고신대학교 의과대학 학술지 제22권 제1호
Kosin Medical Journal
Vol. 22. No. 1, pp. 151~159, 2007

# 제1병기 비소세포폐암에 대한 수술 후 항암화학요법

하도형, 조성래, 김종인

고신대학교 의과대학 흉부외과학 교실

# Adjuvant Chemotherapy for Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Do Hyung Ha, Sung Rae Cho, Jong In Kim

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin University College of Medicine*

Abstract

**Background** : To evaluate the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy with vinorelbine, cyclophosphamide and cisplatin for completely resected p-stage I non-small cell lung cancer.

**Materials and Methods** : Patient who underwent complete resection with lymph node dissection for p-stage I non-small cell lung cancer (T1N0, T2N0, adenocarcinoma or squamous cell carcinoma), were eligible. After surgery 84 patients were stratified according to tumor size and histologic type, and then randomly assigned to 1 of 2 groups : 33 patients of surgical resection alone (control group), and 51 patients of surgical resection with four courses of vinorelbine (25mg/㎡/day. I.V. day 1), cyclophosphamide (1,500mg/㎡/day. I.V. day 2~3), and cisplatin (60mg/㎡/day. I.V. day 4) anticancer chemotherapy.

**Results** : The five-year survival rates of the surgical resection with chemotherapy group and surgery alone group in stage I non-small cell lung cancer were 75.5%, and 61.7%, respectively, but there were no statistical significant difference. It is necessary to study with various anticancer chemotherapy regimen in more cases of resected stage I non-small cell lung cancer prospectively.

**Key words** : adjuvant chemotherapy, stage 1 non-small cell lung cancer, five-year survival rate, disease free survival rate

## 서 론

폐암은 개발국에서 암으로 인한 사망 중 가장 높은 비율을 차지한다.[1] 비소세포폐암은 폐암의 75% 내지 80%를 차지하며, 현재까지는 완전 절제가 생존율을 높일수 있는 가장 좋은 방법으로, 조기 폐암에서는 더욱 그러하다.[2] 현재까지 수술이 가능한 원발성 폐암의 주 치료는 수술이지만, 비소세포폐암으로 수술을 시행받은 환자의 5년 생존율은 20% 내지 35% 밖에 되지 않을 정도로 수술후 예후는 매우 불량하다.[3,4]

보고자에 따라서 다소 차이는 있으나 제 1기 비소세포폐암의 수술후 5년 생존율은 57.0%에서 75.5%이며 제 2기와 제 3기 초반의 비소세포폐암의 술후 5년 생존율은 각각 38.4%에서 54.1%, 15.1%에서 44.2%로 다양하게 보고되고 있다.[3,5] (Table 1)

완전 절제된 제 1병기 비소세포폐암 환자의 5년 생존율은 60% 내지 70%로, 제 1병기 비소세포폐암 환자에서 완전 절제를 시행하였더라도 30%내지 40% 환자에서 국소재발이나 원격전이로 인해 사망하게 된다. Imaizumi 등[6]은 1989년부터 비록 조기폐암이라 하더라도 수술시 발견되지 않은 타 장기의 전

교신저자 : 조 성 래
주소 : 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 흉부외과학교실
TEL : 051-990-6237, FAX : 051-990-3066
E-mail : srcho@kosinmed.or.kr

Table 1. The surgical outcome for resected non-small cell lung cancer : 5-year survival rate(%)

| Stage | Clinical staging | | Pathological staging | |
|---|---|---|---|---|
| | Mountain[a] | Japan[b] | Mountain[a] | Japan[b] |
| IA | 61 | 72.1 | 67 | 79.5 |
| IB | 38 | 49.9 | 57 | 60.1 |
| IIA | 34 | 48.7 | 55 | 59.9 |
| IIB | 24 | 40.6 | 39 | 42.2 |
| IIIA | 22 | 35.8 | 38 | 29.8 |
| IIIB | 9 | 28.0 | 3-7 | 19.3 |
| IV | 13 | 20.9 | 1 | 20.0 |

[a]Mountain CF(1997) Revisions in international system for staging lung cancer. Chest 111 : 1170-1176

[b]Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al.(2005) Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan : a Japance Lung Cancer Registry study. Lung Cancer(in press)

이 등을 고려하여 완전 절제된 비소세포폐암에서 수술후 항암화학요법을 시행하였다고 보고하고 있다.

Wada 등[7]과 The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer 등[8]은 수술만을 시행한 환자와 수술후 항암화학요법을 시행한 환자의 생존율을 전향적으로 비교 검토하여 술 후 항암화학요법의 효과를 보고하였으며, Feld 등[9]과 Imaizumi 등[6]은 제 1기 폐암환자에서도 술 후 항암화학요법을 시행하여 생존율의 향상을 보고하였다.

