

원격전이를 동반하지 않은 4기 위암 환자의 예후

연세대학교 의과대학 외과학교실

이준호 · 노성훈 · 최승호 · 민진식

The Prognosis of Patients with Stage IV Gastric Carcinoma without Distant Metastasis

Jun Ho Lee, M.D., Sung Hoon Noh, M.D., Seung Ho Choi, M.D. and Jin Sik Min, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In the UICC staging system, stage IV contains not only those patients with distant metastasis but also patients with far advanced T and N status but without distant metastasis. We investigated the prognostic factors of stage IV gastric carcinoma patients without distant metastasis after curative resection.

Materials and Methods: 190 stage IV gastric carcinoma patients without distant metastasis were reviewed after curative resection.

Results: Male sex, distal third location, Borrmann type III, IV and histologically undifferentiated type were common. 5 year survival rate of the 190 patients was 22.2%. Depth of invasion and lymph node metastasis did not influence survival. The lymph node ratio (positive lymph node / retrieved lymph node) and combined resection affected survival by univariate and multivariate analysis.

Conclusion: Combined resection and positive lymph node ratio were the independent prognostic factors in the patients with stage IV gastric carcinoma who underwent curative resection. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:100-105)

Key Words: Gastric carcinoma, Stage IV, Prognosis, Curative resection

중심 단어: 위암, 4기, 예후, 근치적 절제

서 론

방 법

조기 진단에 따른 조기위암 발견빈도의 증가와 더불어

수술기법이나 수술 전후 처치법, 항암화학요법 등의 발달로 인해 위암으로 인한 생존율은 점차 증가하는 추세이지만, 4기 위암환자(stage IV)의 예후는 아직도 극히 불량한 것으로 보고되고 있다.(1-4)

일반적으로 4기 위암환자의 5년 생존율은 20% 이하로 보고되고 있으나(1-4), 4기 위암 환자라 하더라도 일부에서 장기 생존예를 경험하게 된다.(5) 복강 내 항암 화학요법, 복강 내 온열 화학요법이나 술전 항암화학요법 등의 적극적인 치료가 이러한 4기 위암 환자의 생존을 향상에 도움이 되는 것으로 보고되고 있으나 무엇보다 중요한 것은 외과적으로 완전한 절제(complete cytoreduction)가 이루어졌느냐 하는 점이다.(6-9)

병기에 관계없이 근치적 절제 여부가 위암환자의 예후에 가장 중요한 인자라는 사실은 잘 알려져 있으며(1), 근치적 절제(curative resection)의 정의는 보고자마다 다르나 일반적으로 UICC 병기분류(10)의 잔류암 분류법(Residual tumor classification)에 따라 원격전이가 없는 환자에서 잔류암이 없이 절제가 이루어진 경우로 정의하는 것이 보통이다. 4기 위암이라 하더라도 원격전이가 없는 환자에서 암의 위벽 침윤 정도와 림프절 전이 정도에 따라 4기로 분류되는 경우 광범위한 절제술을 통한 근치적 절제술이 가능하다.

4기 위암환자 예후에 관한 연구의 경우 대개 4기의 모든 환자들을 대상으로 간이나 복막 혹은 3군 영역 이상의 림프절 전이가 있는 등 원격전이가 있는 경우 예후가 불량하다는 보고가 많으나(5,11,12) 근치적 절제가 이루어진 4기 환자들의 예후에 관한 연구는 드물다.

이에 저자들은 근치적 절제가 이루어진 4기 위암 환자들을 대상으로 이들의 특징과 예후에 영향을 미치는 인자들을 알아보고자 하였다.

1987년 1월부터 1996년 12월까지 본원에서 4기 위암으로 위 절제술을 시행한 629명의 환자 중 원격 전이 없이 근치적 절제가 이루어진 190(30.2%)명의 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였으며 1개월 미만 생존 예와 위 절제술의 파괴력이 있는 경우 그리고 D2 미만의 림프절 절제로 병기 결정이 힘든 예는 분석대상에서 제외하였다.

