

위암에서 근치적 절제술 후 전이 림프절 수가 예후에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 혈액-종양 내과

임호영 · 최진혁 · 김현수 · 남동기 · 김효철

Prognostic Significance of the Number of Metastatic Lymph Nodes after Curative Resection in Patients with Gastric Cancer

Ho-Yeong Lim, Jin Hyuk Choi, Hyun Soo Kim
Dong Ki Nam and Hugh Chul Kim

Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Gastric cancer is the most common cause of cancer death in Korea, and the most important prognostic factor for patients with gastric cancer is the extent of TNM stage. Among TNM staging system, lymph node involvement (N) has been recognized as one of the significant prognostic indicators after curative resection. Recently, nodal stage of new AJCC TNM staging system has changed its emphasis on the location of metastatic lymph nodes to the number of metastatic lymph nodes. Thus, we attempted to analyze the survival difference based on the number of metastatic lymph nodes after curative resection of gastric cancer.

Two hundred and forty two patients of curatively resected gastric cancer were retrospectively studied to identify the number of metastatic lymph nodes to influence prognosis. The following results were obtained.

The results showed that there was a significant difference in the survival rate between the patients with 0~2 metastatic lymph nodes and those with ≥3 metastatic lymph nodes in adjuvant chemotherapy (FA) group (DFS; 36.7% vs. 23.4%, OS; 38.3% vs. 26.0%). In adjuvant chemoimmunotherapy (FA + poly - AU) group, there was a significant difference in the overall survival between the patients with 0~2 metastatic lymph nodes and those with ≥3 metastatic lymph nodes (70.1% vs. 47.4%).

The present report demonstrates the prognostic importance of the number of metastatic lymph nodes in gastric cancer after curative resection and a necessity of further evaluation of current nodal stage. (Ajou Med J 1998; 3(1): 30~35)

Key Words: Gastric cancer, Metastatic lymph nodes, Prognosis

서 론

위암은 우리나라에서 가장 호발하는 악성 종양으로 아직까지 그 치료 성적이 만족할만 하지 못한 실정이다. 위암의 치료로는 근치적 절제 및 림프절 광청술이 가장 중요하나, 이후 보조적인 항암 화학요법에도 불구하고

하고 많은 환자에서 재발이 발생하며, 생존율이 기대에 미치지 못하고 있다. 이러한 이유로, 그동안 위암의 치료 성적을 향상시키기 위해 많은 노력을 기울인 결과, 최근 들어 위암의 완치율이 증가되어 왔는데, 이는 조기 위암의 증가와 광범위한 림프절 광청술을 동반한 근치 수술의 발달에 기인한 것으로 생각된다.

조기 위암을 제외한 진행성 위암에서는 근치적 절제 후 보조적 항암요법이 시도되고 있으며, 최근, Kim 등은

저자연락처: 임호영, (442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주대학교병원 혈액-종양내과, Tel (0331) 219-5114

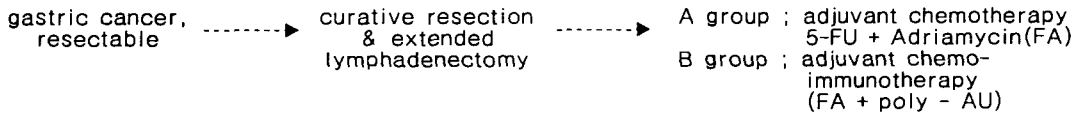


Fig. 1. Treatment scheme.

보조 항암 화학요법과 면역요법을 병용한 결과, 생존율의 향상 및 재발률의 감소를 보고한 바 있다.¹ 그러나, 아직도 25~50%의 환자에서는 이러한 보조 항암요법에도 불구하고, 재발이 발생하고 있어, 위암의 근치적 절제 후 예후가 불량한 고 위험 군을 찾기 위한 노력이 절실히 요구되고 있다.

