumor
TX	Positive cytology, no apparent tumor
TIS	Carcinoma <i>in situ</i>
T ₁	Tumor < 3cm diameter, no visceral pleural or lobar bronchial involvement
T ₂	Tumor < 3cm diameter, visceral pleural or > 2cm from carina
T ₃	Direct extension to pleura or chest wall, or < 2cm from carina
T ₄	Invades heart, great vessels, esophagus, trachea, carcina, vertebrae or malignant pleural effusion
Nodes	
N ₀	No involvement
N ₁	Peribronchial or ipsilateral hilar
N ₂	Ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes
N ₃	Contralateral mediastinal or hilar lymph nodes; any supraclavicular or scalence nodes
Metastasis	
M ₀	None detected
M ₁	Any

Table 2. Stage Grouping and Survival for NSCLC (New International Method)

Stage	Definition	5-Year Survival	
		Clinical Staging	Surgical Staging
I	T ₁ or T ₂ ;N ₀ ;M ₀	45%	60-85%
II	T ₁ or T ₂ ;N ₀ ;M ₀	25-30%	~45%
III _A	T ₁ or T ₂ ;N ₀ ;M ₀	~15%	~25%
	T ₃ ;N _{0, 1 or 2} ;M ₀		
III _B	T ₁₋₄ ;N ₃ ;M ₀	<5%	
	T ₄ ;N _{0, 1 or 2} ;M ₀		
IV	Any T, any N, M ₁	~1%	

Table 3. AJC Staging

Occult carcinoma	TX, N ₀ , M ₀
Stage I	T ₁ , N ₀ , M ₀ ; T ₁ , N ₁ , M ₀ ; T ₂ , N ₀ , M ₀
Stage II	T ₂ , N ₁ , M ₀
Stage III	T ₃ with any N or M; M ₂ with any T or M
	M ₁ with any T or N

을 침범하거나, carina로부터 2cm 이내에 종괴가 발견된 경우 T₄: 종격동 기관 즉 심장, 대동맥, 대정맥, 기관, 식도, 척추의 침범이 확인되거나, 악성흉막저류액 또는 carina 주위에 종괴가 발견된 경우, 주위 림프절 침습의 범위에 따라서 N₀: 림프절 침습이 발견되지 않은 경우 N₁: 동측의 기관지 주위나 동측의 폐문부 림프절의 침습 N₂: 동측 종격동 림프절, carina 하방 림프절의 침습 N₃: 반측의 종격동, 폐문부 또는 양측 쇄골상부 림프절 침습, 원격전이의 여부에 따라 M₀, M₁으로 구분하여 TNM 병기를 설정한다(Table 1, 2).

비소세포 폐암에 있어서 NI법 TNM 병기 I, II, IIIa 까지는 수술이 가능하며, IIIa, IIIb는 방사선 요법, IV는 화학요법을 기본원칙으로 하며, 이에 의한

각 임상적병기별 예후와 개흉에 의해 정확히 다시 결정된 병기별의 예후는 Table 2와 같다. 1990년 이전에 사용되었던 AJC법(Table 3)은 NI법에 비해 NI법의 T₃, T₄를 함께 T₃로, N₂, N₃를 N₂로 하고 NI법의 III, IV 병기를 III 병기 하나로 단일화하였으며, 그리고 NI법은 T₁N₁M₀, T₂N₁M₀을 II 병기로 하나 AJC법은 T₁N₁M₀은 I병기로 하고, T₂N₁M₀만을 II병기로 하였다. Naruke등³⁾은 각 병기별로 5년 생존율을 분석한 결과 NI법의 같은 II병기중 T₁N₁M₀은 52.5%, T₂N₁M₀은 40.0%(Table 4)으로서 T₁N₁M₀은 I병기와 유사함을 발견하였다. 이러한 생존율에 있어서의 불일치점은 Mountain 자신의 보고²⁾(Table 4, 5년 생존율 T₁N₁M₀ 54.1%, T₂N₁M₀ 40.0%)에서도 지적되었다. 그리하여 최근에는 T₁N₁M₀을 AJC법처럼 I 병기에 넣고, T₂N₁M₀만을 II병기로 하는 방법이 치료선택뿐 아니라 예후추정에 있어서도 비교적 일치하는 것이라고 공감 받고 있다.

