

Clinicopathologic Features and Treatment Results

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

박 조 현

서 론

2001년도 통계청이 발표한 장래 인구추계(1)를 보면 2000년 현재 우리나라 사람들의 평균기대수명은 75.9세로 남자는 72.1세, 여자는 79.5세이다. 이는 30여년 전인 1970년의 63.2세에 비해 현저히 높아진 것으로 노인인구의 증가는 앞으로도 가속화 되어 2020년에는 기대수명이 80.7세가 되고 2050년에는 83세로 남녀 모두 80세가 넘을 것으로 예상되고 있다. 고령의 정의는 사회인구적 특성, 집단의 문화적 배경 및 시대적 인구구성의 변화 등에 따라 달라지게 되므로 몇 살 이상을 고령으로 보아야 하는가는 상황에 따라 다르겠지만 우리나라의 인구추계를 보면 고령 위암환자는 향후 위암치료에 있어 매우 중요한 분야로 떠오를 것으로 예측된다.

고령환자에서 발생한 위암이 일반적인 위암과 다른가에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 우리가 갖는 의문점들은 첫째, 위암의 임상병리학적 특성이 젊은 환자와 다른지, 특히 생물학적 악성도의 차이에 의한 예후의 차이가 있는지, 둘째, 다양한 정도의 장기기능의 저하를 동반하고 병존질환을 흔히 갖고 있는 고령환자의 수술 후 합병증이나 사망률이 높은지, 셋째, 고령환자에 대한 적절한 치료법은 어떤 근거에 의해 정해야 하는지 등으로 요약할 수 있다.

본 글에서는 고령환자에서의 위암의 임상병리학적 특징, 수술 후 합병증 및 사망률, 그리고 예후에 대해 가톨릭대학교 강남성모병원 외과에서 1990년부터 1996년까지 위암으로 수술을 받은 1,004명의 환자에 대한 분석을 문헌고찰과 아울러 기술하고자 한다.

1) 임상병리학적 특성

나이에 따라 약년군(40세 이하, n=120), 장년군(40~70세 이하, n=757) 및 고령군(70세 이상, n=127)으로 분류하였을 때 유의한 차이를 보인 것은 성별, 조직학적 분화도, 위벽침윤도, 림프절전이, Lauren씨 분류 및 조기위암의 비율 등이었다.

약년군의 남녀비는 1:1로 같은데 반해 장년군 및 고령군은 각각 2.4:1 및 2.3:1로 나이가 많아질수록 남자의 비율이 높았다(p=0.000). 조직학적 분화도는 약년군에서 미분화암의 비율이 높았으나(17.5% versus 82.5%) 나이가 많아질수록 분화암의 비율이 증가하였다(p=0.000). 특히 고령군은 장년군에 비해서도 통계적으로 유의하게 분화암의 비율이 높았다(54.3% versus 42.5%, p=0.017). Lauren 씨 분류에서도 고령군은 장형의 비율이 유의하게 높았다(p=0.000). 조기위암의 비율은 약년군에서 33.3%로 장년군 및 고령군의 25.9% 및 18.1%에 비해 유의하게 높았으며(p=0.024) 위벽침윤도 및 림프절전이에서도 유사한 유의차를 보였다.

문헌고찰을 통해 고령환자에서 발생한 위암은 일반적으로 다음과 같은 임상병리학적 특징을 갖는 것으로 요약할 수 있다. 1) 장형 위암이 많다. 2) 미만성 침윤보다 국한성 성장양상을 보인다. 3) 혈관이나 림프관 침습이 높고 혈행성 전이 빈도가 높다.

장형위암의 빈도가 높은 것은 고령 위암환자에서 가장 뚜렷한 병리학적 소견의 하나로 나이가 젊은 환자의 위암이 주로 미만형을 보이는 것에 뚜렷이 대비되는 소견이다. 장형위암은 장화생(intestinal metaplasia)을 일으킨 점막에서부터 유래되는 것으로 알려져 있는데 만성위축성위염(chronic atrophic gastritis)으로 인한 장화생이 생기기까지는 상당한 시간이 필요하므로 고령환자에서 장형위암의 발생률이 높은 것으로 설명되고 있다(2).

