

근층 위암 세분류의 임상적 의미

한양대학교 의과대학 외과학교실, ¹해부병리학교실

김형주 · 권성준 · 한홍수¹ · 백승삼¹

목적: 일반적인 위암의 분류와 맞지 않게 고유근층까지 침범한 위암환자에서 몇몇 경우에는 조기위암의 그것과 유사하게 양호한 술 후 경과를 보이는 경우가 있다. 이에, 고유근층 침범도에 근거해서 고유근층 위선암으로 진단 받은 125예의 환자에 대한 후향적 분석을 시도하였다.

대상 및 방법: 125예의 고유근층 위암환자를 침윤도에 따라 세분류하여 전향적으로 임상병리학적 특징을 검토하고 222예의 점막하층 위암환자와 비교, 검토하였다. 각각의 환자에 대하여 100배 확대 시야에서 고유근층 내의 최대 심달도에 따라서 세분류하였다. 각 환자들은 심달도에 따라서 고유근층의 표층부 1/3까지만 침범한 경우를 mp1암, 그 이상으로 침범한 경우를 mp2암이라고 정의하였다.

결과: mp1암(n=50)인 환자는 mp2암(n=52)과 비교하여 림프절 전이율과 종양의 크기에서 통계적으로 유의하게 차이가 있었다(P=0.01, P=0.029). 5년 생존율에 있어서도 mp1암에서 mp2암에서보다 통계적으로 유의하게 양호하였다(95.3% vs. 77.6%, P=0.0282). 림프절 전이가 없는 고유근층암의 5년 생존율은 림프절 전이가 있는 경우보다 통계적으로 유의하게 양호하였다(93.3% vs. 78.2%, P=0.0192). 림프절 전이율에 있어서 mp1암은 점막하층암보다 유의하게 높았으나(42.5% vs 23%, P=0.006) 5년 생존율에 있어서는 통계적으로 차이가 없었다.

결론: mp1암과 mp2암 사이에는 명확한 임상적 차이를 보였다. 고유근층암을 침윤도에 따라 세분류하는 것은 좀 더 정확한 예후 예측을 가능하게 할 수 있을 것이며 동시에 적절한 치료 계획을 세울 수 있을 것이다. 특히 mp1암의 임상병리학적 특징과 치료성적이 점막하층암의 그것과 유사하므로 점막하층암 환자에게 시행되는 것과 유사한 치료를 시행할 수 있을 것이다.

중심 단어: 위암, 고유근층암, 침윤도, 세분류

서 론

위암에 있어서 종양의 침윤도는 림프절 전이여부, 원격장

기 전이여부와 함께 가장 중요한 예후 인자이며, 특히 점막과 점막하층에만 국한된 조기위암에 있어서는 매우 좋은 예후를 보인다. 이에 반해 고유근층을 침윤한 위암에서부터는 진행성위암으로 분류되며,⁽¹⁾ 종양의 침윤도에 대한 TNM 병기 분류상에서도 장막하층을 침윤한 경우와 함께 T2로 분류되고 있다. 그러나 같은 T2로 분류되고는 있지만 장막하층 침윤암과 비교하여 고유근층암은 보다 좋은 예후를 보이고,⁽²⁾ 이러한 종양의 침윤도는 림프절 전이여부와는 별개로 예후에 독립적인 영향을 미친다.^(3,4) 고유근층암의 5년 생존율이 점막하층암과 거의 유사하여 림프절 전이가 없는 고유근층암을 더 이상 진행성 위암이 아닌 조기위암으로 간주해야 한다고 주장하는 연구자들도 있다.^(5,6) 그러나 고유근층 내로의 종양세포의 침윤정도는 매우 다양하며, 같은 고유근층암 중에서도 침윤도에 따라 예후에 차이가 있다고 보고된 바도 있다.^(7,8) 이에 저자들은 고유근층암을 근층 내 침윤 정도에 따라 세분류하여 임상병리학적 특성을 비교, 근층 내 침윤도의 예후인자로서의 가치에 대해서 검토하였다.

