

표층 팽창형 조기위암의 임상병리학적 특징

아주대학교 의과대학 외과학교실, ¹국립의료원, ²원자력병원, ³광명성애병원,
⁴제주대학교 의과대학 외과학교실, ⁵아주대학교 의과대학 병리학교실

이상림* · 이호원* · 박종민¹ · 진성호² · 김 홍³
정인호⁴ · 김영배⁵ · 김장희⁵ · 조용관 · 한상욱

Clinicopathologic Features of the Superficial Spreading Type of Early Gastric Cancer

Sang Rim Lee, M.D.*, Ho Won Lee, M.D.*, Jong Min Park, M.D.¹, Sung Ho Jin, M.D.²,
Hong Kim, M.D.³, In Ho Jeong, M.D.⁴, Young Bae Kim, M.D.⁵, Jang Hee Kim, M.D.⁵,
Young Kwan Cho, M.D. and Sang Uk Han, M.D.

Department of Surgery, Ajou University College of Medicine, ¹National Hospital, ²Korea Cancer Center Hospital,
³KwangMyung SungAe Hospital, ⁴Jeju University College of Medicine, ⁵Department of Pathology, Ajou University College of Medicine

Purpose: The superficial spreading type of early gastric cancer (SSE) has unique features such as its growth pattern and histologic aggressiveness. But its incidence rate is very low, so the clinicopathologic features of SSE are not well known. The aim of this study is to clarify the clinicopathologic features of the superficial spreading type of gastric cancer and we propose an appropriate treatment strategy with the proper treatment modality.

Methods: A retrospective study was conducted on 894 surgically resected patients with early gastric cancer. The superficial spreading type was defined as a lesion more than 20 cm². The demographic features and histopathological features were analyzed by using the hospital records. The survival rate was analyzed by the Kaplan-Meier method and the other statistics were analyzed using the chi-square test.

Results: For the superficial and common groups, there were no significant differences in the rates of submucosal layer invasion, the histologic types and differentiation and the tumor location. But the ratio of lymph node metastasis was significantly different (P<0.05). There were some differences concerning the operative methods between the groups. For the superficial spreading type, the portion of total gastrectomy was greater than that of the common type. The average distance between the upper portion of the tumor and the proximal resection margin was shorter for the superficial spreading type than that for the common type (3.78±2.79 cm vs 5.58±2.79 cm, respectively). The 5 year survival rate and the recurrence rate between the two types were not significantly different.

Conclusion: Because of the higher rate of lymph node metastasis and the higher rate of an indistinct tumor margin, wide resection with adequate lymph node dissection (D1+β or more) seems to be a proper operative method for the superficial spreading type of early gastric cancer. (J Korean Surg Soc 2008;75:15-19)

Key Words: Early gastric cancer, Superficial spreading type, Clinicopathologic feature
중심 단어: 조기 위암, 표층 팽창형, 임상병리학적 특징

서 론

최근 진단방법의 발달과 건강 검진의 활성화에 힘입어 조기위암의 발견이 증가하고 있다.(1) 조기위암 환자 전체 수가 증가함에 따라 조기위암도 여러 가지 아형으로 분류되고 있다. 그 중 일반적으로 알려진 임상병리적 특징과 달리 넓은 병변을 가지면서 림프절 전이가 잦은 특성을 보이는 조기위암군을 표층 팽창형군으로 분류하였으나 상대적으로 적은 발생률에 의해 정확한 임상병리적 특성은 상세히 밝혀져 있지 않다.(2) 그리고 최근 들어 복강경수술 및 내시경하 점막 절제술 등의 상대적으로 축소된 범위의 비침습적 치료 방법이 조기위암에 적용되고 있다.(3) 이에 이번 연구를 통해 표층 팽창형 조기위암의 임상병리학적 특징을 분석하고 이에 맞는 치료적 접근에 대해 고찰하였다.

방 법

1994년부터 2004년까지 아주대학교병원 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 장경의 절반 길이를 반지름으로 가정한 원의 넓이(πr^2 , r:종양 장경의 1/2)가 20 cm² (예, 장경의 길이 5 cm일 경우 반지름은 2.5 cm) 이상인 군으로 정하고, 이하인 군을 일반형군으로 정의하였다. 종양의 형태학적 분류는 대한위암학회 분류에 따랐고 위선암의 조직학적 분류는 WHO 분류법을 사용하였다.(4) 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.

