Korean J Gastroenterol Vol. 60 No. 4, 224-228
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2012.60.4.224
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

ORIGINAL ARTICLE

조기 위암의 자연사

정수현, 박무인, 김형훈, 박선자, 문 원
고신대학교 의과대학 내과학교실

The Natural Course of Early Gastric Cancer

Su Hyeon Jeong, Moo In Park, Hyung Hun Kim, Seun Ja Park and Won Moon
Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: Early gastric cancer (EGC) has a relatively long natural course compared to advanced gastric cancer (AGC). But, few studies about the natural course of EGC are currently available in the literature. In this study we investigated the natural course of EGC in patients who did not receive any treatment.
Methods: All patients diagnosed with gastric cancer on endoscopy at Kosin University Gospel Hospital between January 2001 and December 2010 were reviewed. Those among them who had EGC and did not receive any treatment were enrolled, and an analysis was performed.
Results: Twenty seven patients were enrolled. Nine of the enrolled patients were women and the median age was 73 years (range, 38-95). Initial endoscopic findings revealed 11 cases of protruded type, 16 cases of flat and depressed type. Histopathologic analysis indicated that there were 14 cases of well and moderately differentiated adenocarcinoma, 6 cases of poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma. Twelve patients underwent follow-up endoscopy and three of them developed AGC within a mean of 9.6 months (range, 5-12 months). Overall median survival time was 40 months and the 5-year survival rate was 45%.
Conclusions: Although there were some differences in EGC progression, patients who did not receive any treatment progressed eventually. We were unable to identify specific factors predictive of median survival time in these patients. **(Korean J Gastroenterol 2012;60:224-228)**

Key Words: Stomach neoplasms; Prognosis; Endoscopy

서 론

2009년 통계청 자료에 따르면 위암은 56.8%의 가장 높은 유병율을 보이는 질환으로[1] 이 중 조기 위암은 근치적 수술을 할 경우 10년 생존율이 90% 이상으로 예후가 좋다.[2,3] 조기 위암의 개념은 1930년대 Ewing,[4] Mallory[5] 등에 의해 시작되어 1962년 일본 소화기내시경학회에서 그 정의 및 육안적 분류가 제창된 후 전 세계적으로 광범위하게 사용되고 있다. 조기 위암은 진행 위암에 비해 긴 자연사를 보이지만 치료를 하지 않은 경우 결국 진행 위암으로 발육 진전하는 것으로 알려져 있다.[6,7] 현실적으로 대부분의 환자에서 진단 시 수술, 내시경적 치료, 항암 약물치료 등을 받기에 위암의 진행 경과와 자연사를 알 수 있는 경우는 매우 드물고 이에 대한 국내 보고도 없는 상태이다. 이에 본 연구는 단일 3차 의료기관에서 조기 위암으로 진단된 후 치료를 받지 않은 환자들을 대상으로 조기 위암의 자연사에 대해 알아보고자 하였다.

Received February 27, 2012. **Revised** July 25, 2012. **Accepted** July 25, 2012.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박무인, 602-702, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 복음병원 소화기내과
Correspondence to: Moo In Park, Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea. Tel: +82-51-990-6719, Fax: +82-51-990-3005, E-mail: mipark@ns.kosinmed.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

2001년 1월부터 2010년 12월까지 고신대학교 병원에서 조직학적으로 위암으로 진단받은 9,990명의 환자 중 수술 및 내시경 치료를 받은 환자 7,460명, 항암 약물치료를 받은 2,112명, 진단 후 타 병원으로 전원된 환자와 개인 사정으로 퇴원한 후 추적 관찰이 되지 않는 환자 391명을 제외하고 조기 위암으로 진단된 후 어떠한 치료도 받지 않은 27명의 환자들을 대상으로 연구하였다. 의무기록 분석을 통해 성별, 나이, 내원 당시 증상 여부, 기저질환 동반 여부에 대해 조사하였다. 진단 시 내시경 소견은 융기형(I, IIa, IIa+IIc), 궤양 없는 평탄 함몰형(IIb, IIc), 궤양 있는 평탄 함몰형(IIc+III)의 3군으로 분류하였고, 병리 조직학적 결과는 고분화형 선암(adenocarcinoma, well differentiation), 중분화형 선암(adenocarcinoma, moderate differentiation), 저분화형 선암(adenocarcinoma, poorly differentiation), 인환 세포암(signet ring cell carcinoma), 기타 분류되지 않은 선암(adenocarcinoma, unclassified)으로 분류하였다.