방 법

1992년 7월부터 2003년 12월 사이에 한양대학교병원 외과에서 위암으로 수술 받은 환자 가운데 위벽 침윤 정도가 근층으로 확인된 125예를 연구대상으로 하였다. 이들의 조직 슬라이드를 병리와 전문의가 100배 확대시야에서 근층 내로의 최대 침윤정도를 다시 검토하여 근층의 표층부 1/3까지 침윤한 경우를 mp1암으로, 그 이상을 침윤한 경우를 mp2암으로 정의하였으며(Fig. 1) 양 군 사이의 임상병리학적 특성 및 생존율 차이의 통계적 유의성을 비교, 검토하였다. 또한 같은 기간 내 점막하층암으로 수술 받은 222예의 위암 환자를 비교군으로 설정하여 mp1암과 임상병리학적 특성 및 생존율 차이의 통계적 유의성을 비교, 검토하였다. 통계분석을 위하여 SPSS 12.0 for Windows program (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였고 종양의 침윤도 및 림프절 전이의 교차검정에는 independent T-test를, 각 군간의 누적생존율은 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였고 log rank test로 생존율간의 차이를 검증하였다. P value가 0.05 이하일 때 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

책임저자 : 권성준, 서울시 성동구 행당동 17번지
한양대학교 의과대학 외과학교실, 133-792
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224
E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr

접수일 : 2005년 3월 17일, 게재승인일 : 2005년 3월 29일

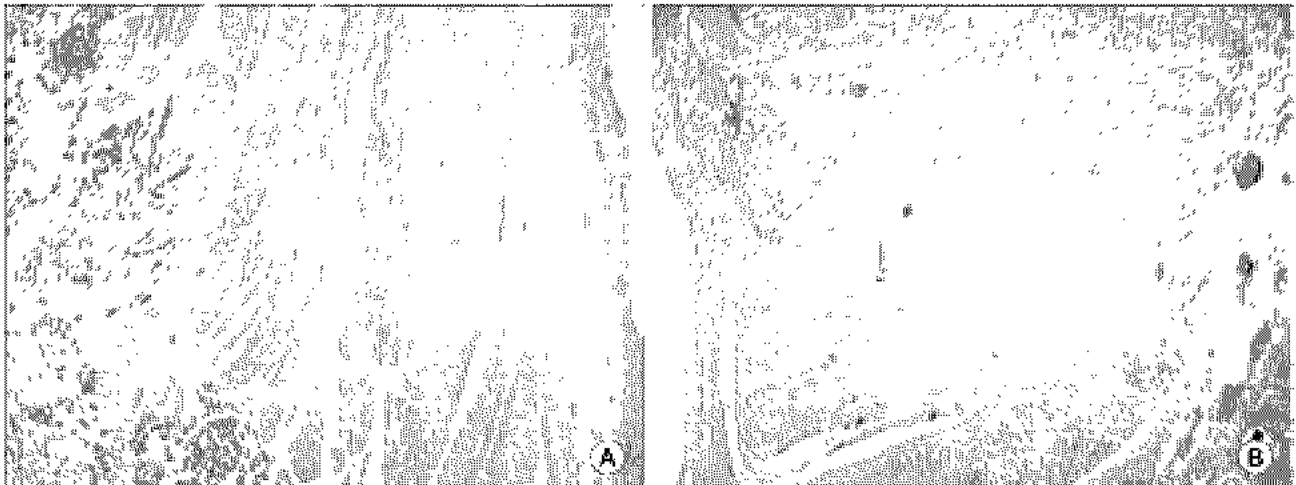


Fig. 1. mp gastric cancer patients were classified into 2 groups. (A: mp1) Tumor was limited to the first one third mp layers. (B: mp2) tumor had expanded beyond the first layer (H&E stain, ×100).

