

제2기 위암에서 3 Subgroup간의 비교 분석

울산대학교 의과대학 일반외과학교실

서병선 · 김병식 · 김용호 · 육정환 · 오성태 · 김완수 · 박건춘

Comparative Analysis of Three Subgroups in Stage II Stomach Cancer

Byung Sun Suh, M.D., Byung Sik Kim, M.D., Yong Ho Kim, M.D., Jung-Whan Yook, M.D., Sung-Tae Oh, M.D., Wan-Soo Kim, M.D. and Kun-Choon Park, M.D.

Department of Surgery Gastrointestinal Division, University of Ulsan, College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Three subgroups of stage II stomach cancer (T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0) by UICC-TNM staging system show obvious survival difference to each other, which becomes the pitfall of the current staging system. We analyzed the survival and relapse pattern of stage II stomach cancer patients in three subgroups retrospectively to prove the need for change in staging system.

Materials and Methods: From July 1989 to December 1995, curative gastric resection was performed in 1,037 patients with gastric adenocarcinoma, and among them 268 patients (26%) were in stage II. The number in each of subgroups (T1N2M0, T2N1M0, and T3N0M0) were 17, 139 and 112 respectively. Survival and relapse pattern were analyzed and median follow up period was 46 months.

Results: The 3-year cumulative survival rates of T1N2M0, T2N1M0, and T3N0M0 were 50%, 80%, and 76% respectively (p=0.001). And the 3-year cumulative survival rates of T1N2M0 was comparable to those of 2 subgroups of stage IIIa (T2N2M0, T3N1M0), 47% and 45% (p>0.05). Peritoneal recurrence was the most frequent in T3N0M0. And hematogenous spread was more frequent in T2N1M0 while nodal spread was more frequent in T1N2M0. Ten out of 17 cases of T1N2M0 died of recurrence. Most of them showed submucosal tumor with depressed lesion and mean tumor size was 3.3 cm.

Conclusions: Up-staging of T1N2M0 should be considered

because it has the lowest survival rate and the worst prognosis among the three subgroups of Stage II stomach cancer patients. In early gastric cancer patients with high-risk factors (large tumor size, invasion into the submucosal layer, and lymphatic vessel involvement), lymph node dissection and postoperative adjuvant therapy is recommended in an attempt to prevent recurrence in the form of lymph node metastasis. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:32-37)

Key Words: Stomach cancer, Stage II, Subgroup (T1N2M0), Up-staging

중심 단어: 위암, 제2병기, 소군(T1N2M0), 병기 상향

서 론

현재 위암의 병기는 침윤의 깊이와 주위 림프절 전이의 상태 및 원격장기로의 전이 등에 의해서 분류되고 있으며 UICC-TNM staging system을 사용하고 있다. TNM staging (4th edition)상 제2기 위암에는 T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0의 3가지 subgroup이 있으며 위벽 침윤과 림프절 전이 정도가 생존율에 동등하게 작용하도록, 즉 계단형과 모자이크 형으로서 병기를 나타내도록 구성되어 있다. 그러나 제 2기내에서도 subgroup사이에 현저한 생존율의 차이를 보이고 있어 병기의 분류에 문제점이 있음을 알 수 있다. 즉 T1N2M0는 위벽 침윤 정도가 절막 또는 절막하층에 국한된 암으로(2) 정의상 조기위암에 해당되나 림프절 전이가 N2군까지 된 경우로서 나머지 2 subgroup과 생존율에서 차이를 보이고 있다. 본 연구는 이러한 분석을 통하여 현재 사용하고 있는 TNM staging의 문제점을 지적하고 새로운 분류법을 제시하고자 한다.