Table 4. Postsurgical Survival according to TNM Classification

TNM Subset	Mountain		Naruke	
	No. Patients	5-Year Survival(%)	No. Patients	5-Year Survival(%)
T ₁ N ₀ M ₀	429	68.5	245	75.5
T ₂ N ₀ M ₀	436	59.0	241	57.0
T ₁ N ₁ M ₀	67	54.1	66	52.5
T ₂ N ₁ M ₀	250	40.0	153	40.0
T ₃ N ₀ M ₀	57	44.2	106	33.3
T ₃ N ₁ M ₀	29	17.6	85	39.0
Any N ₂ M ₀	168	28.8	368	15.1

Table 5. Accuracy of CT Scans: Influence of Node Size

Size(cm)	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Accuracy(%)	Prediction Index(%)	
				Positive	Negative
< 1	94	70	80	70	94
1.0	78	78	78	67	87
1.5	71	93	85	82	92
2.0	41	95	77	81	76

2. CT에 의한 림프절침습 판정에 있어서의 문제점

CT의 보급에 의해서 폐암의 N병기 판정은 종격동 내시경 등의 관혈적 방법에 의하지 않고도 매우 간편하게 할 수 있게 되었다. 림프절 전이의 CT 판정은 림프절의 밀도, 외형, 변연부 모양등이 고려되었으나, 현재는 크기만이 악성침습판정의 유일한 기준이 되고 있다.

종격동 림프절의 악성침습판정의 기준은 장경 1.0cm 또는 1.5cm를 기준으로 한 보고들이 있다(Table 5). 장경 1.0cm를 기준으로 할 경우 예민도 78%, 특이도 78%, 정확도 78% 이나, 장경 1.5 cm를 기준으로 할 경우에는 예민도 71%, 특이도 93%, 정확도 85%에 이른다. 부검에 의하면 장경 1.0cm 미만인 경우에 악성침습은 거의 발견되지 않으며, 장경 1.5cm 이상인 경우에는 94%~97%에서 악성침습이 발견되었고 장경 1.0~1.5 cm인 경우에는 50%에서 악성침습이 발견되었다⁴⁾.

종격동 정상 림프절들은 종격동 내의 위치에 따라서 각기 크기의 차이가 있다⁵⁾. 즉 정상 평균치가 carina하부 림프절은 12mm, 우측하기도 주변부, 우

측기도기관지 이행부 림프절은 10mm, 나머지는 8mm 였다. 이러한 차이를 감안하여 carina주변부, 하기도 주변부, 대동맥 폐동맥주위, 우측 기도기관지 이행부의 림프절은 장경 1.5cm 기타 부위는 장경 1.0cm을 악성침습 기준으로 구분하여 정확도를 높이기도 하였다⁶⁾. 저자도 이러한 방향을 채택하였더니, 일률적으로 악성침습기준을 장경 1.0cm(정확도 75%) 장경 1.5cm(정확도 78%)로 한 것보다 좋은 정확도 81%를 얻었다.

폐암이 종격동 림프절 침습시에 단일결절 침습, 또는 복수결절 침습에 따라 예후가 달라진다. Martini⁷⁾에 의하면 병기 IIIa 중 N₂인 경우에 술후 5년 생존율이 종격동 림프절 단일결절 악성침습시에 34%이나, 2개이상 복수결절 침습시에는 9%로서, 현저한 차이가 나타난다고 보고하였다. 더우기 단일 N₃보다 다발성 N₂의 예후가 오히려 불량하다는 보고도 있다.

즉 CT에 의한 N병기 판정에 있어서 종격동 림프절의 크기에 의한 단순 병기 판정에서 더욱 나아가 악성침습결절의 수의 의한 예후추정의 고려가 있어야 한다. 그 외에 PET(positron emission tomography)가 임상에 이용되면서, 폐의 소결절에 있어서 악, 양성 의 감별, 폐암의 미소전이 발견 등에 의의가 있다는

결과가 인정되고 있다⁸⁾. 최근 들어서는 PET에 이용되는 F18 fluorodeoxyglucose(FDG)와 methionine-11C 중에서 methionine-11C가 폐암치료의 효과판정에 이용가능함이 보고되었다. 즉 폐암 치료 중에 종괴크기의 감소와 종양세포의 변화, 특히 림프절 침습, 원격전이 부위에서의 감소에 비례하여 methionine-11C 흡수의 감소가 감지되며, 치료전과 치료중의 또는 치료후의 methionine-11C 흡수 변화와 생존율이 비례함을 보고하기도 하였다⁹⁾.

그러나 MRI(magnetic resonance imaging)는 현재까지 폐암의 해부학적 개념, 생물학적 특성 파악에 있어서 CT 보다 우월하다는 점은 발견되지 않고 있다. 폐암의 흉곽 외의 호발 원격전이 장소는 골, 뇌, 간 및 골수이며 이곳으로의 전이가 임상적으로 의심되지 않는다면 굳이 골주사, 뇌CT, 간주사 및 골수 생검등은 실시하지 않는 것이 일반적으로 공인된 의견이다. 그러나 흉부CT 촬영 시에 상복부도 같이 촬영하여 간 및 부신을 확인하는 것은 권장되고 있다.