내시경으로 추적 관찰이 가능하였던 환자 12명에서는 내시경 소견의 변화, 조직형의 변화, 진행 위암으로의 진전 여부와 진전까지의 기간에 대해 알아보았다. 발육 진전 기간은 병변을 확인하였던 첫 회 내시경 검사일로부터 마지막 내시경 검사일(개월)까지의 기간으로 하였다.

2. 통계 처리

통계 분석은 Window용 SPSS 통계처리 프로그램(SPSS version 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 빈도 분석을 시행하여 각 항목의 빈도와 백분율을 구하였고 Kaplan-Meier method를 이용하여 생존 분석을 하였으며 p-value는 log-rank 검사법으로 확인하였다. 생존 기간은 조직학적 진단일로부터 사망일(개월)까지를 기준으로 하였고 현재까지 추적 관찰 중인 경우 연구종료일을 기준으로 하였다. 성별, 연령, 진단 시의 증상 유무와 기저질환 유무, 내시경 소견과 조직학적 소견 등을 단변량 변수로 하여 생존 분석을 하였으며 통계적 유의성은 $p<0.05$로 정했다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

조기 위암으로 진단되었으나 수술, 항암 약물 치료, 내시경 치료를 받지 않은 환자는 27명으로 전체의 0.3%였으며 남자 18명(66.7%), 여자 9명(33.3%), 평균 연령은 73세(38-95세)로 나타났다. 건강 검진 후 진단된 환자는 14명(51.9%), 상복부 불편감과 통증을 주소로 진단된 환자는 9명(33.3%), 위장관 출혈은 2명(7.4%), 기타 체중 감소와 연하 곤란 증상으로 각각 1명씩 진단되었다. 치료를 받지 않은 환자 중 기저질환을 가진 환자는 17명(63%)으로 종양성 질환 6명(22.2%), 간경화 4명(14.8%), 혈관성 질환과 천식이 각각 3명(11.1%), 말기 신부전 환자가 1명(3.7%)이었다. 진단 당시 내시경 소견으로 융기형(I, IIa, IIa+IIc)을 보였던 환자는 11명(40.7%), 궤양 없는 평탄 함몰형(IIb, IIc)의 환자는 15명(55.6%), 궤양 있는 평탄 함몰형(IIc+III)을 보이는 환자는 1명(3.7%)이었다. 조직학적으로 고분화형 선암 4명(14.8%), 중분화형 선암 10명(37%), 저분화형 선암 3명(11.1%), 인환 세포암 3명(11.1%), 기타 분류되지 않은 선암 7명(25.9%)으로 분류되었다(Table 1).

2. 내시경 추적 관찰

내시경 추적 관찰이 가능하였던 환자는 12명으로 첫 회 내시경 소견이 융기형인 병변은 2병변이며 이들의 조직형은 중분화형과 분류되지 않는 선암형이었고 평균 관찰 기간은 25개월, 최종 내시경 소견은 모두 IIc 병변이었다. 첫 회 내시경

Table 1. Characteristics of 27 Patients Who Did Not Receive Any Treatment after Diagnosed Early Gastric Cancer

Variable	Patients
Mean age (yr)	73 (38-95)
Sex	
Male	18 (66.7)
Female	9 (33.3)
Symptoms	
Screening	14 (51.9)
Epigastric discomport	6 (22.2)
Epigastric pain	3 (11.1)
Gastrointestinal bleeding	2 (7.4)
Weight loss	1 (3.7)
Others	1 (3.7)
Underlying disease	
Liver chirrhosis	4 (14.8)
Malignancy	6 (22.2)
Vascular disease	3 (11.1)
Asthma	3 (11.1)
End-stage renal disease	1 (3.7)
None	10 (37.0)
First endoscopic diagnosis	
I, IIa, IIa+IIc	11 (40.7)
IIb, IIc	15 (55.6)
IIc+III	1 (3.7)
Initial histological type	
Well differenciation	4 (14.8)
Moderate differenciation	10 (37.0)
Poor differenciation	3 (11.1)
Signet ring cell type	3 (11.1)
Unclassified adenocarcinoma	7 (25.9)

Values are presented as n (range) or n (%).