방 법

1989년 7월부터 1995년 12월까지 6년 5개월 동안 아산재단 서울중앙병원 외과학교실에서 근치적 절제가 가능했던 위암 환자 중에서 병리조직검사상 선암으로 확인된 1,037예를 전체 대상으로 하였다. 전체 대상 중에서 2기 위암 환자는 268예로 26%를 차지하였다. 전체 대상환자

책임저자 : 김병식, 서울시 송파구 중남동 388-1
서울중앙병원 일반외과, 138-736
Tel: 02-2224-3491, Fax: 02-2224-3491
E-mail: bskim@www.amc.seoul.kr
접수일 : 2000년 9월 1일, 게재승인일 : 2001년 2월 17일

및 2기 위암의 세 subgroup인 T1N2M0 (n=17), T2N1M0 (n=138), T3N0M0 (n=113)의 임상병리학적 특징, 재발 양상 및 생존율 등을 후향적 방법으로 분석하였다. 재발 양상의 확인은 이학적 검사 및 복부 전산화단층 촬영, 복부 초음파 검사 등의 영상 진단소견을 이용하여 하였다. 생존율은 진료기록부 검토, 전화문의 및 통계청에 의뢰하여 생존여부를 파악하였고, 중간 추적기간은 46개월(기간: 1~114개월)이었다. 생존율은 Statistica (ver 5.1, U.S.A) 통계프로그램을 이용하여 Kaplan-Meier 방법에 의해 분석했으며 통계학적 유의성은 log-rank test를 이용하여 95%의 유의수준으로 검정하였다.

결 과

1) 대상환자의 임상병리학적 특성

제2기 위암 환자의 성별 분포는 남자 180명, 여자 88명으로 약 2 : 1의 성비를 보였다. 평균 연령은 56세였으며 최저 27세부터 최고 84세의 분포를 보였다. 병변의 위치는 위하부 1/3에 발생한 경우가 61%로 많았고, 분화도 별로 분류하면 저분화형이 55%로 가장 많았다. 위벽 침윤의 정

Table 1. Profiles of clinicopathologic parameters in three subgroups of stage II stomach cancer

Clinicopathologic parameters	T1N2M0	T2N1M0	T3N0M0	Total
Sex				
Female	8	41	39	88
Male	9	98	73	180
Number of patients	17	139	112	268
Mean age (years)	54	57	55	
Depth of invasion				
Mucosa	2			2
Submucosa	15			15
Proper muscle		72		72
Subserosa		67		67
Serosa			112	112
Location of lesion				
Lower 1/3	9	86	69	164
Mid 1/3	7	40	37	84
Upper 1/3	1	12	4	17
Whole stomach	0	1	2	3
Histologic type				
Well differentiated	0	13	9	22
Moderately differentiated	5	46	21	72
Poorly differentiated	9	66	72	147
Signet ring cell	2	8	7	17
Mucinous	0	2	3	5

도는 T1N2M0 (n=17)군에서 2예를 제외한 15예가 점막하층 침윤 예였고, T2N1M0 (n=138)군에서는 근육층과 장막하층 침윤 예가 각각 72예, 67예였다(Table 1). 수술방법은 77.6%에서 위아전절제술을 시행했고, 재건술은 66.8%에서 위공장문합술을 시행했다. 림프절제술은 3예를 제외하고 나머지 265예에서 D2 이상의 림프절제술을 시행했다. 수술 후 합병증은 총 23예에서 발생하여 8.6%의 빈도를 나타냈다. 수술 후 조기 합병증으로 창상감염과 폐합병증 등이 가장 많았고 그 외에 위십이지장 문합부 협착, 십이지장 절주면 누출, 위장관 천공, 수술후 출혈, 복강내 농양 등의 합병증이 있었다.

2) 재발양상

수술 후 재발의 양상은 주로 복부 전산화단층 촬영상에서 발견되었는데 재발 부위를 추정할 수 있었던 예를 비교해보면 T2N1M0의 경우는 주로 혈행성 전이의 형태로, T3N0M0의 경우에는 복막전이의 형태로 재발양상이 나타났다. T1N2M0인 경우는 혈행성 전이와 림프선 전이가 동반된 형태로 나타났다(Table 2).