3. 종괴 절제 범위에 따른 예후의 차이

전신마취술에 기관내삽관법이 도입된 이후로 1933년 Graham 등이 처음 폐암에서 폐절제술(pneumonectomy)이 시작되어 20여년동안 폐암의 기본 수술법으로 이용되었으며, 1950년 Churchill 등이 폐엽절제술(lobectomy)이 폐절제술보다 폐암 수술에 있어서 수술 후 성적이 좋았다고 보고하였다. 이어 1960년대에는 폐소엽절제술(segmentectomy), 더 나아가 Jensik 등에 의해 부분절제술(wedge resection)이 도입되어 현재까지 이용되고 있다. 같은 병기일 경우 소엽절제술 또는 부분절제술이 폐엽 또는 폐절제술보다 수술 후유증 특히 폐기능 저하 등이 감소되는 이점이 있으나 원병소에서의 재발, 5년 생존율 등에서 훨씬 불리함이 Ginsberg등¹⁰⁾에 의해 보고되었다. 즉 I 병기일 경우에 국소재발률 및 5년 생존률이 폐소엽절제술을 할 경우에 17.2%, 50%이나 폐엽절제술을 할 경우에는 6.4%, 68%로서 훨씬 양호함이 보고되었다. 결과적으로 비록 T₁의 작은 종괴라 할지라도 폐엽절제술이 예후에 있어서 훨씬 유리하다.

폐암 수술시에는 비록 림프절 침습이 없더라도 전 종격동의 림프절 제거가 병기의 정확한 측정뿐 아니라 예후개선에 매우 중요하므로 반드시 이루어져

Table 6. SCLC Staging

Limited	Tumor confined to chest plus supraclavicular nodes, but excluding cervical, axillary nodes
Extensive	Tumor outside of above confines

야 한다.

4. 소세포 폐암에서의 TNM 병기

일반적으로 TNM 각각의 판정은 비소세포 폐암과 같으며, 소세포폐암은 종양성장이 매우 빠르므로(종양 용적 배가시간 : 30일), 일반적으로 외과적 치료의 대상은 아니다. 그래서 병기의 분류도 간단하게 제한기(limited stage)와 전이기(extensive stage)로 이분하여 사용한다(Table 6). 즉 흉곽 내에만 국한되어 있으면 제한기, 흉곽외로 전이되어 있으면 전이기로 간주하며, 흉곽내 일지라도 양측 폐침범, 심낭과 흉막 저류액이 발견되면 전이기로, 그리고 흉곽외일지라도 양측 경부 림프절 침습, 회귀후두신경 침범, 상대정맥 증후군은 제한기로 간주하여 치료에 임한다.

소세포 폐암은 매우 예후가 불량하여 특히 전이기는 제한기보다 매우 불량하다. 기존의 소세포폐암 병기 분류법은 예후추정보다는 치료선택에 있어서 방사선 치료의 대상을 결정하는데 초점이 있으므로 같은 전이기라 할지라도 심낭과 흉막강의 저류액이 있으면 비록 방사선 치료의 대상은 아닐지라도 예후에 있어서는 제한기에 해당된다.

생리적 병기

1. Performance Status(PS) Scale

생리적 병기는 폐암에 대한 폐절제술, 다량의 방사선 요법, 그리고 집약된 항암화학요법에 환자가 얼마나 견딜 수 있는가를 측정하기 위한 것이다. 생리적 병기에 영향을 미치는 주 인자는 심폐기능, PS scale인데, 이중 특히 PS scale이 매우 중요하다. PS scale은 일상 일일 생활중 활동 가능한 시간의 양을 가지고 측정하는데, 0~100으로 세분하는 Karnofsky 법과 간단히 0~4로 구분하는 Zubrod법 또는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)법

Table 7. Influence of Pretreatment Performance Status on Survival of 5022 Men with Inoperable Lung Cancer

Performance Status Scale		Definition	Median Survival(wk)	% of Patients in Group
ECOG(Zubrod)	Karnofsky			
0	100	Asymptomatic	34	2
1	80-90	symptomatic, fully ambulatory	24-37	32
2	60-70	symptomatic, in bed <50% of day	14-21	40
3	40-50	symptomatic, in bed >50% of day but not bedridden	7-9	22
4	20-30	Bedridden	3-5	5

이 있는데 일반적으로 간편한 Zubrod법이 많이 사용된다(Table 7). 증상이 없으면 0, 타인의 도움 없이는 일체의 거동이 불가능한 상태는 4로 하며, 비록 증상이 있으나 일상 거동에 지장이 없으면 1, 하루중 취침을 제외한 시간중 50%이상 거동 가능하면 2, 50%이상 거동 불가능하면 3으로 간단히 측정한다¹¹⁾. 일반적으로 Zubrod PS 1까지는 근치적 수술이나 방사선 및 화학요법에 비교적 전될 수 있다. PS 2라면 상당한 고려가 필요하며, PS 3이라면 환자에게 고통을 주는 합병증의 처치 외의 치료는 불필요하며, PS 4라면 영양공급, 고통경감의 처치는 불필요하다.

