J Korean Gastric Cancer Assoc
2006;6(4):244-249

□ 원 저 □

대형 위암의 임상병리학적 분석 및 예후

고려대학교 의과대학 외과학교실

장유진 · 박중민 · 김종한 · 박성수 · 김종석 · 목영재

목적: 수술 전 측정이 가능한 종양의 크기는 위암의 중요한 예후 인자로 생각되고 있으며 크기가 큰 위암은 주위 장기 침범, 광범위 림프절 전이, 원격 전이 등을 동반한 진행성 위암으로 예후가 불량하다고 알려져 있다. 본 연구에서는 종양의 크기를 기준으로 하여 대형위암의 임상 병리학적 분석과 생존율에 영향을 주는 인자들을 분석하였다.

대상 및 방법: 1983년 9월부터 2001년 12월까지 고려대학교 외과학교실에서 위암으로 진단되어 절제술을 시행받은 2,260명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 대상군을 장경 8 cm를 기준으로 대형위암 335 (14.8%)예 소형위암 1,925예(85.2%)의 두 군으로 나누어 분석하였다. 대형위암의 임상 병리학적 특성을 분석하기 위하여 두 군 간의 임상 병리학적 인자들을 다변량 분석과 단변량 분석을 시행하였으며 생존은 Cox proportional hazards model을 사용하였다. $P<0.05$인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과: 종양의 위치($P<0.001$), 수술 방법($P<0.001$), 근치도($P<0.001$), 위벽침윤도($P<0.001$), 림프절 전이($P<0.001$), 분화도($P<0.001$) 그리고 타장기의 합병절제율($P<0.001$)이 두 군 간의 통계학적 차이를 보였다. 대형 위암의 생존율을 Cox proportional hazards model로 분석한 결과 림프절 전이($P<0.001$), 근치도($P<0.001$), 위벽 침윤도($P=0.010$), 수술 방법($P=0.018$)과 나이($P=0.033$)가 통계적으로 유의한 독립적인 위험인자였다.

결론: 대형위암은 소형위암에 비해 진행된 소견을 보였다. 대형 위암에서 근치절제는 생존율을 향상시키는 매우 중요한 인자로 근치적 절제를 위해 노력이 필요하며 근치적 수술 가능성에 대한 좀더 정확한 수술 전 병기결정에 주의를 기울여야 할 것이다.

중심 단어: 위암, 크기, 예후

책임저자: 목영재, 서울시 구로구 구로 2동 80
고려대학교 부속 구로병원 외과, 152-703
Tel: 02-818-6676, Fax: 02-837-0815
E-mail: yjmok@kumc.or.kr

접수일 : 2006년 8월 10일, 게재승인일 : 2006년 9월 12일
본 논문의 요지는 대한위암학회 2006년 춘계학술대회에서 발표되었음.

서 론

위암은 세계적으로 그 빈도와 사망률이 점차 감소하고 있으나 우리나라에서는 암으로 인한 사망의 가장 많은 원인으로 전체 암 발생의 20.8%를 차지한다.(1) 위암 환자의 생존율을 향상시키기 위해 많은 방법들이 연구되어 왔으며 위암의 근치적 치료로는 외과적 절제술이 가장 좋은 방법으로, 현재 수술 후 보조 항암요법과 수술 전 보조 항암요법에 대한 연구가 진행되고 있다. 현재까지 위벽 침윤도, 림프절 전이, 원격전이, 종양의 크기 및 병기 등이 근치적 절제술을 받은 위암 환자의 중요한 예후 인자이다.(2,3)

이러한 대부분의 예후 인자들은 수술 후 조직병리학적 검사를 통해 얻어진 것으로 수술 전 예후를 가늠하기는 어려운 일이다. 다양한 치료방법이 시도되고 있는 상태에서 종양의 크기는 수술 전에 예측이 가능한 중요한 인자로 생각된다.(4-6)

대형 위암은 주위 장기 침범, 광범위 림프절 전이, 원격 전이등을 동반한 진행성 위암으로 예후가 불량하며 최근 광범위 림프절 절제술을 하여도 생존율을 향상시킬 수 없다고 보고된다.(4,7,8)

이에 본 연구에서는 대형 위암의 임상 병리학적 특성과 생존율에 영향을 주는 인자들을 분석하였다.