Table 1. Clinicopathological comparison between mp1 and mp2 gastric cancer

	mp1 (n=50)	mp1 (n=75)	P value
Sex			
Male	32	46	NS [‡]
Female	18	29	
Age (mean±SD, year)	55.3±10.9	54.2±12.1	NS
Tumor size(mean±SD,cm)	4.5±2.1	5.5±2.5	0.029
Histology			
Differentiated	25	27	NS
Undifferentiated	25	48	
Type of surgery			
STG*	39	62	NS
TG [†]	11	13	
Lymph node metastasis			
Negative	29	26	0.010
Positive	21	49	
No. of metastatic node (mean±SD)	2.4±4.1	3.1±4.3	NS
No. of dissected node (mean±SD)	39.8±18.3	39.2±15.1	NS
Lymphatic permeation			
Absent	21	22	NS
Present	29	53	
Vascular permeation			
Absent	45	73	NS
Present	4	2	

*STG = subtotal gastrectomy; [†] TG = total gastrectomy; [‡] NS = not significant.

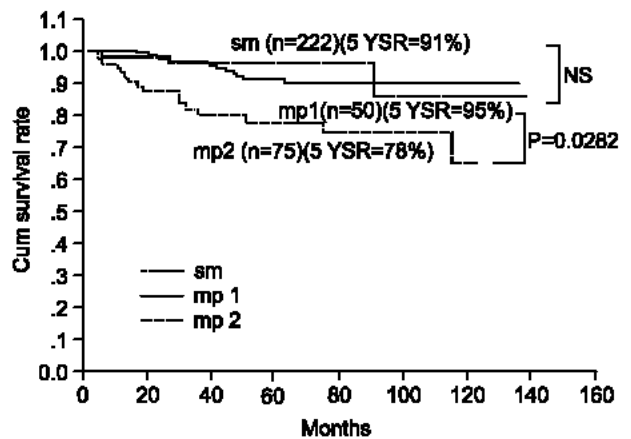


Fig. 2. Survival rates in sm, mp1, and mp2 gastric cancer (5 YSR = 5 year survival rate).

결 과

전체 125예의 중간 추적 기간은 43개월(범위: 5~145개월)이었다. mp2암은 mp1암과 비교하여 림프절 전이율이 높았고(Table 1)(65% vs. 42%, P=0.010), 종양의 크기가 컸다(5.5 cm vs. 4.5 cm, P=0.029). 5년 생존율은 mp1과 mp2가 95.3% 및 77.6%로 의미 있는 차이를 보였다(Fig. 2)(P= 0.0282). 고유 근층암 가운데 림프절 전이 여부에 따른 5년 생존율의 비교 분석결과 림프절 전이 음성(55예)에서 93.3%였고 전이 양성(70예)에서 78.2%였으며 이는 통계적으로 의미있는 차이를 보였다(Fig. 3)(P=0.0192). 점막하층암과 mp1암의 임상병리학적 인자의 비교 분석결과 mp1암은 림프절 전이 빈도는

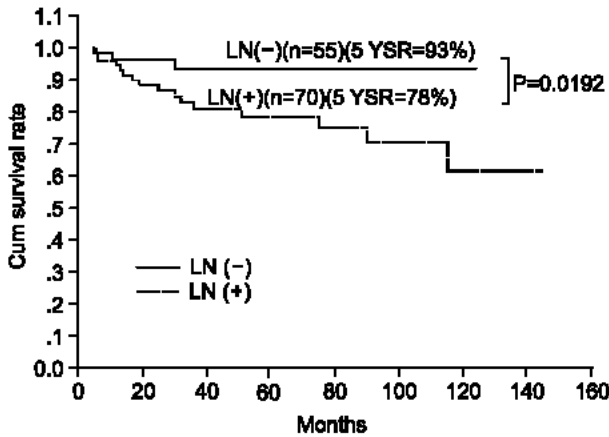


Fig. 3. Survival difference according to the nodal status in mp cancer (LN = lymph node metastasis, 5 YSR = 5 year survival rate).