3) T1N2M0군에서 사망예의 조직병리학적 분석

총 17예의 T1N2M0군 중에서 수술 후 11예가 사망하였는데 수술과 관련된 사망 1예를 제외한 10예의 조직병리학적 특징을 살펴보면, 2예의 점막층 침윤 예를 제외한 8

Table 2. Patterns of recurrence after curative resection in stage II gastric cancer

Patterns of recurrence	T1N2M0	T2N1M0	T3N0M0	Total
Peritoneal	1	3	12	16
Local*	-	5	6	11
Distant	1	10	6	17
Liver	-	5	3	8
Bone	-	2	-	2
Lung	-	1	-	1
Others†	1	2	3	6
Distant lymph node‡	1	2	-	3
Peritoneal+Local	-	1	2	3
Peritoneal+Distant	-	3	-	3
Distant+Distant lymph node	3	1	-	4
Distant+Local	1	2	-	3
Total	7	27	26	60

*Local = gastric stump, regional lymph node, gastric bed; † Others = brain, bladder, ovary, kidney; ‡ Distant lymph node = paraaortic lymph node, left supraclavicular lymph node.

Table 3. Clinicopathologic features of disease-related deaths in T1N2M0 (n=10/17)

Patients (age/sex)	Gross type	Size (cm)	Histological differentiation*	Depth of invasion [†]	Lymph node status [‡]	Survival (months)	Ly [§]	Recurrence pattern
52/F	IIc+III	2.5	PD	SM	3/36	44.5	-	Bladder
65/M	IIc+III	2.3	PD	SM	8/24	30.7	+	Bone+LN
73/M	IIa+III	2.5	PD	MM	9/23	36.7	-	?
62/M	IIc	3.5	PD	SM	2/26	24.1	-	?
65/F	IIc+III	4.2	MD	SM	2/13	60.7	-	Liver+LN16
30/F	IIc+III	6.0	MD	SM	7/24	38.3	-	Bone+LN16
63/F	IIa	2.0	SRC	MM	11/30	32.7	-	SCLN
38/F	IIc+III	2.0	SRC	SM	20/32	13.7	-	Bone+SCLN ^{††}
79/M	IIa+IIb	5.0	MD	SM	6/20	17.2	+	?
57/M	I	3.0	MD	SM	3/24	30.3	-	Peritoneal

*PD = poorly differentiated; MD = moderately differentiated; SRC = signet ring cell type; [†]SM = submucosa, MM = mucosa; [‡]Lymph node status = number of positive lymph node/number of dissected lymph node; [§]Ly = Lymphatic invasion; ^{||}LN = regional lymph node; ^{††}SCLN = Supraclavicular node.

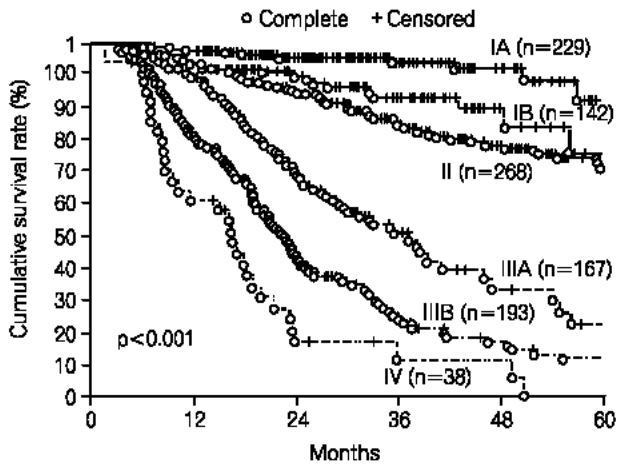


Fig. 1. Survival curves of total cases (n=1,037) of stomach cancer by TNM staging.

예에서 점막하층 침윤이 있었고, 병소의 평균 장경은 3.3 cm였다. 육안적 형태는 IIc+III가 가장 많았고 림프전 전이는 주로 7, 8, 9번 림프절 전이가 되어 있었다(Table 3).