결 과

1) 임상병리학적 결과

표층 팽창형군은 70명(7.8%)이었고 일반형군은 824명

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

Characteristics	Superficial spreading type		Common type		P value
	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	

(92.2%)이었다. 두 군 간의 발생 연령에서의 통계학적 차이는 없었다(55.53±11.4, 55.19±12.1세). 다른 임상병리학적 특징은 Table 1에 정리하였다. 두 군에서의 남녀 발생비는 표층 팽창형군이 1.8 : 1이었고 일반형군에서 2.03 : 1이었으나 통계적 유의성은 없었다(P=0.645). 형태상 표층 팽창형군에서 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).

2) 조직학적 결과

두 군의 조직학적 결과는 Table 2에 정리하였다. 두 군 모두에서 인화세포암종이 가장 많이 발생하였고 발생 암종의 빈도에서 큰 차이는 관찰되지 않았다. 침윤도에서는 점막하층까지 침범한 경우가 표층 팽창형군이 60%이고 일반형군이 50.2%이었으나 통계적 의미는 없었다(P=0.117). 그러나 림프절 전이에서는 일반형군이 14.3%인데 비해 표층 팽창형군이 30%로 현저한 차이를 보였다(P<0.01).

3) 수술적 방법

전절제술은 표층 팽창형군에서 12예(17.1%), 일반형에서

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

Characteristics	Superficial spreading type		Common type		P value
	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.

는 44예(5.3%)가 시행되었다($P < 0.01$). 표층 팽창형군에서 D1+ α 림프절 광청술 8예(11.4%), D1+ β 림프절 광청술 50예(71.4%), D2 림프절 광청술 12예(17.1%)에서 시행되었다. 일반형군에서는 D1+ α 림프절 광청술 104예(12.6%), D1+ β 림프절 광청술 563예(68.3%), D2 림프절 광청술 155예(18.8%)가 시행되었고 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($P=0.934$). 근위부 절제연 침범은 표층 팽창형군에서 동결절편검사서 1예가 있어 절제연을 더 확장하여 1 cm의 절제연을 확보한 경우가 있었고, 일반형군에서 절제연 침범은 없었다. 평균 근위부 절제연까지의 거리는 표층 팽창형군에서 3.78 ± 2.79 cm였고 일반형군은 5.58 ± 2.79 cm로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.01$)(Table 3).

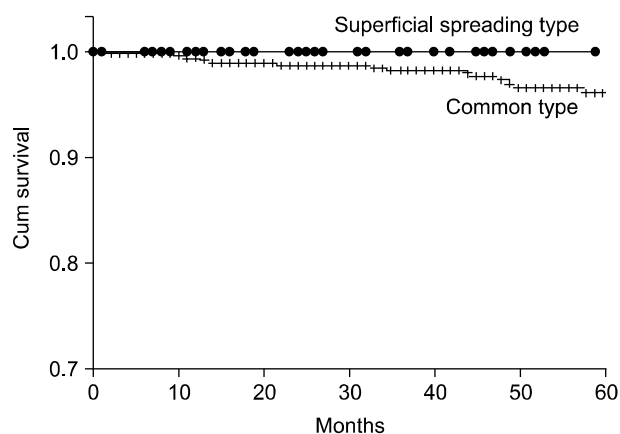
4) 생존 및 재발

두 군의 생존 곡선은 Fig. 1에 표시하였다. 타 질환으로 사망한 환자 22명은 분석에서 제외하였다. 10년 동안 표층 팽창형군에서는 3명(4.3%)이 위암 관련 사망이었고 일반형군에서는 23명(2.8%)이 이에 해당했다. 5년 생존율은 일반형군이 96%였고 표층 팽창형군이 100%이었다. 두 군 간의

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

Characteristics	Superficial spreading type		Common type		P value
	n	%	n	%	
Types of surgery					0.003
Subtotal	58	82.9	775	94.1	
Total	12	17.1	44	5.3	
Others	0	0	5	0.6	
Lymph node dissection					0.899
D1+ α	8	11.4	106	12.8	
D1+ β	50	71.4	563	68.3	
D2	12	17.1	155	18.8	
PRM					0.000
≤ 2 cm	20	29	73	9.2	
> 2 cm	49	71	720	90.8	

PRM = proximal resection margin.