Table 2. Changes in Endoscopic Finding

No	Initial finding		Last finding	
	Macroscopic	Histologic	Macroscopic	Interval (months)
1	IIa+IIc	Unclassified	IIc	21
2	IIa+IIc	Moderate differenciation	IIc	29
3	IIc	Well differenciation	EGC IIc like advanced cancer	5
4	IIc	Poor differenciation	Borrmann III	12
5	IIc	Moderate differenciation	Borrmann II	12
6	IIc	Unclassified	IIc	23
7	IIc	Moderate differenciation	IIc	4
8	IIc	Unclassified	IIc	7
9	IIc	Poor differenciation	IIc	13
10	IIc	Unclassified	IIa+IIc	8
11	IIc	Moderate differenciation	IIc	8
12	IIc+III	Signet ring cell	IIc+III	100

Unclassified, unclassified adenocarcinoma; Signet ring cell, signet ring cell type adenocarcinoma; EGC, early gastric cancer.

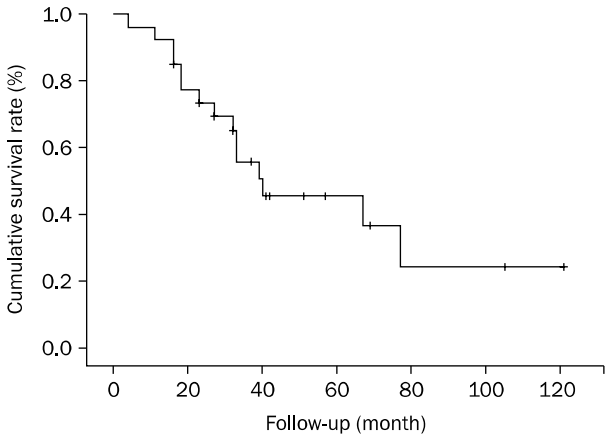

Fig. 1. Kaplan-Meier curves for overall survival rates in early gastric cancer.

소견이 궤양 없는 평편 함몰형 병변은 9병변이며 조직형은 고분화 1병변, 중분화 3병변, 저분화 2병변, 분류되지 않는 선암 형태는 3병변으로 확인되었다. 이들의 평균 관찰기간은 10.2개월이었고 최종 내시경 소견은 IIc 5병변, IIa+IIc 1병변, Borrmann II 1병변, Borrmann III 1병변, early gastric cancer (EGC) IIc like advanced cancer 1병변이었다. 첫 회 내시경 소견이 궤양이 있는 평편 함몰형 병변은 1병변이었고 인환 세포암 형태였으며 관찰기간은 100개월이었다. 최종 내시경 소견은 IIc+III 병변으로 첫회 내시경 소견과 변화가 없었다. 관찰 기간 중 진행 위암으로 발육 진전한 환자는 3명으로 평균 발육진전 기간은 9.6개월(5-12개월)이었다(Table 2).

3. 생존 기간

조기 위암으로 진단받고 치료를 받지 않은 전체 환자의 생존 기간의 중앙값은 40개월이었고, 5년 생존율은 45%였다(Fig. 1). 성별, 연령대, 진단과정, 기저질환 유무, 내시경 소견과 조직형에 따른 생존 분석 시 남성에서의 생존 기간의 중앙값은 67개월, 여성은 32개월로 성별에 따른 생존 기간의 차이는 없었고(p=0.181), 75세 미만의 저연령층의 생존 기간은 40개월, 75세 이상은 39개월(p=0.562), 검진군은 67개월, 증상 발생군은 33개월로(p=0.181) 연령대와 증상 발생 유무에 따른 생존 기간의 차이도 없었다. 기저질환이 없는 환자군의