경성암(scirrhous cancer)을 형성하지 않고 팽창형성장(expansive growth) 양상을 보이는 것은 고령 위암환자의 또 다른 특성 중 하나이다. 즉, 고령환자의 위암은 일반적으로 미만성침윤을 보이지 않고 국한성종괴를 형성하는데 이러한 소견은 내시경적점막절제술이나 제한적 위절제술의 적절한 대상이 될 수 있음을 보여준다.

고령환자의 위암은 혈관이나 림프관 침습이 빈번한데 이는 장형위암의 발생과 연관이 있는 것으로 사료된다(3,4). 저자의 분석에서도 통계적인 유의차는 없었으나 약년군, 장년군 및 고령군의 혈관침습은 각각 5.8%, 7.8% 및 9.4%로 나이가 많아질수록 높았는데 이는 수술 후 간전이를 비롯한 혈행성전이의 빈도가 높음과 유관하다.

또 다른 특징으로는 다발성병변이 많다는 점이다(4-6). 저자의 분석에서 다발성병변의 빈도는 각 군에서 1.7%, 2.8% 및 4.7%로 나이가 많아질수록 증가하는 경향을 보였다. 이는 진단술의 발달로 인해 일차병소 이외의 미세한 제2병소의 진단율이 높아진 때문이기도 하지만 위축성위염에서 기인한 장형위암이 다발성병변을 잘 형성하기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 고령환자의 수술 전 진단에는 다발성병변의 가능성이 높다는 것을 염두에 두고 세심한 주의를 기울여야 한다.

그 이외에 고령환자의 경우 진행성위암의 빈도가 상대적으로 높은 경향을 보이며 하부암의 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다(7,8). 저자의 분석에서 약년군은 조기위암의 빈도가 33.3%인 반면 고령군은 18.1%로 낮았는데 이는 고령환자들에 대한 조기진단에 문제가 있음을 보여주는 소견으로 이들에 대한 적절한 정기검진 프로그램의 수립이 필요할 것으로 사료된다.

분자생물학적 수준에서 나이와 암세포의 생물학적 악성도의 관계를 알아보기 위해 p53나 K-ras 같은 유전자 변화를 조사한 보고들이 있으나 이들의 연관성은 확실하지 않다. 전립성암에서 나이가 많아질수록 p53의 발현이 증가되어 있다는 보고가 있는 반면(9) 인후암의 경우 나이가 젊을수록 p53의 양성률이 높다고 보고되었다(10). 그러나 대장암이나 폐암에서는 이러한 상관관계가 없는 것으로 보고된 바 있다(9,11). 위암에서 이들 유전자 변화는 암세포의 증식능과 관련이 있으며(12) 장막침윤, 림프절전이, 원위부전이 등 암세포의 악성도와 관련이 있으며 예후가 불량한 것으로 보고되었는데(13,14) Maehara 등(15)은 젊은환자와 고령환자에서 나이에 따른 p53의 발현 및 PCNA labeling index를 조사하였으나 차이가 없다고 보고하였다.

2) 수술 후 합병증 및 사망률

일반적인 외과질환으로 입원하는 환자 중 65세 이상의 고령환자는 약 3배 정도 위험도가 높은 것으로 알려져 있다(16). 수술 후 사망률은 나이에 비례하여 높아지며 특히 80세가 넘으면 수술 사망률이 현저히 높아지는데 이는 주로 환자가 갖고 있던 내과적 질환 및 수술 받은 질환 자체의 심각성에 크게 영향을 받으며 응급수술의 빈도가 높아 수술 합병증 및 사망률을 높이는 원인으로 지적된다(17,18). 그러나 이러한 요인들을 제외한 분석을 보면 나이 그 자체만으로는 수술 후 사망률 증가의 원인으로 지적되지 않고 있어 나이와 수술 후 합병증 및 사망률 발생과의 상관관계는 확실하지 않다(19,20).

위암환자의 수술 후 합병증이나 사망률은 일부 서구의 보고에서는 70세 이상의 고령환자의 수술 사망률이 젊은 환자에 비해 높은 것으로 나타났으나 대부분의 우리나라의 보고 및 일본의 경우 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.

