

림프절 전이에 따른 조기위암의 예후

경북대학교 의과대학 외과학교실

임 경 훈 · 정 호 영 · 유 완 식

Prognosis of Early Gastric Cancer: Impact of Lymph Node Metastasis

Kyoung Hoon Lim, M.D., Ho Young Chung, M.D. and Wansik Yu, M.D.

Purpose: Early gastric cancer (EGC) is defined as gastric cancer confined to the mucosa or submucosa, regardless of lymph node (LN) metastasis. The prognosis of EGC is more favorable than that of advanced gastric cancer. Due to the variety of prognosis of EGC, in relation to LN metastasis, this study was undertaken to determine the impact of LN metastasis on the survival of patients with EGC, and to aid in planning therapeutic approaches for such patients.

Methods: A retrospective study of 517 patients with EGC, who had undergone a gastrectomy with lymphadenectomy, between 1990 and 1999 was performed. Stages were classified using the UICC TNM classification (1997).

Results: LN metastasis was observed in 67 cases (13.0%). 6.7% (17/288) of the EGC within the mucosa, and 19.0% (50/281) within the submucosa, had LN metastasis. The overall Five-year survival rates (5YSR) of 517 EGC patients was 95.5%, and for the EGC patients in N0, N1, N2 and N3 groups were 98.3, 82.2, 27.8 and 0%, respectively ($P < 0.001$). The 5YSRs for patients with mucosal and submucosal cancers were 98.9 and 92.4%, respectively ($P = 0.023$), and was poorer in those EGC patients with tumor sizes above 5 cm than in those below 5 cm (5YSR 96.3 and 86.7%, respectively. $P = 0.020$). However, the survival rates for EGC patients did not differ significantly based on the gross and histological types. The 5YSR for EGC patients with stage IA, IB, II and IV were 98.3, 82.1, 40.0 and 33.3%, respectively ($P < 0.001$). LN metastasis and depth of invasion were found to be significant risk factor from the multivariate analysis.

Conclusion: Based on the results of this study, the

significant prognostic factors of EGC were LN metastasis and depth of invasion. Although the prognosis of EGC is favorable, it depends upon the prognostic factors. (*J Korean Surg Soc* 2003;65:18-22)

Key Words: Early gastric cancer (EGC), Lymph node (LN) metastasis, Prognostic factor

중심 단어: 위암, 림프절 전이, 예후인자

Department of Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

서 론

위암은 세계적으로 발생빈도에 있어 점차 감소 추세이나 우리나라에서는 여전히 암 발생률에서 1위를 차지하고 있는데, (1) 조기 발견 및 근치수술로써 생존율을 향상시킬 수 있다. 조기위암은 1962년 일본에서 림프절 전이와 상관없이 위벽의 침윤정도가 점막층이나 점막하층에 국한되어 있는 위암으로 정의되었으며, (2) 최근 진단 기술의 발달, 국민의 건강에 대한 관심의 증가로 건강검진 및 위 내시경 검사가 보편화되어 전체 위암 중 조기위암이 차지하는 빈도는 증가 추세에 있다. 조기위암의 예후는 매우 양호하여 10년 질병특이생존율이 90% 전후로 보고되고 있으며, (3,4) 수술 후 보조적인 치료법들은 일반적으로 적응이 되지 않는다. (5) 그러나 조기위암으로 근치적 수술을 받은 후에도 약 3%에서 재발을 보이며, 일단 재발하면 예후도 불량하다. (6)

일반적으로 진행성 위암의 예후에는 림프절 전이 유무가 크게 관여하고 그 외 종양의 성장 유형이나 분화도 등도 관련이 있다고 보고되어 있다. (7) 따라서 조기위암 역시 림프절 전이에 따라 예후가 다양할 것으로 예상되어 이에 저자들은 조기위암으로 위절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 조기위암에서 림프절 전이에 영향을 미치는 인자를 파악하고 조기위암의 예후에 영향을 미치는 인자를 구명하여 향후 환자의 치료와 예후 추정에 도움을 받기 위해 이 연구를 시행하였다.