Stanely 등¹¹⁾은 1968년부터 1978년까지의 폐암환자 5,000명을 대상으로 예후 영향인자를 확인하였다. 결과에 의하면 가장 중요한 예후인자는 PS 였으며 그 다음이 TNM 병기, 체중감소였다. Finkelstein등¹²⁾은 1986년에 ECOG 대상 893명에서 예후인자를 검색한 결과 PS scale, 원격전이 여부, 체중감소, 성별(여성이 양호)이 유의한 인자라고 보고하였다. 양 보고 모두 종양의 크기, 조직병리학적 소견, 연령 등은 예후에 미치는 영향이 미미하다고 하였다. 폐암에서의 연령은 수술의 후유증 내지는 사망률에는 영향이 있지만, 전반적인 예후에는 영향이 없다는 것이 지금까지의 보고이다^{11, 13)}. 그리고 진단 당시 이전 6개월 동안에 4.5kg (10 pound)이상의 체중감소가 있었다면 이것은 예후의 불량을 예견하는 것이다¹²⁾.

특히 Stanely등은 비소세포 폐암에서 PS scale을 가지고 환자의 생존기간을 예측할 수 있다고 하였다¹¹⁾. 즉 Zubrod PS 0일 때는 평균 34주, 1일 때는 24~27주, 2일 때는 14~21주, 3일 때는 7~9주, 4일 때는 3~5주의 생존기간이 확인되었다(Table 7). 즉 결

과적으로 생존기간의 예측에는 PS scale이 TNM보다 유의함을 시사하였다.

2. 심폐기능

진단전 3개월 이내에 심근경색증이 확인된 폐암환자에서 수술을 시행할 경우 20%이상에서 심근경색증이 재발하여 사망케되므로 절대금기이다. 3~6개월 사이에 심근경색증의 의심스런 증상이 있었다면 충분한 검사가 수술 전에 이루어져야 하며, 특히 협심증이 충분히 치료되지 않았다면 핵의학적 검사, 관상동맥 조영술에 의해 확인하고 내과적 치료 후에 수술에 임하여야 한다. 그리고 조절이 잘 되지 않는 위험스런 부정맥은 일반적으로 대단히 위험하므로 수술이 금기이다¹⁴⁾.

수술에 임하는 폐암환자는 반드시 폐 기능의 평가가 있어야 한다. 수술후 잔여 FEV₁이 0.8L 이하이면 결국 호흡부전에 빠지고 만다. 그리고 술전 FEV₁이 2.5L 이상이면 한쪽 폐의 완전절제도 가능하다. 그러나 FEV₁이 1.0L 이하라면 어떠한 형태의 폐암수술도 불가능하다. 수술전 FEV₁/FVC가 50%이상이거나 FEV₁이 2L 이상이면 어떠한 형태의 폐절제술도 가능하다.

동맥혈가스 검사에서는 PaCO₂가 45mmHg 이상이면 폐암 수술이 불가능하다. 폐기능 검사 항목에서 수술후 상태를 예견할 수 있는 항목은 FEV₁과 PaCO₂이고, PaO₂는 예견에 기여하지 못하며 운동부하후 폐기능검사나 폐동맥압은 그 역할이 현재 확실하지 않다. 결과적으로 FEV₁>2.0L, FEV₁/FVC>0.50, PaCO₂<45mmHg라면 폐암수술후의 폐기능 장애는 염려하지 않아도 된다¹⁵⁾.

폐암의 폐절제에 의해서 기능적 부분이 소실되므로써 발생하는 폐기능 소실분을 측정하여 수술후의 폐기능을 예견하는 것은 매우 중요하다. 지금까지 확립된 바로는 수술후의 FEV₁이 환자의 추정정상 FEV₁의 33%~40%에 못미치던지 또는 수술후의 FEV₁이 0.8L미만이라면 수술 자체도 위험할 뿐 아니라, 수술후의 폐기능 장애도 현저하여 정상생활의 영위가 불가능하다¹⁶⁾. 그러므로 절제될 부분에 의해 소실될 폐기능을 예견하는 것은 중요하며 이의 측정 방법은 여러 가지 제시되고 있으나 현재 많이 쓰이는 방법은 핵의학적인 방법이다. 폐에 있어서 폐기능의 측정은 환기주사(ventilation scan)와 관혈주사(perfusion scan) 모두 같이 일치한다. 폐의 관혈주사후에 양폐의 핵량을 정량하여 양폐의 폐기능분담률을 계측한다.

$$\text{Expected loss of function} = \frac{\text{preop. FEV}_1 \times \% \text{ function of ipsilateral lung} \times \text{resected segments}}{\text{total segments of ipsilateral lung}}$$