Damhuis 등(21)은 2,773명의 위암 환자의 분석에서 70세 미만의 수술사망률이 3.4%인데 반해 70세 이상인 경우 12.4%로 증가한다고 보고하였으며 독일(22), 핀란드(23) 및 노르웨이(24)의 보고에

서도 70세 이상인 위암환자의 수술 사망률은 각각 15, 10 및 12%로 높았다.

그러나 국내의 보고들을 보면 오 등(25)은 70세 이상의 고령환자에서 수술전 병존질환이 유의하게 높았음에도 불구하고 수술 후 합병증의 발생빈도는 차이가 없었다고 보고하였으며(36.6% versus 38.2%) 이 등(8)은 73세 이상의 환자군과 33세 이하군의 비교에서 수술 합병증은 고령환자에서 유의하게 높았으나(15.1% versus 3.9%) 수술 사망률은 차이가 없다고 보고하였다(0.7% versus 0.7%). 또한 미국의 Edelman 등(26)도 65세 이상 위암환자의 분석에서 젊은 환자에 비해 수술 합병증이나 사망률이 높지 않다고 하였다.

저자의 분석에서 수술 후 합병증의 빈도는 약년군에서 14.2% (17/120), 장년군에서 15.5% (117/757), 고령군에서 14.2% (18/127)를 보여 나이에 따른 합병증의 차이를 관찰할 수 없었다($p=0.887$). 수술 사망에는 전체 1,004예 중 13예(1.3%)에서 있었는데 각군의 사망률은 0%, 1.6% 및 0.8%로 차이가 없었다($p=0.312$).

이상의 보고들을 종합하면 나이 그 자체가 위암수술 후 합병증이나 사망률을 높이는 독립적인 유의한 인자는 아닌 것으로 사료되어 나이가 많다고 수술대상에서 제외하거나 무조건 축소수술을 시행하는 것은 바람직하지 않은 것으로 사료된다.

그러나 75세 이상의 고령 환자에서 림프절제술을 포함한 광범위수술을 표준 술식으로 사용하는 것은 문제가 있다고 생각한다. 저자의 수술에 관한 분석에서도 각군간의 수술 근치도에는 차이가 없었으나 몇가지 차이점을 관찰할 수 있었다. 즉, 고령군에서는 위전절제술의 빈도가 약년군에 비해 낮았는데 이는 각군에서 위암 발생부위에 따른 통계적 유의차가 없었음을 고려한다면 수술 후 합병증 등을 고려해 수술범위를 줄이려는 의도가 있었기 때문인 것으로 사료된다. 이러한 소견은 림프절제 범위 및 합병절제의 사용빈도에서 더욱 뚜렷이 대비되는데 고령군에서 제한적 림프절제술의 시행빈도가 높았으며 합병절제술의 빈도는 낮았다. Eguchi 등(27)은 75세 이상의 환자에서 제한적림프절제술과 광범위림프절제술 시의 수술 후 유병률이 각각 27% 및 57%이었으며 수술 사망률도 각각 1% 및 10%로 수술이 커질수록 유병률 및 사망률이 증가한다고 하였다. 그러므로 이들 환자에서는 전신상태의 정확한 평가를 통해 수술 전에 고위험군을 선별하는 일이 매우 중요하다. Hara 등(28)은 80세 이상의 고령환자에서 심장, 폐, 신장, 간기능 및 빈혈, 영양상태, 혈당치 등이 수술 후 경과와 관련한 것으로 보고하였는데 다섯개 이상의 위험인자를 가진 경우 수술 후 합병증(76.9% versus 37.0%) 및 사망률(23.1% versus 11.1%)이 현저히 높았다고 하였다. 따라서 초고령환자의 수술 시에는 이러한 수술위험인자에 대한 세밀한 평가가 반드시 시행되어야 하며 이를 근거로 치료전략이 수립되어야 한다. 아울러 필요한 경우 경정맥영양요법 등의 수술 전 준비는 수술 후 합병증의 빈도를 줄이는데 기여할 것으로 사료된다. 고령환자에서 가장 흔히 동반되는 질환은 고혈압 및 심장 기능이상이며 폐기능 부전 및 당뇨병, 신장기능 부전의 순으로 보고되고 있다.