책임저자 : 임경훈, 대구광역시 중구 삼덕 2가 50번지
☎ 700-721, 경북대학교병원 외과
Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510
E-mail: limkh@medigate.net

접수일 : 2003년 2월 6일, 게재승인일 : 2003년 5월 6일
2002년도 대한외과학회 춘계학술대회 포스터 발표되었음.

방 법

경북대학교병원 외과에서 1990년부터 1999년까지 위절제술을 받고 병리조직학적으로 조기위암으로 판명된 569명의 환자 중 술 후 조직 검사에서 N0이지만 절제된 림프절의 전체수가 15개 미만인 52예를 제외한 517명을 대상으로 하여 임상병리학적 소견(성별, 연령, 원발암의 크기, 위 및 림프절 절제범위, 육안적 소견, 조직학적 분화도, 위벽의 침윤도, 림프절 전이 정도, 원격전이의 유무)이 생존율에 미치는 영향에 대해 연구하였다. UICC TNM 분류법(1997년)(8)에 의해 병기를 구분하였고 병소의 크기는 장경(cm)을 기준으로 하였으며, 육안형은 용기형, 함몰형, 혼합형으로 나누었으며 이 중 용기형은 조기위암 I, IIa형, 함몰형은 IIb, IIc, III형을 포함하였다. 조직형은 분화암(유두상선암, 고분화선암, 중분화선암)과 미분화암(저분화선암, 인환세포암, 점액선암)으로 분류하였다. 각 변수의 비교는 Pearson's chi-square test 및 student's t-test를 이용하였다. 수술 후 경과를 관찰하여 Kaplan-Meier 방법으로 생존율을 구하여 log-rank 방법으로 비교하였고, Cox의 비례 위험 모형에 의해서 다변량 분석을 하였으며, 0.05 미만의 P-value를 유의수준으로 판정하였다.

결 과

1) 조기위암의 임상병리학적 특성

조기 위암 517예 중 남자가 332예(64.2%), 여자가 185예(35.8%)로 남녀 비가 1.8 : 1로 남자에서 많았다. 연령 분포는 29세에서 83세까지였으며 평균연령은 56.5±10.7세로 남자가 56.7±10.3세, 여자가 56.2±11.3세이었다. 림프절 절제범위는 D1 절제가 2예이고 D2 이상 절제가 515예였다. 점막암이 254예(49.1%), 점막하층암이 263예(50.9%)였으며, 림프절 전이가 없는 경우가 450예(87.0%), 림프절 전이가 있는 경우가 67예(13.0%)였다. 육안형은 용기형이 98예(19.0%), 함몰형이 308예(59.6%), 복합형이 111예(21.4%)였으며, 조직형은 분화암이 329예(63.6%), 미분화암이 188예(36.4%)였다. 종양의 크기는 5.0 cm 이하가 481예(93.0%)이었으며 5.0 cm 초과가 36예(7.0%)였다. 병기는 IA가 450예(87.0%), IB가 58예(11.2%), II가 5예(1.0%), IV가 4예(0.8%)였다. 병기IV는 4예 모두 원격 전이가 있었으며 그중 N1, N2가 각각 1예였으며 나머지 2예는 N3였다. 각각의 임상병리학적 소견에 따른 림프절 전이빈도는 Table 1과 같으며 위벽의 침윤도(P<0.001)와 종양의 크기(P=0.011)는 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다.

2) 조기위암의 예후

추적기간 중에서 60명이 탈락되어 추적률은 89.5%이었

Table 1. Clinicopathologic characteristics of early gastric cancer according to lymph node metastasis

Variable	*LN (+) (%)	*LN (-) (%)	P-value
Number	67 (13.0)	450 (87.0)	
Sex			0.277
Male	39 (11.7)	293 (88.3)	
Female	28 (15.1)	157 (84.9)	
Age (mean± SD)	55.8±11.3	56.6±10.6	
Depth of invasion			<0.001
Mucosa	17 (6.7)	237 (93.3)	
Submucosa	50 (19.0)	213 (81.0)	
Gross type			0.479
Elevated	16 (16.3)	82 (83.7)	
Depressed	36 (11.7)	272 (88.3)	
Combined	15 (13.5)	96 (86.5)	
Histologic type			0.342
Differentiated	39 (11.9)	290 (88.1)	
Undifferentiated	28 (14.9)	160 (85.1)	
Tumor size (cm)			0.011
≤5.0	57 (11.9)	424 (88.1)	
>5.0	10 (27.8)	26 (72.2)	

*LN = Lymph node; † SD = standard deviation.