책임저자 : 노성훈, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-361-5540, Fax: 02-313-8289
E-mail: sunghoon@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2001년 1월 3일, 게재승인일 : 2001년 2월 25일

위 절제범위는 암종의 위치와 육안형에 따라 암종의 위치로부터 4 cm 이상의 근위부 절제연을 확보하여 위 절제를 시행하였고 육안적으로 Borrmann IV형인 경우 암종의 위치와 관계없이 위 전절제를 시행하였다. 위 전절제의 경우, 비장은 암종의 직접 침윤이 있거나 암종이 위 상부에 위치한 경우에 한하여 효과적인 림프절 절제를 위해 함께 절제를 시행하였다. 합병절제의 경우, 체장에 암침윤이 있어 부분 절제한 경우(shaving 등)나 횡행결장간막에 직접 침윤이 있어 충분한 절제연을 확보하여 이 부위만 절제한 경우 등은 제외하였다. 림프절 절제는 2군 영역 이상의 림프절 절제를 기본으로 하였으며 절제된 림프절은 해부학적 위치를 명기한 후 병리검사를 시행하였다. 병기 분류는 UICC 5판에(10) 따랐으며 림프절의 위치는 일본위

암취급규약에(13) 의거하여 표기하였다.

근치적 절제는 수술 전 검사와 수술 중에 원격전이가 발견되지 않은 환자에서 육안적으로 잔류암이 없고 수술 후 병리검사 상 절제연에 암침윤이 없으며 3군 영역 이상의 림프절 절제를 시행한 경우에는 3군 영역 림프절에 전이가 없는 경우로 정의하였다.

환자들의 성별, 나이, 암종의 육안형, 위치, 크기, 분화도, 침윤정도, 림프절 전이도, 양성 림프절의 위치, 양성 림프절비 등의 임상병리학적 인자들과 위 절제범위, 림프절 절제 범위, 합병절제 여부 등의 수술적 방법에 따른 빈도와 생존율을 분석하였으며 양성 림프절 비는 암 침윤이 있는 림프절 개수를 절제된 림프절 수로 나눈 것으로 정의하였고 예비 분석 결과 0.5를 기준(cut off value)으로 하였다.

Table 1. Comparison of survival time according to variable clinicopathological factors

Variables	Number of patients N=190 (%)	Median survival time Months (95% C.I.)	P value*
Sex			0.5242
Male	116 (61.1)	19.0 (13.0~25.0)	
Female	74 (38.9)	23.0 (20.5~25.5)	
Age			0.1533
<55	68 (35.8)	24.0 (13.0~35.0)	
55	122 (64.2)	21.0 (17.7~24.3)	
Borrmann type			0.3075
I, II	31 (16.3)	17.0 (9.0~25.1)	
III, IV	159 (83.7)	22.0 (19.1~24.9)	
Location			0.1594
Lower, mid 1/3	138 (73.0)	23.0 (19.4~26.6)	
Upper 1/3, whole	52 (27.0)	17.0 (12.6~21.4)	
Size			0.2865
<7 cm	106 (55.8)	21.0 (13.9~28.1)	
7 cm	84 (44.2)	22.0 (19.2~26.9)	
Differentiation			0.9474
Differentiated	40 (21.1)	19.0 (14.3~23.8)	
Undifferentiated	150 (78.9)	23.0 (19.2~27.0)	
Depth of invasion			0.9301
<pT4	137 (71.6)	21.0 (16.1~25.9)	
pT4	53 (28.4)	23.0 (19.0~27.0)	
Lymph node metastasis			0.4206
pN1	26 (13.7)	22.0 (18.0~26.0)	
pN2	18 (9.5)	24.0 (13.2~34.8)	
pN3	146 (76.8)	21.0 (16.2~28.3)	
Location of positive LN			0.1572
Perigastric	41 (21.6)	29.0 (21.6~36.4)	
Extraperigastric	149 (78.4)	21.0 (17.3~24.7)	
Lymph node ratio			0.0025
<0.5	122 (64.2)	24.0 (19.7~28.3)	
0.5	68 (35.8)	16.0 (13.3~18.7)	

P value*: Results of logrank test.