고령환자에서 수술 후 발생하는 흔한 합병증으로는 호흡기합병증의 빈도가 가장 높으며 장마비, 설사, 창상감염 등 다양한 합병증을 볼 수 있다.

3) 예후

고령 위암환자의 예후에 대해서는 보고자에 따라 다른 결과를 보인다. 이는 고령의 기준이 보고마다 조금씩 다르고 대조군 역시 다르기 때문으로 사료된다.

Kitamura 등(4)은 70세 이상의 환자와 40~69세 환자군과의 비교에서 고령환자의 예후가 나쁘다고 보고하였다. 타 보고자들(7,22)도 이와 유사한 결과를 보고하였는데 일반적으로 고령환자의 예후가 불량한 것은 진단이 늦어져 암이 많이 진행된 때문으로 생각되고 있다. 그러나 이들의 보고에서는 비교군 간의 암 병기에 차이가 없어 다른 원인들을 제시한 바 있는데 숙주의 저항력감소에 따른 감염의 문제 및 축소수술의 사용과 항암요법의 사용제한 등에 따른 부적절한 치료가 중요한 이유일 것으로 추측하였다.

이에 반해 다른 연구자들은 수술 후 전체 생존율은 고령환자가 젊은 환자에 비해 낮지만 암 이

외의 원인에 의한 사망을 제외하면 수술 후 생존율은 차이가 없는 것으로 보고하였는데(15,29) 이 등(8)의 사망원인 분석을 보면 73세 이상 환자의 사망원인 중 27.7%가 위암 이외의 다른 원인이었는데 반해 33세 이하는 5.4%, 53~58세군은 16.0%로 유의한 차이가 있음을 보고하였다. 최근의 보고에서도 Yokota 등(30)은 나이에 따라 암의 크기, 육안형, 조직형 및 혈관 침습의 소견은 다르지만 젊은 환자와 비교해 고령환자의 합병증이나 수술사망률의 차이가 없고 생존율의 차이도 없으므로 림프절제술을 포함한 표준술식을 적용할 수 있다고 주장하였다.

고령환자가 수술 후 적절한 삶의 질을 유지할 수 있는가는 또 다른 중요한 관심사인데 Wu 등(31)은 75세를 기준으로 근치적수술 후 삶의 질을 비교한 바 거의 모든 환자들(96%)이 수술 후 정상적인 일상생활로 복귀할 수 있었다고 하였으며 일부에서 무력감이나, 일시적인 불안 및 우울증을 호소하였으나 생존율 및 삶의 질에 대한 평가에서 유의차가 없었다고 하였다.

재발양상에도 나이에 따른 차이가 있는데 젊은 환자들은 복막전이와 주요 재발경로인 반면 고령환자는 간전이 같은 혈행성전이의 빈도가 상대적으로 높다고 보고되고 있는데(15) 이러한 소견은 고령환자에서 발생하는 위암의 병리학적 특성과 유관한 것으로 사료된다.

결 론

고령의 위암환자는 젊은 환자와 비교해 몇가지 특징적인 임상병리학적 특성을 가지고 있으나 수술 후 합병증의 발생빈도나 사망률이 상대적으로 높지 않고 근치적절제술이 가능한 경우 젊은 환자와 비교해 생존율의 차이가 없다. 따라서 이들 연령의 환자군에서도 조기진단은 매우 중요한 의미를 갖는다. 그러나 고령환자에서 수술 전 심각한 장기기능의 이상이나 병존질환이 다발성으로 있는 경우, 수술 후 합병증 및 사망률이 증가하므로 수술 전 이에 대한 정확한 진단 및 치료가 필요하며 덜 침습적인 치료법이나 축소수술을 고려하는 것이 타당하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. 통계청. 장래인구추계, 2001
2. Ihamaki T, Sankkonen M, Siurala M. Long-term observation of subjects with normal mucosa and superficial gastritis: results of 23-27 years follow-up examinations. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13:771-775
3. Kitaoka H, Suemasu K, Hirota T. Adhesive forces between cells and liver metastasis in cases of gastric cancer. *Jpn J Cancer Clin* 1972; 18:534-537
4. Kitamura K, Yamaguchi T, Taniguchi H, et al. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer in the elderly. *Br J Cancer* 1996; 73:798-802
5. Moertel CG, Bargain JA, Soule EH. Multiple gastric cancers. *Br J Cancer* 1955; 32:1095-1103
6. Noguchi Y, Ohta H, Takagi K, et al. Synchronous multiple early gastric carcinomas: a study of 178 cases. *World J Surg* 1985; 11:127-139
7. Oohara T, Johjima Y, Yamamoto O, et al. Gastric cancer in patients above 70 years of age. *World J Surg* 1984; 8:315-320
8. 이종훈, 형우진, 노성훈 등. 양극단 연령층 위암환자의 질병관련 생존율 비교. *대한외과학회지* 2000; 59:609-620
9. Zhang ZF, Aprikian A, Sarkis AS, et al. Factors associated with p53 nuclear accumulation in prostate adenocarcinoma. *Int J Oncol* 1994; 4:897-902