4) 누적생존율 분석

1998년 12월 31일에 추적조사를 마쳤으며 2기 위암 환자 268예 전부 생사여부를 파악할 수 있었다. 전 예(n=1,037)의 각 병기에 따른 생존율은 각 병기별로 유의한 생존율의 차이를 보였다($p < 0.001$, Fig. 1). 제2병기 총 268예 중 수술사망 1예 및 사고사, 타질환과 관련하여 사망한 4예를 제외한 263예를 Kaplan-Meier의 방법을 이용해 누적생존율을 산출하였다. 3년 누적생존율은 T1N2M0, T2N1M0,

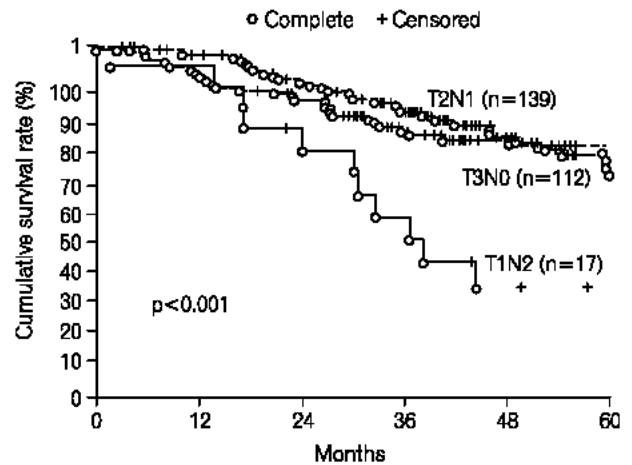


Fig. 2. Survival curves of three subgroups of stage II stomach cancer.

T3N0M0 각각 50%, 80%, 74%로 T1N2M0군이 유의하게 낮은 생존율을 나타냈다($p < 0.001$, Fig. 2). T1N2M0와 Stage IIIa의 subgroup인 T2N2M0, T3N1M0와 3년 누적생존율을 비교해 보면 각각 차례로 50%, 45%, 47%로 T1N2M0가 Stage IIIa의 두 subgroup인 T2N2M0 및 T3N1M0와 유사한 생존곡선을 나타냈다($p > 0.05$, Fig. 3).

5) 수술 후 보조적 화학요법에 따른 생존율의 비교

제2기 총 268예 중 215예에서 시술자의 경험에 의해 수술 후 보조적 항암제 투여했는데 113예(53%)에서 FP (5-FU+Cisplatin)요법을 시행하였고, 84예(40%)에서 경구 화학요법(UFT+Copolang, 72예/Furtulon, 12예)을 시행하였

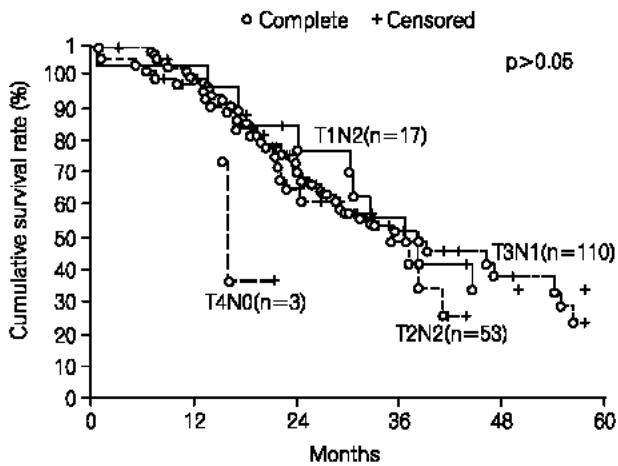


Fig. 3. Survival curves of T1N2M0 compared with stage IIIa subgroups.

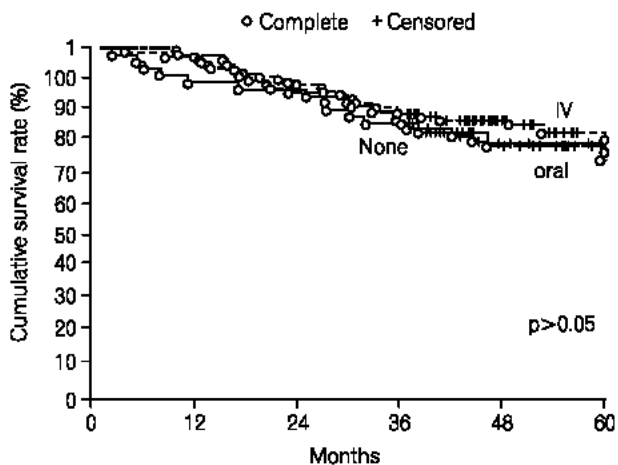


Fig. 4. Survival curves of chemotherapy and non-chemotherapy groups in stage II stomach cancer.