고 평균 추적기간은 53개월이었다. 전체 517명의 환자 중 47명이 사망하였으며 이 중 재발로 인한 사망이 20명, 위암 이외의 암으로 인한 사망 5명, 암 이외의 다른 질환에 의한 사망 17명, 그리고 원인 불명이 5명이었다. 이 중 다른 암으로 인한 사망은 폐암 3예, 대장암 1예, 간암 1예이었다.

환자들의 전체 생존율은 5년 생존율이 89.8%, 10년 생존율이 79.6%이었으며, 질병특이생존율은 5년 생존율이 95.5%, 10년 생존율이 91.0%이었다.

3) 임상병리학적 인자에 따른 조기위암의 생존율

각각의 인자에 따른 생존율은 Table 2와 같으며, 종양의 위벽 침윤도에 따른 5년 생존율은 점막암의 5년 생존율은 98.9%이고 점막하층암의 5년 생존율은 92.4%로 유의한 차이가 있었다(P=0.023; Fig. 1).

점막암 중 림프절 전이가 있는 군의 5년 생존율은 93.8%, 없는 군은 99.3%로 통계학적으로 의의는 없었다(P=0.142). 점막하층암 중 림프절 전이가 있는 군의 5년 생존율은 69.3%, 없는 군은 97.2%로 유의한 차이를 보였다(P<0.001).

림프절 전이 유무에 따른 5년 생존율은 림프절 전이가 있는 군에서 76.9%, 림프절 전이가 없는 군에서 98.3%로 림프절 전이가 없는 군에서 5년 생존율이 높았으며 통계학적으로도 유의한 차이를 보여 주었다(P<0.001). 림프절 전이가 있는 군 중에서 N1, N2와 N3군 각각의 5년 생존율은 82.2%,

Table 2. Summary of univariate analysis

Variable	Cases (%)	Five-year survival (%)	P-value
Sex			0.855
Male	332 (64.2)	95.5	
Female	185 (35.8)	95.5	
Depth of invasion			0.023
Mucosa	254 (49.1)	98.9	
Submucosa	263 (50.9)	92.4	
Lymph node			<0.001
N0	450 (87.0)	98.3	
N1	59 (11.4)	82.2	
N2	6 (1.2)	27.8	
N3	2 (0.4)	0.0	
Stage			<0.001
IA	450 (87.0)	98.3	
IB	58 (11.2)	82.1	
II	5 (1.0)	40.0	
IV	4 (0.8)	33.3	
Gross type			0.484
Elevated	98 (19.0)	93.0	
Depressed	308 (59.6)	95.8	
Combined	111 (21.4)	97.2	
Histologic type			0.655
Differentiated	329 (63.6)	95.5	
Undifferentiated	188 (36.4)	95.3	
Tumor size			0.020
≤ 5 cm	481 (93.0)	96.3	
> 5 cm	36 (7.0)	86.7	

27.8%, 0%로 유의한 차이를 보였다(P<0.001; Fig. 2).

병기에 따른 5년 생존율은 IA, IB, II, IV에서 각각 98.3%, 82.1%, 40.0%, 33.3%로 유의한 차이를 보였다(P<0.001; Fig. 3).

육안형에 따른 5년 생존율은 용기형에서 93.0%, 함몰형은 95.8%, 혼합형에서 97.2%로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.484).

조직학적 분화도에 따른 5년 생존율은 분화암에서 95.5%이고 미분화암에서는 95.3%로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(P=0.655).

종양의 크기에 따른 5년 생존율은 종양의 크기를 5 cm을 기준으로 나누었을 때 5 cm 이하는 96.3%이고, 5 cm 초과는 86.7%로 유의한 차이를 보였다(P=0.020; Fig. 4).