Table 3. Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Characteristics Associated with Overall Survival in Early Gastric Cancer

Characteristic	Patients (n)	Median survival times (months)	p-value
Sex			
Female	9	32	0.181
Male	18	67	
Age (yr)			
＜75	13	40	0.562
≥75	14	39	
Symptom			
Screening detected	14	67	0.181
Symptom detected	13	33	
Underlying disease			
Absent	10	77	0.258
Present	17	40	
Endoscopic finding			
Elevated lesion	11	39	0.746
Flat, depressed lesion	16	40	
Histologic type			
Well, moderate differenciation	14	73	0.882
Poor differenciation, Signet ring cell	6	56	

Signet ring cell, signet ring cell type adenocarcinoma.

생존 기간은 77개월, 기저질환을 가진 환자군은 40개월로 기저질환 여부에 따른 생존 기간의 유의한 차이가 없었으며(p=0.258), 내시경 육안 소견상 궤양여부와 관계없이 평탄 함몰형을 보이는 환자군과 융기형 환자군의 생존 기간을 비교 시 평탄 함몰형은 40개월, 융기형 환자군은 39개월로 역시 유의한 차이가 없었다. 조직형상 분화가 좋은 고, 중분화형 선암 환자군과 분화가 좋지 않은 저분화, 인환세포암 환자군의 생존기간을 비교 시 각각 73개월, 56개월로 분화형에 따른 차이도 없었다(p=0.882) (Table 3).

고 찰

조기 위암은 림프절 전이에 관계없이 위 점막이나 점막하층까지 암이 국한된 것으로, 적절한 치료를 받은 경우 10년 생존율이 90% 이상을 보이는 등 진행 위암에 비해 좋은 예후를 보이는 질환이다.[5,7] 위암은 진행 과정에서 다양한 경과를 보이며 조기 위암은 진행 위암에 비해 비교적 긴 자연사를 가지는 것으로 알려져 있으나 실제 임상에서 관찰되는 것은 일부분으로 생각되며[8] 장기간 추적 관찰 가능한 대상 환자가 적어 이에 대한 연구가 드물다.

Tsukuma 등[9]은 10년 동안 조기 위암으로 진단된 56명의 환자를 대상으로 조기위암의 자연사에 대해 연구하였는데, 이들의 평균 추적 관찰기간은 39개월(6-137개월)이며, 전체 56명의 환자 중 36명(64.3%)의 환자가 진행 위암으로 발육 진전하였고 시간이 진행함에 따라 조기 위암의 비율이 낮아짐을 확인하였으며,[6] 또 다른 연구에서는 56명의 환자 중 평균 29개월(6-88개월)의 추적 관찰 기간 동안 27명(48.2%)이 진행 위암으로 발육 진전하였다.[10] AXON[11]의 연구에서는 71명의 조기 위암환자 중 36명(51%)이 진행 위암으로 발육 진전하였다. 이번 연구에서는 전체 27명의 환자 중 12명을 평균 39.8개월(4-121개월) 동안 추적 관찰하였는데 3명(25%)이 진행 위암으로 발육 진전하였으며 평균 발육 진전기간은 9.6개월(5-12개월)이었다. 위의 연구들에 의하면 조기위암의 25-64% 정도에서 진행 위암으로 진행하는 것을 확인할 수 있었다. 전향적으로 추적 관찰한 연구가 아닌 후향적 분석이어서 평균적인 진행률과 발육 진전기간을 알기는 어려우나 위의 연구 결과들을 통해 치료받지 않은 조기 위암의 상당수가 진행 위암으로 진행하는 것으로 여겨진다.