그동안, 위암의 수술 후 예후를 예측하는 인자로서 병리학적 TNM 병기가 가장 중요한 예후 인자로 알려져 있으며, 이 중, 림프절 병기(N)는 원발 병소에 따른 전이 림프절의 위치에 근거하여 결정되어 왔다.^{2,3} 그러나, 이러한 림프절의 위치 뿐만 아니라, 전이 림프절의 수가 예후에 대단히 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며,⁴⁻⁹ 최근 개정된 AJCC TNM 병기에서는 림프절 병기(N)를 원발 병소에 따른 전이 림프절의 위치가 아닌 전이 림프절의 수로 결정하고 있다.¹⁰

이에 따라, 저자 등은 위암의 근치적 절제술 후 전이 림프절의 수가 예후를 예측할 수 있는 인자로서 유용한 지의 여부를 조사하여 치료 방침을 결정하는데 도움을 주고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

대상 환자는 1984년 1월부터 1989년 12월까지 위암으로 진단 후 일본 위암 연구회의 기준³에 의해 근치적 절제술 및 림프절 광청술을 시행받은 환자중 조기 위암을 제외한 242예를 대상으로 하였다. 환자의 수술후 병기는 1992년 제정된 AJCC TNM 병기를 사용하였으며,² 대상 환자 전예에서 수술 후 보조 항암요법을 투여받았다. 본 연구에서는 보다 정확한 통계적 검증을 위하여 보조 항암요법의 투여 방법에 따라 두 군으로 분류하였다. A군(n=137)은 수술 후 보조 항암요법으로 5-fluorouracil 및 doxorubicin(FA)을 1년간 투여받았고, B군(n=105)은 A군과 동일한 보조 항암요법과 면역요법(FA + poly - AU)을 병용하였다(Fig. 1).

환자의 추적 관찰은 병력지와 암 환자 등록지에 의하였으며, 추적이 불가능한 환자에 대하여서는 추적 관찰 엽서 및 전화를 통하여 시도하였다.

전이 림프절 수에 따른 예후의 차이는 림프절 수에 따른 odds ratio 값을 구해 통계 처리하였으며, 전체 생

존율 및 무병 생존율은 Kaplan-Meyer 법에 의하였고, 통계적 유의성은 log-rank법을 사용하였다.

결 과

대상 환자 242예 전예에서 위암 진단 후 근치적 절제술 및 림프절 광청술을 시행받았으며, 보조 항암 화학요법 (FA)을 받은 A군은 137예, 보조 항암 면역화학요법 (FA + poly - AU)을 받은 B군은 105예이었다.

대상 환자의 남녀비는 남자 152예, 여자 90예로 1.7:1

Table 1. Characteristics of the patients

	A group (n=137)	B group (n=105)
age (year)		
median	52	53
range	28~70	26~59
sex		
male	87	65
female	50	40
tumor site		
antrum & pylorus	83	58
cardia	18	11
body	34	34
diffuse	2	2
histology		
well to moderate	27	15
poor	57	55
signet ring cell	24	15
undescribed	29	20
tumor stage		
stage II	13	20
stage III	124	85
N stage		
N0	30	25
N1	70	53
N2	37	27
No. of dissected LN		
median	35	38
range	12~74	15~112
No. of metastatic LN		
median	3	3
range	0~32	0~49

이며, 중앙 연령은 52세(범위: 26~70세)이었다. 종양의 위치는 전정부가 141예(58.3%)로 가장 많았으며, 위체부 68 예(28.1%), 유문부 29예(11.9%), 위전부 4예(1.7%) 순 이었다. 종양의 조직학적 유형은 분화암이 42예(17.4%), 미분화암 112예 (46.3%) 및 인환암 39예 (16.1%)이었다. 종양의 병기는 1992년 제정된 AJCC TNM 병기에 따라 II기 33예(13.6%), III기 209예 (86.4%)이었으며, 림프절 병기 (N)는 N0 55예 (22.7%), N1 123예(50.8%), N2 64예 (26.4%)이었다. 수술시 제거된 림프절 수는 중앙치가 36개(범위: 12~112개)이며, 이 중 전이된 림프절 수는 중앙치가 3개(범위: 0~49개)이었다(Table 1).

전이 림프절 수에 따라 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 odds ratio 값을 구해 본 결과, 전이 림프절 수가 3개 이상인 경우에서 생존율이 가장 차이를 보이는 cut off point로 나타났다. 이에 따라 전이 림프절 수가 0~2개인 군과 3개 이상인 군으로 나누어 5년 무병 생존율을 관찰해 보니, A군에서 3개 미만인 경우 36.7%, 3개 이상인 경우 23.4%($p < 0.05$)으로 통계적인 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. B군에서는 5년 무병 생존율이 3개 미만인 경우 62.2%로 3개 이상인 경우의 43.8%

보다 나은 생존율을 보였으나, 통계적인 유의한 차이는 나타나지 못하였다(Fig. 2).