최근들어 수술이 불가능할 정도로 진행된 폐암에서 뿐만 아니라 수술이 가능한 병기인 제 3기초반, 그리고 제 2기 폐암에서 조차 술전 항암화학요법을 시행한 후 수술을 시행함으로써 보다 나은 성적들이 보고되고 있다.[10] 술전 항암화학요법이 시행되는 이유로 타 장기에로의 미세 전이 병변의 조기 통제, 수술시 종양세포의 확산 예방, 진단시 절제 불가능한 종양에서 절제 가능성의 증가, 근치적 방사선 치료전에 종양 크기의 축소, 수술시 절제부 종양 잔존빈도의 감소, 가능한 장기 보존의 가능성의 증가, 생체에서 항암제 효과의 평가 등이다.

저자도 1999년부터 수술이 불가능한 높은 병기인 제 3기이상의 비소세포폐암 환자에서 술전 화학요법을 시행한 후 수술을 시행하여 좋은 결과를 얻음으로써 술전 항암화학요법의 효과를 증명하였다. 그 후 비록 제1기 비소세포폐암환자일지라도 수술 후 30~40% 환자의 사망율을 감소시킬 목적으로 수술 후 항암화학요법을 시행하였다. 제 1기에서 제 3기 비소세포폐암에서 Moutain은 cyclophosphamide/adriamycin/cisplatin (CAP)를 이용한 항암화학요법이 cisplatin을 포함한 다른 항암화학요법, 즉 cisplatin/vindesine(PV) 항암화학요법보다 덜 효과적이라고 보고하였고 Wada 등[7] 일본외과 연구모임8)은 수술후 uracil-tegafur(UFT)을 이용한 군과 cisplatin/vindesine(PV)+UFT(PVU)를 이용한 군의 5년 생존율이 64.1%와 60.6%로 수술만을 시행한 군 49.0%보다 높았다고 보고하였으며, Imaizumi 등[6]은 비소세포폐암에서 술 후 cisplatin/adriamycin/UFT (PAU)를 이용한 군의 5년 생존율이 61.8%로 수술만을 시행한 군 58,1%보다 의미있게 높게 나타났다고 보고 하였다. 또 제 1병기 비소세포폐암에서 PAU로 항암화학요법을 시행한 군과 수술만을 시행한 군의 5년 생존율을 비교한 결과 술후 항암화학요법을 시행한 군의 제1a기와 1b기의 5년 생존율이 79.6%와 65.5%로, 수술만을 시행한 제1a기와 제1b기 5년 생존율 70.0%와 55.9%에 비해 높게 나타나 제1병기 비소세포폐암에서 술후 항암화학요법에 대한 연구가 필요하다고 보고하여 제1기 비소세포폐암환자에서 항암화학요법을 시행하는 치료법을 뒷받침하였다.[8]

그러나 제 1병기 비소세포폐암에서 수술 후 항암화학요법은 일반적으로 받아 들여지지는 않고 있다. 그리고 초기 비소세포폐암에서 수술후 CAP 항암화학요법이 생존율을 높이지 못한다는 보고도 있다.[12,13] 그러나 최근 Wada 등[7]은 PVM(cisplatin, vindesine,

mitomycin C)과 UFT의 병용치료가 제1a기 비소세포폐암의 수술후 5년 생존율을 90.7%로 대조군 75.3%에 비해 높인다고 보고하였다.

또 Evans 등[14]은 1996년 비소세포폐암에서 vinorelbine 단독요법의 효과를 보고 하였으며, 1997년 Morere 등[15]은 절제 불가능한 비소세포폐암에서 vinorelbine과 cyclophosphamide를 이용한 항암화학요법을 시행하여 좋은 성적을 보고 하였고 Gottfried 등[10]은 vinorelbine, cyclophosphamide, cisplatin을 병용하여 좋은 결과를 보고하였다.

저자들도 1999년부터 비소세포폐암에서 수술 후 환자의 동의를 얻은 후 vinorelbine과 cyclophosphamide, cisplatin을 병용 치료하였다.

이에 제 1기 비소세포폐암에서 술후 시행한 vinorelbine, cyslophosphamide, cisplatin 병용 항암화학요법의 효과를 알아보고, 제 1병기 비소세포폐암에서 술후 항암화학요법의 효능을 알아보기 위해 연구를 시행하였다.