대상 및 방법

1983년 9월부터 2001년 12월까지 고려대학교 병원 외과학교실에서 위암으로 진단되어 수술을 시행 받은 위암 환자 2,524명 중 단순 문합술 160예와 단순개복술 104예를 제외한 2,260예를 대상으로 하였다. 대형 위암은 장경이 8 cm 이상으로 정의하였고 335예(14.8%)이었다.

대형 위암과 소형 위암으로 나누어 두 군 간에 임상병리학적 인자, 치료관련인자 및 예후 등을 비교 분석하였다.

연구 대상의 조사일은 2006년 1월 1일로 하였으며 연구 대상의 추적조사는 우선 진료기록지의 조사로 하였으며 진료기록으로 추적이 불가능하였던 경우는 생사 여부 및 환자의 상태에 대해 우편물 및 전화 설문을 통하여 문의하였

다. 연구 대상의 평균추적 관찰 기간은 5.05년이었다.

위선암의 병기는 UICC 분류 제5판을(9) 그리고 위선암의 조직학적 분류는 WHO기준을 사용하였다.(10) 세포 분화도는 분화형군과 미분화형군의 두 군으로 나누었고 분화형군에는 고분화형, 중분화형 위선암을 포함하였으며, 미분화형군에는 저분화형, 비분화형과 인환세포암, 그리고 점액선암을 포함하였다.

Table 1. Clinicopathologic comparison between large and small group

Factors	Large (n=335) (%)	Small (n=1,925) (%)	P value
Age (yr)	54.9±12.7	55.1±11.5	0.814
(Range)	(21~79)	(19~87)	
Sex			0.263
Male	211 (63.0)	1,273 (66.1)	
Female	124 (37.0)	652 (33.9)	
Location			0.001*
Upper 1/3	45 (13.2)	169 (8.8)	
Middle 1/3	140 (41.8)	683 (35.5)	
Lower 1/3	140 (41.8)	1,072 (55.7)	
Entire	10 (3.0)	1 (0.1)	
Depth of invasion			0.001*
T1	6 (1.8)	664 (34.5)	
T2	38 (11.3)	448 (23.3)	
T3	236 (70.4)	724 (37.6)	
T4	55 (16.4)	89 (4.6)	
Lymph node metastasis			0.001*
N0	43 (12.8)	928 (48.2)	
N1	91 (27.2)	560 (29.1)	
N2	102 (30.4)	288 (15.0)	
N3	99 (29.6)	149 (7.7)	
Distant metastasis			0.001*
Negative	284 (84.8)	1,810 (94.0)	
Positive	51 (15.2)	115 (6.0)	
Type of operation			0.001*
Total	207 (61.8)	423 (22.0)	
Subtotal	128 (38.2)	1,502 (78.0)	
Lymph node dissection			0.394
<D2	83 (24.8)	520 (27.0)	
≥D2	252 (75.2)	1,405 (73.0)	
Curability			0.001*
Curative	235 (70.1)	1,760 (91.4)	
Non-curative	100 (29.9)	165 (8.6)	
Combined resection			0.001*
Negative	235 (70.1)	1,721 (89.4)	
Positive	100 (29.9)	204 (10.6)	
Histologic type			0.001*
Differentiated	260 (77.6)	1,684 (87.5)	
Undifferentiated	75 (22.4)	241 (12.5)	

*statistically significance was assessed by multivariate analysis.

모든 자료의 비교 분석은 SPSS 통계 프로그램을 이용하였다. 두 군 간의 단변량 분석에는 chi-square test를 이용하였으며, 그리고 다변량 분석에는 cox의 비례위험 모델을 이용하였다. $P<0.05$인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 생존율은 Kaplan-Meier법으로 산출하였으며, 생존곡선을 log-rank test로 비교하여 P값이 0.05 미만을 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대형 위암과 소형 위암의 임상병리학적 인자들을 비교 분석한 결과 평균연령과 성별분포는 두 군 간에 차이가 없었다. 종양의 위치는 두 군 간에 차이가 있어 대형위암의 경우 중 1/3, 소형 위암의 경우 하 1/3에 많았다. 대형위암은 소형위암에 비해 위벽 침윤도는 더 깊었으며, 림프절 전이