조기 위암의 발병부터 사망까지 위암의 진행 경과와 내시경 육안형은 다양한 모습을 보이는 것으로 알려져 있다. 내시경 추적관찰이 가능했던 12명에서 첫 내시경 육안소견은 IIc형이 9명(75%)으로 가장 많았고 이는 기존의 알려진 보고와 일치하였다.[12] 경과 관찰기간 중 IIa+IIc형이 IIc형으로 변하였고 첫 내시경 육안형이 IIc형인 경우 장기간 IIc형에 머무른 경우도 있었지만 IIa+IIc형, EGC IIc like advanced cancer 형 그리고 Borrmann II, III형으로 진전한 경우도 있었다. IIc+III의 내시경 소견을 보였던 환자의 경우 인환 세포암의 조직형을 보였음에도 불구하고 100개월간 IIc+III 소견으로 머무른 경우도 있었다. 일본에서 이루어진 다기관 연구에서도 첫 회 육안형이 추적 관찰 시 다른 형태의 육안형으로 진전하거나 진행 위암으로 발육 진전하는 모습을 볼 수 있었다.[13] 이러한 육안형의 변화를 통해 조기 위암의 발육 및 진행의 다양한 경과를 추정해 볼 수 있다.

조기 위암에서 진행 위암으로의 발육 진전 속도와 생존 기간에 영향을 미치는 인자에 대해서 여러 연구들이 발표되었지만 아직 명확히 밝혀진 바는 없다. 본 연구에서는 성별, 연령, 증상 발생여부, 기저질환 동반여부, 조직형, 첫 진단시의 육안형을 단변량으로하여 생존 분석 시 생존 기간의 중앙값이 남성군, 75세 미만의 연령대, 검진군, 기저질환이 없는 환자군, 육안 소견상 평탄 함몰형을 보이는 환자군, 조직형상 고, 중분화형 보이는 환자군에서 생존 기간이 길게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다. 분화형에 따른 생존 기간 분석 시 기존의 연구들은 고분화형 환자에서 생존 기간이 긴 것으로 보고하였으며[13] 통계적 유의성은 없었으나 이번 연구의 결과와도 일치한다. 연령에 따른 생존 기간 분석 시 기존의 연구들에서는 고령자의 암 발육은 완만한 것으로 보고하고 있으나[13] Tsukuma 등[9]의 연구에 따르면 50%가 진행암으로 진행하는 기간이 75세 미만이 50개월, 75세 이상이 36개월로 75세 이상의 고령자에서 암의 진전 속도가 빨랐으며 이번 연구에서도 통계적 의미는 없었지만 75세 이상에서 생존 기간이 짧게 나타나 기존의 연구들과 상충되는 결과를 보여 일반화된 결론 도출이 어려웠다. 여러 항목으로 생존 분석을 시행하였으나 제한된 연구대상자로 인해 통계적으로 유의한 결론을 도출하기는 어려웠는데, 이는 기존의 연구들에서 역시 한계점으로 제시되었던 바이며 이로 인해 진행 위암으로의 진전 속도와 생존 기간에 영향을 미치는 인자에 대한 일반화된 결론을 얻는 데 어려움이 있다.

내시경 기기의 진보로 이전보다 조기에 병변을 발견하고 진단하는 것이 가능하게 되었고, 내시경 치료의 급속한 보급과 실용화로 환자들의 치료 선택의 폭이 넓어지게 되면서 진단받은 대부분의 환자에서 진단 시 수술, 항암, 내시경적 치료를 받고 있어 치료 없이 장기간 추적 관찰 가능한 대상 환자는 극히 적다. 이에 따라 조기 위암으로 진단된 후 환자가 사망에 이를 때까지의 과정, 이른바 조기 위암의 자연사에 대한 연구는 드문 실정이다. 이번 연구의 경우에도 대상 환자가 27명밖에 되지 않아 결과를 일반화하기에는 한계가 있었다. 또한 평균 연령 73세(38-95세)의 고령의 환자가 대상이며 기저질환을 가진 환자가 17명(63%)으로 고령 환자에 대한 임상적 결론을

얻게 되는 선택 편견의 한계를 가진다. 또한 조기 위암 진단 당시 내시경적 조직검사와 육안형만으로 진단되기에 수술을 통한 심달도에 대한 확진이 없어 진행 위암을 조기 위암으로 판단할 수 있는 제한점이 있었다.