다. 수술 후 보조적 항암제 투여군과 비투여군 사이에 생존율 차이는 없었다($p > 0.05$, Fig. 4).

고 찰

UICC-TNM staging system의 1997년도 5차 개정판(1)을 보면 N staging은 영역림프절 전이 정도에 따른 분류에서 15개 이상의 림프절절제술이 시행된 경우 영역림프절에 관계 없이 림프절 전이가 있는 갯수에 의해서 분류된다. 이 새로운 분류법은 림프절전이 정도를 전이된 림프절의 숫자에 의해서 분류하고 있으며 이것의 임상적인 유용성에 대해서는 아직 이론이 많다.

본 연구에서는 UICC-TNM staging system의 4th edition을 이용하여 병기를 분류하였다. 제2기 위암의 subgroup에는 정의상 조기위암이지만 림프절 전이가 N2군까지 간 군부

터 위벽침윤이 장막침윤까지 되었지만 림프절 전이가 없는 군까지 예후인자의 폭이 다양하여 각 subgroup의 임상 병리학적 특성, 재발양상 및 생존율 등이 다를 것으로 생각되어 T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0의 각 subgroup을 후향적방법에 의해 비교 분석해 보았다.

남녀의 발생빈도는 남자가 여자보다 약 2배 많이 발생하여 대부분의 문헌(4-9)에 보고된 전체 위암 환자의 남녀비 1.8~2.3 : 1과 같이 남자가 많은 것으로 되어있다. 그러나 T1N2M0군에서는 총 17예 중 남녀비가 1.1 : 1로 비슷하였다. 2기 위암의 호발연령군은 50~60대가 전체의 62%를 차지하였으며 각 subgroup별로는 진단시의 평균 나이가 54세에서 57세로 50대에 위암이 많이 발생한다는 오등,(7) 서등(5)의 보고와 비슷한 결과를 보였다. 오등,(7) 안등(6)의 보고에 의하면 38~69%의 위암이 유문전정부에 위치하는 것으로 되어 있으나, 저자는 각 subgroup별로 53%에서 62%까지의 비율로 위전정부에 호발하였다.

조직학적 분류는 일본위암연구회의 위암의 조직학적 분류를 참조하여 위선암을 세포분화도에 따라 고분화형(Well-differentiated), 중분화형(Moderate-differentiated), 저분화형(Poor-differentiated)으로 나누고, 세포내의 과다한 점액 물질로 핵이 치우쳐진 인환 세포암(Signet ring cell carcinoma)과 점액성암(Mucinous adenocarcinoma)을 선암에 포함시켰다. 위암의 조직형은 저분화형 선암이 각 subgroup별로 보면 47%에서 64%까지의 비율로 다른 조직형보다 많았다.

위암 환자의 예후는 위벽침윤의 깊이와 영역림프절 전이의 정도가 가장 중요한 독립된 예후인자라고 오(10)와 Maruyama등(11)이 보고하고 있으며, 오(7)의 보고에 의하면 위벽침윤이 깊어질수록 국소림파절 전이율이 높아진다고 보고했다. 같은 기간 분원에서 조기위암으로 근치적 절제술을 시행 받은 환자는 총 278명이었는데 이중 림프절전이 양성인 증례중 T1N1M0가 35예로 13%, T1N2M0가 17예로 6%를 차지하였다. 조기위암에서 림프절 전이가 있을 확률은 암세포가 점막층에 국한 되었을 때 0~17%, 점막하층까지 침윤이 있을 때 13~30%로 보고되고 있으며(12) 점막층 침윤 예에서는 전이가 제1군 림프절에 국한되지만 점막하층 침윤 예에서는 제2, 3군 림프절 전이가 가능하다고 보고되고있다.(13) 김등(14)은 조기위암 중 림프절 전이는 16.0%로 제1군 림프절에 11.9%, 제2군에 4.1%가 전이된다고 하였으며, 침윤도에 따른 림프절 전이 빈도는 점막암인 경우 4.2%, 점막하층 암의 경우 24.8%로 유의한 차이를 나타냈다. 저자들의 분석에서 제2군 림프절 전이가 있었던 9예 중 8예가 점막하층 암으로 암종의 크기가 모두 3 cm 이상이었다. Habu등(15)은 조기위암의 육안적 소견이 IIa+IIc형이고 장경의 길이가 5 cm 이상이며 점막하층까지 침윤한 예 일수록 림프절 전이가 잘 일어난다고 보고하였다. Hioki등,(16) Maehara등(17)도 점막