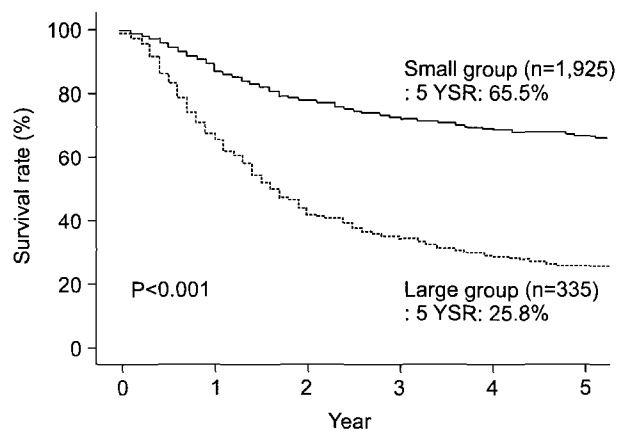

Fig. 1. Survival curves for large and small group.

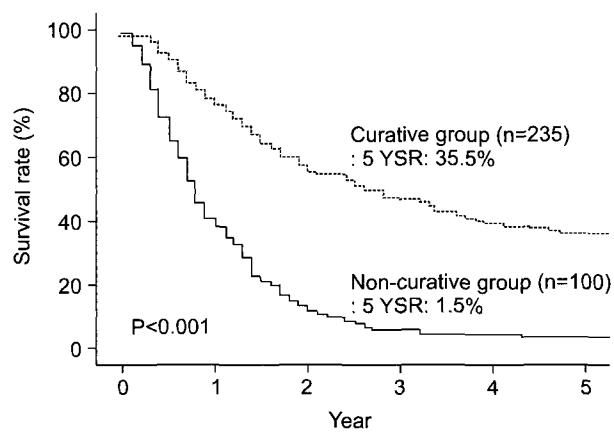

Fig. 2. Survival curves for curative and non-curative group in large gastric cancer.

의 빈도도 높았고 그리고 원격전이의 빈도에서도 유의하게 높았다. 수술방법은 대형위암의 경우 위전절제술의 빈도가 의미 있게 높았으며 림프절 절제술의 정도는 두 군 간에 차이가 없었으나 타장기의 합병절제율은 대형 위암에서 의미 있게 높았다. 근치도에서 대형위암에서 근치수술 70.1%, 비근치 수술 29.9%, 그리고 소형위암에서 각각 91.4%, 8.6%로 대형위암에서의 근치도가 의미 있게 낮았다. 조직형의 경우 대형위암의 경우 미분화형이 많았으며 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 1).

Table 2. Univariate survival analysis of large and small group

Factor	Large			Small		
	No.	5 YSR (%)	P value	No.	5 YSR (%)	P value
Sex			NS			NS
Male	211	20.6		1,273	65.5	
Female	124	33.3		652	69.5	
Location			NS			NS
Upper 1/3	45	19.4		169	57.2	
Middle 1/3	140	26.5		683	70.2	
Lower 1/3	140	27.9		1,072	66.0	
Entire	10	0		1	0	
Depth of invasion			0.001			0.001
T1	6	62.5		664	94.5	
T2	38	55.7		448	76.7	
T3	236	22.9		724	40.4	
T4	55	2.6		89	3	
Lymph node metastasis			0.001			0.001
N0	43	64.6		928	88.5	
N1	91	40		560	63.9	
N2	102	11.7		288	30.3	
N3	99	4.7		149	7	
Distant metastasis			0.001			0.001
Negative	235	31.0		1,810	69.1	
Positive	100	0		115	0	
Type of operation			0.001			0.001
Total	284	18.2		423	49.3	
Partial	51	37.9		1,502	71.8	
Lymph node dissection			NS			NS
<D2	83	19.9		520	65.8	
≥D2	252	25.6		1,405	66.9	
Curability			0.001			0.001
Curative	235	35.5		1,760	72.8	
Non-curative	100	1.5		165	0.9	
Histologic type			0.001			NS
Differentiated	260	28.4		1,684	65.5	
Undifferentiated	75	15.4		241	65.3	

NS = not significant.

생존 분석 결과 5년 생존율은 대형위암 25.8%, 소형위암 65.5%로 두 군 간에 통계학적으로 차이가 있었다(Fig. 1). 대형위암에서 근치도에 따른 5년 생존율을 비교한 결과 근치적 절제술 35.5%, 비근치적 절제술 1.5%였다(Fig. 2).