예를 들면 우중엽절제술이 예정될 경우에 우폐의 핵량이 55%라면 소실될 폐기능분은 55%중 우폐 10개 분엽중 우중엽의 2개 분엽이 차지하는 비율 즉 55%×2/10로서 수술전 FEV₁의 11%가 소실된다¹⁷⁾. 이 방법이 보편적으로 이용되나. 폐기능에 있어서 폐의 전 분엽이 똑같은 기능분담을 하지 않는다는데에 문제점이 지적된다. 폐는 원추형이므로 상엽부분이 하엽부분보다 분엽당 용적이 작으며, 하엽에 비해서 상엽은 residual volume의 비율이 높다. 즉 우상엽의 한 분엽의 기능분담이 우하엽의 한 분엽과 같을수 없으므로 이에 대한 고려가 있어야 한다. 즉 각 폐를 상, 중, 하엽으로 구분하여 각 폐엽별로 핵량을 정량하고 각 폐엽에 해당하는 분엽수로 나누어 각 분엽의 폐기능분담률을 계측하고 폐기능소실분을 예견한다.

조직병리학적 소견

1. 편평상피암과 선암의 예후 비교

일반적으로 소세포 폐암의 성장과 전이가 비소세포 폐암보다 월등하게 빠르므로 서로의 임상상은 확연히 구분된다. 그리고 비소세포 폐암은 서로 임상양상이 비슷하여 동일군으로 통칭하나 예후에 있어서는 편평상피암과 선암간의 차이가 있다.

Matthews등¹⁸⁾은 폐암의 수술 당시에 편평상피암은 종양 근처 전이가 17%, 원격전이가 17%였으며, 선암은 종양 근처 전이는 3%인데 반하여 원격전이는 40%에 다다름을 확인하였다. 더 나아가 Pairolero 등¹⁹⁾은 병기 I로 수술 받은 폐암환자중 재발한 경우를 분석한 결과 편평상피암은 32%가 종양주위 재발, 68%가 원격전이였으며, 선암은 20%가 종양주위 재발, 80%가 원격전이였다.

수술후 5년 생존률을 비교해 보아도 편평상피암일 경우 I병기 56%, II병기 37.1%, IIIa병기 36.3%이나 선암일 경우에는 I병기 61.2%, II병기 26.0%, IIIa병기가 17.0%이다. 결론적으로 편평상피암은 병소주위에서 재발이 많으나 선암은 원격전이가 많으므로 선암의 예후가 불량하다.

2. 전형적 및 변형적 소세포 폐암의 예후 비교

소세포 폐암은 APUD(amine precursor uptake and decarboxylation)성향의 신경내분비종양으로서 Cushing 증후군, SIADH 등의 내분비성향이 보이며, 동시에 L-dopa decarboxylase, bombesin, neuron-specific enolase, creatine kinase BB 등의 표지자가 출현된다.

조직 병리학적으로 소세포 폐암을 구분하여 보면 림프구 모양의 핵이 큰 소세포들이 밀집해 있고 전자현미경 소견상 dense core granule이 보이는 oat cell 모양의 전형적(classic type) 소세포 폐암과 소세포들이 둥글둥글 있으면서 주로 대세포들도 함께 보이는 혼합형(mixed type)의 변형적(variant type) 소세포폐암으로 구분할 수 있다. 전형적 소세포 폐암은 이미 언급한 신경내분비 관련 표지자가 풍부히 발현되는 반면, 변형적 소세포 폐암은 신경내분비 관련 표지자의 발현이 거의 없다. 소세포 폐암의 기본치료는 화학요법이다. 그런데, 전이기에는 전신적인 전이가 있으므로 예후는 제한기에 비해 불량하겠으나 같은 성질의 종양이면서도 화학요법의 반응과 생존기간에 현저한 차이가 난다. 그래서 소세포 폐암을 병기별로 구분하여 조직학적, 생화학적, 종양생물학적 비교를 한 결과, 제한기의 소세포 폐암은 조직학적으로 oat cell 모양의 전형적 소세포 폐암으로 여러 신경내분비 관련 표지자가 풍부하였고, 전이기의 소세포 폐암은 혼합형의 변형적 소세포 폐암으로서 신경내분비 관련 표지자

의 발현이 거의 없었다. 그리고 조직배양시켜 nude mice에 이식하여 종양생물학적 차이를 발견할 수 있었다. 즉 전형적 소세포 폐암의 세포주는 colony-forming efficiency가 1~5%, 증식배가시간은 50시간으로 변형적 소세포 폐암의 세포주의 5~20%, 32시간과 비교되었다²⁰⁾. 그리고 변형적 소세포 폐암이 전형적 소세포 폐암보다 화학요법이나 방사선 조사에 훨씬 효과가 없음이 실험적 방법으로 증명되었다.

결과적으로 소세포 폐암에서 병기의 진행은 단순한 종양의 전이라는 개념에서 더 나아가 조직학적, 생물학적 변화의 결과로서 훨씬 더 예후가 불량함을 확인하였다. 더욱이 진단 당시에 같은 병기일지라도 조직학적으로 변형적이면 훨씬 예후가 불량하며, 제한기로 확인되어 치료 중에 반응이 좋았다가 나빠질 때에는 종양세포의 변화를 재생검으로 확인하는 것이 좋겠다.