4) 예후인자들의 다변량 분석

다변량 분석에서 유의한 예후인자로 밝혀진 원발암의 크기, 위벽의 침윤도, 림프절의 전이 유무를 다변량 분석을 하였을 때 림프절의 전이 유무와 위벽의 침윤도가 통계학적으로 의의가 있는 것으로 나타났다(Table 3).

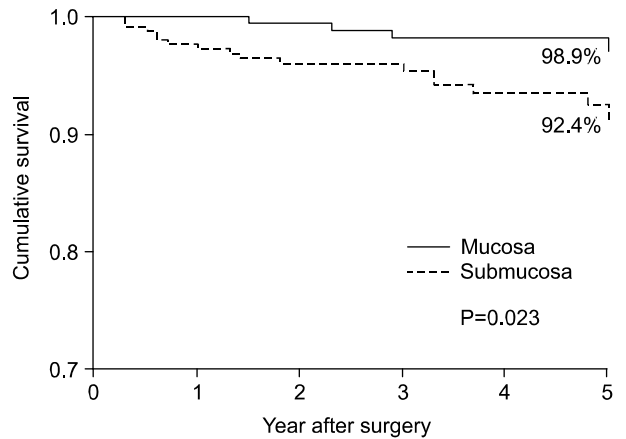


Fig. 1. Survival curves of patients according to the depth of invasion in early gastric cancer.

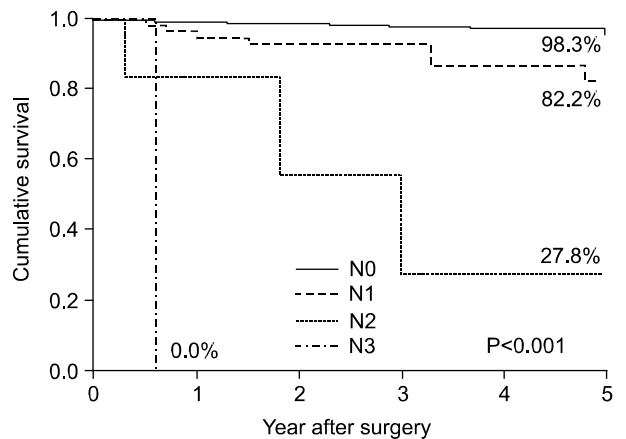


Fig. 2. Survival curves of patients according to the number of involved lymph nodes in early gastric cancer.

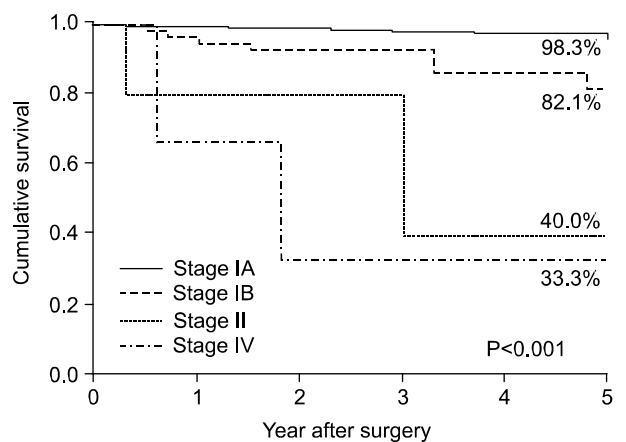


Fig. 3. Survival curves of patients according to the stage of early gastric cancer.

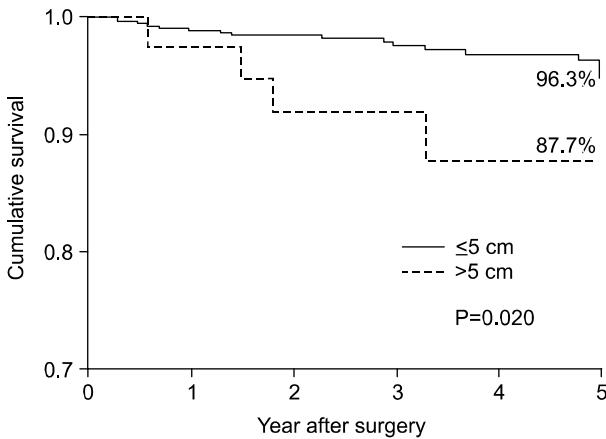


Fig. 4. Survival curves of patients according to the size of tumor in early gastric cancer.