Table 2. Clinicopathological comparison between sm and mp1 gastric cancer

	sm (n=222)	mp1 (n=50)	P value
Sex			
Male	150	32	NS [†]
Female	72	18	
Age (mean+SD)(year)	56.5+11.2	55.3+10.9	NS
Tumor size (mean+SD,cm)	4.0+2.3	4.5+2.1	NS
Histology			
Differentiated	124	25	NS
Undifferentiated	98	25	
Type of surgery			
STG*	192	39	NS
TG [†]	30	11	
Lymph node metastasis			
Negative	171	29	0.006
Positive	51	21	
No. of metastatic node (mean+SD)	0.9+2.5	2.4+4.1	0.001
No. of dissected node (mean+SD)	37.4+13.6	42.8+16.8	NS
Lymphatic permeation			
Absent	133	21	0.016
Present	86	29	
Vascular permeation			
Absent	205	45	NS
Present	16	5	

*STG = subtotal gastrectomy; [†]TG = total gastrectomy; [‡]NS = not significant.

42%로 점막하층암에서의 23%에 비하여 높았고(P=0.006) 전이된 림프절의 수도 2.4개로 점막하층암의 0.9개보다 많았으나(P=0.001), 두 군간에 다른 임상병리학적 인자의 분

Table 3. Multivariate survival analysis in mp gastric cancer

Factor	Significance	R.R.*	95% CI [†] for R.R.
Age	0.096	2.209	0.869 ~ 5.616
Sex	0.111	2.481	0.132 ~ 1.231
Nodal status	0.05	3.521	0.081 ~ 1.000
Depth of invasion (mp1/mp2)	0.108	2.801	0.102 ~ 1.253

*R.R. = risk of ratio; [†]CI = confidence interval for ratio of risk.

포는 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2). 또한 mp1암의 5년 생존율과 점막하층암의 5년 생존율(91.2%)은 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 다변량 생존분석결과에서 종양의 침윤도는 독립적인 예후 관련 인자는 아니었다(Table 3).

고 찰

본 연구의 대상기간 동안 위선암으로 진단받은 전체 1,436예 중 고유근층까지 침윤한 경우는 125예로 8.7%였으며 전체 고유근층암 환자의 5년 생존율은 84%였다. 고유근층암의 예후를 평가하는 데 있어서 Maehara 등(9)은 종양의 형태를 Borrmann형 또는 조기위암과 유사한 진행위암으로 구분하여 그 형태가 Borrmann형일 경우에는 예후가 나쁘고, 림프절 전이가 없는 고유근층암의 경우에는 그 예후가 점막하층까지 침범한 경우와 비슷하므로 종양의 형태 및 림프절 전이여부가 중요한 예후인자라고 보고한 반면, Takeuchi 등(10)은 고유근층암에서의 재발을 예측하는 데 있어서 림프절 전이여부가 가장 중요하며, 종양의 형태도 중요한 예후인자지만 재발 시기를 예측하는 데는 도움이 안된다고 하였다. 또한 Yokata 등(4)은 림프절 전이가 없는 고유근층암은 진행성 위암이 아닌 조기위암으로 간주해야 한다고 주장한 바 있다. 본 연구에서도 고유근층까지만 침범한 경우를 림프절에 전이된 경우와 전이되지 않은 경우로 나누어서 5년 생존율을 비교한 결과에서 림프절에 전이된 경우가 78.2%로 전이되지 않은 경우의 93.3%보다 통계적으로 유의하게 불량하였다. 또한 림프절 전이율에 있어서도 mp1암에서는 42%로 mp2암에서의 65%에 비해 유의하게 낮았다. 이는 같은 고유근층암이라도 림프절 전이가 동반되지 않고 침윤도가 낮은 경우는 조기위암에 준해서 근치적 절제술과 술 후 정기적 추적검사를 시행함을 조심스럽게 고려해 볼 수 있겠다.