## 연구대상 및 연구방법

### 1. 연구대상

1999년 1월부터 2002년 12월까지 4년 동안 고신대학교 복음병원 흉부외과에서 림프절을 포함한 완전절제 수술을 시행한 비소세포폐암 환자 중 술 후 병리조직학적으로 제1병기(T1N0, T2N0)이고 폐암의 병리 조직학적 소견이 선암과 편평세포암이며 술 전 항암화학요법이나 방사선요법을 시행한 환자를 제외한 84명의 환자를 대상으로 하였다. 그 중 33명은 수술만을 시행하였고 51명은 술 후 항암화학요법을 시행하였다. 환자의 연령은 70세 이하로 제한하였고 Eastern cooperative oncology group scale에 따른 수행능력(performance status)은 0에서 2까지로 하였으며, 폐암 수술 후 생존기간 중 타 장기의 암의 발생이 없는 경우로 하였다. 환자의 신기능(혈청 크레아친이 1.6mg/dℓ이하, 크리아친 청소율 70ml/min이상)과 간기능이 정상이고 혈액검사상 백혈구 수가 4000/㎣ 이상, 혈소판 수가 100,000/㎣ 이상, 그리고 혈색소가 11g/dℓ 이며, 급성 심근경색이나 울혈성 심부전이 없는 경우만을 대상으로 하였다.

### 2. 연구방법과 치료계획

TNM분류에 따라 제1병기 폐암 84명의 환자를 대상으로 수술만을 시행한 33명과 수술후 항암화학요법(vinorelbine 25mg/㎡/d. i.v. day1, cyclophosphamide 1,500mg/㎡/d. i.v. day2,3, cisplatin 60mg/㎡/d. i.v. day4)을 시행한 51명을 두 군으로 분류하고 환자의 연령과 성별, 수술방법, 종양의 크기(직경 3cm를 기준), 장측 흉막 침범 여부, 흉수의 존재 여부, 술 후 병리 조직학적인 세포형(선암과 편평세포암)에 다른 5년 생존율과 무병 생존율을 비교 분석하였다. 항암화학요법은 술 후 2~3주에 시행하였으며 4회 시행하는 것을 원칙으로 하였다(Fig. 1).

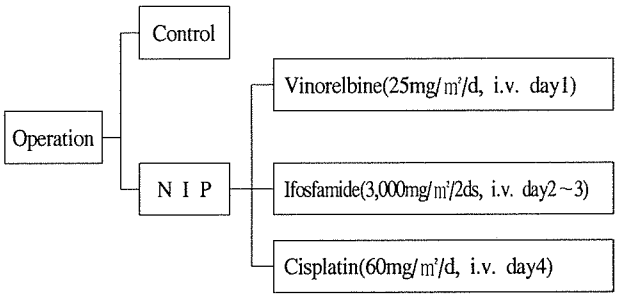


Fig 1. Treatment arms.

### 3. 치료와 추적관찰 동안의 평가

독성은 세계보건기구의 기준에 따라 기록하였다. 추적관찰은 술후 첫 2년동안은 매 3개월마다 단순흉부촬영과 혈청내 종양표지자(CEA, cifra21-1, SCC ag)을 측정하였고 매년 흉부전산화단층촬영, 간초음파, 골주사를 검사하였으며 뇌전이를 의심하는 임상증상이 있는 경우에는 뇌자기공명촬영도 시행하였다.

### 4. 통계분석

5년 생존곡선과 무병생존기간은 Kaplan-Meier법에 의해 산출하였고 log-rank 검사를 이용해 비교하였다. 통계학적인 차이는 chi-square법이나 Student's t-test에 의해 계산하였다. 대조군과 항암화학요법군에서 생존에 대한 예후 변이분석으로 단변량 분석과 다변량 분석은 SAS(The Statistical Application

Table 2. Patient characteristics.

| | | Group | | p-value* |
|---|---|---|---|---|
| | | Control | Chemotherapy | |
| Sex | Male | 29 | 39 | 0.193 |
| | Female | 4 | 12 | |
| Age(years) | Mean±S.D. | 61.5±6.6 | 60.0±8.5 | 0.396 |
| | (min-max) | (41-70) | (30-70) | |
| Performance status | 0 | 32 | 49 | 0.830 |
| | 1 | 1 | 2 | |
| Lung resection | Pneumonectomy | 4 | 4 | 0.365 |
| | Lobectomy | 26 | 46 | |
| | Bilobectomy | 2 | 1 | |
| | Sleeve lobectomy | 1 | | |
| Post-operative T stage | 1 | 17 | 18 | 0.141 |
| | 2 | 16 | 33 | |
| Pleural invasion | (-) | 28 | 41 | 0.605 |
| | (+) | 5 | 10 | |
| Effusion | (-) | 32 | 51 | 0.211 |
| | (+) | 1 | 0 | |
| Histologic type | Squamous cell Carcinoma | 26 | 34 | 0.230 |
| | Adeno Carcinoma | 7 | 17 | |