하층 침윤, 림프혈관 침윤, 종양의 크기 등이 조기위암의 위험 요소이므로 D2 림프절확청술과 수술 후 보조적 항암요법 등을 시행하여야 수술 후 림프절 전이에 의한 재발을 예방할 수 있다고 보고하였다. 저자들의 경우 중례 수가 적어서 의미를 부여하기에 무리가 있지만 IIc+III형이 5예로 가장 많았고 병소의 장경 길이가 평균 3.3 cm (1.5~6.3 cm)였고 2예의 점막층 침윤 예를 제외하고 나머지 15예는 점막하층 침윤 예였다. 또한 조직학적 분류를 보면 저분화형 선암이 10예로 가장 많았고 영역림프절 침윤은 대개 7, 8, 9번까지 전이가 있었다. T1N2M0군은 모두 D2 림프절확청술을 했음에도 불구하고 10예에서 재발하였고 12예에서 사망하였다. Takagi등(18)은 림프절 전이가 없는 조기위암인 경우 5년 생존율이 94%이나 림프절 전이가 있는 경우에는 67%로 생존율이 많이 떨어지며 N2군일 때 62%, N3군일 때 25%라고 보고했다. Habu등(15)도 영역림프절 전이가 있는 조기위암인 경우 10년 생존율이 52.8%라고 보고하였다. 저자들의 경우 T1N2M0군인 경우 3년 누적생존율이 50% 정도로 추적기간이 짧아 직접적인 비교는 힘들지만 Takagi등(18)의 N3군일 때의 생존율과 비슷하리라 추정된다. 이는 D2 림프절확청술까지 시행했으므로 N3군에 있는 미세전이에 의한 재발 때문이라고 추정할 수 있다. T1N2M0의 생존율이 2기 위암의 다른 두 subgroup보다 많이 떨어지므로 조기위암이라도 림프절 전이가 예상되는 경우에는 진행위암에 준하는 수술술식을 시도하는 것이 필요하리라 생각되며 2기 위암의 subgroup 중 T1N2M0는 다른 군들보다 생존율이 현저히 떨어지고 병기 IIIa의 subgroup인 T2N2M0 및 T3N1M0 등과 유사한 생존율을 나타내므로 병기 IIIa로의 up-staging이 고려되어야 한다고 판단된다. Averbach(19)는 위암의 재발은 복강내 림프절 전이가 60~80%, 복막전이가 30~50%, 간으로 전이가 25~40% 정도된다고 하며 암의 병기가 가장 중요한 예후 인자라고 보고하였다. 본 연구에서는 2기 위암의 재발양상은 T1N2M0인 경우는 혈행성 전이와 림프절전이가 동반된 경우가 가장 많았고, T2N1M0의 경우는 혈행성 전이 특히 간으로의 전이가 많았다. Kim등(20) Matsusaka등(21)의 조기위암의 재발에 관한 보고에 의하면 재발의 양상은 혈행성 재발에 의한 간으로의 전이가 가장 흔한 형태였고 재발의 위험인자인 침윤도, 림프절 전이정도, 조직학적 분화도 등을 고려하여 고위험군에서는 적극적인 근치적위절제 및 영역림프절 절제술을 시행해야 한다고 주장하고 있다. T3N0M0인 경우는 복막재발의 양상이 가장 많이 나타났다. 2기 위암 중 T3N0M0인 경우 즉 위벽침윤은 있으나 림프절 전이가 없는 경우에는 Averbach(19)나 Ikeguchi(22)등의 보고처럼 복강내 항암요법이 고려될 수 있다. 2기 위암에서 보조적 화학요법은 시행군과 비시행군 사이에 생존율 차이가 없었다. 이는 이들의 보고와 유사한 결과이며 2기 위암일 때 수술 후 보조 항

암요법은 세 군간의 차이가 없어보여 향후 randomized trial 연구가 필요하겠다.