위벽의 고유근층은 내측환층(inner circular layer)과 외측장층(outer longitudinal layer)으로 구분되며, 내측환층은 전 위벽에 고루 분포되어 있는데 반해 외측장층은 내측만큼 균질하지 못하고 주로 소만과 대만에 집중되어 있어 각기 독립된 조직이라고 할 수 있다.(11) 그러므로 표층, 곧 내측

환층까지만 침범한 경우와 비교해서 심층, 즉 외측장층까지 침범한 경우는 종양이 더욱 진행된 경우라고 할 수 있을 것이었다. Harrison 등(5)은 고유근층을 다시 내측환층과 외측장층을 구분하여 생존율을 비교하였으나 별 차이가 없었으므로 고유근층을 세분하는 것이 임상적 의미가 없으며, 대신 고유근층과 장막층간의 구역이 종양의 침윤에 있어서 muscularis externa의 역할과 매우 유사하며 고유근층의 직하부를 근육하층(submuscularis)으로 간주하자고 제의하기도 하였다. Ichiyoshi 등(7)과 Maehara 등(9)은 위암의 형태적 분류를 통해 고유근층암에서 종양의 증식능력을 예측할 수 있다고 하였다. 반면 Ishigami 등(12)은 고유근층을 세 층으로 구분하고 이를 토대로 침윤도에 따라서 고유근층암을 세분류하는 것은 종양의 호전성을 예측하는 데 종양의 크기만으로 평가하는 것보다 훨씬 효율적이며 고유근층을 세분하는 방법의 유용성에 대해서 역설한 바 있다.

본 연구에서도 고유근층 내의 세분된 양 군에 대한 비교에서 mp2암에서는 mp1암에서보다 통계적으로 유의하게 림프절 전이율이 높았으며 종양의 크기도 컸다. 5년 생존율도 mp2암에서 mp1암보다 통계적으로 유의하게 불량하였다. 반면 mp1암과 sm암의 비교에서는 mp1암에서 sm암보다 림프절 전이율이 높았고 절제된 림프절 중 전이 림프절의 개수도 많았으며, 위벽 내 림프관침범도 많았으나 5년 생존율에서는 mp1암과 sm암 사이에 의미있는 차이가 없었다. 이는 고유근층 내에서도 각 층간의 연속성과 층의 구분이 종양의 침윤에 영향을 미치는 인자일 수 있음을 나타낸다고 하겠다. 그러나 위 자체의 해부조직학적인 구조 이외에도 암자체의 생물학적 특성, 즉 조직 분화도와 유전자변이, 단백질 변이 등 종양의 침윤능력에 관여하는 여러 인자들이 종양의 침윤 및 전이에 영향을 미친다.(13) 이러한 종양의 특성을 복잡한 면역화학적 검사법을 동원하지 않고 좀더 간단하게 예측할 수 있는 방법으로써 고유근층을 좀더 세분하여 침윤도를 보는 것이 그들의 예후 판정에 도움이 될 것이다. 즉 mp1암은 mp2 암에 비해 종양이 좀 더 느리게 고유근층을 침윤한 경우로 그 생물학적 특성이 훨씬 양호할 것이라고 예측하여 추후 치료 방침을 결정하는데 도움이 될 수 있을 것이다.

결 론

mp1암과 mp2암의 임상병리학적 인자의 분포는 명확한 차이를 나타냈다. mp암의 침윤 정도에 따른 이와 같은 세분류는 이들 암의 보다 개별적인 예후 예측과 치료 계획 수립에 도움이 되겠다. 특히 mp1 위암의 경우 조기위암 특히 점막하층암의 예후와 유사하므로 mp암의 치료 계획 시