Table 2. Comparison of survival time according to variable treatment factors

Variables	Number of patients N=190 (%)	Median survival time months (95% C.I.)	P value*
Extent of gastric resection			0.1079
Subtotal	98 (51.6)	20.0 (15.3~24.7)	
Total	92 (48.4)	23.0 (16.7~29.3)	
Extent of LN dissection			0.4125
D2	31 (16.3)	18.0 (13.6~22.4)	
D3	149 (78.4)	22.0 (18.7~25.3)	
D4	10 (5.2)	28.0 (15.6~40.4)	
Combined resection			0.0148
Done	21 (11.1)	15.0 (4.9~25.2)	
Not done	169 (88.9)	23.0 (20.0~26.0)	

P value*: Results of logrank test.

전체 양성 림프절 비와 1군, 2군 양성 림프절 비의 관계는 Pearson correlation 계수를 이용하여 알아보았다. 생존곡선은 Kaplan-Meyer법을 이용하여 구하였고 그 비교는 log rank 검사법을 이용하였다. 그 후 Cox regression hazard model을 이용하여 독립적인 예후인자를 알아보았으며 step backward 법을 이용하였다. 환자들은 1999년 12월까지 추적 관찰하였으며 중위 추적기간은 21개월(2~152개월)이었다.

자료분석 및 통계처리는 SPSS Windows 9.0을 이용하였고 P값이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 의의가 있는 것으로 하였다.

결 과

1) 성별 및 연령

대상 환자들의 성 분포를 보면 남성(116예, 61.1%)의 경우가 여성(74예, 38.9%)에 비해 상대적으로 많았으며 남녀비는 1.6 : 1이었다. 평균 연령은 54세로 25세부터 80세까지 분포해 있었으며 55세 이상(122예, 64.2%)이 이하(68예, 35.8%)보다 약 1.8배 많았다(Table 1).

2) 암종의 육안적 특징

육안적으로는 Borrmann type III, IV가 159예(83.7%)로 I, II(31예, 16.3%)에 비해 많았으며 암종의 위치는 중간 또는 하부 1/3에 암종이 위치한 경우가 138예(73.0%)로 상부 1/3 또는 전체를 침범한 경우(52예, 27.0%)보다 많았다. 평균 암종의 크기는 6.7 cm이었으며 7 cm 미만인 106예(55.8%), 이상이 84예(44.2%)로 비슷한 분포를 보였다(Table 1).

3) 암종의 조직학적 특징

조직학적 분화도의 경우 미분화암이 150예(78.9%)로 분

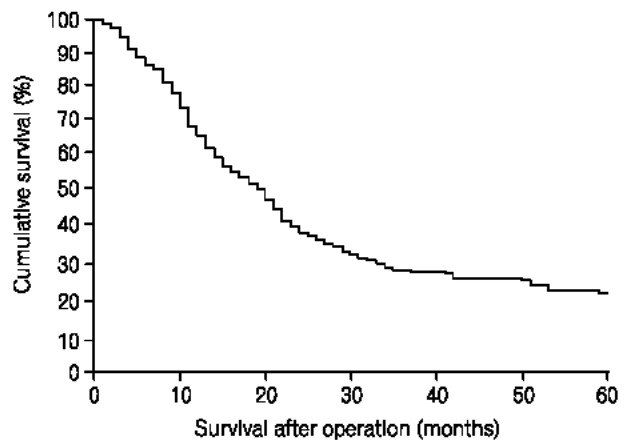


Fig. 1. Cumulative survival curve of the 190 patients who underwent curative resection with stage IV gastric carcinoma. 5 year survival rate of the patients was 22.2%.

화암(40예, 21.1%)에 비해 많았다. 위벽 침윤 정도는 주위 조직에 침윤이 없는 경우가 137예(71.6%)로 있는 경우(53예, 28.4%)보다 많았으나 림프절 전이 정도는 3군 영역에 전이가 있는 경우가 146예(76.8%)로 1군 영역(26예, 13.7%)과, 2군 영역(18예, 9.5%)에만 전이가 있는 경우보다 많았다.(Table 1) 전체 양성 림프절 비는 0.43+0.19(평균분산)으로 0.5 미만인 122예(64.2%)로 이상(68예, 35.8%)에 비해 다소 많았으며 이는 1군 영역 림프절 비(0.52+0.21)나 2군 영역 림프절 비(0.46+0.21)와 뚜렷한 상관관계를 보였다(각각 r=0.794, 0.954, P<0.001).