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

유의한 차이는 없었다. 재발률은 표층 팽창형군에서 3명(4.3%)이고 일반형군에서 16명(1.9%)이었으나 역시 유의한 차이는 없었다($P=0.181$). 표층 팽창형군의 3명 중 2예는 잔위에서 재발하였고, 1예의 경우 12p 림프절 주변에서 발생하였다. 일반형에서 간 또는 폐 등으로 혈행성 전이를 보인 경우가 9예, 비장, 서혜부 림프절, 대동맥주변 림프절 등으로 림프성 전이를 보인 경우가 2예, 복막암종증이 4예, 잔위 재발이 1예였다.

고찰

위암은 우리나라에서 흔히 발생하는 악성 종양으로 진단

기술의 발달과 건강검진의 활성화로 진행성 위암의 발생은 감소하고 조기위암이 증가하고 있는 추세이다.(1) 조기위암은 근치적 절제술 및 림프절 광청술로 5년 생존율 90% 이상의 좋은 예후를 보이는 질환군으로 알려져 있다.(5) 그러나 조기위암이 재발한 경우에는 그 예후가 극히 불량하다.(6) 이런 조기위암에서 재발에 관한 많은 연구가 시행되었고 나이, 병변의 크기, 병기, 림프절 전이 여부, 침윤도 등이 재발과 관계가 있다는 결과가 보고되고 있고 가장 유의한 인자로 받아들여지는 것이 림프절 전이이다.(7-10) 그리고 조기위암의 예후와 관련된 인자인 병변의 크기와 침윤도와 림프절 전이는 연관 관계가 있다는 결과도 보고되고 있다.(11,12) 이런 측면에서 볼 때 지금까지 보고된 표층 팽창형 조기위암의 특징인 넓은 병변, 높은 림프절 전이율, 점막하층으로의 빈번한 침윤이라는 조직병리학적 특성이 있어 그런 특성이 없는 일반형군보다 예후가 나쁠 것이라고 생각되어 왔다.(13)

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 표층 팽창형군에서 유의미하게 높았다. 표층 팽창형군에서의 림프절 전이(1997 AJCC TNM 분류기준) 1기, 2기, 3기가 각기 17명(24.3%), 3명(4.3%), 1명(1.4%)이었고 일반형군에서는 1기, 2기가 각기 110명(13.3%), 8명(1%)이었고 3기는 없었다. 그러나 두 군의 림프절 전이에서는 2기 이상의 림프절 전이가 표층 팽창형군에서 4명(19%)로 일반형군의 8명(7.1%)로 차이가 있었으나 통계적 의미는 없었다($P=0.095$). 이번 연구에서도 림프절 전이는 조기위암의 재발과 밀접한 관계가 있었다. 즉 전체 조기위암 환자 중 림프절 전이 1기의 경우 재발률이 3.3% (4/122명)인데 비해 2기 이상의 경우 재발률은 33.3% (4/12명), 림프절 전이 0기의 경우 재발률이 1.4% (11/760명)로 현격한 차이($P=0.002$)를 보이고 있어 조기위암군에서의 림프절 전이와 재발의 연관관계를 확인할 수 있었다.

조직학적 특성에서 두 군에서의 세포 아형과 분화도에서 유의미한 차이가 없었고 점막하층으로의 침윤도에서도 두 군 간의 차이는 없어($P=0.117$) 기존에 보고되었던 점막하층의 빈번한 침윤은 관찰되진 않았다.(14,15) 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.(11,12)

그러나 이와 같이 표층 팽창형군에서 림프절 전이율이 높고 점막하층 침윤도가 5 cm 이상에서는 더 높음에도 불구하고 생존율의 차이가 없었던 이유는 상피성장인자(epidermal growth factor, EGF)와 변형성장인자(transforming growth factor, TGF)의 낮은 발현으로 설명하고 있다.(16,17) 이 외에도 DNA ploidy와 위암성장 형태 사이의 연관성에 대한 연구에서는 표층팽창형군이 lower DNA ploidy가 훨씬 빈번하게 관찰된다고 보고하였다.(18) 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.(19)

표층팽창형군은 기존의 연구에서는 불명확한 경계로 인해 절제연이 부족해 다시 절제하는 경우가 많은 것으로 보고되었다.(14,15) 이번 연구에서도 절제연의 술중 동결절편 검사에서 종양세포가 관찰되었던 것은 표층 팽창형군에서 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 표층 팽창형군의 조직학적 병변의 경계가 육안적으로 관찰되는 경계와 다를 수 있다는 점을 보여 주고 있다.