종양생물학적 관련인자

분자생물학의 발전에 힘입어 폐암의 생물학적 특성을 이해하는데 이러한 분자생물학적 방법을 이용하고 있다. 특히 같은 TNM병기, 같은 PS scale의 환자들에게 같은 방법의 치료를 실시하여도 생존률 및 예후에 차이가 있다. 즉 같은 조직, 병기일지라도 해당 폐암세포의 생물학적 차이 즉 증식정도, 전이정도에 차이가 있어서 각각의 예후는 다르다. 특히 최근들어 암세포의 증식력을 반영하는 여러 분자생물학적 인자 즉 DNA 배수성, S-주기비율(S-phase fraction, SPF) 외에도 암유전자(oncogene), 암억제유전자(suppressor gene) 등의 발암관련인자들이 규명되고 있는 가운데 이들의 종양생물학적 특성에 따른 임상적 의의 특히 예후추정에 이용하려는 연구가 계속되고 있다.

1. 세포의 증식력을 반영하는 인자들

유식세포분석법(flow cytometry)에 의해서 종양세포내의 DNA의 양을 측정할 수 있게 되었다. 종양세포내에 정상 DNA함량(DNA diploidy)외에 비정상적 DNA함량(DNA aneuploidy)을 갖게되는 경우가 있는데(Fig. 1), aneuploidy의 경우에서 diploidy보다 예후가 좋지 않다고 보고되고 있다. 대표적인 보고²²⁾에 의하면, 비소세포폐암 112예중 77%가 aneuploidy

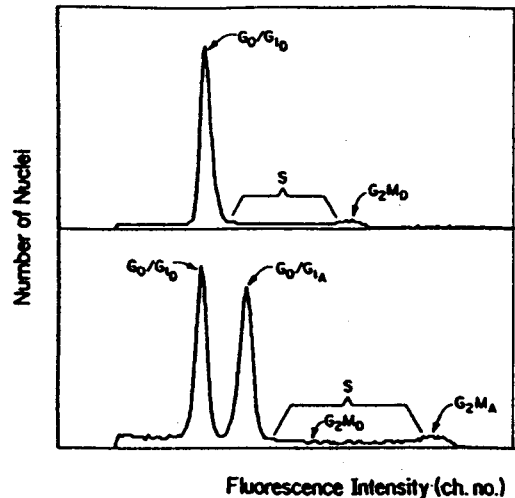


Fig. 1. (Top) Diploid tumor with single G_0/G_1 peak. (Bottom) Aneuploid tumor with two G_0/G_1 peaks.

였으며, 5년 생존율이 diploidy 61%, aneuploidy 35%였다. 국내에도 비슷한 보고가 일부 있으며 저자의 경우²³⁾에는, 편평상피 폐암으로 진단 받고 전혀 치료하지 않고서 사망한 21예에서 aneuploidy가 62%였으며, 평균 생존기간은 diploidy군이 349일, aneuploidy군이 148일로서 유의한 차이를 보여주었다. 역시 유식세포분석법에 의해서 종양세포의 분열주기중 실질적 분열 증식력을 반영하는 SPF의 측정이 용이하게 되었다(Fig. 1). Volm 등²⁴⁾은 수술을 실시한 비소세포암군에서 S+G₂M phase fraction 22%를 기준으로 하여 SPF가 낮으면 세포의 분열능이 낮으므로 예후가 양호하다고 하였으며, 저자²⁵⁾의 결과는 SPF 20%이상인 군과 미만인 군의 생존기간은 153일과 342일로서 유의한 차이를 보여주었다. 그 외에 면역조직화학염색법에 의한 Ki-67, PCNA(proliferative cellular nuclear antigen)로서 세포분열능을 측정하여 이를 예후관계설정에 이용하려는 보고들도 있다.

2. 암 유전자(Oncogenes)

a. ras : 핵막의 21-kd단백질로서 guanine nucleotide와 결합하여 신호전달체계에 관여한다. ras는 비소세포폐암의 20-35%에서 발현되며, 소세포 폐암에서는 별로 발현되지 않고, 특히 선암에서 가장 많이 발현된다. codon 12, 13, 61에서 점 돌연변이(point mutation)가 자주 일어난다. ras family 중에서

K-ras가 가장 많은 돌연변이이며, 비소세포폐암의 20~30%에서 발현되며 특히 선암의 90%에서 발현되며, 85%는 codon 12에서 발생한다. Slebos 등²⁶⁾은 폐선암으로 수술받은 69예중 codon 12의 K-ras가 19예에서 발현되었고, 근치적 완전 절제에도 불구하고 K-ras 발현군은 비발현군보다 생존기간이 짧음을 확인하였다. Miyamoto 등²³⁾은 근치적 수술 받은 비소세포 폐암에서 K-ras 고발현군과 저발현군의 5년 생존율이 각각 12%, 64%로써 유의한 차이가 있음을 보고하였다.