4) 수술의 범위

위 절제 범위는 전절제(98예, 51.6%)와 아전절제(92예, 48.4%)가 비슷한 분포를 보였으며 림프절 절제는 3군 영역 이상의 절제(149예, 78.4%)가 대부분이었다. 합병 절제

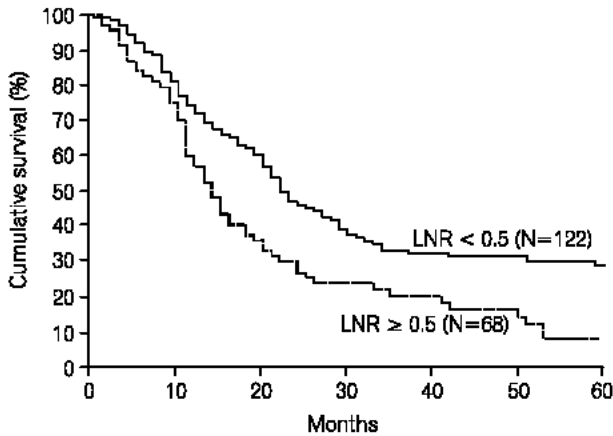


Fig. 2. Cumulative survival curves according to metastatic lymph node ratio. There was a significant different 5 year survival rate between two groups (29.4% : 8.3%, $P=0.0025$).

(21예, 11.1%)는 근치적 목적의 절제가 이루어진 4기 위암 환자에서 상대적으로 적은 부분을 차지하였다(Table 2). 림프절 절제의 경우, 2군 영역 절제는 31(16.3%)명의 환자에서, 3군 영역절제는 149(78.4%)명에서, 4군 영역 절제는 10(5.2%)명의 환자에서 시행하였으며, 절제된 림프절의 개수는 평균 48+15개였다. 2군 영역 절제의 경우, 40+11개, 3군 영역 절제는 50+16, 4군 영역 절제는 55+8개의 림프절들이 평균적으로 절제되었다.

5) 예후인자들에 따른 생존율 분석

전체 환자의 5년 생존율은 22.2%였다(Fig. 1). 단변량 분석 결과 생존율에 유의한 차이를 보인 임상병리학적 인자는 양성 림프절비로 양성 림프절비가 0.5 미만인 환자들의 경우 5년 생존율은 29.4%이었으며 양성 림프절비가 0.5 이상인 환자는 8.3%였다($P=0.0025$, Fig. 2). 그 외 성별, 연령, 암종의 크기, 육안형, 분화도 등에 따른 생존율의 차이는 관찰할 수 없었다(Table 1).

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV patients who underwent curative resection

Prognostic factor	B	SE	P value	β
Age (<55 vs 55)	0.300	0.176	0.088	1.350
Combined resection (- vs +)	0.746	0.266	0.005	2.108
Node ratio (<0.5 vs >)	0.567	0.175	0.001	1.762

수술범위의 경우 합병절제를 안 한 예에서는 5년 생존율이 23.6%, 시행한 예에서는 8.3%로 시행 여부에 따른 생존율의 차이는 있었으나($P=0.0148$, Fig. 3) 위 절제 범위나 림프절 절제 범위에 따른 생존율의 차이는 관찰할 수 없었다(Table 2).

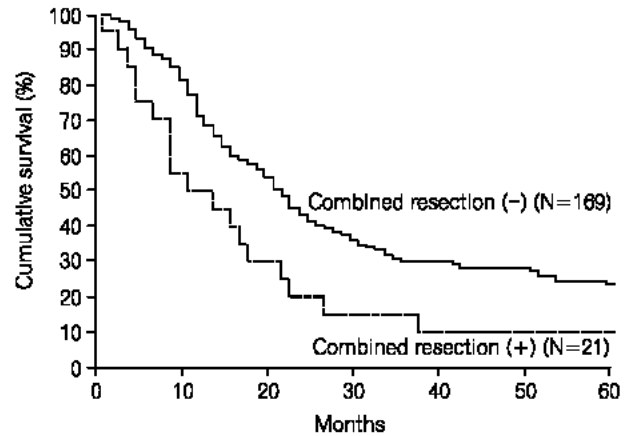


Fig. 3. Cumulative survival curves according to combined resection. There was a significant different 5 year survival rate between two groups (23.6% : 23.5%, $P=0.0148$).