침윤 정도에 따른 세분류는 보다 합리적인 맞춤치료의 설정에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric cancer-2nd English edition-Response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma:clinical criteria. *Gastric Cancer* 2001;4:1-8.
2. Yoshikawa K, Maruyama K. Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer-with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J Clin Oncol* 1985;15:499-503.
3. Takeda J, Koufujii K, Tanaka T, Kodama I, Hashimoto K, Kakegawa T. Retrospective studies of gastric subserosal (ss) cancer in comparison to pm- and se-cancers. *Kurume Med J* 1992;39:83-87.
4. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, et al. Gastric cancer with invasion limited to the muscularis propria. *Int Surg* 1999;84:7-12.
5. Harrison J, Dean P, Zwaag RV, El-Zeky F, Wruble L. Adenocarcinoma of stomach with invasion limited to the muscularis propria. *Hum Pathol* 1991;22:111-117.
6. Lisborg P, Jatzko G, Denk H, Klimpfinger M, Stettner H. Long-term survival analysis of gastric cancer limited to the serosa. *Z Gastroenterol* 1997;35:663-668.
7. Ichiyoshi Y, Tomoda T, Tomisaki S, et al. Macroscopic appearance and biological character of gastric cancer invading the muscularis propria. *Hepatogastroenterology* 1996;43:553-559.
8. Boku T, Nakane Y, Komada H, et al. Prognostic factors of pm gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1991;92:17-23.
9. Maehara Y, Anai H, Moriguchi S, Watanabe A, Tsujikani S, Sugimachi K. Gastric carcinoma invading muscularis propria and macroscopic appearance. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:131-134.
10. Takeuchi H, Kakeji Y, Tokunaga E, Koga T, Maehara Y, Sugimachi K. Prediction of recurrence after curative resection of gastric carcinoma invading the muscularis propria: a multivariate analysis. *Gastric Cancer* 2000;3:28-32.
11. Gray H, Clemente C. *Anatomy of the human body*. 30th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985.
12. Ishigami S, Natsugo S, Miyazono F, et al. Clinical merit subdividing gastric cancer according to invasion of the muscularis propria. *Hepatogastroenterology* 2004;51:869-871.
13. Pan WS, Ishii H, Ebihara Y, Gobe G. Prognostic use of growth characteristics of early gastric cancer and expression patterns of apoptotic, cell proliferation, and cell adhesion proteins. *J Surg Oncol* 2003;82:104-110.

= Abstract =

Clinical Significance of Subdividing Gastric Cancer according to the Degree of Invasion of the Muscularis Propria

Hyoung-Ju Kim, M.D., Sung Joon Kwon, M.D., Hong Xiu Han, M.D.¹ and Seung Sam Paik, M.D.¹

Departments of Surgery and ¹Pathology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose: Some gastric cancer patients in whom the cancer has infiltrated up to the muscularis propria (mp) have a good postoperative course similar to that of early gastric cancer (EGC) patients (this does not match the general classification of gastric cancer). Therefore, we performed a retrospective analysis of 125 patients with mp gastric cancer based on the degree of mp invasion.

Materials and Methods: The clinicopathologic features of 125 cases of mp gastric cancer were subdivided according to depth of invasion, and were retrospectively reviewed and compared with the surgical features of 222 patients with gastric cancer invading the submucosa (sm). For each tumor, using the section that showed the greatest extent of invasion, we evaluated the degree of tumor invasion into the mp layer at a magnification of $\times 100$. The patients were classified into 2 groups: mp1, the tumor was limited to the first of the 3 mp layers, and mp2, the tumor had expanded beyond the first layer.

Results: Patients with mp1 (n=50) had a significantly lower incidence of lymph node metastasis, and a smaller tumor size than patients with mp2 (n=75) (P=0.01 and P=0.029, respectively). The 5-year survival rate of mp1 patients was significantly better than that of mp2 patients (95.3% vs. 77.6%, P=0.0282), but was similar to that (91.2%) of the 222 sm patients. The 5-year survival rate of mp patients without lymph node metastasis (n=55) was significantly better than that of those with lymph node metastasis (n=70) (93.3% vs. 78.2%, P=0.0192). Patients with mp1 had a significantly higher incidence of lymph node metastasis (42.5% vs 23%, P=0.006) than patients with sm.

Conclusion: There were clear differences in clinical features between the mp1 and the mp2 patients. Subdivision of mp gastric cancer according to the depth of invasion may enable a more precise prognosis and a more pertinent treatment plan for mp patients. In particular, as the clinicopathological findings and surgical outcomes for mp1 patients were akin to those of the sm patients, mp1 patients may require treatment analogous to that administered to patients with sm gastric cancer. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:101-105)

Key Words: Gastric cancer, Muscularis propria, Depth of invasion, Subdivision