b. myc : myc-family 는 DNA 결합, 세포분열주기에 관여한다. 비소세포 폐암에서는 별로 발현되지 않고, 소세포 폐암의 전이기에 C-myc의 증폭이 일어나며, 소세포 폐암의 불량 예후인자로 생각되어진다²⁷⁾.

c. bcl₂ : bcl₂는 apoptosis(programmed cell death)의 억제 기능이 있다. 그러나 임상에서는 bcl₂가 오히려 양호 예후인자로 보고되어 있다. Pezella 등²⁸⁾은 수술받은 비소세포 폐암 115예의 22%에서 bcl₂의 발현을 확인하였고(편평상피암 25%, 선암 12%), bcl₂의 발현군과 비발현군에서의 5년 생존율이 77.6%, 41.5%임을 보고하였고 특히 편평상피암에서는 그 차이가 현저하였다. 아울러 60세이상 환자들에서 bcl₂ 발현군과 비발현군의 5년 생존율은 78.5%, 32.2%로서 뚜렷한 관계를 보여주었다.

d. her₂ : 세포막의 성장인자 수용체로 알려져 있으며, c-erb B₂ 또는 neu로도 알려져 있다. ras 돌연변이가 있는 군보다 없는 군에서 많이 발현되며, her₂ 과발현군에서 화학요법내성이 확인되었으며, 비소세포 I 병기환자에서는 18%가 발현되며, IV 병기 환자에서는 60%가 발현된다²⁹⁾. 이 두가지 이유로 인하여 her₂는 병기의 진행과 예후불량에 관계된다고 생각되어진다.

3. 암 억제 유전자(Suppressor gene)

a. p53 : 53-kd 의 분자량을 가졌으며, 세포분열주기에 있어서 G₁ arrest 기능이 있어 정상적인 p53은 세포증식 억제능력이 있다. 그러나 DNA구조상의 돌연변이에 의해 이러한 기능을 상실하게 되면(mutant p53) 오히려 암 억제기능이 상실되어 발암과정에 관여하게 된다. 정상 p53의 반감기는 10~20분에 불과해 종양세포에서는 거의 발견되지 않고 오히려 긴 반감기

의 돌연변이 p53이 발견된다. 비소세포 폐암의 40~74%, 소세포 폐암의 70~100%에서 발현된다고 보고되고 있고, 지금까지의 보고는 대체적으로 변이 p53이 불량예후인자로 보고되고 있다. Quinlan 등³⁰⁾은 수술받은 비소세포 폐암 114예중 49예에서 p53의 돌연변이가 발현되었으며, p53발현군과 비발현군에서의 중앙생존기간은 각각 23개월, 37개월로써 유의한 차이가 있음을 보고하였다. 특히 I, II병기에서의 p53발현군은 비발현군에 비해 상대적 사망위험률이 3.5배에 이른다. p53은 Science지에 의해 Molecule of this year, 1994로 지정될 정도로 널리 알려져 있고, 연구되어 왔다. 국내에서도 폐암에 있어서 p53의 예후관련 연구보고는 연구자에 따라 차이가 있다. 저자의 연구에 의하면 수술 받은 비소세포 폐암 57예중 70%에서 p53이 발현되었고, 발현군과 비발현군의 중앙생존기간은 각각 29개월, 40개월이었으나, 통계적 유의성에 이르지 못하였다³¹⁾. 특히 p53의 암억제기능을 유전자요법에 접목시켜 항암요법에 이용하려는 시도가 현재 진행 중이다.

b. Rb : Retinoblastoma gene(Rb)은 선천적 Retinoblastoma의 100%에서 변이가 증명된 최초의 암억제유전자이다. Rb는 열성으로 작용하기 때문에 두 개의 대립유전자(allele)의 기능이 모두 상실되었을 때만 발암과정이 이루어진다. 비소세포 폐암보다 소세포 폐암에서 주로 발견되며, Rb변이 발현군과 비발현군의 중앙생존기간이 18개월과 32개월로서 유의한 차이가 있음을 수술 받은 비소세포 폐암 병기 I, II군에서 보고하였다³²⁾. 그러나 Rb의 예후관계여부는 아직 폭넓게 인정받지는 못하고 있다.

4. 기 타

EGFR(epidermal growth factor receptor)가 불량예후 인자로 일부 보고되어있다. 혈액형 A항원을 가진 폐암환자의 예후가 양호하다는 보고도 있으며³³⁾, 신경내분비성분화를 반영하는 neuron specific enolase(NSE)와 neural cell adhesion molecule(NCAM)이 불량예후인자라는 보고³⁴⁾ 등도 있다.