전체 생존율은 A군에서 각각 38.3%, 26.0%($p < 0.05$), B군에서 70.1%, 47.4%($p < 0.05$)로 양 군간에 유의한 차이를 관찰할 수 있었다(Table 2, Fig. 3).

전이 림프절의 위치에 의한 병기(N)에 따라, 5년 무병 생존율 및 전체 생존율을 관찰해 본 결과, A군에서 N2 병기인 경우 생존율의 유의한 차이를 관찰할 수 있

Table 2. 5-year disease free survival (DFS) and overall survival (OS) according to the number of metastatic lymph nodes

	A group (FA)		B group (FA+poly-AU)	
	LN<3	LN≥3	LN<3	LN≥3
DFS	36.7%	23.4%	62.2%	43.8%
OS	38.3%	26.0%	70.1%	47.4%
	p=0.0015		N.S.	
	p=0.0102		p=0.0092	

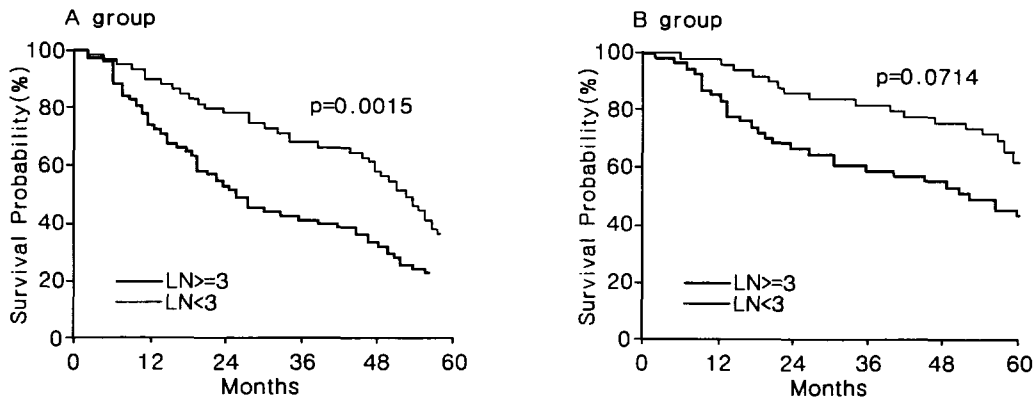


Fig. 2. Disease free survival based on the number of metastatic lymph nodes.

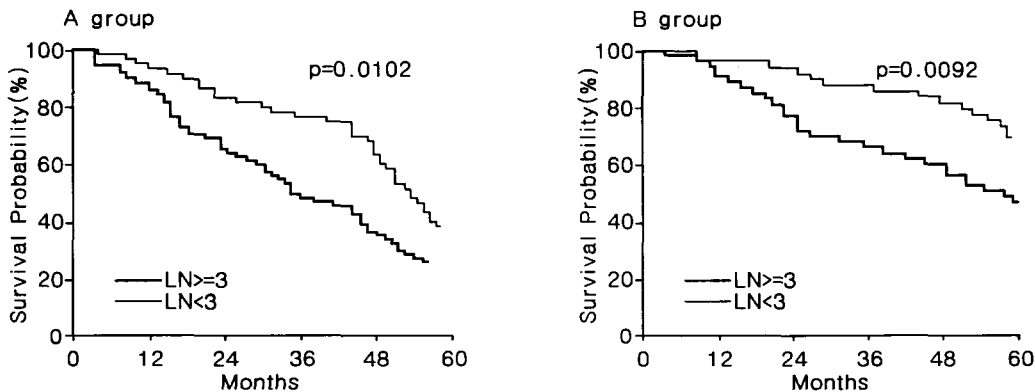


Fig. 3. Overall survival based on the number of metastatic lymph nodes.