* p-value according to $x^2$ test or U-test

System)가 사용되었으며 Cox's proportional hazard model에 따라 결정되었다. 통계학적인 유의성은 p값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

## 결 과

### 1. 임상병리학적인 특징

술 후 병리학적으로 제 1병기 환자는 84명으로 술후 항암화학요법을 시행한 경우가 51예, 수술만을 시행한 경우가 33예였으며 이 중 술후 항암화학요법을 시행한 경우는 남자가 39예, 여자가 12예였고 수술만을 시행한 경우는 남자가 29예 여자가 4예로 통계학적인 차이을 보이지 않았다($p$=0.193). 연령 역시 술 후 항암화학요법을 시행한 경우 최저 30세부터 70세까지로 평균 60세였으며 수술만을 시행한 경우 최저 41세부터 70세까지로 평균 61.5세로 양 군간에 차이가 없었다($p$=0.396). 술 전 수행능력(perfomance status)은 술 후 항암화학요법을 시행한 경우 0가 49예, 1이 2예였으며, 수술만을 시행한 경우는 0가 32예, 1이 1예로 양 군간에 차이가 없었다($p$=0.830). 총 84예 중 수술방법으로 술 후 항암화학요법을 시행한 경우는 전폐절제술이 시행된 경우가 4예, 폐엽절제술이 시행된 경우가 46예, 양 폐엽절제술이 시행된 경우가 1예였으며 수술만을 시행한 경우 전폐절제술이 4예, 폐엽절제술이 26예, 양 폐엽절제술이 2예, 소매 폐엽절제술이 1예로 양 군간에 차이가 없었다($p$=0.365). 술 후 항암화학요법을 시행한 경우 종양의 크기가 3 cm 이하인 경우가 18예, 3 cm 이상인 경우가 33예였으며 수술만을 시행한 경우 종양의 크기가 3 cm 이하인 경우가 17예, 종양의 크기가 3 cm 이상인 경우가 16예로, 양 군간에 차이를 보이지 않았다($p$=0.141). 장측 흉막 침범이 없는 경우는 술 후 항암화학요법을 시행한 경우 41예, 수술만을 시행한 경우 28예였으며, 장측 흉막 침범이 있는 경우는 술 후 항암화학요법을 시행한 경우 10예, 수술만을 시행한 경우 5예로 역시 양 군간에 차이가 없었다($p$=0.211).

수술시 흉수가 존재했던 경우는 수술만을 시행했던 경우 1예밖에 보이지 않아 양 군간에 차이가 보이지 않았다($p$=0.211). 병리 조직학적인 세포형은 술 후 항암화학요법을 시행했던 경우 편평세포암이 34예, 선암이 17예였고 수술만을 시행했던 경우 편평세포암이 26예, 선암이 7예로 역시 양 군간에 차이가 없었다($p$=0.230)(Table 2).

Table 3. Univariate and multivariate analysis of patient's prognostic factors for survival.

| Factors | Category | No of Patient | Univariate analysis | | Multivariate analysis* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Hazards ratio (95% CI) | p-value | Hazards ratio (95% CI) | p-value |
| Treatment | Surgery alone | 33 | 1 | 0.174 | 1 | 0.094 |
| | CTx. | 51 | 0.638(0.333-1.220) | | 0.557(0.281-1.105) | |
| Performance status | 0 | 81 | 1 | 0.231 | 1 | 0.130 |
| | 1 | 3 | 2.407(0.572-10.131) | | 3.342(0.700-15.959) | |
| Age | <64 | 54 | 1 | 0.981 | 1 | 0.748 |
| | ≥65 | 27 | 0.992(0.514-1.916) | | 0.892(0.445-1.789) | |
| Post-operative T stage | 1 | 35 | 1 | 0.628 | 1 | 0.327 |
| | 2 | 49 | 1.179(0.606-2.293) | | 1.448(0.691-3.034) | |
| Histologic type | Adenoca. | 24 | 1 | 0.760 | 1 | 0.244 |
| | Squamous cell ca. | 60 | 1.117(0.550-2.268) | | 1.570(0.735-3.352) | |
| Pleural invasion | (-) | 69 | 1 | 0.835 | 1 | 0.877 |
| | (+) | 15 | 1.091(0.478-2.490) | | 1.073(0.443-2.594) | |

* Cox's proportional hazard model.

### 2. 항암제의 독성

세계보건기구의 기준에 따라 항암제의 부작용이 평가되었다. 부작용은 주로 항암화학요법이 시행되는 기간내에 발생하였다. 4도이상의 백혈구 감소증과 혈소판 감소증은 없었고 3도이내의 혈액학적인 독성만이 37.0%에서 발생하였으며 위장관 독성이 40.7%에서 오심과 구토가 27.1%로 대부분이었고 3~4도의 설사는 없었다. 그리고 탈모가 29.6%, 간장애가 7.4%에서 발생하였다.