REFERENCES

- 1) Mountain C, Carr D, Anderson W: A system for

- the clinical staging of lung cancer. *AJR* 120:130, 1974
- 2) Mountain CF: A new international system for staging lung cancer. *Chest* 89(Suppl):225S, 1986
 - 3) Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S: Lymph node mapping and curability of various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76:832, 1978
 - 4) Rea HH, Shevland JE, House AJ: Accuracy of computed tomographic scanning in assessment of the mediastinum in bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:825, 1981
 - 5) Kiyono K, Sone S, Sakai F: The number and size of normal mediastinal lymph nodes: A postmortem study. *AJR* 150:771, 1988
 - 6) Ikezoe J, Kadowaki K, Morimoto S: Mediastinal lymph node metastases from nonsmall cell bronchogenic carcinoma: reevaluation with CT. *J Comput Assist Tomogr* 14:340, 1990
 - 7) Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ: Prospective study of 445 lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:390, 1988
 - 8) Rege SD, Hoh CK, Glaspy JA: Imaging of pulmonary mass lesions with whole-body positron emission tomography and fluorodeoxyglucose. *Cancer* 72:82, 1993
 - 9) Kubota K, Yamada S, Ishiwata K: Evaluation of the treatment response of lung cancer with positron emission tomography and L-[methyl-¹¹C]methionine: A preliminary study. *Eur J Nucl Med* 20:495, 1993
 - 10) Ginsberg RJ, Rubinstein L: A randomized comparative trial of lobectomy versus limited resections for patients with T₁ N₀ non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 7:83, 1991
 - 11) Stanely KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *JNCI* 65:25, 1980
 - 12) Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC: Long term survivors in metastatic non small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 4:702, 1986
 - 13) Lee JY, Marks JE, Simpson JR: Age as a criterion for eligibility in a lung cancer trial. *Am J Clin Oncol* 5:449, 1982
 - 14) Piehler JM, Trastek FV, Pairolero PL: Concomitant cardiac and pulmonary operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:662, 1985
 - 15) Bria WF, Kanarek DJ, Kazemi H: Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:186, 1983
 - 16) Ali MK, Mountain CF, Ewer MS: Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest* 77:337, 1980
 - 17) Wernly J, DeMeester T, Kirchner P, Myerowitz P, Oxford D, Golomb H: Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:535, 1980
 - 18) Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickner J: Frequency of residual and metastatic tumors in patients undergoing curative surgical resection of lung cancer. *Cancer Chemother Rep* 3:63, 1973
 - 19) Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ: Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: Morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 38:331, 1984
 - 20) Carney DN: Clinical implications of the biology of small cell lung cancer. *Eur J Respir Dis* 149:5, 1987
 - 21) Carney DN, Mitchell JR, Kinsella TJ: In vitro radiation and chemosensitivity of established cell lines of human small cell lung cancer and its large cell variants. *Cancer Res* 43:2806, 1983
 - 22) Miyamoto H, Harada M: Prognostic value of nuclear DNA content and expression of the ras oncogene product in lung cancer. *Cancer Res* 51:6346, 1991
 - 23) Jeong ET, Chung HT: DNA ploidy as a prognostic determinant in squamous lung cancer. *Can Mole Biol* 1:207, 1994
 - 24) Volm M, Drings P, Mattern J, Soukka J, Vogt-Moykopf I, Wayss K: Prognostic significance of DNA patterns and resistance predictive tests in non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 56:1396, 1985
 - 25) 정병학, 강정성, 장 근, 정은택, 정현택, 문형배: 편평상피성 폐암에 있어서 S-phase fraction과 생존기간과의 관계. *결핵 및 호흡기 질환* 40:669, 1993
 - 26) Slebos RJC, Kibbelaar RE, Daresio O: K-ras oncogene activation as a prognostic marker in a adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 323:561, 1990
 - 27) Tamai S, Sugimura H, Caporaso NE: RFLP analysis of the L-myc gene locus in a case-control study of lung cancer. *Int J Cancer* 46:411, 1990
 - 28) Pezella F, Turley H, Kuzu I: BCL-2 protein in non-small cell lung carcinoma: Immunohisto-

- chemical evidence of abnormal expression and correlation with survival. N Engl J Med* 329:690, 1993
- 29) Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T: Prognostic value of *c-erbB-2* protein expression in human lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 27:1372, 1991
- 30) Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL: Accumulation of *p53* protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. *Cancer Res* 52:4828, 1992
- 31) 정은택, 양세훈, 김학렬, 문형배: 원발성 폐암에서 돌연변이 *p53*의 발현률과 암세포의 분열능 및 생존률과의 관계. *대한내과학회지* (in press)
- 32) Xu HJ, Quinlan DC, Davidson AG: Altered retinoblastoma protein expression and prognosis in early-stage non-small-cell lung carcinoma. *JNCI* 86:692, 1994
- 33) Lee JS, Ro JY, Sahin AA: Expression of blood-group antigen A: a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 324:1084, 1991
- 34) Hirsch FR: Neuroendocrine characteristics in bronchogenic adenocarcinoma and its clinical relevance. *Lung Cancer* 9:89, 1993