Table 3. Summary of multivariate analysis

Variable	Relative risk (95% *CI)	P-value
Tumor size	2.462 (0.816, 7.432)	0.110
Depth of invasion	4.084 (1.180, 14.137)	0.026
Lymph node metastasis	7.242 (2.940, 17.838)	<0.001

*CI = confidence interval.

고 찰

조기위암의 남녀 비는 1.5~1.7 : 1, 평균연령 52.7~57.5 세로 보고되고 있어(9) 남자에서 많이 발생하고 연령은 50대에서 가장 많이 발생하는데, 본 연구에서도 1.8 : 1과 56.5 세로 다른 보고들과 비슷한 결과를 보여 주었다.

위벽의 침윤도가 깊을수록 림프절 전이율이 높은 것으로 보고되어 있는데(10) 본 연구에서도 역시 점막하층암에서 림프절 전이의 빈도가 높았으며, 이처럼 점막암에서 림프절 전이가 적은 이유는 점막층에 림프관이 없기 때문이라고 한다.(11) 종양의 크기가 클수록 림프절 전이율도 높다고 하는데,(9,12) 본 연구에서도 역시 종양의 크기가 클수록 림프절 전이가 많았으며 이는 종양의 크기가 클수록 점막하층까지 침범하여 림프관에 도달할 가능성이 높기 때문인 것으로 생각된다. 육안적 소견에 따른 림프절 전이 유무는 용기형에서 림프절 전이가 많다는 보고도 있고(9) 함몰형에서 림프절 전이가 많다는 보고도 있어(6) 상이한 결과를 보여 주고 있다. 저자의 경우에는 함몰형에서 림프절 전이가 높게 나왔으나 통계학적 의의는 없었다. 조직 분화도에 따른 림프절 전이는 미분화암에서 높으며,(9,12) 분화도가 높은 점막암에서 림프절의 전이가 없는 것으로 보고되고 있다.(13) 본 연구에서도 통계학적 의의는 없으나 미분화암에

서 림프절의 전이가 더 많았다.

진행성 위암의 5년 생존율이 20~40%인 반면 조기위암의 경우 80~95%로 그 예후가 확실히 다르며,(4) 조기위암의 10년 생존율 역시 90% 전후로 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다.(6) 본 연구에서도 조기위암의 5년 및 10년 생존율은 95.5%, 91.0%로 비슷한 결과를 보였다.

위벽의 침윤도에 따른 5년 생존율은 점막암에서 98.9%, 점막하층암에서 92.4%로 다른 여러 보고(14)와 비슷한 결과를 보였다. 위벽 침윤도에 따른 5년 생존율은 통계학적으로 의의가 없는 것으로 보고하는 곳도 있지만(15) 일반적으로 위벽의 침윤도는 조기위암의 예후에 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.(16) 이는 위벽의 침윤도가 깊을수록 림프절 전이율이 높은 것(10)과 상관이 있다고 한다.

조기위암의 림프절 전이는 예후에 영향을 주는 주요인자로 널리 보고하고 있으며, 림프절 전이 유무에 따라 재발률 및 5년 생존율의 유의한 차이를 보인다고 한다.(17-19) 림프절 전이가 있는 경우 5년 및 10년 생존율이 림프절 전이가 없는 경우보다 좋지 않은 것으로 보고되고 있으며, 재발 역시 림프절 전이가 있는 경우에서 높은 것으로 보고되고 있다.(7,20) 본 연구에서는 림프절 전이는 67예에서 보여 13.0%의 전이율을 나타냈으며 이들의 5년 생존율은 76.9%로 림프절 전이가 없는 군의 98.3%보다 유의하게 낮았는데 이러한 결과는 거의 모든 보고와 일치하고 있다.

본 연구에서 조기위암의 병기구분에 따른 5년 생존율은 각각 IA기 98.3%, IB기 82.1%, II기 40.0%, IV기 33.3%로 조기위암이라 할지라도 병기에 따른 5년 생존율은 확실히 다르게 나타났다.