### 3. 생존율과 무병 생존율

전례에서 5년 추적관찰이 가능하였다. 술 후 항암화학요법을 시행한 환자의 5년 생존율은 75.5%, 수술만을 시행하였던 환자 61.7%에 비해 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다($p$=0.09). 무병생존율도 5년 생존율과 마찬가지로 술후 항암화학요법을 시행한군에서 높게 나타났으나 통계적 유의성은 보이지 않았다. 술 후 항암요법을 시행한 군과 수술만을 시행한 군과 술전 환자의 상태, 환자의 나이, 종양의 크기, 폐암의 세포형(편평세포암과 선암), 장측 흉막의 침범 여부를 이용한 생존율과 무병 생존율에 대한 단변량검사와 다변량검사를 시행하였으나 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났다(Table 3,4, Fig. 2,3).

## 고 찰

제 1병기 비소세포폐암환자에서 수술이 가장 확실한 치료 방법이지만 수술 후 예후는 5년 생존율이 60% 내지 70%로 여전히 불량하다.[3,5] 그러나 현재까지 수술후 초기 비소세포폐암환자, 특히 제1기 비소세포폐암환자에서 술 후 항암화학요법은 매우 드물게 시행되고 있으며 그 결과에 대한 보고도 미미한 실정이다.[16,17]

본 연구에서는 제1병기 비소세포폐암에서 수술 후 2~3주에 시작하여 4회의 vinorelbine(25mg/㎡/d, iv, day1), cyclophosphamide(1500mg/㎡/d, iv, day 2,3), and cisplatin(60mg/㎡/d, iv, day4) 의 병용요법을 이용한 항암화학요법을 시행한 결과 비록 통계적 유의성은 없으나 5년 생존율과 무병생존율이 75.5%와 72.1%로 수술만을 시행한 경우 61.7%와 60.1%에 비해 높게 나타나 제1병기 비소세포폐암일지라도 수술 후 항암화학요법을 시행함으로써 생존율의 향상을 가져올 수 있을 가능성을 보였다.(Table 3, 4)

폐암의 전파나 전이는 대부분 폐암이 위치한 병변 주위의 림프절을 통해 이루어 지는 것으로 알려져 있다.[11] 그런데 제1병기 비소세포폐암은 폐에 위치한 암종만 있고 주위 림프절로의 전파나 전이가 발생하지 않은 국소 병변이기 때문에 외과적 절제술만

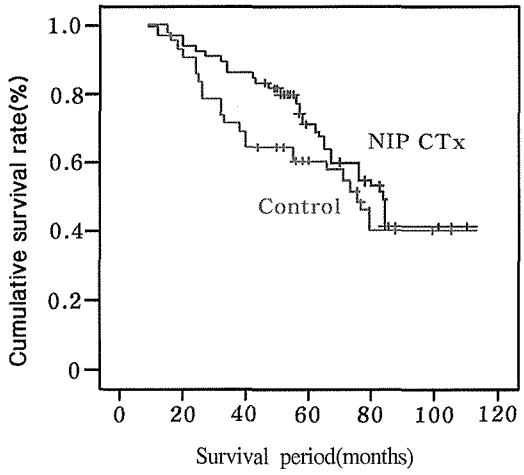


Fig 2. Overall survival rate

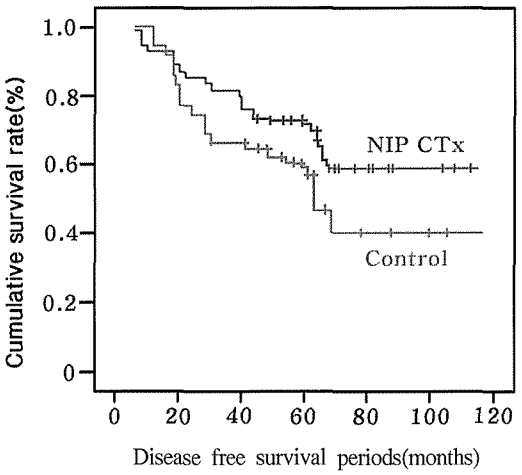


Fig 3. Disease-free survival rate

Table 4. Univariate and multivariate analysis of patient's prognostic factors for disease-free survival