Table 3. 5-year disease free survival (DFS) and overall survival (OS) according to N stage

	A group (FA)			B group (FA+poly-AU)		
	N0	N1	N2	N0	N1	N2
DFS	26.7%	37.1%	10.8%	44.0%	56.1%	54.6%
	N.S. p=0.0228			N.S. N.S.		
OS	30.0%	42.9%	10.8%	48.1%	58.0%	58.2%
	N.S. p=0.005			N.S. N.S.		

었으며(5년 무병 생존율: N0 26.7%, N1 37.1%, N2 10.8% p<0.05, 전체 생존율: N0 30.0%, N1 42.9%, N2 10.8% p<0.05), B군의 경우에는 N병기에 따른 5년 무병 생존율 및 전체 생존율의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다 (Table 3).

고 안

위암은 우리 나라에서 남, 녀를 통틀어 가장 발생 빈도가 높으며, 또한 사망률이 가장 높은 암으로 알려져 있다. 위암의 완치를 위해서는 수술적 절제가 가장 중요하며, 수술후 국소적으로 진행된 경우, 보조 항암요법이 시도되고 있다.

최근 들어, 조기 위암의 발견이 증가하고, 보다 광범위한 근치 수술 및 림프절 광청술을 통하여 위암의 치료 성적이 향상되고 있다. 조기 위암의 경우, 근치 수술만으로도 90% 이상의 장기 생존율을 보고하고 있으나, 조기 위암 이외의 진행성 위암의 경우, 근치적 수술 후에도 국소 재발 및 원격 재발이 80%에 이르고 있는 실정이다.¹¹ 따라서 국소적으로 진행되고 림프절 전이가 동반된 진행성 위암의 경우 재발을 감소시키기 위해 수술 후 보조적 항암 약물요법이 시도되고 있다.^{12~14} 그러나, 최근의 위암 수술 후 보조 항암 약물요법에 대한 meta-analysis의 결과, 현재까지는 보조 항암 약물요법이 생명 연장에는 영향을 주지 못하는 것으로 보고 하고 있다.¹⁵ 이렇게, 위암 수술 후 보조 항암 약물요법이 기대에 미치지 못한 결과를 나타냈으나, 최근, 보조 항암 약물요법과 면역요법을 병용한 결과, 생존율의 향상 및 재발률의 감소를 보고한 바 있다.¹ 본 연구에서도, 병기 II, III기의 위암 환자에서 근치 수술 후 보조 항암 약물요법에 비해, 항암 약물 면역요법이 보다 나은 치료 성적을 보이는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나, 이렇게 향상된 치료 방법에도 불구하고 25~50%의 환자에서는 재발이 발생하며, 이러한 예후가 불

량한 고위험군을 찾기 위한 노력이 절실히 요구되고 있다.

위암의 근치 수술 후 예후를 결정하는 인자로 그동안 TNM 병기가 가장 중요한 인자로 알려져 있다. 또한, 최근에는 분자 생물학의 발전으로 DNA ploidy, s-phase fraction 및 암유전자 과표현 등이 예후를 반영하는 인자로 연구되고 있다.¹⁶ TNM 병기 중 림프절 병기(N)는 근치 수술이 가능한 위암에서 매우 중요한 예후 인자로 위암 환자의 약 50% 이상에서 림프절 전이를 동반한다고 알려져 있다.¹⁷ 과거, 림프절 병기는 원발 위암 병소를 기준으로 하여, 전이 림프절의 위치에 따라 결정되었으며, AJCC 기준으로 N0, N1, N2으로 나누고,² 일본 위암 연구회에서는 N0에서 N4 까지로 나누었다.³

유방암의 경우, 액와 림프절 전이는 강력한 예후 인자로 1968년 NSABP의 연구에 의하면 액와 림프절 전이 여부가 생존율과 밀접한 관계가 있고, 전이 림프절 수가 많을수록 예후가 불량하여 전이 림프절 수가 4개 이상인 경우 치료 실패율이 급격히 증가함을 보고하였다.¹⁸ 이처럼 전이 림프절의 수는 유방암을 비롯한 몇 암종에서 유용한 예후 인자로 인식되고 있다.^{19~24}