대형위암과 소형위암 각각에서 생존율의 단변량 분석 결과 대형위암과 소형위암 모두에서 위벽 침윤도, 림프절 전이 정도, 원격전이 및 근치도가 통계적으로 유의한 위험인자 이었으며, 조직학적 분화형은 대형위암에서만 통계적으로 유의한 위험인자였다(Table 2). 단변량 분석에서 유의한 인자들에 대한 다변량 분석 결과 대형위암에서는 위벽 침윤도, 림프절 전이 정도, 근치도, 수술방법, 연령 등이 통계적으로 유의한 독립적인 위험인자였으며, 그리고 소형 위암에서는 위벽침윤도, 림프절 전이 정도, 원격전이, 근치도 연령 등이 통계적으로 유의한 독립인자였다(Table 3).

Table 3. Multivariate survival analysis of large and small group

Variables	Relative risk	95% CI	P value
Large			
T classification			0.01
T1	1.157	0.265~5.056	0.847
T2	1.486	0.354~6.229	0.588
T3	2.525	0.588~10.84	0.213
T4			
N classification			0.001
N0	1.809	1.027~3.186	0.04
N1	2.953	1.654~5.271	0.001
N2	5.506	3.085~9.826	0.001
N3			
Curability	2.384	1.770~3.210	0.001
Type of resection	0.708	0.531~0.942	0.018
Age	1.011	1.001~1.022	0.033
Small			
T classification			0.001
T1	2.906	2.059~4.101	0.001
T2	5.478	3.909~7.678	0.001
T3	9.043	5.909~13.83	0.001
T4			
N classification			0.001
N0	1.639	1.260~2.083	0.001
N1	2.971	2.295~3.845	0.001
N2	5.352	3.991~7.177	0.001
N3			
Curability	2.821	2.104~3.782	0.001
Distant metastasis	1.506	1.103~2.058	0.010
Age	1.014	1.007~1.021	0.001

고 찰

대형 위암의 정의는 10 cm 기준으로 하여 진행된 연구결과에서 생존율이 유의하게 차이가 있는 것으로 보고되어 왔으며 최근 8 cm을 기준으로 분석한 결과 역시 통계적으로 유의한 생존율 차이를 보였으며 2군 림프절 곽청술이 생존율을 향상시키지 않아 8 cm 이상의 대형위암의 경우 림프절 곽청술이 불필요하다고 보고하였다.(11-13) 이에 본 연구에서는 대형 위암을 8 cm 이상인 것으로 정의하였다.

본 연구에서 6예의 환자가 대형 위암중 T1 병기에 해당하였으며 이는 조기위암 중 표층 팽창형으로 분류된다. 표층 팽창형 위암은 다른 조기 위암에 비해 여성에 흔하며 점막하층 침윤, 림프절 전이가 많으며 특히 조직학적 분류상 미분화암이 많은 것이 특징적이나 예후는 차이가 없는 것으로 알려져 있다.(14,15) 본 연구에서는 여성이 3예에 해당하였으며, 점막하층까지 침윤한 예가 4예이었으며, 2예에서 림프절 전이가 있었고 미분화암이 4예이었으며 이는 이전의 보고들과 같은 양상을 보이고 있었다. 그러나 5년 생존율의 경우 대형위암의 경우 62.5%, 소형 위암의 경우 94.5%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.

대형 위암은 그 자체만으로도 소형위암보다 불량한 예후를 가질 것이라 예상되지만 본 연구의 결과에서와 같이 소형위암과 유의한 차이를 보이는 임상병리학적 인자들이 대부분 병기와 관련된 것으로서 늦은 진단과 밀접한 관계가 있는 것으로 나타났다. 그러나 동일한 위벽 침윤도, 림프절 전이 정도, 원격전이여부, 근치도 정도 등에 따라 생존율 분석을 한 결과 위벽침윤도 T4, 림프절 N3, 비근치적 수술, 원격전이 동반 시를 제외한 모든 경우에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이는 4기까지 진행된 위암에서는 종양의 크기 효과가 사라지지만 그 이전단계에서는 같은 병기에서 종양의 크기가 생존율에 차이를 주는 것으로 생각된다.

