

의학 석사학위 논문

표층팽창형 조기위암의
임상병리학적 특징

아주대학교 대학원

의학과

이호원

표층팽창형 조기위암의
임상병리학적 특징

지도교수 조 용 관

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2006년 8월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

이 호 원

이호원의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 조 용 관 인

심 사 위 원 한 상 욱 인

심 사 위 원 이 기 명 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2006년 6월 22일

표층팽창형 조기위암의 임상병리학적 특징

서론 최근 진단방법의 발달과 건강 검진의 활성화에 힘입어 조기위암의 발견이 증가되는 추세이다. 하지만 조기위암 환자가 증가하면서 일반적으로 알려진 임상병리적 특징과 달리 넓은 병변을 가지고 있으며 림프절 전이가 잦은 특성을 보이는 조기위암군이 발견되었다. 이런 군을 1942년 Stout가 표층팽창형군으로 분류하였으나 현재까지도 적은 발생율에 의해 정확한 임상병리적 특징은 밝혀지지 않고 있는 상황이다. 이에 이번 연구를 통해 표층팽창형 조기위암의 임상병리학적 특징에 대해 밝혀보고 이에 맞는 치료적 접근에 대해 연구하였다.

방법 1994년부터 2004년까지 아주대학교 병원 외과에서 조기위암으로 수술받은 894명을 대상으로 성별, 연령, 수술방법, 재발 여부, 생존 여부 등의 지표와 종양의 크기, 육안적 형태, 침윤도, 림프절 전이, 조직병리학적 소견의 항목을 의무기록을 이용하여 후향적 비교 분석하였다. 본 연구에서는 표층팽창형 조기위암을 병변의 장경과 이에 수직인 직경의 곱이 20 cm^2 이상인 군으로 나머지 군을 일반형군으로 정의하였다. 종양의 형태학적 분류는 대한위암학회 분류에 따랐고 위선암의 조직학적 분류는 WHO 분류법을 사용하였다.

결과 림프절 전이는 전체 환자 894명 중 134명(15%)에서 관찰되었다. 그리고 표층팽창형군은 70명 중 21명(30%)이었고 일반형군은 824명 중 118명(14.3%)으로 림프절 전이율은 표층팽창형군에서 유의미하게 높았다. 두 군의 림프절 전이에서는 2군 이상의 림프절 전이가 표층팽창형군에서 4명(5.7%)로 일반형군의 8명(1%)로 차이가 있었으나 통계적 의미는 없었다($P=0.095$). 이번 연구에서도 림프절 전이는 조기위암의 재발과 밀접한 관계가 있었고 1군 림프절 전이시 재발율이 3.3%인데 비해 2군 이상의 림프절 전이시 재발율은 33.3%로 현격한 차이($P=0.002$)를 보이고 있어 조기위암군에서의 림프절 전이와 재발의 연관관계를 확인할 수 있었다.

조직학적 특성상 두 군에서의 세포 아형과 분화도에서는 유의한 차이가 없었고 점막하층으로의 침윤도에서도 두 군 간의 차이는 없었다($P=0.117$). 기존에 보고되었던 점막하층의 빈번한 침윤은 관찰되진 않았으나 병변의 장축이 5 cm 이상인 군을 미만인 군을 비교하였을 때는 점막하층 침윤도가 62%와 49.5%로 유의한 차이($P=0.014$)를 보였고 림프절 전이에서도 25.9%와 13.5%로 유의한 차이가 관찰되었다($P=0.001$).

결론 조기 위암 중 표층팽창형군은 점막하층의 침윤과 림프절 전이를 많이 하는 특성을 가진 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 점막하층의 침윤도에서는 일반형과 큰 차이를 보이지 않았지만 림프절 전이와 불충분한 근위부 절제연까지의 거리라는 측면에서는 표층팽창형군이 유의하게 높았다. 그러나 이런 특징에도 불구하고 표층팽창형군의 5년 생존율과 재발율에서 의미있는 차이가 없었다는 것은 이번 연구에서 표층팽창형군에게 시행된 수술 즉 D2 이상의 림프절 광청술과 광범위 절제술이 재발 방지와 예후를 위한 적절한 술식으로 생각된다.