위암의 경우, 전이 림프절 수의 예후 인자로서의 유용성에 대한 보고가 있어 왔으며,^{4~9} 최근에 개정된 AJCC TNM 병기는 전이 림프절의 위치가 아닌 전이 림프절의 수가 림프절 병기(N)를 결정하는 인자로서 사용하고 있다.¹⁰ 또한, 대부분의 보고에 의하면, 위암에서 림프절 전이가 없는 경우 림프절 전이가 있는 경우에 비해 더 나은 치료 성적을 보고하고 있으며, 전이 림프절 수가 많아질수록 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.^{4~7} Ichikura등은 1~3개까지의 림프절 전이가 있는 경우, 림프절 전이가 없는 경우와 동일한 치료 성적을 보고하였으며, 4개 이상인 경우 과거의 AJCC TNM 병기 및 일본 위암 연구회의 병기의 N병기보다 더 나은 예후 인자로 보고하였다.²⁵ 또한, Shiu등도 전이 림프절 수가 4개 이상인 경우 중요한 예후 인자라고 하였으며,⁶ Jaehne등은 전이 림프절 수가 6개 이상인 경우 의미 있게 예후가 불량하고 전이 림프절의 위치는 예후에 영향을 주지 않는다고 하였다.⁹ 이상의 여러 보고를 통해, Ichikura등은 근치 절제된 위암에서 전이 림프절 수가 전이 림프절의 위치와 비교해 볼때, 보다 객관적이고 더 나은 예후를 반영하므로 전이 림프절의 수를 N병기에 포함시켜야 한다고 주장하였다.²⁵

본 연구에서는 Kim등의 보고와 마찬가지로, 근치 절제된 위암 환자에서 보조 항암 면역화학요법이 보조 항암 화학요법에 비해 보다 나은 치료 성적을 관찰할 수 있었으며, 전이 림프절 수가 0~2개인 군과 3개 이

상인 군으로 나누어 관찰해 보니, A군에서는 무병 생존율 및 전체 생존율에서 통계적인 유의한 차이를 관찰할 수 있었고, B군에서는 5년 무병 생존율이 통계적인 유의한 차이는 나타내지 못하였으나, 전체 생존율은 양 군간에 유의한 차이를 관찰할 수 있었다.

그러나, 과거 림프절의 위치에 의한 병기에 따라, 5년 무병 생존율 및 전체 생존율을 관찰해 본 결과, A군에서만 N2 병기인 경우 생존율의 유의한 차이를 관찰할 수 있었으며, B군의 경우에는 N병기에 따른 5년 무병 생존율 및 전체 생존율의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

이상의 결과로, 본 저자 등은 위암의 근치적 절제술 후 예후를 결정하는 인자로서 전이 림프절의 수가 대단히 중요한 예후 인자로 사용될 수 있으며, 현재 개정된 림프절 병기(N)에 대한 지속적이고 보다 객관적인 평가가 뒤따라야 될 것으로 사료된다.

결 론

위암 환자에서 근치적 절제술 및 광범위한 림프절 광청술 후 전이 림프절의 수가 예후를 예측할 수 있는 인자로서 유용한 지의 여부 및 기존의 림프절 위치에 따른 병기와의 상관성을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상 환자는 위암으로 진단받고 근치적 절제술 및 광범위한 림프절 광청술을 시행받은 환자 242예를 대상으로 하였다. 대상 환자 전예에서 수술 후 보조 항암요법을 투여받았으며, A군(n=137)은 수술 후 보조 항암요법으로 5-fluorouracil 및 doxorubicin(FA)을 1년간 투여받았고, B군(n=105)은 보조 항암요법과 면역요법(FA + poly-AU)을 병용하였다.

2) 근치 절제된 위암 환자에서 보조 항암 면역화학요법(B군)이 보조 항암 화학요법(A군)에 비해 보다 나은 치료 성적을 관찰할 수 있었다.

3) 전이 림프절 수가 0~2개인 군과 3개 이상인 군으로 나누어 관찰해 보니, A군에서는 무병 생존율 및 전체 생존율에서 통계적인 유의한 차이를 관찰할 수 있었고, B군에서는 5년 무병 생존율이 통계적인 유의한 차이는 나타내지 못하였으나, 전체 생존율은 양군간에 유의한 차이를 관찰할 수 있었다.