미분화암에서 림프절 전이가 많기 때문에 조직 분화도가 좋을수록 5년 생존율이 높을 것으로 예상되었으나 본 연구에서는 분화암과 미분화암과의 5년 생존율의 차이는 없는 것으로 나타났다.

종양의 크기가 클수록 5년 생존율이 낮았는데 이는 종양의 크기가 클수록 림프절 전이가 많은 것(9,10)과 상관이 있는 것 같다.

결 론

조기위암의 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 인자는 림프절 전이 정도와 위벽의 침윤도이었다. 대부분의 조기위암인 경우 좋은 예후를 보이지만 그 중에서도 병기가 높은 경우에는 예후가 역시 좋지 못하다. 따라서 조기위암이라 할지라도 예후인자에 따라 그 예후가 결정됨을 알 수 있다.

REFERENCES

1) Bae JM, Won YJ, Jung KW, Suh KA, Ahn DH, Park JG.

- Annual report of the central cancer registry in Korea-1999: Based on registered data from 128 hospitals. *Cancer Research and Treatment* 2001;33:367-72.
- 2) Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981;11:127-39.
 - 3) Kim JP, Kim YW, Yang HK, Nah DY. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3926 gastric cancer patients. *World J Surg* 1994;18:872-7.
 - 4) Maruyama M. Five year survival rate and depth of invasion of cancer of stomach. *Stomach and Intestine* 1976;11: 855-61.
 - 5) Green PHR, O'Toole KM, Slonim D, Wang T, Weg A. Increasing incidence and excellent survival of patients with early gastric cancer: experience in a United States medical center. *Am J Med* 1988;85:658-61.
 - 6) Chung H, Yu W. The patterns of recurrence after curative resection in gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2000;59: 765-70.
 - 7) Habu H, Takeshita K, Sunagawa M, Endo M. Lymph node metastasis in early gastric cancer. *Int Surg* 1986;71:244-7.
 - 8) Sobin LH, Wrttekind C. *International Union against Cancer. "TNM Classification of Malignant Tumors"* 5th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1997.
 - 9) Noh SH, Kim WS, Lah KH, Kim YI, Choi SH, Kim CB, et al. Analysis of high risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1996;28:27-34.
 - 10) Seto Y, Nagawa H, Muto T. Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer. *World J Surg* 1997; 21:186-9.
 - 11) Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa: Amorphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1985;89:939-50.
 - 12) Yamao T, Shirao K, Ono H, Kondo H, Saito D, Yamaguchi H, et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:602-6.
 - 13) Maekawa S, Takeo S, Ikejiri K, Anai H, Saku M. Clinico-pathological features of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Int Surg* 1995;80:200-3.
 - 14) Ahn JS, Bang HY, Lee JI, Noh WC, Hwang DY, Choi DW. Recurrence of early gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2001; 61:491-7.
 - 15) Oh SY, Mok YJ, Choi WJ, Kim SJ, Kim SM. A comparative retrospective study of mucosal and submucosal cancer in early gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 1999;56:827-33.
 - 16) Inoue K, Tobe T, Kan N, Nio Y, Sakai M, Takeuchi E, et al. Problems in the definition and treatment of early gastric cancer. *Br J Surg* 1991;78:818-21.
 - 17) Kitamura K, Nishida S, Yamamoto K, Ichikawa D, Okamoto K, Yamaguchi T, et al. Poor prognosis in early gastric cancer complicated by five or more positive nodes. *Hepatogastroenterology* 1998;45:583-6.
 - 18) Kitamura K, Yamaguchi T, Taniguchi H, Hagiwara A, Sawai K, Takahashi T. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: Rationale of limited surgery. *J Surg Oncol* 1997;64:42-7.
 - 19) Miwa K, Miyazaki I, Sahara H, Fujimura T, Yonemura Y, Noguchi M, et al. Rationale for extensive lymphadenectomy in early gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1995;72:1518-24.
 - 20) Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, Makiuchi A, Igarashi J, Yokoyama S, et al. Surgical outcome in early gastric cancer with lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology* 1997;44:907-11.