핵심어: 조기 위암, 표층팽창형, 일반형, 임상병리학적 특징, 술식

차 례

국문 요약	i
차례	iii
그림 차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	2
III. 결과	3
A. 임상병리학적 결과	3
B. 조직학적 결과	4
C. 수술적 방법	5
D. 생존 및 재발	6
IV. 고찰	7
V. 결론	10
참고문헌	11
ABSTRACT	13

그림 차례

Fig. 1. 5-year survival rates of patients with superficial spreading and common types of early gastric cancer

----- 6

표 차례

Table 1. Clinical features for superficial spreading type and common type -----	3
Table 2. Histologic features for superficial spreading type and common type -----	4
Table 3. Operative methods for superficial spreading type and common type -----	5

I. 서 론

최근 진단방법의 발달과 건강 검진의 활성화에 힘입어 조기위암의 발견이 증가되는 추세이다.(노성훈 등, 1996) 하지만 조기위암 환자가 증가하면서 일반적으로 알려진 임상병리적 특징과 달리 넓은 병변을 가지면서 림프절 전이가 잦은 특성을 보이는 조기위암군이 발견되었다. 이런 군을 표층팽창형군으로 분류하였으나 현재까지도 적은 발생율에 의해 정확한 임상병리적 특성은 밝혀지지 않고 있는 상황이다.(Stout, 1942) 그리고 최근 들어 복강경수술 및 내시경하 점막 절제술 등의 비침습적 치료 방법이 조기위암에 적용되고 조기위암군에는 D1 림프절 광청술로도 충분한 치료 성적을 보인다는 보고가 있다.(정순재 등, 2003) 이에 이번 연구를 통해 표층 팽창형 조기위암의 임상병리학적 특징을 분석하고 이에 맞는 치료적 접근에 대해 연구하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1994년부터 2004년까지 아주대학교 병원 외과에서 조기위암으로 수술받은 894명을 대상으로 성별, 연령, 수술방법, 재발 및 사망에 대한 임상적인 소견과 고정 처리된 조직을 이용하여 종양의 크기, 육안적 형태, 침윤도, 림프절 전이, 조직병리학적 소견의 항목을 이용하여 후향적 비교 분석하였다. 본 연구에서는 표층팽창형 조기위암을 병변의 장경과 이에 수직인 직경의 곱이 20 cm^2 이상인 군으로 나머지 군을 일반형군으로 정의하였다. 종양의 형태학적 분류는 대한위암학회 분류에 따랐고 위선암의 조직학적 분류는 WHO 분류법을 사용하였다.(Watanabe, 1990) 통계학적 방법은 SPSS(Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL) ver. 13.0 soft ware for Window를 이용하여 처리하였으며 두 군 간의 차이는 chi-square test로 검증하였고, 생존율은 Kaplan-Meier법으로 산출하였으며, 생존율의 비교는 Log-Rank test로 검증하였다. 그리고 통계학적 결과는 $P < 0.05$ 범위에서 유의하다고 판정하였다.

III. 결 과

A. 임상병리학적 결과

표층팽창형군은 70명(7.8%)이었고 일반형군은 824명(93.2%)이었다. 두 군 간의 발생 연령에서의 통계학적 차이는 없었다(55.53±11.4, 55.19±12.1세). 다른 임상병리학적 특징은 표1에 정리하였다. 두 군에서의 남녀 발생비는 표층팽창형군이 1.8:1이었고 일반형군에서 2.03:1이었으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.645$). 형태상 표층팽창형군에서 용기형 12명(17.1%), 표층형 53명(75.7%), 함몰형 5명(7.1%)이었고 일반형에서는 용기형 52명(6.3%), 표층형 679명(82.4%), 함몰형 93명(11.3%)으로 두 군 간에 유의한 차이가 있었다($P=0.003$).