4) 림프절의 위치에 의한 병기에 따라, 5년 무병 생존율 및 전체 생존율을 관찰해 본 결과, A군에서만 N2 병기인 경우 생존율의 유의한 차이를 관찰할 수 있었으며, B군의 경우에는 N병기에 따른 5년 무병 생존율 및 전체 생존율의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

이상의 결과로, 본 저자 등은 위암의 근치적 절제술 후 예후를 결정하는 인자로서 전이 림프절의 수가 대단히 중요한 예후 인자로 사용될 수 있으며, 현재 개정된 림프절 병기(N)에 대한 지속적이고 보다 객관적인 평가가 뒤따라야 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Kim BS, Chung HC, Roh JK, Park YJ, Koh EH, Kim JH, Min JS, Lee KS, Lee KB and Youn JK: A controlled trial of 5-FU, doxorubicin (FA) chemotherapy vs. FA-poly AU chemioimmunotherapy for locally advanced gastric cancer after curative resection; an interim report. *Proc ASCO* 10: 134, 1991
2. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP and Kennedy BJ: *AJCC Manual for staging of cancer*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1992, p 63
3. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 11: 127, 1981
4. Cady B, Ramsden DA, Stein A and Haggitt RC: Gastric cancer. *Contemporary aspects*. *Am J Surg* 133: 423, 1977
5. Kim JP and Jung SE: Patients with gastric cancer and their prognosis in accordance with number of lymph node metastases. *Scand J Gastroenterol* 22: 33, 1987
6. Shiu MH, Perrotti M and Brennan MF: Adenocarcinoma of the stomach: A multivariate analysis of clinical, pathologic and treatment factors. *Hepatogastroenterology* 36: 7, 1989
7. Okusa T, Nakane Y, Boku T, Takada H, Yamamura M, Hioki K and Yamamoto H: Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 170: 488, 1990
8. Makino M, Moriwaki S, Yonekawa M, Oota M, Kimura O and Kaibara N: Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 47: 12, 1991
9. Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H, Geerlings H, Burns E and Pichlmayr R: Lymphadenectomy in gastric carcinoma. A prospective and prognostic study. *Arch Surg* 127: 290, 1992
10. *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p 71
11. DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA: *Cancer, principles and practice of oncology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1993, p 818
12. The gastrointestinal tumor study group: Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. *Cancer* 49: 116, 1982
13. Youn JK, Kim BS, Min JS, Lee KS, Choi HJ, Lee YB,

- Lee DW, Park IS, Roh JK, Chung JB, Koh EH, Park YJ, Kim HI and Lee KB: Adjuvant treatment of operable stomach cancer with poly AU in addition to chemotherapeutic agents: A preliminary report. *Int J Immunopharmac* 12: 289, 1990
14. Coomges RC, Schein PS, Chilvers CED, Wils J, Beretta G, Bliss JM, Rutten A, Amadori D, Cortes-Funes H, Villar-Grimalt A, McArdle C, Rauschecker HF, Boven E, Vassilopoulos P, Welvaart K, Pinto Ferreira E, Wiig J, Gisselbrecht C, Rougier P and Woods EMA: A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 8: 1362, 1990
 15. Herman J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AMG, Ohyama S, Sasako M and Van de Velde CJH: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11: 1441, 1993
 16. Ohyama S, Yonemura Y and Miyazaki I: Proliferative activity and malignancy in human gastric cancers. *Cancer* 69: 314, 1992
 17. DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA: *Cancer, principles and practice of oncology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1993, p 824
 18. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE and Noer RJ: Cooperating Investigators: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Result of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 168: 337, 1968
 19. Fisher B, Bauer M, Wickerman L, Redmond CK and Fisher ER: Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 52: 1551, 1983
 20. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH and Murphy GP: Management and survival of female breast cancer: Results of national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 45: 2917, 1980
 21. Bonadonna G and Valagussa P: Contribution of prognostic factors to adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 96: 34, 1984
 22. 임호영, 유효민, 고은희, 유내춘, 김주향, 노재경, 김병수, 이경식, 조인성: 유방암에서 CMF 보조화학요법후 예후에 영향을 주는 전이 액와림프절 수의 평가. *대한암학회지* 26(2): 236, 1994
 23. Jass JR: Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* 39: 585, 1986
 24. Tanaka Y, Sawada S and Murata T: Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol* 23: 455, 1984
 25. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K and Tamakuma S: Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 11: 1894, 1993
-