10. Frank JL, Bur ME, Garb JL, et al. p53 tumor suppressor oncogene expression in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Cancer* 1994; 73:181-186
11. Kashii T, Mizushima Y, Lima CEQ, et al. Studies on clinicopathological features on lung cancer patients with K-ras/p53 gene alterations: Comparison between younger and older groups. *Oncology* 1995; 52:219-225
12. Kakeji Y, Korenaga D, Tsujitani S, et al. Gastric cancer with p53 overexpression has high potential for metastasizing to lymph nodes. *Br J Cancer* 1993; 67:589-593
13. Joypaul BV, Hopwood D, Newman EL, et al. The prognostic significance of the accumulation of p53 tumor suppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69:943-946
14. Maeda K, Chung YS, Onoda N, et al. Proliferating cell nuclear antigen labling index of preoperative biopsy specimens in gastric carcinoma with special reference to prognosis. *Cancer* 1994; 73:528-533
15. Maehara Y, Emi Y, Tomisaki S, et al. Age related characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients. *Cancer* 1996; 77:1774-1780
16. *Hospital Inpatient Enquiry*. London: HMSO, 1981
17. Faruqi R, Williams JM, Galland RB. An audit of surgical emergencies in the very old. *Ann R Coll Surg Eng l* 1991; 73:285-288
18. Anderson JH, Hole D, McArdle CS. Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1992; 79:706-709
19. Colapinto ND. Is age alone a contraindication to major cancer surgery? *Can J Surg* 1985; 28:323-326
20. Robson AK, Currie IC, Poskitt KR, Scott DJA, Baird RN, Horrocks M. Abdominal aortic aneurysm repair in over eighties. *Br J Surg* 1989; 76:1018-1020
21. Damhuis RAM, Tilanus HW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31:928-931
22. Bittner R, Schrow H, Butters M, et al. Total gastrectomy: a 15-year experience with particular reference to the patient over 70 years of age. *Arch Surg* 1985; 120:1120-1125
23. Saario I, Salo J, Lempinen M, et al. Total and near-total gastrectomy for gastric cancer in patients over 70 years of age. *Am J Surg* 1987; 154:269-270
24. Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, et al. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 1988; 207:7-13
25. 오상현, 이문수, 조규석 등. 고 연령군 위암환자의 수술적 치료와 예후. *대한외과학회지* 2001; 61: 287-294
26. Edelman D, Rissin DJ, Wallack MK. Gastric cancer in the elderly. *Am Surg* 1987; 3:170-173
27. Eguchi T, Takahashi Y, Ikarashi M, et al. Is extended lymph node dissection necessary for gastric cancer in elderly patients? *Eur J Surg* 2000; 166:949-953
28. Hara H, Isozaki H, Nomuraq E, et al. Evaluation of treatment strategies for gastric cancer in the elderly according to the number of abnormal parameters on preoperative examination. *Jpn J Surg* 1999; 29:837-841
29. 김기화, 양두현, 조백환 등. 고령의 위암환자에서 생존율 증가를 위한 근치절제가 합당한가? *대한외과학회지* 1998; 54:662-671
30. Yokota T, Kunii Y, Saito T, et al. Prognostic factors for gastric cancer in the elderly. *EJSO* 2001; 27:451-453
31. Wu C-W, Lo S-S, Shen K-H, et al. Surgical mortality, survival, and quality of life after resection for gastric cancer in the elderly. *World J Surg* 2000; 24:465-472