Yamamura 등(5)의 보고와 같이 본 연구에서도 림프절 곽청술 정도는 통계적으로 유의한 생존율 차이를 보여주지 않았으며 합병절제의 경우 대형위암의 경우가 더 많았으나 합병증의 발생은 두 군 간에 유의한 차이를 보이고 있지 않았다.(4,5)

다변량 분석결과 수술형태의 차이가 대형위암의 생존율에 비교위험도 1.42로 독립적인 예후 인자였으나, 이는 위벽침윤도, 림프절 전이 정도 등의 임상병리학적 인자가 더 높은 병기를 나타내는 경우에 전절제술을 시행 받은 경우가 더 많은 것을 알 수 있었다.

또한 종양의 크기가 큰 경우 대부분 높은 병기와 불량한 예후를 나타내고 있어 전산화 단층촬영 등의 수술 전 병기결정과 수술 가능 여부에 주의를 기울여 술전 보조 항암요법 시행을 고려해야 할 것이다. Crookes 등(16)은 59명의 환자를 대상으로 cisplatin based neoadjuvant chemotherapy regimen을 사용하여 평균생존 기간 48개월로 보고하였으며 최근 일본에서는 전이성, 진행성 위암 환자에서 TS-1을 사용한 치료효과와(17) 수술이 불가능한 위암 환자에서 술전 보조요법으로 PELF regimen을 사용한 높은 치료효과를 보고하였다.(18)

본 연구 결과 수술 전 내시경 검사로 측정이 가능한 종양의 크기가 생존율의 유의한 차이를 보이는 한 인자로 제안되지만, 본 연구에서는 수술이 가능하여 조직병리학적 검사 결과를 얻은 경우를 분석 대상으로 하였기 때문에 수술이 불가능하였던 경우의 종양의 크기에 따른 분석을 시행하지 못하였다. 따라서 술전 내시경적으로 종양의 크기를 측정하여 이에 따른 단순 개복, 문합술, 절제술의 수술방법의 차이와의 관련성을 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

대형위암은 위벽 침윤도 깊고, 림프절 전이도 많고, 원격전이도 많아 소형위암에 비해 진행된 소견을 보였으며, 같은 병기에서의 생존 분석을 시행한 결과 4기의 경우를 제외한 모든 경우에서 통계적으로 유의한 차이를 보여 종양의 크기가 불량한 예후와 관계가 있음을 알 수 있었다. 5년 생존율은 대형위암 25.8% 소형위암 65.5%로 두 군 간에 통계학적으로 차이가 있었다.

대형 위암의 경우 높은 병기와 불량한 예후를 보이므로 근치적 수술 가능성에 대한 좀더 정확한 수술 전 병기결정에 주의를 기울여야 할 것이며 다양한 치료 방법들을 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Korea Gastric Cancer Association. Nationwide gastric cancer report in Korea. J Korean Gastric Cancer Assoc 2002;2: 105-114.
2. Choi HS, Park SH, Kim JH. Factors predicting timing of recurrence after radical gastrectomy for gastric carcinoma. J Korean Surg Soc 2003;65:515-521.
3. Jo SJ, Jung KW, Kim DY, Kim YH, Yang HK. Prediction of peritoneal recurrence after a curative resection for gastric cancers based on clinicopathological factors. J Korean Surg Soc 2001;60:398-404.
4. Kobayashi O, Tsuburaya A, Yoshikawa T, Osaragi T, Murakami H, Yoshida T, Sarienji M. The efficacy of gastrectomy for large gastric cancer. Int J Clin Oncol 2006;11:44-50.
5. Yamamura Y, Nakajima T, Ohta K, Nashimoto A, Arai K, Hiratsuka M, Sasako M, Kodera Y, Goto M. Determining prognostic factors for gastric cancer using the regression tree