| Factors | Category | No. of Patient | Univariate analysis | | Multivariate analysis* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Hazards ratio (95% CI) | p-value | Hazards ratio (95% CI) | p-value |
| Treatment | Surgery alone | 33 | 1 | 0.161 | 1 | 0.096 |
| | CTx. | 51 | 0.628(0.327-1.203) | | 0.561(0.284-1.108) | |
| Performance status | 0 | 81 | 1 | 0.367 | 1 | 0.211 |
| | 1 | 3 | 1.930(0.463-8.040) | | 2.687(0.571-12.643) | |
| Age | <64 | 54 | 1 | 0.801 | 1 | 0.577 |
| | ≥65 | 27 | 0.920(0.479-1.765) | | 0.823(0.415-1.632) | |
| Post-operative Tstage | 1 | 35 | 1 | 0.591 | 1 | 0.351 |
| | 2 | 27 | 1.200(0.617-2.332) | | 1.413(0.683-2.920) | |
| Histologic type | Adenoca. | 24 | 1 | 0.760 | 1 | 0.453 |
| | Squamous cell ca. | 60 | 1.117(0.550-2.268) | | 1.331(0.631-2.811) | |
| Pleural invasion | (-) | 69 | 1 | 0.966 | 1 | 0.961 |
| | (+) | 15 | 1.018(0.446-2.321) | | 1.022(0.428-2.439) | |

* Cox's proportional hazard model.

으로도 충분히 치료가 가능한 것으로 생각되어 왔다. 그러나 소수이지만 초기의 비소세포폐암환자에서 수술시 발견되지 않은 원격 미세전이가 보고되고 있다.[6,9,18,19] 이렇게 발견되지 않은 전이의 가능성을 고려해서 초기 비소세포폐암환자에서 수술 후 CAP(400mg/㎡ cyclophosphamide, 40mg/㎡ adriamycin and 40mg/㎡ cisplatin)을 이용한 항암화학요법이 시행되었는데 일본 폐암 연구회에서는 268명의 제1기 비소세포폐암환자(T1N0와 T2N0)를 대상으로 수술 후 CAP약제로 항암화학요법을 시행한 결과를 분석한 결과 술 후 항암화학요법을 시행한 군과 수술만을 시행한 군에서 무병생존기간과 생존기간에서 차이가 없었으며, 5년 생존율은 60%라고 보고하였다.[8]

그러나 Niiranen 등[12]은 110명의 T1, T2, T3N0 비

소세포폐암환자에서 수술 후 CAP 항암화학요법을 시행하여 수술만을 시행한 군에 비해 높은 생존율과 무병생존기간을 보고하였다. 최근 서일본폐암연구회에서 Wada 등[7]은 완전 절제된 제1기와 2기 비소세포폐암환자에서 PVM(cisplatin, vindesine, mitomycin C)과 UFT(uracil-tegafur)을 이용한 항암화학요법의 효과를 분석하기 위한 연구를 시행하여 5년 생존율은 수술만을 시행한 군이 71.1%, 수술 후 항암화학요법을 시행한 군이 76.5%로 두 군 사이에는 의미있는 차이를 보이지 않았으나, T1N0군에서는 다른 결과를 보였는데 5년 생존율이 수술만 시행한 군이 75.3%로 수술 후 항암화학요법을 시행한 군 90.7%에 비해 의미있게 낮게 나타났다고 보고하였다. 또 폐암에 대한 술 후 항암화학요법 연구그룹[8]의 1995년 발표에 따르면 제 1기부터 제 3기까지의 무작위로 술 후 PAU 항암화학요법(66mg/㎡ cispltin, 26mg/㎡ adriamycin, 8mg/kg/day UFT)을 시행한 군과 수술만을 시행한 군을 비교하여 5년 생존율은 술 후 항암요법을 시행한 군이 61.8%, 수술만을 시행한 군 58.1%로 의미있는 차이를 보였으며, 그 중 제1기 폐암(T1N0, T2N0)에서도 수술 후 항암화학요법을 시행한 군이 수술만을 시행한 군보다 높은 생존율을 보였다고 하였다. Imaizumi 등[6]은 술 후 PVU 항암화학요법 군과 술 후 UFT 항암화학요법을 시행한 군, 그리고 수술만을 시행한 군을 비교하여 5년 생존율이 87.9%, 67.7% 그리고 66.5%로 술 후 PVU 항암화학요법 군에서 수술만을 시행한 군에 비해 의미있게 높은 생존율을 보고하였다.