Table 1. Clinical features for superficial spreading type and common type

Characteristics	Superficial spreading type		Common type		<i>P value</i>
	n	%	n	%	
Case number	70	7.8	824	93.2	
Mean age (years, ± SD)	55.2	10.77	55.21	12.113	0.992
Gender					0.645
Male	45	64.3	552	67	
Female	25	35.7	272	33	
Tumor location					0.55
Upper1/3	4	5.7	30	3.6	
Middle1/3	27	38.6	292	35.4	
Lower1/3	39	55.7	502	60.9	
Tumor side					0.001
Lesser curvature	51	72.9	408	49.5	
Greater curvature	2	2.9	114	13.8	
Anterior wall	7	10	140	17	
Posterior wall	10	14.3	162	19.7	
Macroscopic appearance					0.003
Elevated	12	17.1	52	6.3	
Superficial	53	75.7	679	82.4	
Depressed	5	7.1	93	11.3	

B. 조직학적 결과

두 군의 조직학적 결과는 표2에 정리하였다. 두 군 모두에서 환인형 세포 암종이 가장 많이 발생하였고 발생 암종의 빈도에서 큰 차이는 관찰되지 않았다. 침윤도에서는 점막하층까지 침범한 경우가 표층팽창형군이 60%이고 일반형군이 50.2%이었으나 통계적 의미는 없었다($P=0.117$) 그러나 림프절 전이에서는 일반형군이 14.3%인데 비해 표층팽창형군이 30%로 현저한 차이를 보였다($P<0.01$).

Table 2. Histologic features for superficial spreading type and common type

Characteristics	Superficial spreading type		Common type		<i>P value</i>
	n	%	n	%	
Depth of invasion					0.117
Mucosa	28	40	410	49.8	
Submucosa	42	60	414	50.2	
Histologic type					0.232
Differentiated					
pap	2	2.9	7	0.8	
tub1	14	20	186	22.6	
tub2	14	20	217	26.3	
Undifferentiated					
por	16	22.9	170	20.6	
sig	24	34.3	235	28.5	
Others	0	0	9	1.1	
Lymph node metastasis					0.002
N0	49	70	706	85.7	
N1	17	24.3	110	13.3	
N2	3	4.3	8	1	
N3	1	1.4	0	0	

pap, papillary adenocarcinoma, tub1, well differentiated tubular adenocarcinoma, tub2, moderately differentiated tubular adenocarcinoma, por, poorly differentiated tubular adenocarcinoma, sig, signet-ring cell carcinoma.

C. 수술적 방법

전절제술은 표층팽창형군에서 12예(17.1%), 일반형에서는 44예(5.3%)가 시행되었다($P<0.01$). 표층팽창형군에서 D1 림프절 광청술 8예(11.4%), D2 림프절 광청술 50예(71.4%), D3 림프절 광청술 12예(17.1%)에서 시행되었다. 일반형군에서는 D1 림프절 광청술 104예(12.6%), D2 림프절 광청술 563예(68.3%), D3 림프절 광청술 155예(18.8%)가 시행되었고 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($P=0.934$). 평균 근위부 절제연까지의 거리는 표층팽창형군에서 3.78 ± 2.79 cm이었고 일반형군은 5.58 ± 2.79 cm으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.01$).

Table 3. Operative methods for superficial spreading type and common type

Characteristics	Superficial		Common type		<i>P value</i>
	n	%	n	%	
Types of surgery					0.003
Subtotal	58	82.9	775	94.1	
Total	12	17.1	44	5.3	
Segmental	0	0	5	0.6	
Lymph node dissection					0.899
D0	0	0	2	0.2	
D1	8	11.4	104	12.6	
D2	50	71.4	563	68.3	
D3	12	17.1	155	18.8	

D. 생존 및 재발

두 군의 생존 곡선은 그림 1에 표시하였다. 타 질환으로 사망한 환자 22명은 분석에서 제외하였다. 표층팽창형군에서는 3명(4.3%)이 위암 관련 사망이었고 일반형군에서는 23명(2.8%)이 이에 해당했다. 5년 생존율은 일반형군이 96%였고 표층팽창형군이 100%이었다. 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 재발율은 표층팽창형군에서 3명(4.3%)이고 일반형군에서 16명(1.9%)이었으나 유의한 차이는 없었다($P=0.181$).