method. Gastric Cancer 2000;5:201-207.
6. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita K. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality .World J Surg 1987:11:418-425.
7. Kim HI, Kim CS, Kim SJ, Mok YJ, Park SS. Risk factors of the Recurrence after a Curative Resection of Gastric Carcinoma Invanding the Muscularis Propria. J Korean Surg Soc 2006;70:98-101.
8. Al-Moundhri MS, AI-Bahrani B, Burney IA, Nirmala V, AI-Madhani A, AI-Mawaly K, AI-Nabhani M, Thomas V, Ganguly SS, Grant CS. The prognostic determinants of gastric cancer treatment outcome in omani arab patients. Oncology 2006;70:90-96.
9. Sobin LH, Wittekind CH. UICC TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
10. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological typing of oesophageal and gastric tumors. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 1990.
11. Yoshihiko M, Hisao O, Shinya O, Yoshihisa S, Kazuya E, Shinji O, Keizo S. Surgical Treatment and Prognosis for Patients with Gastric Cancer Lesions Larger than Ten Centimeters in Size. Oncology 1995;52:35-40.
12. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Long-term survival after resection for advanced gastric carcinoma. J Clin Gastroenterol 1995;21:208-210.
13. Takashi Y, Shuichi I, Toshihiro S, Shin T, Yasuo Y, Kasutsugo I, Michinori T, Katsuruki M, Hidemi Y. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? Anticancer Research 2002;22:3673-3678.
14. Masato. I, Yukifumi. K, Shohei O, Yasunori N, Kuniaki O, Hiroyuki I, Hiroyuki M, Tsunetake H, Kasuhito U, Masaya Kina, et al. Clinicopathological characteristics of superficial spreading type early gastric cancer. J Surg Oncol 2003;83: 94-98.
15. Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, Nishida T, Takahashi T. Superficial spreadingtype of early gastric cancer. Br J Cancer 1996;74:1834-1837.
16. Crookes P, Leichman CG, Leichman L, Tan M, Laine L, Stain S, Baranda J, Casagrande Y, Groshen S, Silbernan H. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. CANCER 1997;79:1767-1775.
17. Nomura M, Inoue Y, Fujita S, Sakao J, Hirota M, Souda S. A case of gastric adenosquamous carcinoma with abdominal paraaortic lymph node metastases successfully treated by TS-1 plus CDDP neoadjuvant chemotherapy. Gan To Kagaku Ryoho 2006;33:99-103.
18. Cascinu S, Sartozzi M, Labianca R, Catalano V, Silva RR, Barni S, Zaniboni A, D'Angelo A, Salvagnis S, Martignoni G, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Iatlian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). Br J Cancer 2004;90: 1521-1525.

= Abstract =

Clinicopathologic Features and Prognostic Factors for Patients with Large Gastric Tumors

You-Jin Jang, M.D., **Jung-Min Park,** M.D., **Jong-Han Kim,** M.D., **Sung-Soo Park,** M.D., **Chong-Suk Kim,** M.D. and **Young-Jae Mok,** M.D.

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

Purpose: Tumor size has been reported to be one of the prognostic factors in the preoperative setting and 8 cm has been confirmed as a cut-off value for large gastric tumors with respect to postoperative complications. The aim of this study was to investigate the clinicopathologic features and the prognosis in patients with tumors larger than 8 cm in diameter.

Materials and Methods: We retrospectively studied 2,260 patients with gastric cancer who underwent a gastrectomy from 1983 to 2001 at the Department of Surgery, Korea University College of Medicine. For a comparative analysis we divided the cases into the large and the small groups according to tumor size. The clinicopathological factors associated with large gastric tumors were analyzed by using univariate and multivariate analyses. To determine which variables were independent prognostic factors for overall survival, we applied the Cox proportional hazards model and we used $P<0.05$ as the cutoff value for statistical significance.

Results: Univariate and multivariate analyses disclosed that tumor location ($P<0.001$), resection type ($P<0.001$), curability ($P<0.001$), depth of invasion ($P<0.001$), number of metastatic lymph nodes ($P<0.001$), differentiation ($P<0.001$) and combined resection ($P<0.001$) were significantly different between the two groups. The independent factors for survival identified by using the Cox proportional hazards model for large gastric tumors were nodal status ($P<0.001$), curative resection ($P<0.001$), depth of invasion ($P=0.010$), type of resection ($P=0.018$) and age ($P=0.033$).

Conclusion: Large gastric tumors showed more aggressive local findings than their smaller counterparts. In patients with large gastric tumors, a curative resection was the most important factor for the prognosis. Therefore, we suggest that every effort should be made to do a curative gastrectomy and an accurate preoperative examination. **(J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6:244-249)**

Key Words: Gastric cancer, Size, Prognosis