결 론

2기 위암의 3 subgroup의 생존율을 비교 분석한 결과 T1N2M0군의 생존율이 2기 위암의 다른 두 군보다 현저히 떨어지고 병기 IIIa와 비슷한 생존율을 보이므로 T1N2M0를 병기 IIIa로 up-staging하는 것을 고려해야 한다고 판단된다. 또한 조기위암이라도 제2군 림프절의 전이 가능성이 높은 경우는 진행성위암에 준한 수술 술식이 필요하리라 판단된다.

REFERENCES

1. UICC TNM classification of malignant tumors. Ed. L. H. Sobin, Ch. Wittekind, 5th edition, 1997, A John Wiley & Sons, Inc., Publication.
2. Murakami T. Pathological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann Monograph on Cancer Research 1971;11:53.
3. Japanese Research Society for Gastric Cancer (1995).
4. 김진승, 양원석, 민진식, 김충규. 위암 환자의 근치 수술 후 원격 성적에 관한 임상적 고찰. 대한외과학회지 1983;25:1023-1032.
5. 서광욱, 김충배, 김명욱, 지상훈, 조장환, 김병로, 민진식, 이경식, 김춘규, 황규철. 위선암 2789예의 생존율 및 예후인자. 대한외과학회지 1991;41:148-158.
6. 안창준, 정호영, 최동환, 강대성. 위선암 절제술 후 추적 조사 성적. 대한외과학회지 1989;36:129-139.
7. 오성태, 김진복. 위암환자에서 절제된 임파 절의 전이 여부 검색과 예후에 미치는 영향에 관한 논문. 대한외과학회지 1988; 35:145-151.
8. 이찬영, 조용관, 정승원. 위암의 수술후 원격성적. 대한외과학회지 1991;40:581.
9. 이한일, 윤영국, 황일우. 위전절제술을 받은 진행성 위암환자의 임상연구 및 누적생존율. 대한외과학회지 1988;35:152-158.
10. 오성태, 김진복. 위암의 임파절전이 및 병리소견과 예후와의 관계. 대한외과학회지 1990;39:8-17.
11. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients-A study using univariate and multivariate analyses. Scand J Gastroenterol 1987;22(suppl 133):63-68.
12. Bogomoletz WV. Early gastric cancer. Am J Surg Pathol 1984; 8:381-391.
13. Murakami T. Early cancer of the stomach. World J Surg 1979; 3:685-692.
14. 김상석, 박조현, 김인철. 조기위암의 치료방법 설정을 위한 림프절 전이 양상의 분석. 대한소화기학회지 1997;30:730-739.
15. Habu H, Takeshida K, Sunagawa M, Endo M. Lymph node metastasis in early gastric cancer. Int Surg 1986;71:244-247.

16. Hioki K, Nakane Y, Yamamoto M. Surgical strategy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:1330-1334.
 17. Maehara Y, Orita H, Okuyama T. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992;79: 245-247.
 18. Takagi K, Nakada K. Lymph node metastasis and surgical results on early gastric cancer. *Rincho Geka* 1976;31:19-27.
 19. Averbach AM, Jacqnet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:726-733.
 20. 김용일, 노성훈, 류창학, 민진식, 이경식. 조기위암의 재발. 대한소화기학회지 1996;28:780-786.
 21. Matsusaka T, Kodana Y, Soejima K, Miyazaki M, Yoshimura K, Sugimachi K, Inokuehi K. Recurrence in early gastric cancer-A pathologic evaluation. *Cancer* 1980;46:168-172.
 22. keguchi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995;161:581-586.
-