그러나 현재까지 비소세포폐암 환자에서 수술 후 항암화학요법에 사용되는 정해진 약제는 없기 때문에 다양한 약제가 사용되고 있다. 비소세포폐암의 치료에서 1994년 Le Chevalier 등[20]은 vinorelbine과 cisplatin(VP)을 병용하여 좋은 결과를 보고하였고, 동년 세계폐암학회에서 발표한 Baldini 등과 1995년 미국암학회에서 발표한 Souquet 등은 vinorelbine, cisplatin에다 cyclophosphamide(VCP)를 첨병용하여 만족할 만한 좋은 결과를 보고하였다. 1997년 Gottfried 등[10]은 수술 전 항암치료로 VCP를 병용하여 좋은 결과를 보고하였다. 연구자도 진행된 폐암에서 수술 후 와 수술 전 항암화학요법으로 VCP를 사용하였으며 이러한 사용 경험을 토대로 제 1기 폐암환자에서도 완전 절제술 후 장기 생존율을 향상시킬 목적으로 VCP를 항암화학요법을 시행하였었고 이에 대한 성적을 알기 위해 항암화학요법을 시행하지 않은 환자들과 후향적으로 비교분석을 시행하였다.

술 후 항암화학요법은 수술 후 환자에게 항암화학요법 치료의 목적을 충분히 설명하고 동의를 얻은 후 시행하였으며 환자의 동의가 없거나 환자의 술 후 상태가 만족치 못할 경우에는 시행을 하지 않았다. 그러나 수술만 한 경우 33예와 술 후 항암화학요법을 시행한 경우 51예를 비교하였을 때 성별, 연령, 환자의 수행능력 상태, 수술방법, 종양의 크기, 흉막 침범 여부, 흉수의 존재 여부, 병리 조직학적인 세포형에서 차이가 없음을 확인하였다(Table 2). 본 연구의 제한점은 제 1기 폐암환자에서 술 후 항암화학요법의 시행이 1999년 1월부터 시작되어 기간이 충분치 못하였지만 추적 관찰하는 연구 기간을 가능한 한 길게 잡기 위해 2002년 12월까지 4년 동안만으로 하였고, 또 연구가 짧은 기간 동안 단일 기관에서만 이루어졌기 때문에 증례수가 충분치 못하여 5년 생존율과 무병생존율이 술 후 항암화학요법을 시행한 경우 75.5%와 72.1%, 수술만 한 경우 61.7%와 60.1%로 분명한 차이가 있음에도 불구하고 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났을 것으로 추정되며 또 항암화학요법에 사용된 약물이 vinorelbine, cyclophosphamide, cisplatin만을 사용하였기 때문에 본 연구의 결과만으로 제 1병기 비소세포폐암환자에서 술 후 항암화학요법의 효과를 판정하는 것은 문제점이 있을 것으로 생각된다. 그리고 예후와의 관련성을 보기 위해 단변량 분석과 다변량 분석을 시행하였는데 제 1병기 비소세포폐암은 제 1a기와 제 1b로 나누어져 있고 여기 직접적으로 관여하는 종양의 크기나 흉막 침범 여부도 예후와 상관이 없는 것으로 나타나 이 문제도 본 연구의 제한 점으로 사료

된다. 최근 taxene계 항암제와 gemcitabine 등 많은 종류의 항암제들이 출시되고 있다. 향후 상기와 같은 제한점을 배제하기 위하여 여러 기관 공동으로 많은 환자를 대상으로 연구할 필요가 있을 것으로 사료된다. 모든 항암제는 독성을 가지고 있다. 그러나 본 연구에 사용된 용량의 약물은 환자에게 항암화학요법을 중지해야 할만큼 심한 백혈구 감소증이나 혈소판 감소증, 그리고 오심이나 구토 등 위장관 부작용이 없었기 때문에 문제가 되지 않았다. 최근 폐암의 수술 후 만기 재발이나 새로운 원발성 폐암의 발병에 대한 많은 논문들이 발표되고 있다.[21,22] 수술 후 5년동안 재발없이 생존한 환자들은 그 후 폐암으로 사망하지 않고 새로운 원발성 폐암이 발생할 수 있다고 하였다.

Martini 등[23]은 외과적으로 완전 절제된 폐암환자에서 나이와 성별, 세포형이나 병기는 만기 재발이나 새로운 원발성 폐암의 발병의 예보가 되지 않는다고 지적하면서 완전 절제된 제1병기 비소세포폐암 환자에서 2차적 원발성 폐암의 발생 가능성을 고려해 환자의 면역 증강이나 약물 예방요법을 강조하였다. 그리고 genomic, proteomic profiling을 이용하여 수술 후 재발 가능성에 대하여 사전에 더욱 정확히 예측하여 고위험군 환자들에게는 보다 적절한 치료를 시행함으로써 생존율을 높일 수 있을 것이다.[24-26]