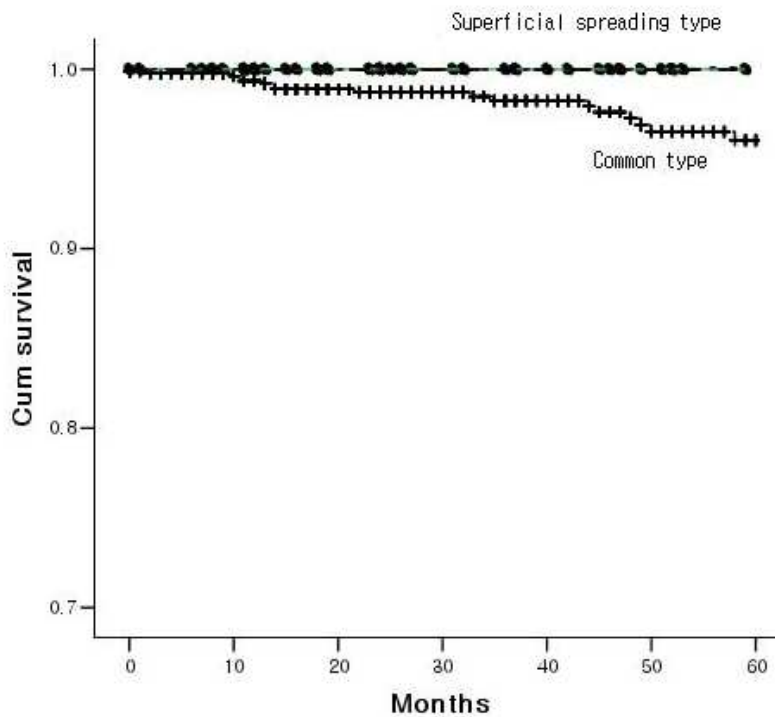


Fig. 1. 5-year survival rates of patients with superficial spreading and common types of early gastric cancer

IV. 고 찰

위암은 우리나라에서 흔히 발생하는 악성 종양으로 진단 기술의 발달과 건강 검진의 활성화로 진행성 위암의 발생은 감소하고 조기위암이 증가하고 있는 추세이다.(노성훈 등, 1996) 조기위암은 근치적 절제술 및 림프절 광청술로 5년 생존율 90% 이상의 좋은 예후를 보이는 질환군으로 알려져 있다.(Kennedy, 1993) 그러나 조기위암이 재발한 경우에는 그 예후가 극히 불량하다.(Yoo 등, 1999) 이런 조기위암에서 재발에 관한 많은 연구가 시행되었고 나이, 병변의 크기, 병기, 림프절 전이 여부, 침윤도 등이 재발과 관계가 있다는 결과가 보고되고 있고 가장 유의미한 인자로 받아들여지는 것이 림프절 전이이다.(Bando 등, 2004; Yuasa 와 Nimura, 2005; Ichiyoshi 등, 1990; Kim 등, 2004) 그리고 조기위암의 예후와 관련된 인자인 병변의 크기와 침윤도와 림프절 전이는 연관 관계가 있다는 결과도 보고되고 있다.(Hioki 등, 1990; 김동희 등, 2000) 이런 측면에서 볼 때 지금까지 보고된 표층팽창형 조기위암의 특징인 넓은 병변, 높은 림프절 전이율, 점막하층으로의 빈번한 침윤이라는 조직병리학적 특성이 있어 그런 특성이 없는 일반형군보다 예후가 나쁠 것이라고 생각되어 왔다.(Kitamura 등, 1996)

이번 연구에서도 림프절 전이는 전체 환자 894명 중 134명(15%)에서 관찰되었다. 그리고 표층 팽창형군은 70명 중 21명(30%)이었고 일반형군은 824명 중 118명(14.3%)으로 림프절 전이율은 표층팽창형군에서 유의미하게 높았다. 표층팽창형군에서의 림프절 전이 1군, 2군, 3군이 각기 17명(24.3%), 3명(4.3%), 1명(1.4%)이었고 일반형군에서는 1군, 2군이 각기 110명(13.3%), 8명(1%)이었고 3군은 없었다. 그러나 두 군의 림프절 전이에서는 2군 이상의 림프절 전이가 표층팽창형군에서 4명(19%)로 일반형군의 8명(7.1%)로 차이가 있었으나 통계적 의미는 없었다($P=0.095$). 이번 연구에서도 림프절 전이는 조기위암의 재발과 밀접한 관계가 있었고 1군 림프절 전이시 재발율이 3.3%인데 비해 2군 이상의 림프절 전이시 재발율은 33.3%로 현격한 차이($P=0.002$)를 보이고 있어 조기위암군에서의 림프절 전이와 재발의 연관관계를 확인할 수 있었다.