조기 위암은 진단 시 대부분 치료를 받기에 진행 위암에 비해 자연사에 대해 알려져 있지 않으나 이번 연구를 통해 치료를 받지 않은 조기 위암은 결국 상당수에서 진행 위암으로 발육 진전하게 됨을 알 수 있었고, 내시경 육안형의 변화를 통해 발육 및 진행에 다양한 경과를 확인할 수 있었다.

요 약

목적: 조기 위암은 진행 위암에 비해 비교적 긴 자연사를 가지는 것으로 알려져 있으나 대부분의 환자가 조기 위암으로 진단되었을 때 치료를 받기에 진행 경과를 알 수 있는 경우는 매우 드물며 이에 대한 국내 연구가 부족하다. 조기 위암으로 진단된 후 치료를 받지 않은 환자들을 대상으로 조기 위암의 자연사에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 2001년 1월부터 2010년 12월까지 고신대학교 복음병원에서 조기 위암으로 진단된 환자 중 수술, 항암, 내시경 치료를 시행하지 않은 환자를 대상으로 성별, 나이, 기저질환, 내시경 소견 등에 대해 조사하였다.

결과: 치료를 받지 않은 조기 위암 환자는 27명이었고 이들 중 9명이 여자였으며, 평균 연령은 73세(38-95세)였다. 건강검진 후 진단된 환자가 14명, 상복부 통증 등의 증상으로 진단된 환자가 13명이었고, 기저질환을 가진 환자가 17명이었다. 첫 내시경 소견은 융기형이 11명, 평탄 함몰형이 16명이었다. 조직형은 고, 중분화형 선암군이 14명, 저분화형 선암과 인환 세포암군이 6명이었다. 내시경 추적 관찰이 가능하였던 환자 12명 중 3명(25%)이 진행 위암으로 발육 진전하였고 평균 발육 진전기간은 9.6개월(5-12개월)이었다. 전체 환자의 생존기간의 중앙값은 40개월, 5년 생존율은 45%였다. 성별, 연령대, 분화형, 내시경 소견에 따른 생존 기간 분석 시 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

결론: 치료를 받지 않은 조기 위암은 진행 위암으로 발육 진전하게 되며 진행 경과 중 다양한 내시경 소견을 보이게 된다. 대상 환자수의 제한 등으로 생존 기간에 영향을 미치는 인자에대한 유의한 결론은 얻지 못하였다.

색인단어: 위암; 예후; 내시경

REFERENCES

1. Korean National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics. Daejeon: Korea National Statistical Office, 2007.
2. Fukutomi H, Sakita T. Analysis of early gastric cancer cases collected from major hospitals and institutes in Japan. Jpn J Clin Oncol 1984;14:169-179.
3. Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, Nagata T, Mibu R, Nakayama F. Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. Am J Surg 1989;158:14-16.
4. Ewing J. The beginnings of gastric cancer. Am J Surg 1936;31:204.
5. Mallory TB. Carcinoma in situ of the stomach and its bearing on histogenesis of malignant ulcers. Arch Pathol 1940;30:348.
6. Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. Gut 2000;47:618-621.
7. Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, et al. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. Gut 1992;33:1318-1322.
8. Fujita S. Biology of early gastric carcinoma. Pathol Res Pract 1978;163:297-309.
9. Tsukuma H, Ioka A, Iishi H, Yamazaki H. Prospective study of early gastric cancer with considerations concerning clinical practice for gastric cancer. Stomach Intest 2008;43:1375-1381.
10. Tsukuma H, Mishima T, Oshima A. Prospective study of "early" gastric cancer. Int J Cancer 1983;31:421-426.
11. Axon A. Natural history of early gastric cancer. Gut 2000;47:609.
12. Matsui T, Yao T. Natural history of gastric cancer. Nihon Rinsho 2001;59(Suppl 4):583-588.
13. Matsui T, Nagahama T, Chonan A, Imamura A, Kobayashi H, Yoshino J. Natural history of early gastric cancer-multicenter follow up study. Stomach Intest 2008;43:1396-1407.