환자들의 예후에 독립적인 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위해 다변량 분석을 한 결과 양성 림프절 비와 합병절제 여부가 의미 있는 예후인자였다(Table 3).

고찰

암의 위벽 침윤도, 림프절 전이도, 원격 전이 여부 등이 진행성 위암의 가장 중요한 예후 인자임은 잘 알려져 있다.(1-4) UICC 병기 분류는 비교적 고른 예후를 반영하지만 같은 병기라 하더라도 위암 환자들 각각의 예후는 다소 다른 양상을 보이는 경우가 있으며(11,12) 예후가 불량한 4기 위암환자의 경우에도 일부에서 장기 생존예를 경험하게 된다.

근치적 절제는 병기에 관계 없이 생존율에 유의한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.(1) 따라서 4기라 하더라도 장기 생존에 영향을 미치는 예후인자를 알아보기 위해서 근치적 절제가 이루어진 환자들을 대상으로 분석을 하는

것은 의미가 있을 것으로 생각된다. 4기 위암환자의 경우 근치적 절제를 정의하기는 쉽지 않으나 근치적 절제를 UICC(10)에서 정의한 잔류암의 분류법에 따라 R0 절제와 같은 의미로 본다면, 4기라 하더라도 원격전이가 없고 육안적으로 잔류암이 없으며 술 후 병리 검사상 잔류암이

없다면 근치적 절제가 이루어졌다고 할 수 있다.

저자들의 경우 근치적 절제가 가능하였던 4기 위암 환자들에서 호발연령이 50대인 점이나 남성에서 많다는 점, 하루 1/3에 빈발한다는 점 등은 일반적인 위암 환자들의 특징과 비슷한 양상을 보였다.(4) 하지만 암종의 위치가 하부에 많았음에도 불구하고 위 아전절제와 전절제가 비슷한 분포를 보인 점은 상대적으로 암종의 크기가 크고 근위부 절제연을 충분히 확보하기 위해 절제범위를 확대한 경우가 많았음을 의미한다.

4기 위암환자의 예후에 관한 일부 보고에서 암종의 크기나 Borrmann IV형이 장기 생존에 영향을 미친다고 보고하고 있으나(14) 본 연구의 경우 근치적 절제가 이루어진 같은 4기 환자에서 이러한 임상병리학적 인자들이 미치는 영향은 미미하였다. Maekawa등(15)은 4기 위암 환자의 예후를 보고하면서 복막전이, 간 전이, 3군 영역 이상의 림프절 전이, 주위 장기 침윤 중 하나 혹은 둘만 있는 경우 그 예후가 위 절제술 후 양호할 것을 기대할 수 있으나 셋 이상일 경우 위절제술이 의미를 가질 수 없다고 하였다. 이러한 결과는 원격 전이가 없는 경우 주위 조직에 침윤 여부가 예후에 미치는 영향이 적었던 본 연구결과와 부합되며 주위 조직 침윤이 있는 경우라 하더라도 침윤정도가 심하지 않은 경우 R0 절제를 적극적으로 함으로써 예후의 향상을 기대할 수 있음을 의미한다.

양성 림프절의 해부학적 위치는 예후에 영향을 줄 수 있으나 이는 부정확하며 주관적일 수 있고 절제범위에 따라서도 달라질 수 있다. 또한 양성 림프절의 해부학적 위치는 양성 림프절의 개수보다 예후에 미치는 영향이 적은 것으로 알려져 있다.(16) 1군 림프절과 2군 림프절에서의 양성 비율은 전체 양성 림프절 비와 잘 비례하는 것으로 보고되고 있으며(17,18) 이 비는 근치적 절제를 시행한 4기 위암환자에 있어서 다변량 검사상 독립적인 예후 인자임을 알 수 있었다.