조직학적 특성상 두 군에서의 세포 아형과 분화도에서 유의미한 차이가 없었고 점막하층으로의 침윤도 두 군 간의 차이는 없었다($P=0.117$). 기존에 보고되었던 점막하층의 빈번한 침윤은 관찰되진 않았다.(Kasakura 등, 1999; Imai 등, 2003) 그러나 병변의 장축이 5 cm 이상인 군과 미만인 군을 비교하였을 때는 점막하층 침윤도가 62%와 49.5%로 유의한 차이($P=0.014$)를 보였고 림프절 전이에서도 25.9%와 13.5%로 유의한 차이가 관찰되었다($P=0.001$). 이러한 결과는 병소의 크기가 4 cm 이상인 경우 병변의 침윤도가 깊고 림프절 전이 비율이 높았다는 것과 병소의 크기가 2 cm 이상인 경우 림프절 전이가 많다는 기존의 연구 결과와 같이 조기위암에서의 병변의 크기와 침윤도, 림프절 전이의 연관성이 있음을 보여 주고 있다.(Hioki 등, 1990; 김동희 등, 2000)

그러나 이와 같이 표층팽창형군에서 발견되는 조직학적 공격성과 상반되는 온순한 생물학적 성질에 대해서 상피성장인자(epidermal growth factor, EGF)와 변형성장인자(transforming growth factor, TGF)의 낮은 발현으로 설명하고 있다.(Hirayama 등, 1990; Sugiyama 등, 1989) 이 외에도 DNA ploidy와 gastric cancer growth pattern 사이의 연관성에 대한 연구에서는 표층팽창형군이 lower DNA ploidy가 훨씬 빈번하게 관찰된다고 보고하였다.(Haraguchi 등, 1991) 그리고, 표층팽창형의 경우 침윤형에 비해 미세혈관 농도가 낮고 VEGF(vascular endothelial growth factor)가 적음을 보고되었고 DNA ploidy 낮으며 VEGF의 분비가 적게 되는 경우에는 점막을 따라 넓게 퍼져가는 양상을 보인다고 보고되었다.(Tomoda 등, 1999)

표층팽창형군은 기존의 연구에서는 불명확한 경계로 인해 절제연이 부족해 다시 절제하는 경우가 많은 것으로 보고되었다.(Kasakura 등, 1999; Imai 등, 2003) 이번 연구에서도 절제연의 술중 동결절편 검사에서 종양세포가 관찰되었던 것은 표층팽창형군에서 1명이 있었다. 이와 같은 수술 중 육안적 절제연이 충분했음에도 불구하고 병리조직 검사상 절제연에서 종양세포가 관찰되었다는 것과 근위부 절제연까지의 거리가 표층팽창형군에서 일반형군에 비해 짧았다는 통계학적 결과는 표층팽창형군의 조직학적 병변의 경계가 육안적으로 관찰되는 경계와 다를

수 있다는 점을 보여 주고 있다.

V. 결 론

조기 위암 중 표층팽창형군은 점막하층까지의 빈번한 침범과 림프절 전이를 많이 하는 특성을 가진 것으로 알려져 있다.(Kitamura 등, 1996; Kasakura 등, 1999; Imai 등, 2003) 본 연구에서는 점막하층으로의 침윤도에서는 일반형과 큰 차이를 보이지 않았지만 빈번한 림프절 전이와 불충분한 근위부 절제연이라는 측면에서는 표층팽창형군이 유의하게 높았다. 그러나 이런 특징에도 불구하고 표층팽창형군의 5년 생존율과 재발율에서 의미있는 차이가 없었다는 것은 종양의 생물학적 특성과 더불어 이번 연구에서 표층팽창형군에게 시행된 수술 즉 D2 이상의 림프절 광청술과 광범위 절제술이 재발 방지와 예후를 위한 적절한 술식으로 생각된다.