## 결 론

이상의 결과로 비소세포폐암의 수술 후 vinorelbine, cyclophosfamide, cisplatin을 이용한 항암화학요법을시행한 경우 5년 생존율과 무병생존율은 각각 75.5%와 72.1%로 수술만을 시행한 경우 61.7%와 60.1%에 비해 통계적 유의성은 없으나, 높은 생존율을 보여 수술 후 항암화학요법제 유용성의 가능성을 보였다. 향후 보다 많은 증례에서 다양한 항암화학요법제를 이용한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌


1. Parkin DM : Global cancer statistics in the year of 2000. Lancet Oncol 2000 2 : 533-43
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al : Cancer statistics 2005. CA Cancer J Clin 55 : 10-30, 2005
3. Mountain CF : Revisions in international staging system for lung cancer. Chest 111 : 1170-1176, 1997
4. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K : Prognosis and survival in resected on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 96 : 440-47, 1988
5. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al : Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan : a Japanese Lung Cancer Registry Study. Lung Cancer
6. Munehisa Imaizumi : Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 49 : 85-94, 2005
7. Wada H, Miyahara R, Tanaka F, Hitomi S, West Japan Study Group : Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM(cisplatin + vindesine + mitomycin C) and UFT(uracil + tegafur) in resected stageI-II NSCLC(non-small cell lung cancer) : a randomized clinical trial. Eur J Cardiothorac Surg 15 : 438-43, 1999
8. The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer(Chibu, Japan) : A randomized trial of postoperative adjuvant in non-small cell lung cancer(the second cooperative study). EurJ Surg Oncol 21 : 59-77, 1995
9. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH, The Lung Cancer Study Group : Site of recurrence stage I non-small cell lung cancer, a guide for future studies. J Clin Oncol 2 : 1352-8, 1984
10. M Gottfried, A Yelin, Y Shapira, JP Burillon, A Martinez, Y Rozenman, HJ Brenner : Navelbine(N) ifosfamide(I) cisplatin(P) combination in the management of locally advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). Lung Cancer 18(supplement 1) : 29, 1997
11. Moutain CF : A new international staging system for lung cancer. Chest 89(Suppl) : 2255-335, 1986

12. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, Assendelft A, Mattson K, Pyrhonen S : Adjuvant chemotherapy of the radical surgery for non-small cell lung cancer; a randomized study. J Clin Oncol 10 : 1927-32, 1992
13. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA, Lung Cancer Study Group : Adjuvant chemotherpy cyclophophamide, doxyrubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 85 : 299-306, 1993
14. WK Evans, T Le Chevalier : The Cost-effectiveness of Navelbine Alone or in Combination with Cisplatin in Comparison to Other Chemotherapy Regimens and Best Supportive Care in Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Eur J Cancer 32 : 2249-55, 1996
15. JF Morere, S Piperno-neumann, A Brunet, C Boaziz, M Kohn, T Bouillet, JL Breau : Vinorelbine and ifosfamide for unresectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 18 : 95-100, 1997
16. Mackillop WJ, O'Sullivan B, Ward GK : Non-small cell lung cancer; how oncologists want to be treated. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13 : 929-34, 1987
17. Motohiro A, Hirota N, Komatsu H, Yanai N, National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer. Japanese doctors preferred treatment choice for their hypothetical non-small lung cancer. How they would wish to be treated. Lung Cancer 11 : 43-50, 1994
18. Mathews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, Robinette D : Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative resection for lung cancer. Cancer Chemother Rep 4 : 63-7, 1973
19. Ohgumi A, Mitsudomi T, Sugio K, Tsuda T, Oyama T, Nishida K et al : Micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 64 : 363-7, 1997
20. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al : Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer; results of European multicenter trial including 612 patients. J Clin Oncol 12 : 360-367, 1994
21. Thomas PA, Rubinstein L, The Lung Cancer Study Group : Malignant disease appearing late after operation for T1N0 non-small cell lung cancer. J Thorc Cardiovasc Surg 106 : 1053-8, 1993
22. Martini N, Brains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al : Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 109 : 120-9, 1995
23. Martini N, Rusch VW, Brains MS, Kris MG, Downey RJ, Flehinger BJ, et al : Factors influencing 10-year survival in resected stage I-IIIa non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 117 : 32-8, 1999
24. Kikuchi T, Daigo Y, Kanagiri T, TsunodaT, Okada K, Kakuichi S, et al : Expression profiles of non-small cell lung cancers on cDNA microassay. Identification of genes for prediction of lymph-node metastasis and sensitivity to anti-cancer drugs. Oncogene 22 : 2192-205, 2003
25. Yanagisawa K, Shyr Y, Xu BJ, Massion PP, Larsen PH, White BC, et al : Proteomic patterns of tumor subsets in non-small cell lung cancer. Lancet 362 : 433-9, 2003
26. Friedrich MJ : Genomics and proteomics may help clinicians individualize cancer treatment. JAMA 287 : 293, 2002