Baba등(19)은 4기 위암환자의 경우 고식적 절제라 하더라도 3군 영역 림프절 절제가 예후에 영향을 미치는 것으로 보고하고 있으나 본 연구에서는 림프절 절제범위가 예후에 미치는 영향이 적었다. 하지만 이는 본 연구가 후향적인 연구결과로 각 대상군에 충분한 예수가 포함되지 않았기 때문에 그 의의를 정확히 가늠하기 어려웠던 때문으로 생각되며 이를 좀 더 명확히 하기 위해서는 충분한 환자군을 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

많은 연구에서 진행성 위암의 경우 수술적인 치료만으로는 생존을 향상을 기대할 수 없으며 추가적인 치료가 필요한 것으로 보고하고 있다.(6,7,20) 합병절제가 필요한 4기 위암 환자의 경우 근치적 절제가 이루어졌다 하더라도 예후가 상대적으로 불량하므로 선행 항암 화학요법 등을 통해 암 침윤도를 감소시키려는 노력이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

근치적 절제가 이루어진 4기 위암환자에 있어서 양성 림프절 비와 합병절제가 예후를 결정짓는 인자이며 주위 장기에 침윤이 있는 경우라 하더라도 침윤정도에 따라 적극적인 절제가 생존을 향상에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 이러한 환자들에 있어서의 적절한 림프절 절제의 범위에 관해 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Relevant prognostic factors in gastric carcinoma. *Ann Surg* 1998;228:449-461.
2. Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK. Result of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1992;216:269-279.
3. Hansson LE, Sparen P, Nyren Olof. Survival in stomach cancer is improving. *Ann Surg* 1999;230:162-169.
4. 노성훈, 류창학, 김용일, 김충배, 민진식, 이경식. 위 절제를 시행한 위암환자 2603예의 생존율 및 예후인자 분석. *대한외과학회지* 1998;55:206-213.
5. Murata S, Eguchi N, Tani T, Shibata J, Kodama M. Prognosis of patients with resection of stage IV gastric cancer. *Int Surg* 1998;83:283-286.
6. Noh SH, Yoo CH, Chung HC, Roh JK, Shin DW, Min JS. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer. *Oncology* 2001;60:24-30.
7. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:529-534.
8. Wils J. Treatment of gastric cancer. *Current opinion in oncology* 1998;10:357-361.
9. Shimoyama S, Shimizu N, Kaminishi M. Type-oriented intraoperative and adjuvant chemotherapy and survival after curative resection of advanced gastric cancer. *World J Surg* 1999;23:284-292.
10. Sobin LH, Wittenkind C. *International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed.* New York:Wiley-Liss, 1997:59-62.
11. 권오중, 서준석, 정중기, 홍인규, 강한성. 제4기 위암의 임상적 고찰. *대한외과학회지* 1998;55:198-205.
12. 오성태, 김경래. 4기 위암환자의 예후. *대한암학회지* 1996;28:860-867.
13. Japanese Research Society for Gastric Cancer. *Japanese classification of gastric carcinoma.* Tokyo: Kanehara & Co., LTD.

- 1995;1-711.
14. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric carcinoma surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987;11:418-425.
 15. Maekawa S, Saku M, Hiroyuki O, Anai H, Korenaga D, Maehara Y, et al. Prognostic factors for noncurative gastric cancer. *J Surg Oncol* 1992;51:104-108.
 16. Yoo CH, Noh SH, Kim YI, Min JS. Comparison of prognostic significance of nodal staging between old and new UICC TNM classification for gastric carcinoma. *World J Surg* 1999; 23:492-498
 17. Adachi Y, Suematsu T, Shiraishi N, Tanimura H, Morimoto A, Kitano S. Perigastric lymph node status as a prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1998;85: 1281-1284.
 18. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. Metastatic gastric lymph node rate is a significant prognostic factor for resectable stage IV stomach cancer. *J Am Coll Surg* 1997;185:65-69.
 19. Baba H, Okuyama T, Hiroyuki O, Anai H, Korenaga D, Maehara Y, Akazawa K, Sugimachi K. Prognostic factors for noncurative gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *J Surg Oncol* 1992;51:104-108.
 20. Averabach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:726-73316.
-