REFERENCES

1. 김동희, 송태진, 김승주, 김종석, 구범환. 조기 위암에서 림프절 전이와 관련된 인자에 대한 분석. *대한외과학회지* 58권 3호:375-82, 2000
2. 노성훈, 김완수, 라기혁, 김용일, 최승호, 김충배, 민진식, 이경식. 조기위암에서 림프절 전이의 위험인자에 관한 분석. *대한암학회지* 28:27-34, 1996
3. 정순재, 김병식, 오성태, 육정환, 최원용, 이창환. 위 절제 후 재발된 조기위암 환자의 임상적 특징 *대한외과학회지* 65권 1호 ;13-17, 2003
4. Bando E, Kojima N, Kawamura T, Takahashi S, Fukushima N, Yonemura Y. Prognostic value of age and sex in early gastric cancer. *Br J Surg.* 91:1197-1201, 2004
5. Haraguchi M, Korenaga D, Kakeji Y, Orita H, Maehara Y, Sugimachi K. DNA ploidy is associated with growth potential in gastric carcinoma. *Cancer.* 68(12):2608-11, 1991
6. Hioki K, Nakane Y, Yamamoto M. Surgical strategy for early gastric cancer. *Br J Surg.* 77:1330-4, 1990
7. Hirayama K, Fujimori T, Mototsugu A, Maeda S. Clinicopathological and immunohistochemical study on penetrating and superficial spreading type of early gastric cancers. *Jpn J Gastroenterol* 87:2434-2443, 1990
8. Ichiyoshi Y, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S, Yakeishi Y, Sugimachi K. Recurrence in early gastric cancer. *Surgery.* 107:489-95, 1990
9. Imai M, Kondo Y, Osawa S, Nishida Y, Okada K, et al. Clinicopathological characteristics of superficial spreading type early gastric cancer. *J Surg Oncol.* 83:94-8, 2003

10. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Imai S, Kanamori N, et al. Clinicopathological features of the superficial spreading type of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2:129-135, 1999
11. Kennedy BJ. Cure for early gastric cancer. *Cancer* 72:3139-40, 1993
12. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK. Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 10:737-40, 2004
13. Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, Nishida T, Takahashi T. Superficial spreading type of early gastric cancer. *Br J Cancer*. 74:1834-7, 1996
14. Stout A. Superficial spreading type of carcinoma of the stomach. *Arch Surg* 44:630-636. 1942
15. Sugiyama K, Yonemura Y, Miyazaki I. Immunohistochemical study of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma. *Cancer*. 63(8):1557-61, 1989
16. Tomoda M, Maehara Y, Kakeji Y, Ohno S, Ichiyoshi Y, Sugimachi K. Intratumoral neovascularization and growth pattern in early gastric carcinoma. *Cancer*. 85(11):2340-6, 1999
17. Watanabe H. Histologic typing of esophageal and gastric tumors. 2nd edition; :68-72, 1990
18. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 87:236-42, 1999
19. Yuasa N, Nimura Y. Survival after surgical treatment of early gastric cancer, surgical techniques, and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg*. 390:286-93, 2005

Clinicopathologic Features of the Superficial Spreading Type of Early Gastric Cancer

Ho Won Lee M.D.

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Young Kwan Cho M.D.)

Purpose: The superficial spreading type of early gastric cancer has a unique feature in the aspect of its growth pattern and histologic aggressiveness. But its incidence is small for discovering detailed clinicopathologic features. Recently the less invasive treatment modalities are adopted in the treatment of early gastric cancer. The aim of this study is to clarify the clinicopathologic features of superficial spreading type and search for the proper treatment modality.

Methods: A retrospective study was conducted in 894 surgically resected patients with early gastric cancer. The superficial spreading type was defined as a lesion more than 20 cm². Demographic features and histopathological features were analysed with hospital records. Survival rate was analysed using the Kaplan–Meier method and other statistical analysed with chi-square test.

Results: In both groups, there was no significant difference in the ratio of submucosal layer invasion, histologic types and differentiation and tumor location. But the ratio of lymph node metastasis was statistically different($P<0.05$). And there was a difference in the operative method. In the superficial spreading type, the portion of total gastrectomy is greater. The average distance between the upper portion of the tumor and the proximal resection margin is shorter in the superficial spreading type than in the common type(3.78 ± 2.79 cm vs 5.58 ± 2.79 cm). The 5 year survival rate and the recurrence between two types are not significantly different.

Conclusion: Because of the higher rate of lymph node metastasis and the higher rate of indistinct tumor margin, a wide resection with extensive lymph node dissection(D2 or more) is seemed to a proper operative method in the superficial spreading type of early gastric cancer.

Key Words: early gastric cancer, superficial spreading type, common type, clinicopathologic feature, operative method