결 론

기존 연구에 의하면 조기 위암 중 표층 팽창형군은 점막 하층까지의 빈번한 침범과 림프절 전이를 많이 하는 특성을 가진 것으로 알려져 있다.(13-15) 본 연구에서는 표층 팽창형군에서 점막하층으로의 침윤도가 일반형과 큰 차이를 보이지 않았지만, 빈번한 림프절 전이라는 면에서는 다른 연구와 마찬가지로 결과를 보였음을 알 수 있다. 또한 육안상 충분한 절제연을 확보했다고 하였음에도 불구하고 병리검사상 일반형에 비해 근위부 절제연의 확보는 더 작았다. 이렇게 조직학적으로 더 공격적인 모습을 보임에도 불구하고 표층 팽창형군의 5년 생존율과 재발률이 일반형과 별로 차이가 없다는 점은 주목할 만하고 그 이유 및 기전에 대하여

는 더욱 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 이번 연구에서는 표층 팽창형 조기위암의 발생빈도와 임상병리학적 특징들을 한 기관의 data를 중심으로 후향적으로 분석해보았다. 현재 표층 팽창형군을 포함하여 많은 논란이 되고 있는 조기위암의 절제범위에 대해서는 전향적 다기관 연구를 통하여 신뢰있는 결과를 도출해내는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 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* 1996;28:27-35.
- 2) Yasuda K, Inomata M, Fujii K, Shiraiishi N, Adachi Y, Kitano S. Superficially spreading cancer of the stomach. *Ann Surg Oncol* 2002;9:192-6.
- 3) Jung SJ, Kim BS, Oh ST, Yook JH, Choi WY, Lee CH. Characteristics of recurred early gastric cancer after gastric resection. *J Korean Surg Soc* 2003;65:13-7.
- 4) Borchard F. Classification of gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1990;37:223-32.
- 5) Kennedy BJ. Cure for early gastric cancer. *Cancer* 1993;72:3139-40.
- 6) Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-42.
- 7) 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* 2004;91:1197-201.
- 8) Yuasa N, Nimura Y. Survival after surgical treatment of early gastric cancer, surgical techniques, and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:286-93.
- 9) Ichiyoshi Y, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S, Yakeishi Y, Sugimachi K. Recurrence in early gastric cancer. *Surgery* 1990;107:489-95.
- 10) 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* 2004;10:737-40.
- 11) Hioki K, Nakane Y, Yamamoto M. Surgical strategy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:1330-4.
- 12) Kim DH, Song TJ, Kim SJ, Kim JS, Koo BH. Analysis of factors related lymph node metastasis in early gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2000;58:375-82.
- 13) Kitamura K, Yamaguchi T, Okamoto K, Nishida T, Takahashi T. Superficial spreading type of early gastric cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1834-7.
- 14) Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Imai S, Kanamori N, Suzuki T. Clinicopathological features of the superficial spreading type of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999;2:129-35.
- 15) Imai M, Kondo Y, Osawa S, Nishida Y, Okada K, Ishizu H et al. Clinicopathological characteristics of superficial spreading type early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2003;83:94-8.
- 16) 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* 1990;87:2434-43.
- 17) Sugiyama K, Yonemura Y, Miyazaki I. Immunohistochemical study of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma. *Cancer* 1989;63:1557-61.
- 18) Haraguchi M, Korenaga D, Kakeji Y, Orita H, Maehara Y, Sugimachi K. DNA ploidy is associated with growth potential in gastric carcinoma. *Cancer* 1991;68:2608-11.
- 19) Tomoda M, Maehara Y, Kakeji Y, Ohno S, Ichiyoshi Y, Sugimachi K. Intratumoral neovascularization and growth pattern in early gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:2340-6.